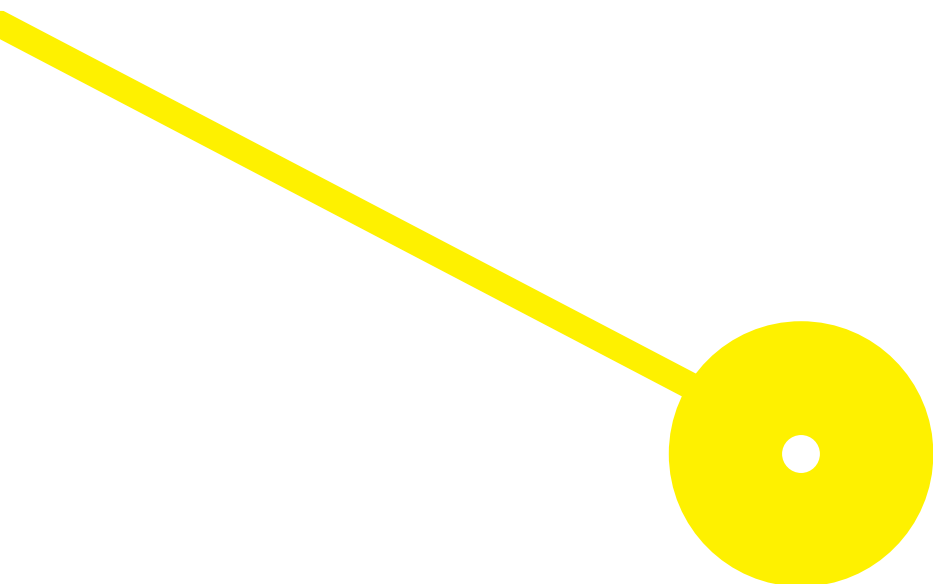




O Papel da Imagem Ponderada em Difusão (DWI) na Diferenciação entre Pseudoprogressão e Progressão em Glioblastomas

Inês Sofia Ramos Olímpio

09/2023





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**



O Papel da Imagem Ponderada em Difusão (DWI) na Diferenciação entre Pseudoprogressão e Progressão em Glioblastomas

Autor

Inês Sofia Ramos Olimpio

Orientadores

Orientador: Professor Doutor Nuno Adubeiro

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

Orientador: Professora Doutora Luísa Nogueira

Professora Coordenadora/ 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 e Escola

Superior de Saúde do Porto do Instituto Politécnico 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

Aos meus orientadores Professor Nuno Adubeiro e Professora Luísa Nogueira pela orientação, apoio e crítica na elaboração desta dissertação, desde a sua projeção até à sua concretização.

Ao professor Davide Freitas pela disponibilidade e ajuda na recolha de dados e análise das imagens.

Ao Diretor do Departamento do Centro Imagiológico de Intervenção do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, médico neurorradiologista Dr. João Xavier, por autorizar a realização da recolha de dados imprescindível para o desenvolvimento do presente trabalho.

Dirijo um agradecimento especial à minha família e ao Adriano, pilares essenciais na minha vida, que sempre me motivaram e acreditaram no meu desempenho e esforço. Sem eles, nada seria possível.

O meu muito obrigado a todos!

Resumo

O glioblastoma (GBM) é o tumor cerebral primário mais comum e agressivo nos adultos, com uma sobrevida de 9–18 meses. Após o tratamento, os pacientes podem apresentar progressão tumoral (TP), ou pseudoprogressão (PsP), (efeitos do tratamento). Esta diferenciação é vital na decisão clínica associada ao respetivo tratamento. A ressonância magnética (RM) é um método imagiológico de extrema importância no estudo dos tumores cerebrais, mas pouco eficaz na diferenciação entre TP e PsP recorrendo apenas às imagens morfológicas. Técnicas avançadas de imagem, como a imagem ponderada em difusão (DWI), permitem obter informações adicionais que poderão acrescentar informação, auxiliando na distinção entre estas duas entidades.

O objetivo deste trabalho é avaliar o papel da DWI e a performance diagnóstica do valor de coeficiente de difusão aparente (ADC) na distinção entre TP e PsP. Neste estudo de cariz retrospectivo foram avaliados 49 doentes com diagnóstico de glioblastoma submetidos a terapia conservadora, com exames de RM no follow-up dos pacientes.

Nas imagens do mapa de ADC foram definidas três regiões de interesse (ROIs) na zona da lesão com maior diâmetro presente na imagem T1W com contraste e três ROIs na substância branca (SB) do hemisfério contralateral à lesão. Das ROIs definidas foram extraídos o valor médio de ADC (ADC_{mean}), máximo (ADC_{max}) e mínimo (ADC_{min}) das lesões e tecido normal, calculando-se posteriormente rácio de ADC médio ($rADC_{mean}$), máximo ($rADC_{max}$) e mínimo ($rADC_{min}$).

Verificou-se que os pacientes com TP apresentaram valores inferiores de ADC comparativamente aos pacientes com PsP. As métricas ADC_{mean} (TP = $1,06 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; PsP = $1,53$; $p = 0,006$), ADC_{min} (TP = $0,84 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; PsP = $1,10$; $p = 0,037$), ADC_{max} (TP = $1,28 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; PsP = $1,91$; $p = 0,002$), $rADC_{mean}$ (TP = $1,40 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; PsP = $2,06$; $p = 0,004$) e $rADC_{max}$ (TP = $1,46 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; PsP = $2,32$; $p = 0,001$) apresentaram diferenças significativas entre os grupos de TP e PsP, mas para o $rADC_{min}$ não se verificou qualquer diferença significativa (TP = $1,32 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; PsP = $1,72$; $p = 0,072$). A SB apresentou valores de ADC significativamente inferiores em relação às lesões de TP ($p \text{ } ADC_{max} < 0,001$; $p \text{ } ADC_{mean} < 0,001$; $p \text{ } ADC_{min} < 0,001$) e PsP ($p \text{ } ADC_{max} = 0,028$; $p \text{ } ADC_{mean} = 0,028$; $p \text{ } ADC_{min} = 0,046$). Não se verificaram diferenças significativas nos valores de ADC da SB entre os grupos de TP e de PsP ($p \text{ } ADC_{max} = 0,063$; $p \text{ } ADC_{mean} = 0,077$; $p \text{ } ADC_{min} = 0,583$). Também não foram encontradas diferenças significativas entre os três ROIs para as métricas de ADC nos grupos de TP ($p \text{ } ADC_{max} = 0,289$; $p \text{ } ADC_{mean} = 0,742$; $p \text{ } ADC_{min} = 0,744$) e PsP ($p \text{ } ADC_{max} = 0,738$; p

ADC_{mean} = 0,311; p ADC_{min} = 0,738). Na SB, todas as métricas de ADC do grupo TP (p ADC_{max} = 0,850; p ADC_{mean} = 0,679; p ADC_{min} = 0,474) e o ADC_{max} (p = 0,607) e ADC_{mean} (p = 0,056) do grupo de PsP não apresentam diferenças significativas entre a marcação das três ROIs, contudo, o ADC_{min} (valor de p = 0,027) da SB do grupo de PsP foi distinto. Verificou-se que as métricas com maior capacidade para diferenciar entre TP e PsP foram o ADC_{max} (*cut-off* = $1,822 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e AUC-88.9%) e rADC_{max} (*cut-off* = 2,141) que atingiram idêntica performance, com 83,3% de sensibilidade, 100% de especificidade e 85,4% de exatidão.

Os resultados apresentados neste estudo demonstram que a DWI apresenta um enorme potencial na distinção entre TP e PsP, no contexto pós terapêutico, podendo auxiliar no diagnóstico diferencial.

Palavras-chave: Glioblastoma; pseudoprogressão; progressão; DWI; ADC

Abstract

Glioblastoma (GBM) is the most common and aggressive primary brain tumor in adults, with a survival of 9–18 months. After treatment, patients may experience tumor progression (TP) or pseudoprogression (PsP) (treatment effects). This differentiation is vital in clinical decision-making associated with the respective treatment. Magnetic resonance imaging (RM) is an extremely important imaging method in the study of brain tumors, but it isn't very effective in differentiating between TP and PsP using only morphological images. Advanced imaging techniques, such as diffusion-weighted imaging (DWI), can provide additional information that may add information, helping to distinguish between these two entities.

The aim of this assignment is to evaluate the role of DWI and the diagnostic performance of the apparent diffusion coefficient (ADC) value in the distinction between TP and PsP. In this retrospective study, 49 patients diagnosed with glioblastoma undergoing conservative therapy were evaluated, with RM examinations during patient follow-up.

In the ADC map images, three regions of interest (ROIs) were defined in the area of the lesion with the largest diameter present in the T1W image with contrast and three ROIs in the white matter (SB) of the hemisphere contralateral to the lesion. From the defined ROIS, the average value of ADC (ADCmean), maximum (ADCmax) and minimum (ADCmin) of the lesions and normal tissue was extracted, subsequently calculating the ratio of average ADC (rADCmean), maximum (rADCmax) and minimum (rADCmin).

It was found that patients with TP had lower ADC values compared to patients with PsP. The ADCmean (TP = $1,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; PsP = 1,53; $p = 0,006$), ADCmin (TP = $0,84 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; PsP = 1,10; $p = 0,037$), ADCmax (TP = $1,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; PsP = 1,91; $p = 0,002$), rADCmean (TP = $1,40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; PsP = 2,06; $p = 0,004$), and rADCmax (TP = $1,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; PsP = 2,32; $p = 0,001$) metrics showed significant differences between the TP and PsP groups, but no significant difference was observed for rADCmin (TP = $1,32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; PsP = 1,72; $p = 0,072$). The SB showed significantly lower ADC values compared to TP lesions ($p \text{ ADCmax} < 0,001$; $p \text{ ADCmean} < 0,001$; $p \text{ ADCmin} < 0,001$) and PsP lesions ($p \text{ ADCmax} = 0,028$; $p \text{ ADCmean} = 0,028$; $p \text{ ADCmin} = 0,046$). There were no significant differences in the SB ADC values between the TP and PsP groups ($p \text{ ADCmax} = 0,063$; $p \text{ ADCmean} = 0,077$; $p \text{ ADCmin} = 0,583$). Additionally, no significant differences were found among the three ROIs for ADC metrics in the TP ($p \text{ ADCmax} = 0,289$; $p \text{ ADCmean} = 0,742$; $p \text{ ADCmin} = 0,744$) and PsP ($p \text{ ADCmax} = 0,738$; $p \text{ ADCmean} = 0,311$; $p \text{ ADCmin} = 0,738$) groups. In SB, all ADC metrics for the TP group ($p \text{ ADCmax} = 0,850$; p

ADCmean = 0,679; p ADCmin = 0,474) and ADCmax (p = 0,607) and ADCmean (p = 0,056) of the PsP group showed no significant differences among the three ROI placements, however, the ADCmin (p = 0,027) of the SB of the PsP group was distinct. It was found that the metrics with the highest ability to differentiate between TP and PsP were ADCmax (cut-off value of $1,822 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and AUC-88,9%) and rADCmax (cut-off value of 2,141), which achieved identical performance, with 83,3% sensitivity, 100% specificity, and 85,4% accuracy.

The results presented in this study demonstrate that DWI has significant potential in differentiating between TP and PsP, in the post-therapeutic context, and may help in the differential diagnosis.

Keywords: Glioblastoma; pseudoprogression; progression; DWI; ADC

Índice

Introdução	18
Parte 1.....	21
1. Gliomas.....	22
1.1. Glioblastoma Multiforme.....	22
1.1.1. Características	22
1.1.2. Epidemiologia e fatores de risco.....	23
1.1.3. Sintomas.....	24
1.1.4. Tratamento.....	24
1.1.5. Critérios neurorradiológicos de avaliação de resposta ao tratamento	25
1.1.6. Métodos de deteção, diagnóstico e análise	29
2. Imagem ponderada em Difusão	39
2.1. Princípios básicos.....	39
2.2. Meios isotrópicos e anisotrópicos	40
2.3. Ressonância Magnética sensibilizada em Difusão	41
2.4. Modelos de imagem ponderada em Difusão.....	43
2.4.1. Coeficiente de Difusão Aparente.....	43
2.4.2. Tensor de Difusão.....	44
2.4.3. Imagem Ponderada em Curtose.....	46
2.4.4. Movimento Intravoxel Incoerente	47
2.5. Desafios na imagem ponderada em Difusão	49
2.6. Imagem ponderada em Difusão nos tecidos biológicos.....	51
2.6.1. Análise qualitativa	52
2.6.2. Análise quantitativa.....	53
2.7. Imagem ponderada em Difusão no Cérebro.....	54
2.7.1. Imagem ponderada em Difusão no cérebro em tecido normal.....	54
2.7.2. Aplicações clínicas.....	55
2.7.3. Artefactos	58
3. Efeitos do tratamento versus progressão.....	62
3.1. Pseudoprogessão.....	62

3.2.	Radionecrose.....	63
3.3.	Progressão	64
4.	Diferenciação entre Pseudoprogessão e Progressão Tumoral no Glioblastoma	68
4.1.	Histopatologia.....	68
4.2.	Ressonância Magnética.....	68
4.2.1.	Imagem ponderada em Difusão na diferenciação entre progressão e pseudoprogessão 72	
	Parte 2.....	76
1.	Objetivos.....	77
2.	Participantes e Métodos.....	78
2.1.	Tipo de estudo.....	78
2.2.	População e critérios de seleção da amostra.....	78
2.3.	Variáveis em estudo	79
2.4.	Procedimentos.....	79
2.5.	Análise dos dados.....	80
2.5.1.	Equipamento e protocolo de aquisição.....	80
2.5.2.	Análise e pós-processamento de imagem	81
2.5.3.	Análise estatística	83
3.	Resultados.....	85
3.1.	Caracterização da amostra.....	85
3.2.	Resultados do ADC.....	85
3.3.	Avaliação de desempenho diagnóstico.....	89
4.	Discussão.....	94
5.	Conclusão.....	100
	Referências Bibliográficas.....	101
	Anexos.....	112
	Anexo I.....	112

Lista de siglas e abreviaturas

2D – bidimensional

3D – tridimensional

18F-FDG – 18F-fluorodesoxiglicose

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

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

ASSET – *array spatial and sensitivity-encoding technique*

ATRX – talassemia nuclear α / síndrome de retardo mental ligado ao cromossoma X

AUC – área sob a curva

AVC – acidente vascular cerebral

b – fator de sensibilização à difusão

BHE – barreira hematoencefálica

CHESS – *chemical shift selective*

Cho – colina

CHUdSA– Centro Hospitalar Universitário de Santo António

CNR – relação contraste–ruído

Cr – Creatina

CR – resposta completa (*complete response*)

CSCs – células-tronco tumorais (*cancer stem cells*)

CSI – imagem de deslocamento químico (*chemical shift imaging*)

D – coeficiente de difusão

D* – coeficiente de pseudo-difusão

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

DKI – imagem ponderada em curtose (*Diffusion Kurtosis Imaging*)

DNA – ácido desoxirribonucleico

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

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

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

EANO – Associação Europeia de Neuro-Oncologia (*European Association of Neuro-Oncology*)

EGFR – recetor do fator de crescimento epidérmico

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

FA – anisotropia fracionada (*fractional anisotropic*)
FLAIR – *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*
FOV – Campo de visão (*field of view*)
FS – saturação de gordura
GAP – espaçamento entre cortes
GBM – glioblastoma
GRAPPA – aquisições parcialmente paralelas de calibração automática generalizada (*generalized autocalibrating partially parallel acquisitions*)
Gy – gray
HG – hidroxiglutarato
IDH – isocitrato desidrogenase
IR-GRE – *inversion recuperation gradient-echo*
IVIM – movimento intravoxel incoerente (*intravoxel incoherent motion*)
ktrans – constante de transferência de volume (*volume transfer constant*)
Lac – lactato
LCR – líquido cefalorraquidiano
max – máximo
mean – médio
min – mínimo
MD – difusividade média
mFFE – *multiecho fast field echo*
MGMT – O-6-metilguanina-DNA metiltransferase
MK – curtose média (*mean kurtosis*)
mm – milímetros
 mm^2/s – milímetro ao quadrado por segundo
MRS –Especetroscopia por Ressonância Magnética (*Magnetic Resonance Spectroscopy*)
ms – milissegundos
MVS – espectroscopia multivoxel (*multivoxel spectroscopy*)
NAA – N-acetil aspartato
NEX – número de excitações
OMS – Organização Mundial de Saúde
PACS – *picture archiving and communication systems*

PD – doença progressiva (*progressive disease*)

PDGFR – recetor de crescimento derivado de plaquetas

PET – tomografia por emissão de positrões (*Positron Emission Tomography*)

PR – resposta parcial (*partial response*)

PRESTO – *principles of echo shifting with a train of observations*

PROPELLER – *Periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction*

PsP – pseudoprogessão

PTEN – gene homólogo da tensina

PWI – imagem ponderada em perfusão (*Perfusion-weighted imaging*)

QRT – quimioradioterapia

QT – quimioterapia

r – rácio

RANO – avaliação da resposta em neuro-oncologia (*Response Assessment in Neuro-Oncology*)

rCBV – volume sanguíneo cerebral relativo (*relative Cerebral Blood Volume*)

RESOLVE – *readout segmentation of long variable echo trains*

RM – ressonância magnética

RN – radionecrose

ROC – *receiver operating characteristic*

ROI – região de interesse (*region of interest*)

RSR – relação sinal-ruído

RT – radioterapia

SB – substância branca

SC – substância cinzenta

SD – doença estável (*stable disease*)

SE – *spin echo*

SENSE – *sensitive encoding*

s/mm² – segundo por milímetro quadrado

SNC – sistema nervoso central

SPIR – saturação de gordura por inversão seletiva (*selective fat inversion recovery*)

SS – *single-shot*

SSFSE – *single-shot fast spin echo*

SVS – técnica de voxel único (*single voxel technique*)

SWI – imagem ponderada em suscetibilidade (*susceptibility weighted imaging*)

T – tesla

TA – tempo de aquisição

TC – tomografia computadorizada

TE – tempo de eco

TERT – transcriptase reversa da telomerase

TI – tempo de inversão

TMZ – temozolomida

TP – progressão tumoral

TP53 – proteína tumoral 53

TR – tempo de repetição

TSE – *turbo spin-echo*

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

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

Índice de figuras

Figura 1- Diretrizes recomendadas pela EANO para o tratamento oncológico do GBM em adultos. Adaptado de (33).....	24
Figura 2- Características do glioblastoma em imagens de RM ponderada em T1, A; T1 com contraste, B; imagem ponderada em T2, C; e FLAIR, D. Adaptado de (27).....	34
Figura 3- Lei de Fick. Adaptado de (53).....	39
Figura 4- Deslocamento gaussiano com média igual a 0. Adaptado de (53).....	40
Figura 5- Difusão das moléculas de água num meio restrito com elevada celularidade e com membranas celulares intactas, A; e num meio livre com baixa celularidade e membranas celulares defeituosas, B. Adaptado de (63).....	41
Figura 6- Ilustração da sequência de DWI com a aplicação dos gradientes que difusão que leva à perda de sinal das moléculas em movimento. Adaptado de (62).....	42
Figura 7 - Glioblastoma multiforme cístico no lobo parietal esquerdo (GBM). (a) Imagem axial ponderada em T2 mostra lesão cística septada com efeito de massa associado (seta) e pequeno componente sólido posterior. (b) Imagem axial ponderada em T1 com lesão hipointensa (seta). (c) Axial DWI b1000 com lesão cística hipointensa sem restrição de difusão. (d) Mapa ADC correspondente sem restrição de difusão dentro do componente cístico (hiperintensidade). O componente sólido apresenta restrição à difusão (ponta da seta). Adaptado de (28).....	44
Figura 8- Tensor de difusão elipsoide tridimensional. Adaptado de (53).....	45
Figura 9- Comparação entre distribuição gaussiana com média igual a zero (curva azul) e distribuição não gaussiana com deslocação da média positiva (curva vermelha). Adaptado de (66).....	47
Figura 10- Atenuação de sinal na imagem de movimento intravoxel incoerente. Adaptado de (67).....	48
Figura 11- Efeito T2 shine-through. As setas de cada imagem correspondem a: hiperintensidade na imagem ponderada em T2, a; hipointensidade com hiperintensidade na periferia na imagem ponderada em T1, b; hiperintensidade na DWI, c; hiperintensidade no mapa de ADC, d; hipointensidade na imagem exponencial (eliminação do efeito T2),e. Adaptado de (59).....	58
Figura 12- Artefacto correntes Eddy. DWI, a; mapa de ADC, b. Adaptado de (59).	59
Figura 13- Artefacto de suscetibilidade magnética. DWI, a; mapa de ADC, b. Adaptado de (59).	60
Figura 14- Artefacto aliasing. DWI, a; mapa de ADC, b. Adaptado de (59).....	60

Figura 15– Artefacto de movimento. DWI, a; mapa de ADC, b. Adaptado de (59).....	61
Figura 16– Caso de PsP após o tratamento padrão do GBM situado no lobo frontal esquerdo. a, Imagem ponderada em T1 com contraste obtida 28 dias após conclusão da QRT concomitante com nova lesão com realce de contraste (seta); b, Imagem ponderada em T1 com contraste obtida 92 dias após a conclusão da QRT concomitante com perda quase completa do realce de contraste na lesão (seta); c, DWI obtida 28 dias após conclusão da QRT concomitante sem elevada intensidade de sinal (seta); d, Mapa ADC obtida 28 dias após conclusão da QRT concomitante. Adaptado de (41)	62
Figura 17– Caso de RN. A, Imagem ponderada em T1 com contraste demonstra lesão com anel necrótico com realce de contraste; B (DWI) e C (Mapa de ADC) demonstram restrição à difusão no centro necrótico da lesão. No mapa de ADC a ROI preta corresponde a borda da lesão com realce, enquanto a ROI branca representa componente necrótico. Adaptado de (113).....	64
Figura 18– Caso de progressão tumoral após o tratamento padrão do GBM no lobo parieto-occipital esquerdo. a) Imagem ponderada em T1 com contraste obtida 21 dias após conclusão da QRT concomitante com nova lesão com realce de contraste (seta); b) Imagem ponderada em T1 com contraste obtida 134 dias após a conclusão da QRT concomitante com aumento da extensão do realce de contraste na lesão (seta); c) DWI obtida 21 dias após conclusão da QRT concomitante com lesão com hiperintensidade (seta); d) Mapa ADC obtida 21 dias após conclusão da QRT concomitante. Adaptado de (41).....	65
Figura 19– Exemplo da marcação da região de interesse da lesão num caso de progressão com o auxílio da ferramenta "mira" (a amarelo). A região de interesse contralateral corresponde à substância branca de aparência saudável. A– Imagem ponderada em T1 com contraste; B– Imagem ponderada em difusão com $b1000 \text{ s/mm}^2$	82
Figura 20– Exemplo da marcação das regiões de interesse na imagem $b0 \text{ s/mm}^2$ num caso de progressão.....	83
Figura 21– Exemplo da marcação das regiões de interesse na imagem de ADC num caso de progressão.....	83
Figura 22– Curvas ROC das métricas ADCmax, ADCmean e ADCmin.	89
Figura 23– Curvas ROC das métricas rADCmax, rADCmean e rADCmin.....	89
Figura 24– Diagrama de caixa relativo à distribuição da métrica ADCmax onde é possível visualizar o valor de cut-off de $1,822 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ que permite diferenciar entre os grupos de	

progressão e pseudoprogressão com 83,3% de sensibilidade, 100% de especificidade e 85,4% de exatidão.....	91
Figura 25- Diagrama de caixa relativo à distribuição da métrica ADCmean onde é possível visualizar o valor de cut-off de $1,215 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ que permite diferenciar entre os grupos de progressão e pseudoprogressão com 83,3% de sensibilidade, 88,4 % de especificidade e 84% de exatidão.....	91
Figura 26- Diagrama de caixa relativo à distribuição da métrica ADCmin onde é possível visualizar o valor de cut-off de $0,907 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ que permite diferenciar entre os grupos de progressão e pseudoprogressão com 83,3% de sensibilidade, 69,8 % de especificidade e 81,7% de exatidão.....	92
Figura 27- Diagrama de caixa relativo à distribuição da métrica rADCmax onde é possível visualizar o valor de cut-off de $2,141 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ que permite diferenciar entre os grupos de progressão e pseudoprogressão com 83,3% de sensibilidade, 100% de especificidade e 85,4% de exatidão.....	92
Figura 28- Diagrama de caixa relativo à distribuição da métrica rADCmean onde é possível visualizar o valor de cut-off de $1,715 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ que permite diferenciar entre os grupos de progressão e pseudoprogressão com 83,3% de sensibilidade, 97,7 % de especificidade e 85,1% de exatidão.....	93
Figura 29- Diagrama de caixa relativo à distribuição da métrica rADCmin onde é possível visualizar o valor de cut-off de $1,461 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ que permite diferenciar entre os grupos de progressão e pseudoprogressão com 83,3% de sensibilidade, 67,4 % de especificidade e 81,4% de exatidão.....	93

Índice de tabelas

Tabela 1- Características dos glioblastomas primários e secundários (25,27,28).....	23
Tabela 2- Critérios de Macdonald. Adaptado de (39).....	26
Tabela 3- Critérios para avaliação de resposta incorporando RM e fatores clínicos (6,37).....	28
Tabela 4- Classificação Histológica dos Glioblastomas. Adaptado de (31)	30
Tabela 5- Características moleculares do glioblastoma primário e secundário (20,25–27,44) ..	31
Tabela 6- Protocolo recomendado para equipamento de RM com intensidade de campo magnético de 1,5T. Adaptado de (45).....	32
Tabela 7- Protocolo recomendado para equipamento de RM com intensidade de campo magnético de 3T. Adaptado de (45)	33
Tabela 8- O papel da Difusão, Perfusão e Espectroscopia no diagnóstico do glioblastoma (52) .	37
Tabela 9- Variação da intensidade de sinal nas imagens de difusão e mapas de ADC de acordo com o seu diagnóstico (62,63).....	53
Tabela 10- Coeficiente de difusão da água no cérebro (59,74).....	55
Tabela 11- Patologias cerebrais que podem apresentar elevada intensidade de sinal e valores de ADC diminuídos. Adaptado de (76).....	56
Tabela 12- Diferença nos valores de rCBV para diferenciar progressão de PsP (9,97).....	70
Tabela 13- Valores de ADC médio da TP, PsP e valores cut-off observados na literatura (9,41,93,101–103).....	71
Tabela 14- Parâmetros de ADC e respectivos valores cut-off para distinguir entre progressão e PsP (1,9,41,93,100,101,107–109)	74
Tabela 15 - Sequências base do protocolo do estudo de tumores cerebrais no Centro Hospitalar Universitário de Santo António.....	80
Tabela 16 - Parâmetros da imagem ponderada em difusão do protocolo base de ressonância magnética para o estudo de tumores cerebrais no Centro Hospitalar Universitário de Santo António.....	81
<i>Tabela 17- Valores de mediana e intervalo interquartil das diferentes métricas analisadas no grupo de progressão tumoral e de pseudoprogessão.....</i>	<i>85</i>
Tabela 18- Comparação dos valores de mediana e intervalo interquartil das médias das diferentes métricas analisadas entre os grupos de progressão e de pseudoprogessão	86

Tabela 19- Comparação dos valores de mediana e intervalo interquartil das médias das diferentes métricas analisadas na substância branca entre os grupos de progressão e de pseudoprogessão.....	86
Tabela 20- Comparação das distribuições das ROIs um, dois e três nas lesões do grupo de progressão e pseudoprogessão.....	87
Tabela 21- Comparação das distribuições das ROIs um, dois e três na substância branca do grupo de progressão e no grupo de pseudoprogessão.....	88
Tabela 22- Comparação dos valores de mediana e intervalo interquartil das médias das diferentes métricas de rácio de ADC analisadas entre os grupos de progressão e de pseudoprogessão.....	88
Tabela 23- Desempenho diagnóstico das métricas de ADC na distinção entre progressão e pseudoprogessão.....	90

Introdução

O glioblastoma multiforme (GBM) é o tumor cerebral primário mais comum e agressivo em adultos e apresenta características histológicas, imagiológicas e resultados clínicos heterogêneos (1,2). O prognóstico de sobrevida dos doentes é de 9-18 meses e atualmente, a terapia padrão envolve resseção cirúrgica tumoral seguida de quimiorradioterapia (QRT) concomitante com temozolomida (TMZ) e quimioterapia (QT) com TMZ adjuvante (1,3,4).

Em 1990, foram publicados critérios para a avaliação da resposta ao tratamento de gliomas por *Macdonald* que têm por base medidas bidimensionais do tumor com realce de contraste (em Tomografia Computorizada ou Ressonância Magnética), estado clínico do doente e uso de corticosteroides (4-6).

Em 2010, os critérios para avaliar a resposta terapêutica em gliomas de alto grau foram atualizados pelo Grupo de Trabalho de Avaliação da Resposta em Neuro-oncologia (RANO-*Response Assessment in Neuro-Oncology*) e incluíram, entre outros critérios, informações sobre achados imagiológicos de Ressonância Magnética (RM), os quais permitem a avaliação precoce de alterações relacionadas com o tratamento (4). Os critérios RANO relativamente aos achados de RM, incluem informações relativas a áreas de captação nas imagens ponderadas em T1 (*T1 weighted image – T1W*) com contraste, alterações nas imagens ponderadas em T2 (*T2 weighted image – T2W*)/FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*), aparecimento de novas lesões nas imagens, assim como aspetos relacionados com a utilização de corticosteroides e estado clínico do paciente sendo utilizados para avaliar a resposta ao tratamento e a recorrência tumoral (4,6).

Devido ao tratamento oncológico, os pacientes podem apresentar achados radiológicos compatíveis com a presença de áreas de captação na imagem T1W com contraste e aumento do volume da lesão inicial nas imagens FLAIR, as quais são sugestivas de pseudoprogressão do tumor (alteração inflamatória induzida pelo tratamento com aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica) ou recorrência tumoral, apesar destes doentes terem sido sujeitos a tratamento (4,7,8). O termo “progressão tumoral” (TP) refere-se à falta de eficácia do tratamento, pelo que este deve ser ajustado; por sua vez, uma situação de pseudoprogressão tumoral (PsP) está associada a um prognóstico favorável (3,9,10).

