



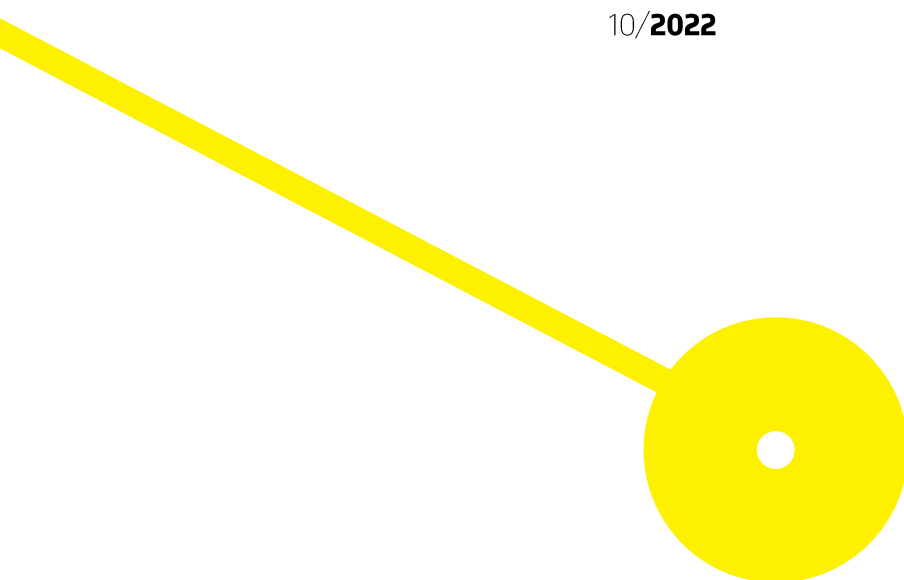
MESTRADO

Em Técnicas Avançadas de Imagem em Radiologia

A importância do estudo de perfusão em ressonância magnética na diferenciação entre progressão e pseudoprogressão tumoral em Glioblastomas

Marina Patrícia Prata Alves

10/2022





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**



**A importância do estudo de perfusão em ressonância magnética na diferenciação entre
progressão e pseudoprogessão tumoral em Glioblastomas**

Autor

Marina Patrícia Prata Alves

Orientador(es)

Orientador: Professor Doutor Nuno Adubeiro

Professor Adjunto/ Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Coorientador: Dr. Eduardo Ribeiro

Professor Adjunto/ Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Supervisor no Centro Hospitalar Universitário do Porto: Dr. Davide Freitas

Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica/ Centro Hospitalar Universitário do Porto

**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

À Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto, por proporcionar a concretização da presente dissertação.

Aos meus orientadores, Professor Nuno Adubeiro, Professor Eduardo Ribeiro e Professor Davide Freitas, pelo apoio e orientação científica prestados durante a execução da dissertação.

Ao Diretor do Departamento do Centro Imagiológico de Diagnóstico e Intervenção (CIDI) do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, médico Neurrorradiologista, Dr. João Xavier, por permitir acesso ao PACS para a realização da recolha de dados necessária para o desenvolvimento da presente dissertação.

À Dra. Cristina Ramos, médica Neurrorradiologista do Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António, especialista em Neurrorradiologia desde 2008 e Assistente Hospitalar Graduada desde 2017, pela sua disponibilidade e colaboração na realização deste estudo.

À Dra. Catarina Mendes Pinto, médica Neurrorradiologista do Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António, especialista em Neurrorradiologia desde 2021, pela sua disponibilidade e colaboração na realização deste estudo.

Aos meus colegas de mestrado, pelo alento, companheirismo e pela partilha de experiências profissionais.

Um agradecimento especial aos meus pais, irmãos e ao José, pela compreensão, paciência e apoio incondicional prestado durante todo o processo.

Resumo

O glioblastoma (GB) é o tumor cerebral maligno primário mais comum, com um nível de agressividade muito elevado. O follow-up pós-terapêutico é complexo, sendo a diferenciação entre progressão (PR) e pseudoprogessão (PSP) do tumor determinante na decisão clínica associada à continuidade da terapêutica subsequente. A ressonância magnética (RM) é um método imagiológico com elevada exatidão diagnóstica, desempenhando um papel essencial no estudo dos tumores cerebrais. As técnicas avançadas permitem potenciar o papel da RM na avaliação tumoral. A perfusão por RM permite avaliar a angiogénese e a vascularização tumoral. O contraste de suscetibilidade dinâmica (*Dynamic Susceptibility Contrast- DSC*) é uma das técnicas de perfusão por RM mais utilizadas, e baseia-se na perda de sinal induzida pela suscetibilidade em sequências ponderadas em T2*, resultante da passagem de um bólus de produto de contraste.

O objetivo deste estudo passa por aferir a relevância da perfusão por RM pela técnica DSC na avaliação da resposta terapêutica de GB. Para o efeito, foi realizado um estudo retrospectivo num equipamento 3 tesla, com 58 doentes com GB submetidos a terapia e que apresentassem alterações sugestivas de PR ou PSP tumoral, nos quais tenha sido realizada a sequência *Principles of Echo-Shifting with a Train of Observation* (PRESTO).

Para cada doente, foi delineada uma região de interesse (*Region of Interest-ROI*) no *hotspot* da lesão e outra na substância branca normal contralateral à lesão. Foi realizada a análise estatística das diferenças métricas entre PR e PSP, entre os dois modelos de pós-processamento utilizados, *Model Free* e função de entrada arterial (*Arterial Input Function- AIF*) manual, bem como entre as lesões e o tecido normal.

Verificou-se que existem diferenças significativas entre PR e PSP para as seguintes métricas: fluxo sanguíneo cerebral relativo (*Relative Cerebral Blood Flow- RCBF*) e volume sanguíneo cerebral relativo (*Relative Cerebral Blood Volume- RCBV*) da lesão, razão do RCBF e do RCBV para o *Model Free*; fluxo sanguíneo cerebral (*Cerebral Blood Flow- CBF*) e volume sanguíneo cerebral (*Cerebral Blood Volume- CBV*) da lesão, razão do CBF e do CBV, para o modelo AIF manual. O CBF da lesão utilizando o modelo AIF manual, obteve a melhor performance na diferenciação entre PR e PSP (*area under the curve* 98%), com uma acurácia de 95% utilizando um *cutoff* de 101,85 ml/100g/min.

Verificou-se que nos doentes com PR existiram diferenças significativas entre os modelos AIF manual e *Model Free* nas seguintes métricas: RCBF/CBF e RCBV/CBV da lesão, RCBF/CBF e RCBV/CBV do tecido normal, razão RCBF/CBF e razão RCBV/CBV; tempo de trânsito médio (*Mean Transit Time- MTT*) da lesão e do tecido normal; já para os doentes com PSP, verificou-se que apenas as métricas razão RCBF/CBF, razão RCBV/CBV, e o tempo até ao pico (*Time to Peak-TTP*) da lesão e do tecido normal não apresentam diferenças significativas entre os modelos. No que diz respeito a diferenças entre a lesão e o tecido normal, para os doentes com PR, utilizando o *Model Free*, obtiveram-se valores significativamente distintos para as métricas RCBF e RCBV. Para a AIF manual, verificaram-se diferenças entre as seguintes métricas: CBF, CBV e MTT. Já no caso dos doentes com PSP, apenas se obtiveram valores significativamente distintos para o TTP.

A utilização das métricas do *Model Free* RCBF e RCBV da lesão, da razão de RCBF e razão de RCBV, assim como as métricas do modelo AIF manual CBF e CBV da lesão, razão de CBF e razão de CBV poderão ser ferramentas de extrema importância no diagnóstico diferencial entre PR e PSP no estudo dos GB.

Palavras-chave: progressão tumoral; pseudoprogessão; volume sanguíneo cerebral; contraste de suscetibilidade dinâmica; fluxo sanguíneo cerebral

Abstract

Glioblastoma (GB) is the most common primary malignant brain tumour, with a very high level of aggressiveness. Post-therapeutic follow-up is complex, being a subsequent method between progression (PR) and pseudo-progression (P) of the tumour in the clinical decision associated with continuing therapy. Magnetic resonance imaging (MRI) is an imaging technique with high diagnostic accuracy, making it an essential method in the study of tumours. MRI perfusion allows the assessment of angiogenesis and tumour vascularization. Advanced techniques allow to enhance the role of MRI in tumour evaluation. MRI perfusion allows the assessment of angiogenesis and tumour vascularization. Dynamic susceptibility contrast (DSC) is one of the most used MRI perfusion techniques, and is based on the susceptibility-induced signal loss in T2*-weighted sequences resulting from the passage of a bolus of contrast.

The aim of this study is to assess the relevance of MRI perfusion using the DSC technique in assessing the therapeutic response of GB. For this purpose, a retrospective study was carried out, in a 3-tesla equipment, with 58 patients with GB who had undergone therapy, who presented alterations suggestive of tumoral PR or PSP and in which the Principles of Echo-Shifting with a Train of Observation (PRESTO) sequence was performed.

For each patient, a region of interest (ROI) was delineated in the hotspot of the tumour and another in the normal white matter contralateral to the lesion. A statistical analysis of the differences between the two post-processing models used, Model Free and manual arterial input function (AIF) was performed, as well as the function between lesions and normal tissue.

It was found that there are significant differences between PR and PSP for the following metrics: relative cerebral blood flow (RCBF) and relative cerebral blood volume (RCBV) of the lesion, RCBF and RCBV ratios for Model Free; cerebral blood flow (CBF) and cerebral blood volume (CBV) of the lesion, CBF and CBV ratios for the manual AIF model. The CBF of the lesion using the manual AIF model had the best performance in differentiating PR from PSP (area under the curve 98%), with an accuracy of 95% using a cutoff of 101.85 ml/100g/min.

It was found that in patients with PR there were significant differences between the manual AIF and Model Free models in the following metrics: lesion RCBF/CBF and RCBV/CBV, normal tissue RCBF/CBF and RCBV/CBV, RCBF/CBF ratio and RCBV/CBV ratio; mean transit time (MTT) of lesion and normal tissue; for patients with PSP, it was found that only the metrics RCBF/CBF ratio, RCBV/CBV ratio, and the time to peak (TTP) of the lesion and normal tissue did not show significant differences between the models. With regard to differences between the lesion and normal tissue, for patients with PR, using Model Free, significantly different values were obtained for the metrics RCBF and RCBV. For manual AIF, differences were found between the following metrics: CBF, CBV and MTT. In the case of patients with PSP, only significantly different values were obtained for TTP.

The use of the metrics RCBF and RCBV of the lesion, the RCBF ratio and, the RCBV ratio from the Model Free as well as the metrics CBF and CBV of the lesion, the CBF ratio and the CBV ratio from the manual AIF model could be extremely important tools in the differential diagnosis between PR and PSP in the study of GB.

Keywords: tumor progression; pseudoprogression; cerebral blood volume; dynamic susceptibility contrast; cerebral blood flow

Índice

Lista de Siglas e Abreviaturas.....	VII
Índice de Figuras.....	X
Índice de Tabelas.....	XI
Introdução.....	1
Parte I.....	4
1. Glioblastomas.....	5
1.1. Carcinoma cerebral- visão geral.....	5
1.2. Definição do Glioblastoma.....	5
1.3. Epidemiologia do Glioblastoma.....	5
1.4. Determinantes de risco associados ao Glioblastoma.....	6
1.5. Sintomas.....	6
1.6. Tratamento de Glioblastoma com radioterapia e quimioterapia.....	7
1.7. Avaliação da resposta terapêutica segundo critérios neuro-oncológicos.....	8
1.8. Métodos de Detecção, diagnóstico e análise do Glioblastoma.....	12
2. Imagem ponderada em perfusão: princípios básicos e tipos de aquisição.....	14
2.1. Princípios básicos de perfusão.....	14
2.2. Tipos de aquisição de Perfusão.....	14
2.3. Dynamic Susceptibility Contrast.....	16
2.3.1. Parâmetros Hemodinâmicos da perfusão por Dynamic Susceptibility Contrast.....	19
2.3.2. <i>Arterial Input Function</i>	21
2.3.2.1. Artéria de pequeno ou grande calibre.....	23
2.3.2.2. Global <i>versus</i> Local.....	24
2.3.2.3. Relação com a artéria.....	25
2.3.2.4. Ipsilateral <i>versus</i> contralateral.....	25
2.3.2.5. Medições de magnitude <i>versus</i> fase.....	26
2.3.2.6. Método manual <i>versus</i> automático.....	27
2.3.2.7. Sequências especializadas.....	28
2.3.3. Análise qualitativa da perfusão por Dynamic Susceptibility Contrast.....	29
2.3.4. Considerações técnicas da Imagem de Perfusão por <i>Dynamic Susceptibility Contrast</i>	31
2.3.5. Pós-Processamento no programa Intellispace da Philips.....	33
3. Ressonância Magnética no estudo dos Glioblastomas.....	34
3.1. Imagem ponderada em perfusão aplicada ao estudo de Glioblastoma.....	38

3.1.1. Progressão tumoral em Ressonância Magnética.....	41
3.1.2. Pseudoprogessão tumoral em Ressonância Magnética.....	43
3.1.3. Características comuns à progressão e à pseudoprogessão tumoral.....	44
Parte II.....	46
1. Objetivos.....	47
2. Participantes de métodos.....	48
2.1. Tipo de estudo.....	48
2.2. Participantes.....	48
2.3. Variáveis em estudo.....	48
2.4. Procedimentos do estudo.....	49
2.5. Equipamento e protocolo de aquisição.....	50
2.6. Análise de Imagem e pós-processamento.....	51
2.7. Tratamento Estatístico.....	54
3. Resultados.....	56
3.1. Caracterização da amostra.....	56
4. Discussão.....	61
Conclusão.....	69
Referências Bibliográficas.....	71
Anexos.....	81
Anexo I.....	82

Lista de Siglas e Abreviaturas

ACM- artéria cerebral média

ACI- artéria carótida interna

ADC- coeficiente de difusão aparente (*Apparent diffusion coefficient*)

AIF- função de entrada arterial (*Arterial Input Function*)

ASL- marcação de *spin* arterial (*Arterial Spin-Labeling*)

AUC- área sob a curva (*Area Under The Curve*)

BHE- barreira hematoencefálica

CBV- volume sanguíneo cerebral (*Cerebral Blood Volume*)

CBF- fluxo sanguíneo cerebral (*Cerebral Blood Flow*)

CHO- colina

CHUPorto- Centro Hospitalar Universitário do Porto

CR- creatina

DCE- estudo dinâmico com contraste (*Dynamic Contrast Enhanced*)

DSC- contraste de suscetibilidade dinâmica (*Dynamic Susceptibility Contrast*)

DTI- tensor de difusão (*Diffusion Tensor Imaging*)

DWI- imagem ponderada em difusão (*Diffusion Weighted Imaging*)

EPI- imagem eco-planar (*Echo-planar Imaging*)

EVP- efeito de volume parcial

FA- ângulo de rotação (*Flip -angle*)

FLAIR- *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

g-gramas

GB- glioblastoma

GD- gadolínio

GL- gliomas

GRE- gradiente eco

IR- *inversion-recovery*

IS- intensidade de sinal

Kg- quilogramas

LCR- líquido cefalorraquidiano

mFFE- *Multiecho Fast Field Echo*

ml- mililitros

ml/s- mililitros por segundo

min- minuto

mm²/s- milímetro ao quadrado por segundo
mmol/kg- milimol por kilograma
ms- milissegundos
MTT- tempo de trânsito médio (*Mean Transit Time*)
MRS- imagem ponderada em espectroscopia (*Magnetic Resonance Spectroscopy*)
NAA- N-acetilaspártato
NCCN- *National Comprehensive Cancer Network*
OMS- Organização Mundial de Saúde
PACS- sistema de comunicação e arquivo de imagens (*Picture archiving and communication system*)
PET- tomografia por emissão de pósitrons (*Positron Emission Tomography*)
PR- progressão
PRESTO- *Principles Of Echo Shifting With A Train Of Observations*
PSP- pseudoprogressão
PWI- imagem ponderada em perfusão (*Perfusion-weighted imaging*)
QT- quimioterapia
RCBV- volume sanguíneo cerebral relativo (*relative Cerebral Blood Volume*)
RCBF- fluxo sanguíneo cerebral relativo (*relative Cerebral Blood Flow*)
RANO- *Response Assessment in Neuro-Oncology*
RCR- relação contraste-ruído
RM- ressonância magnética
ROC- *receiver operating characteristic*
ROI- região de interesse (*Region Of Interest*)
RSR- relação sinal-ruído
RT- radioterapia
S- segundos
SAGE- *Spin-and Gradient-Echo Echo-planar Imaging*
SB- substância branca
SNC- sistema nervoso central
SE- *Spin-Echo*
SS- *Single-Shot*
SWI- *Susceptibility Weighted Imaging*
T- tesla
TC- tomografia computadorizada
TE- tempo de eco
T_{máx}- tempo máximo

TMZ- temozolomida

TR- tempo de repetição

TTP- tempo até ao pico (*Time To Peak*)

T1W- imagem ponderada em T1 (*T1 weighted image*)

T2W- imagem ponderada em T2 (*T2 weighted image*)

µm- picómetro

2D- bidimensional

3D- tridimensional

Índice de Figuras

Figura 1– Diretrizes de prática clínica da National Comprehensive Cancer Network em oncologia para cânceros do sistema nervoso central: Gliomas Anaplásicos/Glioblastoma.....	8
Figura 2– Exemplos de doença mensurável e não mensurável, de acordo com os critérios <i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i> (RANO).....	9
Figura 3– Exemplo de caso de pseudoprogressão que regrediu após 6 meses de tratamento.....	12
Figura 4 – Representação gráfica das curvas de concentração-tempo e de intensidade de sinal-tempo do estudo de perfusão.....	17
Figura 5– Representação esquemática da curva de intensidade de sinal-tempo do contraste de suscetibilidade dinâmica.....	21
Figura 6– Função de entrada arterial de dados <i>in vivo</i>	22
Figura 7– Locais típicos e possíveis para a medição da função de entrada arterial.....	23
Figura 8– Análise qualitativa da técnica de contraste de suscetibilidade dinâmica.....	30
Figura 9– Exemplo de uma inspeção visual da imagem de perfusão por contraste de suscetibilidade dinâmica e da respetiva curva de intensidade de sinal-tempo.....	31
Figura 10– Exemplo de caso clínico com as sequências standard recomendadas no estudo de tumores cerebrais por RM, pelo <i>International Standardized Brain Tumor Imaging Protocol</i>	36
Figura 11– Características típicas de Glioma de alto grau.....	38
Figura 12– Imagem ponderada em perfusão por contraste de suscetibilidade dinâmica.....	39
Figura 13– Exemplo de aplicação do estudo de perfusão cerebral em doentes com Glioblastoma	40
Figura 14– Glioblastoma– verdadeira progressão	42
Figura 15– Exemplo de descritores qualitativos padrão de realce induzidos pela terapêutica	43
Figura 16– Glioblastoma–Pseudoprogressão.....	44
Figura 17– Características de imagem do componente sem realce de tumores gliais.....	45
Figura 18– Exemplo do método de seleção da função da entrada arterial manual utilizada no pós-processamento do presente trabalho.....	52
Figura 19– Método de delimitação da região de interesse de um doente com progressão, no presente estudo, com o <i>Model Free</i>	53
Figura 20– Método de delimitação da região de interesse de um doente com pseudoprogressão, no presente estudo, com a AIF manual.....	54
Figura 21– Diagrama de caixa relativo à distribuição dos valores da métrica CBF lesão.....	60

Índice de Tabelas

Tabela 1- Critérios de avaliação da resposta de um doente com glioma de alto grau tendo por base imagens de ressonância magnética e fatores clínicos.....	11
Tabela 2- Diferentes técnicas de estudo de perfusão por ressonância magnética.....	15
Tabela 3- Aspectos técnicos do estudo de perfusão por contraste de suscetibilidade dinâmica.....	18
Tabela 4- Parâmetros de sequência utilizados comumente em estudo de perfusão cerebral pelo método de contraste de suscetibilidade dinâmica.....	32
Tabela 5- Protocolo <i>standard</i> recomendado pelo <i>International Standardized Brain Tumor Imaging Protocol</i> , para estudo de tumores cerebrais em ressonância magnética de 1.5 e 3 Tesla.....	35
Tabela 6- Sequências do protocolo de rotina do estudo de tumores cerebrais no Centro Hospitalar do Porto.....	50
Tabela 7- Parâmetros técnicos da sequência <i>principles of echo shifting with a train of observations</i> (PRESTO) utilizada no estudo de tumores cerebrais no Centro Hospitalar do Porto.....	51
Tabela 8- Valores de mediana e intervalo interquartil das diferentes métricas analisadas, em função do modelo de pós-processamento utilizado e para doentes com progressão tumoral e pseudoprogressão...	56
Tabela 9- Resultados das diferenças dos valores das diferentes métricas analisadas, entre os dois modelos de pós-processamento utilizados (<i>Model Free</i> e o AIF manual) para a lesão e tecido normal.....	57
Tabela 10- Resultados das diferenças dos valores das métricas analisadas entre o tecido normal e a lesão, para os dois modelos de pós-processamento utilizados (<i>Model Free</i> e a AIF manual).....	58
Tabela 11- Resultados dos valores de corte, sensibilidade, especificidade e acurácia das métricas analisadas, para ambos os modelos de pós-processamento (<i>Model Free</i> e AIF manual).....	59

Introdução

O glioblastoma (GB) é o tumor cerebral maligno primário mais comum e agressivo em adultos, abrangendo 16% de todas as neoplasias cerebrais primárias e do sistema nervoso central (SNC)(1). A Ressonância Magnética (RM) convencional fornece os detalhes anatômicos e estruturais das lesões no neuroeixo(2). Esta é uma modalidade de imagem essencial no estudo de tumores cerebrais e é utilizada comumente para auxiliar no diagnóstico e seguimento de GB(3,4). Contudo, apesar de a RM convencional ser amplamente disponível e utilizada e de apresentar uma elevada resolução espacial e de contraste(5), a sua especificidade é limitada(2) porque carece de informação das características funcionais do tecido, como da perfusão ou do metabolismo(5). Apesar das constantes melhorias na resolução de contraste, intensidades de campo magnético mais elevadas e agentes de contraste aprimorados, ainda se verifica a limitação da caracterização do tecido aquando da utilização de aquisições de imagens convencionais(2).

De forma a contornar esta limitação, tem-se verificado que na última década são cada vez mais utilizadas técnicas avançadas de RM para caracterizar o GB(2,3,6,7). Isso inclui técnicas de RM multiparamétricas, como a imagem ponderada em perfusão (*Perfusion-weighted imaging- PWI*), imagem por tensor de difusão (*Diffusion Tensor Imaging- DTI*)(3), imagem ponderada em difusão (*Diffusion-weighted imaging- DWI*), e a espectroscopia por RM (*Magnetic Resonance Spectroscopy- MRS*)(2,3). Têm havido esforços significativos para implementar estas modalidades avançadas de imagem em fluxos de trabalho clínicos aprimorados e abordagens de terapia personalizadas(3). Estas técnicas fornecem informação qualitativa, disponibilizando informações sobre a celularidade do tumor, proliferação, vascularização, permeabilidade do vaso e renovação da membrana celular. Sendo que a DWI nos dá informações sobre a celularidade e o movimento da água, a PWI sobre a angiogénese e a vascularização e a MRS sobre a composição de vários metabolitos no interior do tecido. As técnicas avançadas de imagem em RM permitem a quantificação de uma série de propriedades biofísicas do tecido cerebral *in vivo*, possibilitando uma melhor caracterização das mudanças regionais no ambiente microestrutural do tecido(2). Estudos demonstram que a combinação destas técnicas podem ajudar a melhorar a diferenciação de lesões neoplásicas de não neoplásicas(8), na classificação de tumores cerebrais(9) e na diferenciação de pseudoprogessão (PSP) da verdadeira progressão (PR) do GB(10).

As técnicas PWI são bastante promissoras para diferenciar PR de PSP (11), especialmente o contraste de suscetibilidade dinâmica (*Dynamic Susceptibility Contrast- DSC*) porque permite estimar a densidade tecidual microvascular através da medição do volume sanguíneo cerebral (*Cerebral Blood Volume- CBV*) ou do fluxo sanguíneo cerebral (*Cerebral Blood Flow- CBF*)(11,12). O DSC apresenta um elevado potencial para o diagnóstico e caracterização de tumores cerebrais devido à sua alta capacidade em caracterizar a vascularização do tumor(11). Os GB exibem marcada proliferação microvascular e angiogénese

proeminente(13,14), enquanto áreas de PSP são caracterizadas por lesões de pequenos vasos e isquemia(15).

A PR tumoral é um termo amplamente utilizado em referência a alterações fenotípicas numa lesão neoplásica já formada, representando a tendência natural dos tumores se tornarem mais agressivos ou malignos com o tempo(16). A PR está associada normalmente, a nível imagiológico, a um aumento do realce da lesão pós-contraste na RM(6,17,18), a um aumento significativo nas lesões sem realce em T2W/FLAIR, a alteração da intensidade de sinal (IS) da cavidade de ressecção do tumor nas imagens T2W/FLAIR(19), ao aparecimento de novas lesões(17,18), e edema vasogénico e infiltração tumoral nas imagens T2W/FLAIR ao redor da lesão com realce de contraste(17). Por outro lado, a PSP está relacionada com as alterações provocadas pela terapêutica estabelecida para o doente e não ao avanço da patologia, sendo de realçar que esta tem associado a nível imagiológico um possível aumento do realce de contraste e/ou edema na RM, que se estabiliza ou resolve sem mudanças na terapêutica(20). Como a PSP pode mimetizar uma PR, é fundamental estabelecer a diferenciação entre elas, pois a correta distinção permite verificar se a terapêutica aplicada está a ser a adequada ou se existe a necessidade de a alterar por não estar a ser eficaz(21). Esta distinção é importante pois se se estabelecer um diagnóstico errado de PR tumoral, quando na verdade se trata de uma PSP, pode-se suspender ou alterar uma terapêutica que estaria a ser eficaz(6).

Independentemente das modalidades de imagem avançadas utilizadas e do tratamento multidisciplinar ideal, a grande maioria dos doentes com GB apresentam PR tumoral com uma mortalidade quase universal(1). Contudo a avaliação do tratamento de doentes com GB é importante para auxiliar nas decisões clínicas(6).

A perfusão por RM pode ser um elemento chave para esta diferenciação entre PR e PSP(6) podendo, desta forma, evitar que o doente tenha que ser submetido a nova biópsia ou nova intervenção cirúrgica, que são procedimentos invasivos e dolorosos(2,22).

Com este trabalho, pretende-se avaliar o contributo da técnica de perfusão cerebral por RM através do DSC na diferenciação de PR de PSP em doentes com GB, em exames realizados num equipamento de RM de 3 Tesla (T) de campo magnético.

Os objetivos específicos do trabalho são os seguintes: indicar as principais características do GB; apresentar os aspetos técnicos básicos de perfusão por RM, especificamente do DSC; demonstrar a importância da diferenciação entre PR e PSP tumoral nos GB, avaliar a performance diagnóstica das métricas da perfusão DSC na diferenciação entre PR e PSP, e avaliar diferenças entre modelos de pós-processamento de imagem.

Este trabalho surge como tese final de Mestrado, no âmbito do Mestrado em Técnicas Avançadas de Imagem em Radiologia, pela Escola Superior de Saúde do Porto do Instituto Politécnico do Porto, que se

intitula "A importância do estudo de perfusão em ressonância magnética na diferenciação entre progressão e pseudoprogressão tumoral em Glioblastomas".

Em termos estruturais, o trabalho de investigação encontra-se dividido em duas partes:

Na Parte I é realizada uma revisão bibliográfica da temática em estudo, estando subdividida em 3 capítulos: no capítulo 1 são abordados os dados epidemiológicos, métodos de deteção, sintomas e terapêutica do GB, bem como a definição de PR e PSP; no capítulo 2 são fornecidos conteúdos relativos a princípios básicos da imagem ponderada em perfusão; e o capítulo 3 versa sobre a importância da RM e da imagem ponderada em perfusão aplicada ao GB e neste é também realizada uma revisão sobre o estado da arte da aplicação da perfusão cerebral por RM, ao estudo de GB e na diferenciação de PR de PSP.

Na parte II é exposto o trabalho de investigação desenvolvido. No capítulo 1 são apresentados os objetivos do trabalho, no capítulo 2 é indicada a metodologia global utilizada e no capítulo 3 são apresentados os resultados relativos aos trabalhos realizados. No capítulo 4 é realizada uma discussão integrada, considerando os resultados de trabalhos efetuados. Por fim, é apresentada uma conclusão final do trabalho onde são sumarizadas as principais descobertas e são efetuadas sugestões para o desenvolvimento de trabalhos futuros, sobre a utilização de perfusão cerebral por RM aplicada aos GB, nomeadamente no auxílio e potencialidades que esta pode ter na diferenciação de PR de PSP.

Com o presente trabalho, pretende-se aprofundar e alargar os conhecimentos em relação à temática em estudo, aferindo o potencial que a técnica de perfusão cerebral por RM tem no estudo do GB.

Parte I

1. Glioblastomas

1.1. Carcinoma cerebral- visão geral

Um tumor cerebral é uma massa anormal de tecido em que as células crescem e se multiplicam de forma descontrolada. A Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu um sistema de classificação para indicar a malignidade ou benignidade de um tumor cerebral, com base nas suas características histológicas ao microscópio, como celularidade, atividade mitótica, pleomorfismo, necrose e neoangiogénese(14,23). A classificação divide os tumores em dois tipos, os de baixo e alto grau, sendo que em cada um deles pode ser subcategorizado(23).

1.2. Definição do Glioblastoma

Os tumores gliais do SNC, denominados por gliomas (GL), são classificados pela OMS em quatro graus, sendo os GL de grau I e II considerados de baixo grau e os de grau III e IV de alto grau. Os GB são tumores gliais de grau IV(24,25). O GB é um tumor maligno e agressivo, constituindo o tumor cerebral primário maligno mais comum(13,14,23). Este apresenta características histopatológicas definidoras como a necrose e a proliferação endotelial, resultando na atribuição do grau IV no sistema de classificação da OMS, o mais elevado nesta classificação de tumores cerebrais, que define os graus por nível crescente de agressividade e características histológicas(13,14,24). Este tumor é altamente agressivo e difusamente invasivo no parênquima cerebral saudável, com taxas de sobrevivência muito reduzidas, apesar dos constantes esforços na investigação de terapias mais eficazes(25). O GB desenvolve-se de forma rápida(23) e apresenta taxas de sobrevida média de cerca de 12-15 meses após o seu diagnóstico(1,22,26). Este é amplamente resistente à terapia e tem um mau prognóstico associado, em que a PR tumoral é inevitável(6,27-29). O GB pode ser classificado como primário ou secundário. O GB primário ocorre sem evidência de um precursor menos maligno, enquanto o GB secundário ocorre quando um GL de baixo grau (graus I e II pela OMS) evolui para grau IV, o que constitui uma minoria dos casos(13,14) (26).