A diferenciação entre a PsP e a TP é um desafio em neuro-oncologia pois, embora representem mecanismos clínicos e fisiopatológicos distintos, partilham muitas semelhanças histológicas que se traduzem em características de imagem semelhantes. Este aspeto assume uma

importância central na prática clínica e afeta o modo de gestão de doentes submetidos a cirurgia e QRT concomitante (4,11). De modo a ultrapassar esta limitação, têm sido desenvolvidos esforços no sentido de encontrar métodos não invasivos que permitam fazer esta distinção. A RM enquanto método de imagem fulcral na avaliação desta patologia, permite a utilização de técnicas avançadas que poderão dar um aporte nesse sentido. A imagem ponderada em difusão (*Diffusion Weighted Imaging* - DWI), enquanto uma dessas técnicas, poderá auxiliar na avaliação da resposta ao tratamento do GBM, nomeadamente na distinção entre a PsP e TP (12). Além disso, obtém-se, derivado da DWI, mapas de coeficiente de difusão aparente (*Apparent Difusion Coeficiente* - ADC) que disponibiliza informações quantitativas relacionadas com a celularidade tumoral, refletindo a magnitude geral do movimento da água o que permite uma melhor caracterização tecidual, sendo possível monitorizar através dessa informação a resposta ao tratamento e diferenciar alterações pós-terapêuticas de tumor ativo residual (12–14).

Neste contexto, este trabalho dirige-se à aplicação da técnica de DWI na tentativa de solucionar um problema com impacto na prática clínica em neuro-oncologia, nomeadamente a indiferenciação entre PsP e TP que representam desfechos muito diferentes para o paciente, sendo de extrema necessidade solucionar este problema através da utilização de métodos não invasivos.

Este trabalho de investigação surge no âmbito do Mestrado de Técnicas Avançadas de Imagem em Radiologia, cuja dissertação tem como título “O Papel da Imagem Ponderada em Difusão (DWI) na Diferenciação entre Pseudoprogressão e Progressão em Glioblastomas”. O propósito desta pesquisa é avaliar o contributo da técnica de DWI na diferenciação entre PsP e TP em pacientes com GBM que realizaram exames de *follow up* num equipamento de 3T, através das métricas do ADC.

Com este estudo pretende-se investigar a importância da DWI na avaliação da resposta terapêutica do GBM; demonstrar aspetos técnicos básicos da DWI; demonstrar a importância da diferenciação entre efeitos do tratamento e a TP do GBM; e avaliar a performance diagnóstica das métricas de ADC que permitem realizar essa distinção.

A presente dissertação encontra-se dividida em duas partes: na primeira parte foi realizado o enquadramento teórico, abordando-se informação sobre gliomas, DWI, efeitos do tratamento *versus* progressão, diferenciação entre pseudoprogressão e progressão tumoral no GBM; na segunda parte apresenta-se o trabalho de campo desenvolvido, nomeadamente a

determinação do objetivo, participantes e métodos, resultados, discussão e por fim uma conclusão final que refere as principais informações obtidas e sugestões para a realização de futuros estudos.

Parte 1

1. Gliomas

Os gliomas são um grupo de tumores cerebrais primários que se originam nas células gliais (células que sustentam e isolam os neurónios), sendo responsáveis por aproximadamente 80% das neoplasias malignas do sistema nervoso central (SNC) nos adultos e representam a grande maioria das mortes causadas por tumores cerebrais primários (15–17). A Organização Mundial da Saúde (OMS) divide os gliomas em astrocitomas, oligodendrogliomas e ependimomas, e outros subtipos mais raros (18). Os gliomas infiltrantes difusos podem ser de natureza astrocítica ou oligodendroglioma. Os astrocitomas podem ser classificados como baixo grau (grau II da OMS), anaplásico (grau III da OMS) ou glioblastoma (grau IV da OMS) enquanto que os tumores oligodendrogliais podem se apresentar como baixo grau (grau II da OMS) ou anaplásicos (grau III da OMS) (19). A sobrevida dos pacientes varia entre os diferentes subtipos de glioma, com gliomas de baixo grau a apresentar taxas de sobrevida a 5 anos até 80%, enquanto gliomas de alto grau apresentam taxas de sobrevida a 5 anos abaixo de 5% (20). Independentemente do grau e do prognóstico, os gliomas são altamente infiltrativos e resistentes à terapia, tornando-os incuráveis (20).

1.1. Glioblastoma Multiforme

1.1.1. Características

O GBM (astrocitoma grau IV da OMS) é um subtipo de glioma e representa a neoplasia intracraniana maligna primária mais agressiva e comum nos adultos, correspondendo a 54% de todos os gliomas e a 16% de todos os tumores cerebrais primários (18,21–23). Apresenta crescimento rápido, um tempo de sobrevida médio entre 9 – 18 meses e mau prognóstico (após o diagnóstico, menos de 10% dos pacientes vivem mais de 5 anos). Esta situação pode ser explicada pelo diagnóstico tardio, dificuldade em identificar claramente o tumor devido à sua heterogeneidade histopatológica, existir recidiva do tumor devido à presença de células-tronco tumorais (*cancer stem cells* – CSCs) e escassez de conhecimento sobre a fisiologia das CSCs (1,23,24).

Os GBMs aparecem mais frequentemente nos hemisférios cerebrais, especialmente nos lobos frontal e temporal do cérebro e raramente são vistos no cerebelo e medula espinhal (25–27). Esta patologia é caracterizada histologicamente por elevada mitose, necrose e infiltração difusa

e é classificada em dois subtipos (primário e secundário), que evoluem de diferente forma, afetam pacientes em diferentes idades e apresentam prognóstico diferente (25). A tabela 1 apresenta as características dos GBMs primários e secundários.

Tabela 1- Características dos glioblastomas primários e secundários (25,27,28)

GBMs primários	GBMs secundários
• Desenvolvimento de novo, sem lesão precursora identificada	• Desenvolvem-se a partir de astrocitomas ou oligodendrogliomas de baixo grau
• Representam 80% dos GBMs	• Representam 20% dos GBMs
• Ocorrem em pacientes mais velhos (idade média de 62 anos)	• Ocorrem em pacientes mais jovens (idade média de 45 anos)
• Pior prognóstico	• Melhor prognóstico

Legenda: GBMs – glioblastomas.

1.1.2. Epidemiologia e fatores de risco

A nível mundial, o GBM apresenta maior incidência na América do Norte, Austrália, Europa do Norte e Ocidental e é diagnosticado principalmente em idade avançada (idade média de 64 anos) (23,26). Nos Estados Unidos anualmente são diagnosticados aproximadamente 70.000 tumores cerebrais primários, correspondendo o GBM ao mais frequente apresentando uma incidência de 3-4/100.000 habitantes, sendo que esta incidência é maior nos homens do que nas mulheres (incidência anual ajustada por idade de 3,97 em comparação com 2,53 por 100.000 habitantes) (26,27,29).

O GBM apresenta poucos fatores de risco associados ao seu aparecimento, sendo a exposição à radiação ionizante aquela em que existe uma maior evidência científica (26,27,30). Para além deste fator de risco, o GBM também está associado a síndromes genéticas raras (<1% dos casos) tais como a síndrome *de Li-Fraumeni* e a síndrome *de Lynch* (26). Porém verificou-se que existe uma associação inversa entre GBMs e história de atopia, alergias e outras condições relacionadas com o sistema imunológico (embora não sejam conhecidas as razões biológicas subjacentes) (26,27).

1.1.3. Sintomas

Os sintomas iniciais são variáveis dependendo da localização do tumor e a sua extensão pode ser abrupta, imitando um acidente vascular cerebral (AVC), ou prolongada, abrangendo vários anos (31,32). Normalmente os tumores de menor dimensão estão associados a fadiga, dormência, perda de visão e alteração da linguagem (30).

Tumores localizados no lobo frontal, temporal ou corpo caloso tendem a apresentar maior dimensão e estão associados a disfunção executiva, alteração de comportamento e/ou personalidade, alterações de memória e fadiga (30).

Cerca de 25% dos pacientes diagnosticados com GBM apresentam convulsões (30). Já as cefaleias são comuns e normalmente estão associadas a um efeito de massa significativo (diretamente do tumor ou por obstrução do sistema ventricular) (30).

1.1.4. Tratamento

Na Figura 1 estão representadas as diretrizes recomendadas pela Associação Europeia de Neuro-Oncologia (*European Association of Neuro-Oncology* - EANO) para o tratamento oncológico do GBM nos adultos (33).

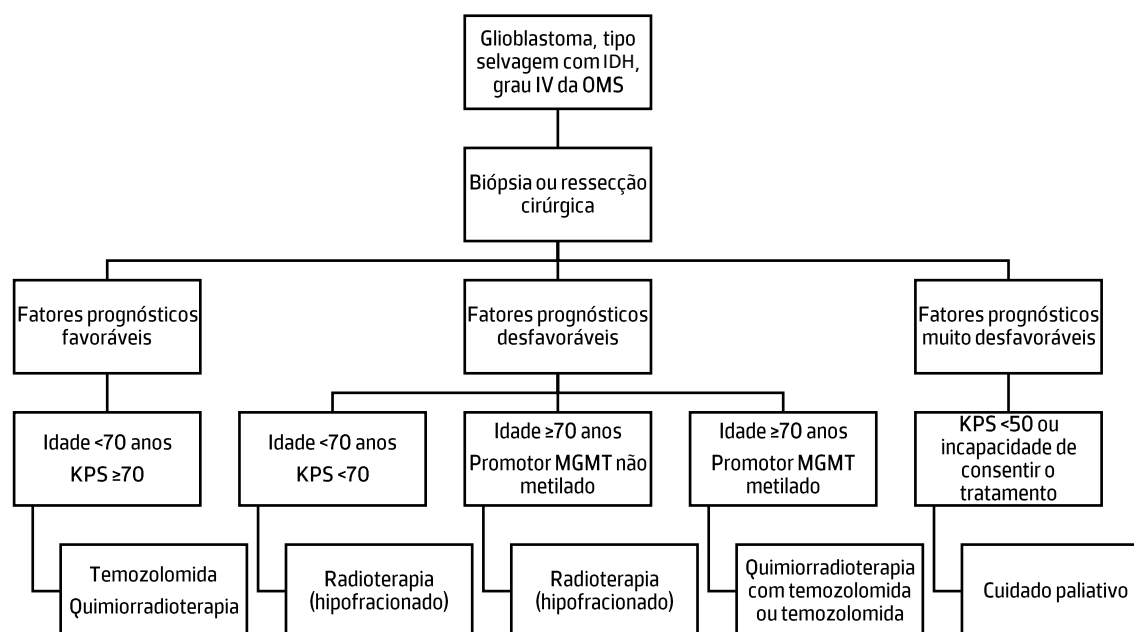


Figura 1- Diretrizes recomendadas pela EANO para o tratamento oncológico do GBM em adultos. Adaptado de (33).

O tratamento padrão do GBM é composto pela ressecção máxima tumoral e QRT com TMZ concomitante e adjuvante, sendo que a QRT geralmente inicia-se 3 a 6 semanas após a cirurgia para permitir uma boa recuperação pós-operatória (18,34).

A cirurgia tem como objetivo remover o máximo possível do tumor, sem lesar o tecido cerebral normal circundante necessário para a função neurológica normal, de modo que seja possível reduzir a quantidade de tecido tumoral sólido dentro do cérebro, remover as células no centro do tumor que podem ser resistentes à radiação e/ou QT e reduzir a pressão intracraniana. No entanto, a remoção completa do tumor é impossível, pois os GBMs são tumores infiltrativos que invadem os tecidos circundantes (31).

A RT é utilizada para eliminar seletivamente as células tumorais remanescentes que se infiltraram no tecido cerebral normal circundante, sendo que nos pacientes com glioma maligno, geralmente consiste numa irradiação focal fracionada de uma dose de 1.8-2 Gy por fração, administrada uma vez por dia durante 5 dias por semana, em 6 ou 7 semanas até perfazer uma dose total de 60 Gy (35). O uso da RT induz a formação de radicais livres que provocam danos no ácido desoxirribonucleico (DNA) de cadeia dupla e morte celular clonogénica (perda da capacidade da divisão celular), que permite, à maioria dos pacientes, melhores resultados e maiores taxas de sobrevida em comparação com a cirurgia isolada. Ainda, a RT provoca a morte das células endoteliais após a radiação ionizante com aumento da permeabilidade capilar o que por sua vez, conduz à transudação de fluido para o espaço intersticial e consequentemente, ao edema cerebral (31,36,37).

Já a QT consiste na administração de fármacos especiais projetados para eliminar as células tumorais dos pacientes, sendo a TMZ o medicamento atualmente utilizado para o tratamento do GBM através da provocação de danos no DNA e consequentemente inibindo a sua replicação (18,31). A alteração da permeabilidade capilar permite que os danos provocados pela QT sejam mais precoces e mais graves, deste modo, a RT permite uma maior eficácia da QT ao maximizar a captação do fármaco na membrana celular, por meio de uma rutura da barreira hematoencefálica (BHE) e/ou por uma alteração no metabolismo celular (36).

1.1.5. Critérios neurorradiológicos de avaliação de resposta ao tratamento

Os critérios de *Macdonald* surgiram em 1990 como o primeiro conjunto de diretrizes amplamente adotadas em neuro-oncologia que utilizam a RM ou a TC (Tomografia

Computorizada) na padronização da avaliação da resposta ao tratamento e têm como base o maior diâmetro transversal tumoral nas imagens contrastadas (15,34,38). Adicionalmente têm em consideração o estado clínico do paciente e o uso de corticosteroides. Adota como classificação de resposta ao tratamento: resposta completa (*complete response* – CR) , resposta parcial (*partial response* – PR) , doença estável (*stable disease* – SD) ou doença progressiva (*progressive disease* – PD) (tabela 2) (4–6,15).

Tabela 2- Critérios de Macdonald. Adaptado de (39)

CR Desaparecimento de todo o tumor captante de contraste nas imagens de TC ou RM consecutivos realizadas com pelo menos 4 semanas de intervalo, sem utilização de corticosteroides, e estado neurológico estável ou que apresente melhoria.

PR Redução $\geq 50\%$ no tamanho do tumor captante de contraste nas imagens de TC ou RM consecutivos realizadas com pelo menos 4 semanas de intervalo, dose de corticosteroides estável ou reduzida e estado neurológico estável ou que apresente melhoria.

PD Aumento $\geq 25\%$ no tamanho do tumor captante de contraste ou qualquer novo tumor em imagens de TC ou RM, ou degradação do estado neurológico, e dose de corticosteroides estável ou aumentada.

SD Todas as outras situações.

Legenda: CR – resposta completa; PR – resposta parcial; PD – doença progressiva; SD – doença estável.

No entanto estes critérios apresentam limitações, tais como:

- Em caso de PsP alguns glioblastomas demonstram alterações de imagem consistentes com TP segundo os critérios de *Macdonald*, mas após a repetição da intervenção cirúrgica, o tumor viável não pode ser identificado na amostra de ressecção, sugerindo que o tratamento adjuvante influencia a detecção da TP nas imagens convencionais (34);
- Alguns medicamentos, incluindo medicamentos antiangiogénicos e agentes imunológicos, provocam alterações nas imagens de TC e RM que podem influenciar a avaliação precisa da resposta (34);
- A medição das lesões captantes depende principalmente de tumores de formato irregular, tumores císticos ou cavidades cirúrgicas (39);

- O uso da medida da área transversal foi pouco reprodutível e foi considerado inutilizável no caso de lesões múltiplas (39);
- Indisponibilidade de critérios para lesões sem realce, lesões multifocais ou ressecção total macroscópica (39).

A PsP e a TP não apresentam características radiológicas específicas que permitam a sua distinção, o que torna bastante difícil a diferenciação entre as duas entidades, deste modo, os critérios RANO (tabela 3) foram criados em 2010 de modo a incluir a PsP para melhor diferenciá-la da verdadeira TP sendo atualmente os critérios mais utilizados (40). Estas novas diretrizes incluem mais informações da RM, nomeadamente a avaliação de áreas de captação na imagem T1W com contraste, alterações na imagem T2W/FLAIR, aparecimento de novas lesões nas imagens, uso de corticosteroides e estado clínico. A adoção destes critérios na prática clínica é muito importante, dado que a partir do momento da sua utilização, foi possível a normalização dos ensaios clínicos e da prática clínica (4,6,34).

Ao contrários dos critérios de *Macdonald*, os critérios *Response Assessment in Neuro-Oncology* (RANO) abordam a PsP e definem-na como um aumento da captação de contraste na ausência de progressão real da doença, geralmente após QRT concomitante (6).

Os critérios RANO definem TP e PsP baseando-se no conhecimento prévio do comportamento tumoral, nomeadamente:

- Uma vez que a PsP é mais prevalente nas primeiras 12 semanas após a conclusão da QRT, a TP só pode ser determinada se existirem novas áreas de captação de contraste fora do campo de radiação ou se houver confirmação patológica de TP (41);
- Para pacientes nas primeiras 12 semanas com nova área de captação de contraste dentro do campo de radiação, a PsP não pode ser diferenciada da progressão verdadeira. Destes pacientes, apresentam PsP aqueles cujas lesões permaneceram estáveis ou diminuíram de tamanho após 12 semanas sem alteração da terapia.
- Em contrapartida, definiu-se como TP as lesões que aumentam de tamanho nas imagens com contraste após 12 semanas sem alteração na terapia (41).

Tabela 3– Critérios para avaliação de resposta incorporando RM e fatores clínicos(6,37)

CR Todos os seguintes:

- Desaparecimento completo de todo o tumor captante de contraste mensurável ou não mensurável em T1W de forma sustentada durante pelo menos 4 semanas;
- Ausência de novas lesões;
- Estabilização ou melhoria das lesões não captantes de contraste em T2W/FLAIR;
- Sem corticosteroides (ou apenas com doses fisiológicas de substituição);
- Estado neurológico estável ou com melhoria clínica.

PR Todos os seguintes:

- Diminuição $\geq 50\%$ comparativamente com imagem inicial, na soma dos produtos dos diâmetros de todas as lesões captantes de contraste mensuráveis em T1W de forma sustentada durante pelo menos 4 semanas;
- Ausência de progressão de doença não mensurável;
- Estabilização ou melhoria das lesões não captantes de contraste em T2W/FLAIR, com manutenção ou diminuição da dose de corticosteroides comparativamente com a imagem inicial;
- Manutenção ou diminuição da dose de corticosteroides;
- Estabilização ou melhoria clínica.

PD Qualquer dos seguintes:

- Aumento $\geq 25\%$, comparativamente com imagem inicial, na soma dos produtos dos diâmetros de todas as lesões captantes de contraste em T1W, com doses estáveis ou aumentadas de corticosteroides;
- Aumento significativo em T2W/FLAIR das lesões não captantes de contraste, com doses estáveis ou aumentadas de corticosteroides comparativamente com a imagem inicial ou com a melhor resposta após início da terapia, não devido a comorbidades;
- Aparecimento de qualquer nova lesão;
- Progressão clara de lesões não mensuráveis;
- Deterioração clínica clara não atribuível a outras causas ou à diminuição da dose de corticosteroides.

A não avaliação do doente por morte ou deterioração clínica também deve ser considerada progressão.

SD Todos os seguintes:

- Doente não se qualifica para CR, PR ou PD;
- Estabilização das lesões não captantes de contraste em T2W/FLAIR comparativamente com imagem inicial e com doses estáveis ou diminuídas de corticosteroides;
- Estabilização clínica.

Legendas: CR – resposta completa; T1W – imagem ponderada em T1 (*T1 weighted image*); T2W – imagem ponderada em T2 (*T2 weighted image*); FLAIR – *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*; PR – resposta parcial; PD – doença progressiva; SD – doença estável.

Além disso, as diretrizes estabelecidas pelo RANO disponibilizam orientações em outras áreas que não estão presentes nos critérios *MacDonald*. De um modo geral, os pacientes devem de apresentar um aumento de tamanho de 25% na área tumoral para a TP ser considerada, o que permite evitar a inclusão de pacientes questionáveis em ensaios clínicos para avaliação de doença recorrente (37).

Embora estes critérios corrijam uma série de deficiências identificadas pelos critérios de *MacDonald*, tais como a inclusão da avaliação da TP sem realce nas imagens T2W FLAIR (que está associada a uma pior sobrevida) e a PsP, ainda existem limitações significativas para a avaliação da resposta, particularmente no ambiente terapêutico de imunoterapias, radiosensibilizadores, agentes antiangiogênicos e terapias com múltiplos alvos ou mecanismos de ação (34,37). Outras limitações são:

- O uso de medições bidirecionais do tamanho do tumor em imagens contrastadas, que podem sobrestimar o volume do tumor resultando na discordância entre leitores (24,32);
- O uso da alteração da percentagem do tamanho do tumor relativamente à linha de base em tumores pequenos, onde alterações absolutas relativamente baixas no tamanho do tumor são interpretadas como uma grande alteração percentual (24,32).
- Os limites usados para definir a resposta ao tratamento e a TP são relativamente arbitrários e não otimizados com base em dados científicos (que mostram a melhor correlação com o benefício de sobrevida ou o tempo para falha do tratamento) (24,32).
- Os critérios RANO incluem o aumento do tamanho da lesão nas imagens T2W FLAIR, particularmente na presença de terapia anti-angiogénica, como definição de TP. Esta terapia com agentes anti-angiogénicos demonstra uma tendência para o aumento do crescimento de tumor infiltrativo sem áreas de captação (antes das alterações no realce do contraste) encontrando-se presente em cerca de 30–40% dos pacientes (24). Esta medida constitui uma limitação dos critérios RANO devido à inexistência de uma medida quantificável de progressão sem realce de contraste (6,24,32).

1.1.6. Métodos de deteção, diagnóstico e análise

Após a deteção do tumor, geralmente realiza-se uma biópsia do tecido tumoral de modo a que seja possível atribuir a classificação do tumor, no entanto, as biópsias podem não produzir

tecido suficiente para análises moleculares e acarretar o risco de erros de amostragem (27,31). A tabela 4 apresenta os diferentes graus histológicos passíveis de serem atribuídos ao glioma (31).

Tabela 4- Classificação Histológica dos Glioblastomas. Adaptado de (31)

Grau II Atipia citológica (variação na forma e tamanho do núcleo + hipercromasia)

Grau III Anaplasia e aumento da atividade mitótica (aumento da celularidade)

Grau IV Proliferação microvascular e necrose

Em 2021 a OMS considerou o termo glioblastoma (grau IV da OMS) especificamente para tumores de tipo selvagem com isocitrato desidrogenase (IDH), sendo o glioblastoma mutante com IDH renomeado como astrocitoma (grau IV da OMS) (20,42). Adicionalmente a OMS em 2021 apresentou diversas características moleculares que permitem diferenciar o GBM primário e secundário, tendo sido identificados marcadores genéticos primários tais como o estado de metilação O-6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT), mutação da IDH1/2, mutação da proteína tumoral 53 (TP53), mutações no gene da talassemia nuclear α / síndrome de retardo mental ligado ao cromossoma X (ATRX), amplificação do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), combinação do ganho do cromossoma 7 e perda do cromossoma 10 (7+/10-) e mutações do promotor da transcriptase reversa da telomerase (TERT) (17,25,43). A tabela 5 apresenta as diferentes características moleculares típicas de cada subtipo de GBM.

Tabela 5- Características moleculares do glioblastoma primário e secundário (20,25–27,44)

GBM Primário / tipo selvagem com IDH	GBM Secundário/ mutante com IDH
• Mutação do promotor TERT • Amplificação do EGFR • Ganho combinado do cromossoma 7/perda do cromossoma 10 (+7/-10) • Fosfatase e mutações do PTEN • Ausência de mutação IDH1	• Mutação no gene supressor TP53 • Expressão excessiva do PDGFR • Alterações no p16 • Mutação ATRX • Mutações IDH1 • Metilação MGMT • Perda da heterozigose do 10q

Legenda: GBM – glioblastoma; IDH – isocitrato desidrogenase; TERT – transcriptase reversa da telomerase; EGFR – recetor do fator de crescimento epidérmico; PTEN – gene homólogo da tensina; TP53 – proteína tumoral 53; PDGFR – recetor de crescimento derivado de plaquetas; ATRX – talassemia nuclear α / síndrome de retardo mental ligado ao cromossoma X; MGMT – O-6-metilguanina-DNA metiltransferase.

Embora a separação de astrocitomas em tumores IDH do tipo selvagem e mutante seja um avanço importante na classificação do GBM, grande parte da literatura abordada é baseada na classificação de tumores do SNC da OMS de 2016 (ou versões anteriores), portanto, quando o termo GBM for utilizado, isso incluirá o GBM primário (tipo selvagem com IDH) e/ ou secundário (mutante com IDH).

Normalmente, os pacientes em situação aguda (ex: suspeita de hemorragia) iniciam o diagnóstico imagiológico com a realização de um exame de TC com contraste. Porém a TC apresenta pouca sensibilidade na deteção do GBM sendo esta modalidade de imagem apenas utilizada em situações de urgência ou quando não é possível realizar um exame de RM ao paciente (pacientes com pacemaker cardíaco ou outros implantes metálicos) ou existe indisponibilidade de equipamento de RM (27,32). Após a identificação da massa e a exclusão da presença de hemorragia, realiza-se um exame de RM com um protocolo-tipo que pode variar consoante a instituição, que incluem as sequências: T2W, FLAIR, T1W com contraste e DWI com b_0 s/mm² e b_{1000} s/mm² (18,32,34). As tabelas 6 e 7 representam os requisitos mínimos necessários para aquisição de imagem de RM cerebral na avaliação de tumores cerebrais em 1.5T e 3T, respetivamente (45).

Tabela 6- Protocolo recomendado para equipamento de RM com intensidade de campo magnético de 1,5T. Adaptado de (45)

	3D Pré contraste	T1W Axial FLAIR	2D Axial DWI	2D Injeção de contraste	Axial T2W	2D 3D T1W Pós contraste
Sequência	IR-GRE	TSE	EPI	Injeção	TSE	IR-GRE
Plano	Sagital/ axial	Axial	Axial	de contraste	Axial	Sagital/ axial
Modo	3D	2D	2D		2D	3D
TR (ms)	2100	>6000	>5000		>3500	2100
TE (ms)	Min	100-140	Min		100-120	Min
TI (ms)	1100	2200				1100
Flip angle	10°-15°	90°/≥160°	90°/180°		90°/≥160°	10°-15°
Frequência	≥172	≥256	128		≥256	≥172
Fase	≥172	≥256	128		≥256	≥172
NEX	≥1	≥1	≥1		≥1	≥1
FOV (mm)	256	240	240		240	256
Espessura de corte (mm)	≤1.5	≤4	≤4		≤4	≤1.5
Gap	0	0	0		0	0
Valor de b (s/mm²)			0, 500 e 1000 ≥3 direções			
Imagem paralela		Até 2x	Até 2x		Até 2x	
TA (≈)	5-10 min	4-5 min	3-5 min		3-5 min	5-10 min

Legenda: TR – tempo de repetição; TE – tempo de eco; TI – tempo de inversão; NEX – número de excitações; FOV – campo de visão; 3D – tridimensional; T1W – imagem ponderada em T1; IR-GRE – *inversion recuperation gradient-echo*; 2D – bidimensional; FLAIR – *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*; TSE – *turbo spin-echo*; DWI – imagem ponderada em difusão; EPI – imagem eco-planar; T2W – imagem ponderada em T2; GAP – espaçamento entre cortes; TA – tempo de aquisição.

Tabela 7– Protocolo recomendado para equipamento de RM com intensidade de campo magnético de 3T. Adaptado de (45)

	3D Pré contraste	T1W Axial FLAIR	2D Axial DWI	2D Injeção de contraste	Axial T2W	2D 3D T1W Pós contraste
Sequência	IR-GRE	TSE	EPI		TSE	IR-GRE
Plano	Sagital/ axial	Axial	Axial		Axial	Sagital/ axial
Modo	3D	2D	2D		2D	3D
TR (ms)	2100	>6000	>5000		>2500	2100
TE (ms)	Min	100-140	Min		80-120	Min
TI (ms)	1100	2500				1100
Flip angle	10°-15°	90°/≥160°	90°/180°		90°/≥160°	10°-15°
Frequência	256	≥256	128		≥256	256
Fase	256	≥256	128		≥256	256
NEX	≥1	≥1	≥1		≥1	≥1
FOV (mm)	256	240	240		240	256
Espessura de corte (mm)	1	3	3		3	1
Gap	0	0	0		0	0
Valor de b (s/mm²)			0, 500 e 1000 ≥3 direções			
Imagem paralela	Até 2x	Até 2x	Até 2x		Até 2x	
TA (≈)	5-8 min	4-5 min	3-5 min		3-5 min	5-8min

Legenda: TR – tempo de repetição; TE – tempo de eco; TI – tempo de inversão; NEX – número de excitações; FOV – campo de visão; 3D – tridimensional; T1W – imagem ponderada em T1; IR-GRE – *inversion recuperation gradient-echo*; 2D – bidimensional; FLAIR – *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*; TSE – *turbo spin-echo*; DWI – imagem ponderada em difusão; EPI – imagem eco-planar; T2W – imagem ponderada em T2; GAP – espaçamento entre cortes; TA – tempo de aquisição.

Na imagem padrão de RM, o GBM apresenta como características radiológicas uma massa de realce heterogêneo com realce do anel periférico irregular, hemorragia intralesional, edema peritumoral (hiperintenso em T2W/FLAIR) e necrose central (Figura 2), sendo comum o envolvimento da substância branca (SB) profunda e do corpo caloso (15,21,30,46). Além disso, a RM convencional permite identificar características importantes da massa *in situ*, tais como o volume de várias sub-regiões tumorais, desvio da linha média e compressão do tecido peritumoral (34).

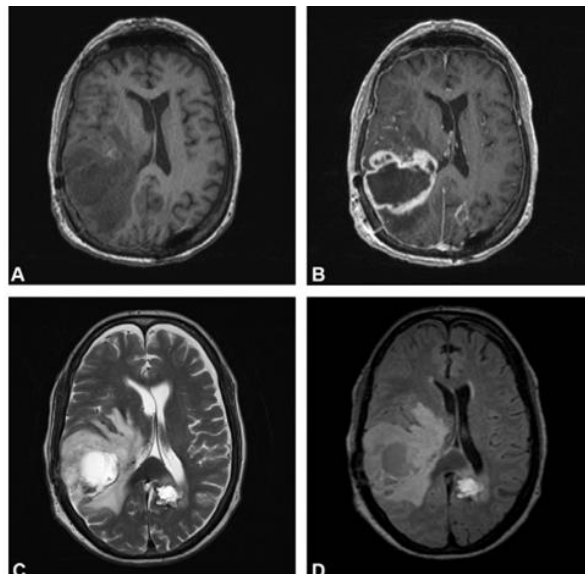


Figura 2- Características do glioblastoma em imagens de RM ponderada em T1, A; T1 com contraste, B; imagem ponderada em T2, C; e FLAIR, D. Adaptado de (27).

O diagnóstico do GBM é complexo na prática clínica pois esta patologia apresenta características de imagem semelhantes às características de outras patologias como abscessos, linfomas primários do SNC e metástases de tumores cerebrais não primários (27,47). Além disso, a RM convencional é limitada em relação à diferenciação de glioma de alto e de baixo grau (48).

A RM associada a técnicas avançadas permite uma melhor diferenciação entre GBM e outras patologias (48).

A imagem ponderada em perfusão (*Perfusion-weighted imaging- PWI*) é uma técnica dinâmica que avalia o tecido e mede a vascularização do tumor (através da administração exógena de contraste ou através da marcação não invasiva de moléculas de água endógena) (49,50). A neovascularização tumoral é conhecida por ser composta por uma extensa rede de vasos tumorais fracos e mal organizados (32). As três principais técnicas de perfusão utilizadas na

prática clínica são contraste de suscetibilidade dinâmica (*Dynamic Susceptibility Contrast - DSC*), estudo dinâmico com contraste (*Dynamic Contrast Enhanced- DCE*) e marcação de *spin* arterial (*Arterial Spin- Labeling-ASL*) (49,50).

A técnica de DSC é mais utilizada em neuro-oncologia e baseia-se na perda de sinal induzida pela suscetibilidade nas sequências ponderadas em T2*, resultante da passagem de uma injeção intravenosa em bolus de agente de contraste à base de gadolínio pelo tecido. O parâmetro DSC mais frequentemente avaliado é o volume sanguíneo cerebral relativo (*relative Cerebral Blood Volume- rCBV*), que está correlacionado com o grau do tumor, vascularização e transformação anaplásica focal (11,15,32,48–50). No entanto esta técnica apresenta limitações que incluem baixa resolução espacial, artefacto de suscetibilidade e correção de modo a ter em conta o vazamento do contraste (uma vez que esta técnica é baseada num modelo vascular de compartimento único, as medições de rCBV são influenciadas pela rutura da BHE) (5,15,50).

A DCE é uma técnica de perfusão baseada na avaliação do encurtamento do tempo de relaxamento T1 induzido por um vazamento de um bolus de agente de contraste à base de gadolínio, sendo útil na avaliação de lesões com hemorragia ou calcificação, dado que a presença destes elementos causam artefactos de suscetibilidade na DSC, impedindo a quantificação (11,48–50). O parâmetro mais frequentemente utilizado é a constante de transferência de volume (volume transfer constant - *ktrans*) que determina o fluxo do agente de contraste de gadolínio do plasma sanguíneo para o espaço extracelular extravascular, refletindo a perfusão do tumor e a permeabilidade vascular (32). O parâmetro *Ktrans* tem poder de diagnóstico na determinação do grau de glioma, com valores aumentados de *Ktrans* refletindo um grau superior de dano da BHE e comprometimento vascular (15). Embora as imagens de DCE apresentem potencial para superar algumas limitações do DSC, a técnica é menos bem estudada do que a DSC, é usada com menos frequência na prática clínica e os cálculos dependem fortemente de aproximações dependentes do modelo (48–50).

A ASL é uma técnica que apresenta como vantagem não necessitar da administração de gadolínio, já que utiliza um pulso de radiofrequência que marca as moléculas de água endógenas nos vasos sanguíneos, que podem ser posteriormente medidas através da redução de sinal à medida que passam pelo tecido de interesse. A técnica de ASL tem utilidade para determinar o grau de glioma e distinguir entre os efeitos do tratamento e a recorrência do tumor em gliomas pós-operatórios. Esta técnica não apresenta muito destaque nas imagens clínicas de tumores

cerebrais, devido à sua baixa RSR e à necessidade de pós-processamento especializado (11,15,48–50).

Outra técnica de imagem avançada que pode ser utilizada no estudo do GBM é a imagem ponderada em espectroscopia (*Magnetic Resonance Spectroscopy – MRS*) que é uma técnica não invasiva que usa o fenómeno do deslocamento químico da RM para determinar a composição molecular das substâncias. A MRS aplicada ao estudo dos tumores cerebrais permite medir as concentrações de vários metabolitos para conhecer a composição do tecido cerebral e dos tumores de modo a distingui-los, diagnosticar, classificar, diferenciar tumores recorrentes de lesão induzida por radiação e determinar o prognóstico e resposta ao tratamento (11,32,51).

A análise dos picos de colina (Cho) e N-acetil aspartato (NAA) é de particular interesse em estudos de tumores cerebrais. A Cho é um metabolito que se encontra elevado nos tumores devido ao aumento da proliferação celular. O NAA é encontrado exclusivamente em neurónios e está relacionado com a densidade e viabilidade neuronal, apresentando-se diminuído no tecido tumoral. O lactato (Lac) é um produto final da glicólise e aumenta rapidamente durante situação de hipóxia e isquemia. O pico de creatina (Cr) é um marcador de estados de energia intracelular que raramente varia e é usado como referência interna em relação a outros picos. O 2-hidroxi-glutarato (2-HG) é um oncometabolito, decorrente da atividade enzimática da IDH mutada, encontrada em certos gliomas, sendo esta informação altamente útil, para diferenciar GBM primário de secundário, dado que o GBM secundário (com IDH mutado) representa um fenótipo de tumor completamente diferente do GBM primário (de tipo selvagem com IDH), conferindo um prognóstico muito melhor. Um pico lipídico aparece no caso de destruição da membrana devido à necrose. O espectro do GBM difere do espectro cerebral normal, com diminuição dos níveis de NAA, razão Cho/Cr alta e a presença de Lac e lipídios. Um valor de Cho/NAA >2 indica um glioma de alto grau (11,15,32,50).

A MRS pode ser realizada como uma técnica de voxel único (*single voxel technique– SVS*) para obter valores médios de metabólitos na região de interesse ou por meio da análise simultânea de vários voxels, isto é, espectroscopia multivoxel (*multivoxel spectroscopy – MVS*) ou imagem de deslocamento químico (*chemical shift imaging – CSI*). A SVS é rápida e é a técnica de análise padrão na maioria dos sistemas de RM, mas pode apresentar como limitação erros de amostragem incompleta da neoplasia, não capturando a heterogeneidade espacial do tecido. As técnicas multi-voxel são mais exigentes em termos de etapas preparatórias e pós-

processamento de dados, mas podem apresentar erros de amostragem (os voxels amostrados podem incluir as margens externas das áreas necróticas ou regiões peritumorais, ou ambas) (11,32,48,49).

A DWI reflete a difusão de moléculas de água no tecido de interesse e proporciona importantes informações funcionais e fisiológicas sobre os tumores cerebrais e o seu microambiente peritumoral. O parâmetro quantitativo ADC depende da densidade celular e da presença de macromoléculas ou organelos/membranas celulares nos compartimentos tecidulares (sendo inversamente proporcional à densidade celular) (48,50,51). A restrição da difusão de água secundária à celularidade do tumor resulta em valores diminuídos de ADC (hiperintensidade na imagem DWI), sendo estes valores úteis para diferenciar o tipo e o grau histológico do tumor. A DWI é comumente usada para distinguir um abscesso cerebral de glioma e na fase pós-operatória para identificar áreas de isquemia (48). No entanto, é preciso ter em consideração que o edema associado a tumores de alto grau limita a sensibilidade do ADC, pois aumenta o valor médio do ADC. A DWI também pode ser útil para avaliar a resposta ao tratamento e detetar recorrência precoce do tumor em lesões realçadas e não realçadas, que apresentam difusão reduzida, e prever a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em pacientes com GBM (50,51). No capítulo seguinte a DWI será abordada de forma mais aprofundada.

A tabela 8 apresenta as diferentes técnicas de RM multiparamétrica e as suas contribuições para o diagnóstico do GBM:

Tabela 8– O papel da Difusão, Perfusão e Espectroscopia no diagnóstico do glioblastoma (52)

	Informações sobre:	Valores compatíveis com GBM:
DWI	Celularidade e movimento da água	ADC baixo focal: $<1000 \times 10^{-6} \text{mm}^2 / \text{s}$
PWI	Angiogénese e vascularidade	Rácio rCBV alto: >2
MRS	Composição de vários metabolitos dentro do tecido	Razão Cho/Cr alta: >1.8 Baixo NAA Presença de Lac e lipídios

Legenda: DWI – imagem ponderada em difusão; PWI – imagem ponderada em perfusão; MRS – imagem ponderada em espectroscopia; ADC – coeficiente de difusão aparente; rCBV– volume sanguíneo cerebral relativo; Cho – colina; Cr – creatina; NAA – N-acetil aspartato; Lac – lactato.

Outro método de imagem utilizado para diferenciar gliomas de alto grau de outros tipos de tumores cerebrais é a tomografia por emissão de positrões (*Positron Emission Tomography*-PET) que envolve a injeção intravenosa de um radiofármaco seguida pela detecção da radioatividade, de modo a analisar padrões de acúmulo e distribuição por todo o corpo. A PET providencia informações fisiológicas valiosas sendo útil no estadiamento tumoral, planejamento cirúrgico, *follow-up* pós-tratamento e prognóstico. O radiofármaco mais utilizado no estudo do GBM é o 18F-fluorodesoxiglicose (18F-FDG) que é análogo da glicose. O GBM é altamente captante de 18F-FDG devido ao seu metabolismo glicolítico aumentado e proliferação celular. No entanto, o tecido cerebral normal tem uma taxa relativamente alta de metabolismo fisiológico da glicose, levando a uma variação regional que pode confundir a interpretação radiográfica precisa. A fusão das imagens de RM com contraste com as imagens de FDG-PET é realizada com frequência para permitir a localização do tumor (15).

2. Imagem ponderada em Difusão

2.1. Princípios básicos

A difusão é um processo de transporte de massa presente na natureza, que resulta na mistura molecular ou de partículas sem exigir fluxo em massa (*bulk motion*). A lei de *Fick* explica o fenómeno em que as partículas fluem de regiões de alta concentração para baixa concentração segundo a equação (53):

$$J = D \nabla C \quad (1)$$

Correspondendo J ao fluxo líquido de partículas (vetor), D ao coeficiente de difusão e C à concentração das partículas, conforme ilustrado na Figura 3 (53).

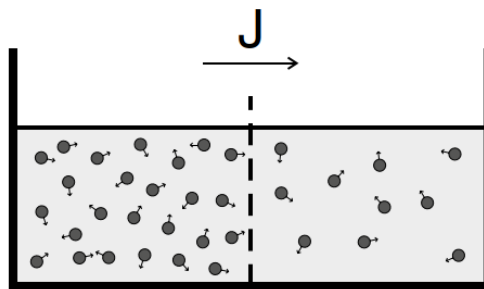


Figura 3- Lei de Fick. Adaptado de (53).

O movimento aleatório das partículas num fluido derivado da sua energia térmica é denominado de movimento *browniano* em homenagem a *Robert Brown* que foi o primeiro a descrever os movimentos aleatórios dos grãos de pólen (53).

No início do século XX, *Albert Einstein*, estabeleceu uma relação probabilística para descrever o movimento de um conjunto de partículas em difusão, introduzindo o termo “distribuição de deslocamento” que quantifica a fração de partículas que percorrem uma distância dentro de um determinado período, com base na equação (53):

$$\langle x^2 \rangle = 2D \nabla \quad (2)$$

Onde $\langle x^2 \rangle$ é o deslocamento médio quadrado das partículas durante um tempo de difusão (∇), e D é o coeficiente de difusão que aparece na Lei de *Fick*. A equação 2 descreve a relação entre o

deslocamento médio quadrado do conjunto, caracterizando o movimento *browniano*, e o coeficiente de difusão (D) (53).

Para líquidos simples e homogêneos, como é o caso da água, que apresentam difusão livre sem restrições, a probabilidade de deslocamento de uma molécula apresenta média igual a 0 e desvio padrão correspondente à distância quadrática média percorrida. A este tipo de difusão, denomina-se de difusão gaussiana (Figura 4) (54).

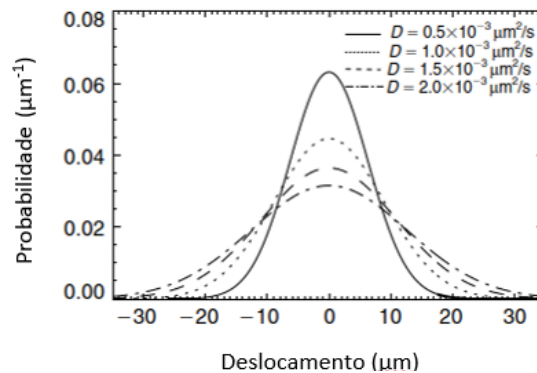


Figura 4- Deslocamento gaussiano com média igual a 0. Adaptado de(53).

O movimento molecular (difusão) irá depender do tipo de molécula, da energia cinética térmica das moléculas e do meio, e é proporcional à temperatura. Em consequência, a forma da distribuição poderá ser mais estreita ou mais larga. A difusão de moléculas num líquido ou gás é quantitativamente descrita pelo D , que é dado em unidades de mm^2/s e expressa-se por (55):

$$D = K_B T / 6\eta\pi\sigma \quad (3)$$

Onde K_B representa a constante de *Boltzman*, T a temperatura, η a viscosidade do meio e σ o raio das partículas (55).

2.2. Meios isotrópicos e anisotrópicos

A difusão é um fenómeno de transporte num sistema em que há movimento aleatório das moléculas, sendo este dependente do ambiente circundante, tal como temperatura e o tamanho das moléculas. Essa difusão representa o deslocamento das moléculas, ao longo do tempo (56). Num meio livre, as moléculas podem difundir-se livremente de forma simétrica em todas as direções, não havendo uma direção preferencial para a difusão (Figura 5). Este deslocamento

aleatório é denominado como difusão isotrópica e o ADC é apenas o coeficiente de difusão molecular intrínseco, isto é, mede apenas a taxa de difusão das moléculas no meio homogêneo (57). O líquido cefalorraquidiano (LCR) é um exemplo de difusão isotrópica, onde a taxa de difusão das moléculas é igual em todas as direções (56,58,59). Além disso, barreiras dispostas aleatoriamente, apresentam difusão isotrópica pois os deslocamentos da água são impedidos igualmente em todas as direções (60).

No entanto, num meio restrito, o movimento das moléculas é limitado na direção de barreiras físicas, sendo que a quantidade de difusão não é igual em todas as direções, assim a direccionalidade depende em grande parte da celularidade e integridade celular nos tecidos (Figura 5). A isto designa-se de difusão anisotrópica. Os feixes cerebrais são um exemplo de difusão anisotrópica onde as moléculas de água difundem-se mais paralelamente aos feixes do que perpendicularmente a eles (56,58,61).

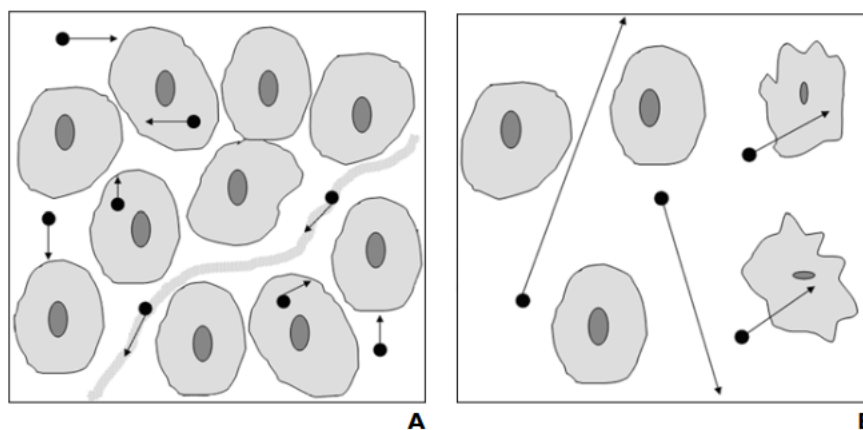


Figura 5- Difusão das moléculas de água num meio restrito com elevada celularidade e com membranas celulares intactas, A; e num meio livre com baixa celularidade e membranas celulares defeituosas, B. Adaptado de (63).

2.3. Ressonância Magnética sensibilizada em Difusão

Os movimentos *brownianos* das moléculas de água nos tecidos podem ser avaliados pela aplicação de dois gradientes de difusão e foi descrito por *Stejskal* e *Tanner* em 1965 (62). *Stejskal* e *Tanner* adaptaram uma sequência *spin-eco* ponderada em T2 aplicando um par simétrico de gradientes de sensibilização à difusão (bipolares) antes e após o pulso de refocalização de 180° (62,63). As moléculas de água estáticas são desfasadas pelo primeiro gradiente de difusão e refasadas pelo segundo gradiente, sem uma mudança significativa na intensidade de sinal medido. Por sua vez, as moléculas de água que se encontram em

movimento durante a aplicação do primeiro gradiente, não terão o seu sinal completamente refasado pelo segundo gradiente, levando a uma perda de sinal (Figura 6) (62–64). Ou seja, o movimento das moléculas de água é detetado como atenuação da intensidade de sinal medido na DWI, sendo o grau de movimento de água proporcional ao grau de atenuação do sinal (63).

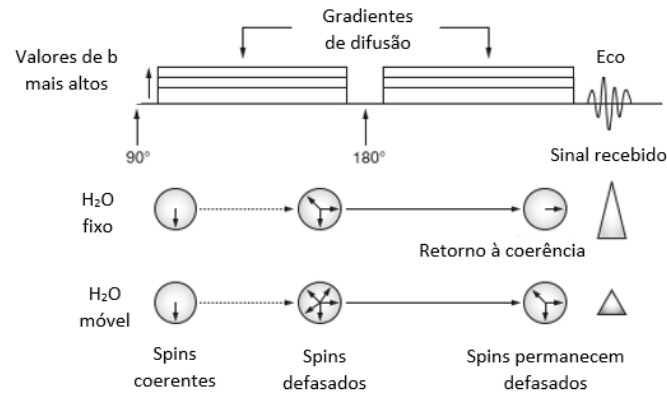


Figura 6- Ilustração da sequência de DWI com a aplicação dos gradientes de difusão que leva à perda de sinal das moléculas em movimento. Adaptado de (62).

A atenuação do sinal de RM observada é definida como a razão entre o sinal medido com aplicação de gradientes, $S(b)$, e o sinal medido sem aplicação dos gradientes de difusão, S_0 . Esta razão, depende exponencialmente de D , e das propriedades dos gradientes de difusão (b) e expressa-se como (55):

$$S(b) = S_0 e^{-Db} \quad (4)$$

O valor de b (medido em s/mm^2) indica a ponderação dos gradientes de difusão aplicados, que inclui a amplitude, a duração dos gradientes e o tempo de atuação entre os pares de gradientes (62). O valor de b pode ser calculado através da equação:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (5)$$

Onde γ é a razão giromagnética, G a intensidade do gradiente, δ a duração do gradiente e Δ o intervalo entre a aplicação dos dois gradientes (55). Quando o valor de b é alterado, geralmente é a amplitude do gradiente (em vez da duração ou do intervalo de tempo entre os gradientes) que é alterado (63).

Moléculas de água com um grande grau de movimento ou uma grande distância de difusão (por exemplo, dentro do espaço intravascular) mostrarão atenuação de sinal com pequenos valores de b (por exemplo, $b = 50\text{--}100 \text{ s/mm}^2$). Já as moléculas de água em movimento lento ou com distâncias de difusão pequenas mostrarão atenuação de sinal com grandes valores de b (por exemplo, $b = 1000 \text{ s/mm}^2$) (62–64).

2.4. Modelos de imagem ponderada em Difusão

2.4.1. Coeficiente de Difusão Aparente

O movimento da água entre a aplicação dos dois pulsos de gradiente leva a uma atenuação do sinal de RM. No entanto, o movimento das moléculas de água nos tecidos biológicos é influenciado por diversos fatores (em particular pelo tamanho da célula e sua estrutura geométrica) além do movimento térmico aleatório (movimento *browniano*). Assim, os coeficientes de difusão observados in vivo são diminuídos em comparação com a difusão da água livre devido à presença de membranas celulares, organelos celulares ou grandes macromoléculas, que restringem e dificultam o movimento molecular. Por essa razão, o coeficiente de difusão de água medido no tecido é chamado de “coeficiente de difusão aparente” (*Apparent Diffusion Coefficient* – ADC) (55,60):

$$ADC = -\ln(S_{b2}/S_{b1}) / (b_2 - b_1) \quad (6)$$

S_{b1} representa o valor de intensidade de sinal quando b_1 é igual a 0 s/mm^2 , ou assume um valor mínimo e S_{b2} representa o valor de intensidade de sinal para o valor de b_2 .

O ADC descreve então a difusividade microscópica da água na presença de fatores que restringem a difusão dentro dos tecidos. O ADC pode ser derivado voxel a voxel e representado num mapa que permite que ADCs em regiões específicas sejam medidos usando regiões de interesse (*region of interest* – ROI) (58,61). Quanto maior for o ADC, maior será a dispersão de fase, e por consequência maior será a perda de intensidade de sinal na imagem de DWI, isto é, a imagem aparece com hipossinal. Por outro lado, quanto menor o ADC, menor será a dispersão das fases e menor será a perda de intensidade de sinal, levando a uma imagem de DWI com hipersinal. Do ponto de vista anatômico um maior ADC é reflexo de um meio com menos obstáculos à difusão (65).

As mudanças de difusão dentro do tecido e a intensidade do sinal no mapa de ADC estão diretamente relacionadas. Se a difusão for baixa no tecido, ela aparece como uma área hipointensa no mapa ADC; por oposição se a difusão estiver aumentada, é visualizada como uma região hiperintensa no mapa, tal como observado na Figura 7 (56).

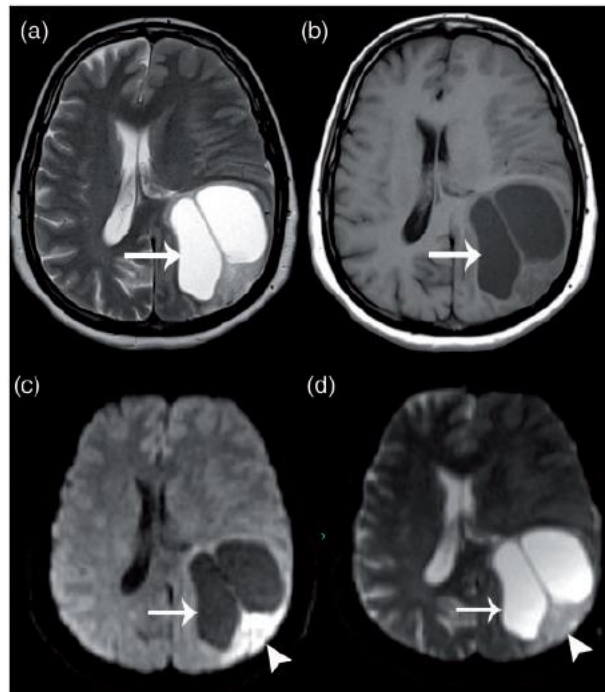


Figura 7 - Glioblastoma multiforme cístico no lobo parietal esquerdo (GBM). (a) Imagem axial ponderada em T2 mostra lesão cística septada com efeito de massa associado (seta) e pequeno componente sólido posterior. (b) Imagem axial ponderada em T1 com lesão hipointensa (seta). (c) Axial DWI b1000 com lesão cística hipointensa sem restrição de difusão. (d) Mapa ADC correspondente sem restrição de difusão dentro do componente cístico (hiperintensidade). O componente sólido apresenta restrição à difusão (ponta da seta). Adaptado de (28).

2.4.2. Tensor de Difusão

A RM por tensor de difusão (*diffusion tensor imaging – DTI*) é uma técnica utilizada nos tecidos anisotrópicos como é o caso da SB, para avaliar o movimento da água em pelo menos seis direções não colineares (em vez das três direções usadas na imagem isotrópica), o que permite proporcionar informações sobre a taxa e a direção do movimento da água (61). Em matemática, um tensor de difusão define as propriedades de um elipsoide tridimensional (Figura 8) (58). O tensor difusor pode ser representado por uma matriz 3x3 simétrica com seis valores independentes (55):

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (7)$$

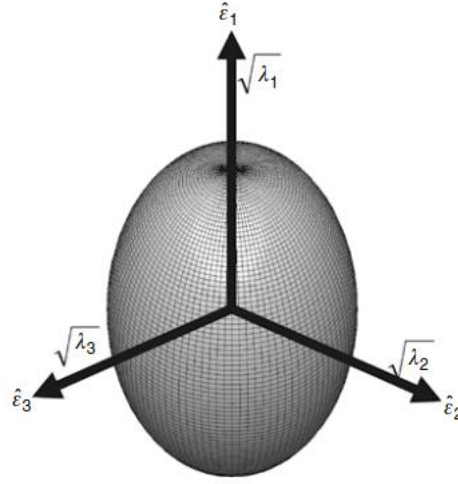


Figura 8- Tensor de difusão elipsoide tridimensional. Adaptado de(53).

A anisotropia fracional (*fractional anisotropic* – FA) permite descrever o grau de anisotropia que varia entre 0 (isotropia perfeita) e 1 (anisotropia máxima). Para calcular a FA, a matriz é primeiro transformada numa matriz diagonal (55,58):

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & 0 & 0 \\ 0 & D_{yy} & 0 \\ 0 & 0 & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (8)$$

Os elementos diagonais desta matriz correspondem às difusividades ao longo de três eixos ortogonais, enquanto os elementos fora da diagonal correspondem à correlação entre os deslocamentos ao longo desses eixos ortogonais (53). Cada autovetor v_{xx} , v_{yy} , v_{zz} está associado a um autovalor, D_{xx} , D_{yy} , D_{zz} , e o autovetor associado ao maior autovalor descreve a orientação de difusão principal (55). A FA é calculada pela equação:

$$FA = \sqrt{(3/2)} * \sqrt{\left((D_{xx} - MD)^2 + (D_{yy} - MD)^2 + (D_{zz} - MD)^2 \right) / (D_{xx}^2 + D_{yy}^2 + D_{zz}^2)} \quad (9)$$

Onde D_{xx} , D_{yy} , D_{zz} , representam a difusividade média nos diferentes eixos e a MD a difusividade média (55). A MD é uma medida do deslocamento da água e também da presença

de obstáculos ao movimento ao nível celular e subcelular que descreve a média do D em todas as direções espaciais (58):

$$MD = (D_{xx} + D_{yy} + D_{zz})/3 \quad (10)$$

A imagem DTI permite detetar alterações na integridade das estruturas da SB. De facto, em muitos cenários, anomalias da SB podem ser vistas em imagens de DTI que não são evidentes em imagens de RM de rotina. Além disso, a imagem por DTI também disponibiliza um meio de representar a trajetória da SB através da Tratografia (61). A ideia chave é que os componentes x , y e z do autovetor principal são representados com as cores vermelho, verde e azul respetivamente. Deste modo é possível visualizar a magnitude e trajetória da fibra ao longo dos voxels (53,58). A Tratografia pode ser útil para providenciar orientação nos procedimentos neurocirúrgicos, retratando tratos importantes da SB no pré-operatório, ajudando a determinar a infiltração dos tratos da SB pelo tumor e proporcionando evidências de degeneração de tratos de SB distais aos locais do tumor (60,61).

2.4.3. Imagem Ponderada em Curtose

Em muitos tecidos biológicos, incluindo o cérebro, a presença de barreiras e compartimentos alteram a probabilidade de deslocamento da difusão da água sendo a sua difusão denominada de não gaussiana (54). A avaliação da imagem ponderada em curtose (*Diffusion Kurtosis Imaging* – DKI) é o modelo matemático complexo utilizado para valores de b elevados que permite obter informações para quantificar a difusão não gaussiana nos tecidos, isto é, a sua difusão com a presença de barreiras. Na DKI o desvio à distribuição gaussiana (média igual a zero) pode ser positivo ou negativo com base na maior ou menor restrição imposta pelas barreiras e compartimentos dos tecidos (Figura 9) (54).

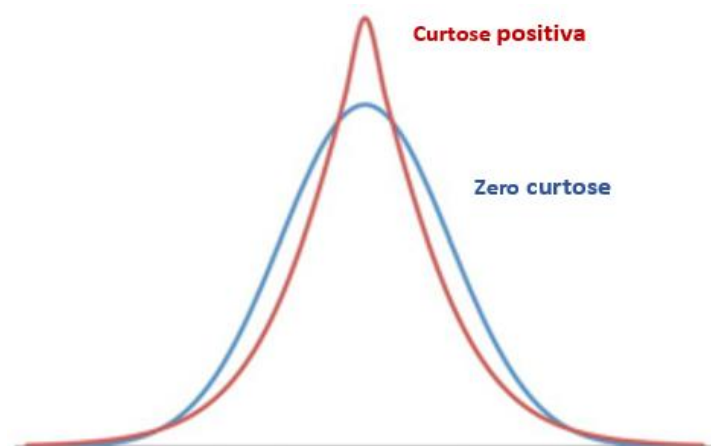


Figura 9- Comparação entre distribuição gaussiana com média igual a zero (curva azul) e distribuição não gaussiana com deslocação da média positiva (curva vermelha). Adaptado de (66).