1.3. Epidemiologia do Glioblastoma

Os GB e são responsáveis por aproximadamente 45.6% de todos os tumores cerebrais primários malignos (14), com uma taxa de incidência de 5-7 casos por 100.000 indivíduos/ano(13). Estes podem surgir em qualquer idade, no entanto, ocorrem habitualmente após os 40 anos, com um pico de incidência entre os 55 e os 85 anos, representando, desta forma, o segundo tipo mais comum de neoplasia intracraniana em adultos com idade superior a 55 anos(23,30), sendo que o pico diminui após os 85

anos(1). O GB é incomum em crianças(1,31). A idade ao diagnóstico tende a ser maior para o GB primário (idade média de 55 anos)(31) do que para GB secundário (idade média de 40 anos)(26). Há uma ligeira preponderância masculina, com uma proporção M:F de 3:2. Os caucasianos são afetados com maior frequência do que outras etnias(30).

1.4. Determinantes de risco associados ao Glioblastoma

Os esforços para identificar associações específicas do GB com a exposição ambiental e ocupacional têm sido inconclusivos(30). O GB apresenta-se raramente relacionado com a exposição prévia à radiação, denominado como GB induzido por radiação(30,32), que é observado, normalmente, anos após a radiação terapêutica indicada para outro tumor ou condição(30). Outras exposições, como por exemplo, a telefones e telemóveis, vírus (citomegalo-vírus) e predisposições da linha germinativa continuam a ser exploradas, mas não foram ainda claramente estabelecidas como fatores causais(23).

Um pequeno subconjunto, de menos de 1% dos GB, está associado a doenças genéticas específicas e síndromes tumorais hereditárias raras, incluindo neurofibromatose tipos 1 e 2, mutação do gene p53, síndrome de *Turcot* e síndrome de *Li-Fraumeni*, geralmente secundária ao diagnóstico de GL grau II ou III da OMS(14,30).

1.5. Sintomas

A apresentação clínica de um doente com GB recém-diagnosticado pode variar muito, dependendo essencialmente do tamanho, da localização e da função das estruturas cerebrais envolvidas pelo tumor(30). Este localiza-se, comumente, na substância branca (SB) subcortical e na substância cinzenta, mais profunda, dos hemisférios cerebrais. Num estudo realizado com 987 doentes com GB no Hospital Universitário de Zurique, verificaram que os locais mais frequentemente afetados foram o lobo temporal (em 31% dos casos), o lobo parietal (em 24%), o lobo frontal (em 23%) e o lobo occipital (em 16%)(23).

Até 25% dos doentes apresentam convulsões como sintoma evidente, podendo ocorrer numa fase posterior da doença em até 50% dos doentes(30). Quase metade de todos os doentes são diagnosticados após uma convulsão inicial. Outros sintomas comuns incluem alterações comportamentais e neurocognitivas, náuseas, vômitos e, ocasionalmente, fortes dores de cabeça pulsáteis(23). Os tumores em certas áreas causam sintomas óbvios como fraqueza persistente, dormência, perda de visão ou alteração da linguagem, sendo que os GB com estes sintomas revelam, geralmente, um tamanho tumoral menor na imagem. Os tumores que se encontram localizados no lobo frontal, lobo temporal ou no corpo

caloso tendem a ser maiores e podem resultar em sintomas mais subtis, como disfunção executiva, transtornos de humor, fadiga e transtornos leves de memória(32). As dores de cabeça como sintoma inicial são comuns e estão, normalmente, associadas a um efeito de massa significativo, seja diretamente por parte do tumor ou através da obstrução do sistema ventricular, que causa aumento da pressão intracraniana(23,32).

1.6. Tratamento de Glioblastoma com radioterapia e quimioterapia

A base de evidências para a terapia padrão para GB é bastante heterogénea, com vários níveis de clareza aplicados para diferentes modalidades de tratamento(32). O tratamento padrão atual consiste na resseção cirúrgica, seguida de radioterapia (RT) e quimioterapia (QT) concomitante com temozolamida (TMZ) e, em seguida, TMZ adjuvante(1,30,32,33). A resseção cirúrgica completa no GB é de difícil alcance porque estes tumores são frequentemente invasivos e estão geralmente em áreas do cérebro que abrangem zonas que controlam a fala, a função motora e os sentidos. Como a resseção tumoral do tumor primário está associada a um alto grau de invasão, esta não é considerada curativa, pois as células tumorais infiltrativas permanecem no cérebro circundante, podendo levar à PR da doença. No entanto, é de realçar a importância da resseção cirúrgica agressiva, quando possível, uma vez que se observam melhores resultados nos doentes com maior extensão de resseção(30).

Independentemente do tratamento multidisciplinar ideal que é o referido anteriormente, constata-se que a maioria dos doentes apresentam PR tumoral com mortalidade quase universal e uma sobrevida média inferior a 15 meses. A adição de *bevacizumab* ao tratamento padrão com TMZ não aumenta a sobrevida global do doente, mas permite melhorar a sobrevida livre de PR(1).

Apesar do elevado número de ensaios clínicos realizados, a identificação de terapias eficazes é complexa devido ao viés de seleção, à amostra reduzida e à heterogeneidade da doença. O tratamento de tumores com TMZ representou um grande avanço na terapêutica do GB e deve ser considerada para doentes com GB recém-diagnosticado sem contraindicações. Sendo uma doença de mau prognóstico, o seu tratamento deve ir além da tentativa de melhoria da sobrevida procurando, também, preservar ou mesmo melhorar a qualidade de vida do doente(1).

A figura 1 representa um exemplo de esquema modelo para o tratamento de GB, baseado nas diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

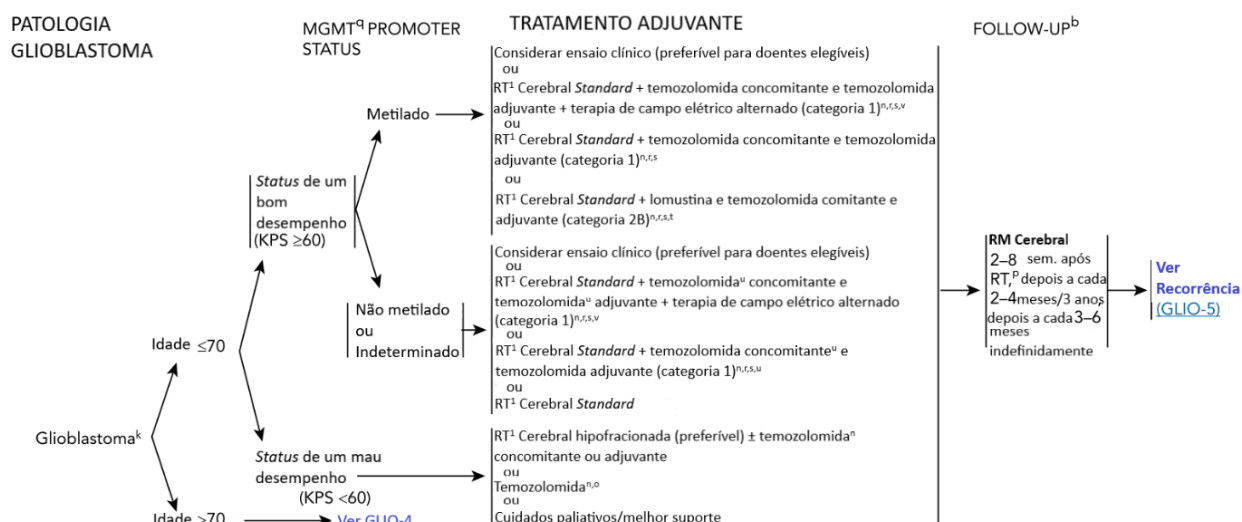


Figura 1- Diretrizes de prática clínica da *National Comprehensive Cancer Network* em oncologia para câncros do sistema nervoso central: Gliomas Anaplásicos/Glioblastoma. Versão 2.2020. NCCN. Adaptado de(26).

1.7. Avaliação da resposta terapêutica segundo critérios neuro-oncológicos

Os critérios de Macdonald foram publicados originalmente em 1990 (34), constituindo o primeiro instrumento objetivo para a avaliação radiológica da resposta ao tratamento em GL de alto grau. Basearam-se sobretudo, na avaliação do realce tumoral por Tomografia Computadorizada (TC), incluindo ainda, informações sobre a utilização de esteroides e achados neurológicos(34). Nas décadas subsequentes, a RM acrescentou informações fundamentais sobre o componente tumoral sem realce, representado nas sequências ponderadas em T2 FLAIR (*T2weighted image-T2W/Fluid Attenuated Inversion Recovery*), tornando-se a técnica de neuroimagem padrão para avaliar a resposta ao tratamento do GL de alto grau, conforme atualizado pelo mesmo grupo em 2010, ano em que publicaram a avaliação da resposta terapêutica segundo critérios neuro-oncológicos (RANO - *Response Assessment in Neuro-Oncology*). A principal diferença nos critérios RANO é que o realce do contraste não constitui o único marcador de viabilidade tumoral e que pode representar alterações pós-terapêuticas, em vez de tecido neoplásico. Os critérios RANO defendem a padronização das definições de imagem para que a avaliação da carga tumoral possa ser precisa e reproduzível(17,18).

Conforme apresentado na figura 2, os critérios RANO definem doença mensurável como lesões bidimensionais, com realce de contraste com margens claramente definidas, com dois diâmetros perpendiculares de pelo menos 10mm, visíveis em cortes axiais de ≥2mm. A doença não mensurável define-se como lesões mensuráveis unidimensionais, massas com margens que não são claramente definidas, o que se verifica habitualmente nas margens cirúrgicas, ou lesões com diâmetros perpendiculares máximos de 10mm.

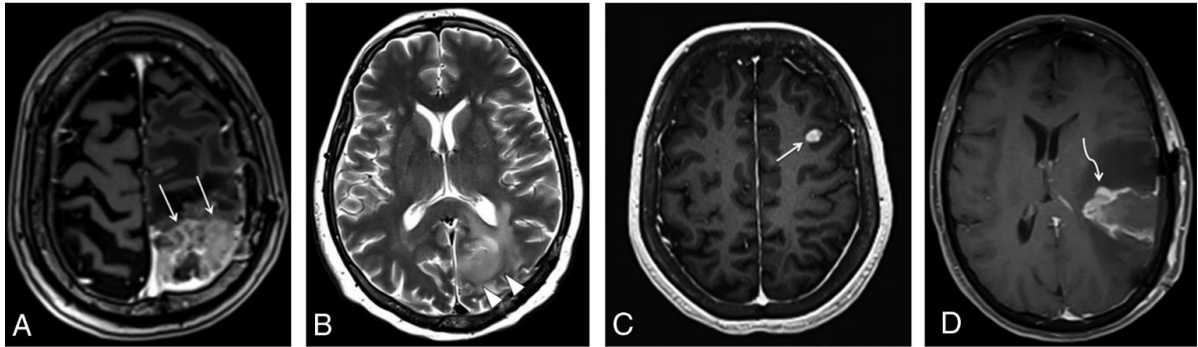


Figura 2- Exemplos de doença mensurável e não mensurável, de acordo com os critérios *Response Assessment in Neuro-Oncology* (RANO). (A) Imagem axial ponderada em T1 (T1W) com contraste mostra lesão com realce heterogêneo no lobo parietal esquerdo (setas), correspondendo a glioblastoma (GB) recorrente, com ambas as medidas perpendiculares de $>10\text{mm}$, representando doença mensurável. Os exemplos mais comuns de doença não mensurável são representados na imagem axial ponderada em T2 (B), mostrando uma lesão infiltrativa hiperintensa na região parieto-occipital esquerda (pontas de seta) num doente com astrocitoma anaplásico. A imagem axial T1W com contraste (C) mostra um nódulo de realce subcortical representando um GB recorrente (seta), em que os diâmetros perpendiculares são $<10\text{mm}$. A imagem axial T1W com contraste (D) mostra um tumor residual na cavidade de ressecção de um GB parcialmente ressecado (seta curva), que tem margens mal definidas. Adaptado de(17).

As lesões hiperintensas nas imagens T2W/FLAIR também são consideradas não mensuráveis e representam geralmente as características de imagem comum de tumores de baixo grau, pelo que se deve determinar a soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares dessas lesões. As lesões maiores são preferidas, mas também deve ser dada ênfase às lesões que permitem medições reprodutíveis. Na avaliação de *follow-up*, a resposta de um doente com GL de alto grau é classificada em 4 categorias: doença progressiva, resposta parcial, resposta completa e doença estável, sendo que cada uma destas categorias está apresentada de forma resumida na tabela 1(17,18).

Resposta	Critérios
Resposta Completa	Requer: <ul style="list-style-type: none"> · Desaparecimento completo de todas as áreas de realce de contraste, mensuráveis e não mensuráveis mantidas por pelo menos 4 semanas; · Sem lesões novas; · Lesões sem realce de contraste, em T1W pós-contraste, estáveis ou melhoradas (T2W/FLAIR); · Doentes não devem estar medicados com corticosteroides (ou apenas em doses fisiológicas de reposição) e estáveis ou clinicamente melhorados; · Apenas doentes com doença não mensurável podem ter uma resposta incompleta; · A melhor resposta possível é a doença estável
	Requer: <ul style="list-style-type: none"> · Redução de 50% em comparação com a linha de base na soma de produtos de diâmetros perpendiculares de todas as lesões de realce mensuráveis mantidas por pelo menos 4 semanas;

<p>Resposta Parcial</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Sem PR de doença não mensurável; · Sem novas lesões; · Lesões sem realce de contraste, em T1W pós-contraste, estáveis ou melhoradas (T2W/FLAIR) com a mesma dose ou menor de corticosteroides em comparação com a aquisição inicial; · A dose de corticosteroides no momento da avaliação do exame não deve ser maior do que a dose no momento do exame inicial e estável ou clinicamente melhorada; · Os doentes com doença não mensurável apenas não podem ter uma resposta parcial; · A melhor resposta possível é a doença estável
<p>Doença estável</p>	<p>Requer:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Não se qualifica para resposta completa, resposta parcial ou PR; · Lesões sem realce de contraste, em T1W pós-contraste, estáveis (T2W/FLAIR) com a mesma ou menor dose de corticosteroides em comparação com a varredura inicial; · Caso a dose de corticosteroide tenha sido aumentada para novos sintomas e sinais, sem confirmação da PR da doença em neuroimagem, e a imagem de acompanhamento subsequente mostrar que esse aumento de corticosteroides foi necessário devido à PR da doença, o último exame considerado para mostrar doença estável será o exame obtido quando a dose de corticosteroide foi equivalente à dose inicial
<p>Doença Progressiva (≥ 12 semanas após terminar a RT)</p>	<p>Definida por qualquer um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Aumento de 25% na soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares de aumento das lesões, em comparação com a menor medida do tumor obtida na linha de base (se não houver diminuição) ou melhor resposta em doses estáveis ou crescentes de corticosteroides; · Aumento significativo na lesão sem realce de contraste, em T1W pós-contraste, em T2W/FLAIR em doses estáveis ou crescentes de corticosteroides, em comparação com a aquisição inicial ou melhor resposta após o início da terapia não causada por eventos comórbidos (por exemplo, RT, desmielinização, lesão isquémica, infecção, convulsões, alterações pós-operatórias ou outros efeitos do tratamento); · Qualquer nova lesão; · Deterioração clínica clara não atribuível a outras causas além do tumor (por exemplo, convulsões, efeitos adversos de medicamentos, complicações da terapia, eventos cerebrovasculares, infecção...) ou alterações na dose de corticosteroides; · Falta de retorno para avaliação devido a morte ou deterioração do estado; · PR clara de doença não mensurável

Tabela 1– Critérios de avaliação da resposta de um doente com glioma de alto grau tendo por base imagens de ressonância magnética e fatores clínicos. Adaptado de(17). Abreviaturas: T1W, imagem ponderada em T1; T2W, imagem ponderada em T2; FLAIR, *Fluid Attenuated Inversion Recovery*; PR, progressão; RT, radioterapia.

Em alguns doentes, a combinação de QT e RT provoca aumento da captação do agente de contraste do tumor residual, ou o aparecimento de novas lesões que mimetizam a PR tumoral. Esse fenómeno, denominado PSP, apresenta-se como o grande desafio nas avaliações de seguimento dos doentes com GB sendo que apenas a cirurgia ou o controlo/seguimento por imagem são conclusivas(35). A PSP ocorre em aproximadamente um terço de todos os doentes com GB, nos quais as lesões diminuem frequentemente de tamanho ou estabilizam sem tratamento adicional, resultando numa sobrevida mais longa(33). Os doentes com PR podem exigir uma mudança na estratégia terapêutica, enquanto que aqueles com PSP podem não necessitar de alterações terapêuticas(33).

A diferenciação precisa entre a PR e a PSP é fulcral para a gestão clínica do doente(21), sendo que o seu diagnóstico diferencial é desafiante(19). A interpretação incorreta das alterações induzidas pela terapia como sendo PR tumoral, pode ter consequências prejudiciais para o doente, uma vez que pode resultar na descontinuação do tratamento que estava a ser eficaz e/ou à submissão a uma cirurgia desnecessária(17,21). Por outro lado, considerar como PSP situações de PR pode conduzir ao atraso na tomada de decisões terapêuticas. Em resumo, o ideal é que os casos de PR sejam claramente definidos, idealmente através de meios não invasivos, uma vez que permite a célere tomada de decisão, evitando atrasos na reestruturação terapêutica ou a possibilidade de repetição cirúrgica e/ou ajustes na QT, que podem ser fundamentais para melhorar o curso do doente(21,35). Por outro lado, é essencial que exista um diagnóstico precoce de PSP aumentando a confiança por parte do médico e do doente para continuar o tratamento atual, atrasando ou evitando, cirurgias desnecessárias e/ou tratamentos de segunda linha mais tóxicos e, potencialmente, menos eficazes(21).

A avaliação por imagem de um tumor cerebral pós-tratamento é um desafio para oncologistas e neurorradiologistas, uma vez que as técnicas de imagem de RM convencionais apresentam limitações na diferenciação entre PR e PSP(6,19). A inclusão de técnicas avançadas de imagem permite incrementar o papel da RM nessa diferenciação, auxiliando na decisão clínica associada(6,19). O diagnóstico de PSP não é facilmente conseguido com recurso apenas a uma técnica de imagem, embora várias modalidades e estratégias de imagem tenham evidenciado alguma acurácia(35). O aparecimento de lesões com realce após contraste na imagem de RM, nos seis meses subsequentes à conclusão da terapia de QT e/ou RT, representa um desafio porque pode refletir uma verdadeira PR ou PSP tumoral(33).

A PR é definida por qualquer uma das seguintes características: aumento de 25% na soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares das lesões com realce (em comparação com a linha de base, se não houver diminuição) em doses estáveis ou crescentes de corticosteroides; um aumento significativo nas lesões sem realce em T2W/FLAIR, com doses estáveis ou crescentes de corticosteroides em

comparação com o exame inicial ou a melhor resposta após o início da terapia, não atribuível a eventos comórbidos; o aparecimento de novas lesões; PR clara de lesões não mensuráveis; ou deterioração clínica definitiva não atribuível a outras causas além do tumor ou à diminuição da dose de corticosteroide(17,18).

A PSP resulta, presumivelmente, do aumento transitório da permeabilidade da vasculatura tumoral e da inflamação induzida pela RT, que pode ser exacerbada pela TMZ. A análise histológica das lesões, geralmente revela características relacionadas com os efeitos do tratamento, como gliose reativa e hialinização vascular, bem como focos de células neoplásicas(17,36). Radiologicamente, a PSP é definida como uma(s) área(s) nova(s) ou aumentada(s) de realce de contraste, surgindo logo após o término da RT e QT, na ausência de crescimento tumoral verdadeiro, que cede, estabiliza ou desaparece eventualmente, sem alterações da terapêutica (Cf. figura 3)(17,35,36). O diagnóstico definitivo de PSP é retrospectivo, uma vez que requer demonstração da diminuição do realce de contraste no acompanhamento por imagem. No entanto, a PSP é concebível se a lesão se desenvolver nos primeiros 3 a 6 meses após a RT e QT(17,37), se localizar no campo de irradiação da RT (dentro da linha de isodose de 80%) e sobretudo, se apresentar um padrão de realce relacionado com a necrose induzida por radiação, ou seja, realce tipicamente conhecido por "swiss cheese" ou "soap bubble"(17).

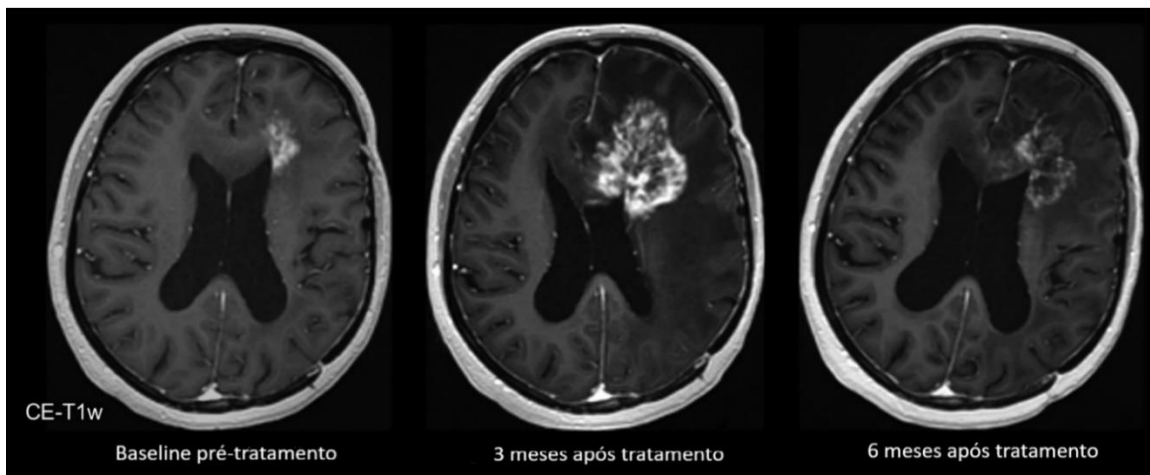


Figura 3- Exemplo de caso de pseudoprogredão que regrediu após 6 meses de tratamento. Imagens de ressonância magnética crânio-encefálicas, ponderadas em T1 com contraste que evidenciam aumento de captação de contraste, edema e efeito de massa três meses após radioterapia (RT) e diminuição espontânea 6 meses após o tratamento com RT e temozolamida combinadas. Adaptado de(35).

1.8. Métodos de Detecção, diagnóstico e análise do Glioblastoma

A cirurgia é um elemento-chave porque permite que seja realizada uma biópsia diagnóstica, bem como uma ressecção microcirúrgica(38). O diagnóstico de GB é comumente realizado com uma porção de tecido tumoral ressecado ou biopsado, que é fixado em formalina e embebido em parafina(32).

A eletroencefalografia pode ser útil para monitorização de epilepsia associada ao tumor e determinação da causa da alteração da consciência(39).

O ácido desoxirribonucleico tumoral livre de células pode ser detetado no plasma e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de doentes com GL; no entanto, o benefício da utilização de biópsias líquidas para triagem, deteção precoce ou investigação pré-operatória de doentes com GL ainda não está completamente comprovado(39).

A imagem de diagnóstico inicial pode incluir uma TC cerebral, onde o GB aparece hipodenso(40), ou uma RM cerebral(30,32,40), sendo esta última o método *gold standard* para deteção de um tumor cerebral(39). A RM desempenha, ainda, um papel preponderante no seguimento do doente, monitorizando a eficácia da farmacoterapia e a vigilância após a conclusão do tratamento. Idealmente, o doente deverá realizar um novo exame em intervalos de 3 meses (na maioria dos casos onde existam GL malignos), embora possam ser considerados intervalos mais longos para doentes com um controlo prolongado da doença(38).

A RM com PWI(39) e a tomografia por emissão de positrões (*Positron Emission Tomography- PET*) de aminoácidos podem ajudar a definir *hotspots* metabólicos para amostragem de tecido tumoral específico, uma técnica que pode ser particularmente útil se for considerada a biópsia em vez da ressecção aberta(39,41).

2. Imagem ponderada em perfusão: princípios básicos e tipos de aquisição

2.1. Princípios básicos de perfusão

Métodos avançados em RM vascular fornecem informações sobre a perfusão e a permeabilidade do tecido(42). A imagem de perfusão por RM é uma ferramenta avançada de neuroimagem que é cada vez mais utilizada no diagnóstico e monitorização de tumores cerebrais(21). A RM convencional revela a presença de realce de contraste nas sequências convencionais ponderadas em T1 (*T1weighted image-T1W*) com contraste, nas zonas de extravasamento de contraste dos vasos tumorais. Contudo, a RM de perfusão é superior para o estudo tumoral, dado que permite determinar o volume e o fluxo sanguíneo, bem como o componente de vazamento, estendendo as informações sobre a vascularização tumoral(6).

A perfusão é definida como o fornecimento em estado estacionário de sangue a um elemento do tecido, isto é, fluxo sanguíneo capilar(11). Esta permite fornecer novos *insights* para a prática da neurorradiologia, tais como: mostrar áreas tumorais antes da biópsia estereotáxica; distinguir necrose por radiação de infiltração tumoral e avaliar a resposta do tumor à terapia(43); fornecer informações sobre o volume sanguíneo do tumor e da permeabilidade vascular(21). A perfusão é um dos parâmetros fisiológicos e fisiopatológicos mais importantes e pode ser avaliada de forma não invasiva com a RM. A PWI fornece uma infinidade de parâmetros adicionais para superar défices da RM convencional(6).

2.2. Tipos de aquisição de Perfusão

Existem várias técnicas para derivar parâmetros quantitativos da perfusão cerebral usando métodos de contraste endógenos ou, mais robusta e amplamente utilizados, métodos dinâmicos de agente de contraste exógenos, intravasculares e não difusíveis, à base de GD(5,11). As técnicas de perfusão por RM mais frequentemente utilizadas incluem imagem com: DSC, estudo dinâmico com contraste (*Dynamic Contrast Enhanced-DCE*) e a marcação de *spin* arterial (*Arterial Spin-Labeling-ASL*)(6).

Nos métodos que utilizam contraste exógeno, que é o caso do DSC e do DCE, presume-se que em condições normais de perfusão, ou seja, na presença de uma BHE intacta, o GD permanece confinado ao compartimento intravascular e não se difunde para o espaço extravascular(44). Em ambas as técnicas, DSC e DCE, ocorre uma injeção intravenosa rápida de GD que é rastreado através do tecido, sendo realizada uma medição em série da alteração de sinal induzida, seguida por uma análise da sua entrada/saída(44). O DSC utiliza o efeito T2 ou T2* de um bólus de GD e mede a diminuição transitória da IS durante a passagem do bólus pela vasculatura(5,6,11,44). No DCE, as imagens adquiridas são T1W, de forma dinâmica antes, durante e após a injeção de um bólus de contraste(6,44). O DCE baseia-se no facto de, após ocorrerem os efeitos transitórios de T2*, o GD provocar o encurtamento de T1 relativo dentro do

pool de sangue e dentro de qualquer espaço extravascular, no qual o contraste se acumula devido ao extravasamento através da BHE causando, deste modo, o aumento da IS(44). É de realçar que, os métodos de imagem de perfusão baseados na injeção de contraste requerem uma elevada resolução temporal para captar a passagem do bólus, sobretudo, quando a maioria do contraste permanece intravascular(44).

O método de perfusão baseado em contraste endógeno, o ASL, usa um modelo que assume que o traçador se difunde livremente do compartimento intravascular para o compartimento do tecido(44). Ou seja, em ASL, os prótons de água do fluxo de sangue arterial são magneticamente marcados pela aplicação de um pulso de radiofrequência especial, projetado para inverter *spins* numa placa grossa proximal ao corte de interesse(44). O ASL é extremamente útil porque não utiliza contraste exógeno, constituindo um método não invasivo(6,19) não havendo, desta forma, preocupação sobre os efeitos prejudiciais do GD em doentes com insuficiência renal ou em que existam dificuldades para administração de contraste endovenoso(19,44).

Os métodos que utilizam agentes de contraste exógenos apresentam, em geral, uma relação sinal-ruído (RSR) substancialmente superior ao ASL, o que permite a obtenção de imagens com uma resolução temporal e espacial mais elevada, por exemplo, a perfusão por DSC permite a visualização e quantificação de todo o cérebro, com um tempo de aquisição inferior a um minuto(5). Na tabela 2 é apresentada uma visão geral das diferentes técnicas de perfusão(44).

	DSC	DCE	ASL
Especificação da Sigla	<i>Dynamic Susceptibility Contrast</i>	<i>Dynamic Contrast Enhanced</i>	<i>Arterial Spin Labeling</i>
Manipulação do bólus	Rastreamento do bólus	Passagem do bólus	Marcação do bólus
Aquisição	1ª passagem do agente de contraste	Acumulação do agente de contraste	Acumulação de sangue marcado
Exógeno/ Endógeno	Exógeno	Exógeno	Endógeno
Agente de Contraste	Gadolíneo	Gadolíneo	Sem agente de contraste
Mecanismo de Relaxamento	Relaxamento T2/T2*	Relaxamento T1	Relaxamento T1 do sangue magneticamente marcado
Efeito	Efeito de suscetibilidade aumentada	Efeito de encurtamento T1	Inversão de magnetização do sangue
Comportamento do sinal	Sinal diminuído	Sinal aumentado	Sinal subtraído

Tabela 2- Diferentes técnicas de estudo de perfusão por ressonância magnética. Tabela representativa das principais características das seguintes técnicas de perfusão: contraste de suscetibilidade dinâmica, estudo dinâmico com contraste e marcação de *spin* arterial. Adaptado de(44). Abreviaturas: DSC, contraste de suscetibilidade dinâmica; DCE, estudo dinâmico com contraste; ASL, marcação de *spin* arterial.

2.3. Dynamic Susceptibility Contrast

A imagem de RM por DSC é uma técnica que se baseia na passagem de um bólus de contraste pela circulação arterial e capilar e nas alterações transitórias que produz nos vasos e tecidos circundantes(44). Esta é a técnica de perfusão por RM mais difundida e constitui o método utilizado habitualmente como estudo padrão para imagens de perfusão cerebral(6,11,42,44,45).

O mecanismo de RM por DSC é baseado na compartimentação do GD paramagnético que estabelece a diferença de suscetibilidade magnética entre o espaço intra e extravascular, criando gradientes de campo magnético(46). Este efeito de suscetibilidade pode ser registado por uma série de sequências ultrarrápidas, de modo a permitir a medição precisa do sinal que muda rapidamente desde a primeira passagem do bólus de contraste, e possibilitar uma resolução temporal adequada (inferior a 2s)(6,11,44). Esta rapidez na aquisição é conseguida através de imagens eco-planares (*Echo-Planar Imaging- EPI*)(6,47), ponderadas em T2 ou T2* utilizando sequências *spin-eco* (SE) e gradiente eco (GRE), respetivamente(6,11,44), podendo ser com aquisição dinâmica bidimensional (2D) ou tridimensional (3D)(47).

O que se verifica é que à medida que o GD entra na circulação e passa pela vasculatura cerebral, induz alterações de suscetibilidade devido às suas propriedades paramagnéticas que, por sua vez, resulta em valores de T2* ou T2 mais curtos e numa perda de sinal significativa(5,11,44,48). A IS produzida pela passagem do bólus de GD, permite que uma curva de intensidade de sinal-tempo seja obtida pelo cálculo da mudança na IS num único *voxel*(ou numa única região de interesse- *Region of Interest- ROI*) em função do tempo(44). As curvas de intensidade de sinal-tempo podem ser convertidas em curvas de concentração-tempo, o que pode ser visualizado na figura 4(44,49). Esta perda de sinal na curva intensidade de sinal-tempo, devido aos efeitos de suscetibilidade do agente de contraste, corresponde à concentração do agente de contraste(6,11,33,48). Ou seja, é essencial conhecer muito bem as concentrações do mesmo em vários compartimentos de tecido, uma vez que vários parâmetros hemodinâmicos podem ser calculados a partir das curvas de concentração-tempo, por análise cinética do traçador(6,44,48).

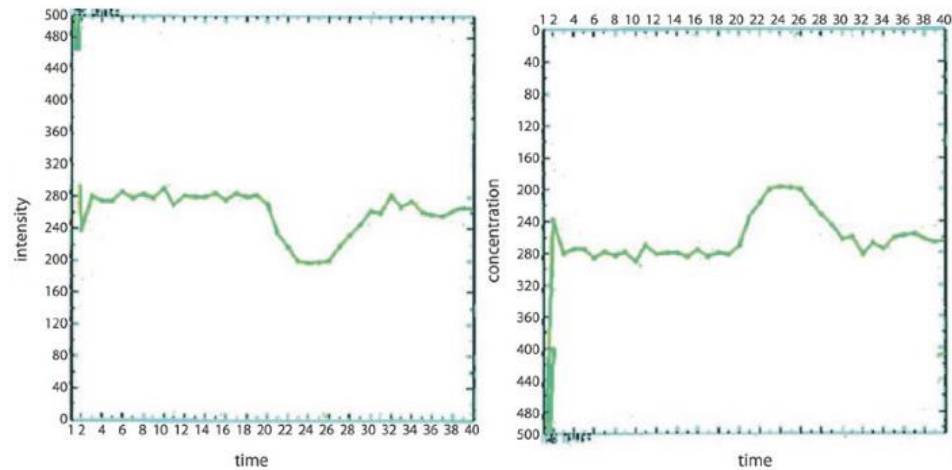


Figura 4 – Representação gráfica das curvas de concentração-tempo e de intensidade de sinal-tempo do estudo de perfusão. A proporção de inversão entre a queda do sinal e a concentração do agente de contraste permite o cálculo da concentração relativa a partir da curva de intensidade de sinal-tempo. Adaptado de(32).

A aquisição dinâmica ponderada em T2* ou T2 visualiza a passagem do agente de contraste através do tecido cerebral como perda de IS de RM. Essas alterações de sinal são subsequentemente convertidas em ΔR_2^* ou ΔR_2 , que são geralmente assumidos como linearmente proporcionais à curva concentração-tempo e podem ser medidos por imagens de GRE e SE, respectivamente(50).

A relação linear aproximada entre a concentração do agente de contraste do tecido e a mudança na taxa de relaxamento T2, pode ser traduzida pela seguinte fórmula(48):

(Fórmula 1) $\Delta R_2(t) \propto C_i(t)$

Como a alteração da relaxividade é considerada diretamente proporcional à concentração do agente de contraste, as curvas de relaxividade-tempo são processadas através da utilização da modelagem cinética do traçador e pela teoria da diluição do indicador, para estimar os parâmetros hemodinâmicos cerebrais(11,50).

As sequências de pulso sem reorientação completa das inhomogeneidades do campo estático, que é o caso das sequências GE, experimentam uma perda de sinal geral devido à presença de perturbadores de campo microscópicos, independentemente do vaso em que o agente de contraste é compartimentalizado. Já nas sequências SE, a perda de sinal é menor porque o desfasamento decorrente da não homogeneidade do campo estático é totalmente reorientada. Para a sequência SE a perda de sinal é observada em tempos de eco (TE) longos porque o tempo é suficiente para que a água se difunda através de áreas de diferentes campos magnéticos (vasos cheios de contraste) e, assim, desfasar(48). Além disso, como a perda de sinal é mais pronunciada se os spins se difundirem através dos gradientes de suscetibilidade, os agentes de contraste contribuem mais para a perda de sinal quando localizados em

vasos com um tamanho que permita que a maioria dos *spins* se difundam através do campo não homogêneo que causam(48). As sequências SE EPI apresentam como principais vantagens o facto de permitirem uma minimização dos artefactos de interfaces, entre o parênquima cerebral e estruturas ósseas ou arejadas(48), e de exibirem uma excelente sensibilidade para o efeito de suscetibilidade produzido por vasos de pequeno calibre, como capilares de 5 μm (44); já as GRE EPI são, geralmente, mais sensíveis até um diâmetro de vaso de 7 μm (44). Desta forma, as sequências SE são inerentemente ponderadas em direção à microvasculatura e, portanto, menos sensíveis a vasos maiores(44), enquanto que as medições GE são sensíveis a todos os tamanhos de vasos(48).

A tabela 3 apresenta, de forma simplificada, as sequências de imagens utilizadas para o estudo de DSC.

	DSC
Tipos de Imagem	Imagem ponderada em T2 ou T2*
Aquisição	Aquisição dinâmica 2D ou 3D
Contribuições de sinal	<p><u>Grandes vasos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ GE: perda de sinal devido a inhomogeneidade estática; ✓ SE: minimizando a contaminação de grandes vasos, uma vez que não há desfasamento <p><u>Pequenos vasos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ GE e SE: desfasamento e perda de sinal devido à difusão
Sequências	Comumente: sequência GE EPI SS 2D

Tabela 3- Aspectos técnicos do estudo de perfusão por contraste de suscetibilidade dinâmica. Abreviaturas: 2D, bidimensional; 3D, tridimensional; GE; gradiente eco; SE, *spin*-eco; EPI, imagem ecoplanar; SS, *single-shot*. Adaptado de(47).

Existem, no entanto, limitações associadas à DSC: técnica dependente de agentes de contraste à base de gadolínio (GD), que nos casos em que o doente não tem condições para a realização de contraste endovenoso representa um aspecto negativo, porque invalida a realização desta técnica(12,44); durante a aquisição de imagem o bólus de contraste pode extravasar para o espaço extravascular em áreas de rutura da barreira hematoencefálica (BHE)(12)(comum em tumores altamente agressivos) e os efeitos de relaxamento T1 resultantes podem causar subestimação do verdadeiro CBV(12,51); por último, o DSC é mais frequentemente realizado como uma sequência GRE, onde o artefacto de suscetibilidade pode impedir a avaliação da lesão, especialmente ao longo da base do crânio, seios paranasais, em locais adjacentes a áreas hemorrágicas e ao longo das margens da cavidade de ressecção(11).

2.3.1. Parâmetros Hemodinâmicos da perfusão por Dynamic Susceptibility Contrast

A DSC permite obter múltiplos parâmetros (métricas) que no fundo refletem diferentes processos anatomofisiológicos, sendo os principais os seguintes: o CBV, o CBF(11,44), o tempo de trânsito médio (*Mean Transit Time*- MTT)(11,44,52,53) e o tempo até ao pico (*Time To Peak*- TTP)(11,44,53). Para além destes, também é possível extrair dos mapas de perfusão os seguintes parâmetros: o tempo máximo (T_{máx})(11), a altura do pico(11) e a percentagem de recuperação da IS de RM(11).

O CBV corresponde ao volume sanguíneo numa determinada região do tecido cerebral(11). É medido em ml de sangue por 100g de tecido(44,53); este também pode ser expresso em valor percentual, uma vez que o tecido cerebral se aproxima da densidade da água (1g/ml)(44). Os valores típicos para o cérebro estão entre 3% e 5%(44). A maior parte do CBV é de origem capilar e veias, pelo que as suas alterações estão relacionadas com a vasodilatação autorregulatória dos capilares e/ou veias(5,44).

O CBF é a quantidade de sangue arterial entregue ao tecido cerebral por unidade de tempo(11,44). Este é comumente medido em ml de sangue por 100g de tecido por min(44,53). Os valores característicos são 60 ml/min/100g para a substância cinzenta e 15 ml/min/100g para a SB. O CBF é a constante que controla o fornecimento de nutrientes ao cérebro (44).

O MTT diz respeito ao tempo médio, medido em segundos, que os glóbulos vermelhos gastam dentro de um determinado volume de circulação capilar do tecido cerebral(6,11). Os valores típicos para o cérebro normal estão na faixa de 3-5s(44). Verifica-se uma estreita relação entre o CBF, o CBV e o MTT, que é expressa pela seguinte fórmula: $CBF=CBV/MTT$ (44,53). Esta pode ser facilmente explicada como o fluxo através de um único capilar. O fluxo é definido como o movimento de um volume de fluído ao longo do tempo e a velocidade pode ser definida como a distância ao longo do tempo. Se a distância for medida ao longo de um vaso capilar e a velocidade for a velocidade do fluído nesse vaso, essa relação pode ser multiplicada pela área da seção transversal do capilar. Isso converte a distância num volume e a velocidade num fluxo(44).

O TTP é o tempo que o sangue demora para atingir a IS mínima (perda de sinal ótima), que corresponde ao ponto em que a concentração de GD é máxima(11,44,53). É calculado em segundos e revela eventuais atrasos no tempo de trânsito, permitindo uma rápida quantificação dos défices de perfusão(44,53). Este facultava uma medida clara do tempo de chegada do bólus de contraste ao tecido e pode ser um claro indicador de algumas anomalias(52). Este parâmetro fornece informações menos específicas sobre a perfusão cerebral, no entanto, é o parâmetro mais simples de calcular(11). O TTP é calculado *pixel a pixel*, pesquisando todas as IS em função do tempo para aquele *pixel*. A IS mínima é encontrada e o tempo correspondente a essa intensidade mínima de sinal é considerado o TTP(52). Existem algumas limitações com os mapas TTP, tal como o facto de o TTP ser sensível ao atraso, à dispersão arterial e ao tempo de

trânsito do tecido(54,55). Como na maioria das aquisições a resolução temporal é limitada, faz com que os valores de TTP sejam medidos em valores discretos de 1 a 2 segundos, mas como um intervalo típico de TTP para o tecido normal é inferior a 5 segundos, o mapa de TTP pode não conseguir detetar mudanças subtis. Este problema pode ser ultrapassado através da interpolação dos dados entre os pontos de tempo obtidos ou ajustando a IS a um modelo. Outro problema dos mapas TTP é a ambiguidade no TTP em regiões onde a concentração é muito baixa, pelo que a IS mínima é geralmente resultado do ruído(52).

O parâmetro de perfusão $T_{\text{máx}}$ reflete principalmente o atraso do bólus entre o local da função de entrada arterial (*Arterial Input Function*– AIF) e o tecido(55). Uma desvantagem do $T_{\text{máx}}$ é que o cálculo desta métrica de perfusão requer a seleção de uma AIF, sendo que a natureza do algoritmo para esse cálculo, torna os mapas de perfusão $T_{\text{máx}}$ muito sensíveis até mesmo a pequenas mudanças na forma da AIF(55).

Altura do pico é a queda máxima na IS da pré-linha de base de contraste durante a fase de primeira passagem do GD. Este parâmetro tem sido correlacionado com o CBV e portanto, reflete o volume capilar total(11).

Por fim, a percentagem de recuperação da IS reflete a percentagem de recuperação da IS em relação à linha de base pré-contraste no final da primeira passagem. Isso reflete uma interação complexa de fatores fisiológicos, incluindo a permeabilidade capilar e a fração de volume celular(11).

Os diferentes parâmetros hemodinâmicos dependem de uma série de variáveis que incluem as características da injeção endovenosa e do agente de contraste, tais como: a concentração e o volume injetado, a taxa de injeção e as suas propriedades paramagnéticas, entre outros(11,56). Para além disso, as características individuais como o volume vascular corporal total e a fração de ejeção cardíaca do doente também influenciam os resultados(44)(11,44,56). Para além disso o modelo utilizado para o cálculo das métricas também influencia os respetivos valores(57,58).

Alguns desses parâmetros hemodinâmicos não podendo ser avaliados diretamente assumem valores relativos(59). A utilização do termo “relativo” associado ao CBV ou CBF, volume sanguíneo cerebral relativo (*relative Cerebral Blood Volume*– RCBV) e fluxo sanguíneo cerebral relativo (*relative Cerebral Blood Flow*– RCBF) referem-se a uma medida qualitativa determinada sem consideração de uma AIF (11). A AIF é uma medição adicional numa artéria que irriga o cérebro para avaliar a forma do bólus à medida que este entra na microvasculatura(60), ou seja, é o perfil de entrada específico de GD no tecido de interesse (este tópico será explanado de forma extensiva no próximo capítulo)(11). Na literatura, contudo, verifica-se que existe uma utilização destes termos e siglas (RCBV e RCBF) de forma por vezes incorreta ou pouco transparente(11). É possível encontrar estudos onde as siglas “RCBV” ou “RCBF” não denominam o termo relativo, mas sim, “regional” ou “ratio” o que dificulta a interpretação dos dados e pode levar a uma incorreta avaliação dos mesmos(11). De acordo com *Welker et al.*(11) sempre que não seja possível calcular a AIF deverá utilizar-se o termo “relativo” sendo que neste caso dever-se-á utilizar a sigla RCBV ou RCBF.

Por outro lado, caso seja possível calcular a AIF a análise da métrica passa a permitir calcular valores absolutos, sendo sugerido utilizar apenas as siglas CBV ou CBF na sua definição. Existe também a possibilidade de uma normalização dos valores, através da criação de um ratio, que no fundo é expresso pela razão entre o (R)CBF ou (R)CBV do tecido maligno com o (R)CBF ou (R)CBV do tecido cerebral normal, tipicamente a SB contralateral de aparência normal. Na fórmula 2 é apresentado um exemplo de cálculo para o razão do CBV(58):

$$(Fórmula 2) \quad razãoCBV = \frac{média\ CBV\ tumor}{média\ CBVSB}$$

A figura 5 demonstra uma representação esquemática da curva de intensidade de sinal-tempo, a partir da qual podem ser calculadas as principais métricas de perfusão- CBV, MTT, CBF e o TTP(61).

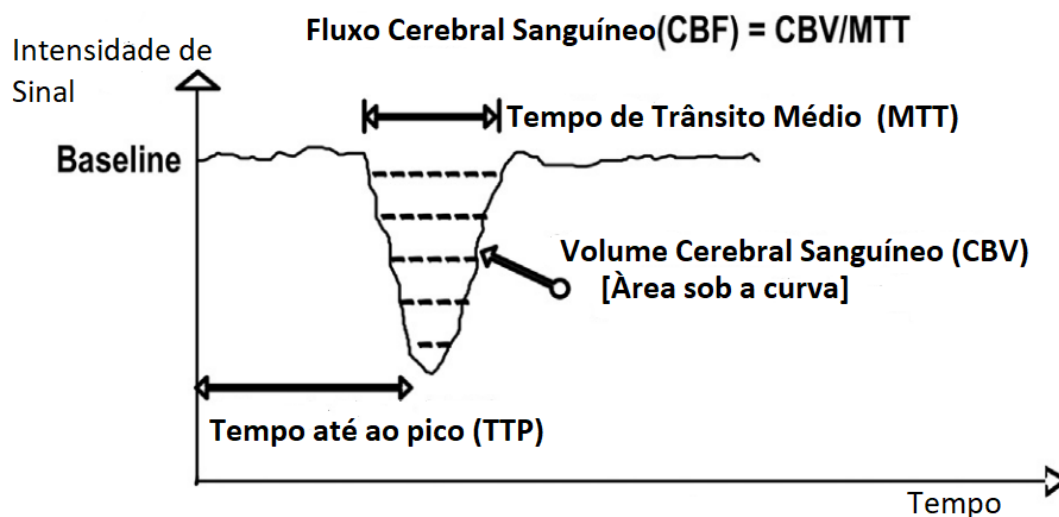


Figura 5- Representação esquemática da curva de intensidade de sinal-tempo do contraste de suscetibilidade dinâmica. A figura demonstra quais os parâmetros hemodinâmicos que se podem extrair desta curva (volume sanguíneo cerebral, tempo de trânsito médio, fluxo sanguíneo cerebral, tempo até ao pico). Adaptado de(61).

2.3.2. Arterial Input Function

A determinação da AIF tem um papel essencial na quantificação absoluta de mapas de perfusão DSC, onde erros na seleção precisa do AIF podem levar a erros significativos na estimativa dos mapas de perfusão(57). Esta é calculada pela medição do sinal de RM em alguns *vóxeis* numa artéria de alimentação principal, geralmente, a artéria cerebral média (ACM)(11,50,57) ou artéria carótida interna (ACI)(57), nas imagens de perfusão de origem; um processo subjetivo que resulta numa variabilidade profunda na forma

da AIF, dependendo dos *vóxeis* escolhidos(50). Um dos principais problemas na quantificação absoluta das imagens DSC em RM é a determinação precisa da AIF(57).

Dada a natureza do bólus de contraste injetado em estudos de DSC, a AIF (e, portanto, também a concentração de tecido) tem um aumento acentuado (*Cf.* figura 6), com um início relativamente plano, conhecido por “linha de base”, antes da chegada do agente de contraste, seguido por um aumento relativamente acentuado até à concentração máxima do agente de contraste e uma diminuição mais lenta após o pico, conhecida por “primeira passagem” do agente de contraste. Esta primeira passagem não retorna aos valores da linha de base, mas sobrepõe-se, comumente, a um segundo pico menor e mais largo, que por sua vez, se sobrepõe geralmente a uma função decrescente de forma lenta, em direção à linha de base. Todas estas contribuições após a primeira passagem são frequentemente denominadas de “recirculação”. Contudo, é importante realçar que estas contribuições não se originam do retorno do agente de contraste ao cérebro após a primeira passagem, como o nome “recirculação” sugere, mas sim da parte do bólus original injetado que foi distribuído para outros órgãos(62).

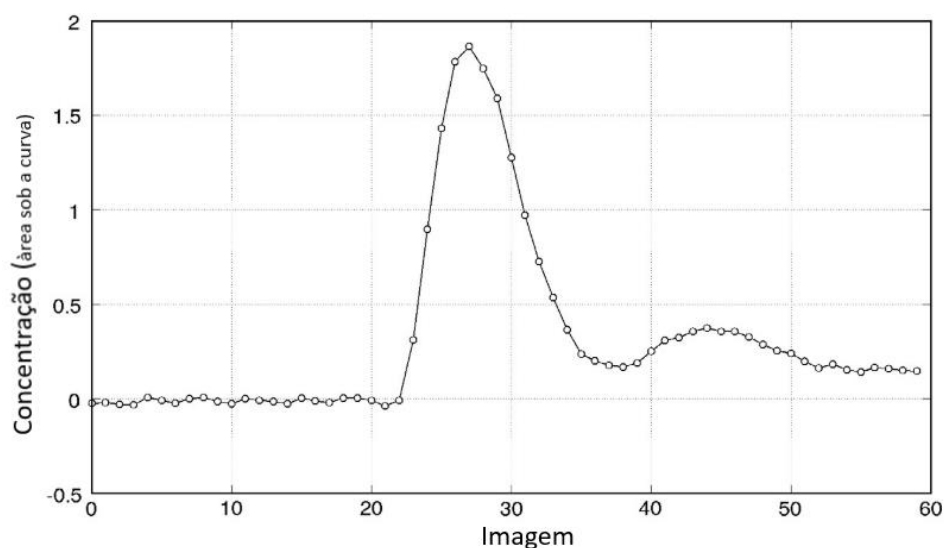


Figura 6- Função de entrada arterial (AIF) de dados in vivo. Gráfico representa a concentração correspondente do agente de contraste dependente do tempo (ou seja, a AIF). Devido ao formato desta curva, estes dados são geralmente denominados de “pico”. Os dados mostram claramente o aumento transitório na concentração do agente de contraste. O tempo de repetição para estes dados foi de 1250 ms. Adaptado de(62).

A AIF pode ser avaliada de diferentes formas tendo em consideração múltiplos fatores tais como: ser realizada numa artéria de pequeno ou grande calibre; utilizada uma AIF local ou global; a sua relação com a artéria; ser realizada no lado ipsilateral ou contralateral. É fundamental realizar uma seleção criteriosa do local onde deve ser medida a AIF, e escolhida qual a forma de medição, de entre todas as possíveis, que deve ser utilizada e avaliar se é efetivamente adequada ao estudo em causa(62). A

possibilidade do cálculo da AIF permite avaliar as propriedades hemodinâmicas absolutas dos tecidos. Todos estes aspetos serão aprofundados de forma mais pormenorizada de seguida.

2.3.2.1. Artéria de pequeno ou grande calibre

Por definição, a AIF irá ser diferente para cada *voxel* no cérebro, ou seja, o tecido em cada local do cérebro pode ter uma forma de entrada da concentração de contraste diferente, devido ao seu suprimento vascular único. A AIF deveria então ser aferida a partir das pequenas arteríolas que fornecem sangue ao tecido num determinado *voxel*, devendo-se quantificar a AIF numa pequena artéria (localização 1 da figura 7). No entanto, do ponto de vista prático, a resolução espacial relativamente grosseira do DSC é muito grande para medir o sinal dentro de uma pequena artéria sem incluir o efeito de volume parcial (EVP) do tecido circundante. O EVP pode induzir erros na medição da forma da AIF, o que leva a que a AIF seja então medida a partir de uma grande artéria (localização 3 da figura 7). A medição da AIF numa grande artéria distal pode contudo ter um problema associado, que é o facto de a forma da AIF medida poder ser uma representação errada do bólus que entra no tecido(62).

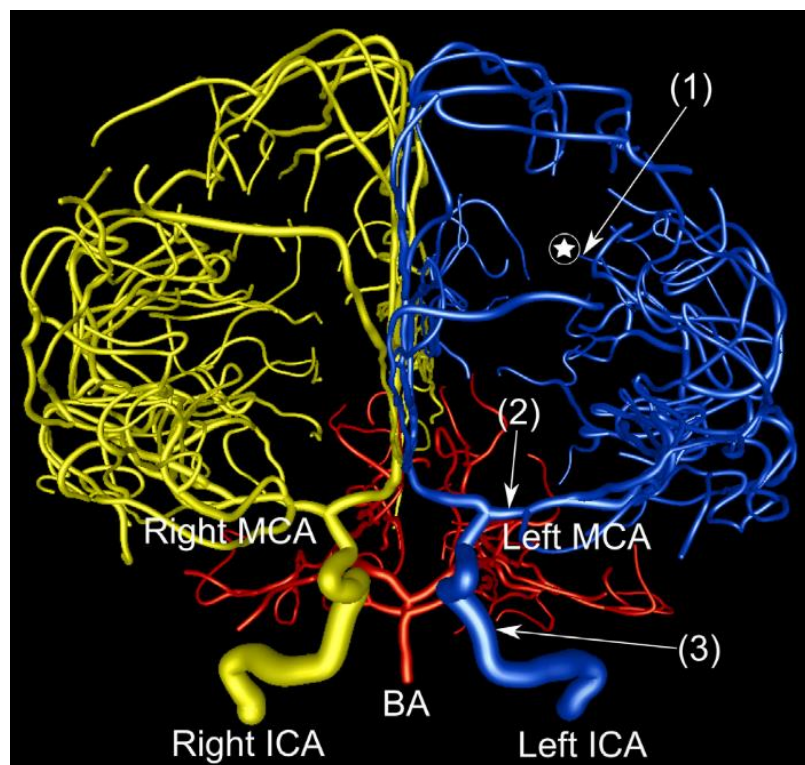


Figura 7- Locais típicos e possíveis para a medição da função de entrada arterial. Exemplo de um modelo vascular do cérebro, incluindo as principais artérias cerebrais: artéria cerebral média, artéria carótida interna (ACI) e a artéria basilar (AB). Os territórios vasculares da ACI direita, ACI esquerda e AB são marcados com as cores amarelo, azul e vermelho, respetivamente. Adaptado de(62). Legenda da figura: MCA- artéria cerebral média (*Middle Cerebral Artery*); ICA- artéria carótida interna (*Internal Carotid Artery*); BA - artéria basilar (*Basilar Artery*).

Desta forma, verifica-se uma situação contraditória: por um lado deve medir-se a AIF numa pequena artéria proximal ao tecido de interesse para estimar com mais veracidade a entrada do bólus, enquanto que, por outro lado, deve aferir-se a AIF numa grande artéria distal ao tecido de interesse para minimizar os erros relacionados com o EVP. Não existe, no entanto, uma solução simples para este conflito, devendo adotar-se algum tipo de compromisso. Por exemplo, se o objetivo for estudar uma doença cerebrovascular grave, como uma estenose ou oclusão arterial grave, onde a presença de uma grande distorção do bólus entre a localização da artéria de grande calibre e a entrada real para o tecido de interesse é altamente possível, torna-se mais sábio medir a AIF numa pequena artéria proximal, sacrificando algum grau de erro do EVP. Por outro lado, se não forem esperadas anomalias arteriais importantes (por exemplo, doentes com epilepsia ou esclerose múltipla), a medição da AIF de uma grande artéria pode ser a melhor opção, uma vez que isso minimizará o EVP sem introduzir erros graves na forma da AIF, devido ao provável atraso insignificante e aos efeitos de dispersão. Na prática, uma artéria de tamanho médio (como o segmento M1 da ACM – localização 2 da figura 7) é habitualmente eleita como um compromisso entre minimizar o EVP e o atraso e dispersão do bólus. Os problemas de localização de artérias grandes *versus* pequenas na medição da AIF levaram aos conceitos de AIF global e AIF local(62).

2.3.2.2. Global versus Local

Alguns estudos medem a AIF numa artéria de grande calibre e utilizam essa informação como entrada global para o tecido na totalidade do corte (ou mesmo, mais comumente, para o tecido em todo o cérebro). Este tipo de medição único da AIF é muitas vezes referido como AIF global. Um problema relacionado com a medição da AIF global é o efeito da perda completa do sinal como resultado do desfasamento, sobretudo nas sequências EPI GRE. Nos equipamentos 3T este efeito é potenciado em relação aos de 1.5T. Desta forma, medir a AIF do segmento M1 da ACM subestimar a forma real. Nesses casos, é preferível medir a AIF global dentro e ao redor dos segmentos M2 ou M3 da ACM; isso aumentará o EVP, mas evitará os efeitos de truncamento do sinal durante a passagem do bólus (ver figura 7)(62).

Quando a AIF é medida a partir de uma artéria de pequeno calibre, podem ocorrer duas situações: a AIF pode ser utilizada como entrada global para todo o tecido cerebral, devendo desta forma ser considerada uma AIF global; ou a AIF pode ser utilizada como entrada apenas para a vizinhança local dessa pequena artéria ou idealmente apenas para o tecido suprido pela pequena artéria. Assim sendo, são necessárias várias entradas “locais”, com cada *voxel* de tecido a ter a sua própria função de entrada arterial. Este tipo de medição múltipla da AIF é muitas vezes referido como AIF local. Dependendo da extensão do cérebro a que cada AIF local é atribuída, esta é por vezes referida como uma AIF regional. Por exemplo, se uma AIF for selecionada para cada território arterial principal, como por exemplo para os

territórios da ACM direita e esquerda, ou da artéria cerebral posterior, a definição de AIF regional é uma definição mais apropriada do que a AIF local(62).

2.3.2.3. Relação com a artéria

A AIF deve ser medida numa artéria ou pelo menos num *voxel* que contenha sobretudo, contribuições arteriais, embora com algum grau inevitável de EVP. Espera-se que a situação seja diferente para sequências baseadas em GRE e SE, uma vez que, como referenciado no capítulo 2.3, as sequências GRE são sensíveis a todos os tamanhos de vasos, enquanto que as SE são principalmente sensíveis ao tamanho de pequenos vasos(62).

A alta sensibilidade das sequências GRE para grandes vasos, combinada com a concentração de contraste relativamente elevada dentro das principais artérias, faz com que a medição da AIF no interior de uma artéria seja quase impossível quando se utilizam dados DSC com valores de TE típicos (TE = 35–45 ms em 1,5 T, ou 25–30 ms em 3T, para sequências EPI). A AIF em sequências GRE é comumente medida num *voxel* que contenha sobretudo, contribuições arteriais, no entanto, quando se utilizam sequências multi-eco com um TE muito curto, para evitar o desfasamento completo do sinal nas artérias, a quantificação da AIF pode ser realizada na artéria. Nas sequências SE, dada a sua sensibilidade muito baixa para grandes vasos, a medição da AIF não é viável. Contudo, na prática, a situação é um pouco diferente porque a maioria das sequências SE em DSC são baseadas em sequências EPI, que têm uma contribuição residual significativa de T2 devido ao seu *echo-train* relativamente longo(62).

Em suma, a medição da AIF é habitualmente realizada num *voxel* com considerável contribuição de volume parcial, exceto quando são utilizadas sequências multi-eco, ou quando se pode evitar o truncamento do sinal na artéria (62). A medição da AIF numa artéria é problemática por várias razões, a mais importante das quais está relacionada com os artefactos decorrentes do fluxo, daí se tornar prática comum medir a AIF numa região num *voxel* que contenha sobretudo, contribuições de uma artéria principal(50).

2.3.2.4. Ipsilateral versus contralateral

Em doentes com anomalias vasculares, como estenose ou oclusão arterial, surge a questão se a AIF deve ser medida no lado ipsilateral ou contralateral. Nas situações em que se utiliza uma AIF local isso não é um problema e cada região do tecido terá a sua própria AIF. No entanto, ao quantificar os dados de DSC utilizando uma AIF global, a situação é mais complexa porque é usada apenas uma entrada para todo o cérebro. Se a entrada for medida no lado ipsilateral, essa estimativa pode ser adequada para o tecido

anormal, mas provavelmente haverá um atraso e/ou dispersão em comparação com a entrada no tecido contralateral, que tem perfusão normal. Por outro lado, se a AIF global for medida dentro ou ao redor de uma artéria contralateral, a entrada será apropriada para o tecido normal, mas muito acentuada e possivelmente muito precoce temporalmente, num modelo funcional para a entrada no tecido no lado ipsilateral. Ou seja, não há uma única medição global da AIF que seja apropriada para ambos os hemisférios. Na verdade, esta é uma das principais razões para o desenvolvimento do conceito de AIF local(62). Do ponto de vista lógico, a situação em que a AIF é medida no lado ipsilateral pode induzir uma situação errada: pode parecer que o bólus chegue ao tecido antes de chegar à artéria. Além disso, alguns algoritmos são propensos a erros maiores quando há um “atraso negativo”, ou seja, quando o agente de contraste chega primeiro ao tecido, do que quando há um “atraso positivo”, em que o contraste chega em primeiro à artéria, com intervalo de tempo finito antes de chegar ao tecido(62–64). Alguns estudos de doentes com isquemia cerebral, também mostraram que a AIF medida no lado contralateral fornece informações de perfusão mais úteis do que quando medida no lado ipsilateral(65,66). Por estes motivos, é recomendado, geralmente, medir a AIF do lado contralateral. A outra razão prática para a medição no lado contralateral é que, se o doente tiver uma alteração vascular grave, pode não haver uma artéria adequada no lado ipsilateral para medir uma AIF global com um EVP mínimo. Ou seja, a AIF global deve ser medida, quando possível do lado contralateral à patologia(62).