A equação que descreve o modelo curtose é a seguinte:

$$S(b) = S_0 * \exp(-b * MD + b^2 * MD^2 * MK/6) \quad (11)$$

Representando $S(b)$ a intensidade de sinal quando os gradientes de difusão são utilizados para obter o valor de b , S_0 a intensidade de sinal quando os gradientes de difusão não são utilizados, MD a difusividade média, MK a curtose média e b o valor de b (66). O índice de curtose média (*mean kurtosis* - MK) mede a complexidade microestrutural dos tecidos, medindo o desvio das moléculas de água em relação à distribuição gaussiana. Deste modo, quanto maior for o valor de MK , maior será a presença de barreiras físicas que limitam a difusão das moléculas e consequentemente, será maior o desvio a uma distribuição gaussiana (66).

2.4.4. Movimento Intravoxel Incoerente

Le Bihan apresentou um trabalho pioneiro em que reconheceu que o movimento das moléculas de água que contribuem para o sinal da DWI surgem de diferentes compartimentos (espaço extracelular, espaço intracelular e espaço intravascular/ perfusão) (67). O movimento dos fluidos corporais ao nível celular pode ser representado pelo modelo de movimento intravoxel incoerente (*intravoxel incoherent motion* - IVIM) que é um modelo de dois compartimentos no qual os efeitos da perfusão e difusão na atenuação do sinal são modelados em função do gradiente do campo magnético aplicado (68). O fluxo sanguíneo microvascular incoerente leva a

atenuação do sinal de IVIM e tem sido investigado como uma forma de realizar medições de microperfusão sem contraste. A atenuação de sinal tem a designação de pseudo-difusão que pode surgir no fluxo tortuosos (fluxo sanguíneo que muda de direção várias vezes) ou por vários vasos retos ao longo de múltiplas direções (68). Combinando os efeitos de difusão e microcirculação, que ocorrem simultaneamente em cada voxel, obtém-se a equação biexponencial para a atenuação do sinal:

$$S(b) = S_0[(1 - F_p)]e^{-Db} + F_p e^{-b(D^*+D)} \quad (12)$$

Sendo S_0 a intensidade de sinal na ausência de gradientes de difusão, F_p a fração de perfusão, D o coeficiente de difusão verdadeiro e D^* o coeficiente de pseudo-difusão. Este modelo de dois compartimentos negligencia as trocas entre os capilares e o tecido e as diferenças de relaxamento entre esses dois compartimentos (69).

Como se verifica na Figura 10, a inclinação da atenuação do sinal de perfusão decai rapidamente para valores de b muito baixos (entre 0 e 100 s/mm²) devido à alta velocidade do fluxo (ou seja, perfusão) das moléculas de água (68). O D^* é superior ao D em várias ordens de grandeza, sendo a sua contribuição insignificante para valores de b mais altos (valores de $b > 200$ s/mm²). Para além disso, relação entre S_b e b aproxima-se de uma equação monoexponencial dependente de D para valores de b elevados (67).

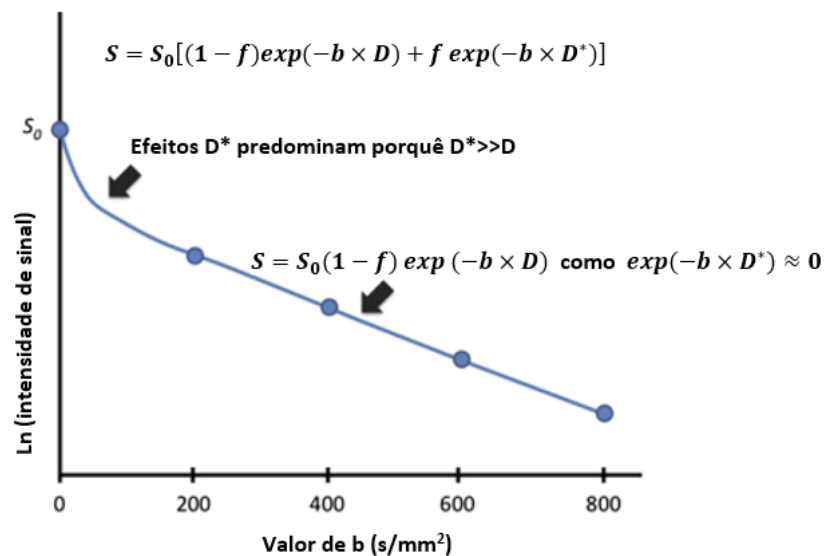


Figura 10- Atenuação de sinal na imagem de movimento intravoxel incoerente. Adaptado de (67).

2.5. Desafios na imagem ponderada em Difusão

A DWI apresenta qualidade de imagem inferior às imagens de RM convencionais devido a problemas como distorção geométrica, ruído, baixa resolução e presença de artefactos, muitos dos quais surgem devido ao uso de técnicas de aquisição de imagem rápidas, como é o caso da imagem eco-planar (*Echo-planar Imaging* - EPI). A maioria desses desafios podem ser contornados alterando os parâmetros do protocolo como por exemplo o tempo de eco (TE), intensidades de gradiente, mudanças nas técnicas de aquisição de imagem, otimização de parâmetros de aquisição e técnicas de pós-processamento baseadas em *software*. No entanto, estas abordagens acarretam desafios próprios, nomeadamente o aumento do tempo de aquisição – TA e a capacidade dos próprios equipamentos utilizados (56).

A baixa resolução nas imagens de DWI podem ser provocadas por fatores como equipamentos de baixa potência, técnicas de aquisição de imagem rápidas e parâmetros de aquisição. Parâmetros gerais de aquisição de RM como campo de visão (*field of view*- FOV), espessura do corte, e tamanho da matriz também estão relacionados com a resolução espacial. Por exemplo, aumentar o FOV, mas manter o tamanho da matriz, diminui a resolução espacial da imagem, por outro lado, aumentar o tamanho da matriz e manter o FOV, aumenta a resolução espacial. Para aumentar a resolução espacial pode-se aplicar técnicas de processamento de imagem como a interpolação ou reconstrução de super-resolução. Ao contrário dos métodos de interpolação tradicionais, a maioria dos métodos de reconstrução de super-resolução depende da adição de informações de outras fontes a uma imagem e da minimização da degradação que ocorre no processo de formação de imagens, para gerar imagens de alta resolução (56).

Além da baixa resolução, a DWI também apresenta baixa relação sinal-ruído (RSR). RSR e relação contraste-ruído (CNR) mais baixos podem limitar a capacidade de interpretação precisa dos mapas de ADC e das DWI. Os equipamentos 3T permitem obter melhor resolução espacial, RSR e contraste do que os equipamentos de 1,5T. No entanto, o aumento da intensidade do campo contribuiu para menor homogeneidade do mesmo e para a ocorrência de artefactos de suscetibilidade magnética, o que causa distorção (56,58).

Os artefactos relacionados com a suscetibilidade magnética também podem ser causados pelo sistema de gradientes, o que pode introduzir falta de homogeneidade no campo magnético. Gradientes poderosos e de comutação rápida induzem correntes locais denominadas de correntes *Eddy*, que produzem campos magnéticos locais próprios, perturbando a homogeneidade do campo e contribuindo assim para a distorção e deslocamento dos pixéis da

imagem, sendo este último reduzido com mapas de campo e técnicas de pós-processamento (56). As correntes *Eddy* podem causar outros artefactos, como *aliasing* e artefactos de movimento devido ao aumento das vibrações. Para minimizar as correntes *Eddy*, pode-se aumentar a largura de banda de recepção de sinal, diminuir as amplitudes de gradiente, utilizar gradientes bipolares ou utilizar *shimming coils* que protegem os gradientes e minimizam os campos desnecessários fora da área desejada (campos dispersos) (56).

Além da distorção, as sequências EPI são sensíveis ao movimento, microscópico ou macroscópico, decorrente de vários fatores. Correções podem ser feitas para diminuir os movimentos macroscópicos tais como a utilização da sequência EPI-*single-shot* e aquisição com imagem paralela. A realização de imagens em apneia também pode ser vantajosa em alguns casos ou o uso de *triggering* respiratório e cardíaco (aumentando o TA). Embora possam ser tomadas precauções para minimizar o movimento voluntário do paciente, movimentos involuntários como respiração ou fluxo sanguíneo são inevitáveis (56,62). Existem técnicas de pós processamento que minimizam o efeito dos movimentos involuntários nas imagens e aumentam a RSR, no entanto aumentam o TA, as quais se baseiam no valor médio das imagens adquiridas. Para a obtenção da média, várias imagens são adquiridas e calculadas para reduzir o efeito de ruído e movimento microscópico. Outra opção para uma boa RSR sem aumentar o TA é o uso de técnicas de imagem paralela (56).

A sequência mais comumente utilizada na DWI é a EPI *single-shot* devido ao menor TA de imagem, o que permite diminuir os artefactos de movimento. No entanto, as imagens EPI *single-shot* apresentam baixa RSR são propensas a artefactos como *aliasing* e deslocamento químico. Para superar estas limitações, foram desenvolvidas sequências EPI *multi-shot* que proporciona uma excelente RSR em comparação com as sequências *single-shot*, mas apresentam um aumento no TA, sendo mais suscetíveis a artefactos de movimento. É possível minimizar os artefactos de movimento e a suscetibilidade usando métodos de aquisição baseados em navegador (*Readout Segmentation Of Long Variable Echo trains* – RESOLVE). Os pulsos não baseados em EPI (sequências *single-shot* ou *multi-shot* como imagem de varredura de linha, imagem radial ou imagem *steady state free precession*) também podem ser utilizados na DWI, mas não são tão comuns quanto as sequências EPI (56).

A combinação de sequências EPI *single-shot* ou EPI *multi-shot* com técnicas de imagem paralela como aquisições parcialmente paralelas de calibração automática generalizada (*generalized autocalibrating partially parallel acquisitions* – GRAPPA) e codificação sensível

(*sensitive encoding* – SENSE), onde há aquisição simultânea de dados em múltiplas antenas de superfície que são colocadas de modo que, como um grupo, sejam sensíveis a rotações em todo o FOV (*phased array*), permite a formação de imagens de FOV completo usando uma fração das etapas de codificação de fase (em comparação com a codificação de gradiente convencional sozinha), aumentando efetivamente o espaçamento permitido entre as amostras do espaço k. Isso, por sua vez, permite cobrir a área desejada do espaço k mais rapidamente, reduzindo o TA, a suscetibilidade e distorções relacionados a correntes *Eddy* (53,56).

2.6. Imagem ponderada em Difusão nos tecidos biológicos

A difusão no meio biológico corresponde a um modelo mais complexo quando comparado com o mesmo processo num meio livre, uma vez que o meio biológico é altamente heterogêneo e composto por várias barreiras e compartimentos conectados entre si. O movimento da água nos tecidos é modificado e restringido por fluxos dentro dos canais (tais como vasos sanguíneos e ductos glandulares) e por interações com componentes celulares (membranas celulares, organelos intracelulares e macromoléculas), de tal modo que o deslocamento das moléculas durante a difusão é reduzido em comparação com um meio sem restrições (55,56,62).

A DWI utiliza informações sobre o movimento aleatório (*browniano*) das moléculas de água nos tecidos como método de inferência indireto sobre a sua microestrutura, sendo sensíveis a grandes ou pequenos deslocamentos de água, em diferentes microambientes de tecido. Diferentes compartimentos estão associados à difusibilidade, nomeadamente o espaço extracelular, intracelular e vascular (67). Assim, a DWI permite retratar várias alterações patológicas de órgãos ou tecidos, determinar a agressividade da lesão, isto é, avaliar a sua celularidade, prever terapias adequadas e avaliar a integridade da membrana celular após a terapia (55,56,62).

Alterações patológicas (edema, abscesso) apresentam modificações no volume e / ou variações das propriedades físicas do espaço intracelular e extracelular devido a alterações da arquitetura dos tecidos o que condiciona a difusibilidade (53). O aumento da celularidade associada a processos de divisão celular rápidos e crescimento tumoral rápido traduz-se numa maior restrição à difusão quando comparado com o mesmo tecido saudável. Já a baixa celularidade

associada a processos de divisão celular mais lentos, apresenta difusibilidade aumentada quando comparada com as alterações de elevada celularidade (63,70).

2.6.1. Análise qualitativa

Para realizar a DWI, são necessários pelo menos dois valores de b , sendo que quanto maior o valor de b , maior o grau de atenuação do sinal das moléculas de água. Assim, ao observar-se a atenuação relativa da intensidade do sinal nas imagens obtidas com diferentes valores de b , é possível caracterizar o tecido com base nas diferenças de atenuação de sinal. Esta avaliação visual da atenuação relativa do sinal do tecido em DWI pode ser utilizada para a detecção de tumores, caracterização de tumores e avaliação da resposta ao tratamento nos pacientes (63).

A DWI com valor de $b = 0 \text{ s/mm}^2$ é obtida sem aplicação de gradientes e, portanto, não proporciona informações sobre a difusão, correspondendo a uma T2W. Já a DWI com valores de b elevados apresenta difusão mais pronunciada nas imagens e os tecidos com alta difusão são vistos como regiões com hiposinal na imagem, enquanto os tecidos com difusão restrita são vistos como regiões hipersinal em relação aos tecidos circundantes (56).

Num tumor heterogêneo, a porção cística ou necrótica do tumor mostrará maior atenuação de sinal nas imagens com valor de b elevado porque a difusão da água é menos restrita. Já as áreas de tumor sólido mais celulares mostrarão intensidade de sinal relativamente alta (63).

Uma das armadilhas da avaliação visual da DWI é que, para além do contraste de difusão, todas as imagens DWI apresentam contraste T1W e T2W, uma vez que esta é uma sequência de RM modificada. Assim, uma área com um tempo de relaxação T2 muito longo pode apresentar hipersinal nas imagens de DWI e ser confundida com a restrição à difusão (efeito T2 *shine-through*). Este efeito pode ser reduzido através da escolha adequada de TE (curto) e valor de b (elevado). Para evitar este viés, utilizam-se os mapas de ADC que são derivados de pelo menos duas imagens de DWI (56,63).

O contraste apresentado nas DWI funciona de maneira oposta aos mapas de ADC. Deste modo, as áreas de difusão restrita apresentam maior intensidade de sinal nas imagens de DWI, mas baixa intensidade de sinal nos mapas de ADC (tabela 9) (63).

Tabela 9- Variação da intensidade de sinal nas imagens de difusão e mapas de ADC de acordo com o seu diagnóstico (62,63)

Diagnóstico	Intensidade de sinal na DWI	Intensidade de sinal no mapa de ADC
Tumor, Tecido celular	Hipersinal	Hiposinal
Quisto, necrose	Hiposinal	Hipersinal
T2 <i>shine-through</i>	Hipersinal	Hipersinal
Artefacto, gordura	Hiposinal	Hiposinal

Legenda: DWI – imagem ponderada em difusão; ADC – coeficiente de difusão aparente.

2.6.2. Análise quantitativa

A DWI permite quantificar o grau de restrição através do cálculo de diferentes métricas. O modelo mais frequentemente utilizado para avaliar o grau de restrição à difusão é o cálculo do ADC (mm^2/s) que é uma função monoexponencial. O ADC é calculado para cada voxel da imagem e é exibido como um mapa paramétrico, permitindo uma comparação mais significativa dos resultados, uma vez que é independente da intensidade do campo magnético e consegue superar os efeitos T2 *shine-through*. Através do desenho de ROI no mapa paramétrico, os valores de ADC de diferentes tecidos podem ser calculados, deste modo, áreas de difusão restrita em áreas altamente celulares mostram valores de ADC baixos em comparação com áreas menos celulares que representam valores de ADC mais altos (63).

A reprodutibilidade do ADC é limitada pois, para além do tipo de tecido, os valores de ADC são influenciados pelos parâmetros técnicos do protocolo de difusão, método de demarcação das ROI e valores de b (62,63).

Parâmetros técnicos como o TE e o TR podem influenciar o sinal de difusão, uma vez que afetam o tempo disponível para o sinal recuperar entre as sequências de pulso. O número de direções de gradiente também pode influenciar os valores de ADC, pois uma maior direção de gradiente de difusão pode proporcionar uma amostragem mais precisa das diferentes direções de difusão. Os valores de ADC também podem ser influenciados pelo tamanho de voxel, já que o sinal de difusão pode ser afetado pela presença de margens entre diferentes tipos de tecido. O tempo de aquisição e o número de repetições podem afetar os valores de ADC devido à influência do ruído na imagem(71).

O tamanho, a forma e a localização da ROI afetam também a precisão dos valores de ADC. Um tamanho demasiado grande poderá incluir áreas com diferentes características de difusão (vasos e necrose, por exemplo) levando a uma sobrestimação das medidas de ADC, enquanto um tamanho demasiado pequeno poderá levar a uma subestimação dos valores de ADC. O ADC pode variar em diferentes regiões do tecido, pelo que a localização das ROI influencia os valores obtidos de ADC (72,73).

Já os valores de b mais elevados levam a uma maior supressão de sinal de difusão em tecidos com alta celularidade, o que pode levar a valores de ADC mais baixos. Por outro lado, valores de b menores, resultam numa supressão menor do sinal de difusão, permitindo que mais sinal de difusão seja detetado em áreas com alta celularidade, levando a valores de ADC superiores (62,73).

É preciso ter em consideração que os valores de ADC informam acerca da celularidade do tecido e não sobre a presença de patologia maligna uma vez que existem patologias benignas com valores de ADC semelhantes aos das patologias malignas. Portanto, os valores de ADC devem ser interpretados em conjunto com outros achados de imagem e clínicos de modo a obter-se um diagnóstico preciso e confiável. (62,63).

2.7. Imagem ponderada em Difusão no Cérebro

Para a realização de estudos de difusão cerebrais no ambiente clínico são necessários requisitos como tempo de imagem razoável; vários cortes (15–20); boa resolução espacial (é recomendado o uso de espessura de corte de 3mm para equipamentos de 3T e de 4 mm para equipamentos de 1.5 T, com cortes contíguos em ambos os casos); TE razoavelmente curto para reduzir o decaimento T2 (120 ms); redução do movimento do paciente. Normalmente prática clínica utiliza-se a técnica imagem eco-planar *single shot* (SS) multidirecional (x, y, z), com dois valores de b ($b = 0 \text{ s/mm}^2$ e $b=1000 \text{ s/mm}^2$) (45,59).

2.7.1. Imagem ponderada em Difusão no cérebro em tecido normal

No cérebro, a difusão não é isotrópica (a mesma em todas as direções) mas sim anisotrópica (varia em diferentes direções), particularmente na SB (57). A tabela 10 exemplifica alguns valores típicos de ADC no cérebro. Tendo como referência que a água pura à temperatura

corporal (37°C) apresenta um coeficiente de difusão de aproximadamente $3 \times 10^{-9} \text{mm}^2/\text{s}$, para a mesma temperatura no cérebro normal, a difusão de água no LCR (hipointenso na imagem de DWI e hiperintenso no mapa de ADC) é semelhante à difusão de água pura, pois apresenta poucos obstáculos à difusão. Na substância cinzenta (SC –hiperintensa na DWI e hipointensa no mapa de ADC quando comparado com a SB) a difusão é isotrópica e aproximadamente 2,5 vezes menor do que na água pura. Já na SB (hipointensa na DWI e hiperintensa no mapa de ADC quando comparado com a SC), a difusão é extremamente variável (difusão anisotrópica) sendo que os resultados das medições dependem da respectiva orientação dos feixes de fibras de mielina e da direção dos gradientes aplicados em cada local de imagem. Na direção paralela à orientação do axônio, o ADC é maior do que na direção transversal que é dificultada pela existência de membranas. Relativamente à direção do gradiente, verifica-se uma maior perda de sinal quando é aplicado na direção das fibras e menor quando é aplicado perpendicularmente (59,74).

Tabela 10- Coeficiente de difusão da água no cérebro (59,74)

Tecido	ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)
LCR	2.94 ± 0.05
SC	0.76 ± 0.03
SB	$0,77 \pm 0,18$
• Corpo caloso	0.22 ± 0.22
• Fibras axiais	1.07 ± 0.06
• Fibras transversas	0.64 ± 0.05

Legenda: LCR – líquido cefalorraquidiano; SC – substância cinzenta; SB – substância branca; ADC –coeficiente de difusão aparente.

2.7.2. Aplicações clínicas

A DWI é bastante utilizada no cérebro, pois disponibiliza informações úteis em relação a tumores, infecções cerebrais, desmielinização aguda e uma variedade de distúrbios neurometabólicos (75). Esta sequência é frequentemente aplicada para o diagnóstico do AVC isquêmico devido à sua alta sensibilidade e especificidade. Os valores diminuídos de ADC observados minutos após o início da isquemia representam um indicador precoce de lesão

cerebral, mostrando alterações nas imagens de DWI muito mais cedo do que na RM convencional (56,60).

Em termos de avaliação qualitativa, elevadas intensidades de sinal na imagem de difusão e valores de ADC diminuídos também podem ser representativos de outras lesões do SNC como epilepsia, encefalite e trauma, sendo um achado inespecífico. A tabela 11 apresenta algumas patologias cerebrais que podem apresentar-se como lesões com elevada intensidade de sinal nas imagens de difusão e com valores de ADC diminuídos (60,76). Da mesma forma, vários achados podem apresentar baixa intensidade de sinal na imagem e elevados valores de ADC, tais como no caso de enfarte crónico, tumor necrótico, placa desmielinizante aguda e quisto aracnoide (76). Além disso, as alterações nos valores de ADC às vezes são reversíveis (por exemplo, no caso de uma oclusão vascular cerebral em que os valores locais de ADC se apresentam diminuídos, seguido da restauração do fluxo sanguíneo antes da lesão permanente, resulta em valores de ADC normal) (60).

Tabela 11- Patologias cerebrais que podem apresentar elevada intensidade de sinal e valores de ADC diminuídos. Adaptado de (76)

Isquemia aguda	Enfarte arterial
	Enfarte venoso (áreas de difusão aumentada e diminuída)
	Hipoxia global
	Degeneração <i>walleriana</i> aguda
	Vasculite
Infeções	Abscesso parenquimatoso
	Empiemas
	Cerebrite
	Encefalite
	Embolia séptica
	Encefalomielite disseminada aguda
	Lesões granulomatosas
Tumores	Linfoma
	Gliomas de alto grau (áreas sólidas)
	Meningioma
	Metástase (a maioria não apresenta restrição)

	Meduloblastoma
Desmielinização	Esclerose múltipla (poucas lesões agudas, maioria não) Doença de <i>Devic</i> Leucodistrofias
Artefactos	T2 <i>shine-through</i> Artefacto de suscetibilidade Artefacto de interface Pseudolesões de desdobramento
Hemorragia	Oxiemoglobina Desoxihemoglobina (variável) Metemoglobina intercelular (variável)
Lesão	Lesão axonal difusa Conclusões não hemorrágicas
Condições metabólicas	Desmielinização osmótica (reversível) Leucoencefalopatia por metotrexato (reversível) Encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e síndrome do tipo acidente vascular cerebral. Doença de <i>Leigh</i>

Outra aplicação importante da DWI é no ramo da oncologia. A DWI desempenha um papel fundamental na detecção, estadiamento, monitorização e previsão de resposta ao tratamento de tumores. A imagem de difusão e os mapas de ADC também são utilizados para distinguir entre lesões benignas ou malignas. Na imagem de difusão, estruturas complexas (maior celularidade) apresentam ou mantêm intensidade de sinal elevado, sendo a atenuação de sinal baixa à medida que os valores de b aumentam. Geralmente, os tumores malignos apresentam valores de ADC mais baixos do que os tumores benignos (56).

Outro modelo utilizado no cérebro para além do ADC é o DTI que pode ser utilizado no mapeamento da SB (tratógrafia da SB) em que a difusão é anisotrópica, ou seja é maior paralelamente ao trato em estudo. O DTI também pode ser aplicado à SC para uma melhor compreensão da conectividade no cérebro. Estudar a SB e a SC no cérebro é vantajoso para obter conhecimento sobre a anatomia e permite o diagnóstico de patologias relacionadas com a

SB e a SC tais como lesões axoniais, desmielinização, esclerose múltipla, esquizofrenia, doença de Alzheimer(56).

2.7.3. Artefactos

Na DWI do cérebro existem muitos artefactos e armadilhas sendo de extrema importância o seu reconhecimento de modo evitar interpretações erradas (59).

Na figura 11 apresenta-se o artefacto de T2 *shine-through* que corresponde ao fenómeno de hiperintensidade na imagem de DWI devido ao longo tempo de relaxamento T2. Este efeito pode ser atenuado através da utilização de um TE curto e um valor de b elevado. Para evitar este viés, utilizam-se os mapas de ADC (59).

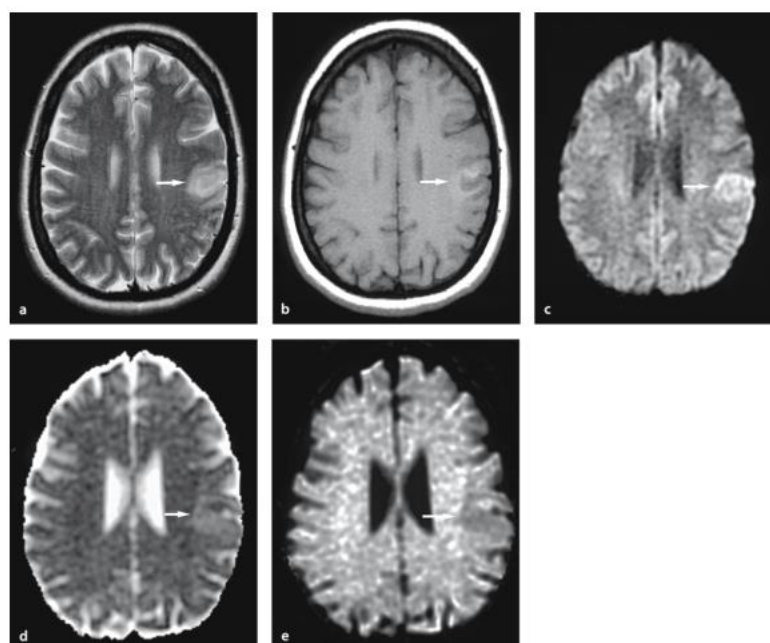


Figura 11- Efeito T2 *shine-through*. As setas de cada imagem correspondem a: hiperintensidade na imagem ponderada em T2, a; hipointensidade com hiperintensidade na periferia na imagem ponderada em T1, b; hiperintensidade na DWI, c; hiperintensidade no mapa de ADC, d; hipointensidade na imagem exponencial (eliminação do efeito T2),e. Adaptado de (59).

O artefacto de T2 *washout* corresponde a isointensidade na imagem de DWI como resultado de um equilíbrio entre a hiperintensidade na T2W e o aumento do ADC. Este fenómeno resulta em imagens DWI aparentemente normais, apesar dos mapas de ADC serem anormais e ocorre frequentemente no edema vasogénio (59).

Por fim, o artefacto T2 *blackout* representa uma hipointensidade na DWI provocada pela hipointensidade na imagem T2W e é tipicamente observado em alguns hematomas. Artefactos de suscetibilidade paramagnética podem ocorrer nesta situação (59).

Os cinco principais artefactos derivados da DWI EPI *single-shot* são as correntes *Eddy*, suscetibilidade magnética, *aliasing* (*Nyquist Ghost*), deslocamento químico e artefactos de movimento (59).

Como já referido anteriormente, as correntes *Eddy* (Figura 12) são correntes elétricas locais derivadas da comutação rápida de gradientes de difusão, que perturbam a homogeneidade do campo, contribuindo para a distorção e deslocamento dos pixéis da imagem. De modo a atenuar estes efeitos pode-se aumentar a largura de banda de receção, diminuir as amplitudes de gradiente de pico, utilizar gradientes bipolares, utilizar *shimming coils* e técnicas de pós-processamento para corrigir a distorção (56,59).

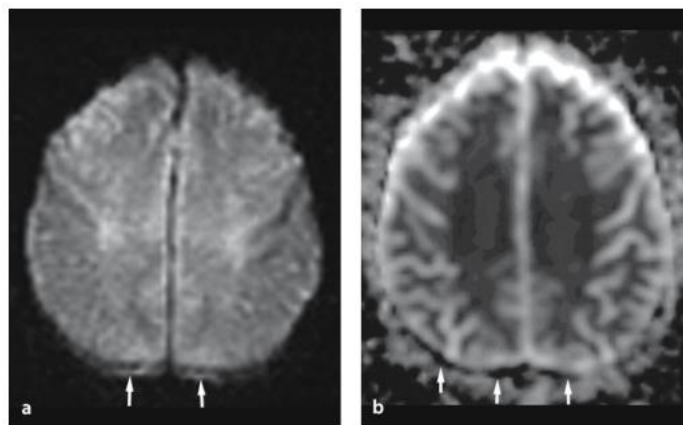


Figura 12- Artefacto correntes Eddy. DWI, a; mapa de ADC, b. Adaptado de(59).

Os artefactos de suscetibilidade magnética (Figura 13) apresentam-se na imagem como distorções ou mudança de sinal local devido a heterogeneidades do campo magnético local. Estes artefactos são vistos perto da base do crânio (especialmente perto do ar nos seios e na mastoide) e são mais graves ao longo da direção de codificação de fase, sendo que esta codificação deve ser ao longo da direção ântero-posterior na DWI axial. São alguns métodos para atenuar este artefacto a imagem EPI *multi-shot*; *single-shot fast spin echo* (SS-FSE); Linhas paralelas sobrepostas rotacionadas periodicamente com reconstrução aprimorada (*periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction* - PROPELLER);

SENSE/técnica espacial de matriz e codificação de sensibilidade (*array spatial and sensitivity-encoding technique - ASSET*) e subamostragem do espaço k (59).

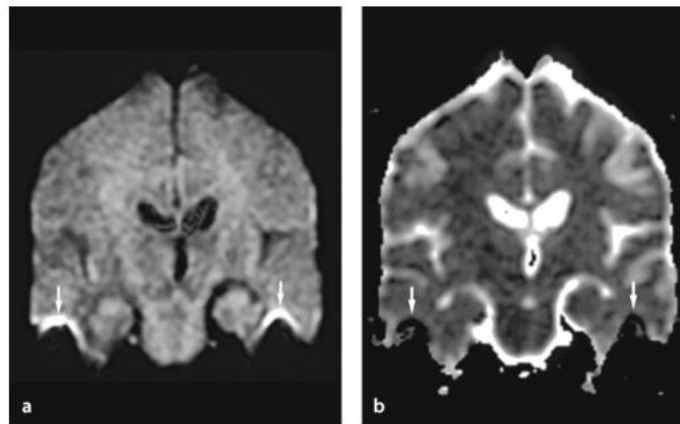


Figura 13- Artefacto de susceptibilidade magnética. DWI, a; mapa de ADC, b. Adaptado de(59).