Depois de saber o que é a AIF e onde esta pode ser medida, a próxima grande questão é como essa função pode ser medida na prática. Podemos medir a AIF das seguintes formas: medições de magnitude *versus* fase; método manual *versus* automático, ou com sequências específicas.

2.3.2.5. Medições de magnitude *versus* fase

A diminuição do efeito $T2^*$, provocado pelas heterogeneidades que o agente de contraste induz no campo magnético local, pode ser detetado usando medidas de magnitude padrão, o que constitui a abordagem mais frequentemente utilizada nos estudos de DSC. No entanto, os deslocamentos de campo induzidos pelo agente de contraste também causam deslocamentos na frequência de ressonância, que podem ser detetados usando medições de fase. Portanto, tanto as medições baseadas em magnitude quanto as medições baseadas em fase podem ser usadas para estimar a AIF(62).

As medições baseadas em fase dependem da orientação do vaso sanguíneo em relação ao campo magnético principal. A medição da AIF usando métodos baseados em fase têm várias vantagens que incluem(62,67):

- Linearidade: a relação entre a concentração de contraste e a mudança de fase é linear, o que não acontece com os dados baseados em magnitude, assim sendo, a estimativa da AIF é muito mais simples para dados baseados em fases(62);

- Independência dos valores do hematócrito: a relação não é apenas linear, mas também independente do hematócrito; já nos dados baseados em magnitude, o coeficiente da relação não linear é fortemente afetado pelos níveis de hematócrito(62);
- Melhor comportamento da RSR: medições baseadas em fase têm maior potencial de RSR do que os dados baseados em magnitude. A RSR significativamente maior para a medição baseada em fase está associada a uma faixa dinâmica maior e a uma resposta mais forte ao agente de contraste(62).

As alterações de fase podem ser induzidas dentro do vaso, mas também na sua vizinhança, sendo que a dimensão deste efeito extravascular depende da configuração do vaso(62). Outro problema que pode afetar severamente as medições baseadas em fase é o efeito de *aliasing*(67).

Em suma, a AIF pode ser estimada usando medições de magnitude ou fase. As medições baseadas em fases têm algumas potencialidades, no entanto, ainda não são amplamente utilizadas até o momento.

2.3.2.6. Método manual *versus* automático

O método mais utilizado para medir a AIF era, até recentemente, baseado na seleção manual de *vóxeis* adequados. Este método envolve a seleção de uma ROI de pesquisa adequada, por exemplo, uma região ao redor do segmento M1 da MCA no lado contralateral de um doente com acidente vascular cerebral. O utilizador interroga interactivamente as várias localizações de *voxel* nesta região, inspecionando as características da forma das curvas de concentração-tempo correspondentes, para identificar aquelas com características mais arteriais (por exemplo, picos precoces, estreitos e altos) e com uma relação contraste-ruído (RCR) relativamente boa. É de notar que, dadas as características específicas do estudo DSC em cada doente (por exemplo, protocolo de injeção, débito cardíaco, estado vascular), o curso de concentração-tempo medido no cérebro pode ser muito amplo em alguns doentes, ou seja, pode acontecer que não exista um pico “estrito e afiado”. Portanto, são as características relativas do pico que são relevantes na busca de uma AIF, como um *voxel* com pico mais nítido, anterior e mais alto do que o dos restantes *vóxeis*. A abordagem manual é dependente de operadores altamente treinados, é muito subjetiva e pode consumir muito tempo. Isso pode ter consequências importantes para a reprodutibilidade da medição e consistência da qualidade do local(62).

De modo a ultrapassar alguns destes défices, foram desenvolvidos vários métodos automáticos ou semiautomáticos(68,69). Estes são baseados num algoritmo de busca, que identifica *vóxeis* adequados com base em critérios definidos para uma AIF padrão. Os critérios relacionam-se com as características da curva concentração-tempo, incluindo um ou mais dos seguintes: uma chegada precoce do bólus, um

aumento acentuado, um TTP precoce, um primeiro momento precoce da curva, um pico estreito, uma concentração máxima de pico larga e uma AUC larga(62). Devido à pulsação e outros artefactos, é comum que o curso do tempo próximo aos grandes vasos seja irregular e com uma RCR reduzida. Para ultrapassar este problema, alguns métodos automáticos também incluem medidas específicas de “rugosidade” para excluir esses *vóxeis*(70).

Com uma programação eficiente, os métodos automáticos podem ser muito rápidos, fornecendo também um método muito mais reprodutível e objetivo do que a abordagem manual. Uma desvantagem dos métodos automáticos é que o operador quase nunca realiza um controle de qualidade dos resultados do programa. Independentemente da evolução e dos critérios de busca da AIF sofisticados no *software*, nenhum método automático é perfeito e ainda há uma hipótese razoável de ocorrerem erros. Sempre que possível, o utilizador deve realizar pelo menos um controle de qualidade de baixo nível dos resultados do programa em várias etapas envolvidas na análise(62).

2.3.2.7. Sequências especializadas

A grande maioria dos estudos DSC são realizados usando uma sequência EPI *single-shot* (SS) e na maioria dos casos uma versão GRE, no entanto, vários métodos alternativos de aquisição foram propostos para ultrapassar as limitações específicas da abordagem EPI SS padrão. Por exemplo, na sequência de eco duplo baseada no EPI segmentado é utilizado um TE mais curto para medir a AIF, enquanto que o TE mais longo é mantido para obter uma RCR suficiente para medir a passagem do contraste através do tecido. Porém, estas sequências de eco duplo tendem a comprometer a cobertura cerebral, devido ao número limitado de cortes que podem ser ajustados numa resolução temporal razoável(62).

Com a utilização de Imagem Paralela, para acelerar as sequências, a abordagem de eco duplo foi estendida para adquirir dados de eco *multi-shot*. Esta abordagem é conhecida como PERMEATE(71) e tem sido utilizada para adquirir quatro gradientes de eco em 15 cortes, com uma resolução temporal com pouco mais de 1 segundo e uma resolução espacial razoável. Mais recentemente, essa abordagem foi estendida para adquirir dados simultâneos de SE e multi-GRE, com uma abordagem conhecida como *Spin-and Gradient-Echo Echo-planar Imaging* (SAGE)(72): com uma sequência de cinco ecos (4 GRE e 1 SE). Todas estas sequências multi-eco devem ser capazes de fornecer uma medida mais robusta da AIF(62).

Outra sequência que é usada no estudo DSC é a sequência 3D *Principles Of Echo Shifting With A Train Of Observations* (PRESTO), que demonstrou ser capaz de fornecer a cobertura total do cérebro permitindo também uma resolução temporal muito alta (por exemplo, uma cobertura total do cérebro com uma resolução temporal de 0,5 segundos). O tempo de repetição (TR) muito curto e a grande cobertura são normalmente alcançados às custas de um tamanho de *voxel* aumentado e as imagens rápidas 3D PRESTO tendem a ter uma resolução espacial relativamente baixa (aumentando o EVP e tornando a medição da AIF

mais complexa). Outra possível fonte de artefacto com a alta resolução temporal dos dados 3D PRESTO é um efeito T1 provavelmente não negligenciável durante a passagem do bólus. O tamanho deste T1 negligenciado é influenciado pelo tipo de sequência (2D ou 3D) que determina o nível do efeito de influxo de sangue fresco. A presença de influxo de sangue fresco leva a uma redução dos efeitos T1 porque uma fração da magnetização do sangue não é afetada pelas excitações de radiofrequência anteriores (ou seja, tem um TR efetivamente infinito). Para a maioria das situações práticas, dado o TR relativamente longo, utilizado frequentemente em estudos clínicos para permitir uma cobertura cerebral suficiente, a suposição de um termo T1 insignificante pode ser facilmente conseguida. No entanto, quando o TR é encurtado e não se associa uma diminuição no ângulo de rotação (*flip-angle*– FA), pode invalidar esta suposição. Nesses casos, a contribuição T1 não desprezível opõe-se ao efeito associado às alterações de T2*, o que induz um aumento do sinal em vez da sua diminuição e induz distorções na forma do bólus medido. Para evitar estes erros, é essencial uma seleção cuidadosa do FA, sendo que, nesta situação em particular, a escolha do FA não deve ser baseada nos critérios do ângulo de *Ernst* comumente utilizados, mas deve ser escolhido um FA um pouco menor para evitar a introdução de efeitos de realce de T1(62).

Embora a maioria dos estudos de DSC use sequências EPI GE SS existem uma série de vantagens ao usar outros métodos alternativos baseados em aquisições multi-eco ou sequências AIF dedicadas. Todos esses métodos vêm com alguns compromissos e, portanto, a escolha da sequência de aquisição deve ser adaptada à aplicação específica em consideração(62).

2.3.3. Análise qualitativa da perfusão por Dynamic Susceptibility Contrast

As imagens obtidas com esta técnica avançada devem ser avaliadas e analisadas por profissionais com formação e experiência nesta área. Para além disso, devem ter noção das complexidades de aquisição de imagem, de pós-processamento e de interpretação da RM de perfusão(5).

As técnicas qualitativas são geralmente projetadas para fornecer contraste diagnóstico útil com recurso a um mínimo de etapas de pós-processamento de imagem(52). A maneira mais simples de observar as alterações associadas à perfusão é através da inspeção visual da série temporal da imagem num nível de janela nítido de modo a visualizar de forma clara as mudanças na IS. Estas mudanças na IS são mais eficazes quando ocorrem fortes alterações de sinal(52), o que se verifica na utilização de aquisições T2 ou T2* com uma alta dose de agente de contraste(11,48,52). Como esta inspeção visual pode ser efetuada sem a realização de pós-processamento, representa às vezes a única abordagem disponível. Geralmente, visualiza-se de forma clara o trânsito do bólus e as variações regionais da chegada do bólus(52) (Cf. figura 8).

Uma das principais vantagens desta análise é o facto de a inspeção visual poder ser realizada mesmo na presença de movimentos severos do doente. Como as imagens subjacentes geralmente são imagens

EPI momentâneas insensíveis ao movimento, cada instante será de boa qualidade, mesmo se houver movimento por parte do doente. Uma única imagem próxima ao pico do bólus no tecido normal pode ser utilizada para identificar regiões com chegada tardia ou inexistente de contraste, ou seja, esta inspeção das imagens individuais constitui uma opção nas situações em que o pós-processamento dos dados é irremediavelmente corrompido pelo movimento do doente(52).

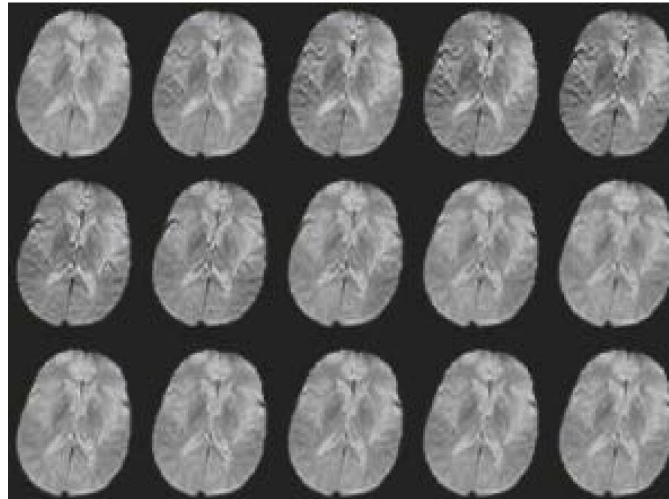


Figura 8- Análise qualitativa da técnica de contraste de suscetibilidade dinâmica. Série de imagens ponderadas em T2, num corte axial, durante a passagem de um bólus de agente de contraste. Observa-se de imediato a atenuação do sinal quando o bólus chega. A chegada assimétrica neste paciente é indicativa de patologia cerebrovascular à esquerda. Adaptado de(52).

A figura 9 representa uma imagem da curva concentração-tempo de um dos casos clínicos do presente estudo e permite-nos ver a importância da sua análise visual. A inspeção visual da curva de perfusão é essencial porque através desta podemos ver, de forma rápida e simples, se a perfusão está bem executada e pode-se ver se as características da forma da curva de concentração-tempo estão adequadas e de acordo com o que é de esperar, ou seja, verificar se apresenta a linha de base inicial, seguida pela queda da IS e por fim a recuperação da IS, mas sem atingir o nível da linha de base inicial.

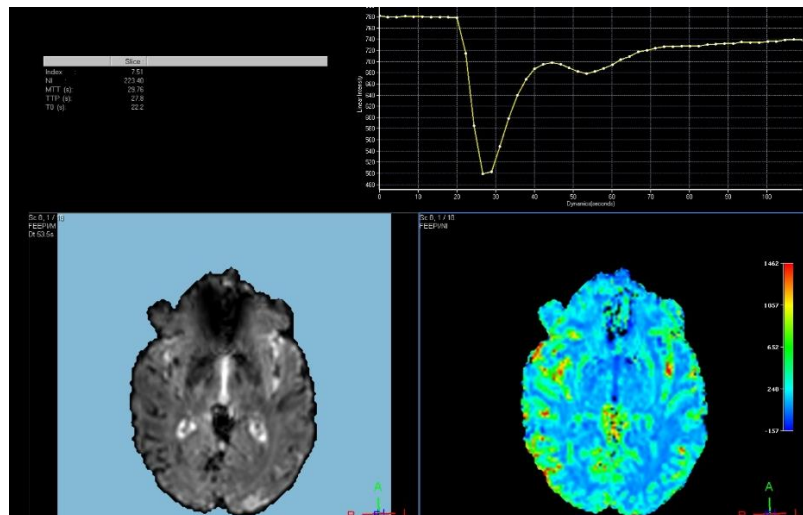


Figura 9- Exemplo de uma inspeção visual da imagem de perfusão por contraste de suscetibilidade dinâmica e da respetiva curva de intensidade de sinal -tempo.

2.3.4. Considerações técnicas da Imagem de Perfusão por *Dynamic Susceptibility Contrast*

Relativamente aos parâmetros técnicos e protocolos utilizados no DSC, é de referir que esta técnica pode ser realizada em equipamentos de 1.5T e 3T. Para esta técnica é necessário um bólus de GD de 0,1 mmol/kg(6,44), que deve ser administrado como uma injeção venosa curta de aproximadamente 10 a 15 segundos após o início da aquisição de imagem, criando uma queda de sinal de cerca de 10 a 20 segundos ou mais (47). A taxa de injeção mínima de GD deve ser de 3ml/s(5,6,11). Para registrar de forma fidedigna a concentração de GD durante a sua passagem, as imagens devem ser adquiridas a uma taxa muito mais rápida do que o tempo que o bólus demora a passar no tecido, que é geralmente na ordem de segundos(47).

O extravasamento de GD devido à quebra da BHE pode causar três fontes de erro principais(51). A primeira consiste num encurtamento T1 da água extravascular-extracelular que induz um aumento dos sinais pós-bólus e, conseqüentemente, uma diminuição de R2*, o que pode resultar numa subestimação do CBV(12,48,51,73). A segunda fonte de erro está associada com o facto de o extravasamento de GD induzir efeitos T2* devido a mudanças nas diferenças de suscetibilidade entre os vários compartimentos (por exemplo, intravascular para extravascular-extracelular ou intracelular para extracelular). Como estes efeitos dependem da compartimentação do produto de contraste, os sinais resultantes podem ser aumentados ou diminuídos, mas manifestam-se, normalmente, como redução do sinal. Isto leva a um R2* pós-bólus aumentado e, portanto, a uma superestimação do CBV. Por fim, a forma de cálculo que sustenta o DSC assume que o GD permanece intravascular. Nos casos de extravasamento de GD isso é claramente violado e os valores de CBV refletem o volume de distribuição de GD alterado (maior)(51). Para mitigar

estes efeitos existem algumas soluções possíveis, tais como: o uso de um bólus de pré-carga para corrigir parcialmente os efeitos T1 induzidos pelo extravasamento do contraste, que podem levar à subestimação do CBV, com o intuito de pré-saturar o interstício e elevar efetivamente a linha de base antes da aquisição dinâmica(74); aumentar o TR, o que reduz o efeito T1, com conseqüente redução da resolução temporal, aumento do tempo de exame e redução da capacidade de cobertura tecidual(74). O TE escolhido deve ser o mais longo possível, de modo a produzir uma RCR suficiente devido aos efeitos de suscetibilidade, mas não longo o suficiente para provocar o desfasamento de todos os sinais durante a concentração máxima do agente de contraste. Geralmente, é utilizado um FA relativamente alto, mas não longo o suficiente para introduzir contaminação de T1 indesejada (30). O tempo de aquisição do volume depende do TR. A duração da aquisição é relativamente curta(47).

Aquando a utilização de seqüências SE, um FA baixo a intermédio (35°- 60°)(46,51) com um TR longo (1,2-1,7s) e um TE longo (maior que 20ms) podem reduzir a contaminação de T1 devido ao extravasamento de GD(46). A pré-carga é realizada com ¼ da dosagem administrada à mesma taxa de injeção, 5-10 minutos antes dos ¾ do bólus restante(6,11). Na tabela 4 está apresentado um exemplo dos parâmetros da seqüência de perfusão mais comumente utilizados na técnica DSC.

Parâmetros de Imagem	DSC
TR e TE	TR intermédio <2s TE intermédio = 30-40ms para GE
FA	FA intermédio = 60-90°
Tempo de aquisição do volume	Um TR
Duração total da aquisição	Relativamente curto (<2 min)

Tabela 4- Parâmetros de seqüência utilizados comumente em estudo de perfusão cerebral pelo método de contraste de suscetibilidade dinâmica. Abreviaturas: TR, tempo de repetição; TE, tempo de eco; FA- ângulo de rotação. Adaptado de(47).

As seqüências GRE EPI são utilizadas atualmente com maior frequência porque são caracterizadas por uma sensibilidade superior na detecção da mudança de sinal produzida pela passagem do contraste e requerem, assim, doses de contraste menores(44). A nível clínico, isto significa que para criar perdas de sinal semelhantes durante a primeira passagem do bólus, deve ser injetada duas vezes a quantidade de agente de contraste, geralmente, dose dupla de GD padrão (0,2 mmol/kg) se a imagem for realizada com seqüências SE EPI, comparativamente com as imagens GE EPI (onde geralmente é injetado 0,1 mmol/kg)(48,74).

Assim sendo, verifica-se que as seqüências SE evidenciam uma maior sensibilidade na detecção de mudanças na densidade de pequenos vasos, sendo vantajosas em imagens de acidente vascular cerebral destinadas a identificar défices de perfusão a nível capilar, com redução do artefacto de "blooming" no

córtex em torno dos vasos sulcais(46,48); já as sequências GRE são mais sensíveis a vasos maiores e desorganizados que são aqueles que caracterizam, comumente, os GB, pelo que as sequências GRE têm uma aplicação óbvia em imagens tumorais(46).

Os protocolos de imagem DSC por RM variam bastante na literatura, o que faz com que os resultados obtidos possam ser alvo de conflitos(44,46). Uma reprodutibilidade intra-local e entre locais dos resultados decorrentes das imagens DSC são difíceis de alcançar devido a vários fatores que podem influenciar o sinal de imagem DSC, incluindo a dispersão arterial do bólus de contraste, os parâmetros de sequência utilizados, como o FA e o TE, e a seleção de sequências GRE *versus* SE(73).

Apesar dos resultados promissores de estudos de centro único e resultados preliminares de vários ensaios multicêntricos, ainda existe uma necessidade considerável de validar as técnicas de imagem DSC por RM e padronizar os métodos que forneçam medições clinicamente confiáveis em várias instituições(73,75). Têm havido esforços constantes por parte de diversas organizações, como a *Quantative Imaging Biomarker Alliance*, subgrupos da Sociedade Americana de Neurorradiologia e a Sociedade Internacional de RM em Medicina, para criar documentos padronizados que auxiliem na orientação da prática clínica de imagens DSC e melhorar a sua confiabilidade em ensaios multicêntricos(73).

2.3.5. Pós-Processamento no programa Intellispace da Philips

O programa de pós-processamento *Intellispace Portal da Philips* versão 10.1, que será o utilizado no presente estudo, inclui o *software MR Neuro Perfusion*. Este software suporta fluxos de trabalho de análise com e sem recurso à AIF. Podem ser utilizadas as seguintes técnicas de análise(76):

Gamma variate: é baseado na suposição de que a forma ideal de uma passagem do bólus de contraste adquirido numa série de perfusão T2* é altamente comparável à função de variação gama(76). Ao calcular os parâmetros de perfusão é normal modelar a curva de concentração-tempo por uma função analítica. Normalmente, esta é uma função de variação gama ajustada à parte de primeira passagem do agente de contraste(77). Ou seja, a variável gama é uma função matemática que pode ser utilizada para descrever curvas de diluição do agente de contraste(78).

Model Free: este não requer uma forma ou modelo específico. A análise deteta o início e o fim da passagem do bólus determinando uma linha de base no início e no final(76);

AIF manual (deconvolução): tal como explicado no capítulo 2.3.2. usa um algoritmo de deconvolução baseado no conhecimento da AIF para calcular os valores de perfusão. A AIF descreve a entrada do agente de contraste no tecido de interesse(76);

Leakage correction: permite uma avaliação das curvas de perfusão cerebral que foram corrigidas para o vazamento de agente de contraste no tecido cerebral(76).

3. Ressonância Magnética no estudo dos Glioblastomas

Desde a sua introdução, a RM tem sido usada na avaliação de uma variedade de anomalias do SNC, incluindo tumores, metástases, infecções, doenças vasculares e degenerativas. A avaliação da resposta terapêutica em neuro-oncologia é altamente dependente de técnicas imagiológicas, de onde se destaca a imagem por RM como o método padrão, devido ao seu excelente contraste de tecidos moles, alta resolução espacial e ampla disponibilidade, sendo desta forma, essencial na prática clínica diária(6).

O *International Standardized Brain Tumor Imaging Protocol* estabeleceu os requisitos mínimos de aquisição de imagem para RM de 1,5T e 3T aquando a presença de uma massa tumoral cerebral(7,79). Um protocolo de RM cerebral para avaliação de tumores cerebrais, deverá incluir o estudo de perfusão e as seguintes sequências: T1W *inversion-recovery* (IR) GRE sagital/axial3D; T2W FLAIR TSE axial 2D; DWI EPI axial; T2W TSE axial 2D; e T1W IR-GRE 3D sagital/axial após a administração de contraste endovenoso(3,7,22,39,79). O realce de contraste, necrose, hemorragia, infiltração cerebral circundante mal definida e edema peritumoral abundante são, comumente, consideradas características de imagem de lesões agressivas e levantam a possibilidade de uma neoplasia glial de alto grau(80), daí a sequência T1W 3D sagital/axial após contraste ser essencial nestes estudos. Na tabela 5 são apresentados os protocolos recomendados para a obtenção de imagem de tumor cerebral padronizado, tanto em RM 1.5T como para 3T(79).

Protocolo 1.5 Tesla Recomendado					
	3D T1W Pre contraste	Axial 2D FLAIR	Axial 2D DWI	Axial 2D T2W	3D T1W Pós contraste ^b
Sequência	IR-GRE ^{d,e}	TSE ^c	EPI ^f	TSE ^c	IR-GRE ^{d,e}
Plano	Sagital/axial	Axial	Axial	Axial	Sagital/axial
Modo	3D	2D	2D	2D	3D
TR(ms)	2100 ^g	>6000	>5000	>3500	2100 ^g
TE(ms)	Min	100-140	Min	100-120	Min
TI(ms)	1100 ^h	2200			1100 ^h
Ângulo de rotação	10°-15°	90°/≥160°	90°/180°	90°/≥160°	10°-15°
Frequência	≥172	°	128	≥256	≥172
Fase	≥172	≥256	128	≥256	≥172
NEX	≥1	≥256	≥1	≥1	≥1
Field of View	256 mm	≥1	240 mm	240 mm	256 mm
Espessura de corte	≤1.5 mm	240 mm	≤4 mm	≤4 mm	≤1.5 mm
Gap/aceleração	0	≤4 mm	0	0	mm
Opções de difusão ⁱ		0	b= 0,500, e 1000 s/mm ² ; ≥3 direções		0
Imagem Paralela	Não		Até 2x	Até 2x	
Tempo de aquisição (≈)	5- 10 min	Até 2x 4-5 min	3-5 min	3-5 min	Não 5- 10 min
Protocolo 3 Tesla Recomendado					
	3D T1W Pre contraste	Axial 2D FLAIR	Axial 2D DWI	Axial 2D T2W	3D T1W Pós contraste ^b
Sequência	IR-GRE ^{d,e}	TSE ^c	EPI ^f	TSE ^c	IR-GRE ^{d,e}
Plano	Sagital/axial	Axial	Axial	Axial	Axial/sagital
Modo	3D	2D	2D	2D	3D
TR(ms)	2100 ^g	>6000	>5000	>2500	2100 ^g
TE(ms)	Min	100-140	Min	80-120	Min
TI(ms)	1100 ^h	2500			1100 ^h
Ângulo de rotação	10°-15°	90°/≥160°	90°/180°	90°/≥160°	10°-15°
Frequência	256	°	128	≥256	256
Fase	256	≥256	128	≥256	256
NEX	≥1	≥256	≥1	≥1	≥1
Field of View	256 mm	≥1	240 mm	240 mm	256 mm
Espessura de corte	1 mm	240 mm	3 mm	3 mm	1 mm
Gap/aceleração	0	3 mm	0	0	0
Opções de difusão ⁱ		0	b= 0,500, e 1000 s/mm ² ; ≥3 direções		
Imagem Paralela	Até 2x		Até 2x	Até 2x	Até 2x
Tempo de aquisição (≈)	5- 8 min	Até 2x 4-5 min	3-5 min	3-5 min	5- 8 min

Tabela 5- Protocolo *standard* recomendado pelo *International Standardized Brain Tumor Imaging Protocol*, para estudo de tumores cerebrais em ressonância magnética de 1.5 e 3 Tesla. Adaptado de(79). Abreviaturas: TR, tempo de repetição; TE, tempo de eco; TI, tempo de inversão; NEX, número de excitações; IR-GRE, *inversion recuperation gradient-echo*; 3D, tridimensional; T1W, imagem ponderada em T1; 2D, bidimensional; TSE, turbo spin-echo; FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*; DWI- imagem ponderada em difusão; EPI- imagem ecoplanar; T2W, imagem ponderada em T2.

A figura 10 representa uma imagem de cada sequência base que é aconselhada para o estudo de tumores cerebrais por RM, tal como indicadas no protocolo *standard* apresentado anteriormente.

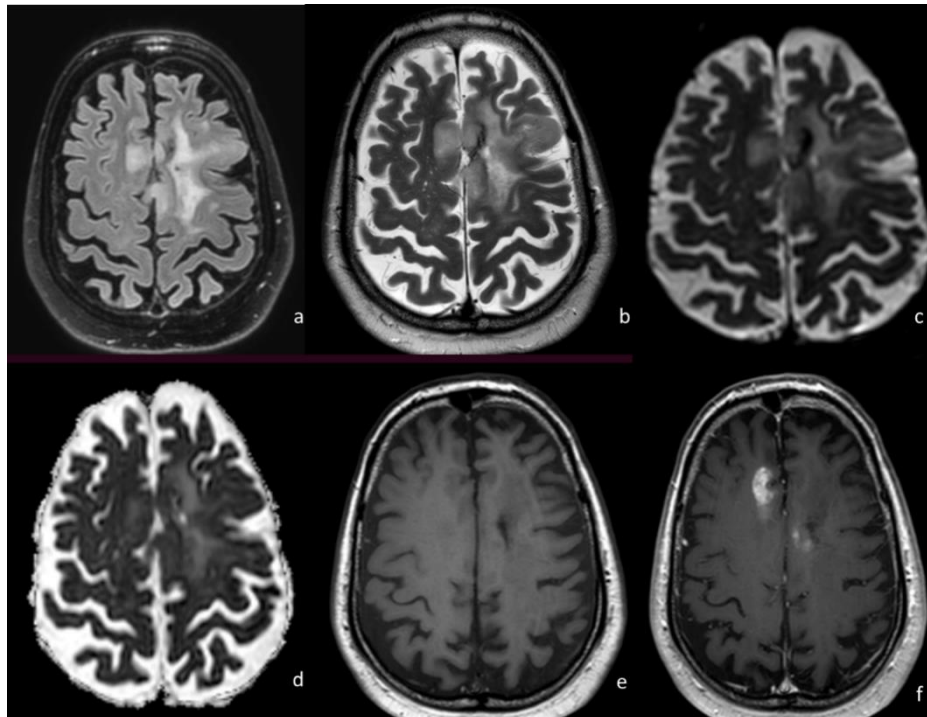


Figura 10- Exemplo de caso clínico com as seqüências *standard* recomendadas no estudo de tumores cerebrais por RM, pelo *International Standardized Brain Tumor Imaging Protocol*. Imagens do caso clínico 1 do presente estudo. As seqüências são: (a) T2 *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR), (b) T2 axial, (c) imagem axial ponderada em difusão, (d) mapa de coeficiente de difusão aparente, (e) T1 axial pré-contraste e em (f) T1 axial pós-contraste.