O artefacto de Aliasing (*Nyquist Ghost*) (Figura 14) ocorre quando o FOV é menor do que a parte do corpo em estudo. A parte do corpo que fica além da margem do FOV é projetada no outro lado da imagem (na direção da codificação de fase). Este tipo de artefacto apresenta como causa frequente as correntes *Eddy* mas os erros de fase também podem surgir devido a imperfeições de *hardware*, TEs pares e ímpares incorretos, gradientes imperfeitos e falta de homogeneidade do campo magnético. De modo a combater estes artefactos deve-se reduzir as correntes *Eddy*, ajustar os gradientes e homogeneidade do campo magnético, utilizar um valor de b elevado e utilizar a DWI com FLAIR (59).

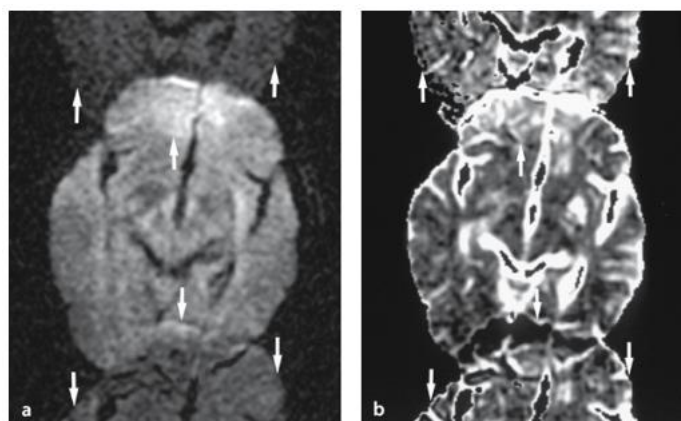


Figura 14- Artefacto aliasing. DWI, a; mapa de ADC, b. Adaptado de(59).

O deslocamento químico é um artefacto que ocorre devido às diferenças entre as frequências de ressonância da gordura e da água (ou na interface de quaisquer duas substâncias com diferentes deslocamentos químicos). Na DWI EPI estes artefactos são produzidos ao longo da direção de codificação de fase, enquanto na RM convencional spin-eco ocorrem ao longo da direção de codificação de frequência, sendo mais grave na imagem EPI do que na RM convencional do tipo *spin-eco*. Para corrigir este artefacto são necessárias técnicas eficazes de supressão de gordura, como o método seletivo de deslocamento químico (*chemical shift selective*–CHESS) e o método de excitação por radiofrequência espectral seletiva (59).

Como já referido anteriormente, a DWI é uma sequência suscetível a artefactos de movimento (Figura 15). No caso da cabeça, as fontes principais de movimento são o movimento geral da cabeça, movimentos respiratórios e as pulsações cardíacas induzidas e transportadas para a cabeça (53,59). Melhorias de *hardware*, pós-processamento para corrigir o erro de fase, EPI *single-shot* ou imagens paralelas são alguns recursos para diminuir os artefactos de movimento (56).

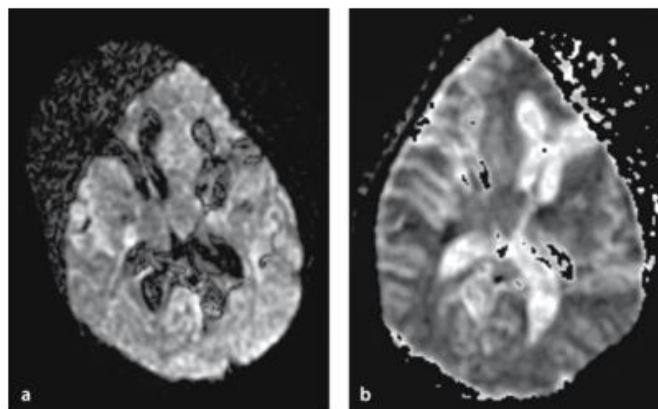


Figura 15– Artefacto de movimento. DWI, a; mapa de ADC, b. Adaptado de (59).

3. Efeitos do tratamento versus progressão

3.1. Pseudoprogressão

A PsP (Figura 16) corresponde a um fenómeno de alterações subagudas derivadas do tratamento eficaz do GBM, que é mais comum em tumores com metilação do promotor MGMT (3,38). Este fenómeno foi primeiramente relatado em 1979 mas só totalmente descrito em 2004 (77). A PsP geralmente ocorre dentro de três meses após o tratamento, mas pode ocorrer mais tarde após o tratamento com TMZ (especialmente em doentes com metilação do promotor de MGMT) sendo que na maioria das vezes, resolve-se espontaneamente (3,21,22).

Nas imagens de RM convencionais este fenómeno é sugestivo de TP, conforme definido pelos critérios *MacDonald*, pois apresenta aumento do realce do contraste em T1W e edema peritumoral progressivo, tal como a verdadeira progressão. A indiferenciação entre estas duas entidades pode confundir o *follow-up* do tratamento, apresentando consequências diretas na prática clínica, pois pode levar à suspensão prematura da TMZ adjuvante ou sobrestimar a eficácia de uma terapia de segunda linha (3,38,78).

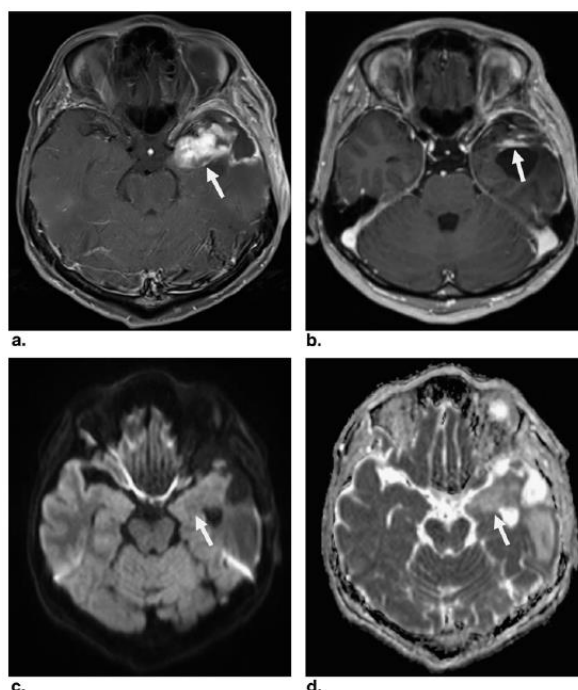


Figura 16- Caso de PsP após o tratamento padrão do GBM situado no lobo frontal esquerdo. a, Imagem ponderada em T1 com contraste obtida 28 dias após conclusão da QRT concomitante com nova lesão com realce de contraste (seta); b, Imagem ponderada em T1 com contraste obtida 92 dias após a conclusão da QRT concomitante com perda quase completa do realce de contraste na lesão (seta); c, DWI obtida 28 dias após conclusão da QRT concomitante sem elevada intensidade de sinal (seta); d, Mapa ADC obtida 28 dias após conclusão da QRT concomitante. Adaptado de (41).

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ainda não são totalmente compreendidos, mas acredita-se que se deve a uma reação tecidular inflamatória após um tratamento local secundário à lesão vascular e oligodendrogliol, estando ainda associada a danos nos tecidos, remodelação e resposta inflamatória ao tratamento, podendo ocorrer no cérebro parenquimatoso ou leptomeníngeo (12,77,79–82).

A metilação do promotor de MGMT está normalmente presente em cerca de 35%–75% dos GBM recém diagnosticados (mais comum no GBM secundário) e tem impacto na avaliação da resposta ao tratamento e recorrência tumoral (5,22,29). A proteína de reparo do DNA está envolvida na remoção do DNA danificado pela TMZ e é codificada pelo gene MGMT, assim, o silenciamento epigenético por metilação do promotor na posição O6 da guanina está correlacionado com o efeito citotóxico da TMZ e uma maior sobrevida global, porque a célula tumoral tem menos capacidade de reparar o dano provocado no DNA apresentando maior probabilidade de morte, tornando assim o tumor mais sensível à terapia alquilante (18,22,41). Deste modo, os pacientes com metilação do promotor de MGMT estão associados a um resultado favorável após a QT com TMZ, apresentam imagens menos agressivas, menos edema, e maior ADC (22). Por outro lado, pacientes com um promotor MGMT não metilado não apresentam o mesmo benefício, já que a proteína MGMT, ao reparar o DNA danificado pelos agentes alquilantes, providencia resistência à QRT (18,22). Além disso, a PsP é mais comum em pacientes com mutações IDH-1 (isocitrato desidrogenase 1), sendo um preditor da melhor sobrevida (82,83).

3.2. Radionecrose

A necrose por radiação é uma reação tecidular local grave tardia correspondente à necrose da SB que é frequentemente observada em cerca de 3% a 24% dos adultos com gliomas irradiados e ocorre normalmente entre 3 a 12 meses após a RT, embora possa ocorrer até vários anos ou décadas após o tratamento (4,78,84). É um processo secundário à inflamação crônica, apresentando espessamento da parede celular, hialinização dos vasos e telangiectasia reativa ocasional responsável pelo colapso dos microvasos ao redor do tumor (39).

A radionecrose (RN) é assintomática, mas pode causar défices neurológicos irreversíveis e pode sobrepor-se no tempo com a PsP sendo a sua ocorrência mais frequente e precoce após a QT com TMZ do que após a RT isolada. (39,77,78).

São fatores de risco de RN a exposição a altas doses totais e fracionadas de radiação, hiperfracionamento, radiocirurgia estereotáxica, re-irradiação, QT e RT concomitantes e maior volume de irradiação, aparecendo raramente com doses inferiores a 50 Gy e frações padrão de 1,8–2,0 Gy(11,39,78).

Nas imagens em T1W (Figura 17), a RN traduz-se como uma região em anel com realce de contraste apresentando na região central hiposinal e efeito de massa sendo esta característica frequentemente denominada como “queijo suíço” ou “bolha de sabão” na literatura (39). O realce novo ou aumentado é causado pela ruptura da BHE devido aos efeitos nocivos da radiação no tecido saudável circundante (85). Por sua vez, nas imagens T2W, a RN apresenta sinal aumentado no centro necrótico da massa, enquanto que a porção sólida da massa necrótica induzida pela radiação apresenta baixo sinal (21,35,84).

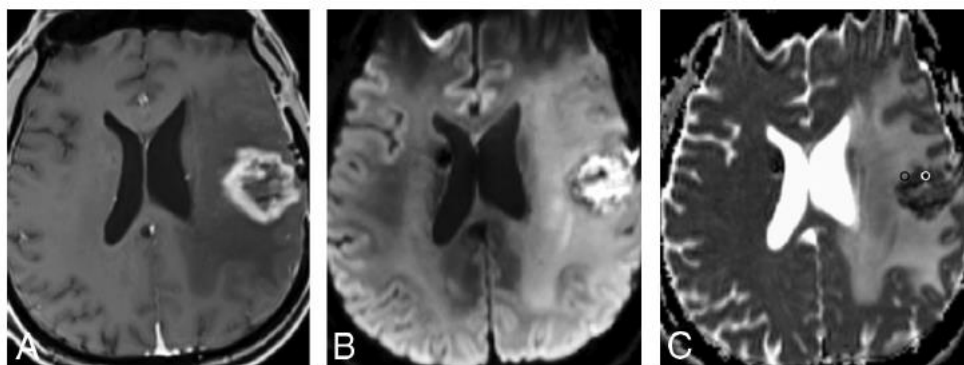


Figura 17– Caso de RN. A, Imagem ponderada em T1 com contraste demonstra lesão com anel necrótico com realce de contraste; B (DWI) e C (Mapa de ADC) demonstram restrição à difusão no centro necrótico da lesão. No mapa de ADC a ROI preta corresponde a borda da lesão com realce, enquanto a ROI branca representa componente necrótico. Adaptado de(113).

A PsP e a RN podem ser confundidas uma vez que apresentam achados patológicos semelhantes, nomeadamente, edema, necrose e gliose, bem como espessamento endotelial, hialinização, trombose e oclusão de vasos. No entanto a RN, ao contrário da PsP, não está associada a um melhor prognóstico e progride sem tratamento, sendo que normalmente, os tratamentos para a RN consistem em corticosteroides, bevacizumab ou cirurgia (9,39,79,86).

3.3. Progressão

O GBM apresenta características de invasão local e infiltração difusa no tecido cerebral circundante, instabilidade genómica significativa, proliferação celular, angiogénese robusta e

resistência à apoptose o que eleva a probabilidade de recorrência, má resposta ao tratamento e morbidade, apesar do doente ser submetido à terapia oncológica (44,85). A maioria dos pacientes apresenta um tempo médio de TP de 8 a 9 meses durante o *follow-up* e um terço dos GBM apresentam recorrência longe do volume tumoral inicial (num lobo diferente, no hemisfério contralateral ou infratentorialmente) (39,87). A Imagem 17 representa um caso de TP do GBM após o tratamento oncológico padrão.

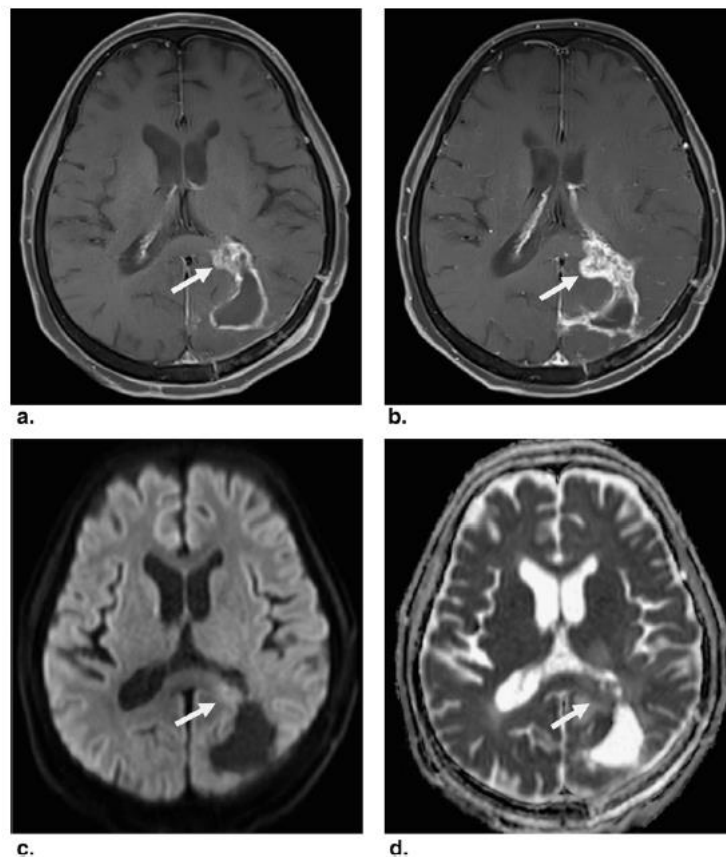


Figura 18– Caso de progressão tumoral após o tratamento padrão do GBM no lobo parieto-occipital esquerdo. a) Imagem ponderada em T1 com contraste obtida 21 dias após conclusão da QRT concomitante com nova lesão com realce de contraste (seta); b) Imagem ponderada em T1 com contraste obtida 134 dias após a conclusão da QRT concomitante com aumento da extensão do realce de contraste na lesão (seta); c) DWI obtida 21 dias após conclusão da QRT concomitante com lesão com hiperintensidade (seta); d) Mapa ADC obtida 21 dias após conclusão da QRT concomitante. Adaptado de (41).

Uma das principais razões para o insucesso do tratamento deve-se à heterogeneidade intratumoral citológica e genética que desencadeia diferentes achados imagiológicos e dificulta terapias que não levam em conta todas as subpopulações tumorais que coabitam no tumor. Para além disso, a recorrência e o crescimento tumoral são influenciados pelas CSCs que são células tumorais de ciclo lento com maior potencial de autorrenovação, maior resistência à RT e

à QT e alto potencial de formação de tumor (44,87). Existem duas teorias principais de como as CSCs contribuem para a resistência à terapia e a recorrência do tumor (87):

- 1) As CSCs possuem maior resistência à RT, por exemplo, por meio da superexpressão de enzimas de reparo de danos ao DNA, bem como por meio de traços metabólicos, que permitem o crescimento sob condições hipóxicas protegendo assim as CSCs dos efeitos da RT dependentes do oxigênio (87).
- 2) Através da sinalização parácrina e do contato célula a célula, as células tumorais vizinhas mantêm algumas CSCs num estado de dormência, associado ao aumento da quimioresistência já que a QT apresenta efeito principalmente em células em proliferação. Estas células quiescentes, mantêm o seu potencial de autorrenovação e adquirem a capacidade de proliferação após serem segregadas das células circundantes (inibitórias). Deste modo, as CSCs quiescentes são capazes de repovoar um tumor após o tratamento e provocar subsequente morte das células vizinhas de ciclo rápido e, assim, contribuir para a recorrência do GBM (87).

O diagnóstico de TP significa que o tratamento atual deve ser modificado (por exemplo, terapia anti-angiogénica, RT, cirurgia ou tratamento combinado), no entanto, nenhum padrão de tratamento foi definido para o GBM recorrente e a eficácia das opções de tratamento disponíveis são limitadas devido ao facto dos tumores recorrentes serem menos sensíveis à terapia do que o tumor original e na maioria das vezes, invadirem áreas funcionais do cérebro, impedindo uma nova ressecção cirúrgica (27,39,87).

Após o diagnóstico de TP a primeira ação a tomar deve ser cirúrgica, seguida de terapia sistémica ou RT em alguns casos. Esta sequência de intervenção deve-se ao facto de nas imagens de RM não ser possível visualizar células infiltradas para além do local de ressecção o que, caso existam podem desencadear a rápida TP (27).

Apenas se deve considerar a repetição cirúrgica se o risco de complicações for baixo e se for possível estimar que a condição geral dos pacientes permaneça boa o suficiente no pós-operatório para permitir a realização de terapia sistémica adicional (ou em alguns casos RT) (27).

A re-irradiação só deve ser considerada quando a QT é contraindicada ou falhou e quando a recorrência tumoral ocorreu num período superior a 6 meses desde o primeiro tratamento de RT. Mesmo nestas condições, é preciso ter em conta o risco de complicações do cérebro normal, que aumenta com o aumento da exposição cumulativa à radiação (27). A RT hipofracionada

normalmente é o tratamento de escolha para pacientes idosos com tumores com metilação do promotor MGMT que receberam tratamento pós-operatório de primeira linha apenas com TMZ (27).

4. Diferenciação entre Pseudoprogressão e Progressão Tumoral no Glioblastoma

A correta distinção entre os efeitos relacionados com o tratamento e a TP é fundamental para escolher a solução mais adequada para o paciente e deste modo garantir um tratamento eficaz ou a descontinuação de um tratamento ineficaz no caso de progressão tumoral (88).

4.1. Histopatologia

O gold standard para o diagnóstico diferencial entre a PsP e a progressão verdadeira é a histopatologia, no entanto esta pode não ser totalmente fidedigna em alguns casos (79).

O procedimento escolhido para a confirmação histológica pode ser uma biópsia ou uma ressecção, mas este é um procedimento invasivo com efeitos colaterais (hemorragia e comprometimento da função neurológica) e com precisão limitada, dependendo do local da biópsia e da heterogeneidade da lesão (19,89). Nas biópsias, erros de amostragem podem levar a diagnósticos incorretos. Além disso, no caso da PsP, podem existir pequenas áreas de tumor estável residual nas amostras de ressecção que podem ser interpretadas como TP, proporcionando falsos resultados, ou como “misto”, o que não permite a escolha mais adequada do tratamento subsequente (88,90).

Devido à falta de metodologia padronizada, ambiguidade da terminologia e à falta de confirmação histológica sistemática precisa, a diferenciação entre PsP e a verdadeira TP é bastante difícil, sendo de extrema importância a utilização de outros métodos mais sensíveis e menos invasivos para o paciente (88).

4.2. Ressonância Magnética

O método mais utilizado para avaliar a resposta terapêutica em gliomas de alto grau, segundo os critérios RANO, é a RM de *follow-up*, no entanto esta avaliação pode demorar vários meses para diferenciar a PsP da verdadeira progressão, resultando em tratamentos atrasados ou inadequados para os pacientes com TP (38,91,92).

A avaliação da imagem de RM convencional é limitada à avaliação do volume e da morfologia da doença, além disso, carece de informações sobre a viabilidade do tumor residual, crucial para a avaliação da resposta ao tratamento e a distinção entre os efeitos do tratamento no cérebro e a

TP. Embora as dimensões do tumor sejam mensuráveis na imagem convencional, a infiltração microscópica permanece oculta (49). As alterações de sinal nas imagens de RM convencional (T1W com contraste e T2W/FLAIR) podem estar relacionadas com isquemia, infecção ou neuro-inflamação, desmielinização ou efeitos relacionados ao tratamento, sendo todas essas alterações difíceis de distinguir da verdadeira TP (93).

Nas imagens de T2W FLAIR visualiza-se um aumento do volume da lesão inicial enquanto nas T1W com contraste, é possível visualizar um aumento do realce de contraste dentro do campo de radiação, que é resultante do aumento da permeabilidade da BHE. A imagem T1W com contraste é uma técnica amplamente disponível com excelente resolução espacial, mas com baixa especificidade, resultando num diagnóstico diferencial difícil entre PsP, isto é, se as alterações são devido a efeitos do tratamento, e a verdadeira TP que representa a falha do tratamento, já que ambas as entidades podem ser caracterizadas por efeito de massa, edema perilesional e realce do agente de contraste devido à quebra da BHE (11,77,79,93–95).

A falsa interpretação dos resultados pode resultar na interrupção da terapia efetiva de primeira linha (TMZ adjuvante) e cirurgia desnecessária. Muitos dos pacientes necessitam de realizar biópsia para fazer esta distinção de modo a que possam receber o tratamento mais adequado, o que resulta em intervenções cirúrgicas potencialmente desnecessárias num número significativo de pacientes (94,96). De modo a ultrapassar este problema, diferentes técnicas avançadas de imagem por RM têm sido investigadas na distinção entre PsP e TP. (91).

Na PWI a TP, apresenta neovascularização e aumento da perfusão na área da lesão que provoca um aumento nos valores de rCBV. Já na PsP não há neovascularização e a perfusão é relativamente baixa, uma vez que a PsP é causada por inflamação. Deste modo, os parâmetros de perfusão podem ser usados para distinguir entre PsP e recorrência tumoral (5,51,79). Nos estudos de *Prager et al.* e *Young et al.* observou-se que o rCBV foi significativamente menor no grupo de PsP do que no grupo com TP (tabela 12) (9,97). O valor *cut-off* para diferenciar alterações tumorais e relacionadas com tratamento tumoral não é consensual. De uma forma geral, quando o rácio $rCBV > 2$ considera-se TP em vez de PsP (50,52).

Tabela 12- Diferença nos valores de rCBV para diferenciar progressão de PsP (9,97)

Estudo	N	rCBV médio de TP	rCBV médio de PsP	p
<i>Prager et al. 2015</i>	68	1.81	1.015	0.003
<i>Young et al. 2013</i>	20	2.75	1.50	0.009

Legenda: rCBV – volume sanguíneo cerebral relativo; TP – progressão tumoral; PsP – pseudoprogessão;

As imagens de DCE também são utilizadas na diferenciação da PsP. O parâmetro da DCE, Ktrans, um potencial biomarcador, apresenta valores inferiores nos casos de PsP do que na verdadeira TP (5,11,79). Um estudo de *Thomas et al.* demonstrou que um valor médio de Ktrans > 3,6 apresentou sensibilidade de 69% e especificidade de 79% para diferenciar PsP de TP (98).

A espectroscopia por RM (MRS) isoladamente apresenta desempenho diagnóstico moderado na diferenciação entre recorrência e efeitos do tratamento através dos índices dos metabolitos Cho/Cr e Cho/NAA, sendo o seu uso recomendado apenas em combinação com outras técnicas avançadas de imagem (99). O tecido tumoral apresenta aumento de Cho devido ao aumento da densidade celular e da membrana celular e NAA reduzido devido à diminuição do conteúdo neuronal e diminuição da viabilidade neuronal. Assim, a elevação de Cho e a diminuição de NAA são sugestivas de PD (48). Porém, tanto a PsP quanto PD podem demonstrar perda ou disfunção neuronal (baixo NAA), membrana celular anormal (alto Cho) e metabolismo anaeróbico (alto Lac e lipídios) sendo altamente desafiador estabelecer um diagnóstico diferencial entre as duas entidades (5,11). Aumentos nas relações Cho/NAA e/ou Cho/Cr são significativamente maiores em pacientes com tumores recorrentes do que nos pacientes com efeitos da terapia (11,32). No estudo de *Bulik et al.*, a recorrência foi caracterizada por NAA ≤ 1.5 mM, Cho/ NAA ≥ 1.4 (sensibilidade de 100% e especificidade de 91.7%) e NAA/Cr ≤ 0.7 (100). Valores idênticos foram descritos no estudo de *Kadza et al* em que a recidiva do GBM foi caracterizada pela relação Cho/NAA ≥ 1,3 com (sensibilidade de 100% e especificidade de 94,7%) e NAA/Cr ≤ 0,7 (sensibilidade de 96,6% e especificidade de 94,7%) (101). Normalmente considera-se PsP quando a razão Cho/Cr é baixa (<1.8) (52).

A DWI é uma técnica de imagem avançada importante na avaliação de tumores cerebrais sendo utilizado no diagnóstico, *follow-up* e determinação do prognóstico. Proveniente da DWI obtém-se os valores de ADC que refletem a celularidade tumoral. Tumores recorrentes com alta celularidade, apresentam difusividade das moléculas de água diminuída devido a reduções no espaço extracelular o que leva à diminuição dos valores de ADC (geralmente ADC geral ou focal

$< 1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), em comparação com alterações relacionadas ao tratamento como a PsP (com baixa celularidade) (48,50–52,79). Embora os valores de ADC sejam diferentes para a TP e a PsP, os valores de *cut-off* para a realização desta distinção permanecem controversos, com alguns estudos a relatarem um mau desempenho diagnóstico dos valores de ADC, enquanto outros estudos mostraram-se úteis para esta distinção, mas apresentam variabilidade de valores de *cut-off*. Na tabela 13, estão representados alguns estudos em que há uma diferença significativa nos valores de ADC médio (*ADCmean*) entre tumores recorrentes (valores de *ADCmean* inferior) e a PsP (valores de *ADCmean* superior), tendo sido possível determinar um valor *cut-off* para distinguir as duas entidades (9,41,93,101–103).

Tabela 13- Valores de ADC médio da TP, PsP e valores *cut-off* observados na literatura (9,41,93,101–103)

Estudo	N	<i>ADCmean</i> TP ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	<i>ADCmean</i> PsP ($\times 10^{-3}$ mm^2/s)	<i>p</i>	<i>cut-off</i> ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)
Werner et al. 2019	48	0.96 $\pm$ 0.4	1.23 $\pm$ 0.4	0.023	>1.09 (sensibilidade = 60%; especificidade = 71%)
Kazda et al. 2016	39	1.155	1.372	<0.001	>1.313 (sensibilidade = 98.3%; especificidade = 100%).
Prager et al. 2015	68	1.380	1.590	0.003	>1.6 (sensibilidade = 95%; especificidade = 63%)
Lee et al. 2012	22	1.215 $\pm$ 385	1.349 $\pm$ 169	0.289	>1.2 (sensibilidade = 80%; especificidade = 83.3%)
Park et al. 2021	36	1.2799	1.4707	0.014	>1.41196 (sensibilidade = 84%; especificidade = 63.6%)
Yang et al. 2020	91	0.8	1.3	<0.001	>1.0

Legenda: N - número de pacientes; *ADCmean* - coeficiente de difusão aparente médio; TP - progressão tumoral; PsP - pseudoprogredão.

4.2.1. Imagem ponderada em Difusão na diferenciação entre progressão e pseudoprogessão

A DWI é uma técnica não invasiva, conveniente e de fácil acesso que permite a avaliação da arquitetura celular, sendo uma técnica promissora na previsão do grau do tumor, infiltração peritumoral e efeitos relacionados com o tratamento no GBM (15,79,94). Sendo uma técnica avançada de imagem por RM, a DWI permite uma visão mais aprofundada das lesões cerebrais resultando numa maior especificidade de diagnóstico por imagem (101). A DWI é normalmente realizada com pelo menos dois valores b (por exemplo, $b = 0 \text{ s/mm}^2$ e $b = 1000 \text{ s/mm}^2$). Nas imagens $b0 \text{ s/mm}^2$, o sinal do tecido adiposo é suprimido e a água aparece brilhante (com hiperintensidade). Nas imagens com valor de b elevado (como $b 1000 \text{ s/mm}^2$) obtém-se uma ideia da celularidade e estrutura do tecido. Normalmente, nestas imagens as áreas com elevada intensidade de sinal correspondem a tecidos altamente celulares enquanto que regiões de baixa intensidade de sinal correspondem a tecidos normais (62,63).

No entanto, a precisão da DWI pode ser significativamente afetada na presença de hemorragia, que está frequentemente presente nos GBMs (15). Na RM pós-operatória realizada entre 24 e 48 horas após a cirurgia, a difusão restrita representa complicações da cirurgia e também enfarte e/ ou contusão (91).

A avaliação das imagens de DWI e mapas de ADC pode ser qualitativa e/ou quantitativa (especialmente o mapa de ADC). Qualitativamente o cérebro saudável apresenta o LCR com hipointensidade na imagem de DWI e hiperintensidade no mapa ADC, uma vez que apresenta poucos obstáculos à difusão; a SC apresenta hiperintensidade na imagem de DWI e hipointensidade no mapa ADC, quando comparado com a SB; a SB apresenta hipointensidade nas imagens de DWI e hiperintensidade no mapa ADC, quando comparado com a SC (59,74). Por outro lado, a TP apresenta-se com hiperintensidade na imagem de DWI e hipointensidade no mapa ADC. Isto deve-se ao facto das células tumorais apresentarem maior densidade do que as células saudáveis, restringindo a difusividade da água (62).