Na RM quase todos os GB são hipointensos nas imagens T1W(80), apresentam um alto sinal em T2 e realce de contraste à base de GD. A presença de uma lesão de formato irregular com um anel denso de realce e um centro hipointenso representativo de área necrótica(30,32,40,80) é uma característica comum do GB, todavia existe uma ampla variedade de outras patologias como abscessos, esclerose múltipla, linfoma em doentes imunocomprometidos, entre outros, que podem evidenciar uma aparência semelhante(80). Os GB são geralmente tumores altamente infiltrativos e podem cruzar para o hemisfério contralateral através do corpo caloso. Lesões satélite e hemorragia intratumoral também são características de imagem frequentemente encontradas nestes tumores. A combinação de uma lesão com realce em anel com áreas de infiltração tumoral hipo ou sem realce, que envolvem o córtex ou núcleos profundos é particularmente sugestiva de GB(80). Edema vasogénio circundante, hemorragia e distorção ou deslocamento ventricular também podem estar presentes(30). Em cerca de 13% dos casos, o GB pode apresentar uma manifestação: multifocal (mais de duas lesões, incluindo disseminação leptomeningea), distante (segunda lesão não contígua com lesão primária) ou doença difusa(30). Embora hematomas intratumorais não sejam comuns, existe frequentemente a perda de sinal de várias áreas, causada por efeitos de suscetibilidade de pequenas quantidades de produtos sanguíneos nas imagens ponderadas em T2*(40). A RM convencional deteta alterações na lesão, mas não é suficiente para, por si só, realizar um acompanhamento abrangente pós-tratamento de um tumor cerebral(35), sendo umas das suas principais

limitações a incapacidade de diferenciar PR tumoral de PSP(6). Em função destas limitações diagnósticas, existe uma investigação intensiva da capacidade que as técnicas avançadas em RM têm para distinguir PSP de PR verdadeira, sob o pressuposto de que as imagens da fisiopatologia fornecerão informações mais precisas do que as alterações estruturais meramente inespecíficas(35).

As modalidades avançadas de RM, como as sequências multiparamétricas, têm vindo a ser cada vez mais utilizadas(2,3,6). Como exemplos destas sequências são de referir o DSC, o DCE, o DWI, técnicas de difusão de ordem superior, como o DTI e a MRS. Têm existido esforços significativos para implementar estas modalidades de imagem avançadas em fluxos de trabalho clínicos aprimorados e abordagens de terapia personalizadas(2,3). O uso destas técnicas de imagem é fundamental, uma vez que melhorou o diagnóstico diferencial das doenças do SNC e a gestão terapêutica dos doentes, permitindo uma melhor avaliação, durante o seguimento, das alterações relacionadas com o tratamento(5).

Imagem ponderada em DWI- Os valores normais de coeficiente de difusão aparente (*Apparent Diffusion Coefficient* ADC) cerebral para a substância cinzenta e branca são, respetivamente, $833 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ e $701 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (2). Os valores médios de ADC em lesões neoplásicas de alto grau, como o GB, o astrocitoma anaplásico e as metástases, mostraram ser $700\text{--}780 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (2,81). Ou seja, as regiões sólidas da neoplasia mostram, habitualmente, baixa difusão com valores de ADC reduzidos, enquanto que as áreas necróticas são hiperintensas nos mapas de ADC.

MRS- Os valores normais para o pico de colina (CHO)/ creatina(CR) para um TE de 135ms variam de 0,7–1,0 na substância cinzenta e 1,2–1,4 na SB, com valores ligeiramente mais altos observados no tronco cerebral e cerebelo(2,82). Para TE curto (30ms) mostra mais metabólitos. Razões de CHO/CR normais para TE curto são 0,6 na substância cinzenta e 1,0 na SB(2,83). Lesões neoplásicas de alto grau demonstraram uma razão CHO/CR média de 2,4 para TE curto, em comparação com uma razão CHO/CR média de 1,5 para lesões neoplásicas de baixo grau(2). Ou seja, nos mapas de MRS verifica-se um aumento de CHO, diminuição de N-acetilaspártato (NAA) e um pico elevado de lactato/lipídico. A figura 11 representa as características típicas de GL de alto grau na RM multiparamétrica(2).

Imagem ponderada em DSC- Os mapas de CBV fornecem uma medida da neovascularização do tumor e servem como um importante biomarcador de imagem, sendo amplamente utilizados para classificação de tumores cerebrais, avaliação pós-cirúrgica de tumores e resposta ao tratamento(84). As razões médias de RCBV em lesões neoplásicas de alto grau mostraram ser 1,9, já nas lesões neoplásicas de baixo grau, evidenciaram ser 1,3(2). Algumas desvantagens desta técnica incluem a dependência do operador e a presença de artefactos de suscetibilidade decorrentes da presença de sangue, calcificações, metal, ar e osso(5).

A eficiência do CBF na avaliação do grau de GL cerebrais ainda é bastante limitada estando também sob investigação(43).

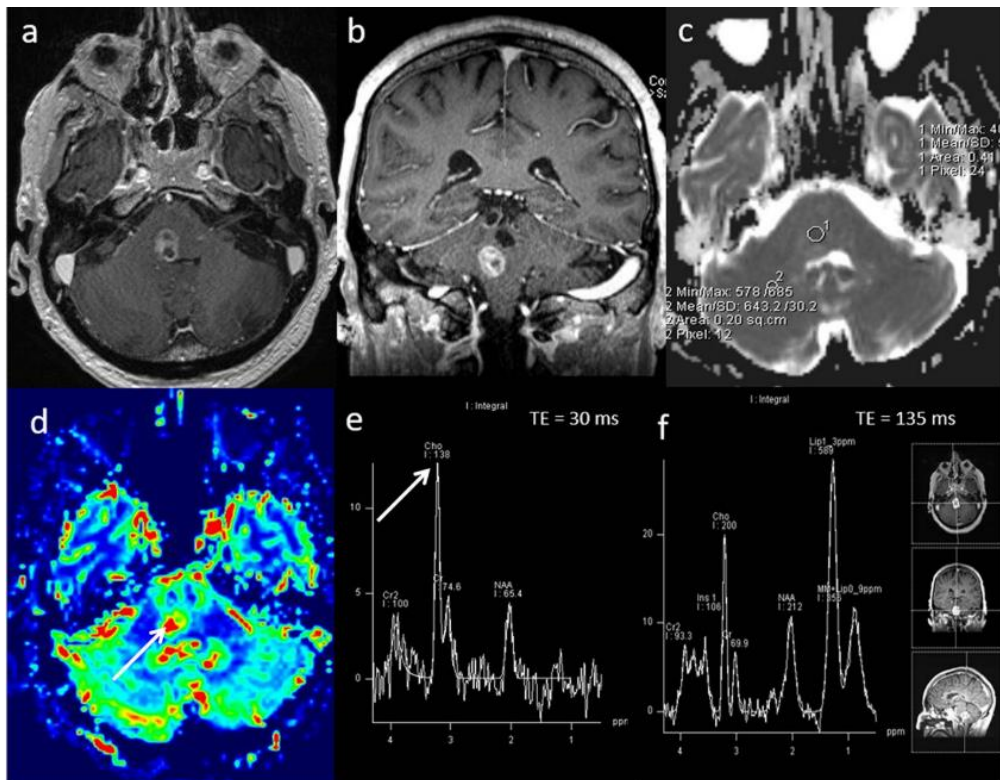


Figura 11- Características típicas de Glioma (GL) de alto grau. Ressonância Magnética (RM) convencional: (a,b)- Sequências ponderadas em T1 axial e coronal pós-contraste, mostrando uma lesão bem delimitada na junção ponto-medular. RM multiparamétrica: (c)- O mapa de coeficiente de difusão aparente (ADC) demonstra um ADC baixo ($590 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$); (d)- a imagem ponderada em perfusão mostra uma perfusão alta (volume sanguíneo cerebral relativo (RCBV) 2,8, seta). (e,f)-a espectroscopia apresenta alta razão de colina/creatina (CHO/CR), baixa razão de *N-acetilaspártato*/CR e a presença de picos lipídicos. Os achados de RM de um baixo ADC ($< 1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$) alta razão de RCBV (> 2) e alta razão CHO/CR ($> 1,8$) são consistentes com um GL de alto grau. Adaptado de(2).

3.1. Imagem ponderada em perfusão aplicada ao estudo de Glioblastoma

Nos últimos anos, verificaram-se melhorias substanciais nos protocolos de RM, com especial foco na avaliação das características funcionais do tecido, como a perfusão ou o metabolismo(5).

O GB cresce e prolifera rapidamente e induz nova vascularização, de modo a manter a oxigenação e o suprimento de nutrientes. Os vasos tumorais dos GB recém-formados caracterizam-se por apresentarem anomalias endoteliais e permeabilidade aumentada, o que contribui para as características típicas de imagem de realce do agente de contraste, de necrose central e de hipervascularização nos estudos de perfusão(35).

A PWI em RM fornece informação sobre a angiogênese e vascularização(2). Esta pode ser utilizada para o estudo de imagem de neovascularização, uma marca registada da PR tumoral. A neovascularização revela uma extensa rede de vasos tumorais mal-organizados, tortuosos, muitas vezes grandes e irregulares em diâmetro e de fluxo lento e gotejantes(6). Os GB, nos estudos de DSC, revelam geralmente

como apresentação típica, áreas de valores de RCBV muito elevado, nas regiões sólidas do tumor(40). A presença de valores de RCBV elevados verificam-se normalmente nos tumores de alto grau devido à densidade microvascular aumentada e à existência de muitos vasos colaterais de fluxo lento(35). A figura 12 representa um caso clínico de uma imagem DSC, que nos permite ver facilmente o aumento típico do RCBV na lesão localizada na região frontal direita, que é característico de neoplasias de alto grau (3).

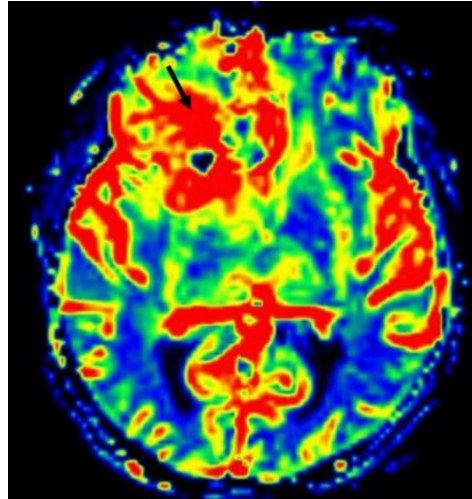


Figura 12- Imagem ponderada em perfusão por contraste de suscetibilidade dinâmica. Verifica-se um aumento do volume sanguíneo cerebral relativo na lesão que se encontra na região frontal direita, achado que favorece a existência de uma neoplasia de alto grau. Adaptado de(3).

O RCBV é uma medida de densidade microvascular que aumenta o potencial da RM convencional com contraste na avaliação inicial e acompanhamento pós-tratamento de tumores cerebrais. Um alto RCBV da lesão tende a distinguir tumor de não tumor, está associado a um grau tumoral superior com pior prognóstico e designa locais de biópsia com maior probabilidade de captar a porção do tumor de grau mais alto (73). Geralmente, uma razão alta de RCBV (> 2) é compatível com um GL de alto grau (2).

A figura 13 mostra um dos casos clínicos do presente trabalho, no qual se pode ver a aplicação do estudo de perfusão ao GB, bem como a análise visual e quantitativa efetuada. Foi realizada uma análise visual das imagens e da curva de perfusão, avaliando as imagens das diversas sequências apresentadas, bem como, a forma da curva intensidade de sinal-tempo, que tal como seria de esperar, apresenta um *baseline* inicial seguido de uma queda de sinal muito acentuada, com recuperação do mesmo, mas não recupera até ao *baseline* que existia inicialmente. O método de pós-processamento utilizado nesta figura é o *Model Free*. A ROI da lesão (a azul) tem uma queda de sinal muito mais acentuada do que a da curva laranja que é representativa da ROI colocada no tecido normal para normalização, o que seria de esperar, pois o GB apresenta uma alta vascularização, devido à elevada angiogénese tumoral, o que leva a uma

maior perfusão nessa zona do que no tecido normal, provocando uma maior queda da IS, que se traduz num pico da curva mais acentuado.

Para além da análise qualitativa, também é possível aferir a análise quantitativa da perfusão DSC no GB. Vê-se a colocação de uma ROI na zona *hot spot* da lesão, bem como de uma ROI de normalização na SB normal contralateral. Desta delimitação de ROI's, pode-se ver que se obtêm as curvas de perfusão da lesão (curva azul) e do tecido normal (curva laranja), bem como a tabela com os valores das seguintes métricas obtidas: RCBF, RCBV, MTT, TTP e T(0).

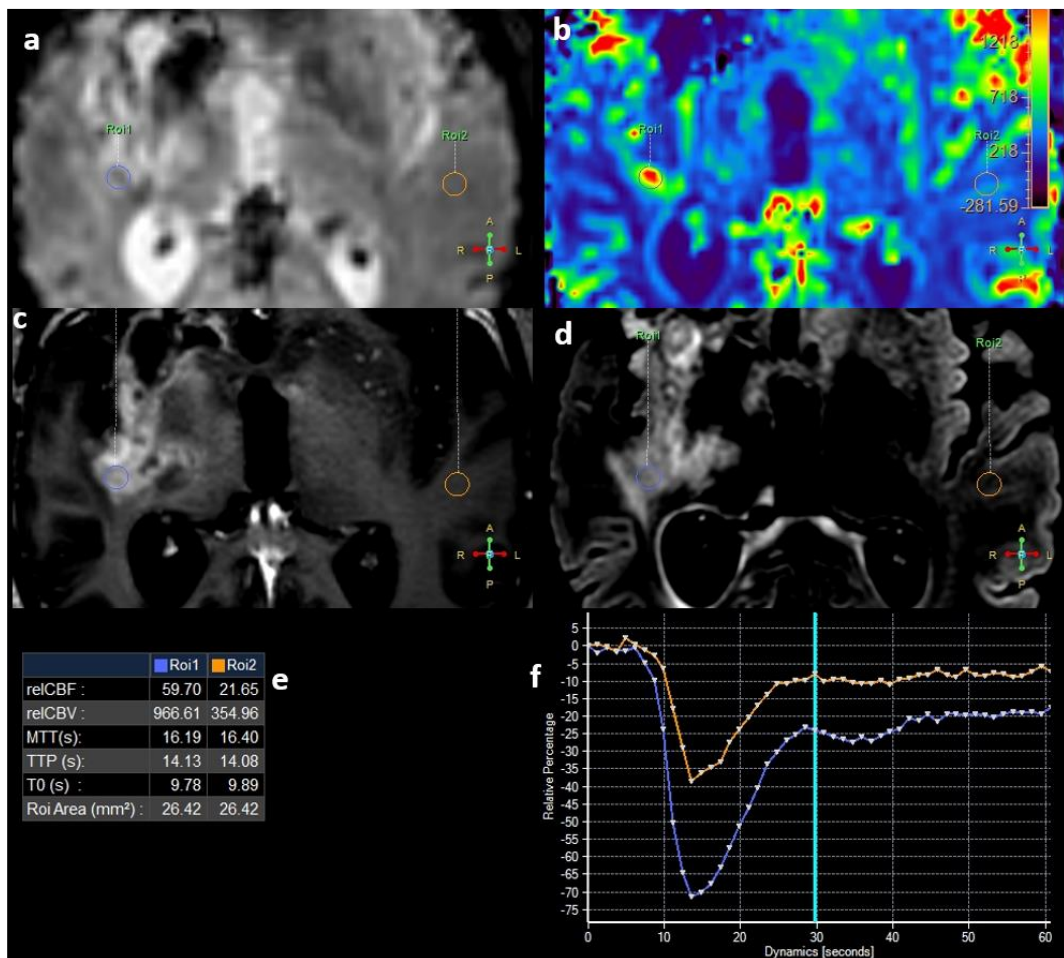


Figura 13- Exemplo de aplicação do estudo de perfusão cerebral em doentes com Glioblastoma. Em (a) temos uma imagem axial ponderada em *Principles Of Echo Shifting With A Train Of Observations*; em (b) uma imagem axial de um mapa de cores do volume sanguíneo cerebral relativo; em (c), imagem axial ponderada em T1 com contraste; em (d) uma imagem ponderada em T2 *Fluid Attenuated Inversion Recovery*; em (e) temos uma representação da tabela das métricas e valores de perfusão extraídos; e em (f) a representação da curva intensidade de sinal-tempo. As razões do RCBF e RCBV, para este caso, foram respetivamente de 2,76 e 2,72.

3.1.1. Progressão tumoral em Ressonância Magnética

Considera-se que uma alteração da IS da cavidade de ressecção do GL nas imagens T2W FLAIR poderá ser capaz de indicar uma PR tumoral subsequente ou coincidente(19). O hipersinal nas imagens T2W FLAIR ao redor de um tumor com realce de contraste compreende edema vasogénico, bem como infiltração tumoral(17). No interior da cavidade de ressecção existe uma maior concentração de proteínas devido a distúrbios na troca do LCR, hemorragia, bem como algumas células neoplásicas e outros restos celulares, desta forma, o aumento da IS dentro desta pode ajudar a prever o crescimento tumoral subsequente(4,19). Esta observação pode ser explicada pelo facto de um pequeno crescimento tumoral nas margens da cavidade da ressecção ainda não ser detetável pela análise da imagem padrão(19). Na prática diária, a RM com recurso a sequências convencionais para determinar o tamanho do tumor ainda é um marcador importante e simples da resposta tumoral ao tratamento(4,19).

A PWI fornece uma infinidade de parâmetros adicionais que podem ajudar a identificar a neovascularização(6). A presença de disseminação subependimária com realce da lesão é um marcador de RM útil na identificação de uma PR tumoral(85).

É de referir que o sinal de imagem nas sequências ponderadas em T1 com contraste depende, também, do volume de contraste, do tempo de injeção, da intensidade do campo magnético e da escolha da sequência de imagem(35).

A imagem ponderada em DWI tem sido utilizada para avaliar a resposta ao tratamento em tumores sólidos. Quando num tumor com difusão restrita antes do tratamento existe um aumento dos valores de ADC no interior da lesão, no período inicial pós-tratamento, correlaciona-se com um resultado da resposta terapêutica positivo. A celularidade do tumor diminui com o tratamento, o que levará a um aumento na mobilidade das moléculas de água, aumentando os valores de ADC(19,35). Os valores de ADC são, normalmente, maiores no tecido necrótico causado por radiação, do que no tecido tumoral(19,35). Desta forma, a medição de ADC parece representar uma avaliação confiável das alterações que ocorrem em resposta à terapia (19,35).

O DTI é um método potencialmente útil para a deteção precoce e monitorização de lesão da SB induzida por tratamento em doentes com tumores cerebrais tratados com RT e QT, demonstrando redução nos valores de anisotropia fracionada na SB de aparência normal(19). Contudo, o DTI não fornece informações suficientes para o diagnóstico diferencial(19).

A MRS tem sido usada clinicamente para diferenciar tumor de alterações relacionadas com o tratamento, principalmente em GL irradiados. A MRS pode retratar a degradação estrutural do tecido cerebral após RT, antes do desenvolvimento de sintomas ou do aparecimento de alterações que podem ser observadas pela RM convencional(19). A MRS pode revelar alterações significativas nos metabolitos cerebrais, como uma ligeira diminuição do NAA e alterações variáveis na CHO(19,35). Um aumento

anormal do pico de CHO maior que 50% em relação ao cérebro contralateral normal ou uma relação CHO/CR maior que dois apresenta uma alta possibilidade de se tratar de um tumor ativo(19). Também pode ocorrer a presença de um extenso pico metabólico de lípidos/lactato no tecido cerebral irradiado (19,35).

A PWI, com a aquisição DSC, é um marcador substituto para a angiogénese e tem sido utilizada para avaliar a resposta ao tratamento do tumor cerebral revelando elevada sensibilidade para distinguir necrose por radiação de tumor recorrente(15,19). Como os valores de CBV medem indiretamente a evidência de neoangiogénese nas lesões, esse parâmetro pode diferenciar os efeitos relacionados com tratamento de um tumor viável. O DSC apresenta utilidade na previsão do prognóstico, grau e tempo de PR(21). A PR é geralmente caracterizada pelo aumento do volume e do fluxo sanguíneos secundários à formação neocapilar e dilatação da vasculatura preexistente, levando a um aumento do RCBV em comparação com a PSP, que apresenta um RCBV mais baixo(7).

O DCE pode ser utilizado para avaliar a resposta a terapias anti-angiogénicas, demonstrando uma diminuição nos parâmetros de permeabilidade(19).

Em suma, as aparências típicas de RM multiparamétrica na verdadeira PR são: ADC geral/focal baixo ($<1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$), alta razão de RCBV (>2) e uma alta razão CHO/CR($>1,8$), como se pode ver no caso apresentado na figura 14(2).

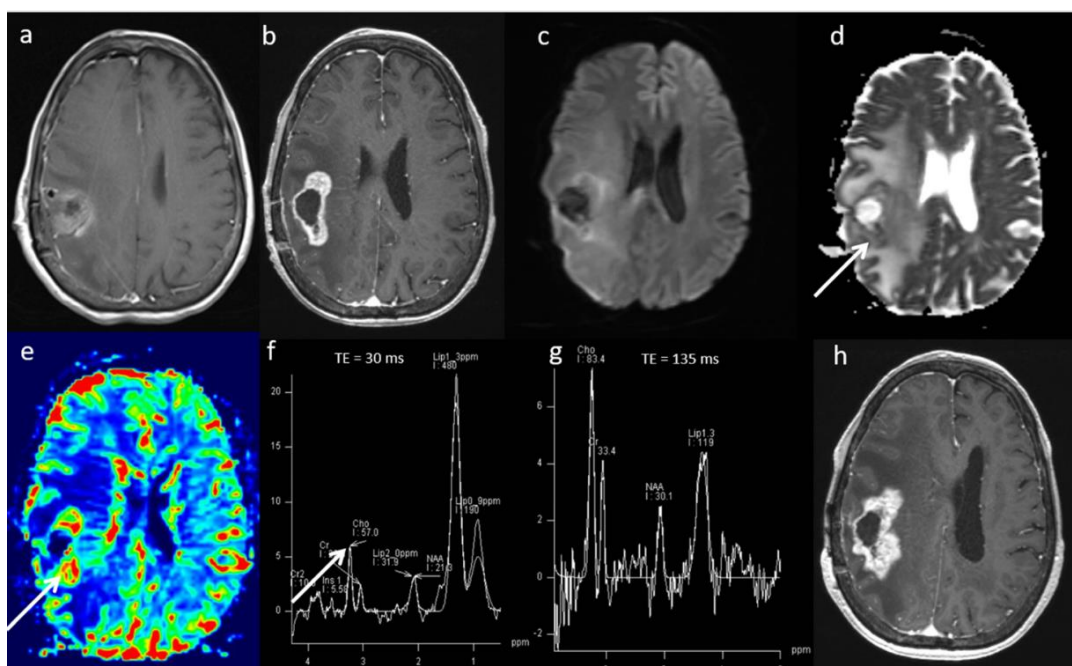


Figura 14– Glioblastoma (GB)– verdadeira progressão (PR). Exame pós-operatório. (a) imagem ponderada em T1 (T1W) com contraste após ressecção de um GB frontoparietal direito. (b) imagem em T1W pós-contraste um mês após o tratamento com quimiorradioterapia demonstra aumento do tamanho da lesão realçada, com edema associado. A ressonância magnética multiparamétrica demonstra: (c, d) áreas de baixo coeficiente de difusão aparente ($903 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, seta); (e) uma alta razão de volume sanguíneo cerebral relativo (3,0, seta) na imagem ponderada em perfusão; (f, g) uma alta razão colina/creatina (2,3– seta), alta razão colina/N-acetilaspártato e presença de pico lipídico/lactato na espectroscopia. Todos os parâmetros sugerem uma má resposta e PR da doença. (h) Sequência em T1W pós-contraste após seis meses de acompanhamento confirma um aumento de realce indicando PR tumoral(2).

3.1.2. Pseudoprogessão tumoral em Ressonância Magnética

A PSP aparece geralmente na RM como uma lesão com realce(2,6,7,86) semanas a meses após a RT que resulta provavelmente de uma pausa temporária na biossíntese de mielina decorrente de uma lesão de oligodendrócitos ou reações inflamatórias locais decorrentes do tratamento(86), que se resolve, subsequentemente, por conta própria sem tratamento adicional(2). Desta forma, e devido a este aumento de realce, a PSP mimetiza frequentemente a PR tumoral na RM convencional(6). Tipicamente, as imagens de RM na PSP apresentam edema vasogênico decorrente do aumento da permeabilidade vascular(7). Existem descritores qualitativos padrão de realce induzidos pela terapêutica, como: “*soap bubble, swiss cheese, moving wave front*” (Cf. figura 15), no entanto estes são subjetivos e têm reprodutibilidade limitada(35).

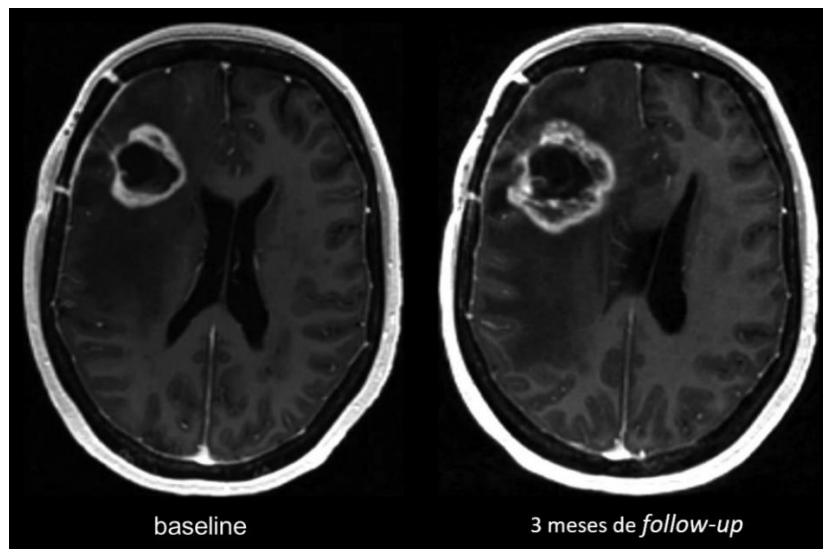


Figura 15- Exemplo de descritores qualitativos padrão de realce induzidos pela terapêutica. Caso de pseudoprogessão confirmada histopatologicamente, onde as imagens ponderadas em T1 pós-contraste evidenciam um aumento de realce de contraste da margem da lesão no lobo frontal direito, com padrão “*soap bubble*” ou “*swiss cheese*”. Adaptado de (35).

A RM convencional não consegue diferenciar entre PSP e PR tumoral verdadeira. As técnicas multiparamétricas de RM que avaliam as características fisiológicas e metabólicas, fornecem uma avaliação mais precisa das alterações pós-tratamento do que a RM convencional por si só. As aparências típicas da RM multiparamétrica na PSP são: ADC alto ($>1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$), baixa razão RCBV (<2) e baixa relação CHO/CR ($<1,8$), como demonstrado no caso da figura 16(2).

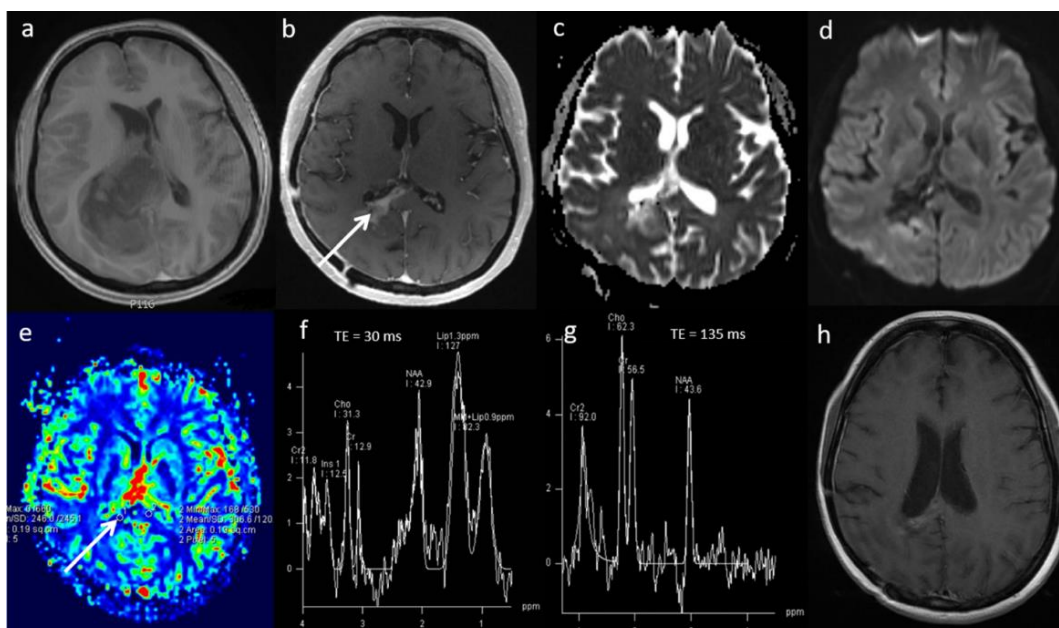


Figura 16- Glioblastoma (GB) –Pseudoprogessão (PSP). (a)- Imagem pré-operatória ponderada em T1 (T1W) mostra um GB da região parietal direita. (b)- imagem T1W pós-contraste, aproximadamente 4 semanas após o tratamento com quimiorradioterapia demonstra um aumento significativo na área de realce de contraste (seta). A ressonância magnética multiparamétrica demonstra: (c, d) áreas de coeficiente de difusão aparente alto ($1186 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$); (e) uma baixa razão de volume sanguíneo cerebral relativo (RCBV) (1,4, seta) na imagem ponderada em perfusão; (f, g) uma baixa razão colina/creatina (1,4), baixa razão colina/*N-acetilaspártato* e a presença de um pico lipídico/lactato na espectroscopia. A combinação destes parâmetros sugere PSP. (h) O acompanhamento clínico e a sequência T1W pós-contraste, aos seis meses após tratamento, confirma uma diminuição no realce de contraste, indicando PSP(2).

A PWI por DSC foi investigada para distinguir PSP da PR tumoral verdadeira. Considera-se que o RCBV obtido a partir da sequência de DSC pode ser um preditor determinante na continuação da terapia ou na mudança para um tratamento de segunda linha(19,87). Segundo Kong *et al.*(87), numa situação em que há um aumento do realce de contraste na área tumoral, se a razão do RCBV for maior que 1,47 e o tumor tiver um *status* de promotor de MGMT não metilado (a metilação da região promotora do gene MGMT tem sido associada a prognóstico favorável e sobrevida prolongada em doentes adultos com GB tratados com TMZ), o regime de tratamento de segunda linha deve ser considerado.

Portanto, o diagnóstico de PSP pode ser aferido com base na combinação de manifestações clínicas, achados radiológicos em exames de acompanhamento e achados patológicos(19).

3.1.3. Características comuns à progressão e à pseudoprogessão tumoral

A RM convencional com contraste é o *gold standard* para a avaliação da resposta terapêutica, mas não é eficiente para distinguir PR de PSP(7,35), porque ambas podem compartilhar características de efeito de massa, edema perilesional, e realce de contraste devido à rutura da BHE (35). A PR tumoral

resulta, habitualmente, num aumento do realce de contraste na RM pós-contraste, mas o aumento também pode ser devido a uma rutura da BHE relacionada com o tratamento (PSP)(35).

A hiperintensidade característica da PR nas imagens T2W FLAIR torna-se menos evidente e dificulta a definição clara de PR, dado que após cirurgia, RT e tratamento com TMZ as alterações inflamatórias altamente associadas a estas terapêuticas também surgem como hiperintensidade nas imagens T2W/FLAIR. Nestes casos, as características que permitem distinguir a infiltração neoplásica são a perda da diferenciação entre a substância cinzenta e a SB e o aumento do efeito de massa como se pode ver na figura 17. Estas mudanças contrastam com as alterações inflamatórias relacionadas com a terapia, que normalmente não afetam o córtex cerebral. Em caso de dúvida sobre a presença de desfocagem da junção da substância cinzenta-branca, é fundamental analisar com muita atenção as imagens T2W, pois esses achados podem ser subtis e esta junção é melhor representada nesta sequência do que na FLAIR(17).

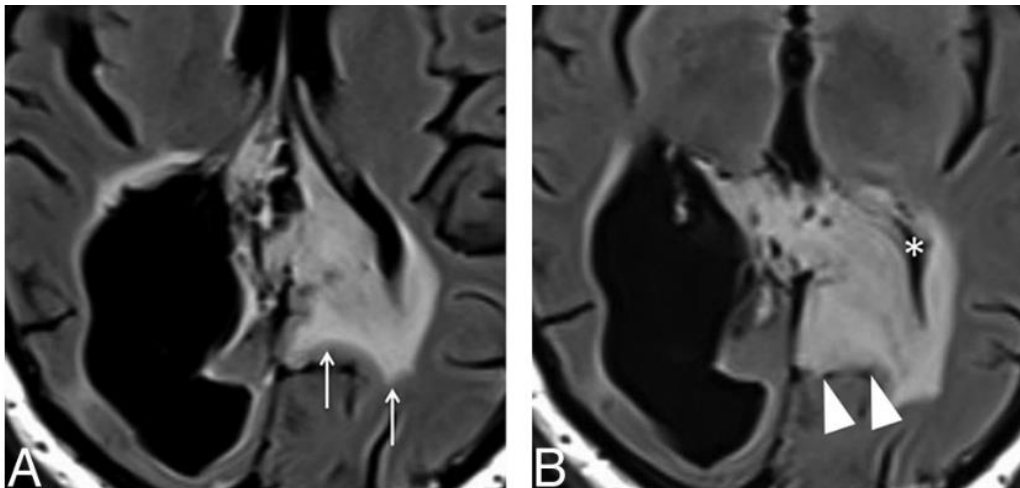


Figura 17- Características de imagem do componente sem realce de tumores gliais. Um homem de 36 anos foi submetido a ressecção parcial e radioterapia (RT) adjuvante de um astrocitoma difuso extenso. A- Imagem axial ponderada em T2 Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) obtida 5 anos após o término da RT demonstra extensa hiperintensidade que cruza a linha média através do esplénio do corpo caloso (setas), representando provavelmente uma mistura de tumor de baixo grau e lesão pós-rádica. B- imagem T2W FLAIR axial obtida 8 meses depois mostra a desfocagem da substância branco-acinzentada no lobo parietal esquerdo (pontas da seta), bem como o apagamento do ventrículo lateral esquerdo (asterisco), o que é consistente com infiltração neoplásica (doença progressiva). Adaptado de(17).

Para além disso, como vimos anteriormente, as técnicas avançadas podem ser extremamente úteis, auxiliando na distinção de PR da PSP em função dos valores de (R)CBV, da razão do (R)CBV, ADC e picos de espectroscopia obtidos. Porém, é de realçar a necessidade da padronização dos métodos utilizados para o cálculo de (R)CBV, ADC, picos de espectroscopia e parâmetros PET, de modo a otimizar a avaliação desses doentes e comparar com precisão os dados de estudos multicêntricos(17).

Parte II

1. Objetivos

A realização deste trabalho de investigação surge da necessidade de otimizar os exames de diagnóstico imagiológico, com o intuito de evitar procedimentos invasivos bem como uma suspensão incorreta de terapêuticas eficazes. Assim sendo, o objetivo principal deste estudo é o de investigar a importância do estudo de perfusão por DSC, na avaliação da resposta terapêutica do GB. O trabalho terá por objetivos específicos: indicar as principais características do GB; apresentar os aspetos técnicos básicos de perfusão por RM, com foco na DSC; demonstrar a importância da diferenciação entre PR e PSP tumoral nos GB; avaliar a performance diagnóstica das métricas da perfusão DSC na diferenciação entre PR e PSP; e avaliar diferenças entre modelos de pós-processamento de imagem.

2. Participantes de métodos

No presente capítulo será apresentada a metodologia utilizada na realização deste trabalho.

2.1. Tipo de estudo

Realizou-se um estudo institucional, analítico, observacional e transversal. Os dados foram recolhidos retrospectivamente através da consulta das aplicações clínicas da instituição.

Os participantes foram recrutados no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto). Este é um dos principais centros hospitalares nacionais e apresenta experiência relevante no tratamento e acompanhamento de doentes com GB. O estudo foi previamente submetido a autorização institucional [referência interna 275-21 (221-DEFI/229-CE)], tendo sido aprovado (Cf. anexo I). A Comissão de Ética autorizou a dispensa de pedido de consentimento informado aos participantes no estudo.

2.2. Participantes

A população em estudo consistiu nos doentes com diagnóstico de GB confirmado por histopatologia, seguidos no CHUPorto.

Destes foi selecionada uma amostra por conveniência constituída por indivíduos que realizaram RM cerebral entre julho de 2016 e março de 2022. Foram definidos como critérios de inclusão: a) idade igual ou superior a 18 anos; b) terem sido submetidos a terapia (QT, RT ou cirurgia); c) o exame de RM ter sido realizado no equipamento 3T (*Achieva TX Multi Transmit technology, Philips Healthcare, Netherlands*); d) o exame de RM incluir no protocolo de aquisição o estudo de perfusão através da sequência *PRESTO-T2**; e) exames de RM que apresentem sinais imagiológicos compatíveis com PR ou PSP.

Os critérios de exclusão que foram estabelecidos para o seguinte estudo foram: exames em que tenham existido artefactos de imagem associados; exames em que tenham existido intercorrências de execução técnica.

2.3. Variáveis em estudo

As variáveis em estudo são as seguintes: idade, sexo, resultado histopatológico e as métricas da DSC de acordo com o modelo utilizado para o cálculo:

Model Free- RCBF da lesão, RCBF do tecido normal e razão do RCBF (que representa a divisão do RCBF da lesão pelo RCBF do tecido normal); RCBV da lesão, RCBV do tecido normal e razão do RCBV (que

representa a divisão do RCBV da lesão pelo RCBV tecido normal); MTT da lesão, MTT da SB normal, TTP da lesão e TTP da SB do tecido normal.

AIF manual- CBF da lesão, CBF do tecido normal e razão do CBF (que representa a divisão do CBF da lesão pelo CBF do tecido normal); CBV da lesão, CBV do tecido normal e razão do CBV (que representa a divisão do CBV da lesão pelo CBV tecido normal); MTT da lesão, MTT da SB normal, TTP da lesão e TTP da SB do tecido normal.

Salienta-se que as siglas RCBV, RCBF (*Model Free*) e CBV, CBF (AIF manual), pretendem avaliar métricas análogas, contudo e de acordo com o modelo utilizado para o seu cálculo, que tem por base pressupostos distintos, a sua diferenciação torna-se necessária.

2.4. Procedimentos do estudo

Os participantes foram selecionados a partir da pesquisa dos estudos de RM cerebrais realizados para *follow-up* de GB no período em estudo e arquivados no sistema de comunicação e arquivo de imagens (*Picture Archiving and Communication Systems- PACS*) da instituição. Foram incluídos no estudo todos aqueles que cumpriam os critérios de seleção.

De modo a conseguir diferenciar os casos de PR dos de PSP, utilizou-se um processo de seleção criterioso, moroso e complexo. Para tal, foi realizada uma avaliação contínua e meticulosa de todas as RM que cada doente fez, realizando uma análise visual, bem como uma leitura do relatório de cada exame de RM cerebral de seguimento. Todo o processo clínico de cada caso foi estudado a pormenor, analisando todas as anotações clínicas, desde o início do acompanhamento do doente nas consultas de Oncologia Médica e consultas de grupo de Tumores do SNC; para além das notas clínicas, também foram estudados os tratamentos aplicados a cada doente, bem como as alterações terapêuticas instituídas (nas situações que necessitassem). A identificação dos casos de PR foi realizada através do relatório de exame que sugeria PR, o que depois se confirmava através dos resumos clínicos das consultas e das alterações terapêuticas ou submissão a nova cirurgia. A identificação de doentes com PSP exigiu um acompanhamento mais aprofundado, contínuo e dilatado no tempo, tendo sido analisadas todas as RM desses doentes. Para considerar um caso como PSP, tinham que ser cumpridos os seguintes critérios: os resumos clínicos das consultas de Oncologia e de grupo de Tumores de SNC considerarem a doença clínica e imagiologicamente estável; nas imagens de RM de seguimento a doença regredir ou se manter estável, analisando para tal vários estudos de RM consecutivos; não existirem alterações na terapêutica aplicada; por fim, avaliar todas as RM subsequentes do doente para certificar que se trata mesmo de PSP e não evolui para PR num curto espaço de tempo, o que invalidaria a classificação de PSP. É de realçar que a seleção minuciosa dos casos de PSP, foram devidamente analisados e validados por uma

Neurorradiologista com mais de 10 anos de experiência, de modo a minimizar ao máximo a possibilidade de erro nesta classificação.

2.5. Equipamento e protocolo de aquisição

Todos os exames foram realizados num equipamento com um campo magnético de 3T (*Achieva TX Multi Transmit technology, Philips Healthcare, Netherlands*) e com recurso a uma antena de crânio de 32 canais. As sequências utilizadas no protocolo *standard* de RM no estudo de tumores cerebrais são apresentadas na tabela 6. Este é o protocolo utilizado no estudo de GB (a sequência *multiecho fast field echo (mFFE)* axial pode, contudo, ser substituída por vezes pela *Susceptibility Weighted Imaging (SWI)*).

Sequências
T2W TSE axial
3D_FLAIR sagital
T1W_SE axial
mFFE axial / SWI
DWI EPI axial
T2WTSE coronal
PRESTO T2*
3D T1W FS TSE sagital com contraste
T1W_SE axial com contraste

Tabela 6- Sequências do protocolo de rotina do estudo de tumores cerebrais no Centro Hospitalar do Porto. Abreviaturas: T2W, imagem ponderada em T2; TSE, turbo *spin-eco*; FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*; T1W, sequência ponderada em T1; SE, *spin-eco*; mFFE, *multiecho fast field echo*; SWI, *susceptibility weighted imaging*; DWI, imagem ponderada em difusão; PRESTO, *principles of echo shifting with a train of observations*; FS, saturação de gordura.

Por vezes são realizadas sequências adicionais a este protocolo, nomeadamente técnicas avançadas de imagem como MRS e estudos com tensor de difusão.

Para a sequência de DSC foi utilizado Gadobutrol (Gadovist 1mmol). A quantidade administrada foi o equivalente a 0,1mmol/kg de peso. A velocidade de injeção de rotina estipulada pela instituição é de 4,0 ml/s, contudo esta variou de 3-4 ml/s. É de salientar que de acordo com o protocolo *standard* é administrado 1/3 do volume de contraste endovenoso antes da aquisição PRESTO e previamente ao COR T2, de modo a otimizar o tempo total de *scan*.

Os parâmetros técnicos da sequência PRESTO são apresentados na tabela 7.

Parâmetros técnicos da sequência <i>principles of echo shifting with a train of observations</i> (PRESTO)	
Plano	Axial
Sequência	GRE
Modo	2D
TR	Variável entre 1238-2238ms
TE	40ms
Ângulo de rotação	75°
Saturação de gordura	SPIR
FOV	240mm
Matriz	144X144
Espessura de corte	4mm
Gap (mm)	0mm
Fator EPI	41
Número de aquisições dinâmicas	50
Resolução Temporal	<2s
Tempo de aquisição (≈)	<2 min

Tabela 7- Parâmetros técnicos da sequência *principles of echo shifting with a train of observations* (PRESTO) utilizada no estudo de tumores cerebrais no Centro Hospitalar do Porto. Abreviaturas: GRE, *gradiente eco*; 2D, bidimensional; TR, tempo de repetição; TE, tempo de eco; FOV- *field of view*; EPI- imagem ecoplanar.

2.6. Análise de Imagem e pós-processamento

O programa de pós-processamento utilizado no presente trabalho foi o *Intellispace Portal da Philips* que inclui o *software MR Neuro Perfusion*. Foram utilizados dois métodos de pós-processamento: o *Model Free* e a escolha manual da AIF.

Utilizando por base a descrição do relatório de RM, a inspeção visual das imagens morfológicas, das imagens PRESTO e os resultados histológicos, foi identificada uma única lesão dominante com realce de contraste, em cada doente, de modo a realizar uma análise *à posteriori*. É essencial salientar que a metodologia de delimitação das ROI utilizada, foi exatamente igual nos casos de PR e PSP.

Tal como se pode verificar na figura 18, aquando a utilização do pós-processamento da escolha manual da AIF, esta foi selecionada colocando uma ROI na artéria cerebral média localizada no hemisfério contralateral à lesão.

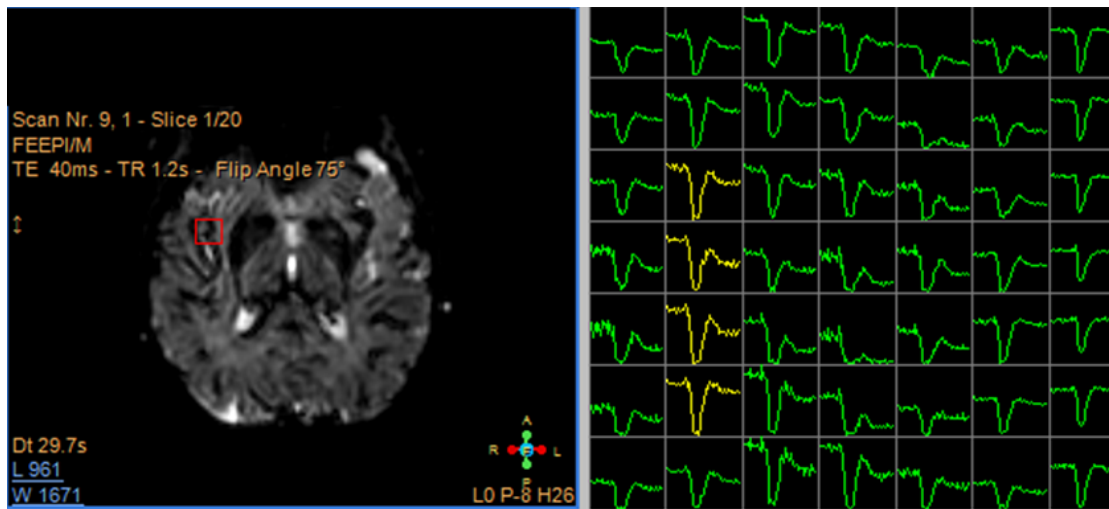


Figura 18- Exemplo do método de seleção da função da entrada arterial manual utilizada no pós-processamento do presente trabalho.

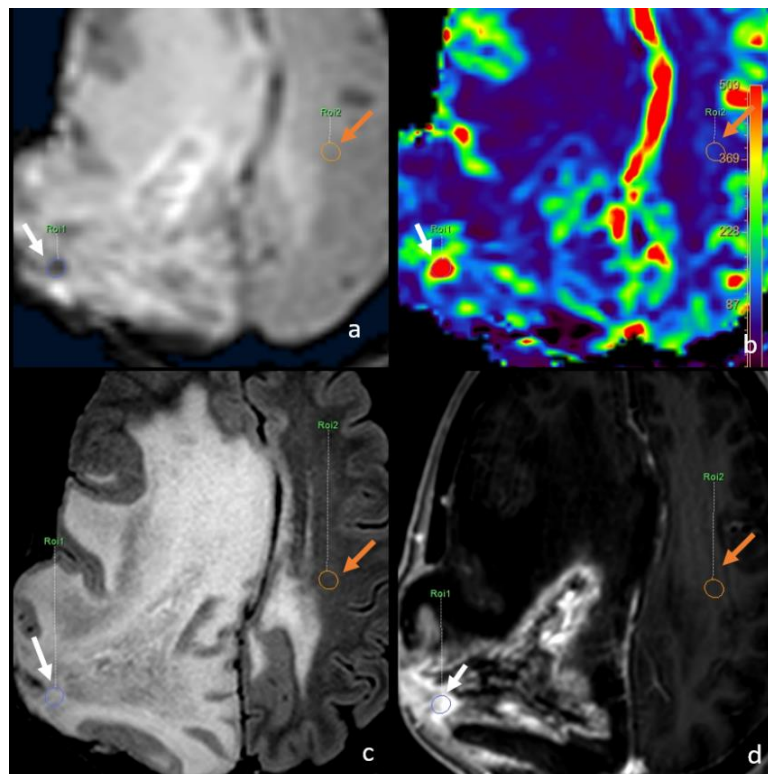
A lesão alvo foi definida como sendo a parte sólida do tumor e selecionada com base no relatório médico, tendo em consideração o local de maior perfusão e maior captação de GD na imagem T1W pós-contraste. A ROI foi realizada de forma elíptica, entre 20–30 mm² (dependendo do tamanho da lesão), na parte sólida da lesão, no corte em que esta apresentava o *hotspot*, sendo que para isso foi feita uma inspeção visual, bem como a utilização de uma ferramenta do programa de pós-processamento que permite ver os valores da IS na zona que pretendemos analisar, o que possibilitou encontrar o local da lesão e corte em que esta apresentava uma maior IS. Para a delimitação das ROI utilizou-se as sequências T1W TSE 3D axial com contraste, T2W FLAIR 3D axial, T2W TSE axial e o mapa de cores da perfusão do RCBV/CBV. Estas sequências foram inspecionadas, em simultâneo, de forma minuciosa, para garantir o correto posicionamento das ROI, excluindo os vasos normais e evitando a inclusão de hemorragia, necrose, e edema dentro da ROI.

Foi posicionada também uma ROI na SB contralateral de aparência normal. Esta ROI foi colocada com auxílio de uma ferramenta do programa de pós-processamento *Intelispace* da *Philips*, que permite fazer uma ROI em “espelho” da ROI da lesão, ou seja, espelha uma ROI exatamente igual à que foi delimitada na lesão, mas no hemisfério contralateral. É de referir que a localização da ROI no tecido normal foi ajustada de modo a ficar corretamente posicionada, abrangendo apenas SB e excluindo estruturas corticais e vasculares adjacentes, bem como áreas hemorrágicas e de edema.

O método de delimitação das ROI (lesão e SB normal) no caso do modelo de pós-processamento *Model Free*, foi idêntico ao utilizado com a AIF manual, sendo que no *Model Free*, não existiu a necessidade da seleção manual de uma AIF. Ou seja, após a realização do pós-processamento com a AIF manual, apenas seria necessário selecionar o tipo de pós-processamento *Model Free*, e o *software* automaticamente alterava o modelo, mantendo as ROI delimitadas anteriormente com a AIF manual, o que garantiu a

reprodutibilidade de delimitação das ROI de cada caso estudado, entre os dois modelos de pós-processamento utilizados.

A figura 19 ilustra um caso de uma doente com 57 anos com PR. Esta mostra a metodologia utilizada para a delimitação da ROI da lesão (no *hotspot*) e da ROI do tecido normal, bem como as imagens utilizadas para esta delimitação (PWI (Fig.19a), mapa de cores de perfusão de RCBV (Fig.19b), T1W com contraste (Fig.19c) e T2W FLAIR (Fig.19d)). É de referir que este método de delimitação foi sempre o mesmo, quer para PR como para PSP e para ambos os modelos de pós-processamento (*Model Free* e AIF manual). Neste exemplo da Figura 19, o pós-processamento foi realizado com o *Model Free*.



*Figura 19- Método de delimitação da região de interesse (ROI) de um doente com progressão (PR), no presente estudo, com o Model Free. Doente com 57 anos, com PR, com a lesão localizada na região frontal esquerda. Nesta figura, é possível ver o método que foi utilizado para a delimitação das ROI, na região *hot spot* da lesão (setas brancas). a) imagem ponderada em perfusão mostra uma área de sinal hipointenso na região frontal esquerda, na qual se vê a ROI devidamente colocada nessa região de queda de sinal na sequência de perfusão. Em (b) mapa de cores de volume sanguíneo cerebral relativo (RCBV), é possível verificar que a ROI se encontra na zona que evidencia o aumento da intensidade de sinal (IS), representada a vermelho. Em (c), imagem ponderada em T1 com contraste a ROI que foi desenhada encontra-se igualmente na região onde existe captação de contraste e onde a IS é maior. Em (d), imagem ponderada em T2 *fluid attenuated inversion recovery*, vê-se a ROI colocada igualmente na lesão. Também é possível verificar a forma de delimitação da ROI de normalização, localizada no hemisfério contralateral à lesão e não sobreposta à região cortical, a grandes vasos, hemorragias nem edema (setas laranja).*

A figura 20 ilustra um caso de doente com 64 anos com PSP, na qual se pode ver a forma como se procedeu para a delineação das ROI (*hotspot* da lesão e SB normal contralateral) e os diferentes tipos de imagens utilizadas para esta delineação (imagens PWI (Fig.20a), mapa de cores de perfusão de CBV (Fig. 20b), T1W com contraste (Fig. 20c) e T2W FLAIR (Fig. 20d)). O modelo de pós-processamento apresentado na figura é o AIF manual. É de realçar que a AIF foi sempre seleccionada previamente a esta delineação das ROI da lesão e da SB normal contralateral (Cf. Fig. 18).

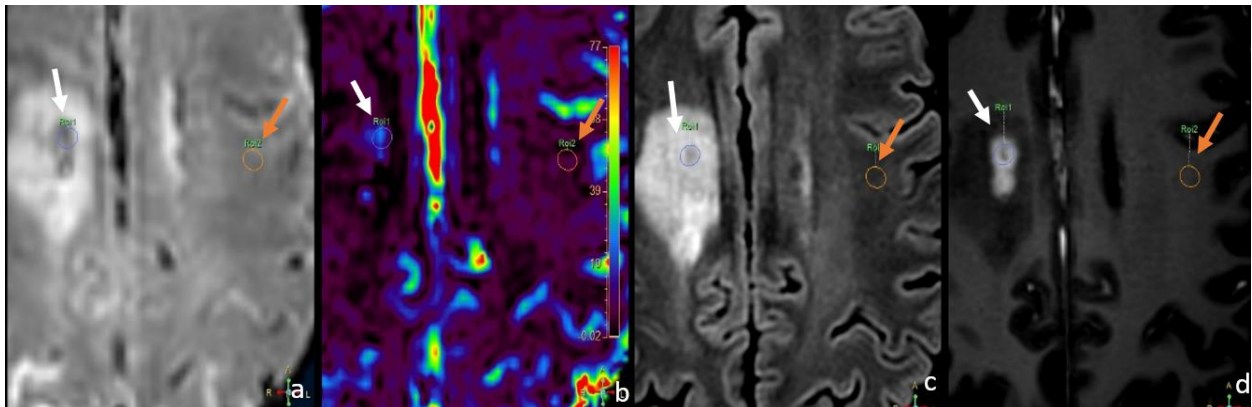


Figura 20- Método de delineação da região de interesse (ROI) de um doente com pseudoprogessão (PSP), no presente estudo, com a AIF manual. Doente com 41 anos, com PSP, com a lesão localizada na coroa radiada e centro semioval frontal direito. Nesta figura, é possível ver o método que foi utilizado para a delineação das ROI, na região *hot spot* da lesão (setas brancas). a) A imagem ponderada em perfusão mostra a ROI que foi delineada, colocada na área de queda de sinal; em (b), o mapa de cores do volume sanguíneo cerebral (CBV) é possível verificar que a ROI delineada está devidamente colocada na zona onde há um ligeiro aumento da perfusão. Em (c), imagem ponderada em T2 *fluid attenuated inversion recovery* verifica-se o aumento de sinal na zona da lesão e a ROI devidamente colocada na zona *hot spot* do tumor. Também é possível verificar a delineação da ROI de normalização devidamente colocada no hemisfério contralateral a evitar zona cortical, o edema, hemorragias e grandes vasos (setas laranja). Em (d) imagem ponderada em T1 com contraste verifica-se aumento de captação de contraste da lesão e a delineação da ROI coincide com essa mesma região.

2.7. Tratamento Estatístico

Foi realizada uma análise descritiva para extrair medidas de tendência central como a média de idades da amostra, o número de casos de PR e PSP e o número de homens e mulheres inseridos na amostra.

De seguida, procedeu-se a uma análise quantitativa realizando o teste de normalidade não paramétrico Kolmogorov-Smirnov. Para cada descritor quantitativo em estudo, RCBF, RCBV, CBF, CBV MTT e TTP, foram obtidos os valores da mediana e dos intervalos inter-quartis para as lesões e para a SB normal contralateral para ambos os modelos de pós-processamento utilizados (*Model Free* e AIF manual).

Para avaliar as diferenças entre os grupos PR e PSP, utilizando as diferentes métricas de ambos os modelos, recorreu-se ao teste estatístico não paramétrico de Mann-Whitney. Foram avaliadas diferenças entre as métricas análogas de cada um dos modelos, na diferenciação entre PR e PSP utilizando o teste não paramétrico de Wilcoxon.

Avaliaram-se também as diferenças entre as métricas de acordo com o tipo de tecido (normal ou maligno) considerando a existência de PR ou PSP, através da aplicação do teste não paramétrico de Wilcoxon.

A curva *receiver operating characteristic* (ROC) foi analisada para comparar os desempenhos diagnósticos, sendo a AUC calculada para todas as métricas de ambos os modelos para a diferenciação entre PR e PSP. Foi também calculado um valor de corte (*cutoff*) ótimo, determinado pela acurácia mais elevada das respetivas métricas para ambos os modelos de pós-processamento utilizados- *Model Free* e AIF manual.

O *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 28.0 foi utilizado para análise dos dados, sendo, para tal, considerado o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

No período em análise foram selecionados 921 doentes consecutivos que realizaram estudo de perfusão cerebral por RM. Destes, 863 foram excluídos por: confirmação histopatológica de outras patologias cerebrais (sem ser GB) (n = 479), doentes sem RM cerebral pré-operatório (n = 115), sem acesso a dados clínicos do caso (n = 19), sem realização de tratamento (cirurgia ou terapia-RT e/ou QT) (n = 29), exame de RM sem imagens estudo de perfusão arquivadas (n=74), sem relatório médico associado ao exame (n=17), histopatologia inconclusiva (n=27), exame de RM com artefactos de imagem (n=64); ausência de indicação de PR ou PSP no relatório médico da RM (n=39).

A amostra final incluiu 58 doentes com diagnóstico de GB, representando 51 casos PR e os restantes 7 casos PSP. A amostra foi constituída por 28 doentes do sexo masculino e 30 do sexo feminino, e a média de idades foi de $57,67 \pm 10,44$.

Foram calculados os valores de mediana e intervalo interquartil para cada uma das métricas em estudo, para ambos os modelos de pós-processamento (*Model Free* e AIF manual) e para os doentes com PR e PSP. Os valores obtidos são apresentados na tabela 8. Para além disso, a tabela 8 apresenta as diferenças existentes entre a PR e a PSP.

		Progressão*	Pseudoprogessão*	**p-value
Model Free	RCBF lesão (ml/100g/min)	1935,00(1060,80 - 3601,80)	272,40 (180,60 - 592,80)	<0,001
	RCBF normal (ml/100g/min)	359,40 (195,60 - 607,20)	234,60 (156,00 - 416,40)	0,233
	RCBF razão (ml/100g/min)	6,02 (3,99 - 8,81)	1,16(0,84 - 1,85)	<0,001
	RCBV lesão (ml/100g)	797,02 (514,04 - 1259,90)	114,66 (86,23 - 277,81)	<0,001
	RCBV normal (ml/100g)	145,31 (94,31 - 221,29)	90,49 (70,07 - 193,98)	0,177
	RCBV razão (ml/100g)	6,10 (4,05 - 8,84)	1,23 (0,83 - 1,83)	<0,001
	MTT lesão (s)	26,12 (20,95 - 31,22)	28,13 (24,28 - 28,89)	0,729
	MTT normal (s)	26,15 (20,41 - 29,41)	26,96 (23,16 - 29,04)	0,914
	TTP lesão (s)	25,35 (20,41 - 29,41)	28,62 (24,83 - 48,67)	0,121
TTP normal (s)	25,30 (21,27 - 29,35)	26,87 (22,45 - 28,58)	0,877	
AIF manual	CBF lesão (ml/100g/min)	545,65 (281,12 - 679,99)	61,86 (43,86 - 89,65)	<0,001
	CBF normal (ml/100g/min)	101,18 (61,74 - 106,22)	53,97 (41,38 - 61,61)	0,015
	CBF razão (ml/100g/min)	5,88 (3,78 - 8,14)	1,06 (0,90 - 1,83)	<0,001
	CBV lesão (ml/100g)	63,96 (27,72 - 81,54)	7,77 (5,41 - 15,97)	<0,001
	CBV normal (ml/100g)	9,03 (4,51 - 9,36)	4,63 (2,80 - 6,27)	0,112
	CBV razão (ml/100g)	11,22 (5,22 - 13,43)	1,68 (0,90 - 2,74)	<0,001
	MTT lesão (s)	6,91 (5,03 - 8,72)	6,10 (3,62 - 11,71)	0,694
	MTT normal (s)	4,85 (3,59 - 6,22)	4,44 (3,64 - 6,97)	0,914
	TTP lesão (s)	24,97 (19,92 - 28,97)	28,18 (25,30 - 49,27)	0,112
TTP normal (s)	25,60 (21,06 - 30,09)	25,81 (21,66 - 27,83)	0,667	

Tabela 8- Valores de mediana e intervalo interquartil das diferentes métricas analisadas, em função do modelo de pós-processamento utilizado e para doentes com progressão tumoral e pseudoprogessão. Abreviaturas: AIF, função de entrada

arterial; RCBF, fluxo sanguíneo cerebral relativo; RCBV, volume sanguíneo cerebral relativo; CBF, fluxo sanguíneo cerebral; CBV volume sanguíneo cerebral; MTT, tempo de trânsito médio; TTP, tempo até ao pico. *Mediana (percentis 25-75). **Teste *Mann-Whitney*.

Da análise da tabela 8 é possível verificar que para o *Model Free* foram obtidos valores significativamente distintos ($p < 0,001$) na diferenciação entre PR e PSP para as métricas **RCBF lesão**, **RCBF razão**, **RCBV lesão** e **RCBV razão**. Por outro lado, para o modelo AIF manual as métricas que apresentaram diferenças significativas entre PR e PSP ($p < 0,001$) foram: **CBF lesão**, **CBF normal**, **CBF razão**, **CBV lesão** e **CBV razão**.