No estudo de *Lee et al*, com a análise qualitativa foi possível verificar que o grupo de progressão verdadeira mostrou principalmente alta intensidade de sinal homogênea ou multifocal nas imagens de DWI (70%), enquanto que o grupo de PsP apresentou padrões de alta intensidade de sinal na periferia da lesão e baixa intensidade de sinal no centro da lesão (83,3%) (41).

Uma visão quantitativa é fornecida pelo mapa de ADC que pode ser calculado através da Equação 6. O mapa de ADC pode indicar alterações na permeabilidade da membrana, troca de

macromoléculas, volume do espaço extracelular e extensão da distorção tecidual, funcionando como um biomarcador de imagem precoce para prever os resultados do tratamento, monitorizar a resposta precoce ao tratamento e detetar a recorrência, visto que a redução no número de células neoplásicas após o tratamento precede uma alteração significativa no tamanho do tumor (32,51,94). O mapa de ADC correlaciona-se negativamente com a celularidade dos tumores cerebrais pois, a densidade das células tumorais aumenta com o grau do tumor e restringe a difusividade da água fazendo diminuir os valores de ADC. Assim regiões com valores de ADC baixos são consideradas regiões com maior celularidade tumoral, maior grau tumoral e podem até ser um marcador para uma atividade tumoral mais alta, estando associadas a pacientes com TP (tabela 13). Por outro lado, valores superiores de ADC estão associados a pacientes sem recidivas, ou seja a pacientes com PsP que é caracterizada por vasodilatação, necrose fibrinóide e dano das células endoteliais dos vasos cerebrais normais (9,15,34,91,94,104,105). O tecido necrótico apresenta valores de ADC superiores aos valores apresentados pelo tecido tumoral devido à alta celularidade deste último (106).

Diferentes parâmetros de ADC (ADC máximo, médio, mínimo, percentis) podem ser usados para a diferenciação entre alterações relacionadas com o tratamento e a TP com diferentes variabilidades de desempenho de diagnóstico (sensibilidade entre 60 a 100%; especificidade entre 63 a 100%) (tabela 14) (1,9,41,93,100,101,107–109).

Tabela 14- Parâmetros de ADC e respetivos valores cut-off para distinguir entre progressão e PsP (1,9,41,93,100,101,107-109)

Estudo	Parâmetro	Cut-off mm^2/s	($\times 10^{-3}$)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Werner et al. 2019	ADCmean	>1.09		60	71
Lee et al. 2012	ADCmean	>1.2		80	83.3
Kazda et al. 2016	ADCmean	>1.313		98.3	100
Prager et al. 2015	ADCmean	> 1.6		95	63
Bulik et al. 2016	ADCmean	> 1.3		100	100
Chu et al. 2013	Quinto percentil	>0.929		73.33	73.33
Yoo et al. 2015	Quinto percentil	0.915		67	78
Song et al. 2013	Quinto percentil	0.892		90	90
Reimer et al. 2017	Diminuição de rADC	27.05%		88	86

Legenda: ADCmean – coeficiente de difusão aparente médio; rADC – rácio de coeficiente de difusão aparente.

Como observado anteriormente na tabela 14, o ADCmean permitiu distinguir TP de PsP em vários estudos, sendo este valor significativamente menor nos tumores recorrentes do que nos casos PsP (9,41,93,101-103). No entanto, outros estudos relataram a incapacidade do ADCmean na diferenciação entre alterações relacionadas com o tratamento e a TP (107,108). No estudo de Yoo et al, o ADCmean não foi significativamente diferente entre os grupos de TP e PsP ($1.247 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ versus $1.31 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, $p = 0,298$). Em contraste, o quinto percentil do histograma de ADC cumulativo (o ponto em que 5% dos valores de voxels que formam o histograma ADC cumulativo são encontrados à esquerda) foi significativamente menor no grupo de progressão verdadeira do que no grupo de PsP ($0.895 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ versus $0.998 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, $p = 0,014$) (108).

Estes resultados discrepantes podem ser atribuídos ao viés de amostragem, que é inevitável quando as ROIs são selecionadas manualmente (79). É preciso ter ainda em conta que o uso da

DWI é limitado devido à heterogeneidade do conteúdo tumoral (106). Histopatologicamente, podem estar presentes numa amostra de GBM irradiado pelo menos quatro tipos de tecidos diferentes (neoplasia “inativa”, necrose por radiação, gliose parenquimatosa e tumor recorrente), neste contexto, a média de *voxels* dentro de uma ROI não representa a heterogeneidade intrínseca da lesão e torna mais difícil a distinção entre RN, PsP e GBM recorrente (37,79,90,93).

Para eliminar o viés de amostragem, outros estudos analisaram o ADC de todo o volume da porção da lesão que apresentou realce de contraste em vez de selecionar a ROI manualmente. Esta metodologia de demarcação do volume de interesse da lesão permitiu uma análise aprofundada do histograma, o que reflete melhor a avaliação da heterogeneidade celular (79,107). Também, outros estudos verificaram que o quinto percentil demonstrou ser consistentemente útil para distinguir entre PsP e TP (1,107,108). *Song et al.* relataram que a verdadeira TP poderia ser diferenciada da PsP com uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 90% usando o valor de ADC de corte do quinto percentil de $0.892 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (tabela 14) (1). No estudo de *Lee et al.* os outros parâmetros do histograma, como curtose e assimetria, não demonstraram diferença significativa entre os grupos de PsP e TP (41).

Reimer et al, desenvolveu um estudo que considerou alterações nos valores de rácio de ADC (rADC). Verificou que esta métrica permitiu diferenciar PsP de PD. Pacientes com TP demonstraram uma diminuição no rADC de 59,2% enquanto que os pacientes com PsP demonstraram uma diminuição de 18,6% em comparação com os valores de ADC de base. Neste estudo a sensibilidade e especificidade foram de 86% e a área sob a curva (AUC) de 0,844 ($p = 0,014$) (109).

Parte 2

1. Objetivos

Esta investigação surge no âmbito de uma problemática com impacto na prática clínica em neuro-oncologia: a indiferenciação entre PsP e TP. Estas duas entidades representam desfechos muito diferentes para o paciente, sendo de extrema necessidade solucionar este problema através de métodos de imagem não invasivos.

Este estudo pretende investigar a importância da difusão na avaliação da resposta terapêutica do GBM e avaliar a *performance* diagnóstica das métricas de ADC que permitem realizar essa distinção.

2. Participantes e Métodos

2.1. Tipo de estudo

Realizou-se um estudo de centro único, observacional, analítico, transversal, com recolha retrospectiva de dados através da avaliação de imagens de RM.

Os participantes foram recrutados no Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), uma vez que é um dos principais centros hospitalares nacionais e segue regularmente vários casos de doentes com GBM. O estudo foi previamente submetido a autorização pela instituição, tendo sido aprovado pela comissão de ética (Número- 230-DEFI/252-CE – em anexo)

2.2. População e critérios de seleção da amostra

A população em estudo consistiu em doentes com GBM seguidos no CHUdSA, entre maio de 2019 e fevereiro de 2022, e que efetuaram exame de RM cerebral, após serem submetidos a terapia, com a inclusão no protocolo da sequência de DWI.

Foram incluídos no estudo, todos os pacientes que apresentavam os seguintes critérios de inclusão:

- 1) Diagnóstico de GBM confirmado por histopatologia;
- 2) Idade igual ou superior a 18 anos, já que as crianças podem não apresentar o cérebro completamente desenvolvido quando comparado com o cérebro adulto;
- 3) Realização de RM cerebral com T1W com contraste, FLAIR e DWI após o tratamento, efetuado no equipamento 3T (*Achieva TX Multi Transmit technology, Philips Healthcare, Netherlands*);
- 4) Exame de RM que apresentam sinais imagiológicos compatíveis com TP ou PsP.
- 5) Submetidos a terapia (QT, RT ou cirurgia).

Foram rejeitados do estudo todos os pacientes que apresentaram os seguintes critérios de exclusão:

- 1) Má qualidade das imagens de RM, nomeadamente, imagens com artefactos ou ruído excessivo;
- 2) Doentes que não realizaram exames de RM de *follow up* após o tratamento do GBM;
- 3) Exames em que não é possível obter os valores diretos de ADC.

2.3. Variáveis em estudo

Para todos os doentes incluídos no estudo foram colhidas as seguintes variáveis: idade do paciente à data da realização do exame de RM e sexo. Para a análise das imagens de cada doente foram registados os valores de ADC máximo (ADC_{max}), ADC médio (ADC_{mean}), ADC mínimo (ADC_{min}), rácio de ADC máximo (rADC_{max}); rácio de ADC médio (rADC_{mean}) e rácio de ADC mínimo (rADC_{min}).

2.4. Procedimentos

Os participantes foram selecionados a partir dos estudos de RM cerebrais de doentes diagnosticados com GBM com *follow-up* arquivados no sistema de comunicação e arquivo de imagens (*Picture Archiving and Communication Systems* – PACS) da instituição no período em estudo. Incluíram-se os indivíduos que reuniam todos os critérios de inclusão e não apresentavam qualquer critério de exclusão, durante o período de recrutamento.

A diferenciação entre os casos de TP e PsP é um processo complexo. Para tal foi realizada uma avaliação contínua e pormenorizada de todas as RM cerebrais de *follow-up* realizadas por cada doente, nomeadamente uma análise visual das imagens para avaliar se a lesão permaneceu estável, regrediu ou progrediu e a leitura de cada relatório de exame e do processo clínico dos doentes. Para a correta distinção entre TP e PsP é ainda necessário ter em conta o tratamento do GBM e as alterações terapêuticas aplicadas, uma vez que apenas se pode considerar PsP, se não tiver ocorrido qualquer alteração no tratamento do GBM.

Assim, considerou-se PsP quando nas imagens de RM de *follow-up* a doença clínica apresentou-se imagiologicamente estável ou reduzida sem modificação na terapia aplicada. Realça-se que os casos foram analisados e validados por uma Neurorradiologista com mais de 10 anos de experiência. Por outro lado, identificou-se a TP através da análise dos relatórios de exames que sugeriam a TP, sendo esta confirmada pelos resumos clínicos das consultas e pelas alterações das terapêuticas e /ou submissões a nova cirurgia.

2.5. Análise dos dados

2.5.1. Equipamento e protocolo de aquisição

Todos os participantes do estudo realizaram os seus exames no CHUdSA 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. O protocolo base de RM para o estudo de tumores cerebrais na instituição inclui as sequências apresentadas na tabela 15.

Tabela 15 – Sequências base do protocolo do estudo de tumores cerebrais no Centro Hospitalar Universitário de Santo António

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

Legenda: T2W – imagem ponderada em T2; TSE – *turbo spin-echo*; 3D – tridimensional; FLAIR – *fluid-attenuated inversion recovery*; T1W – imagem ponderada em T1; SE – *spin echo*; mFFE – *multiecho fast field echo*; SWI – imagem ponderada em suscetibilidade (*susceptibility weighted imaging*); DWI – imagem ponderada em difusão; EPI – imagem eco-planar; PRESTO – *principles of echo shifting with a train of observations*; FS – saturação de gordura.

Para a sequência DCE foi utilizado Gadobutrol (Gadovist 1 mmol) cuja quantidade administrada foi equivalente a 0,1 mmol/kg de peso com velocidade de injeção de rotina de 4 ml/s.

Para além do protocolo de rotina realizam-se, por vezes, sequências adicionais tais como MRS e DTI. A tabela 16 apresenta em pormenor os parâmetros técnicos da sequência DWI utilizada para o estudo do GBM.

Tabela 16 – Parâmetros da imagem ponderada em difusão do protocolo base de ressonância magnética para o estudo de tumores cerebrais no Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Sequência	DWI SS SE EPI
Plano	Axial
TR (ms)	4778
TE (ms)	80
Flip angle (°)	90
Espessura de corte (mm)	3
FOV (mm ²)	240 x 240
Matriz (pixel)	160 x 110
GAP (mm)	1
FS	SPIR
Valor de b (s/mm ²)	b0 b1000
TA	00:57

Legenda: DWI – imagem ponderada em difusão; SS – *single-shot*; SE – *spin echo*; EPI – imagem eco-planar; TR – tempo de repetição; TE – tempo de eco; FOV – Campo de visão (*field of view*); GAP – espaçamento entre cortes; FS – saturação de gordura; SPIR – saturação de gordura por inversão seletiva (*selective fat inversion recovery*); TA – tempo de aquisição.

2.5.2. Análise e pós-processamento de imagem

Foram recolhidos exames de RM cerebral dos pacientes com GBM após a terapia oncológica com as sequências T2W FLAIR, DWI com b0 s/mm² e b1000 s/mm² e T1W com contraste.

Os estudos de DWI foram realizados antes da injeção do agente de contraste. Os mapas de ADC foram gerados automaticamente para valores de b de 0 s/mm² e 1000 s/mm² com uma análise *pixel a pixel* usando a estação de trabalho *Sectra*, e posteriormente transferidos digitalmente da estação de trabalho do sistema de comunicação e arquivo de imagens, em conjunto com os dados de imagem de RM, para um computador pessoal para análises adicionais.

Através do *software* instalado nas estações de trabalho do equipamento de RM, desenharam-se três ROI circulares com áreas compreendidas entre 15 e 30 mm² (dependendo do tamanho da lesão) nas imagens DWI com b0 s/mm², b1000 s/mm² e ADC que foram utilizados para medição da(s) lesão(ões) realçada(s) de maior diâmetro presente na imagem T1W com

contraste. Para o delineamento destas ROI posicionou-se a ferramenta “mira” na lesão identificada na imagem T1W com contraste e verificou-se se correspondia à lesão pretendida nas restantes imagens ($b1000 \text{ s/mm}^2$ – Figura 19; $b0 \text{ s/mm}^2$ – Figura 20; e ADC – Figura 21) e de seguida realizou-se a marcação. Áreas de necrose, quistos ou macrovasos não tumorais evidentes nas imagens T1W com contraste foram excluídas da medição. O tamanho da lesão foi definido pela área de *pixels* extraídos pelo procedimento manual. A metodologia de delineação das ROI foi igual nos casos de TP e de PsP.

Foram ainda colocados manualmente três ROIs na SB do hemisfério contralateral à lesão evitando os ventrículos e vasos de maiores dimensões, para referência de substância branca de aparência normal nas imagens DWI com $b1000 \text{ s/mm}^2$ (Figura 19), $b0 \text{ s/mm}^2$ (Figura 20) e mapa de ADC (Figura 21). O processo de marcação destas ROI foi igual ao processo de marcação das ROI da lesão. Através da marcação das ROIs, obteve-se automaticamente o valor médio de ADC (ADC_{mean}), mínimo (ADC_{min}) e máximo (ADC_{max}).

Com os valores obtidos, procedeu-se ao cálculo do $rADC_{mean}$ (ADC médio da lesão / ADC médio da SB contralateral de aparência normal), $rADC_{max}$ (ADC máximo da lesão / ADC máximo da SB contralateral de aparência normal) e $rADC_{min}$ (ADC mínimo da lesão / ADC mínimo da SB contralateral de aparência normal).

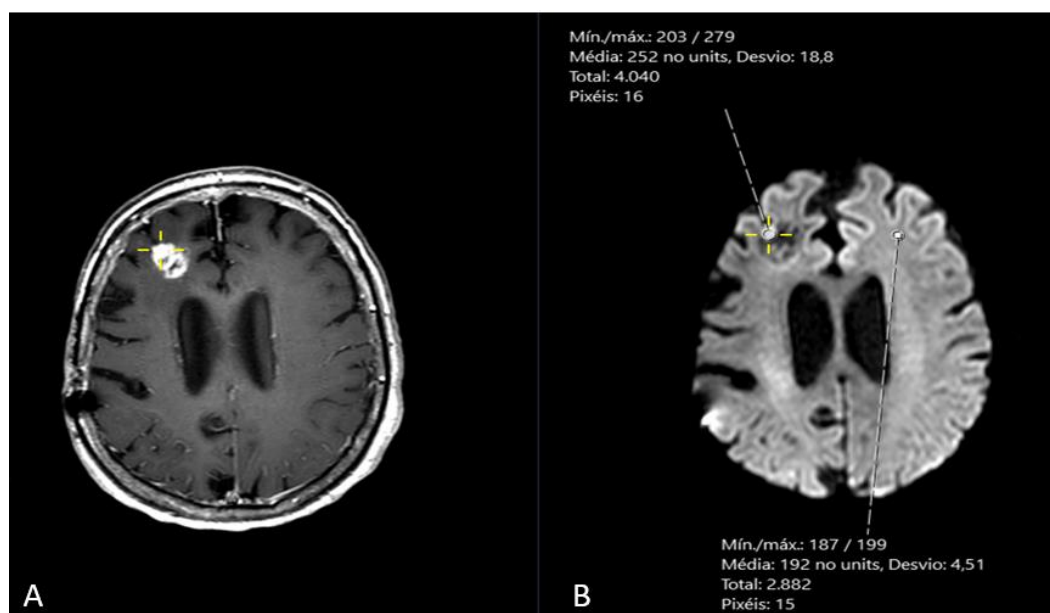


Figura 19– Exemplo da marcação da região de interesse da lesão num caso de progressão com o auxílio da ferramenta “mira” (a amarelo). A região de interesse contralateral corresponde à substância branca de aparência saudável. A– Imagem ponderada em T1 com contraste; B– Imagem ponderada em difusão com $b1000 \text{ s/mm}^2$.

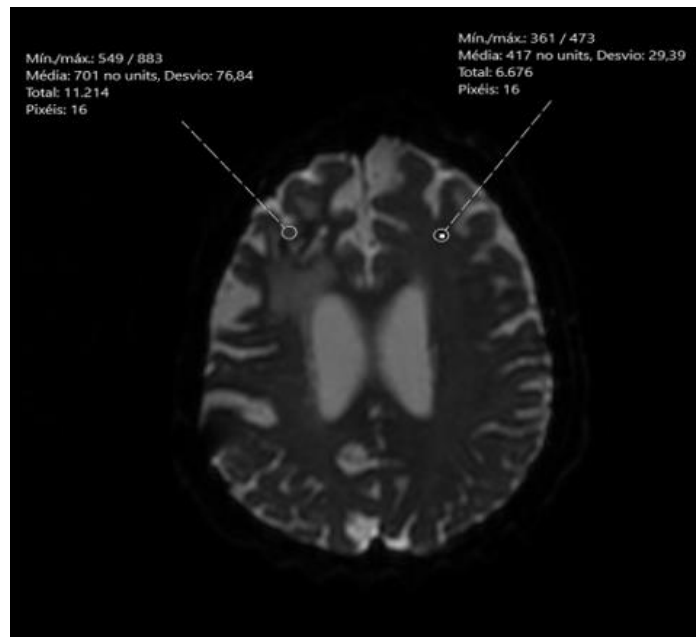


Figura 20– Exemplo da marcação das regiões de interesse na imagem b_0 s/mm² num caso de progressão.

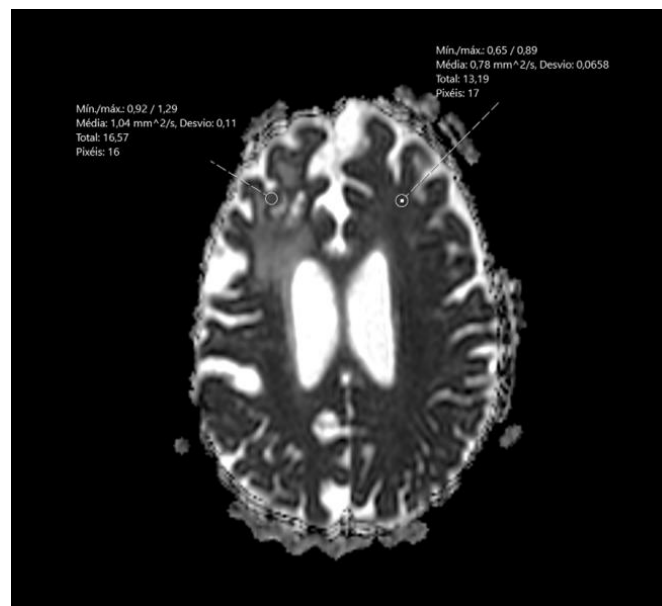


Figura 21– Exemplo da marcação das regiões de interesse na imagem de ADC num caso de progressão.

2.5.3. Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada com auxílio do *software* dedicado SPSS (IBM®), versão 28.0. Começou por se aferir a estatística descritiva das variáveis de modo a extrair medidas de tendência central (média de idades à data da realização do exame de RM; número

de casos de TP e de PsP; número de pacientes do sexo masculino e do sexo feminino) e respetivo desvio padrão.

Inicialmente, realizou-se a média das três ROIs para as variáveis ADCmax, ADCmean e ADCmin da lesão e da SB. Foram aplicados testes de inferência estatística para comparar estas métricas de ADC da lesão com as métricas de ADC da SB contralateral de aparência normal no grupo de TP e no grupo de PsP, recorrendo-se ao teste não paramétrico para amostras emparelhadas, *Wilcoxon*.

De seguida, avaliou-se as diferenças entre os valores de ADC nos grupos de PsP e de TP utilizando-se o teste não paramétrico para amostras independentes de *Mann-Whitney*. Utilizou-se ainda este teste para comparar as métricas de ADC da SB contralateral de aparência normal entre os grupos de PsP e de TP.

Recorreu-se ao teste não paramétrico de *Friedman* para avaliar diferenças entre as três ROIS delineadas na lesão/ SB contralateral de aparência saudável, nos diferentes grupos.

Para cada ROI, realizou-se o cálculo do rADCmean, rADCmax e rADCmin e a média das três ROIs para cada uma das métricas. Aplicaram-se testes de inferência estatística para comparar os valores calculados entre os grupos de TP e PsP com base no teste não paramétrico de amostras independentes, *Mann-Whitney*.

Por fim, o desempenho diagnóstico dos parâmetros foi avaliado através da área sob a curva (AUC) derivada das curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para cada uma das métricas. Os limiares ideais de *cut-off* foram determinados para cada curva ROC de modo a maximizar a sensibilidade e especificidade, para qual os valores de ADCmax, ADCmean, ADCmin, rADCmax, rADCmean e rADCmin

Os resultados com valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

Inicialmente foram selecionados 58 doentes com diagnóstico de GBM que realizaram tratamento, cujos exames de *follow-up* incluíram as sequências T2W FLAIR, DWI com b0 e b1000 e T1W com contraste. Destes, foram excluídos nove casos devido à impossibilidade de obter diretamente as métricas de ADC.

A amostra final incluiu 49 pacientes com GBM, correspondendo 43 (87,76%) doentes a TP e seis (12,24%) doentes a PsP. A amostra foi constituída por 25 (51,02 %) elementos do sexo feminino, 24 (48,98%) elementos do sexo masculino com idade média de 56,45 anos ($\pm 10,28$).

3.2. Resultados do ADC

Foram calculados os valores de mediana e intervalo interquartil para a lesão e para SB contralateral de aparência normal no grupo de TP e no grupo de PsP. Os respetivos resultados encontram-se na tabela 17, onde é possível evidenciar as diferenças existentes das métricas de ADC (máximo, médio e mínimo) entre a lesão e a SB nos grupos de TP e de PsP, respetivamente.

Tabela 17- Valores de mediana e intervalo interquartil das diferentes métricas analisadas no grupo de progressão tumoral e de pseudoprogessão

ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	Progressão			Pseudoprogessão		
	Lesão*	Substância Branca *	Valor de p**	Lesão*	Substância Branca *	Valor de p**
ADCmax	1,28 (1,14-1,41)	0,88 (0,83-0,96)	<0,001	1,92 (1,67-2,04)	0,84 (0,82-0,85)	0,028
ADCmean	1,06 (0,95-1,16)	0,76 (0,74-0,80)	<0,001	1,53 (1,16-1,54)	0,73 (0,72-0,75)	0,028
ADCmin	0,84 (0,71-0,93)	0,65 (0,61-0,69)	<0,001	1,10 (0,82-1,15)	0,64 (0,61-0,66)	0,046

Legenda: ADC – coeficiente de difusão aparente; max – máximo; mean – médio; min – mínimo. *Mediana (percentis 25 – 75). ** Teste de Wilcoxon.

Da análise da tabela 17 verifica-se que foram obtidos valores significativamente distintos das métricas de ADC_{max}, ADC_{mean} e ADC_{min} entre a lesão e a SB contralateral de aparência normal nos dois grupos (TP e PsP). É possível verificar que em ambos os grupos, a SB apresenta valores menores de ADC, quando comparado com os valores da lesão, sendo a diferença das métricas de ADC mais evidente no grupo de PsP.

Na tabela 18 apresenta-se a comparação das métricas de ADC entre o grupo de TP e o de PsP.

Tabela 18- Comparação dos valores de mediana e intervalo interquartil das médias das diferentes métricas analisadas entre os grupos de progressão e de pseudoprogessão

ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	Progressão*	Pseudoprogessão*	Valor de p^{**}
ADC _{max}	1,28 (1,14-1,41)	1,92 (1,67-2,04)	0,002
ADC _{mean}	1,06 (0,95-1,16)	1,53 (1,16-1,54)	0,006
ADC _{min}	0,84 (0,71-0,93)	1,10 (0,82-1,15)	0,037

Legenda: ADC – coeficiente de difusão aparente; max – máximo; mean – médio; min – mínimo. *Mediana (percentis 25 – 75). ** Teste de Mann-Whitney.

Os resultados obtidos demonstram que as lesões delineadas nos grupos de TP e de PsP apresentam valores significativamente distintos para as métricas de ADC_{max}, ADC_{mean} e ADC_{min}. Além disso, é possível verificar que as métricas de ADC são superiores no grupo de PsP.

A comparação das métricas de ADC da SB entre o grupo de pacientes com TP e com PsP é apresentada na tabela 19.

Tabela 19- Comparação dos valores de mediana e intervalo interquartil das médias das diferentes métricas analisadas na substância branca entre os grupos de progressão e de pseudoprogessão

ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	Progressão*	Pseudoprogessão*	Valor de p^{**}
SB ADC _{max}	0,88 (0,83-0,96)	0,84 (0,82-0,85)	0,063
SB ADC _{mean}	0,76 (0,74-0,80)	0,73 (0,72-0,75)	0,077
SB ADC _{min}	0,65 (0,61-0,69)	0,64 (0,61-0,66)	0,583

Legenda: ADC – coeficiente de difusão aparente; SB – substância branca; max – máximo; mean – médio; min – mínimo. *Mediana (percentis 25 – 75). ** Teste de Mann-Whitney.

Com base na tabela 19, constata-se que na SB contralateral de aparência saudável, não existem diferenças significativas entre grupos nas métricas de ADC.

Na tabela 20 são apresentados os resultados relativos à comparação dos ADC entre os três ROIs utilizados na marcação das lesões.

Tabela 20- Comparação das distribuições das ROIs um, dois e três nas lesões do grupo de progressão e pseudoprogessão

ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	Progressão		Pseudoprogessão	
	Lesão*	Valor de p^{**}	Lesão*	Valor de p^{**}
ADCmax 1	1,23 (1,08–1,41)	0,289	1,75 (1,5–1,94)	0,738
ADCmax 2	1,29 (1,16–1,46)		1,85 (1,45–2,29)	
ADCmax 3	1,29 (1,08–1,44)		2,06 (1,26–2,31)	
ADCmean 1	1,07 (0,92–1,17)	0,742	1,45 (1,22–1,47)	0,311
ADCmean 2	1,08 (0,97–1,16)		1,42 (1,22–1,54)	
ADCmean 3	1,04 (0,93–1,19)		1,58 (1,05–1,71)	
ADCmin 1	0,85 (0,72–0,99)	0,744	1,14 (0,80–1,21)	0,738
ADCmin 2	0,85 (0,74–0,97)		1,02 (0,79–1,17)	
ADCmin 3	0,8 (0,66–1,00)		1,03 (0,77–1,20)	

Legenda: ADC – coeficiente de difusão aparente; max – máximo; mean – médio; min – mínimo. *Mediana (percentis 25 – 75). ** Teste de Friedman.

Constata-se através da análise da tabela 20, que não existem diferenças significativas entre as três ROIS para as métricas de ADCmax, ADCmean e ADCmin, em ambos os grupos.

A tabela 21 apresenta a mesma análise, mas considerando as três ROIS delineadas na SB contralateral de aparência saudável, nos diferentes grupos.

Tabela 21- Comparação das distribuições das ROIs um, dois e três na substância branca do grupo de progressão e no grupo de pseudoprogessão

ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	Progressão		Pseudoprogessão	
	Lesão*	Valor de p^{**}	Lesão*	Valor de p^{**}
SB ADCmax 1	0,9 (0,85–0,95)	0,850	0,85 (0,77–0,88)	0,607
SB ADCmax 2	0,88 (0,81–0,96)		0,85 (0,79–0,89)	
SB ADCmax 3	0,88 (0,83–0,93)		0,85 (0,80–0,87)	
SB ADCmean 1	0,78 (0,74–0,83)	0,679	0,74 (0,71–0,77)	0,056
SB ADCmean 2	0,76 (0,71–0,79)		0,75 (0,74–0,75)	
SB ADCmean 3	0,78 (0,71–0,82)		0,73 (0,71–0,75)	
SB ADCmin 1	0,65 (0,61–0,72)	0,474	0,65 (0,63–0,67)	0,027
SB ADCmin 2	0,65 (0,58–0,68)		0,66 (0,63–0,69)	
SB ADCmin 3	0,65 (0,58–0,69)		0,63 (0,57–0,65)	

Legenda: ADC – coeficiente de difusão aparente; SB – substância branca; max – máximo; mean – médio; min – mínimo.

*Mediana (percentis 25 – 75). ** Teste de *Friedman*.

No grupo de TP, não existem diferenças significativas entre as três ROI para as métricas de ADC na SB. Por sua vez, no grupo de PsP as métricas ADCmax e ADCmean não apresentam diferenças significativas, enquanto o ADCmin apresenta diferenças significativas entre as três ROI delineadas na SB.

Na tabela 22, é apresentada a comparação entre grupos dos rácios de ADC (rADCmean, rADCmax e rADCmin).

Tabela 22- Comparação dos valores de mediana e intervalo interquartil das médias das diferentes métricas de rácio de ADC analisadas entre os grupos de progressão e de pseudoprogessão

ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	Progressão*	Pseudoprogessão*	Valor de p^{**}
rADCmax	1,46 (1,27–1,66)	2,32 (2,02–2,38)	0,001
rADCmean	1,40 (1,23–1,53)	2,06 (1,61–2,10)	0,004
rADCmin	1,32 (1,09–1,54)	1,72 (1,32–1,82)	0,072

Legenda: ADC – coeficiente de difusão aparente; r – rácio; max – máximo; mean – médio; min – mínimo. *Mediana (percentis 25 – 75). ** Teste de *Mann-Whitney*.

Verifica-se que o grupo de PsP apresenta valores superiores ao grupo de TP, com as métricas $rADC_{max}$ e $rADC_{mean}$ a apresentarem valores significativamente distintos entre os grupos. Não se verificaram diferenças na métrica $rADC_{min}$ entre os distintos.

3.3. Avaliação de desempenho diagnóstico

Nas figuras 22 e 23 apresenta-se as curvas ROC das métricas de ADC e rácio de ADC.

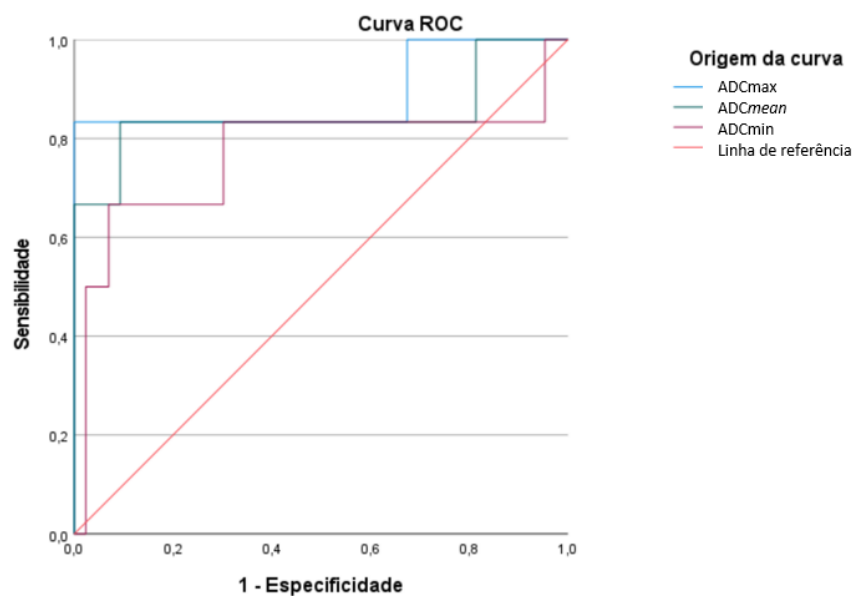


Figura 22- Curvas ROC das métricas ADC_{max} , ADC_{mean} e ADC_{min} .

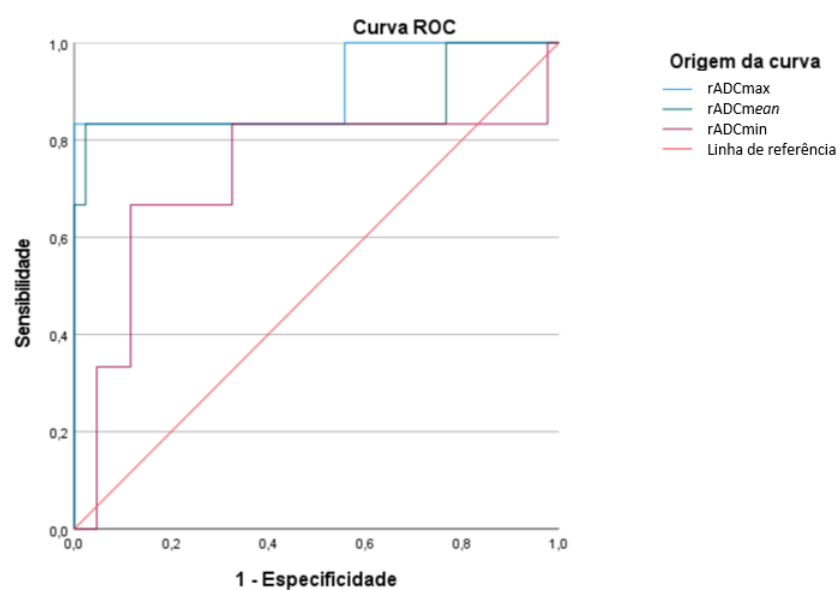


Figura 23- Curvas ROC das métricas $rADC_{max}$, $rADC_{mean}$ e $rADC_{min}$.

Na tabela 23 apresenta-se o desempenho diagnóstico das diferentes métricas de ADC com os respectivos *cut-offs*.

Tabela 23– Desempenho diagnóstico das métricas de ADC na distinção entre progressão e pseudoprogessão

ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	AUC (%)	<i>Cut-off</i>	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Exatidão (%)
ADCmax	88,8	1,822*	83,3	100	85,4
ADCmean	84,9	1,215*	83,3	88,4	84,0
ADCmin	76,7	0,907*	83,3	69,8	81,7
rADCmax	90,7	2,141	83,3	100	85,4
rADCmean	86,8	1,715	83,3	97,7	85,1
rADCmin	72,9	1,461	83,3	67,4	81,4

Legenda: ADC – coeficiente de difusão aparente; max – máximo; mean – médio; min – mínimo; r – rácio; AUC– área sob a curva.

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

Verificou-se que as métricas com maior capacidade para diferenciar entre TP e PsP foram o ADCmax (*cut-off* = $1,822 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), e o rADCmax (*cut-off* = 2,141) uma vez que apresentaram maior AUC (88,8% e 90,7%, respetivamente), ambas com sensibilidade de 83,3%, especificidade de 100% e exatidão 85,4%. Por outro lado, as métricas ADCmin (*cut-off* = $0,907 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) e rADCmin (*cut-off* = 1,461) são as menos eficazes, com uma sensibilidade de 83,3%, especificidade de 69,8% e 67,4% e uma exatidão de 81,7% e 81,4%, respetivamente. Os diagramas de caixa representados nas Figuras 24, 25, 26, 27, 28 e 29 permitem complementar a compreensão das distribuições e valores de *cut-off* para as variáveis ADCmax, ADCmean, ADCmin, rADCmax, rADCmean e rADCmin, respetivamente.

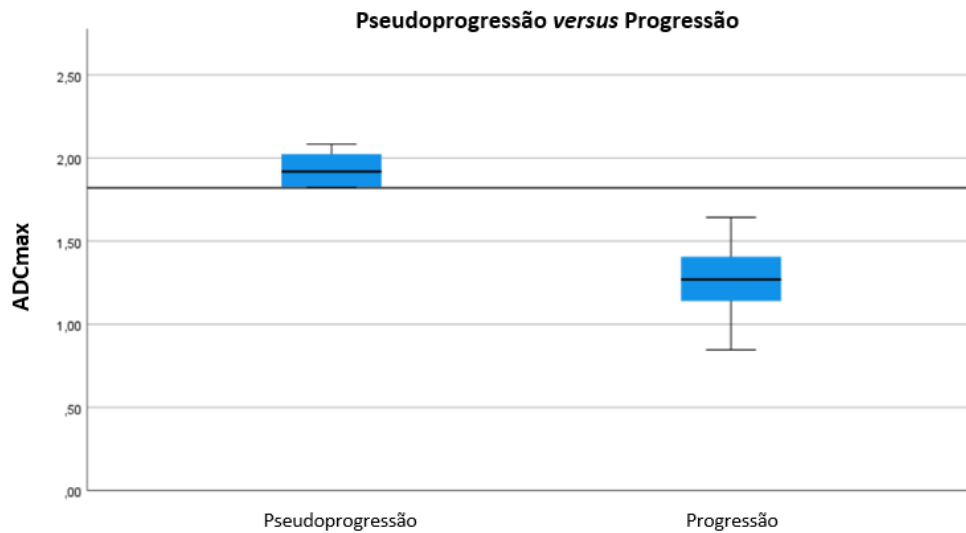


Figura 24- Diagrama de caixa relativo à distribuição da métrica ADCmax onde é possível visualizar o valor de cut-off de $1,822 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ que permite diferenciar entre os grupos de progressão e pseudoprogessão com 83,3% de sensibilidade, 100% de especificidade e 85,4% de exatidão.

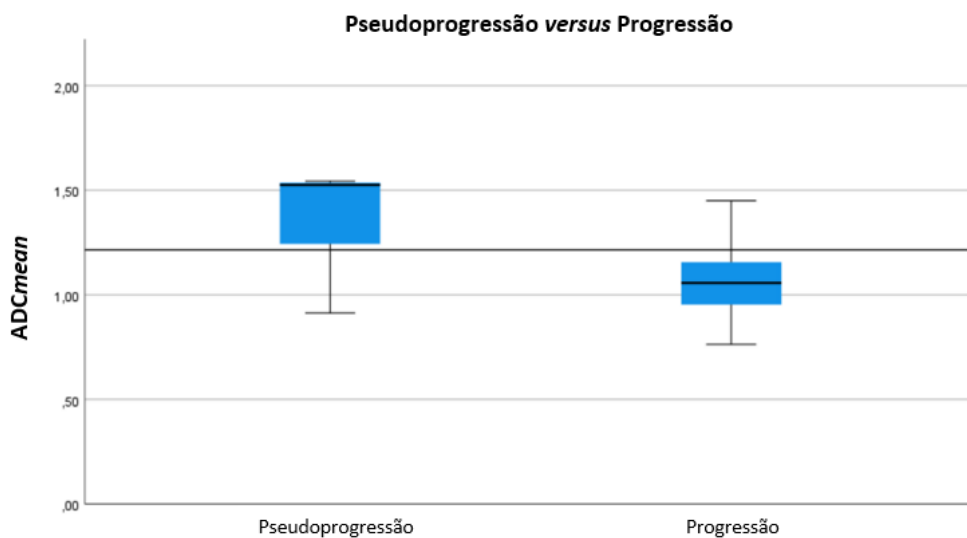


Figura 25- Diagrama de caixa relativo à distribuição da métrica ADCmean onde é possível visualizar o valor de cut-off de $1,215 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ que permite diferenciar entre os grupos de progressão e pseudoprogessão com 83,3% de sensibilidade, 88,4 % de especificidade e 84% de exatidão.

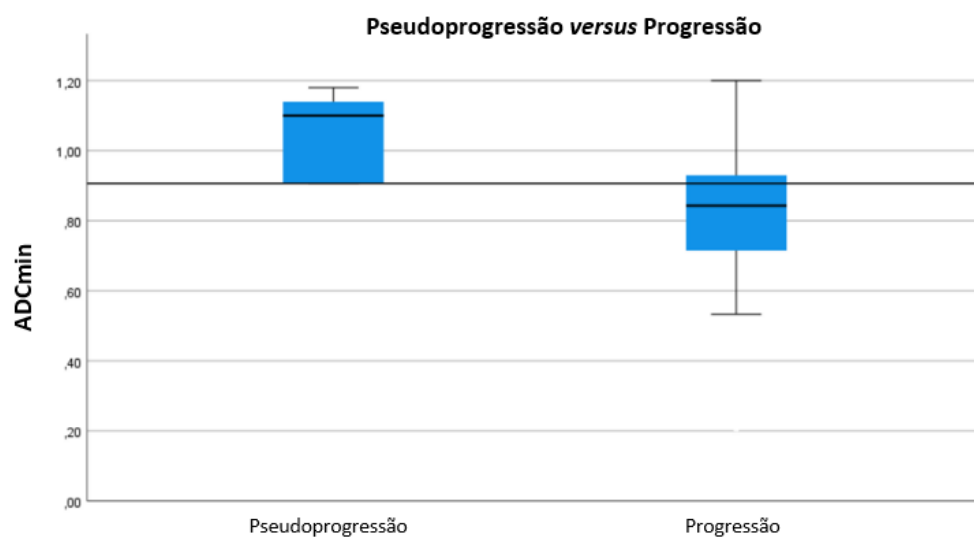


Figura 26- Diagrama de caixa relativo à distribuição da métrica ADCmin onde é possível visualizar o valor de cut-off de $0,907 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ que permite diferenciar entre os grupos de progressão e pseudoprogessão com 83,3% de sensibilidade, 69,8 % de especificidade e 81,7% de exatidão.

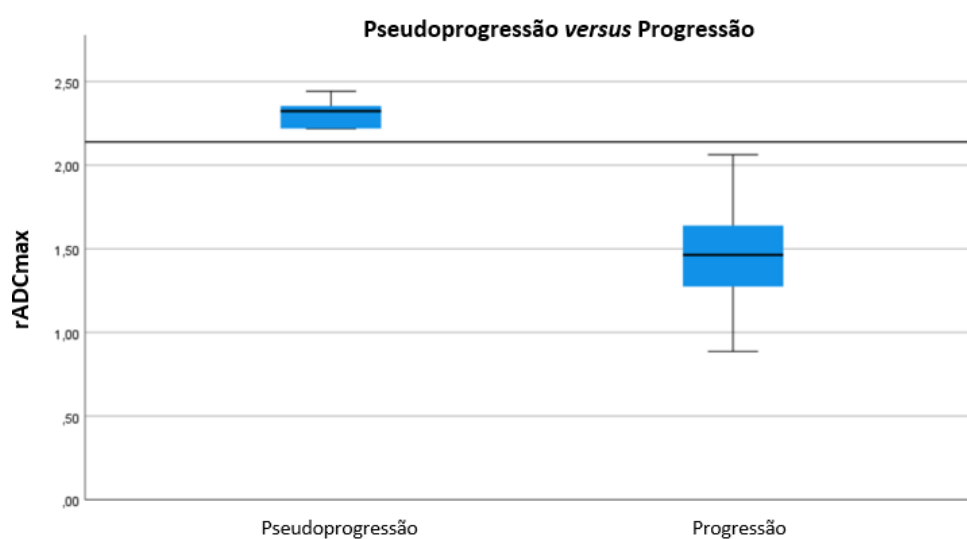


Figura 27- Diagrama de caixa relativo à distribuição da métrica rADCmax onde é possível visualizar o valor de cut-off de $2,141 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ que permite diferenciar entre os grupos de progressão e pseudoprogessão com 83,3% de sensibilidade, 100% de especificidade e 85,4% de exatidão.

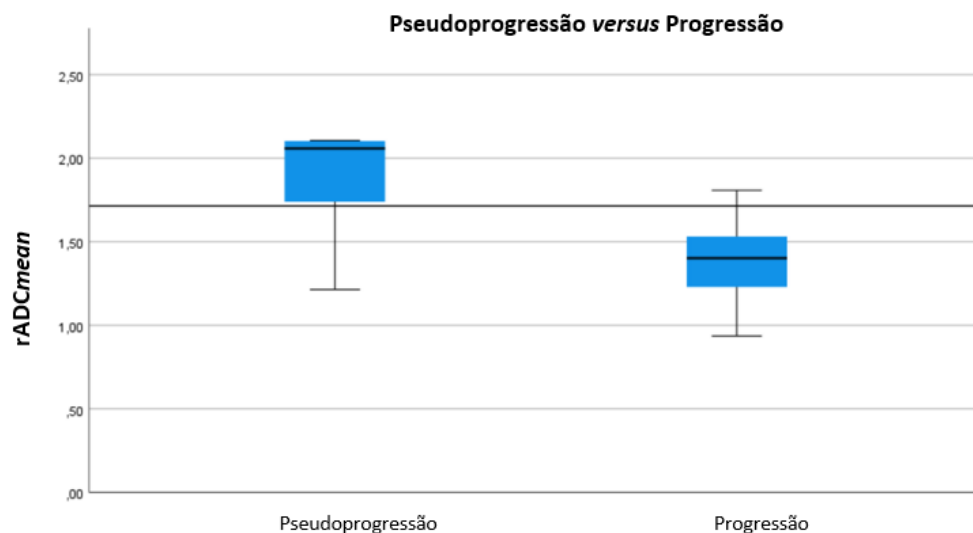


Figura 28- Diagrama de caixa relativo à distribuição da métrica rADCmean onde é possível visualizar o valor de cut-off de $1,715 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ que permite diferenciar entre os grupos de progressão e pseudoprogessão com 83,3% de sensibilidade, 97,7 % de especificidade e 85,1% de exatidão.

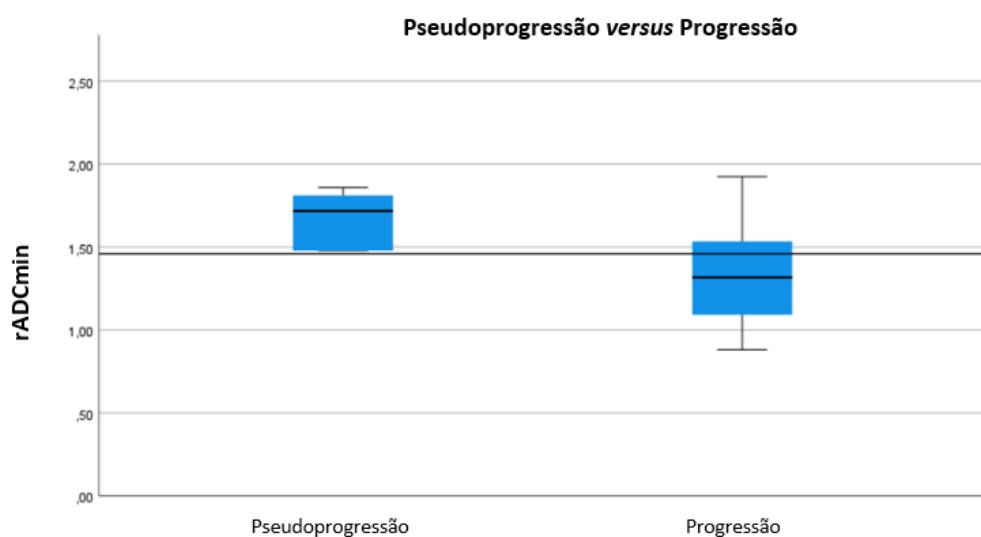


Figura 29- Diagrama de caixa relativo à distribuição da métrica rADCmin onde é possível visualizar o valor de cut-off de $1,461 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ que permite diferenciar entre os grupos de progressão e pseudoprogessão com 83,3% de sensibilidade, 67,4 % de especificidade e 81,4% de exatidão.

4. Discussão

Nos pacientes com GBM, é importante diferenciar a TP da PsP após o tratamento oncológico, de modo a escolher o tratamento adequado e prever o prognóstico. A indiferenciação entre TP e PsP apresenta consequências diretas na prática clínica, pois pode levar à suspensão prematura da TMZ adjuvante ou sobrestimar a eficácia de uma terapia de segunda linha (3,10,21,38,78).

No presente estudo, verificou-se que os pacientes com TP apresentaram restrição à difusão de água e valores diminuídos de ADC. Assim, verifica-se que as métricas de ADC (máximo, médio, mínimo, rácio máximo, rácio médio e rácio mínimo) no grupo de TP são significativamente menores do que no grupo de PsP. Estes resultados eram expectáveis uma vez que o mapa de ADC correlaciona-se negativamente com a celularidade dos tumores cerebrais, assim a proliferação de células tumorais apresentará restrição à difusão de água e valores diminuídos de ADC, enquanto que os valores superiores apresentados pela PsP dizem respeito à inflamação vasodilatação, necrose fibrinóide e dano das células endoteliais dos vasos cerebrais normais, provocados pelo tratamento oncológico (9,15,34,91,94,104,105). Todas as métricas apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de TP e de PsP, com a exceção do $rADC_{min}$, não tendo sido encontrada nenhuma justificação para este resultado.

É possível verificar que a SB apresenta valores significativamente diferentes das lesões de TP e PsP. Estes valores inferiores de ADC da SB podem ser justificados pelas diferenças na composição e organização dos tecidos. Uma vez que a SB consiste principalmente em fibras de mielina, que são estruturas altamente organizadas e densas, levando a que esta organização tecidular limite a livre difusão das moléculas de água, resultando num ADC mais baixo. Além disso, a SB também possui uma alta densidade de axónios, células gliais e outros componentes celulares, o que contribui para a restrição da difusão da água (59,74). No presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas entre grupos nas métricas de ADC na SB contralateral de aparência saudável, tal como expectável.

Além disso, as três ROIs delineadas na lesão não apresentaram diferenças significativas entre elas para as métricas de ADC_{max} , ADC_{mean} e ADC_{min} , em ambos os grupos. Em relação à SB contralateral de aparência saudável, todas as métricas de ADC no grupo TP e o ADC_{max} e ADC_{mean} no grupo de PsP não apresentaram diferenças significativas entre as três ROI. Estes resultados levam a crer que o método de delineação das ROI foi semelhante, isto é, que os critérios estabelecidos para a marcação das ROIs permitem desprezar as limitações provocadas pela dependência do operador. No entanto, o ADC_{min} da SB do grupo de PsP

apresentou diferenças significativas entre as três ROIs. Sendo a marcação das ROIs um processo dependente do operador, por vezes pode ocorrer algum viés. Além do mais, na estação de trabalho utilizada (*Sectra*) não é possível criar um *template* de ROI pelo que por vezes não se consegue obter ROI com tamanhos idênticos ou devidamente centrados entre as diferentes imagens (b_0 s/mm², b_{1000} s/mm² e mapa de ADC) o que pode levar a alterações nos resultados.

De modo a determinar o desempenho diagnóstico das métricas em estudo, realizaram-se as curvas ROC. As métricas com maior capacidade para diferenciar entre TP e PsP foram o ADCmax (*cut-off*= $1,822 \times 10^{-3}$ mm²/s), e o rADCmax (*cut-off*= 2,14) uma vez que apresentam maior AUC (88,8% e 90,7%, respetivamente), sensibilidade (83,3%), especificidade (100%) e exatidão (85,4%). O ADCmax é uma medida simples de interpretar que representa o valor mais alto de difusão da água numa ROI. Em áreas de TP, a celularidade é geralmente alta, o que leva a uma difusão de água mais restrita e, consequentemente, a valores ADC mais baixos. O ADCmax é sensível a essas áreas de difusão restrita, tornando-o útil para identificar regiões de TP. O ADCmax é mais propenso a mostrar mudanças abruptas do que o ADCmean, que é uma média de todos os valores de difusão numa região, sendo uma representação mais geral do tecido. O valor de ADCmean (*cut-off*= $1,215 \times 10^{-3}$ mm²/s) apresentou 83,3% de sensibilidade, 88,4% de especificidade e 84% de exatidão, enquanto o rADCmean (*cut-off*= 1,715) apresentou 83,3% de sensibilidade, 97,7% de especificidade e 85,1% de exatidão. O ADCmean pode camuflar variações significativas nos valores de difusão, tornando-o menos sensível a regiões de difusão restrita associadas à TP. Além disso, oculta informações sobre a heterogeneidade dos tecidos. Por outro lado, as métricas ADCmin (*cut-off*= $0,907 \times 10^{-3}$ mm²/s) e rADCmin (*cut-off*=1,461) são as menos eficazes. Com base nos testes estatísticos realizados, era expectável o menor desempenho das métricas de ADC min e rADC min uma vez que foram encontradas diferenças significativas na marcação das 3 ROIs no grupo de PsP.

A análise da literatura relativa à utilização da imagem DWI para a diferenciação entre TP e PsP, após o tratamento oncológico, permite verificar que não existe consistência nos resultados apresentados por diversos autores (1,9,41,93,100,101,107–110). Verifica-se que os estudos realizados para diferenciar a TP da PsP, após o tratamento oncológico, utilizam diferentes métricas de ADC com grandes variabilidades no desempenho diagnóstico. Nesses estudos, a métrica de ADC médio apresenta sensibilidade entre 60 a 100% e especificidade entre 63 a 100% (9,41,93,100,101). Por outro lado, num estudo de Kim JY et al o ADC mínimo apresentou

uma sensibilidade de 71,4% e especificidade de 57,7% (110). Já a análise do quinto percentil apresentou uma sensibilidade de 67 a 90% e uma especificidade de 73,33 a 90% (1,107,108). Esta inconsistência na literatura motivou o presente trabalho que pretende investigar a importância da DWI na avaliação da resposta terapêutica do GBM, através da avaliação da performance diagnóstica das métricas de ADC.

Van Dijken et al. conduziram uma meta-análise em que avaliaram a capacidade das técnicas avançadas de RM (PWI, MRS e DWI) para distinguir entre TP e PsP. Esta meta-análise incluiu 35 estudos com 1174 pacientes e permitiu concluir que as técnicas avançadas de RM apresentam uma exatidão diagnóstica superior do que a RM convencional (cinco estudos, 166 doentes). Entre as técnicas avançadas, verificou-se que a MRS (nove estudos, 203 doentes) apresentou a maior exatidão diagnóstica com 91% de sensibilidade e 95% de especificidade, seguida da PWI (DSC- 18 estudos, 708 doentes; DCE- cinco estudos, 207 doentes; ASL- dois estudos, 102 doentes). Os valores de ADC derivados da imagem de difusão (sete estudos, 204 doentes) mostraram menor precisão diagnóstica, no entanto a DWI é a técnica mais disponível na prática clínica (111). Nesse contexto, *Hygino et al.* concluíram que a DWI não providencia informações suficientes para o diagnóstico diferencial entre TP e PsP (112). Ainda, outro estudo demonstrou que o valor de ADC não permitiu a diferenciação confiável de GBM recorrente e PsP, com ambos os grupos apresentando valores de ADC diminuídos devido a necrose, hemorragia intralesional ou formação de fibrose (21).

Em contraste, no estudo de *Song et al.* a análise do quinto percentil do histograma de ADC cumulativo mostrou-se um parâmetro promissor para a identificação da verdadeira progressão em pacientes com GBM, enquanto o valor médio de ADC apresentou um papel limitado. Contudo, mais estudos com coortes maiores são necessários para validar os resultados (1). Além disso, no estudo de *Kazda et al.* através da métrica de ADC médio, foi possível distinguir entre PsP de TP com um valor de *cut-off* de $1.313 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (98.3% de sensibilidade e 100% de especificidade) (101). Segundo *Bulik et al.* o valor de *cut-off* de $1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ permite obter uma sensibilidade e especificidade de 100%. Esta alta sensibilidade e especificidade podem estar relacionadas com o tamanho reduzido da amostra (n=24) (100). Também um estudo desenvolvido por *Feng et al.* verificou que os valores de ADC e rADC no grupo de TP foram inferiores aos valores apresentados no grupo de PsP (85). Estes estudos apresentam resultados que vão de encontro aos resultados apresentados no estudo atual: as métricas de

ADC permitem distinguir entre TP e PsP sendo que os grupos de TP apresentam valores menores de ADC do que o grupo de PsP (85,100,101).

A variabilidade da sensibilidade e especificidade para a mesma métrica entre os diferentes estudos e o atual, pode ser explicada pela heterogeneidade de intensidade de sinal que é provocada pela heterogeneidade no tecido tumoral (isquemia, infecção, inflamação, gliose, necrose ou proliferação vascular) ou devido às diferenças entre antenas, intensidades de campo e parâmetros de sequência usados na aquisição imagens de RM entre os diferentes estudos (93).

O presente estudo utilizou um equipamento 3T (Achieva TX Multi Transmit technology, Philips Healthcare, Netherlands) e uma antena de crânio de 32 canais. A maioria dos estudos utilizam um ou dois equipamentos de 3T de campo magnético (1,41,100,101,107,108), enquanto outros utilizam no mesmo estudo equipamentos de 1.5T e 3T (9,93,109). Relativamente à antena utilizada, *Song et al*, *Lee et al*, *Chu et al* e *Yoo et al* utilizaram uma antena de crânio de oito canais (1,41,107,108). A utilização destas antenas com apenas oito canais em estudos prévios, pode ser justificada pelo facto de os artigos mencionados terem sido publicados em 2015 ou anteriormente. Estas diferenças tornam a comparação entre estudos difícil, apesar de serem utilizados os mesmos valores de b (b_0 s/mm² e b_{1000} s/mm²). Além disso, encontraram-se discrepâncias nos parâmetros de aquisição, nomeadamente nos valores TR e TE. O estudo atual utilizou um TR=4778 ms e um TE=80 ms enquanto que *Song et al* e *Lee et al* apresentaram TR= 6900–10000 ms e TE= 55–70 ms (1,41). Já *Bulik et al* e *Kazda et al* apresentaram como valores de TR e TE 6000 ms e 100 ms, respetivamente (100,101). Com o incremento do TE e TR menor, a RSR diminui, o que naturalmente poderá afetar a DWI e por sua vez o valor de ADC.

Adicionalmente, diferenças na colocação das ROI podem conduzir a discrepâncias. A colocação das ROI é realizada com base numa seção representativa da porção com realce de contraste após o tratamento. Contudo, esta porção com realce de contraste pode ser composta por uma ampla gama de características histológicas (tecido cerebral normal, necrose e componente tumoral recorrente altamente celulares), deste modo, o ADC pode variar numa porção de realce, consoante a região medida (85,107). Além do mais, existem diferentes métodos para a marcação das ROI. A grande maioria dos estudos realizou o co-registo de imagem entre as imagens T1W com contraste e os mapas de ADC (1,9,41,93,106,109). Outros autores marcaram as 2D-ROI nas lesões realçadas (previamente determinadas ou recém aparecidas) nas imagens T1W com contraste, sendo as ROIs diretamente transferidas para os mapas de ADC (com

exclusão de áreas de necrose, quisto ou macrovasos não tumorais evidentes nas imagens T1W com contraste) (1,41). Ainda, outros autores apenas procederam à análise da secção com diâmetro máximo da lesão com realce de contraste (com exclusão de áreas de necrose, quistos ou macrovasos não tumorais evidentes nas imagens T1W com contraste) (9,93,109). Adicionalmente, alguns estudos incluem ainda a marcação de ROI na SB contralateral de aparência saudável para referência (85,109). No presente estudo, a estação de trabalho utilizada não permitiu o co-registo de imagem entre as imagens T1W com contraste e os mapas de ADC, nem a transferência das ROIs da imagem T1W com contraste para as imagens DWI e os mapas de ADC. Para o delineamento das ROIs posicionou-se a ferramenta “mira” na lesão identificada na imagem T1W com contraste e verificou-se se correspondia à lesão pretendida nas restantes imagens (b_0 s/mm², b_{1000} s/mm² e mapa de ADC) e de seguida realizou-se a marcação (com exclusão de áreas de necrose, quistos ou macrovasos não tumorais evidentes nas imagens T1W com contraste). Foram ainda delineadas ROIs na SB do hemisfério contralateral à lesão para referência.

Para além das limitações intrínsecas de qualquer estudo retrospectivo, outras limitações devem ser mencionadas. Primeiro, o pequeno número de pacientes incluídos na amostra, já que apenas se estudaram 49 doentes, dos quais 43 apresentaram TP e 6 apresentaram PsP. Apesar do pequeno número de doentes (especialmente no grupo de PsP), pode-se considerar que amostra utilizada foi suficiente para inferir o papel das métricas de ADC no propósito em estudo. Além do mais, é necessário ter em consideração que a patologia em conta é extremamente agressiva e invasiva, com uma sobrevida muito reduzida, sendo a TP quase inevitável (18,21–23). Deste modo, é natural a existência de poucos casos de PsP. No entanto, devem ser realizados mais estudos com uma amostra superior de doentes (principalmente no grupo de PsP) para uma melhor consolidação dos resultados. Em segundo lugar, a complexa categorização e diferenciação de TP/PsP. Apesar de existirem critérios estabelecidos para esta distinção, ainda é difícil e demorado estabelecer uma diferenciação sendo necessária uma evolução dos padrões e critérios a utilizar para uma diferenciação mais fácil. Em terceiro, a subjetividade e dependência do operador para a categorização de TP e PsP. De modo a contornar este desafio, foi realizada uma análise imagiológica e clínica pormenorizada, nomeadamente a análise das imagens de todos os exames de RM de follow-up realizados pelo doente, leitura dos relatórios dos exames disponíveis, verificação do tratamento utilizado e se houve alguma alteração na terapêutica e análise da informação clínica das consultas realizadas pelas especialidades em

que o paciente está inserido. Em quarto, tanto a PsP como a TP podem coexistir no mesmo paciente ao mesmo tempo em diferentes áreas do tumor, sendo necessário mais investigação de modo a determinar como esses casos podem ser mais bem diagnosticados e tratados (109). A quinta limitação é a difícil comparação entre estudos, dado que são utilizados diferentes parâmetros de aquisição, equipamentos e pacientes. Deve-se adotar a padronização dos protocolos de RM para a otimização dos resultados em estudos multicêntricos (45). A sexta dificuldade diz respeito à delimitação das ROIs. Apesar da utilização dos critérios definidos para a delimitação das ROIs na lesão e na SB contralateral de aparência saudável, existe sempre risco de viés devido à dependência do operador neste processo. A estação de trabalho utilizada, Sectra, não permitiu “copiar” e “colar” as ROIs nem realizar o co-registo entre as imagens T1W com contraste e os mapas de ADC. Foi então necessário recorrer à ferramenta “mira” de modo a obter a mesma região, nos mesmos cortes nas diferentes imagens, desenhando-se as ROI, com base no centro da “mira”. O facto de não ser possível “copiar” as ROIs pode levar à incorreta colocação ou tamanho inadequado das mesmas, podendo incluir edema perilesional, radionecrose ou grandes vasos, acarretando alterações nos resultados. Apesar desta limitação, os resultados do nosso estudo levam a crer que essas áreas que potencialmente poderão causar viés nos valores de ADC, terão sido evitadas. Para superar este problema poder-se-á realizar uma análise inter-observador, e utilizar uma estação de trabalho com ferramentas que permitem criar um *template* de ROI ou o co-registo das imagens. A sétima e última limitação deve-se à inclusão na ROI de apenas a porção realçada da lesão, não tendo sido avaliado o efeito lesão sem realce.

5. Conclusão

A realização deste trabalho de investigação permitiu alargar o conhecimento sobre a técnica de difusão, a sua aplicação no estudo do glioblastoma e o seu potencial papel na distinção entre TP e PsP através da avaliação da performance das métricas de ADC. Com isto, foi possível chegar às seguintes conclusões:

- Sendo o GBM o tumor cerebral primário mais frequente e agressivo nos adultos, o estudo e a discussão científica desta temática é pertinente para a sociedade em geral;
- A PsP é um fenómeno com enorme relevância no prognóstico e follow up dos doentes com GBM. Importa esclarecer melhor a sua etiologia, estudar melhor a sua incidência e identificar critérios mais fiáveis e reproduzíveis e exames mais precoces e eficazes para o seu diagnóstico, de modo a poder tratar da melhor forma os doentes com GBM. Esta otimização diagnóstica e terapêutica será no futuro, sem dúvida, da maior importância para o prolongamento da sobrevivência destes doentes e para a melhoria da sua qualidade de vida. Para isso é imprescindível o uso de técnicas avançadas de imagem radiológica, biomarcadores de imagem, uma homogeneização de critérios bem como a realização de estudos prospetivos com amostras maiores de doentes de modo a melhor clarificar estes aspetos;
- A difusão é uma técnica avançada de imagem por RM não invasiva, disponível, importante e confiável na distinção entre TP e PsP no contexto pós-terapêutico através de uma avaliação quantitativa e qualitativa;
- As métricas de ADC analisadas têm potencial para distinguir entre TP e PsP com as métricas ADCmax (*cut-off* = $1,822 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) e rADCmax (*cut-off* = 2,14) a apresentarem as maiores *performances*, uma vez que apresentam maior AUC (88,8% e 90,7%, respetivamente), sensibilidade (83,3%), especificidade (100%) e exatidão (85,4%);
- A metodologia de definição da ROI aparenta ser um fator decisivo e com grande influência nos valores de ADC obtidos;

No entanto, são necessários estudos prospetivos adicionais que incluam amostras maiores e em diferentes cenários clínicos para validar e aprimorar os nossos achados. Sugere-se que se façam mais estudos com a inclusão da informação do estado de metilação MGMT e a sua relação com a sobrevivência.

Referências Bibliográficas

1. Song YS, Choi SH, Park CK, Yi KS, Lee WJ, Yun TJ, et al. True progression versus pseudoprogression in the treatment of glioblastomas: A comparison study of normalized cerebral blood volume and apparent diffusion coefficient by histogram analysis. *Korean J Radiol.* 2013;14(4):662–72.
2. Barajas RF, Phillips JJ, Parvataneni R, Molinaro A, Essock-burns E, Bourne G, et al. Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naïve glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR Imaging. *Neuro Oncol.* 2012;14(7):942–54.
3. Zikou A, Sioka C, Alexiou GA, Fotopoulos A, Voulgaris S, Argyropoulou MI. Radiation necrosis, pseudoprogression, pseudoresponse, and tumor recurrence: Imaging challenges for the evaluation of treated gliomas. *Contrast Media Mol Imaging.* 2018;2018.
4. Parvez K, Parvez A, Zadeh G. The diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence. *Int J Mol Sci.* 2014;15(7):11832–46.
5. Fèvre C Le, Constans JM, 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.* 2021;159(June 2020).
6. Chukwueke UN, Wen PY. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS Oncol.* 2019;8(1):CNS28.
7. Raimbault A, Cazals X, Lauvin MA, Destrieux C, Chapet S, Cottier JP. Radionecrosis of malignant glioma and cerebral metastasis: A diagnostic challenge in MRI. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2014;95(10):985–1000. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.06.013>
8. Abbasi AW, Westerlaan HE, Holtman GA, Aden KM, Laar PJ van, Hoorn A van der. Incidence of Tumour Progression and Pseudoprogression in High-Grade Gliomas: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Neuroradiol.* 2018;28(3):401–11.
9. Prager AJ, Martinez N, Beal K, Omuro A, Zhang Z, Young RJ. Diffusion and Perfusion MRI to Differentiate Treatment-Related Changes Including Pseudoprogression from Recurrent Tumors in High-Grade Gliomas with Histopathologic Evidence. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(5):877–85.

10. Liu ZC, Yan LF, Hu YC, Sun YZ, Tian Q, Nan HY, et al. Combination of IVIM-DWI and 3D-ASL for differentiating true progression from pseudoprogression of Glioblastoma multiforme after concurrent chemoradiotherapy: Study protocol of a prospective diagnostic trial. *BMC Med Imaging*. 2017;17(1):1–7.
11. Sidibe I, Tensaouti F, Roques M, Cohen-Jonathan-moyal E, Laprie A. Pseudoprogression in Glioblastoma: Role of Metabolic and Functional MRI-Systematic Review. *Biomedicines*. 2022;10(2).
12. Gahramanov S, Muldoon LL, Varallyay CG, Li X, Kraemer DF, Fu R, et al. Pseudoprogression of glioblastoma after chemo- and radiation therapy: Diagnosis by using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging with ferumoxytol versus gadoteridol and correlation with survival. *Radiology*. 2013;266(3):842–52.
13. Lombardi G, Spimpolo A, Berti S, Campi C, Anglani MG, Simeone R, et al. PET / MR in recurrent glioblastoma patients treated ADC for response with regorafenib : [18 F] FET and DWI- – assessment and survival prediction. 2022;1–14.
14. Ogura A, Hatano I, Osakabe K, Yamaguchi N, Koyama D, Watanabe H. Importance of fractional b value for calculating apparent diffusion coefficient in DWI. *Am J Roentgenol*. 2016;207(6):1239–43.
15. Bernstock JD, Gary SE, Klinger N, Valdes PA, Ibn Essayed W, Olsen HE, et al. Standard clinical approaches and emerging modalities for glioblastoma imaging. *Neuro-Oncology Adv*. 2022;4(1):1–19.
16. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: A state of the science review. *Neuro Oncol*. 2014;16(7):896–913.
17. Śledzińska P, Bebyn MG, Furtak J, Kowalewski J, Lewandowska MA. Prognostic and predictive biomarkers in gliomas. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19).
18. McAleenan A, C K, F S, A K, HY C, S D, et al. Prognostic value of test(s) for O6-methylguanine–DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation for predicting overall survival in people with glioblastoma treated with temozolomide (Review). *Cochrane Library*; 2021. 1–195 p.
19. Lee J, Wang N, Turk S, Mohammed S, Lobo R, Kim J, et al. Discriminating pseudoprogression and true progression in diffuse infiltrating glioma using multi-parametric MRI data through deep learning. *Sci Rep [Internet]*. 2020;1–10. Available

from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77389-0>

20. Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathol.* 2022;32(4):1–12.
21. Eisenhut F, Engelhorn T, Arinrad S, Brandner S, Coras R, Putz F, et al. A Comparison of Single-and Multiparametric MRI Models for Differentiation of Recurrent Glioblastoma from Treatment-Related Change1. Eisenhut F, Engelhorn T, Arinrad S, Brandner S, Coras R, Putz F, et al. A Comparison of Single-and Multiparametric MRI Mode. *Diagnostics.* 2021;1–16.
22. Choi HJ, Choi SH, You S-H, Yoo R-E, Kang KM, Yun TJ, et al. MGMT Promoter Methylation Status in Initial and Recurrent Glioblastoma: Correlation Study with DWI and PWI Features. *Am J Neuroradiol.* 2021;853–60.
23. Tamimi A, Juweid M. Glioblastoma. VleeSchouwer S De, editor. Condon Publications; 2017. 1–452 p.
24. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics.* 2017;14(2):307–20.
25. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(10):1985–96.
26. 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.* 2020;70(4):299–312.
27. Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. In: *Handbook of Clinical Neurology.* 2016. p. 381–97.
28. Khandwala K, Mubarak F, Minhas K. The many faces of glioblastoma: Pictorial review of atypical imaging features. *Neuroradiol J.* 2021;34(1):33–41.
29. Lieberman F. Glioblastoma update: Molecular biology, diagnosis, treatment, response assessment, and translational clinical trials. *F1000Research.* 2017;6:1–8.
30. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2402–9.
31. Thakkar JP, Peruzzi PP, Prabhu VC. Glioblastoma Multiforme [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Glioblastoma-Multiforme>
32. Gonçalves FG, Chawla S, Mohan S. Emerging MRI Techniques to Redefine Treatment

- Response in Patients With Glioblastoma. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(4):978–97.
33. 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*. 2021;18(3):170–86.
 34. 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*. 2017;6(4):1–12.
 35. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol*. 2008;453–61.
 36. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2192–7.
 37. Ellingson BM, Chung C, Pope WB, Boxerman JL, Kaufmann TJ. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J Neurooncol*. 2017;134(3):495–504.
 38. Akbari H, Rathore S, Bakas S, Nasrallah MP, Shukla G, Mamourian E, et al. Histopathology-validated machine learning radiographic biomarker for noninvasive discrimination between true progression and pseudo-progression in glioblastoma. *Cancer*. 2020;126(11):2625–36.
 39. Le Fèvre C, Lhermitte B, Ahle G, Chambrelant I, Cebula H, Antoni D, et al. Pseudoprogression versus true progression in glioblastoma patients: A multiapproach literature review: Part 1 – Molecular, morphological and clinical features. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;1–16.
 40. Kucharczyk MJ, Parpia S, Whitton A, Greenspoon JN. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma. *Neuro-Oncology Pract*. 2017;4(2):128–34.
 41. Lee WJ, Choi SH, Park CK, Yi KS, Kim TM, Lee SH, et al. Diffusion-weighted MR Imaging for the Differentiation of True Progression from Pseudoprogression Following Concomitant Radiotherapy with Temozolomide in Patients with Newly Diagnosed High-grade Gliomas. *Acad Radiol* [Internet]. 2012;19(11):1353–61. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2012.06.011>

42. Gatto L, Franceschi E, Tosoni A, Di Nunno V, Tonon C, Lodi R, et al. Beyond Imaging and Genetic Signature in Glioblastoma: Radiogenomic Holistic Approach in Neuro-Oncology. *Biomedicines*. 2022;1–27.
43. Tanaka S, Louis DN, Curry WT, Batchelor TT, Dietrich J. Diagnostic and therapeutic avenues for glioblastoma: No longer a dead end? *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2013;10(1):14–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.204>
44. Fathi Kazerooni A, Bakas S, Saligheh Rad H, Davatzikos C. Imaging signatures of glioblastoma molecular characteristics: A radiogenomics review. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(1):54–69.
45. 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*. 2015;17(9):1188–98.
46. Ma R, Taphoorn MJB, Plaha P. Advances in the management of glioblastoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;1–9.
47. Gokden M. If it is Not a Glioblastoma, Then what is it? A Differential Diagnostic Review. *Adv Anat Pathol*. 2017;00:1–13.
48. Henssen D, Meijer F, Verburg FA, Smits M. Challenges and opportunities for advanced neuroimaging of glioblastoma. *Br J Radiol*. 2022;1–19.
49. Hyare H, Thust S, Rees J. Advanced MRI Techniques in the Monitoring of Treatment of Gliomas. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;(1–15).
50. Overcast WB, Davis KM, Ho CY, Hutchins GD, Green MA, Graner BD, et al. Advanced imaging techniques for neuro-oncologic tumor diagnosis, with an emphasis on PET-MRI imaging of malignant brain tumors. *Neuro Oncol*. 2021;1–15.
51. Li Y, Ma Y, Wu Z, Xie R, Zeng F, Cai H, et al. Advanced Imaging Techniques for Differentiating Pseudoprogression and Tumor Recurrence After Immunotherapy for Glioblastoma. *Front Immunol*. 2021;1–11.
52. Sawlani V, Patel MD, Davies N, Flinham 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*. 2020;11(1):1–19.
53. Johansen-Berg H, Behrens TEJ. *Diffusion MRI*. First edit. London: Elsevier Inc; 2009. 1–490 p.

54. Jensen JH, Helpern JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed*. 2010;23(7):698–710.
55. Dietrich O, Biffar A, Baur-Melnyk A, Reiser MF. Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. *Eur J Radiol* [Internet]. 2010;76(3):314–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.02.018>
56. Chilla GS, Tan CH, Xu C, Poh CL. Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its recent trend—a survey. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 2015;5(3):407–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26029644> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4426106>
57. Moritani T, Ekholm S, Westesson P-L, Hiwatashi A, Guzman RR de, Zhong J. *Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain*. 1st ed. Springer Berlin, Heidelberg; 2005. XIV, 229.
58. Grover VPB, Tognarelli JM, Crossey MME, Cox IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJW. *Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians*. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2015;5(3):246–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2015.08.001>
59. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology*. 2000;331–45.
60. Neil JJ. Diffusion imaging concepts for clinicians. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(1):1–7.
61. Provenzale JM, Mukundan S, Barboriak DP. Diffusion-weighted and Perfusion MR Imaging for Brain Tumor Characterization and Assessment of Treatment Response. *Radiology*. 2006;239(3):632–49.
62. Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology Insight: Water diffusion MRI – A potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(4):220–33.
63. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: Applications and challenges in oncology. *Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1622–35.
64. Mori S, Barker PB. *Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Its Principle and Applications*. *Anat Rec*. 1999;102–9.
65. Jones DK. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex*. 2008;44(8):936–52.
66. Rosenkrantz AB, Padhani AR, Chenevert TL, Koh DM, De Keyser F, Taouli B, et al. *Body*

- diffusion kurtosis imaging: Basic principles, applications, and considerations for clinical practice. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(5):1190–202.
67. Mannelli L, Nougaret S, Vargas HA, Do RKG. Advances in Diffusion-Weighted Imaging. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2015;53(3):569–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2015.01.002>
 68. Moulin K, Aliotta E, Ennis DB. Effect of flow-encoding strength on intravoxel incoherent motion in the liver. *Magn Reson Med*. 2019;81(3):1521–33.
 69. Turner R, Bihan D Le, Maier J, Vavrek R, Hedges K, Pekar J. Echo-Planar Imaging of Intravoxel Incoherent Motion. *Radiology*. 1990;407–14.
 70. Gore JC, Manning HC, Quarles CC, Waddell KW, Yankeelov TE. Magnetic resonance in the era of molecular imaging of cancer. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2011;29(5):587–600. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2011.02.003>
 71. Mulkern R V, Zengingonul HP, Robertson RL, Bogner P, Zou KH, Gudbjartsson H, et al. Multi-component Apparent Diffusion Coefficients in Human Brain. *NMR Biomed*. 1999;12:51–62.
 72. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: Theory, experimental design and data analysis – A technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7–8):456–67.
 73. Jones DK. Diffusion MRI: theory, methods, and applications. [Internet]. Oxford University Press; 2011. Available from: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780195369779.001.0001/med-9780195369779>
 74. Bihan D Le, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR Imaging: Clinical Applications. *Am Roentgen Ray Soc* [Internet]. 1992;591–9. Available from: <http://www.ajronline.org/content/159/3/591.short>
 75. Benjamin P, Khan F, Mackinnon AD. The use of diffusion weighted imaging to evaluate pathology outside the brain parenchyma in neuroimaging studies. *Br J Radiol*. 2017;1–9.
 76. Dmytriw AA, Sawlani V, Shankar J. Diffusion-Weighted Imaging of the Brain: Beyond Stroke. *Can Assoc Radiol J*. 2017;68(2):131–46.
 77. Linhares P, Carvalho B, Figueiredo R, Reis RM, Vaz R. Early pseudoprogression following chemoradiotherapy in glioblastoma patients: The value of RANO evaluation. *J Oncol*. 2013;2013:1–9.
 78. Balaña C, Capellades J, Pineda E, Estival A, Puig J, Domenech S, et al. Pseudoprogression

- as an adverse event of glioblastoma therapy. *Cancer Med.* 2017;6(12):2858–66.
79. Yoo RE, Choi SH. Recent application of advanced MR imaging to predict pseudoprogression in high-grade glioma patients. *Magn Reson Med Sci.* 2016;15(2):165–77.
 80. Tsakiris C, Siempis T, Alexiou GA, Zikou A, Sioka C, Voulgaris S, et al. Differentiation Between True Tumor Progression of Glioblastoma and Pseudoprogression Using Diffusion-Weighted Imaging and Perfusion-Weighted Imaging: Systematic Review and Meta-analysis. *World Neurosurg* [Internet]. 2020;144:e100–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.07.218>
 81. Pouleau HB, Sadeghi N, Balériaux D, Mélot C, De Witte O, Lefranc F. High levels of cellular proliferation predict pseudoprogression in glioblastoma patients. *Int J Oncol.* 2012;40(4):923–8.
 82. Baine M, Burr J, Du Q, Zhang C, Liang X, Krajewski L, et al. The potential use of radiomics with pre-radiation therapy mr imaging in predicting risk of pseudoprogression in glioblastoma patients. *J Imaging.* 2021;1–13.
 83. Soike MH, McTyre ER, Shah N, Puchalski RB, Holmes JA, Paulsson AK, et al. Glioblastoma radiomics: can genomic and molecular characteristics correlate with imaging response patterns? *Neuroradiology.* 2018;60(10):1043–51.
 84. Yang I, Aghi MK. New advances that enable identification of glioblastoma recurrence. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2009;6(11):648–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.150>
 85. Feng A, Yuan P, Huang T, Li L, Lyu J. Distinguishing Tumor Recurrence From Radiation Necrosis in Treated Glioblastoma Using Multiparametric MRI. *Acad Radiol.* 2022;29(9):1320–31.
 86. Santo G, Laudicella R, Linguanti F, Nappi AG, Abenavoli E, Vergura V, et al. The Utility of Conventional Amino Acid PET Radiotracers in the Evaluation of Glioma Recurrence Also in Comparison with MRI. *Diagnostics.* 2022;1–24.
 87. Campos B, Olsen LR, Urup T, Poulsen HS. A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. *Oncogene* [Internet]. 2016;1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2016.85>
 88. 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;123(1):141–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-015-1774-5>
89. Gatto L, Franceschi E, Di Nunno V, Tosoni A, Lodi R, Brandes AA. Liquid Biopsy in Glioblastoma Management: From Current Research to Future Perspectives. *Oncologist*. 2021;26(10):865–78.
 90. Hu X, Wong KK, Young GS, Guo L, Wong ST. Support vector machine multiparametric MRI identification of pseudoprogression from tumor recurrence in patients with resected glioblastoma. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(2):296–305.
 91. Leite C da C, Castillo M. Diffusion Weighted and Diffusion Tensor Imaging. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2016. 1–270 p.
 92. Sun YZ, Yan LF, Han Y, Nan HY, Xiao G, Tian Q, et al. Differentiation of Pseudoprogression from True Progression in Glioblastoma Patients after Standard Treatment: A Machine Learning Strategy Combined with Radiomics Features from T1-weighted Contrast-enhanced Imaging. *BMC Med Imaging* [Internet]. 2021;1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12880-020-00545-5>
 93. Werner JM, Stoffels G, Lichtenstein T, Borggrefe J, Lohmann P, Ceccon G, et al. Differentiation of treatment-related changes from tumour progression: a direct comparison between dynamic FET PET and ADC values obtained from DWI MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(9):1889–901.
 94. Yu Y, Ma Y, Sun M, Jiang W, Yuan T, Tong D. Meta-analysis of the diagnostic performance of diffusion magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient measurements for differentiating glioma recurrence from pseudoprogression. *Medecine* [Internet]. 2020;1–7. Available from: <http://www.mitpressjournals.org/loi/qjec>
 95. Ceccon G, Lohmann P, Werner JM, Tscherpel C, Dunkl V, Stoffels G, et al. Early Treatment Response Assessment Using 18F-FET PET Compared with Contrast-Enhanced MRI in Glioma Patients After Adjuvant Temozolomide Chemotherapy. *J Nucl Med*. 2021;62(7):918–25.
 96. Winter SF, Vaio EJ, Muzikansky A, Martinez-Lage M, Bussière MR, Shih HA, et al. Defining Treatment-Related Adverse Effects in Patients with Glioma: Distinctive Features of Pseudoprogression and Treatment-Induced Necrosis. *Oncologist*. 2020;25(8):e1221–32.
 97. 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>
98. Thomas AA, Arevalo-Perez J, Kaley T, Lyo J, Peck KK, Shi W, et al. Dynamic contrast enhanced T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2015;125(1):183–90.
 99. Zhang H, Ma L, Wang Q, Zheng X, Wu C, Xu BN. Role of magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2014;1–9.
 100. Bulik M, Kazda T, Slampa P, Jancalek R. The Diagnostic Ability of Follow-Up Imaging Biomarkers after Treatment of Glioblastoma in the Temozolomide Era: Implications from Proton MR Spectroscopy and Apparent Diffusion Coefficient Mapping. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–10.
 101. Kazda T, Bulik M, Pospisil P, Lakomy R, Smrcka M, Slampa P, et al. Advanced MRI increases the diagnostic accuracy of recurrent glioblastoma: Single institution thresholds and validation of MR spectroscopy and diffusion weighted MR imaging. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2016;11:316–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2016.02.016>
 102. Park YW, Ahn SS, Kim EH, Kang SG, Chang JH, Kim SH, et al. Differentiation of recurrent diffuse glioma from treatment-induced change using amide proton transfer imaging: incremental value to diffusion and perfusion parameters. *Neuroradiology*. 2021;63(3):363–72.
 103. Yang Y, Yang Y, Wu X, Pan Y, Zhou D, Zhang H, et al. Adding DSC PWI and DWI to BT-RADS can help identify postoperative recurrence in patients with high-grade gliomas. *J Neurooncol* [Internet]. 2020;146(2):363–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03387-6>
 104. Kim BS, Kim ST, Kim JH, Seol HJ, Nam DH, Shin HJ, et al. Apparent Diffusion Coefficient as a Predictive Biomarker for Survival in Patients with Treatment-Naive Glioblastoma Using Quantitative Multiparametric Magnetic Resonance Profiling. *World Neurosurg* [Internet]. 2019;122:e812–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.151>
 105. Jajodia A, Goel V, Goyal J, Patnaik N, Khoda J, Pasricha S, et al. Combined Diagnostic Accuracy of Diffusion and Perfusion MR Imaging to Differentiate Radiation-Induced Necrosis from Recurrence in Glioblastoma. *Diagnostics*. 2022;12(3):718.
 106. Cha J, Kim ST, Kim HJ, Kim BJ, Kim YK, Lee JY, et al. Differentiation of tumor progression

- from pseudoprogression in patients with posttreatment glioblastoma using multiparametric histogram analysis. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1309–17.
107. Chu HH, Choi SH, Ryoo I, Kim SC, Yeom JA, Shin H, et al. Differentiation of true progression from pseudoprogression in glioblastoma treated with radiation therapy and concomitant temozolomide: Comparison study of standard and high-b-value diffusion-weighted imaging. *Radiology*. 2013;269(3):831–40.
 108. Yoo RE, Choi SH, Kim TM, Lee SH, Park CK, Park SH, et al. Independent poor prognostic factors for true progression after radiation therapy and concomitant temozolomide in patients with glioblastoma: Subependymal enhancement and low adc value. *Am J Neuroradiol*. 2015;36(10):1846–52.
 109. Reimer C, Deike K, Graf M, Reimer P, Wiestler B, Floca RO, et al. Differentiation of pseudoprogression and real progression in glioblastoma using ADC parametric response maps. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(4):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0174620>
 110. Kim JY, Park JE, Jo Y, Shim WH, Nam SJ, Kim JH, et al. Incorporating diffusion- And perfusion-weighted MRI into a radiomics model improves diagnostic performance for pseudoprogression in glioblastoma patients. *Neuro Oncol*. 2019;21(3):404–14.
 111. 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*. 2017;27(10):4129–44.
 112. 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*. 2011;32(11):1978–85.
 113. Zakhari N, Taccone MS, Torres C, Chakraborty S, Sinclair J, Woulfe J, et al. Diagnostic Accuracy of Centrally Restricted Diffusion in the Differentiation of Treatment-Related Necrosis from Tumor Recurrence in High-Grade Gliomas. *Am J Neuroradiol*. 2018;39(2):260–4.

Anexos

Anexo I



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



Exma. Sra. Dra. Inês Olímpio

10170722@ess.ipp.pt

ASSUNTO: Trabalho Académico - Mestrado - “O Papel da Imagem Ponderada por Difusão (DWI) na Diferenciação entre Pseudoprogressão e Progressão em Glioblastomas” – N/ REF.^a 2022.293(230-DEFI/252-CE)

O Conselho de Administração do CHUdSA na reunião de 27 de julho de 2023 emitiu a seguinte Deliberação “Autorizado” para a realização do estudo de investigação acima mencionado, após a implementação das recomendações da Encarregada da Proteção de Dados do CHUdSA, realizar no Serviço de Neurorradiologia desta Instituição e tendo como Investigador Principal a Dra. Inês Olímpio, estudante da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética do CHUdSA/ICBAS, pelo Serviço de Investigação Clínica, pela Direção do Departamento de Ensino e Formação do CHUdSA e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,



COMISSÃO DE ÉTICA CHUPorto / ICBAS

APRECIACÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data 8-3-2023	Órgão: Reunião Plenária
Título: "O Papel da Imagem Ponderada por Difusão (DWI) na Diferenciação entre Pseudoprogessão e Progressão em Glioblastomas"		Ref.: 2022.293(230-DEFI/252-CE)
Protocolo/versão: TA-Mestrado	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador / Local: Inês Olimpio Serviço de Neuroradiologia - CHUPorto

A Comissão de Ética CHUPorto / ICBAS, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 89/2016, de 16 de Outubro, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do **TA-Mestrado** acima referenciado:

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

Presidente: Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão

Vice-Presidente: Dr.ª Paula Aguiar

Dr. Anibal Albuquerque, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Dr.ª Cármen de Carvalho, Dr.ª Fernanda Marques Costa, Prof. Doutor José António Pinho, Prof.ª Doutora Margarida Araújo, Prof.ª Doutora Maria Strehl, Prof.ª Doutora Susana Magalhães, Mestre Virgílio Costa Ribeiro.

Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade

Pelo que se submete à consideração superior.

Data 8/3/2023

O Presidente da Comissão de Ética CHUPorto / ICBAS

Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão

Imp.10/2019