A tabela 9, contém as diferenças dos valores de (R)CBF, (R)CBV, MTT e TTP entre os dois modelos de pós-processamento utilizados, o *Model Free* e o AIF manual, para a lesão e para o tecido normal, e das razões de (R)CBF e (R)CBV.

	Progressão				Pseudoprogessão		
	Model free*	AIF*	*p-value		Model free*	AIF*	*p-value
CBF lesão (ml/100g/min)	1935,00(1060,80 - 60,03)	545,65 (281,12 - 679, 99)	<0,001	CBF lesão (ml/100g/min)	272,40 (180,60 - 592,80)	61,86 (43,86 - 89,65)	0,018
CBF normal (ml/100g/min)	359,40 (195,60 - 607,20)	101,18 (61,74 - 106,22)	<0,001	CBF normal (ml/100g/min)	234,60 (156,00 - 416,40)	53,97 (41,38 - 61,61)	0,018
CBF razão	6,02 (3,99 - 8,81)	5,88 (3,78 - 8,14)	<0,001	CBF razão	1,16(0,84 - 1,85)	1,06 (0,90 - 1,83)	1,00
CBV lesão (ml/100g)	797,02 (514,04 - 259,90)	63,96 (27,72 - 81,54)	<0,001	CBV lesão (ml/100g)	114,66 (86,23 - 277,81)	7,77 (5,41 - 15,97)	0,018
CBV normal (ml/100g)	145,31 (94,31 - 221,29)	9,03 (4,51 - 9,36)	<0,001	CBV normal (ml/100g)	90,49 (70,07 - 193,98)	4,63 (2,80 - 6,27)	0,018
CBV razão	6,10 (4,05 - 8,84)	11,22 (5,22 - 13,43)	<0,001	CBV razão	1,23 (0,83 - 1,83)	1,68 (0,90 - 2,74)	0,128
MTT lesão (s)	26,12 (20,95 - 31,22)	6,91 (5,03 - 8,72)	<0,001	MTT lesão (s)	28,13 (24,28 - 28,89)	6,10 (3,62 - 11,71)	0,018
MTT normal (s)	26,15 (20,41 - 29,41)	4,85 (3,59 - 6,22)	<0,001	MTT normal (s)	26,96 (23,16 - 29,04)	4,44 (3,64 - 6,97)	0,018
TTP lesão (s)	25,35 (20,41 - 29,41)	24,97 (19,92 - 28,97)	0,06	TTP lesão (s)	28,62 (24,83 - 48,67)	28,18 (25,30 - 49,27)	0,866
TTP normal (s)	25,30 (21,27 - 29,35)	25,60 (21,06 - 30,09)	0,211	TTP normal (s)	26,87 (22,45 - 28,58)	25,81 (21,66 - 27,83)	0,018

Tabela 9- Resultados das diferenças dos valores das diferentes métricas analisadas, entre os dois modelos de pós-processamento utilizados (*Model Free* e o AIF manual) para a lesão e tecido normal. *Mediana (percentis 25-75) **p-value <0,05. *Teste *Wilcoxon*. **Nota:** no *Model Free* a métrica análoga do CBF e CBV são, respetivamente, o RCBF e RCBV, mas que por uma questão de comparação de modelos optou-se por colocar os parâmetros desta forma.

Abreviaturas: AIF, função de entrada arterial; CBF, fluxo sanguíneo cerebral; CBV, volume sanguíneo cerebral; MTT, tempo de trânsito médio; TTP, tempo até ao pico.

Verifica-se que o modelo utilizado influencia globalmente de forma significativa os parâmetros do DSC. No caso dos doentes com PR foram obtidos valores significativamente distintos entre o *Model Free* e a AIF manual, para as seguintes métricas: **RCBF/CBF lesão**, **RCBF/CBF normal**, **RCBF/CBF razão**, **RCBV/CBV lesão**, **RCBV/CBV normal**, **RCBV/CBV razão**, **MTT lesão** e **MTT normal**. Não se verificaram diferenças entre o **TTP lesão** e **TTP normal** entre ambos os modelos.

Já para os doentes com PSP foram obtidos valores significativamente diferentes, entre o *Model Free* e a AIF manual, para as métricas **RCBF/CBF lesão**, **RCBF/CBF normal**, **RCBV/CVB lesão**,

RCBF/CBV normal, MTT lesão, MTT normal, TTP normal, ou seja, apenas não existiram diferenças significativas para: o RCBF/CBF razão, o RCBV/CBV razão e o TTP lesão.

As diferenças entre os tipos de tecido (normal versus maligno) considerando os valores das métricas de ambos os modelos de pós-processamento, são apresentados na tabela 10.

		Progressão					Pseudoprogessão		
		Tecido Normal*	Lesão*	**p-value			Tecido Normal*	Lesão*	**p-value
Model Free	RCBF (ml/100g/min)	359,40 (195,60 - 607,20)	1935,00(1060,80 - 3601,80)	<0,001	Model Free	RCBF (ml/100g/min)	234,60 (156,00 - 416,40)	272,40 (180,60 - 592,80)	0,398
	RCBV (ml/100g)	145,31 (94,31 - 221,29)	797,02 (514,04 - 1259,90)	<0,001		RCBV (ml/100g)	90,49 (70,07 - 193,98)	114,66 (86,23 - 277,81)	0,310
	MTT (s)	26,15 (20,41 - 29,41)	26,12 (20,95 - 31,22)	0,445		MTT (s)	26,96 (23,16 - 29,04)	28,13 (24,28 - 28,89)	0,063
	TTP (s)	25,30 (21,27 - 29,35)	25,35 (20,41 - 29,41)	0,653		TTP (s)	26,87 (22,45 - 28,58)	28,62 (24,83 - 48,67)	0,043
AIF manual	CBF (ml/100g/min)	101,18 (61,74 - 106,22)	545,65 (281,12 - 679,99)	<0,001	AIF manual	CBF (ml/100g/min)	53,97 (41,38 - 61,61)	61,86 (43,86 - 89,65)	0,612
	CBV (ml/100g)	9,03 (4,51 - 9,36)	63,96 (27,72 - 81,54)	<0,001		CBV (ml/100g)	4,63 (2,80 - 6,27)	7,77 (5,41 - 15,97)	0,128
	MTT (s)	4,85 (3,59 - 6,22)	6,91 (5,03 - 8,72)	<0,001		MTT (s)	4,44 (3,64 - 6,97)	6,10 (3,62 - 11,71)	0,128
	TTP (s)	25,60 (21,06 - 30,09)	24,97 (19,92 - 28,97)	0,869		TTP (s)	25,81 (21,66 - 27,83)	28,18 (25,30 - 49,27)	0,043

Tabela 10- Resultados das diferenças dos valores das métricas analisadas entre o tecido normal e a lesão, para os dois modelos de pós-processamento utilizados (*Model Free* e a AIF manual). *Mediana (percentis 25-75) **p-value <0,05. *Teste Wilcoxon
Abreviaturas: AIF- função de entrada arterial; RCBF, fluxo sanguíneo cerebral relativo; RCBV, volume sanguíneo cerebral relativo; CBF, fluxo sanguíneo cerebral; CBV, volume sanguíneo cerebral; MTT, tempo de trânsito médio; TTP, tempo até ao pico.

A análise da tabela 10 permite verificar que para os doentes com PR há diferenças entre a lesão e o tecido normal. Para o *Model Free* obtiveram-se valores significativamente distintos para as métricas RCBF, RCBV. As métricas que foram distintas entre lesão e tecido normal, com a utilização da AIF manual foram as seguintes: CBF, CBV e o MTT. Já no caso dos doentes com PSP, foi possível aferir que de uma forma global não se encontraram diferenças significativas entre lesão e tecido normal, tanto para o *Model Free* como para o AIF, sendo que apenas se obtiveram valores significativamente distintos para o TTP.

Na tabela 11 encontram-se apresentados os resultados obtidos da análise das curvas ROC, nomeadamente a AUC, os valores de corte, a sensibilidade, a especificidade e a acurácia, na diferenciação entre PR e PSP.

Apesar de terem sido calculadas as curvas ROC para todas as métricas, apenas são apresentados os valores das métricas com uma AUC significativa ou superior a 90%.

		AUC	Cutoff	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
Model Free	RCBF lesão (ml/100g/min)	0,95	282,90	0,98	0,57	0,93
			381,90	0,96	0,71	0,93
	RCBF razão	0,94	1,27	0,98	0,57	0,93
			1,43	0,96	0,71	0,93
	RCBV lesão (ml/100g)	0,95	217,64	0,94	0,71	0,91
			338,20	0,90	1,00	0,91
	RCBV razão	0,94	1,34	0,98	0,57	0,93
			1,55	0,96	0,71	0,93
AIF manual	CBF lesão (ml/100g/min)	0,98	85,74	0,98	0,71	0,95
			101,85	0,96	0,86	0,95
	CBF razão	0,94	1,52	0,98	0,71	0,95
	CBV lesão (ml/100g)	0,96	9,32	0,98	0,71	0,94
	CBV razão	0,90	1,13	0,98	0,42	0,91
			1,82	0,96	0,57	0,91

Tabela 11- Resultados dos valores de corte, sensibilidade, especificidade e acurácia das métricas analisadas, para ambos os modelos de pós-processamento (*Model Free* e *AIF manual*). Abreviaturas: AIF, função de entrada arterial; RCBF, fluxo sanguíneo cerebral; RCBV, volume sanguíneo cerebral; CBF, fluxo sanguíneo cerebral; CBV, volume sanguíneo cerebral; MTT, tempo de trânsito médio; TTP, tempo até ao pico.

Da análise da tabela 11 é possível verificar que a métrica CBF utilizando o modelo AIF manual obteve a maior AUC (98%) e que com um *cutoff* de 85,74ml/100g/min ou 101,85 ml/100g/min atinge uma acurácia de 95% (com sensibilidades e especificidades distintas).

O seguinte diagrama de caixa (figura21) permite observar os resultados relativos à distribuição dos valores associado de CBF da lesão associado à AIF manual.

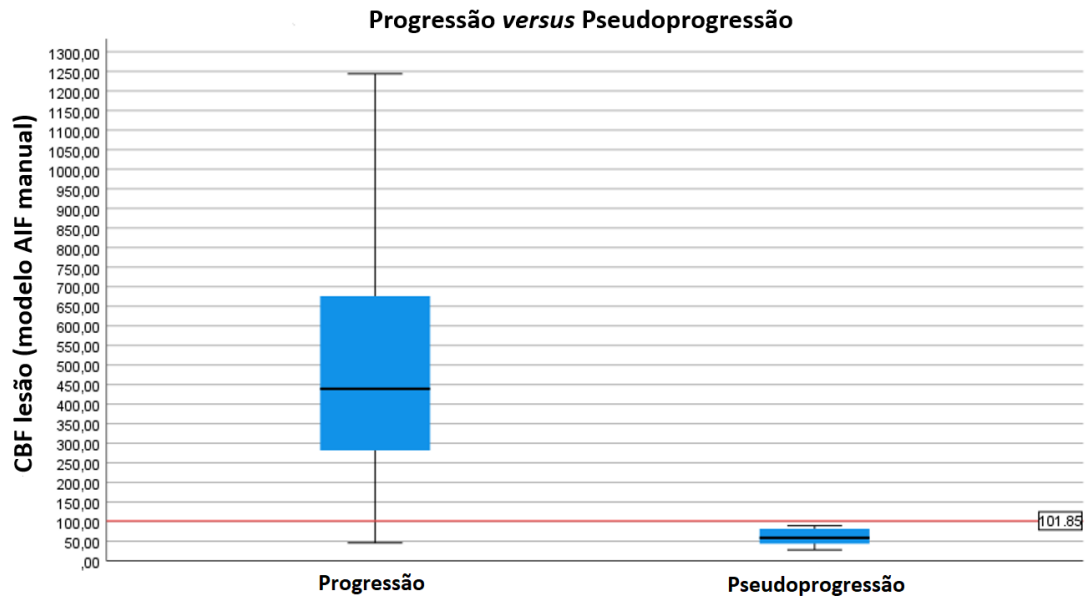


Figura 21- Diagrama de caixa relativo à distribuição dos valores da métrica CBF lesão, onde é possível ver a dispersão dos valores e o *cutoff* de 101,85 ml/100g/min, que atingiu uma sensibilidade de 96%, especificidade de 86% e uma acurácia global de 95% na diferenciação entre progressão e pseudoprogessão. Legendas: CBF, fluxo sanguíneo cerebral; AIF, função de entrada arterial.

4. Discussão

Com o presente trabalho pretendeu-se aprofundar o papel da perfusão por RM aplicada ao estudo cerebral, nomeadamente ao estudo de GB e a importância desta técnica de imagem na diferenciação de PR de PSP tumoral em doentes com esta patologia.

Actualmente, a literatura ainda é bastante escassa no que diz respeito ao papel da perfusão por RM no estudo de GB, sobretudo na diferenciação de PR de PSP. Os estudos existentes focam-se essencialmente no diagnóstico e diferenciação do grau dos GB(21,88). Contudo a distinção entre PR e PSP é fundamental porque a falha nessa diferenciação pode induzir alterações erradas na terapêutica realizada(21). É de realçar que, devido às limitações diagnósticas da RM convencional, técnicas avançadas de imagem irão cada vez mais assumir um papel de destaque sob a suposição de que a imagem que fornece dados de aspetos fisiopatológicos, fornecerá informações mais precisas do que apenas alterações estruturais morfológicas inespecíficas (2,35).

Uma recente revisão sistemática e meta-análise, realizada por *Van Dijken et al.*(89), identificou 45 estudos sobre a precisão diagnóstica da RM avançada e/ou estrutural na avaliação da resposta de GL de alto grau à terapia padrão de primeira linha. Os resultados finais desta meta-análise foram baseados em 35 estudos, incluindo um total de 1.174 doentes com uma prevalência média de tumor de 60% (intervalo de 31-85%). Esta meta-análise mostrou a maior precisão diagnóstica para MRS (nove estudos, 203 doentes), com uma sensibilidade de 91% e especificidade de 95%, seguido por imagem de perfusão, nomeadamente imagem DSC (dezoito estudos, 708 doentes), com uma sensibilidade de 87% e especificidade de 86% e perfusão por DCE (cinco estudos, 207 doentes), com uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 85%. Todas as técnicas avançadas de RM tiveram uma maior precisão diagnóstica em relação às imagens anatómicas (cinco estudos, 166 pacientes), para os quais a sensibilidade e especificidade para distinguir PR das alterações induzidas pelo tratamento foi de 68% e 77%, respectivamente.

O avanço das tecnologias de imagem, sobretudo no que diz respeito à evolução do *software* e *hardware* dos equipamentos de RM e a disponibilidade da mesma para o desenvolvimento de ensaios clínicos (campos com intensidade de 3T, gradientes mais potentes, técnicas de aquisição de imagem otimizadas)(2,3), induziu um incremento da literatura e de estudos de investigação existentes que, mesmo sendo escassos, demonstram o papel central da perfusão no estudo de tumores cerebrais, sobretudo na diferenciação de PR de PSP(17,35,36).

Numa pesquisa recente realizada entre 220 instituições europeias, a PWI foi considerada a modalidade de eleição por ter alta acurácia diagnóstica relatada na distinção entre a PR e os efeitos induzidos pela radiação, pela grande maioria das instituições. Verificaram também que a combinação de MRS, DWI e/ou PWI parece ser particularmente poderosa, com uma acurácia diagnóstica chegando até 90% (35).

De acordo com a literatura, a técnica DSC é o método de perfusão cerebral por RM mais utilizado(6,11,42,44,45), pois o *software* de pós-processamento destes dados está amplamente disponível sendo de fácil utilização(45). No entanto, esta técnica também apresenta desvantagens como a dificuldade em determinar a quantificação absoluta dos parâmetros, a sensibilidade da sequência a artefactos de suscetibilidade (produtos sanguíneos, calcificação, metal, ar e osso) e a dependência do utilizador(45).

As técnicas avançadas de imagem mostram-se promissoras para o diagnóstico e diferenciação entre PR tumoral *versus* PSP, no entanto ainda não estão totalmente validadas(36). Assim, torna-se essencial a realização de estudos de investigação nesta temática, de modo a conseguir verificar e demonstrar a importância e mais valias destas técnicas avançadas aplicadas ao estudo do GB.

O local de colocação da AIF deve ser seleccionado de forma cuidada e criteriosa. De acordo com *Calamante et al.*(62), verifica-se uma situação contraditória: por um lado deve medir-se a AIF numa pequena artéria proximal ao tecido de interesse para estimar com mais veracidade a entrada do bólus, enquanto que, por outro lado, deve aferir-se a AIF numa grande artéria distal ao tecido de interesse para minimizar os erros relacionados com o EVP. O que se verifica na prática, é a seleção de uma artéria de tamanho médio como um compromisso entre minimizar o EVP e o atraso e dispersão do bólus. Para além disso, a AIF pode ser medida no lado ipsilateral ou contralateral da lesão. Do ponto de vista lógico, quando a AIF é medida no lado ipsilateral pode parecer que o bólus chega ao tecido antes de chegar à artéria. Se o doente tiver uma alteração vascular grave, pode não haver uma artéria adequada no lado ipsilateral para medir uma AIF global com um EVP mínimo. Ou seja, a AIF global deve ser medida, quando possível do lado contralateral à patologia(62). Assim sendo, e de acordo com o que está descrito na literatura, no presente estudo considerou-se como correto e mais adequado colocar a AIF na ACM e no lado contralateral à lesão.

Na literatura não foram encontradas informações acerca das métricas MTT e TTP, sendo que se verificou que estas não costumam ser estudadas no âmbito desta temática. No presente estudo, aferiu-se que o MTT e o TTP, quer da lesão como do tecido normal, para o *Model Free* e para a AIF manual, não apresentam diferenças significativas entre PR e PSP. Estes resultados podem ser possivelmente explicados pelo facto de, apesar de na presença de lesões tumorais altamente agressivas, como o GB, existir um aumento do volume e do fluxo sanguíneos na zona tumoral, decorrente da neoangiogénese, pode não haver qualquer tipo de influência no tempo e velocidade de deslocamento até à lesão tumoral. Este factor pode explicar o porquê de estas métricas não serem estudadas no âmbito da diferenciação da PR e PSP com recurso à perfusão por DSC.

De acordo com a literatura o RCBV é a métrica mais utilizada para avaliar tumores cerebrais(5). Um estudo realizado por *Kong et al.*(87), sugere que o RCBV tem um impacto diferencial na previsibilidade da PSP em doentes com GB. Para além disso, estes autores verificaram que no geral, houve uma diferença significativa no RCBV médio entre PSP e PR ($p=0,003$). A curva ROC revelou que uma razão RCBV $>1,47$,

teve uma sensibilidade de 81,5% e uma especificidade de 77,8%. Wang et al.(33), realizaram igualmente um estudo no qual verificaram que um valor limiar de CBVmax de 4,06 ml/100g teve uma sensibilidade de 62% e especificidade de 80% na diferenciação de PR e PSP. No presente estudo, também se verificou que o RCBV/CBV fornecem informação essencial relativa ao GB, ou seja, os resultados deste estudo apoiam o valor diagnóstico destas métricas para solicitar decisões de tratamento adequadas em doentes com GB, com sugestão de PR tumoral, na RM morfológica. A análise da curva ROC produziu valores de RCBV da lesão e da razão de RCBV (*Model Free*), bem como de CBV da lesão e razão CBV (AIF manual) confiáveis para a diferenciação entre PR e PSP. Com o *Model Free* obteve-se um RCBV da lesão com uma AUC de 95%. Para um valor de corte de 217,64 ml/100g, alcançou-se uma acurácia de 91%, com uma sensibilidade de 94% e uma especificidade de 71%; para o valor de corte de 338,20 ml/100g, obteve-se uma acurácia de 91%, com uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 100%. A razão do RCBV revelou uma AUC de 94%. O valor de corte de 1,34, apresentou uma acurácia de 93%, com uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 57%; para um valor de corte de 1,55 adquiriu-se uma acurácia de 93%, com uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 71%. Já para a técnica de pós-processamento de AIF manual, o valor da AUC para o CBV da lesão foi de 96%. Para o valor de corte de 9,32 ml/100g obteve-se uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 71% (acurácia de 94%). Já no caso da razão do CBV verificou-se uma AUC de 90%; para um valor de corte de 1,13 a sensibilidade foi de 98% e a especificidade de 42% (acurácia de 91%); para o valor de corte de 1,82 a sensibilidade foi de 96% e a especificidade de 57% (acurácia de 91%). Globalmente verifica-se então que a performance tanto do RCBV/CBV da lesão como da razão do RCBV/ CBV são bastante elevadas, o que revela a importância da utilização destas métricas na avaliação de tumores cerebrais, como é o caso dos GB, nomeadamente na distinção entre PR e PSP.

Relativamente ao RCBF/CBF verifica-se que esta métrica não é muito estudada no âmbito dos tumores cerebrais, existindo poucos estudos que a salientem esta métrica(43). No entanto, um estudo realizado por Hakyemez et al.(43) revelou que para além do CBV, o CBF também pode ser extremamente útil no estudo de tumores cerebrais. No estudo realizado por este autor, ambas as razões de CBV e CBF apresentaram uma correlação significativa na discriminação dos GL de baixo e alto grau. As AUC das curvas ROC foram 0,992 e 0,971 para as razões CBV e CBF, respetivamente. Não houve diferenças significativas da AUC para as razões de CBV ou CBF ($p>0,05$). Um valor de corte de 2,00 e 1,30 para as razões de CBV e CBF, respetivamente, (sensibilidade 100%, especificidade 90,9%) discriminou melhor os GL de alto e baixo grau. No estudo desenvolvido neste trabalho essa análise entre o grau dos respetivos GB não foi efectuada, no entanto pode salientar-se o potencial que as métricas RCBF/CBF apresentam na diferenciação entre PR e PSP. A análise da curva ROC do presente estudo, com o *Model Free*, obteve para o RCBF da lesão uma AUC de 95%; para um valor de corte de 282,90 ml/100g/min, uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 57% com uma acurácia de 93%; para o valor de corte de 381,90

ml/100g/min, a sensibilidade foi de 96% e a especificidade de 71% que perfaz igualmente uma acurácia de 93%. No caso da razão do RCBF verificou-se uma AUC de 94%. O valor de corte 1,27, apresentou uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 57%, perfazendo uma acurácia de 93%; a mesma acurácia (93%) foi obtida para o valor de corte 1,43, com uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 71%. Por outro lado com a AIF manual, obteve-se para o CBF da lesão uma AUC de 98%; para um valor de corte de 85,74 ml/100g/min, adquiriu-se uma sensibilidade de 98%, com uma especificidade de 71% e uma acurácia de 95%; já para um valor de corte de 101,85 ml/100g/min, a sensibilidade foi de 96%, com uma especificidade de 86%, com idêntica acurácia. A razão CBF mostrou uma AUC de 94%, com um valor de corte de 1,52, com uma sensibilidade de 98%, uma especificidade de 71% e uma acurácia de 95%. Desta forma, pode verificar-se que com base nos resultados promissores obtidos neste estudo e nos resultados conseguidos no estudo de *Hakyemez et al.*(43) e, apesar de o RCBF/CBF serem métricas pouco analisadas e investigadas no estudo de tumores cerebrais, devem ser alvo de investigações futuras dado o aparente potencial na avaliação de tumores cerebrais.

O facto de o GB ser um tumor altamente maligno e com uma alta vascularização, devido à elevada angiogénese que lhe está associada reflete portanto alterações do RCBV/CBV e RCBF/CBF. Desta forma, e como uma elevada angiogénese se reflete num aumento de volume e fluxo sanguíneos local, é expectável que no GB, devido ao maior aporte sanguíneo decorrente da neoangiogénese haja um aumento do volume e do fluxo sanguíneos na lesão, o que pode justificar o facto destas métricas apresentarem resultados bastante relevantes e promissores nesta temática.

Neste estudo, também foram avaliadas diferenças que existem entre os dois modelos de pós-processamento utilizados, o *Model Free* e a AIF manual, sendo que se verificou que nos doentes com PR tumoral, existem diferenças significativas nos valores das seguintes métricas: RCBF/CBF da lesão e da SB normal; razão do RCBF/CBF; RCBV/CBV da lesão e da SB normal; razão do RCBV/CBV; MTT da lesão e da SB normal. Já nos doentes com PSP, aferiu-se que existem diferenças significativas nos valores de: RCBF/CBF da lesão e da SB normal; RCBV/CBV da lesão e da SB normal; MTT da lesão e da SB normal e TTP do tecido normal. Assim sendo, e em função dos valores destas métricas, verifica-se que há diferenças significativas entre os modelos de pós-processamento utilizado, o que indica que a implementação detalhada de uma análise específica pode variar entre os *softwares*. Num estudo realizado por *Kudo et al.*(58), no qual os dados DSC foram pós-processados e os mapas CBV foram obtidos, utilizando 11 algoritmos diferentes de quatro pacotes de *software* disponíveis comercialmente (*GE Healthcare, Philips Medical Systems, Siemens Healthcare, and Infocom*), aferiram que os valores de CBV em doentes com GL, diferem dependendo do *software* utilizado. Dos 11 algoritmos, seis utilizaram o método AUC para cálculo do CBV, enquanto cinco utilizam a deconvolução da AIF. A conspicuidade dos grandes vasos e o ruído de imagem podem variar entre os algoritmos de avaliação visual; portanto, a origem da diferença entre os modelos pode ser devido à desigualdade no valor de CBV em áreas altamente

perfundidas. Além disso, as variações podem ser causadas pela determinação da AIF, uma vez que este é um processo dependente do operador e o cálculo do CBV é sensível à AIF. É ainda de referir que com a análise das diferenças entre os modelos de pós-processamento também foi possível observar que os valores das seguintes métricas: CBV/RCBV lesão, CBV/RCBV normal, razão CBF/RCBF, MTT lesão, MTT normal e TTP lesão para doentes com PR e PSP, e o TTP normal dos doentes com PSP são mais elevados aquando a utilização do *Model Free*; em contrapartida, os valores das métricas: CBF/RCBF lesão, CBF/RCBF normal, razão CBV/RCBV para doentes com PR e PSP, e o TTP normal dos doentes com PR, são mais elevados no modelo AIF manual. Na literatura não foram encontradas evidências que possam justificar o facto de os valores de umas métricas serem superiores num modelo e noutras ocorrer o oposto. Uma possível hipótese que poderá justificar estas diferenças é o facto de o *Model Free* ser um algoritmo que faculta dados relativos e medidas qualitativas determinadas sem consideração de uma AIF, e a AIF manual ser um modelo de pós-processamento que nos permite obter uma avaliação quantitativa de valores reais, pois engloba a determinação de uma AIF para avaliar a forma do bólus à medida que este entra na microvasculatura. No entanto, apesar de os valores de RCBF/CBF e RCBV/CBV variarem entre os modelos, a análise da curva ROC revelou que o desempenho diagnóstico foi bastante elevado na diferenciação entre PR e PSP para as principais métricas de ambos os modelos. Torna-se assim importante fazer uma correta descrição dos modelos de pós-processamento que são utilizados nos diversos trabalhos de investigação, já que o modelo de pós processamento utilizado tem influência nos resultados obtidos.

No presente estudo, verificou-se também que os valores de RCBF e RCBV (*Model Free*), bem como os valores de CBF e CBV (AIF manual), apresentam diferenças significativas entre a lesão e a SB normal contralateral nos casos de PR tumoral. Estes resultados eram esperados, visto que a perfusão é muito superior nos tumores cerebrais, como no GB, do que no tecido cerebral normal, uma vez que os tumores estão altamente associados a angiogénese vascular. No modelo AIF manual, o MTT também apresentou diferenças significativas entre a lesão e o tecido normal, isto poderá ser justificado pelo facto de no caso da AIF manual, haver a necessidade de se seleccionar manualmente a AIF, que é um processo totalmente dependente do operador, não sendo isento de erros, o que poderá possivelmente justificar estas diferenças. Já para os doentes com PSP, não se verificam diferenças significativas nos valores de RCBF, RCBV, CBF e CBV, o que seria expectável, pois nas situações de PSP não existe um aumento de perfusão tão significativo como nos casos de PR, dado que a vascularização da lesão não é tão alta como nos casos dos tumores malignos, em que a angiogénese e vascularização tumoral são fatores dominantes. Apenas o TTP apresentou diferenças significativas entre a lesão e o tecido normal, para os doentes com PSP, para ambos os modelos de pós-processamento. Assim sendo, a diferença entre a PSP e a SB normal não é significativa. Esta diferença significativa no TTP em ambos os modelos, para os doentes com PSP, poderá ser explicado pelo facto de nos casos de PSP o processo inflamatório associado às alterações

induzidas pela terapia provocar um atraso de chegada do contraste à lesão e fazer desta forma com que nas lesões de PSP o TTP seja mais elevado do que no tecido normal. Contudo, se assim fosse, o MTT também deveria apresentar diferenças significativas, o que não se verifica. Ou seja, este resultado paradoxal dificulta um pouco o entendimento dos resultados obtidos. No caso da AIF manual, esta diferença no TTP para os doentes com PSP, também pode ser justificada pelo facto de haver uma seleção manual da AIF por parte do operador, o que faz com que esta seleção não esteja isenta de erros, podendo influenciar os resultados.

Uma das limitações do presente estudo está relacionada com o facto de a distinção e categorização de uma alteração, como PR ou PSP, ser um processo bastante complexo, moroso e difícil de conseguir. Verifica-se que ao longo dos anos existiu uma evolução neste sentido e que houve equipas de investigação e grupos de trabalho que se dedicaram a criar padrões e critérios que permitam estabelecer mais facilmente esta diferenciação(17,18,34). Para além disso e, apesar de existirem critérios estabelecidos que auxiliem na distinção entre PR e PSP, é ainda difícil estabelecer estes critérios. A avaliação e categorização de PR e PSP é um procedimento subjetivo que deve ser realizado de forma muito criteriosa, no qual o seguimento clínico e imagiológico do doente com GB é essencial. Neste processo de análise de cada doente, é fundamental avaliar as imagens de todas as RM realizadas, ver a informação e achados clínicos no decorrer do tempo, verificar qual o tratamento realizado e se houve ou não alteração à terapêutica, analisar as notas clínicas dos médicos de especialidade e das consultas de grupo realizadas pelas diversas especialidades que acompanham o doente. No presente trabalho, todo este procedimento foi realizado de forma pormenorizada, uma vez que, esta pesquisa e categorização foram validados por uma médica neurorradiologista, com mais de 10 anos de experiência. Porém, este é um processo subjetivo porque a análise visual das RM pode ser diferente de operador para operador, o que cria uma limitação neste estudo.

Outra limitação que é importante referir, é o facto de a amostra ser bastante limitada já que é constituída por 58 casos, dos quais 51 dizem respeito a doentes com PR e apenas os 7 restantes são relativos a doentes com PSP. Como a patologia em estudo, o GB, apresenta uma sobrevida muito reduzida(1,22,26), o número de casos de PSP são naturalmente mais baixos. Para além disso, devido à agressividade e malignidade do GB(13,14,23), a PR é quase inevitável(6,27–29). No entanto, devido à validade e importância científica que este estudo acarreta e como a maioria dos doentes, devido à malignidade e mau prognóstico associado ao GB, apresentam PR e não PSP, considerando os resultados obtidos, podemos considerar que a amostra de doentes com PSP utilizada no presente estudo foi suficiente para poder inferir o grande potencial que a DSC tem neste propósito. Deverão todavia ser desenvolvidos mais estudos com uma amostra mais alongada de PSP, para aprofundar e consolidar o potencial da DSC e, sobretudo, das métricas de RCBV, RCBF, CBF e CBV algo que dada a limitação temporal da recolha de dados neste estudo não permitiu.

Apesar de ainda não existir um protocolo internacional e consensual para o estudo de tumores cerebrais, o *International Standardized Brain Tumor Imaging Protocol* estabeleceu os requisitos mínimos de aquisição de imagem na presença de uma massa tumoral(7,79). No presente estudo as sequências recomendadas são realizadas de acordo com estes requisitos mínimos, com a exceção do T1W IR GRE sagital/axial 3D pré-contraste, o que deverá ser reconsiderado pela instituição, uma vez que esta sequência deveria ser realizada, sob as mesmas condições de parâmetros, pré e pós-contraste, de modo a permitir a comparação entre as imagens obtidas com estas sequências. Para além disso, no protocolo base de estudos cerebrais da instituição onde decorreu o projeto de investigação, existem sequências adicionais que são realizadas comparativamente com as definidas pelo *International Standardized Brain Tumor Imaging Protocol*, tais como: T1W SE pré e pós-contraste, estas sequências poderão ser excluídas do protocolo, uma vez que já é realizada a T1W IR GRE sagital/axial 3D, o que permitiria encurtar o tempo total de exame; mFFE W/SWI, considerando que os tumores cerebrais estão muitas vezes associados a hemorragias, estas sequências podem ser essenciais para a avaliação desses conteúdos hemorrágicos; e T2W TSE coronal, o que pode ser uma mais valia, dado que nos permite obter uma informação adicional, num plano de aquisição diferente das restantes sequências. Relativamente à sequência PRESTO, verificou-se que no nosso estudo, os parâmetros de aquisição TE, FA e duração total de aquisição estão em concordância com os valores indicados pela literatura(47) (TE- entre 30 e 40 ms; FA- entre 60 e 90°; tempo total de aquisição- inferior a 2 minutos) como sendo adequados para o estudo de perfusão cerebral. No que diz respeito ao TR, verifica-se que de acordo com a literatura este deve ser intermédio, com um valor inferior a 2 segundos(47), no entanto, neste estudo, confirma-se que o valor de TR varia entre 1238ms e 2238 ms, dependendo do número de cortes, pelo que se deverá ter em consideração futuramente na programação desta sequência o valor de limite estabelecido pela literatura, de modo a existir uma maior conformidade entre os estudos.

Embora a metodologia adotada na análise das imagens condicione a comparação entre estudos, também as diferentes características dos equipamentos de RM, em termos de *hardware* (intensidade do campo magnético, desempenho dos gradientes, antenas de receção), condicionam as opções técnicas e a otimização das sequências de PWI. Desta forma, é essencial avaliar as sequências e parâmetros técnicos a utilizar, pois verifica-se que continua a não existir acordo e conformidade entre grupos de investigação sobre o protocolo base de utilização, nem sobre os parâmetros técnicos das sequências a utilizar(44,46). Revela-se então essencial a padronização de protocolos específicos, no sentido de minimizar ao máximo as discrepâncias entre estudos.

Com a realização deste estudo também foi possível demonstrar que a não uniformidade nos parâmetros quantitativos analisados, bem como nos protocolos de aquisição utilizados entre estudos de investigação, podem ser fatores determinantes para ser dado mais enfoque à análise qualitativa do que à quantitativa. O facto de a análise qualitativa ser um processo menos moroso e de acesso aparentemente

mais facilitado, também podem ser fatores que potenciem a utilização maioritária da análise qualitativa. Contudo, a análise qualitativa é um processo subjetivo, o que constitui uma grande limitação. Assim sendo, se existir uma correta padronização nos protocolos e parâmetros das sequências a utilizar nestes tipos de estudos, permitirá dar uma maior relevância às métricas quantitativas e possibilita uma maior coerência entre os resultados de investigações.

Apesar de terem sido estabelecidos critérios bem definidos para a delineação da ROI da lesão e da ROI de normalização do tecido normal, existe sempre risco de ocorrer erro neste processo porque é uma tarefa dependente do operador. Posto isto, e apesar de haver critérios bem definidos, há risco de estas serem colocadas em algum local que inclua edema perilesional, possível lesão, ou grandes vasos, o que pode condicionar os resultados. Esta limitação poderia ser ultrapassada pela realização de uma análise inter-observador, para verificar se existem diferenças estatisticamente significativas entre os operadores.

Para além disso, também se pode apontar como limitação do presente estudo o facto de este ser retrospectivo, porque os parâmetros de aquisição das sequências e as próprias características do equipamento, quer a nível de *hardware* como *software*, podem condicionar o tratamento de dados e os respetivos resultados.

Outra limitação, reside no facto de ser difícil a avaliação e comparação de estudos, uma vez que são usadas diferentes metodologias, diferentes métodos de delineação de ROI's e de medições de *hotspot* da lesão, diferentes parâmetros de aquisição, diferentes características do equipamento (campo magnético, gradientes e antenas de receção), diferentes parâmetros quantitativos de perfusão analisados.

Verifica-se também que existe, na maioria dos estudos, uma falha a nível de explicação e descrição do modelo de pós-processamento que é utilizado, o que é uma situação limitativa, dado que pode condicionar os resultados dos estudos comparativos, pois como verificámos no nosso estudo há diferenças significativas entre os modelos de pós-processamento.

Outra limitação, é o facto de as nomenclaturas do termo RCBV e RCBF não estarem bem estabelecidas na literatura(11). O termo RCBV e RCBF é por vezes aplicado nos estudos para métricas distintas, ou seja, não é uma nomenclatura clara e universal, sendo que varia entre estudos. Isto pode por vezes dificultar o entendimento das investigações e pode até induzir em erro, interpretando erradamente aquela nomenclatura e fazendo estudos comparativos com métricas que representam na verdade fatores distintos.

A importância da DSC na diferenciação de PR de PSP tumoral é um tema bastante complexo e que ainda não é muito estudado, o que faz com que exista alguma dificuldade no desenvolvimento e realização de estudos de investigação nesta área.

Conclusão

A realização deste trabalho de investigação serviu para alargar o conhecimento na aplicação da técnica de perfusão, DSC, por RM no estudo de tumores cerebrais, nomeadamente no estudo de GB, através da análise de imagens com qualidade diagnóstica e quantificação das métricas associadas à PWI.

As principais conclusões deste trabalho são as seguintes:

- ✓ A perfusão é uma técnica imprescindível no protocolo de RM cerebral no estudo de tumores cerebrais;
- ✓ A avaliação quantitativa e qualitativa quando associadas potencia a utilidade dos resultados da PWI;
- ✓ A diferenciação entre PR e PSP por imagem de RM convencional é de difícil obtenção;
- ✓ Os parâmetros da DSC RCBV/CBV da lesão, RCBV/CBV razão, RCBF/CBF da lesão e RCBF/CBF razão, apresentam um enorme potencial diagnóstico na diferenciação entre PR e PSP;
- ✓ Apesar de globalmente todas os parâmetros referidos no ponto anterior obterem uma elevada performance na separação entre PR e PSP, salientam-se com a performance global mais elevada as métricas CBF e CBV da lesão com uma AUC de 98% e 96%, respetivamente.
- ✓ O parâmetro CBF lesão com um *cutoff* de 101,85 ml/100g/min atingiu uma acurácia de 95% na separação entre PR e PSP;
- ✓ O parâmetro RCBF da lesão com um *cutoff* de 381,90 ml/100g/min atingiu-se uma acurácia de 93% na separação entre PR e PSP;
- ✓ Os valores de RCBF/CBF e RCBV/CBV variam entre a lesão e o tecido normal para os doentes com PR tumoral;
- ✓ Diferentes modelos de pós-processamento podem influenciar os resultados das métricas avaliadas, sobretudo quando há a necessidade de seleção do AIF manual, que é dependente do operador;
- ✓ Apesar de a métrica de RCBF/CBF ser pouco estudada e utilizada no estudo de perfusão de tumores cerebrais, deverá ser uma métrica mais explorada futuramente, uma vez que apresenta resultados promissores nesta temática.

Considerando os resultados obtidos e o potencial da técnica de DSC sugere-se desenvolver os seguintes trabalhos futuros:

- ✓ Fazer estudos similares, mas com uma amostra de PSP maior e com uma amostra com distribuição normal, para reforçar a validade científica do estudo;
- ✓ Avaliar diferentes métodos de delimitação de ROI's para avaliar se existem diferenças significativas entre os resultados obtidos, em função da metodologia de delimitação adotada;

✓ Testar e avaliar se há diferenças significativas entre os parâmetros associados aos mínimos e máximos comparando-os com os valores médios.

Referências Bibliográficas

1. Hottinger AF, Abdullah KG, Stupp R. Current Standards of Care in Glioblastoma Therapy. In: Vleeschouwer S De, editor. Glioblastoma [Internet]. Brisbane, Australia: Elsevier; 2016. p. 73–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323476607000069>
2. Sawlani V, Patel MD, Davies N, Flintham R, Wesolowski R, Ughratdar I, et al. Multiparametric MRI: practical approach and pictorial review of a useful tool in the evaluation of brain tumours and tumour-like lesions. *Insights Imaging* [Internet]. 2020 Dec 17;11(1):84. Available from: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-020-00888-1>
3. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, Nikam R, Talekar K, Palmer JD, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chinese Clin Oncol* [Internet]. 2017 Aug;6(4):40–40. Available from: <http://cco.amegroups.com/article/view/15820/16376>
4. Winterstein M, Münter MW, Burkholder I, Essig M, Kauczor H-U, Weber M-A. Partially Resected Gliomas: Diagnostic Performance of Fluid-attenuated Inversion Recovery MR Imaging for Detection of Progression. *Radiology* [Internet]. 2010 Mar;254(3):907–16. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol09090893>
5. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2013 Jan;200(1):24–34. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/AJR.12.9543>
6. van Dijken BRJ, van Laar PJ, Smits M, Dankbaar JW, Enting RH, van der Hoorn A. Perfusion MRI in treatment evaluation of glioblastomas: Clinical relevance of current and future techniques. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2019 Jan 18;49(1):11–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.26306>
7. Le Fèvre C, Constans J-M, Chambrelant I, Antoni D, Bund C, Leroy-Freschini B, et al. Pseudoprogression versus true progression in glioblastoma patients: A multiapproach literature review. Part 2 – Radiological features and metric markers. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2021 Mar;159(June 2020):103230. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842821000184>
8. Hourani R, Brant LJ, Rizk T, Weingart JD, Barker PB, Horska A. Can Proton MR Spectroscopic and Perfusion Imaging Differentiate Between Neoplastic and Nonneoplastic Brain Lesions in Adults? *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2008 Feb 1;29(2):366–72. Available from: <http://www.ajnr.org/cgi/doi/10.3174/ajnr.A0810>
9. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* [Internet]. 2002 Aug 18;44(8):656–66. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00234-002-0816-9>

10. Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, Popolizio T, Bonavita S, de Cristofaro M, et al. Recurrent glioblastoma multiforme versus radiation injury: a multiparametric 3-T MR approach. *Radiol Med* [Internet]. 2014 Aug 10;119(8):616–24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11547-013-0371-y>
11. Welker K, Boxerman J, Kalnin A, Kaufmann T, Shiroishi M, Wintermark M. ASFN recommendations for clinical performance of MR dynamic susceptibility contrast perfusion imaging of the brain. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2015 Jun;36(6):E41–51. Available from: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A4341>
12. Manning P, Daghighi S, Rajaratnam MK, Parthiban S, Bahrami N, Dale AM, et al. Differentiation of progressive disease from pseudoprogression using 3D PCASL and DSC perfusion MRI in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* [Internet]. 2020;147(3):681–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03475-y>
13. Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2020 Feb;60(October 2019):262–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044579X19302275>
14. Wirsching H-G, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. In: Berger, Weller M, editor. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016. p. 381–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128029978000232>
15. Hygino da Cruz LC, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and Pseudoresponse: Imaging Challenges in the Assessment of Posttreatment Glioma. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2011 Dec;32(11):1978–85. Available from: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A2397>
16. Sparrow EM, Nelson-Cheeseman BB, Minkowycz WJ, Gorman JM, Abraham JP. Use of multi-lumen catheters to preserve injected stem cell viability and injectant dispersion. In: *Cardiovascular Revascularization Medicine* [Internet]. Second Edi. Elsevier Ltd; 2017. p. S49–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1553838917301069>
17. Leao DJ, Craig PG, Godoy LF, Leite CC, Policeni B. Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for Gliomas: Practical Approach Using Conventional and Advanced Techniques. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2020 Jan;41(1):10–20. Available from: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A6358>
18. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Apr 10;28(11):1963–72. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.26.3541>
19. Luna A, Vilanova JC, Rossi S. Functional Imaging in Oncology [Internet]. Luna A, Vilanova JC, Hygino

- Da Cruz LC, Rossi SE, editors. Vol. 2. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. 603–640 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-40582-2>
20. Bush NAO, Cha S, Chang SM, Clarke JL. Pseudoprogression in Neuro-Oncology: Overview, Pathophysiology, and Interpretation [Internet]. Second Edi. Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging. Elsevier Ltd; 2016. 681–695 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800945-1.00055-0>
 21. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Chan TA, Zhang Z, et al. MRI perfusion in determining pseudoprogression in patients with glioblastoma. Clin Imaging [Internet]. 2013;37(1):41–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2012.02.016>
 22. Chen X, Wei X, Zhang Z, Yang R, Zhu Y, Jiang X. Differentiation of true-progression from pseudoprogression in glioblastoma treated with radiation therapy and concomitant temozolomide by GLCM texture analysis of conventional MRI. Clin Imaging [Internet]. 2015;39(5):775–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2015.04.003>
 23. Liu D. Tumors of the Cranial and Paraspinal Nerves. In: Hiroko D, Otmar D. O, Webster K. W, editors. Tumors and Cancers [Internet]. 4th Editio. Boca Raton : Taylor & Francis, 2018. | Series: Pocket guides to biomedical sciences | "A CRC title, part of the Taylor & Francis imprint, a member of the Taylor & Francis Group, the academic division of T&F Informa plc.": CRC Press; 2017. p. 139–58. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781498729734/chapters/10.1201/9781315120522-23>
 24. Falk A, Fahlström M, Rostrup E, Berntsson S, Zetterling M, Morell A, et al. Discrimination between glioma grades II and III in suspected low-grade gliomas using dynamic contrast-enhanced and dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging: a histogram analysis approach. Neuroradiology [Internet]. 2014 Dec 10;56(12):1031–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00234-014-1426-z>
 25. Otero J, Becker A. Precision Molecular Pathology of Glioblastoma [Internet]. Otero JJ, Becker AP, editors. Cham: Springer International Publishing; 2021. 270 p. (Molecular Pathology Library). Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-69170-7>
 26. Wilson T, Karajannis M, Harter D. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. Surg Neurol Int [Internet]. 2014;5(1):64. Available from: <http://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/glioblastoma-multiforme-state-of-the-art-and-future-therapeutics/>
 27. Blasel S, Zagorcic A, Jurcoane A, Bähr O, Wagner M, Harter PN, et al. Perfusion MRI in the Evaluation of Suspected Glioblastoma Recurrence. J Neuroimaging [Internet]. 2016 Jan;26(1):116–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jon.12247>

28. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020 Jul;70(4):299–312. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21613>
29. Lee J, Jain R, Khalil K, Griffith B, Bosca R, Rao G, et al. Texture feature ratios from relative CBV maps of perfusion MRI are associated with patient survival in glioblastoma. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2016;37(1):37–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23674304/>
30. Stathis A. Treatment overview. In: *Handbook of Lymphoma* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 33–44. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-08467-1_5
31. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro Oncol* [Internet]. 2013 Nov 1;15(suppl 2):ii1–56. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-lookup/doi/10.1093/neuonc/not151>
32. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult Glioblastoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Jul 20;35(21):2402–9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.73.0119>
33. Wang S, Martinez-Lage M, Sakai Y, Chawla S, Kim SG, Alonso-Basanta M, et al. Differentiating Tumor Progression from Pseudoprogression in Patients with Glioblastomas Using Diffusion Tensor Imaging and Dynamic Susceptibility Contrast MRI. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2016 Jan;37(1):28–36. Available from: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A4474>
34. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* [Internet]. 1990 Jul;8(7):1277–80. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1990.8.7.1277>
35. Thust SC, van den Bent MJ, Smits M. Pseudoprogression of brain tumors. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2018 Sep;48(3):571–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.26171>
36. Melguizo-Gavilanes I, Bruner JM, Guha-Thakurta N, Hess KR, Puduvalli VK. Characterization of pseudoprogression in patients with glioblastoma: is histology the gold standard? *J Neurooncol* [Internet]. 2015 May 18;123(1):141–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-015-1774-5>
37. Guo L, Wang G, Feng Y, Yu T, Guo Y, Bai X, et al. Diffusion and perfusion weighted magnetic resonance imaging for tumor volume definition in radiotherapy of brain tumors. *Radiat Oncol* [Internet]. 2016 Dec 21;11(1):123. Available from: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-016-0702-y>
38. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014

- Aug;15(9):e395–403. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514700117>
39. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2021;18(3):170–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>
 40. Rumboldt Z, Castillo M, Benjamin H, Rossi A. Brain Imaging with MRI and CT. An Image Pattern Approach. Rumboldt, Zoran; Castillo, Mauricio; Huang, Benjamin; Rossi A, editor. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. 317–318 p.
 41. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol* [Internet]. 2016 Sep;18(9):1199–208. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-lookup/doi/10.1093/neuonc/now058>
 42. Artzi M, Blumenthal DT, Bokstein F, Nadav G, Liberman G, Aizenstein O, et al. Classification of tumor area using combined DCE and DSC MRI in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* [Internet]. 2015 Jan 5;121(2):349–57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-014-1639-3>
 43. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol* [Internet]. 2005 Apr;60(4):493–502. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009926004003630>
 44. Scarabino T, Pollice S, Popolizio T. High Field Brain MRI. SECOND EDI. Scarabino T, Pollice S, Popolizio T, editors. Italy: Springer; 2017. 113–132 p.
 45. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2013 Jan;200(1):24–34. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/AJR.12.9543>
 46. Boxerman JL, Quarles CC, Hu LS, Erickson BJ, Gerstner ER, Smits M, et al. Consensus recommendations for a dynamic susceptibility contrast MRI protocol for use in high-grade gliomas. *Neuro Oncol* [Internet]. 2020 Sep 29;22(9):1262–75. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/22/9/1262/5855183>
 47. Jahng G-H, Li K-L, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Update on Principles and Techniques. *Korean J Radiol* [Internet]. 2014;15(5):554. Available from: <https://www.kjronline.org/DOIx.php?id=10.3348/kjr.2014.15.5.554>
 48. Gillard J, Waldman A, Barker P. Clinical MR Neuroimaging. Diffusion, Perfusion and Spectroscopy. Gillard J, Waldman A, Barker P, editors. Cambridge University Press; 2004. 109–118; 141–160 e 329–348 p.
 49. Binesh N, Maya MM, Schultze-haakh H, Moser FG. Brain Perfusion; How & Why [Internet].

- Siemens. 2012. p. 52–61. Available from: www.siemens.com/magnetom-world
50. van Osch MJP. Dynamic susceptibility contrast MRI: acquisition and analysis techniques. In: Barker PB, Golay X, Zaharchuk G, editors. *Clinical Perfusion MRI* [Internet]. Cambridge University Press; 2013. p. 16–37. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CB09781139004053A013/type/book_part
 51. Stokes AM, Semmineh N, Quarles CC. Validation of a T1 and T2* leakage correction method based on multiecho dynamic susceptibility contrast MRI using MION as a reference standard. *Magn Reson Med* [Internet]. 2016 Aug;76(2):613–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.25906>
 52. Atlas SW. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. FIFTH EDIT.* Atlas SW, editor. Wolters Kluwer; 2017. 2003–2027 p.
 53. Duc N, Huy H, Bang T, Truong M, Hoa N, Thong P. Clinical approach of perfusion-weighted imaging. *Imaging Med* [Internet]. 2018;69–78. Available from: <https://www.openaccessjournals.com/articles/clinical-approach-of-perfusionweighted-imaging-12590.html>
 54. Meijs M, Christensen S, Lansberg MG, Albers GW, Calamante F. Analysis of perfusion MRI in stroke: To deconvolve, or not to deconvolve. *Magn Reson Med* [Internet]. 2016 Oct;76(4):1282–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.26024>
 55. Wouters A, Christensen S, Straka M, Mlynash M, Liggins J, Bammer R, et al. A Comparison of Relative Time to Peak and Tmax for Mismatch-Based Patient Selection. *Front Neurol* [Internet]. 2017 Oct 13;8(OCT):1–7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2017.00539/full>
 56. Leiva-Salinas C, Provenzale JM, Kudo K, Sasaki M, Wintermark M. The alphabet soup of perfusion CT and MR imaging: terminology revisited and clarified in five questions. *Neuroradiology* [Internet]. 2012 Sep 10;54(9):907–18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00234-012-1028-6>
 57. Rahimzadeh H, Fathi Kazerooni A, Deevband MR, Saligheh Rad H. An Efficient Framework for Accurate Arterial Input Selection in DSC-MRI of Glioma Brain Tumors. *J Biomed Phys Eng* [Internet]. 2018 Aug 18;0(c):51–60. Available from: https://jbpe.sums.ac.ir/article_43380.html
 58. Kudo K, Uwano I, Hirai T, Murakami R, Nakamura H, Fujima N, et al. Comparison of Different Post-Processing Algorithms for Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Imaging of Cerebral Gliomas. *Magn Reson Med Sci* [Internet]. 2017;16(2):129–36. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/mrms/16/2/16_mp.2016-0036/_article
 59. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Hirai T, Okuda T, et al. Correlation of MR imaging-

- determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1998 Dec;171(6):1479–86. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.171.6.9843274>
60. Calamante F, Vonken EPA, van Osch MJP. Contrast agent concentration measurements affecting quantification of bolus-tracking perfusion MRI. *Magn Reson Med* [Internet]. 2007 Sep;58(3):544–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.21362>
 61. Miller JH. Pediatric Brain MR Perfusion Imaging. *J Radiol Nurs* [Internet]. 2017;36(1):31–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jradnu.2017.01.001>
 62. Calamante F. Arterial input function in perfusion MRI: A comprehensive review. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* [Internet]. 2013;74:1–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnmrs.2013.04.002>
 63. Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: Simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med* [Internet]. 2000 Sep;44(3):466–73. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1522-2594\(200009\)44:3%3C466::AID-MRM18%3E3.0.CO;2-M](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1522-2594(200009)44:3%3C466::AID-MRM18%3E3.0.CO;2-M)
 64. Wu O, Østergaard L, Koroshetz WJ, Schwamm LH, O'Donnell J, Schaefer PW, et al. Effects of tracer arrival time on flow estimates in MR perfusion-weighted imaging. *Magn Reson Med* [Internet]. 2003 Oct;50(4):856–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.10610>
 65. Lythgoe DJ, Østergaard L, Williams SCR, Cluckie A, Buxton-Thomas M, Simmons A, et al. Quantitative perfusion imaging in carotid artery stenosis using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2000 Jan;18(1):1–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0730725X99001125>
 66. Thijs VN, Somford DM, Bammer R, Robberecht W, Moseley ME, Albers GW. Influence of Arterial Input Function on Hypoperfusion Volumes Measured With Perfusion-Weighted Imaging. *Stroke* [Internet]. 2004 Jan;35(1):94–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000106136.15163.73>
 67. Conturo TE, Akbudak E, Kotys MS, Chen ML, Chun SJ, Hsu RM, et al. Arterial input functions for dynamic susceptibility contrast MRI: Requirements and signal options. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2005 Dec;22(6):697–703. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.20457>
 68. Kim J, Leira EC, Callison RC, Ludwig B, Moritani T, Magnotta VA, et al. Toward fully automated processing of dynamic susceptibility contrast perfusion MRI for acute ischemic cerebral stroke. *Comput Methods Programs Biomed* [Internet]. 2010;98(2):204–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2009.12.005>

69. Lorenz C, Benner T, Chen PJ, Lopez CJ, Ay H, Zhu MW, et al. Automated perfusion-weighted MRI using localized arterial input functions. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2006 Nov;24(5):1133–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.20717>
70. Mouridsen K, Christensen S, Gyldensted L, Østergaard L. Automatic selection of arterial input function using cluster analysis. *Magn Reson Med* [Internet]. 2006 Mar;55(3):524–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.20759>
71. Newbould RD, Skare ST, Jochimsen TH, Alley MT, Moseley ME, Albers GW, et al. Perfusion mapping with multiecho multishot parallel imaging EPI. *Magn Reson Med* [Internet]. 2007 Jul 20;58(1):70–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.21255>
72. Schmiedeskamp H, Straka M, Newbould RD, Zaharchuk G, Andre JB, Olivot J-M, et al. Combined spin- and gradient-echo perfusion-weighted imaging. *Magn Reson Med* [Internet]. 2012 Jul;68(1):30–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.23195>
73. Boxerman JL, Shiroishi MS, Ellingson BM, Pope WB. Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging in Glioma: Review of Current Clinical Practice. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2016;24(4):649–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mric.2016.06.005>
74. Wong JC, Provenzale JM, Petrella JR. Perfusion MR Imaging of Brain Neoplasms. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2000 Apr;174(4):1147–57. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.174.4.1741147>
75. Khouzani, Kourosh Emblem K, Kalpathy-Cramer J, Bjorneurud A, Vangel M, Gerstner, Elizabeth Schmainda, Kathleen Paynabar K, Wu O, et al. Repeatability of Cerebral Perfusion Using Dynamic Susceptibility Contrast MRI in. *Transl Oncol* [Internet]. 2015;8(3):137–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2015.03.002>
76. Philips Healthcare. IntelliSpace Portal 10. 2019; Available from: <https://www.philips.co.uk/healthcare/product/HC881102/intellispace-portal-10-advanced-visualization>
77. Patil V, Johnson G. An improved model for describing the contrast bolus in perfusion MRI. *Med Phys* [Internet]. 2011 Nov 9;38(12):6380–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.3658570>
78. Davenport R. The derivation of the gamma-variate relationship for tracer dilution curves. *J Nucl Med* [Internet]. 1983;24(10):945–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6352876/>
79. Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, Barboriak D, Erickson BJ, Smits M, et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol* [Internet]. 2015 Aug 6;17(March):1188–98. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/17/9/1188/1360348/Consensus-recommendations-for-a-standardized-Brain>
80. Pope WB, Brandal G. Conventional and advanced magnetic resonance imaging in patients with

- high-grade glioma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2018 Sep;62(3):139–48. Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R39Y2018N03A0239>
81. Kitis O, Altay H, Calli C, Yuntan N, Akalin T, Yurtseven T. Minimum apparent diffusion coefficients in the evaluation of brain tumors. *Eur J Radiol* [Internet]. 2005 Sep;55(3):393–400. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X05000720>
 82. Safriel Y, Pol-Rodriguez MA, Novotny EJ, Rothman DL, Fulbright RK. Reference values for long echo time MR spectroscopy in healthy adults. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2005;26(6):1439–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15956513/>
 83. Krukowski P, Podgórski P, Guziński M, Szewczyk P, Sasiadek M. Analysis of the brain proton magnetic resonance spectroscopy – Differences between normal grey and white matter. *Polish J Radiol* [Internet]. 2010;75(2):22–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22802772/>
 84. Saini J, Gupta RK, Kumar M, Singh A, Saha I, Santosh V, et al. Comparative evaluation of cerebral gliomas using rCBV measurements during sequential acquisition of T1-perfusion and T2*-perfusion MRI. Jiang Q, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Apr 24;14(4):e0215400. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0215400>
 85. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Zhang Z, Shi W, et al. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology* [Internet]. 2011 May 31;76(22):1918–24. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0b013e31821d74e7>
 86. Xi J, Hassan B, Katumba RGN, Khaddour K, Govindan A, Luo J, et al. The predictive value of absolute lymphocyte counts on tumor progression and pseudoprogression in patients with glioblastoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec 16;21(1):285. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-08004-2>
 87. Kong D-S, Kim ST, Kim E-H, Lim DH, Kim WS, Suh Y-L, et al. Diagnostic Dilemma of Pseudoprogression in the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastomas: The Role of Assessing Relative Cerebral Blood Flow Volume and Oxygen-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Promoter Methylation Status. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2011 Feb;32(2):382–7. Available from: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A2286>
 88. Li M, Ren X, Dong G, Wang J, Jiang H, Yang C, et al. Distinguishing Pseudoprogression From True Early Progression in Isocitrate Dehydrogenase Wild-Type Glioblastoma by Interrogating Clinical, Radiological, and Molecular Features. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Apr 20;11(April):1–12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.627325/full>
 89. van Dijken BRJ, van Laar PJ, Holtman GA, van der Hoorn A. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging techniques for treatment response evaluation in patients with high-grade glioma, a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* [Internet]. 2017 Oct 22;27(10):4129–44.

Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-017-4789-9>

Anexos

Anexo I

Resumo das avaliações dos Intervenientes no Circuito de Submissão dos Estudos de Investigação

	Parecer	Data
Serviço de Investigação Clínica	Favorável	18/11/2021
Comissão de Ética CHUP ICBAS	Favorável	15/12/2021
Encarregada da Proteção de Dados (EPD)	Poderá ser validado, desde que implementadas as recomendações apresentadas.	20/05/2022
Responsável pelo Acesso à Informação (RAI)	Deferido	02/03/2022
Direção do DEFI	Pode ser autorizado	25/05/2022

CC

COMISSÃO DE ÉTICA CHUPorto / ICBAS

APRECIAÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 15/12/2024	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Importância do estudo da perfusão em ressonância magnética na avaliação de glioblastomas"		Ref.º: 2021.275(221-DEFI/229-CE)
Protocolo/Versão: TA-Mestrado	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador / Local: Marina Alves Serviço de CIDI - CHUPorto

A Comissão de Ética CHUPorto / 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:

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

Presidente: Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão
Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Dr. Anibal Albuquerque, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Dr.ª Cármen de Carvalho, Dr.ª Fernanda Manuela Costa, Dr. Gonçalo Senra, Prof. Doutor José António Pinho, Prof.ª Doutora Margarida Araújo, Prof.ª Doutora Maria Strecht, Prof.ª Doutora Susana Magalhães.

Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior.

Data 15/12/2024

O Presidente da Comissão de Ética CHUPorto / ICBAS

Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão