



ACTA RADIOLÓGICA PORTUGUESA

Setembro | **2015**
Dezembro | n° 106

Volume XXVII



EDITORIAL

Quo Vadis SPRMN?

Caros Colegas,

Avizinha-se mais um CNR e sem ter escolhido o tempo penso que será provavelmente apropriado para fazer uma reflexão sobre a acção recente da nossa Sociedade Científica que tanto prezamos. Sabemos que a missão da SPRMN não se sobrepõe a outras congéneres na Europa e no mundo já que não lhe compete a função reguladora da actividade incluindo aspectos técnico-científicos bem como da formação médica. Estes são atributos do Colégio da Especialidade da OM com quem aliás a SPRMN partilha de forma salutar muita informação, pontos de vista e até membros da direcção. Não acho que nos possamos queixar da forma proactiva com que temos trabalhado em conjunto mas tenho que reconhecer que na prática tarda o desenvolvimento de mudanças que possamos considerar estruturantes: o desenvolvimento de um sistema de créditos educativos com vista à recertificação, e a formação pós-graduada em verdadeiro ambiente de sub-especialização. Quanto à primeira, a ausência de obrigatoriedade da educação médica contínua, não impede uma prática profissional baseada no auto-didatismo e na experiência vivida. Não que tenha nada contra, mas nos dias de hoje e com a volatilidade do conhecimento, apenas me parecem ser acções insuficientes que podem culminar numa "generalização" e "indiferenciação" técnico-científica o que contradiz por sua vez o desiderato da sub-especialização. Sabemos que a Direcção do Colégio está a trabalhar na proposta de um internato médico com contorno de sub-especialização o que será sem dúvida uma novidade total para muitos centros formadores. Serão esses centros capazes de responder a este repto - o que se irá entender por sub-especialização em termos de futura verificação curricular?.

É nesse sentido que as iniciativas que, colateralmente, a SPRMN tem vindo a desenvolver, como seja a Escola da SPRMN, a organização de cursos internacionais de sub-especialização (ex.: ESOR, ERASMUS, ESMRMB, etc) ou as Jornadas Temáticas, vão precisamente ao encontro daquelas necessidades formativas.

Contudo, e fazendo um balanço honesto e realista, fica a sensação que a capacidade de penetração da SPRMN em termos de oferta educativa não será porventura tão grande quanto seria desejável. As iniciativas mencionadas acabam por visar um publico alvo limitado e o Congresso Nacional bi-anual teima em não arrancar com um numero de participantes especialistas muito elevado, não sendo por isso a reunião magna que a Radiologia Portuguesa mereceria (relembro que neste momento o numero de Radiologistas em Portugal já ronda o milhar). Não serve este editorial como muro das lamentações. O que se pretende é apenas sensibilizar todos os Colegas para um maior envolvimento na vida da vossa Sociedade Científica. Hoje, o envio de opiniões, sugestões, colaborações ou simplesmente informações estão à distancia de um clique. Ajudem a SPRMN a ser o fórum de todos e a casa comum que nos acarinha e protege. Se a SPRMN empresta a logística só podem ser os seus membros a emprestar-lhe a alma.

Como os cartazes que anunciam: PÁRE, VEJA e colabore. O seu futuro também passa por aqui.

Saudações Radiológicas e desejos de um ótimo CNR 2016.



Filipe Caseiro Alves

Dear Colleagues,

Another National Congress of Radiologists (NCR) lies ahead and, although the timing is not of my choice, I think it will probably be appropriate to reflect on the recent action of our Scientific Society that we hold so dear. We know that the mission of SPRMN is not overlapping with that of other counterparts in Europe and in the world as it is not entitled to have a regulatory function in the activity, including technical and scientific aspects as well as medical training. These are attributes of the OM's Specialty College with whom, incidentally, the SPRMN shares, in a healthy way, a lot of information, views and even board members. I do not think we can complain about the proactive way in which we have worked together but I have to admit that, in practice, the development of changes that we may consider structuring is delayed: the development of an educational credit system for the re-certification and post- graduation training in real subspecialty environment. As to the first, the absence of mandatory on-going medical education does not preclude a professional practice based on self-didacticism and on lived experience. Not that I have anything against it, but nowadays, and with the volatility of knowledge, these actions seem to be insufficient actions that may culminate in a technical and scientific "generalization" and "non-differentiation" which in turn contradicts the desideratum of sub-specialization.

We know that the College's Direction is working on the proposal of a medical internship in the form of subspecialty which will undoubtedly be a complete novelty for many training centers. Are those centers capable of responding to this challenge - what will be the understanding of sub-specialization in terms of future curricular verification?

It is in this sense that the initiatives that SPRMN has collaterally been developing, such as the SPRMN School, the organization of international sub-specialization courses (e.g.: ESOR, ERASMUS, ESMRMB, etc.) or the Thematic Workshops, meet those training needs.

However, and making an honest and realistic balance, there is a feeling that the penetration capacity of SPRMN in terms of educational offer is not perhaps as large as desirable. The referred initiatives end up targeting a limited public and the bi-annual National Congress persists in starting with a not so high number of specialist participants, therefore falling short of being the major meeting that the Portuguese Radiology deserves (I remind you that, today, the number of Radiologists in Portugal is already around one thousand). This editorial is not the Wailing Wall. The idea is just to raise awareness among all colleagues for a greater involvement in the life of your Scientific Society. Today, sending opinions, suggestions, collaborations or simply information is at the distance of a click. Help SPRMN be the forum for all and the common home that nurtures and protects us. If SPRMN lends the logistics, it is up to its members to lend it the soul.

Artigo de Opinião / Opinion Article

TRATAMENTO NÃO-CIRÚRGICO DO CANCRO DO RECTO: UMA PERSPECTIVA*NON-OPERATIVE TREATMENT OF RECTAL CANCER: A PERSPECTIVE*

Luís Curvo Semedo



Serviço de Imagem Médica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

É indiscutível o interesse com que a comunidade científica tem vindo a acolher a estratégia do tratamento não-cirúrgico do cancro do recto, inicialmente divulgada por Habr-Gama, cirurgiã brasileira, e posteriormente replicada de forma mais ou menos semelhante por diversos grupos científicos na Europa e na América do Norte. Tal abordagem preconiza a realização de radioterapia acompanhada de quimioterapia radiosensibilizante e posterior ‘wait-and-see’ ou ‘watchful waiting’ para os pacientes cujos tumores denotem uma resposta clínica completa.

Desde logo, um ponto fulcral prende-se com a necessidade de uma abordagem multidisciplinar destes indivíduos, quer em contexto pré-terapêutico, quer na avaliação dos resultados da terapêutica radioterápica.

Deste modo, importa ter presente que o conceito de resposta completa se baseia não só na avaliação digital, mas também na demonstração de ausência de tecido tumoral viável quer endoscopicamente, quer no estudo por RM da pélvis. A este propósito, tem sido demonstrado que o recto submetido a radioterapia raramente – embora tal possa acontecer – retoma um aspecto normal da sua parede. De facto, na grande maioria dos casos em que se verifica resposta completa as imagens de RM mostram alterações de fibrose parietal, mais ou menos extensa, que se manifestam sob a forma de áreas de hipossinal nas sequências ponderadas em T2. Há no entanto um considerável compromisso diagnóstico das sequências morfológicas na caracterização destas alterações, pois é sabido que no seio destas áreas fibróticas podem coexistir células tumorais ainda viáveis cuja capacidade de detecção vai para além do limiar oferecido pela RM. Considerando esta limitação, alguns estudos têm derivado a sua atenção para a avaliação de outras sequências, nomeadamente para as ponderadas em difusão e para as sequências de transferência de magnetização. No caso concreto das primeiras, ficou provado em vários trabalhos publicados essencialmente nesta década que a capacidade discriminativa entre fibrose e tecido tumoral viável restante é superior à das imagens morfológicas, o que permitiu alcançar com maior grau de confiança diagnóstica o diagnóstico de resposta completa. Ainda assim, e à excepção de um único estudo bi-institucional, todos os estudos publicados são mono-institucionais e dessa forma pouco generalizáveis, carecendo da validação científica que habitualmente se encontra associada a estudos multicêntricos de cariz mais alargado. As sequências de transferência de

magnetização também provaram ser úteis neste mesmo contexto, mas são ainda muito raramente aplicadas na prática clínica corrente.

Para além da resposta do tumor primário, importa ainda verificar o grau de resposta das estruturas ganglionares metastizadas, tendo sido demonstrado que nos doentes com ressecção cirúrgica radical em que existiu regressão completa local (ypT0), em cerca de 10% foi observada invasão ganglionar metastática. Curiosamente, e ao contrário do que acontece com o tumor primário, os gânglios são frequentemente passíveis de uma correcta caracterização imagiológica apenas com base nos seus aspectos morfológicos nas imagens pós-radioterapia, não sendo pois necessário recorrer a sequências adicionais – como por exemplo as ponderadas em difusão – por não oferecerem um significativo incremento da acuidade diagnóstica.

É também relevante mencionar que o estudo por RM deverá idealmente ser realizado obedecendo a parâmetros técnicos rigorosos, interpretado por radiologistas experientes e validado em centros com sub-especialização nesta área.

Importa não esquecer, como mencionado acima, que a seleção de doentes candidatos à preservação do recto não se baseia apenas em critérios de imagem, mas deverá também integrar os achados dos exames digital e endoscópico.

Um outro aspecto relevante e relacionado com as considerações prévias prende-se com a capacidade de prever a resposta de determinada lesão tumoral à radioterapia antes mesmo de ela ter início. Tal predição teria óbvias e importantíssimas implicações na abordagem dos pacientes com cancro do recto, mas os trabalhos publicados até hoje acerca do papel da RM – particularmente das sequências ponderadas em difusão e de alguns estudos de perfusão -, apesar de alguns resultados interessantes (embora por vezes contraditórios), carecem de validação em estudos multicêntricos.

Nos centros que preconizam uma abordagem não-cirúrgica para doentes seleccionados com cancro do recto após radioterapia, os pacientes com respostas completas são incluídos num estrito protocolo de seguimento com realização de exame digital, estudo endoscópico e ressonância magnética pélvica. Se com frequência assistimos a quadros de resposta clínica completa sustentada ao longo do tempo, casos há em que perante uma suspeita endoscópica e/ou imagiológica de recidiva tumoral é possível intervir cirurgicamente de

forma atempada, permitindo um tratamento com intuito curativo. Desta forma, a abordagem não-invasiva é por vezes transformada numa terapêutica cirúrgica diferida no tempo, em casos de recidiva tumoral.

Esta mudança de paradigma não pode no entanto ser ainda considerada como alternativa generalizada ao tratamento cirúrgico convencional, pois levanta algumas questões prementes. Se por um lado o comportamento do tumor, dependente largamente do seu perfil genético, não pode ainda ser caracterizado pelos métodos acima referidos, há que considerar adicionalmente o facto de a possível persistência de células residuais viáveis após radioterapia manter um potencial metastizante, enquanto persiste a opção pelo tratamento não-cirúrgico. E mesmo após resposta completa

não é possível excluir que células tumorais entretanto em circulação tenham já originado metástases à distância – o que pode ocorrer em até 15% dos indivíduos.

Em conclusão, serão seguramente necessários estudos prospectivos e randomizados, multi-cêntricos, que venham a esclarecer qual é a opção terapêutica que poderá conduzir a melhores resultados oncológicos. Atendendo aos trabalhos que vêm sendo publicados, será porventura admissível a implementação desta estratégia integrada num estudo prospectivo e randomizado, em comparação com a opção convencional de radioquimioterapia seguida de cirurgia radical, conduzida em centros de referência, com experiência no diagnóstico, tratamento e vigilância desta doença.

Artigo Original/ Original Article

DIAGNOSTIC ACCURACY OF CT ANGIOGRAPHY FOR INFRAPOPLITEAL LESIONS IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT ULCERS UNDERGOING ENDOVASCULAR REVASCULARIZATION

ACUIDADE DIAGNÓSTICA DA ANGIOGRAFIA POR TC NAS LESÕES INFRAPOPLITEIAS DE DOENTES COM PÉ DIABÉTICO SUBMETIDOS A REVASCULARIZAÇÃO ENDOVASCULAR

José António Sousa Pereira¹, Nuno Vaz Costa², José Neves³, Tiago Bilhim²

¹Serviço de Radiologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital Santo António dos Capuchos, Lisboa

²Serviço de Radiologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital de São José, Lisboa

³Serviço de Cirurgia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital Santo António dos Capuchos, Lisboa

Director da Área de Diagnóstico por Imagem do Centro Hospitalar de Lisboa Central:

Dr. João Reis

Coordenadora do Serviço de Radiologia do Hospital Santo António dos Capuchos:
Dra. Zita Seabra

Correspondência

José António Sousa Pereira
Serviço de Radiologia
Centro Hospitalar de Lisboa Central
Hospital Santo António dos Capuchos
Alameda de Santo António dos Capuchos
1169-050 Lisboa
e-mail: pereirajoseantonio@outlook.com

Recebido a 21/09/2015

Aceite a 27/01/2016

Abstract

Background: Computed tomography angiography (CTA) is an accepted technique for selecting patients with peripheral arterial disease for surgical and endovascular treatment. There is limited data regarding its accuracy for infrapopliteal vessels in patients with diabetic foot.

Purpose: Evaluate the diagnostic accuracy of CTA for below the knee arteries in patients with diabetic foot.

Methods: Single-center retrospective analysis of CTA and Digital Subtraction Angiography imaging findings in 14 patients that underwent peripheral arterial revascularization due to diabetic foot ulcers. The sensitivity and specificity of CTA was assessed according to each arterial segment based on an adapted Rutherford Score of disease impairment.

Results: CTA overall sensitivity and specificity for the detection of significant arterial lesions was 1 (95% C.I. 0.89-1) and 0.7 (95% C.I. 0.35-0.93), respectively.

By arterial segment, the sensitivity and specificity for the anterior tibial artery were 0.96 (95% C.I. 0.88-0.99) and 0.86 (95% C.I. 0.57-0.98), for the posterior tibial artery were 0.98 (95% C.I. 0.90-0.99) and 0.93 (95% C.I. 0.66-0.99) and for the peroneal artery were 0.93 (95% C.I. 0.83-0.98) and 0.72 (95% C.I. 0.42-0.92), respectively.

Conclusion: CTA has excellent diagnostic accuracy and allows screening of diabetic patients with infrapopliteal peripheral arterial disease.

Key-words

Diabetic foot; Computed tomography angiography; Endovascular revascularization.

Resumo

Introdução: A angiografia por tomografia computadorizada (AngioTC) é aceite como técnica para seleção de doentes com doença arterial periférica candidatos a terapêutica endovascular ou cirúrgica. Não existe suficiente evidência em relação à sua acuidade em doentes com pé diabético e patologia infrapopliteia.

Objetivo: Avaliar a acuidade diagnóstica da AngioTC nas artérias infrapopliteias em doentes com pé diabético.

Métodos: Estudo unicêntrico retrospectivo dos achados AngioTC e da angiografia digital de subtração em 14 doentes submetidos a revascularização endovascular periférica com pé diabético. A sensibilidade e especificidade da AngioTC foram calculadas para cada segmento arterial de acordo com uma classificação modificada da classificação de Rutherford.

Resultados: A sensibilidade e especificidade global da AngioTC na deteção de lesões estenóticas significativas foi de 1 (95% C.I. 0.89-1) e 0.7 (95% C.I. 0.35-0.93), respetivamente.

Por segmento arterial a sensibilidade e especificidade foram de 0.96 (95% C.I. 0.88-0.99) e 0.86 (95% C.I. 0.57-0.98) na artéria tibial anterior, de 0.98 (95% C.I. 0.90-0.99) e 0.93 (95% C.I. 0.66-0.99) na artéria tibial posterior, de 0.93 (95% C.I. 0.83-0.98) e 0.72 (95% C.I. 0.42-0.92) na artéria peroneal, respetivamente.

Conclusão: A AngioTC tem excelente acuidade diagnóstica e permite a triagem de doentes diabéticos com doença arterial periférica infrapopliteia.

Palavras-chave

Pé Diabético; Angiografia por tomografia computadorizada; Revascularização endovascular.

Introduction

Diabetic patients are particularly susceptible to foot infection because of neuropathy, peripheral arterial disease (PAD) and diminished neutrophil function¹. PAD and infection are the major causes of lower leg amputation in persons with diabetes^{2,3}. As a consequence, the incidence of vascular lower limb amputation is eight times higher in diabetic than in nondiabetic individuals³. PAD in patients with diabetes has a number of

characteristics that renders it more difficult to treat. The atherosclerotic lesions are multilevel and particularly severe in tibial arteries, with a high prevalence of long occlusions⁴. The predilection for multiple crural vessel involvement combined with extensive arterial calcification increases the technical challenges associated with revascularisation, but new techniques and technologies have been introduced for treating PAD, and encouraging results have been reported on endovascular approaches^{5,6}.

Due to the complexity of PAD in diabetic patients, procedural planning with non-invasive techniques is required. The reported values of sensitivity and specificity for computed tomography angiography (CTA) in identifying significant stenoses and occlusions are in the range of 92–97% and 93–98%, respectively in patients with critical limb ischemia and intermittent claudication⁷. However, there is still limited data in patients with critical limb ischemia, specifically on the tibial arteries of diabetic foot patients⁷. In this study we will assess the diagnostic accuracy of CTA for below the knee arteries in patients with diabetic foot ulcers.

Material and Methods

Inclusion criteria for the study were patients with diabetic foot ulcers eligible for endovascular revascularization. From March to December of 2014 17 patients were screened for this study. Three patients were excluded due to glomerular filtration rate (GFR) < 45 mL/min/1.73m² and therefore CTA was not performed. Fourteen patients were included in the study. The endovascular treatment of these patients and the resulting diagnostic digital subtraction angiography (DSA) was performed within 15 days after the CTA was performed. Since all fourteen patients had unilateral foot ulcer, selective DSA of the infrapopliteal vessels was only performed in the affected limb, therefore 14 limbs were assessed.

Techniques of CTA and DSA

CTA was performed using a 64-slice MDCT (LightSpeed VCT, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA). CTA scans were performed during i.v. administration of 125 mL of non-ionic iodinated contrast medium with a concentration of 320 mg I/mL (Optiray, Mallinckdrot, Saint Louis, USA) by a double barrel injector at a rate of 3.5 mL/s through an 18-gauge i.v. cannula inserted into an antecubital vein. In order to synchronize the scanning with peak arterial opacification, the “smart prep” option of the scanner was used, with a region of interest (ROI) placed on the supraceliac abdominal aorta. Diagnostic selective DSA performed before the endovascular revascularization was employed as the gold standard. Contrast agent injection (Visipaque 270 mgI/mL, GE Healthcare) was performed by an automatic injector (4–10 mL/s according to the level of injection) via 4-6 Fr sheaths or 5 Fr selective diagnostic catheters by either retrograde or antegrade common femoral approach.

Image analysis

Three arterial segments (anterior tibial artery, posterior tibial artery, peroneal artery) were assessed at each limb, for a total of 42 arterial segments. Each segment was blindly assessed at CTA for the degree of impairment (range, 1–4) following a score (Table 1) modified from a score proposed by Rutherford.

Table 1

Score	Type of lesion
0	No >50% stenosis
1	Single >50% stenosis
2	Multiple >50% stenoses or Single <5 cm occlusion
3	Single >5 cm occlusion or Multiple <5 cm occlusions
4	Multiple >5 cm occlusion or total occlusion

Score for assessment of arterial impairment (modified from Rutherford)

CTA images were analysed at a workstation (Advantage Windows 4.3, GE Healthcare) by one radiologist, with 4 years of experience in interpreting peripheral arterial disease. Assessment of stenoses and occlusions were performed on axial images, maximum intensity projection (MIP) images, volume rendering and multiplanar reconstructions. Stenosis quantification was performed by subjective criteria, with optional use of automatic vessel analysis tools.

DSA images were interpreted by the same radiologist, with 3 years of experience in interpretation of DSA images, 3 months after the CTA and DSA were performed and blinded to the reports in order to avoid measurement bias.

Statistical analysis

Sensitivity and specificity was calculated for overall CTA diagnostic accuracy but also for each of the 3 arterial segments. Receiver operator characteristic (ROC) curves and area under the curve (AUC) were plotted and calculated for each arterial segment.

Results

Twelve patients were male and 2 were female. Mean age was 66.2 (range 56-79). Fourteen limbs for a total of 42 arterial segments were studied by CTA and DSA. The distribution and grade of impairment of the arterial segments in CTA and DSA is shown in tables 2 and 3, respectively.

CTA detected significant lesions (score 1-4) in 35 of the 42 arterial segments while DSA showed that significant lesions were present in 32 of the 42 arterial segments. Therefore, CTA overall sensitivity and specificity for the detection of significant arterial lesions was 1 (95% C.I. 0.89-1) and 0.7 (95% C.I. 0.35-0.93), respectively. Regarding the accuracy of CTA identifying the grade of impairment by arterial segment, the sensitivity and specificity for the anterior tibial artery were 0.96 (95% C.I. 0.88-0.99) and 0.86 (95% C.I. 0.57-0.98), for the posterior tibial artery were 0.98 (95% C.I. 0.90-0.99) and 0.93 (95% C.I. 0.66-0.99) and for the peroneal artery were 0.93 (95% C.I. 0.83-0.98) and 0.72 (95% C.I. 0.42-0.92), respectively.

Table 2 – Distribution and grade of impairment by arterial segment according to CTA

Score	ATA	PTA	PA	Total
0	2	2	3	7
1	0	0	0	0
2	3	1	6	10
3	4	4	3	11
4	5	7	2	14

ATA= Anterior tibial artery; PTA=Posterior tibial artery; PA=peroneal artery

Table 3 – Distribution and grade of impairment by arterial segment according to DSA

Score	ATA	PTA	PA	Total
0	3	2	5	10
1	0	0	0	0
2	3	1	4	8
3	3	3	3	9
4	5	8	2	15

ATA= Anterior tibial artery; PTA=Posterior tibial artery; PA=peroneal artery

ROC curves are represented on figure 1. Calculated AUC for anterior tibial artery, posterior tibial artery and peroneal tibial artery were 0.91, 0.96 and 0.82, respectively.

In 10 revascularization procedures an anterograde puncture of the ipsilateral common femoral was performed, while in the remaining 4 patients a retrograde puncture of the contralateral common artery was performed. A 4 Fr. sheath was used in 11 of the 14 procedures, with a 6 Fr. sheath being used in the remaining 3 procedures.

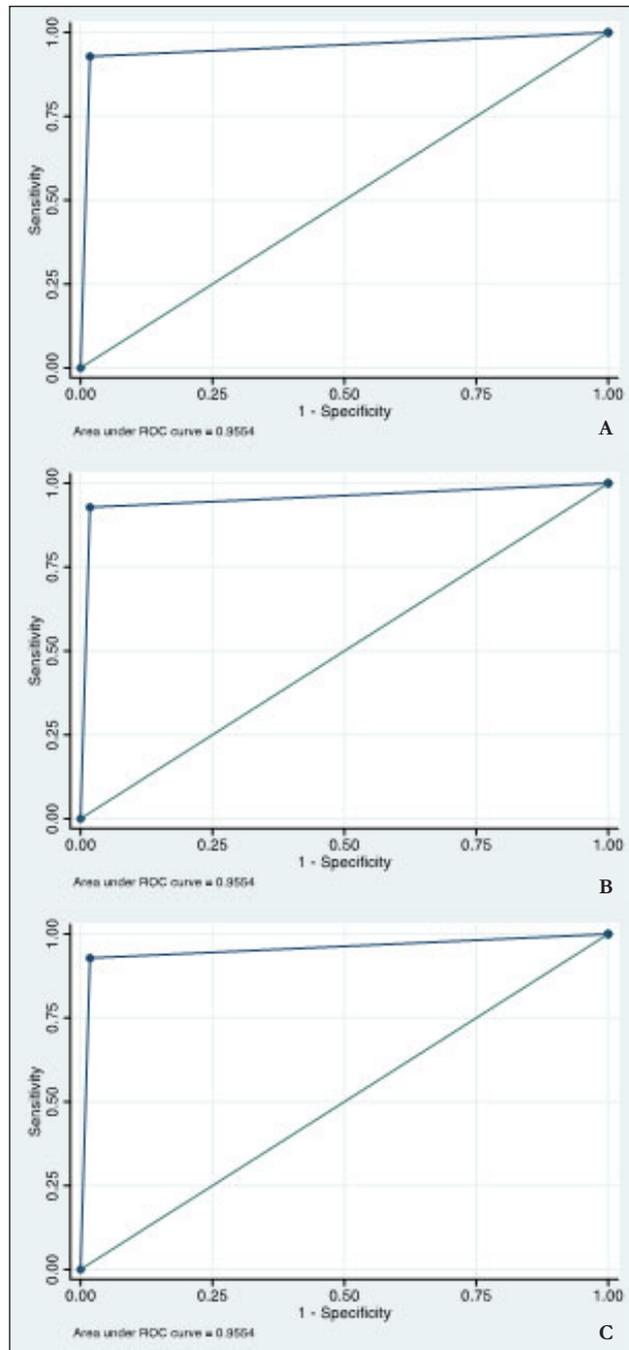


Figure 1 – ROC curves with respective AUC values for anterior tibial artery (A), posterior tibial artery (B) and peroneal artery (C).

Discussion

As new therapeutical tools for lower extremity peripheral arterial disease have been developing, the importance of obtaining high quality images to allow adequate procedure planning is paramount. Knowing the location, severity, and complexity of occlusive disease allows accurate selection of the appropriate approach to revascularization. CTA has the potential to provide a panoramic and accurate vascular mapping⁸. Its advantages compared to DSA include lower cost, its non-invasive nature and lower radiation dose. CTA allows visualization of calcified plaques providing useful data for the endovascular treatment, thus allowing advance selection of the best option for revascularization. Also, the presence of heavily calcified lesions in CTA can predict clinical outcome⁹. Based on the information gathered by CTA, in 10 of the 14 revascularization procedures an anterograde puncture of the ipsilateral common femoral was performed, as CTA clearly indicated the origin of superficial femoral artery was free of stenosis that would deem impossible an ipsilateral approach. In all patients, the decision of the diameter of the sheath was based on CTA, with patients that presented only with lesions of the below the knee vessels (11 of 14 patients) allowing the use of a low profile 4 Fr. sheath. In all patients, the pre-procedural measurement of target vessels on CTA enabled the opportunity to decide the diameter of the angioplasty balloon used in the aid of the catheterization procedure. Balloon diameter ranged between 2-3mm. In 4 patients, due to the presence of heavily calcified lesions on CTA, the choice of guidewire was altered, with specific guidewires with heavier tips being selected in those patients.

In the present study the population consisted entirely of diabetic patients and only the below the knee arteries were evaluated. When evaluating the tibial arteries the sensitivity ranged from 0.96-0.98. These results are slightly higher when compared to pooled results of a recent meta-analysis in which the summary estimate of sensitivity for tibial arteries was 0.95 (95 % CI, 91–97 %)⁷. The sensitivity regarding the peroneal artery was slightly lower at 0.93, and to our knowledge there are no specific values for this segment reported. However, this value is still in the range of 95% C.I. for the overall sensitivity of CTA on the cited meta-analysis 96 % (95 % CI, 93–98 %)⁷. It is the author's opinion that the close proximity of both leg bones may partially explain the lower sensitivity for peroneal artery lesions.

The specificity values reported herein ranged from 0.72 to 0.93, which is lower than previously reported. Meta-analytic data⁷ reported a specificity value of 91 % (95 % CI, 60–98 %). This lower specificity is probably related to a selection bias, as our population is constituted entirely by diabetic patients with heavily calcified infrapopliteal arteries. This specific population often presents diffuse concentric calcification in the infrapopliteal vessels. This creates the “blooming” effect of calcium with respect to the vessel's lumen, making the evaluation of stenosis very difficult¹⁰. It has been suggested that use of dual source or dual-energy CT can overcome this limitation since it is possible to remove bones and intraluminal calcified plaques from angiography datasets on the basis of spectral differentiation separating iodine from calcium¹¹. However, this feature of dual source seems to be limited in below the knee vessels, and thus far no study has shown advantage compared to non-dual-energy technique⁸.

Our study was also in line with the expected pattern of lesions in diabetic patients⁴. The most common type of lesion was the most severe type (Score 4) which includes multiple > 5 cm occlusions or total occlusions. Also worth referring is the fact that no Score 1 pattern was found, thus reinforcing the multifocality of lesions in the infrapopliteal vessels of these patients (Figure 2).

and non-diabetic patients with CLI candidates to below the knee endovascular revascularization. Also, this study did not evaluate intra and inter observer variability and measurement bias is likely as the same radiologist evaluated both CTA and DSA images. However, there was a 2-month gap between CTA and DSA image interpretation to compensate for potential recall measurement bias.



Figure 2 – Comparison between CTA and DSA. A. 3D MIP with calcification included B. 3D MIP excluding calcification C. 3D volume rendering D. DSA. Note multiple occlusions of the anterior tibial artery in the proximal segment (straight arrows). Pathology is more severe with total occlusions on the peroneal artery (star) and posterior tibial artery (curved arrows). CTA also depicts a focal occlusion of the proximal segment of the posterior tibial artery (angled arrow).

Our study has some limitations namely the small sample size. It was a retrospective analysis and selection bias was likely as only diabetic foot patients who had indication for endovascular treatment were included. Therefore, our results may not fully apply to the general population of patients suffering from PAD, which includes patients who are candidates for surgery

In conclusion, CTA allows excellent non-invasive diagnostic accuracy for the steno-occlusive involvement of the infrapopliteal segment in diabetic patients with CLI. CTA can be used as the first line investigation tool for diabetic foot patients that are candidates for below the knee revascularization.

References

- Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:510-3.
- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005; 366:1719-24.
- Jeffcoate WJ, van Houtum WH. Amputation as a marker of the quality of foot care in diabetes. *Diabetologia*, 2004; 47:2051-8.
- Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A, Mingardi R, De Giglio R. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 Apr;33(4):453-60.
- Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Clerici G, Fratino P, De Cata P, Dalla Paola L, Mariani G, Poli M, Settembrini PG, Sciangula L, Morabito A, Graziani L. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects, *J Intern Med*. 2002; 252:225-32.
- Jacqueminet S, Hartemann-Heurtier A, Izzillo R, Cluzel P, Golmard JL, Ha Van G, Koskas F, Grimaldi A. Percutaneous transluminal angioplasty in

- severe diabetic foot ischemia: outcomes and prognostic factors, *Diabetes Metab*. 2005;31:370-5.
- Jens S, Koelemay MJ, Reekers JA, Bipat S. Diagnostic performance of computed tomography angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography in patients with critical limb ischaemia and intermittent claudication: systematic review and meta-analysis. *European Radiology*. 2013 Nov;23(11):3104-14.
- Cina A, Di Stasi C, Semeraro V, Marano R, Savino G, Lezzi R, Bonomo L. Comparison of CT and MR angiography in evaluation of peripheral arterial disease before endovascular intervention. *Acta Radiologica*. 2015 pii: 0284185115595657. [Epub ahead of print].
- McLafferty RB. Patient selection: lesion characteristics and predictors of outcome. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2006;18:25-9.
- Kock MC, Adriaensen ME, Pattynama PM. DSA versus multi-detector row CT angiography in peripheral arterial disease: randomized controlled trial. *Radiology*. 2005; 237:727-37.
- Meyer BC, Werncke T, Hopfenmuller W. Dual energy CT of peripheral arteries: effect of automatic bone and plaque removal on image quality and grading of stenosis. *Eur J Radiol*. 2008;68:414-22.

Artigo Original/ Original Article

AVALIAÇÃO A LONGO PRAZO DA RESPOSTA AOS PROCEDIMENTOS DE EMBOLIZAÇÃO DE MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS EXTRACRANIANAS DA CABEÇA E PESCOÇO

LONG-TERM OUTCOME OF EXTRACRANIAL ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS OF THE HEAD AND NECK EMBOLIZATION

Catarina Oliveira¹, Henrique Donato¹, Francisco Pereira da Silva¹, Paulo Donato¹, Alfredo Gil Agostinho¹, Vitor Carvalho¹

¹Serviço de Imagem Médica e Faculdade de Medicina, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
Director: Prof. Doutor Filipe Caseiro-Alves

Correspondência

Catarina Alexandra de Albuquerque Oliveira
Urbanização Quinta da Portela,
Rua Princesa Cindazunda Lote 10.10
R/C Centro Tardoz
3030-503 - Coimbra
e-mail: kat.catarina@gmail.com

Recebido a 05/10/2015

Aceite a 23/11/2015

Resumo

Objetivos: Caracterizar a população submetida a embolização de malformações arteriovenosas extracranianas da cabeça e pescoço. Avaliar a eficácia e taxa de complicações a longo prazo destes procedimentos.

Material e métodos: Estudo retrospectivo dos doentes submetidos a embolização no Serviço de Imagem Médica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Radiologia) durante o período entre janeiro de 2006 e setembro de 2013, com seguimento destes doentes até setembro de 2015 (seguimento mínimo de dois anos).

Resultados: Foram realizadas embolizações em 14 doentes. Dez eram do sexo feminino (71,4%). A idade do primeiro procedimento variou entre 5 e 67 anos. Um total de 23 procedimentos foram realizados. A via de embolização utilizada foi a transarterial, com recurso a microesferas na maioria dos casos. A embolização resultou em diminuição da vascularização em todos os procedimentos.

O tratamento foi combinado com cirurgia em metade dos doentes. A taxa de resposta parcial foi 64,3% e total 14,3%. Ocorreu recidiva em três doentes (21,4%), com um intervalo médio, sem necessidade de reintervenção, de cerca de dois anos. Ocorreu uma complicação moderada a grave (hipovascularização lingual) (4,3%).

Conclusão: A embolização apresenta taxa de resposta satisfatória, sobretudo quando complementar à cirurgia, mas também como alternativa a esta, com relativa baixa taxa de complicações.

Palavras-chave

Malformação arteriovenosa; Angiografia; Radiologia de intervenção; Embolização.

Abstract

Purposes: To characterize the population undergoing extracranial arteriovenous malformations of the head and neck embolization. To evaluate the long-term efficacy and complication rates.

Methods: Retrospective study of patients undergoing embolization in the Medical Imaging Department of Coimbra University and Hospital Centre (Radiology) between January 2006 and September 2013, with follow-up of these patients till September 2015 (minimum two years follow-up).

Results: Embolization procedures were performed in 14 patients. Ten were female (71.4%). The age of the first procedure ranged between 5 and 67 years. A total of 23 procedures were performed. All embolizations were transarterial, using microspheres in most cases. Embolization resulted in hypovascularization of the lesion in all procedures.

Treatment was combined with surgery in half of the patients. There was a partial response rate in 64.3% and total response in 14.3%. Recurrence occurred in three patients (21.4%) with an average interval without requiring reintervention of about two years. There was one case of moderate to severe complication (lingual hypovascularization) (4.3%).

Conclusion: Embolization has satisfactory response rate, especially when complementary to surgery, but also as an alternative to it, with a relatively low complication rate.

Key words

Arteriovenous malformations; Angiography; Interventional Radiology; Embolization.

Introdução

As malformações vasculares arteriovenosas (MAVs) fazem parte do conjunto de malformações vasculares consideradas de alto débito, segundo a classificação modificada da ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies)¹, e caracterizam-se pela presença de uma artéria nutritiva, um nidus e uma veia de drenagem, que é facilmente identificada nos estudos de angiografia. As MAVs extracranianas da cabeça e pescoço têm uma incidência menos frequente, relativamente às malformações vasculares de baixo débito (venosas, capilares,

linfáticas e mistas)^{1,2}, sendo que a maioria têm origem em ramos provenientes da carótida externa (Fig. 1).

Contudo, é no tratamento, e não no diagnóstico que a angiografia assume um papel actual mais relevante. Comparativamente com as malformações vasculares de baixo débito, o tratamento das MAVs é mais complexo, com taxas de recorrência relativamente elevadas, sendo muitas vezes necessária a combinação de terapêuticas²⁻⁵. As opções terapêuticas disponíveis, baseiam-se nos procedimentos de embolização (transarterial, percutânea ou transvenosa) e cirurgia. Um dos maiores inconvenientes da cirurgia é o seu

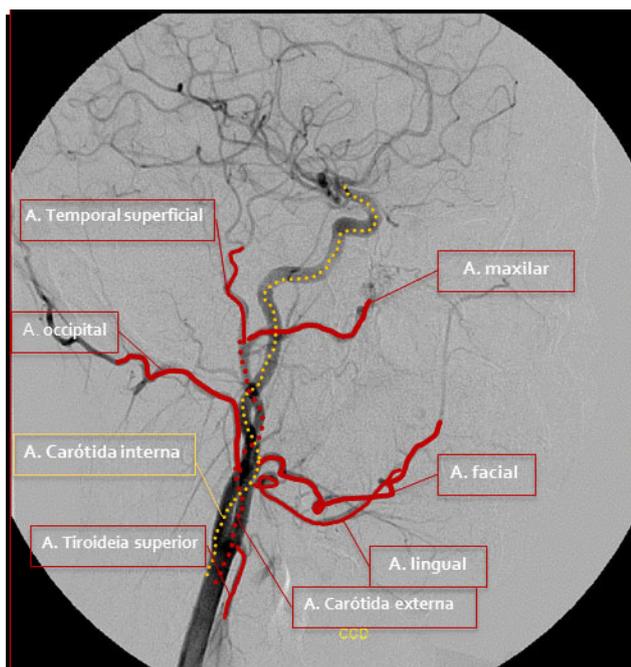


Figura 1 - Esquema de angiograma seletivo da carótida externa direita mostrando os seus ramos principais, origem da maioria das MAVs extracranianas da cabeça e pescoço.

carácter mutilante, que adquire particular importância nesta localização (sobretudo face).

A embolização é um tratamento, não só complementar, mas alternativo, sobretudo nos casos infiltrativos, com maior risco cirúrgico de hemorragia e mutilação. A via transarterial e percutânea são as mais utilizadas neste tipo de lesão, sendo que a percutânea é geralmente uma via de recurso, quando não é possível a cateterização da artéria nutrida, uma vez que se associa a maior taxa de complicações⁵.

O presente trabalho pretende avaliar a eficácia, bem como taxa de complicações a longo prazo das embolizações de MAVs efetuadas no Serviço de Imagem Médica (Unidade Funcional de Radiologia) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, assim como rever os principais aspetos angiográficos das MAVs.

Material e Métodos

Efetuada estudo retrospectivo dos doentes submetidos a embolização de MAVs no sector da Angiografia da Unidade Funcional de Radiologia durante o período entre janeiro de 2006 e setembro de 2013. Foi efetuado o seguimento destes doentes para avaliação da eficácia e complicações a longo prazo até setembro de 2015, pelo que todos os doentes avaliados, tiveram um seguimento de pelo menos dois anos. Todos os procedimentos foram precedidos de um estudo angiográfico TC ou RM para caracterização da lesão. No dia da realização da embolização foi realizado um estudo angiográfico prévio para localização e caracterização das artérias nutritivas da malformação vascular. Os procedimentos de angiografia e embolização foram realizados por equipas de Radiologistas de intervenção, em que pelo menos um dos elementos apresentava experiência de pelo menos 3 anos.

Após a recolha dos dados foi efetuada a caracterização da população submetida a embolização; caracterização das MAVs embolizadas: origem e número de artérias nutritivas e caracterização clínica segundo a Classificação de Schobinger (I- Quiescente, assintomática; II – Crescimento com

infiltração subcutânea, associada a pulsatilidade audível; III – Infiltração profunda, associada a alterações distróficas cutâneas, ulcerações, sangramento, sobreinfecção e necrose; IV – Descompensação cardíaca associada às queixas cutâneas); caracterização dos procedimentos efetuados: via, material embólico utilizado e tratamentos prévios.

Foi posteriormente realizado o seguimento dos doentes, com registo da eficácia e complicações a longo prazo, incluindo eventuais recidivas durante um período mínimo de 2 anos. Foi considerada resposta parcial: diminuição da vascularização da lesão e das queixas clínicas, sem necessidade de nova reintervenção; resposta total: lesão imperceptível, com ausência de queixas e recidiva: necessidade de nova intervenção, por queixas clínicas ou aumento da lesão, após um período de resposta inicial mínimo de 6 meses.

Os dados foram processados com recurso ao programa Excel® Windows 2010.

Resultados

Durante este período foram realizados procedimentos de embolizações de MAVs em 62 doentes. Destes, 14 doentes apresentavam MAVs da cabeça e pescoço, em localização extracraniana. Dos 14 doentes incluídos na amostra, dez eram do sexo feminino (71,4%). A idade do primeiro procedimento variou entre 5 e os 67 anos (média de 26,9 anos).

A maioria das MAVs apresentava ramos nutritivos com origem na artéria carótida externa (13/14 - 92,8%), sendo a maioria provenientes da artéria maxilar e apenas uma era nutrida por vasos provenientes quer da artéria carótida externa, quer da artéria subclávia (tabela 1). Em oito doentes,

Tabela 1 – Caracterização das MAVs submetidas a embolização, com a distribuição das origem dos seus ramos nutritivos.

Artéria nutrida	Ramos	Origem	Nr. doentes
Uma	Maxilar	CE	5
	Lingual	CE	2
	Facial	CE	1
	Occipital	CE	1
	Temporal Superficial	CE	1
Sub-total			10
Várias	Maxilar e temporal superficial	CE	1
	Maxilar, facial e lingual	CE	1
	Facial e occipital	CE	1
	Occipital e tronco Tirocervical	CE s SC	1
Sub-total			4
Total			14

CE – Artéria carótida externa; SC – Artéria subclávia.

a(s) artéria nutrida(s) era(m) à esquerda. Clinicamente, todas as MAVs se encontrava nas categorias II ou III da Classificação de Schobinger.

Um total de 23 procedimentos foram realizados nestes doentes (média de 1,6 procedimentos por doente). Foi possível cateterizar a artéria nutrida em todos os procedimentos (Fig. 2).

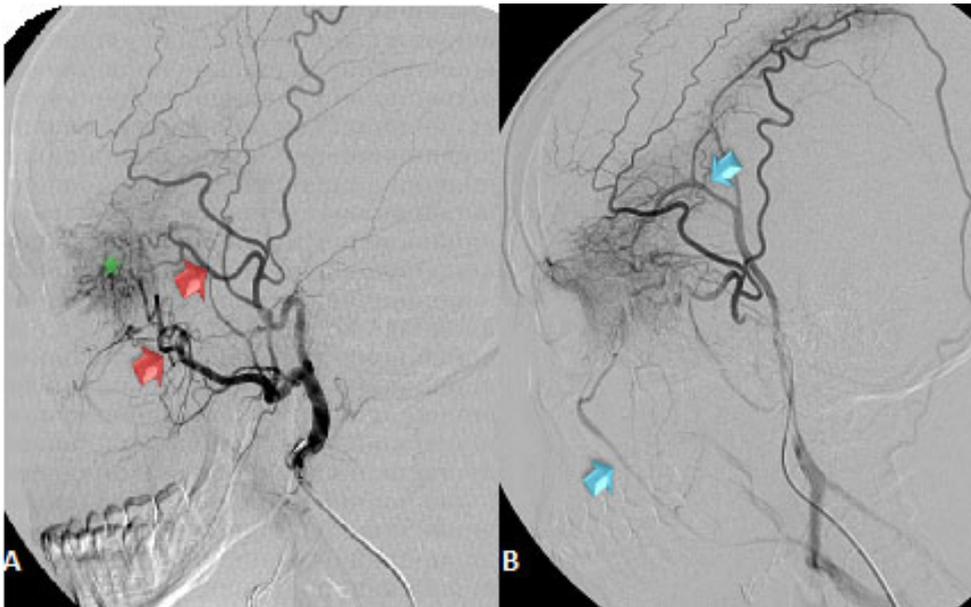


Figura 2 – Angiogramas de subtração digital seletivos da carótida externa esquerda evidenciando ramos arteriais nutritivos (setas) da MAV e o seu nidus (estrela) provenientes da artéria temporal superficial e maxilar (A); bem como os ramos venosos de drenagem (setas em B).

A via de embolização utilizada foi sempre a transarterial. Na maioria dos procedimentos, o material utilizado foram as microesferas (álcool polivinílico) com dimensões variáveis (entre 300 e 500 μm), dependendo do calibre vascular, seguidas dos coils (gráfico 1). Em dois procedimentos foi utilizado mais do que um tipo de material embólico. Salienta-se, que foram sempre excluídas previamente possíveis causas de migração do material embólico, nomeadamente a presença de fístulas.

A embolização resultou numa diminuição significativa da vascularização, no imediato, em todos os procedimentos (Fig. 3).

O tratamento foi combinado em sete doentes (50%): em cinco, os procedimentos de embolização antecederam a exérese cirúrgica (que decorreu num período inferior a 6 meses), e dois pacientes tinham sido submetidos a exérese parcial prévia à embolização.

Avaliação de resposta

Na avaliação global da resposta, esta foi considerada parcial na maioria dos doentes: 64,3% (9/14) e total em 14,3% (2/14), com uma recidiva global de 21,4% (tabela 2).

No grupo do tratamento combinado, em apenas um caso a resposta foi total (1/7) 14,3%, sendo as restantes respostas parciais, não se tendo verificado recidivas durante o período de seguimento (tabela 3).

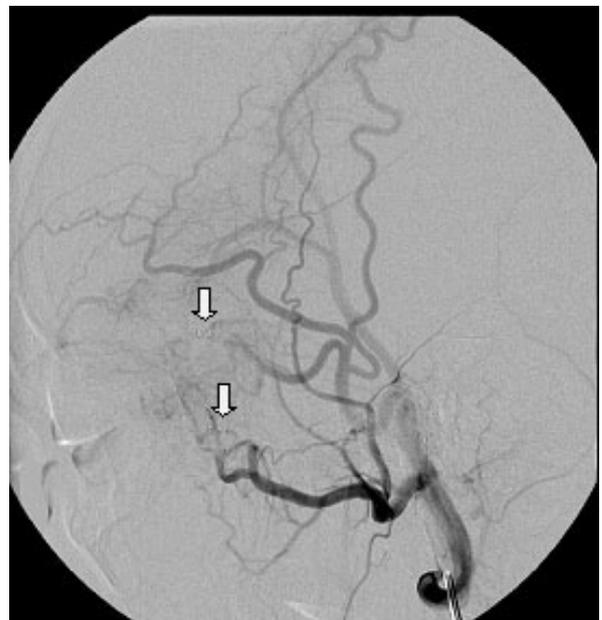


Figura 3 – Angiograma de controlo final após embolização com coils (setas), evidenciando a marcada diminuição da vascularização do nidus (mesmo doente que na figura 2).

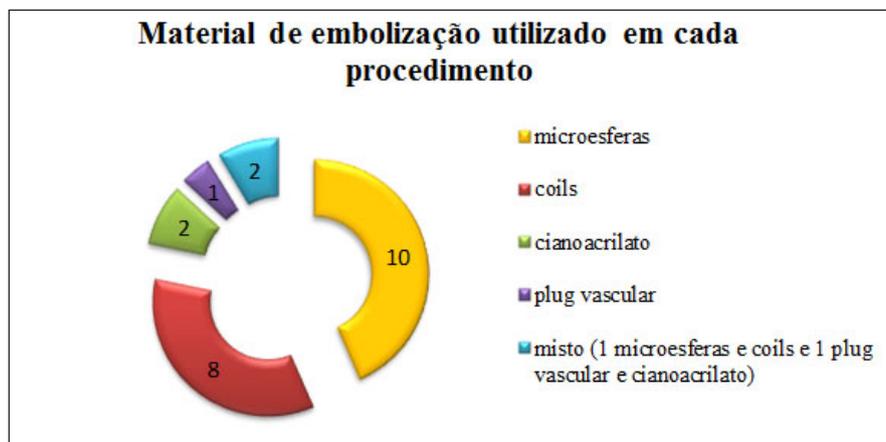


Gráfico 1 – Distribuição do tipo de material embólico utilizado em cada procedimento.

Tabela 2 – Avaliação global da resposta total e parcial ao tratamento, assim como recidiva.

		Procedimentos		
Resposta Total	1	Embolização + cirurgia		2 (14,3%)
	1	Embolização		
Resposta Parcial	3	Embolização		9 (64,3%)
	4	Embolização + cirurgia		
	2	Cirurgia + embolização		
Recidiva	3	Embolização*		3 (21,4%)
Total				14

*1 com necessidade de dois procedimentos e 2 com necessidade de três procedimentos.

Tabela 3 – Avaliação de resposta no grupo de tratamento combinado e no grupo submetido a embolização isolada.

	Resposta total	Resposta parcial	Recidiva	Total
Tratamento combinado (embolização + cirurgia)	1	6	0	7
Embolização isolada	1	3	3	7
Total	2	9	3	14

Tabela 4 – Caracterização dos procedimentos realizados nos doentes tratados apenas com embolização e que foram submetidos a mais do que um procedimento.

Ramos nutritivos	1º Proc.	2º Proc.	Interv.*	3º Proc.	Interv.**
#1 Facial Occipital	Coils	Coils	29 meses	Cianoac	36 meses
#2 Maxilar Temp. superficial	Cianoac.	Coils	10 meses	Coils	24 meses
#3 Occipital Tronco tirocervical	Coils	Plug Cianoac.	26 meses		

*1º - 2º procedimento; ** 2º-3º procedimento
Média de intervalo entre cada procedimento = 25 meses

Tabela 5 – Caracterização e eficácia dos procedimentos realizados nos doentes tratados apenas com um procedimento de embolização.

Ramos nutritivos	Material	Resposta	Intervalo (setembro 2015)
#1 Occipital	Microesferas	Parcial	9,5 anos
#2 Temp. superficial	Microesferas	Parcial	9,3 anos
#3 Facial	Microesferas	Parcial	6,3 anos
#4 Maxilar	Coils e microesferas	Total	4,1 anos

No grupo da embolização isolada, num caso a resposta foi total (14,3%), em três parcial (42,85%), e em três foi considerada recidiva (42,85%) com necessidade de novo procedimento. No grupo da recidiva, houve necessidade de uma segunda embolização num dos doentes e dois doentes foram submetidos a três procedimentos de embolização. Após as reintervenções, foi possível obter diminuição da vascularização e das queixas clínicas (resposta parcial) em todos os casos.

Todas as MAVs com necessidade de mais do que um procedimento de embolização apresentavam ramos nutritivos provenientes de mais do que uma artéria (tabela 4).

A média global de intervalo sem necessidade de nenhuma intervenção foi de 4,7 anos (até à data de setembro de 2015), com intervalo mínimo de 1 ano e máximo de 9,5 anos. Nos procedimentos combinados, este intervalo foi de cerca de 4,9 anos e 4,5anos nos doentes apenas tratados com um procedimento de embolização (tabela 5).

Complicações

Nos 23 procedimentos de embolização realizados, ocorreram reações ligeiras em três: uma reação vaso-vagal com resolução imediata, uma reação alérgica com edema ligeiro e uma crise de hipertensão que cedeu ao captopril (13% - 3/23); apenas ocorreu uma complicação moderada a grave, com conseqüente hipovascularização lingual (4,3% - 1/23). O caso de hipovascularização foi auto-limitado. Nas consultas de seguimento, a doente referiu apenas alteração da sensibilidade lingual.

Discussão

A maioria das MAVs extracranianas necessita de tratamento combinado, sobretudo quando as malformações têm um carácter infiltrativo, com várias artérias nutritivas e mesmo nestes doentes, a percentagem de resposta total (cura) é baixa,

com taxas elevadas de recidiva⁵⁻⁹. No nosso estudo, uma percentagem considerável de procedimentos de embolização foram combinados com ressecção cirúrgica: 7 doentes (50%). A taxa de resposta total e global foi relativamente inferior ao descrito na literatura (14,2% e 64,3%) (tabela 6).

Contudo, a comparação direta dos resultados não é adequada, uma vez que o tipo de procedimento utilizado (via e material embólico), assim como a definição de resposta total e parcial é bastante variável entre eles. No nosso estudo apenas foi considerada resposta total se a MAV se tornasse imperceptível e sem queixas clínicas, enquanto que a maioria dos estudos consideraram resposta total a diminuição da vascularização, associada a ausência de crescimento da lesão^{4-7,9-11}. No nosso estudo foi possível observar resposta parcial, com diminuição da vascularização e das queixas clínicas em todos os casos a curto prazo. Para além disso, a taxa de resposta total e parcial é semelhante quando comparada apenas entre o grupo em que foi utilizado o tratamento combinado.

A taxa de resposta total foi também semelhante nos dois grupos de tratamento (combinado ou embolização isolada), apesar da taxa de recidiva ser mais elevada no grupo da embolização isolada, o que está de acordo com o descrito na literatura⁷. Porém, salienta-se, que nos casos de recidiva, o intervalo médio entre a necessidade de novo procedimento foi relativamente elevado: cerca de dois anos; e que todos os casos deste grupo, apresentavam um carácter infiltrativo exuberante, com ramos nutritivos provenientes de mais do que uma artéria, sendo a embolização o tratamento de escolha, também de acordo com o descrito na literatura⁵⁻⁹.

Relativamente aos materiais embólicos utilizados, existe atualmente, uma grande variedade no mercado, não existindo consenso acerca de qual o material embólico ou via embolização de eleição no tratamento das MAVs¹²⁻¹⁴. Alguns autores defendem que os agentes líquidos, como o cianoacrilato e o copolímero de álcool etileno-vinílico, apresentam uma maior eficácia, devido à sua actuação a nível do nidus da lesão¹². Porém, essa maior eficácia é apenas possível quando se atinge o nidus, o que nem sempre é possível, sobretudo nas lesões com menor débito. Na maioria

dos casos descritos na nossa série, pela presença de relativo baixo débito, não foi possível atingir o nidus, tendo sido, as artérias nutritivas o alvo do tratamento. Salienta-se ainda que se procedeu sempre à embolização o mais distal possível para evitar recanalização de eventuais colaterais. Nestes casos, a embolização com materiais como as microesferas, partículas ou coils está também documentada¹³⁻¹⁴. Na série apresentada, os agentes líquidos apenas foram utilizados em dois casos como agente isolado: num deles houve necessidade de reintervenção, e no outro obteve-se apenas resposta parcial. O número reduzido de casos não permite pois tirar conclusões da eventual relação da eficácia com o material embólico utilizado.

Relativamente às complicações, a taxa é baixa comparativamente com os dados da literatura – 4,3%^{4,5,11}. Neste ponto, salienta-se a importância da realização de estudo angiográfico prévio (TC ou RM), que foi realizado em todos os doentes e que permite, quer a escolha adequada do tratamento, quer o seu planeamento, sobretudo nos casos em que a vascularização é feita por mais do que uma artéria nutritiva.

Das limitações do estudo salienta-se o número limitado de casos: apenas 14 doentes, também presente na maioria das séries da literatura, assim como o viés de seleção, já que apenas se refere aos doentes com malformações arteriovenosas submetidos a embolização.

Conclusão

As malformações arteriovenosas extracranianas da cabeça e pescoço são um tipo de malformação vascular relativamente incomum. A embolização transarterial é uma das opções terapêuticas à qual, no nosso serviço, se recorre sobretudo nos casos em que o tratamento cirúrgico é de difícil acesso (lesões infiltrativas com vários ramos nutritivos), ou como terapêutica complementar a este. A sua taxa de resposta parcial e total a longo prazo é relativamente elevada, e, apesar de não isenta de complicações, estas são incomuns.

Tabela 6 – Comparação das taxas de eficácia e complicações dos procedimentos de embolização descritos na literatura.

	Resp. total	Resp. parcial	Complicações (moderadas e graves)
Oliveira et al 2015 (n=14)	14,3 % 14,3%**	64,3 % 85,7%**	4,3 %
Gomes et al 1994 (n=11)	–	64 %	22,7 %
Zorzan G et al 2001 (n=14)	–	75 %	
Churojana et al 1004* (n=33)	36 %	64 %	9 %
Kohout et al 2006 (n=81)	62 % **	–	–
Jeong HS et al 2006 (n=20)	–	80 %	15,4 %
Liu S et al 2010 (n=272)	19 % ** 2 % ***	81 % * 98 % ***	–
Goldenberg DC et al 2015 (n=31)	70 % **	30 % **	–

* Malformações vasculares, incluindo 14 MAVs;

** Tratamento combinado em todos os pacientes.

*** Apenas embolização em todos os pacientes.

Referências

1. George A, Mani V, Noufal A. Update on the Classification of Hemangiomas. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014;18(Suppl 1):S117–S20.
2. Eivazi B, Werner JA. Extracranial Vascular Malformations (Hemangiomas and Vascular Malformations) in Children and Adolescents – Diagnosis, Clinic, and Therapy. *Head and Neck Surgery.* 2014;13:2014;13:1865-1011.
3. Erdmann MW, Jackson JE, Davies DM, Allison DJ. Multidisciplinary Approach to the Management of Head and Neck Arteriovenous Malformations. *Ann R Coll Surg Engl.* 1995 Jan;77(1):53-9.
4. Gomes AS. Embolization Therapy of Congenital Arteriovenous Malformations: Use of Alternate Approache. *Radiology.* 1994;190:191-8.
5. Churojana A, Chiewwit P, Hiewwit A, Chuangsuwanich A, Aojanepong C, Chawalapart O, et al. Embolization of Vascular Malformations in Head and Neck Regions. *Interventional Neuroradiology.* 2004;10:37-46.
6. Zorzan G, Tullio A, Baj A, Sesenna E. Arteriovenous Malformations of the Head and Neck. *Diagnosis and Methods of Treatment.* *Minerva Stomatol.* 2001 Nov-Dec;50(11-12):351-9.
7. Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, Fishman SJ, Greene AK. Extracranial Arteriovenous Malformations: Natural Progression and Recurrence After Treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Apr;125(4):1185-94.
8. Eivazi B, Werner JA. Management of Vascular Malformations and Hemangiomas of the Head and Neck - An Update. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Apr;21(2):157-63.
9. Goldenberg DC, Hiraki PY, Caldas JG, Puglia P, Marques, TM, Gemperli R. Surgical Treatment of Extracranial Arteriovenous Malformations After Multiple Embolizations: Outcomes in a Series of 31 Patients. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Feb;135(2):543-52.
10. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous Malformations of the Head and Neck: Natural History and Management. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Sep;102(3):643-54.
11. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Kim TW, Lee BB, Byun HS. Treatment For Extracranial Arteriovenous Malformations of the Head and Neck. *Acta Otolaryngol.* 2006 Mar;126(3):295-300.
12. Lubarsky M, Ray C, Funaki B. Embolization Agents—Which One Should Be Used When? Part 2: Small-Vessel Embolization. *Semin Intervent Radiol.* 2010;27:99–104.
13. Mulligan PR, Prajapati HJS, Martin LG, Patel TH. Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches. *Br J Radiol.* 2014;87:20130392.
14. Pekkola J, Lappalainen K, Vuola P, Klockars T, Salminen P, Pitkaranta A. Head and Neck Arteriovenous Malformations: Results of Ethanol Sclerotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:198–204.

Artigo Original/ Original Article

UTILIDADE DOS SOFTWARES DE AJUDA AO DIAGNÓSTICO NA DETEÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES EM TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA*UTILITY OF THE COMPUTER ASSISTED DIAGNOSIS SOFTWARES IN THE DETECTION OF PULMONARY NODULES ON CT: A SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE*Fábio Miguel Nogueira¹, Gonçalo Luís Borrecho², Luís Martins³, Mónica Santos⁴

¹Técnico de Radiologia. Centro Hospitalar Lisboa Norte; Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

²Técnico de Anatomia Patológica, Citológica e Tanatológica. Centro Hospitalar Lisboa Norte; Escola Superior de Saúde Egas Moniz

³Técnico de Anatomia Patológica, Citológica e Tanatológica. Centro Hospitalar Lisboa Norte

⁴Técnica de Electromedicina. EFACEC

Correspondência

Fábio Miguel Nogueira
Centro Hospitalar Lisboa Norte
Hospital de Santa Maria
Avenida Prof. Egas Moniz
1649-035, Lisboa
e-mail: fabio_nog27@hotmail.com

Recebido a 04/09/2015

Aceite a 08/01/2016

Resumo

Introdução: O diagnóstico pulmonar com recurso a tomografia computadorizada é, nos dias de hoje, recorrente. Na tentativa de promover a deteção de alterações patológicas têm sido desenvolvidos sistemas de ajuda ao diagnóstico (CAD). O presente trabalho visa identificar a utilidade clínica do *software* CAD na deteção de nódulos pulmonares por TC, através de uma revisão sistemática da literatura.

Metodologia: Os autores efetuaram uma seleção de estudos tendo por base a metodologia PRISMA onde foram incluídos todos os artigos que referenciavam a sensibilidade dos algoritmos CAD na deteção de nódulos pulmonares.

Resultados: A sensibilidade de deteção de nódulos pulmonares foi maior com recurso ao sistema CAD, comparativamente à leitura dos Radiologistas. Contudo, com a utilização deste *software*, o número de falsos positivos é elevado.

Conclusão: A utilização do sistema CAD em conjunto com a análise dos Radiologistas melhora a deteção de nódulos pulmonares. Sugere-se a sua utilização como ferramenta de ajuda para o clínico.

Palavras-chave

Tomografia computadorizada; Sistema de ajuda ao diagnóstico; Sensibilidade; Nódulos pulmonares.

Abstract

Introduction: Pulmonary diagnosis using computed tomography is recurrent. In an attempt to promote detection of pathological changes have been developed computer aided diagnosis systems (CAD). This study aims to identify the clinical utility of CAD software in the detection of pulmonary nodules on CT through a systematic review.

Methods: The authors conducted a selection of studies based on the PRISM methodology which included all papers that referenced the CAD sensitivity in the detection of pulmonary nodules.

Results: The sensitivity for detection of pulmonary nodules was higher using the CAD software, as compared to radiologists' reading. However, using this systems, the number of false positives is high.

Conclusion: Using CAD software in conjunction with the analysis of radiologists improves the detection of pulmonary nodules. The CAD system is a tool that can facilitate clinical work.

Key words

Computer tomography; Computer assisted diagnosis; Sensibility; Pulmonary nodules.

Introdução

Na atualidade, as neoplasias pulmonares assumem um lugar de enorme destaque. Segundo a Sociedade Americana de Cancro, as neoplasias do sistema respiratório (pulmões e brônquios) serão, logo depois das neoplasias da próstata e mama, aquelas onde se estima uma maior incidência de novos casos e onde a mortalidade será mais elevada, independentemente do género¹. Apesar de muitos dos fatores de risco associados a esta patologia poderem ser minimizados, principalmente no que respeita ao consumo de tabaco, é também verdade que o diagnóstico ainda é tardio, o que resulta em menores taxas de eficácia dos tratamentos disponíveis e consequente aumento da mortalidade².

No diagnóstico das patologias pulmonares em geral, a Tomografia Computorizada (TC) tem sido considerada o

método de maior aplicabilidade e aceitabilidade, sendo a única que demonstrou contribuir para a redução da mortalidade por cancro do pulmão em indivíduos de alto risco e ex-fumadores. A TC multidetector permite a aquisição de grandes volumes anatómicos com excelente resolução espacial, de contraste e temporal revelando-se de enorme utilidade na deteção precoce de alterações suscetíveis de evolução para cancro do pulmão (nódulos pulmonares) e na avaliação de indivíduos com fatores de risco acrescido, nomeadamente, alterações intersticiais, doenças pulmonares obstrutivas crónicas, exposição ocupacional e ambiental (sílica, asbestos, cádmio, níquel, radão...), história prévia de cancro e história familiar de neoplasias pulmonares³⁻⁵.

Recentemente, a TC tem sido utilizada no rastreio do cancro do pulmão em indivíduos de alto risco, tendo evidenciado resultados promissores. O principal objetivo passa por

detetar alterações que possam resultar em cancro e intervir precocemente. O sucesso destes programas de rastreio está intimamente relacionado com o conhecimento adequado da anatomia normal, variantes anatómicas, fisiopatologia e riscos associados à técnica⁴.

A associação dos programas de rastreio do cancro do pulmão a aquisições tomográficas de baixa dose, por uma questão de proteção radiológica, tende a aumentar a dificuldade na análise das imagens obtidas, pela sua fina espessura de corte e consequente aumento do ruído, contribuindo para uma incorreta identificação das lesões⁶. Por outro lado, o recente e rápido desenvolvimento dos equipamentos de TC tem possibilitado o incremento do número de exames realizados e do volume de trabalho para os Radiologistas, condicionando situações de fadiga, que podem comprometer uma correta avaliação e fomentar o aumento do número de falsos positivos⁷. Numa tentativa de reduzir o número de erros de diagnóstico tem sido proposta a segunda avaliação⁶ bem como a utilização de softwares de ajuda ao diagnóstico (Computer-aided detection/Computer-assisted diagnosis – CAD).

Na atualidade, os sistemas CAD aplicam-se essencialmente no cancro da mama, pulmão, cólon e próstata e visam, não a substituição do clínico, mas sim a atuação conjunta, servindo de assistente à avaliação de imagens – segundo leitor⁸. No rastreio do cancro do pulmão, os sistemas CAD têm incrementado: a discriminação entre parênquima pulmonar e regiões anormais; deteção de nódulos; classificação e caracterização nodular (9), possibilitando, de forma geral, o aumento da sensibilidade na deteção de lesões em TC torácicas^{6,8}.

O presente trabalho visa compreender e sistematizar a utilidade clínica dos *softwares* de ajuda ao diagnóstico de nódulos pulmonares por Tomografia Computorizada, através de uma revisão sistemática da literatura.

Metodologia

Critérios de Seleção

Uma vez que o presente estudo é uma revisão sistemática sem meta-análise, a elaboração da pesquisa foi realizada tendo por referência os critérios estabelecidos para este género de estudos.

A pesquisa de referências publicadas sobre o tema proposto foi realizada em três bases de dados eletrónicas: *MEDLINE/PubMed, b-on e Web of Science*. A estratégia de pesquisa consistiu no uso de vocabulário controlado, composto pelas seguintes quatro combinações de palavras/expressões: “CAD” AND “Lung CT”; “Computed-aided diagnosis”; “Computer-assisted diagnosis”; “Computer-assisted diagnosis” AND “Lung CT”.

Estratégia de Busca

Foram incluídos todos os artigos que obrigatoriamente referenciavam o sistema CAD e estabeleciam uma comparação entre: 1) a análise pelo radiologista com e sem o algoritmo CAD; e 2) a análise pelo radiologista e pelo sistema CAD. A inclusão dos estudos deveria também contemplar o cálculo da sensibilidade na deteção dos nódulos pulmonares, aceitando-se o recurso à análise desta através de curvas ROC. Os estudos deviam recorrer a tomografia computadorizada para a obtenção de imagens. A pesquisa foi limitada a estudos em inglês e português. Foram considerados estudos publicados no período de 2005 a 2015.

A seleção dos estudos decorreu no período de uma semana (13 de Fevereiro a 19 de Fevereiro) por quatro investigadores em paralelo, tendo por base a metodologia PRISMA como referencial na conceção das estratégias de seleção bibliográfica¹⁰. Como demonstrado na figura 1, recolheram-se 824 artigos resultantes das pesquisas levadas a cabo através dos motores de busca, onde foram inseridas as combinações referidas. Após a análise do título foram selecionados 44 artigos para uma análise da totalidade do texto, dos quais 9 cumpriam os critérios de inclusão, sendo este o corpo de evidência do presente estudo.

Para a avaliação da qualidade dos artigos incluídos, utilizou-se uma ferramenta desenvolvida por Kmet, Lee, & Cook (2004) que compreende duas *Checklist*, tendo sido utilizada apenas a que avalia a qualidade dos artigos quantitativos. Para todos os artigos calculou-se o *score* resultante das respostas às 14 questões da *checklist*, sendo este evidenciado na tabela 1, bem com a totalidade dos artigos incluídos e as suas principais características metodológicas e resultados.

Resultados

Descrição dos Estudos e Qualidade Metodológica

Os estudos utilizados nesta revisão sistemática são provenientes de diferentes países, com predomínio da Europa (4 estudos). Todos eles são quantitativos e experimentais, cujas amostras se baseiam em: seleções aleatórias de pacientes incluídos em ensaios anteriores (retrospectivos); inclusão prospectiva de pacientes submetidos a TC num período específico sob condições predefinidas; seleção multicêntrica; e aquisições tomográficas em fantasmas. O número de pacientes/fantomas incluídos variou entre 20 e 400.

Todos os estudos visam a determinação da sensibilidade na deteção de nódulos pulmonares por radiologistas, softwares

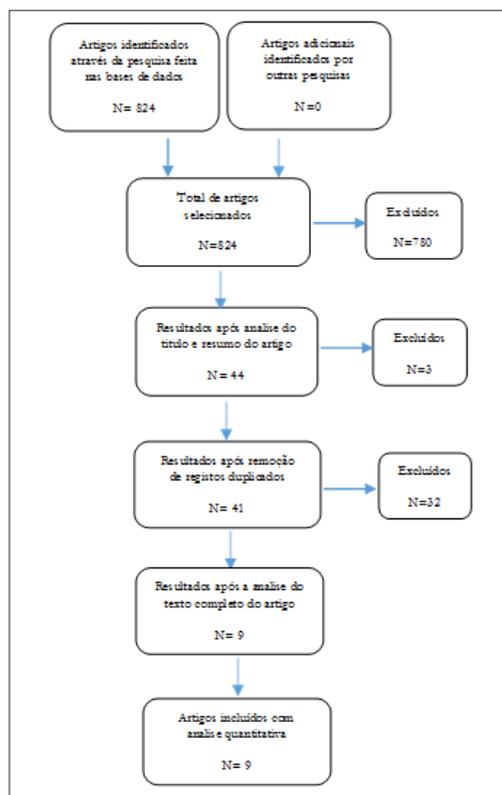


Figura 1 – Metodologia de identificação e seleção das referências

Tabela 1 - Apresentação das referências incluídas na Revisão Sistemática e dos seus principais aspetos metodológicos e resultados.

Autor (Data), País de Origem	Tipo de Estudo	Objetivos	População	Metodologia	Instrumentos	Resultados	Score de Avaliação da Qualidade (%)
(6) Holanda	Experimental Longitudinal Quantitativo Retrospectivo	- Avaliar a performance do software CAD em comparação à dupla análise de nódulos pulmonares em TC de baixa dose.	400 TC de baixa dose foram selecionados aleatoriamente de um total de 4280	- Os doentes dos quais as TC foram selecionados pertenciam ao estudo aleatório Dutch-Belgian de rastreio de cancro do pulmão (NELSON). - As TC foram avaliadas em dois momentos distintos por 13 Radiologistas com diferentes experiências num primeiro momento e por outros 2 Radiologistas com 6 anos de experiência. Para cada análise foi possível o recurso ao CAD. - O referencial de comparação foi estabelecido através da análise das imagens por dois Radiologistas com 8 anos de experiência em radiologia torácica. - Para o total de 1677 achados encontrados pela dupla análise e/ou CAD foi determinada a performance na deteção através do cálculo da sensibilidade e número de falsos positivos, por tipo de nódulo e volume.	- CAD LungCARE software package, Siemens AG Healthcare - 3 TC Sensation – 16, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany - TC Mx8000 IDT or Brilliance 16P, Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA.	- 49,2% eram nódulos inferiores a 50mm3. Nódulos pequenos: CAD - 96,7% Sensibilidade - 3,7% Falsos positivos - 8,9% PPV (Valor Preditivo Positivo) Dupla Leitura - 78,1% Sensibilidade - 0,5% Falsos positivos - 35,3% PPV Nódulos > 50mm3: CAD - 96,7% Sensibilidade - 1,9% Falsos positivos - 16,2% PPV Dupla Leitura - 78,1 % Sensibilidade - 0,1% Falsos positivos - 76,1% PPV - 90,9% dos achados não necessitaram de segunda apreciação Dos 151 achados que precisaram de nova avaliação, 33 (21,9%) não seriam detetados se a TC não tivesse sido submetida à leitura do pelo CAD.	23/28 (82%)
(7) Paquistão	Experimental Transversal Quantitativo	- Avaliar se existe mais-valia na adição do software CAD à TC, e se este poderá ser usado como ferramenta de rastreio para deteção de nódulos pulmonares em exames torácicos de rotina.	109 Pacientes consecutivos submetidos a estudos torácicos para fins que não cancro do pulmão com recurso a TC contrastada.	- Todas as tomografias computadorizadas foram analisadas por um Radiologista com 5 anos de experiência. - Os nódulos identificados pelo Radiologista foram assinalados como RAD e os nódulos identificados pelo software foram etiquetados como CAD. - Dois Radiologistas Seniores com mais de 10 anos de experiência avaliaram as tomografias em conjunto com um interno finalista de especialidade - referência standard. - Os verdadeiros-positivos foram identificados quando a opacidade do pulmão foi sinalizada pelo CAD/RAD e confirmado pela referência standard. - Os falso-positivos foram identificados quando a opacidade do pulmão foi sinalizada como sendo um nódulo pelo CAD/RAD mas não era confirmado pela referência standard. - Os falsos-negativo foram identificados quando a opacidade do pulmão não era detetada pelo CAD/RAD mas era sinalizada como sendo um nódulo pela referência standard. - Os verdadeiros-negativo foram identificados quando a opacidade do pulmão não foi sinalizada pelo CAD/RAD e também pela referência standard.	- Software CAD (ImageChecker CT Algorithm R2 Technology, Bedford, MA) software. - TC Toshiba Aquilion 64 Cortes.	- CAD identificou 610 nódulos pulmonares; - Radiologista identificou 113 nódulos pulmonares; Verdadeiros nódulos pulmonares – 198; - CAD detetou 95% (189/198) dos nódulos verdadeiros; - Radiologistas detetaram 57% (113/198) nódulos verdadeiros; - CAD – 98% sensibilidade; - CAD – 68% falsos positivos (418/610) e 1,4% (9/198) falsos negativos; - RAD 57% de sensibilidade; - RAD – 43% (85/198) falsos negativos e 0 falsos positivos. - Diferença entre metodologias de deteção é estatisticamente significativa P <0,001.	20/28 (71%)
(5) EUA	Experimental Quantitativo Multicêntrico Retrospectivo	- Avaliar a utilidade clínica do software de ajuda ao diagnóstico em TC pulmonar, enquanto auxílio à avaliação por Radiologistas.	109 Pacientes	Seleção dos pacientes em 4 locais distintos entre 08/2004 e 07/2005. - Análise dos casos de forma independente por 3 especialistas em TC torácica, que identificaram nódulos entre 4mm e 30mm. - A identificação dos nódulos foi feita por quadrantes. - O consenso dos 3 especialistas criou o referencial para avaliação do sistema CAD. Os nódulos identificados foram classificados de acordo com a necessidade ou não de avaliação clínica. - 10 Radiologistas com diferentes níveis de experiência, identificaram os nódulos existentes por quadrante, classificando-os de 0 a 100 (≥ 50 necessidade de acção). Primeiro sem recurso a CAD e depois com CAD. A avaliação com CAD fez-se imediatamente após a avaliação sem CAD. Os dados da primeira avaliação não foram modificados. Na segunda avaliação, o Radiologista podia aceitar ou rejeitar os dados do CAD e atribuir uma nova avaliação a cada nódulo com necessidade de acção clínica. - Calculo das curvas ROC (métodos não paramétricos) e área abaixo da curva (método trapezoidal) para determinação da sensibilidade na deteção dos nódulos sem e com CAD.	- CAD software – Lung nodule application – Philips Brilliance. - TC 4 cortes – Lightspeed, GE Medical Systems. - TC 40 cortes – Brilliance 40, Philips Medical Systems. - TC 16 cortes – Brilliance 16, Philips Medical Systems.	- Referencial: consenso dos especialistas em 348 quadrantes. 88 Quadrantes com necessidade de avaliação clínica e 260 sem necessidade. Nos 88 quadrantes foram identificados 91 nódulos. Isto corresponde a consenso em 78 pacientes, 59 com necessidade de avaliação clínica e 19 sem necessidade. - 14 Nódulos dos 53 casos de cancro existentes na amostra não foram identificados como sendo necessário avaliação clínica. Em 20 pacientes sem cancro foram identificados nódulos com necessidade de avaliação clínica. - O recurso ao CAD pelos 10 radiologistas aumentou, em média, a área abaixo da curva em 1,8%. - Média da sensibilidade dos 10 radiologistas sem CAD – 86,7%. - Média da sensibilidade dos 10 radiologistas com CAD – 88,7%. - Aumento da sensibilidade com CAD diferente para cada Radiologista. - O CAD é mais sensível em cortes finos (81% em cortes de 0,9mm vs. 51% em cortes de 3mm).	22/28 (78%)

Tabela 1 - (Continuação)

Autó (Data), País de Origem	Tipo de Estudo	Objetivos	População	Metodologia	Instrumentos	Resultados	Score de Avaliação da Qualidade (%)
(12) França	Experimental Quantitativo Retrospectivo	- Avaliar o benefício diagnóstico dos MIP e softwares CAD na detecção de nódulos pulmonares em comparação à análise de cortes de 1 mm de TC pulmonar resultantes de um rastreio do cancro do pulmão.	30 Pacientes	- Seleção dos pacientes pelos médicos de clínica geral, vindos do DESPICAN (ensaio clínico aleatório). - Escolhidos 89 pacientes. Selecionados 30 de forma aleatória (9 feminino, 21 masculino). - TC inicial entre 12/12/2002 e 17/11/2004 e TC de follow-up com menos de 1 ano. As 30 TC iniciais foram utilizadas neste estudo. - Protocolo de aquisição de TC igual para todos os pacientes. - 3 Radiologistas analisam de forma independente as imagens (um especialista com mais de 30 anos de experiência, um interno de 4º ano com 6 meses de experiência em imagem torácica e um interno de 2º ano sem experiência em imagem torácica). - Cada Radiologista avalia a TC axial, o MIP e o CAD de cada paciente – 90 conjuntos de imagens durante 6 semanas. A ordem de análise dos conjuntos de imagens foi aleatória. - A localização de cada opacidade suspeita foi identificada e descrita como sendo ou não um nódulo. Os nódulos identificados foram classificados. - Com recurso ao CAD, apenas as estruturas assinaladas eram alvo de análise pelos 3 Radiologistas. - O referencial foi estabelecido por consenso entre 2 Radiologistas com 15 e 17 anos de experiência após a análise. Estes analisaram cada conjunto de imagens e reviram os resultados das avaliações dos 3 Radiologistas. - Áreas onde a identificação dos nódulos poderia ser confusa foram excluídas. - Utilizaram-se coeficientes kappa para determinar a concordância entre observadores. Determinou-se a Taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade).	- TC 16 Cortes – Sensation 16, Siemens Medical Solutions. - CAD Software – Siemens LungCare, NEV, VB10. - Workstation Leonardo, Siemens. - SAS 8.2 (SAS Institute). - Medcal softwares.	- Referencial de comparação: 2 pacientes tinham mais de 60 nódulos e foram excluídos. Nos restantes 28, foram identificadas 704 opacidades suspeitas. 285 foram consideradas nódulos pulmonares, com 3.05±1.68mm. - O CAD apenas identificou 107 nódulos dos 285. O número de falsos positivos por TC foi de 6.8. 191 falsos positivos - 64% dos nódulos detetados pelo CAD). - A sensibilidade do MIP na detecção dos nódulos foi maior que a TC axial ou CAD. - Sensibilidade do CAD (taxa de verdadeiros positivos) – 38%±5.6, 6.82 falsos positivos por TC. - Sensibilidade do CAD (taxa de verdadeiros positivos) e Radiologista 1 – 35%±5.6, 1.89 falsos positivos por TC. - Sensibilidade do CAD (taxa de verdadeiros positivos) e Radiologista 2 – 36%±5.6, 1.68 falsos positivos por TC. - Sensibilidade do CAD (taxa de verdadeiros positivos) e Radiologista 3 – 35%±5.6, 2.39 falsos positivos por TC. - A análise do MIP demora menos tempo e tem sensibilidade maior face à TC axial de 1mm e ao CAD. - O CAD demonstrou uma boa concordância entre os Radiologistas.	21/28 (75%)
(13) Suíça	Experimental Transversal Prospectivo Analítico	- Avaliar dois radiologistas e três diferentes softwares CAD, como primeiro e segundo leitor para rastreio de cancro do pulmão a vários níveis de dose em TC, incluindo baixos parâmetros de kV, encontrando assim o par mais sensível.	360 Aquisições 40 Fantasmas 9 Protocolos	- Para as aquisições foram utilizados 40 fantasmas em substituição do corpo humano. - Uma centena de nódulos foram distribuídos aleatoriamente pelos fantasmas - 75 sólidos e 25 de vidro despolido. - Foram realizadas 360 aquisições em 9 protocolos de dose diferentes. - Dois radiologistas independentes analisaram as imagens no PACS. Foi-lhes dito que existiam dois tipos de nódulos. Os radiologistas registaram os que detetaram indicando a sua localização. - Três diferentes softwares de CAD foram utilizados para análise das imagens. - Um terceiro radiologista participou na análise dos resultados do CAD. Ele documentou os verdadeiros positivos, falsos negativos e os falsos positivos que foram encontrados pelo CAD. - Cada um dos 5 leitores foi comparado com os restantes 4 leitores, analisando o número de nódulos detetados. Foi calculada a sensibilidade pelo teste de McNemar, o coeficiente de correlação e foram usados Fleiss'Kappa para calcular a relação.	- TC de 64 Cortes Somatom Sensation, Siemens. - Fantoma com 70Kg e o tamanho 43cm x 40cm x 48cm. (Chest Phantom N1, Kyoto Kagaku Co., Ltd, Quioto, Japão) -100 nódulos. -3 softwares de CAD: CAD1 – syngoCT-CAD (Siemens, Erlangen, Germany), CAD2 – LMS-Lung/Track (Lesion-measurement-solution Version 6, Median-Technologies, Velbonne, France) e CAD3 – Lung Nodule CAD (Prototype, Philips, Best, Netherlands). -PACS workstation (IDS5 R11.4.1, 2009; Sectra, Linköping Sweden).	- Sensibilidade para um leitor (100 mAs e 120KV): Radiologista1 obteve 92% ±2.7% Radiologista2 obteve 90%±3.0% CAD1 obteve 82%±3.8% CAD2 obteve 83%±3.7% CAD3 obteve 68%±4.7% - Sensibilidade para pares: Radiologista1 e CAD1 obteve 99%±1.0% Radiologista1 e CAD2 obteve 99%±1.0% Radiologista1 e CAD3 obteve 99%±1.0% Radiologista2 e CAD1 obteve 97%±1.7% Radiologista2 e CAD2 obteve 97%±1.8% Radiologista2 e CAD3 obteve 96%±1.4% - Tanto sendo o radiologista como primeiro ou segundo leitor, a sensibilidade é a mesma que descrita em cima. - Falsos positivos: Radiologista1 demonstrou 0.27 nódulos falsos positivos por fantoma. Radiologista2 demonstrou 0.14 nódulos falsos positivos por fantoma. CAD1, CAD2 e CAD3 tiveram mais nódulos falsos positivos por fantoma, 0.62, 13.7 e 73.6 respectivamente.	20/28 (71%)
(8) Alemanha	Experimental Longitudinal Retrospectivo Analítico	- Comparar a sensibilidade para a detecção de nódulos pulmonares em TC e o tempo de leitura dos radiologistas ao usar CAD como o primeiro, segundo leitor (SR) e como leitor simultâneo (CR)	50 Aquisições	- Houve uma seleção de 50 aquisições do RIS em que 25 identificavam a presença de 1 a 5 nódulos e as outras 25 não apresentavam nenhuma anormalidade pulmonar. - 4 Radiologistas foram instruídos para identificar todos os nódulos pulmonares que detetassem. - Foram feitas duas seções de leitura para cada caso com um tempo intermédio de 14 semanas: 1) CAD e radiologista como leitores simultâneos; 2) Leitura sem CAD e CAD como o segundo leitor: na primeira leitura o radiologista faz a leitura da TC como primeiro leitor. Depois as marcações do CAD são apresentadas ao radiologista e este faz uma segunda leitura do caso, ficando assim o CAD como segundo leitor, podendo os radiologistas aceitar ou rejeitar as marcações do CAD ou ainda acrescentar nódulos não marcados. - Os nódulos foram identificados pelas coordenadas X e Y e também foi calculado o seu tamanho. - Todos os nódulos que não foram detetados pelos CAD e apenas detetados pelo radiologista foram analisados por um painel de dois radiologistas para decidir se os resultados são falsos positivos ou não. - Caso o radiologista rejeitasse uma marcação do CAD nas duas sessões de leitura este era considerado falso positivo; se rejeitasse em apenas uma sessão de leitura era analisado pelo painel de radiologistas. - Os tempos de leitura foram calculados para cada caso e para cada leitor. Estes resultados foram documentados por uma pessoa sem experiência profissional em radiologia que não estava envolvida no processo de leitura dos casos. - A sensibilidade foi calculada como o rácio entre os nódulos detetados e o número total de nódulos.	-TC de 4 Cortes Somatom VolumeZoom e TC de 16 Cortes Somatom Sensation 16. - CAD: LungCAD prototype version, Siemens Corporate Research, Malvern, USA.	- Juntando os resultados de todas as sessões de leitura de todos os leitores temos um total de 555 nódulos candidatos. - Dos 555, 215 foram considerados falsos positivos. - Sensibilidade: Radiologista obteve 78% de sensibilidade; Radiologista+CAD em leitura simultânea obteve 75% de sensibilidade; CAD como segundo leitor obteve 84% de sensibilidade.	23/26 (88%)

Tabela 1 - (Continuação)

Autor (Data), País de Origem	Tipo de Estudo	Objetivos	População	Metodologia	Instrumentos	Resultados	Score de Avaliação da Qualidade (%)
(14) EUA	Experimental Transversal Retrospectivo Analítico	- Comparar o desempenho dos radiologistas e de um software CAD para detecção de nódulos pulmonares em TC.	20 Aquisições	-As TC foram recolhidas de 21 pacientes que apresentavam uma suspeita de nódulos pulmonares entre Outubro de 2000 e Janeiro de 2001. - Um paciente foi excluído devido a patologias adicionais, perfazendo assim 20 pacientes. - As aquisições foram realizadas com 1mm de espessura de corte, pitch de 1.5-1.75, tempo de rotação da ampola de 0.5s, 120 kVp e 200-300mA. - 3 Radiologistas independentes avaliaram as 20 aquisições sendo instruídos para identificar todos os nódulos com um diâmetro de 3mm ou mais, utilizando um cursor que colocavam por cima do nódulo candidato para ser identificado a 3 dimensões. - Juntando estas coordenadas a uma escala confidencial de confiança de 1-5 como: 5, definitivamente um nódulo; 4, provavelmente um nódulo; 3, possivelmente, um nódulo; 2, pouco provável que seja um nódulo; e 1, muito pouco provável que seja um nódulo. - Também foi calculado o tempo de leitura de cada leitor. - O painel de consenso interpretou os 20 scans e decidiu se era um verdadeiro positivo, falso positivo ou indeterminado. - Análise estatística utilizando curvas ROC.	- TC 4 Cortes VolumeZoom, Siemens Medical Systems. - Sistema CAD - Stopwatch (para medição do tempo).	- O painel de consenso recebeu 1297 detecções de nódulos para rever tanto dos radiologistas como do CAD. - Destes 1297, o painel decidiu que 936 foram definidos como não nódulos, 34 como indeterminados e os restantes 327 como nódulos. - Existiram 584 falsos positivos. - A área abaixo da curva ROC foi 0.48, 0.55 e 0.36 para os radiologistas 1,2 e 3 respectivamente. - A área abaixo da curva ROC para o CAD foi de 0.54. - A sensibilidade dos radiologistas foi de 50%. - A Sensibilidade do CAD-radiologista foi de 83%.	21/28 (75%)
(15) Japão	Experimental Transversal Quantitativo Analítico	- Determinar se o software CAD desenvolvido é eficaz na detecção de nódulos pulmonares e se contribuiu para um aumento na precisão da avaliação da TC pelo radiologista.	60 Aquisições	- Entre 1998 e 2000 realizaram 13524 TC em 7956 pacientes, 6313 ♂ e 1637 ♀ com idades \geq 50 anos positivos e 30 com nódulos negativos. - Dos 13524 TC realizados foram selecionados 60 TC, 30 positivos e 30 negativos por 1 radiologista com especialização torácica e por 1 radiologista geral. - O algoritmo de CAD usado foi primeiro aplicado a uma base de dados consistindo em 64 aquisições de 65 casos de carcinoma do pulmão confirmados por biópsia. Usando esta base de dados atingiu-se uma sensibilidade de detecção de 81,5% com uma média de 15,1 nódulos falsos positivos. - 11 Radiologistas (3 torácicos, 5 gerais e 3 internos de radiologia) foram treinados no sistema CAD usando 10 casos (5 positivos e 5 negativos) da base de dados original mas diferentes dos 60 escolhidos para o estudo comparativo. - Foram determinados os valores área abaixo da curva para cada observador na detecção de todos os nódulos pulmonares com e sem CAD.	- TC helicoidal 1 Corte. - Programa LABROC5 Metz et al, Universidade de Chicago, IL, EUA.	- Neste estudo a sensibilidade do sistema CAD foi de 80% dos 30 casos com nódulos pulmonares significativos e mostrou 15 falsos positivos para cada caso. - O sistema CAD foi capaz de detetar nódulos que apareceram com aspecto de vidro despolido na TC de baixa dose. - Os valores área abaixo da curva para todos os radiologistas aumentaram significativamente de 0,871 sem CAD para 0,891 com CAD ($p < 0,05$). - Para os radiologistas com experiência torácica as melhorias foram de 0,872 sem CAD, para 0,910 com CAD, em radiologia geral houve melhorias de 0,864 sem CAD para 0,924 com CAD com $p < 0,05$. - Para os internos de radiologia no entanto os valores de área abaixo da curva diminuíram de 0,875 sem CAD para 0,834 com CAD. - Para casos positivos, a média de casos que beneficiaram da utilização do CAD foi de 1,64 significativamente maior que a média de 0,36 dos casos que não beneficiaram. Nos casos positivos demonstrou-se que os observadores podem melhorar as suas leituras quando o CAD indica irregularidades. Para os casos negativos não foram observadas diferenças estatísticas significativas.	18/28 (64%)
(16) Brasil	Experimental Quantitativo Analítico	Testar e avaliar a performance do software CAD para a detecção de nódulos pulmonares em TC, comparando com a dupla leitura realizada por rotina.	24 Aquisições	- Foram avaliadas 28 TC torácicas no Centro de Medicina Diagnóstica Fleury (7 outubro - 19 outubro de 2006). - Foram excluídos quatro testes para a inclusão de aspectos que foram considerados fatores de confusão na análise CAD: uma por apresentar extensas opacidades parenquimatosas em vidro despolido; um por apresentar consolidações e duas por apresentarem doença pulmonar intersticial.	- TC 64 Cortes Brilliance 64 Philips. - Software CAD Philips de análise de nódulos pulmonares.	- Sensibilidade total da detecção de nódulos pelo CAD foi de 16,5% (32 dos 194 nódulos). - Considerando apenas os nódulos ≥ 4 mm, que correspondem ao limiar de detecção teórico do programa, a sensibilidade da técnica foi de 55% (22 dos 40 nódulos). - A Sensibilidade separada por tamanho de nódulos foi de 6,5% (10 de 154) para nódulos < 4 mm, 45% (14 de 31) para nódulos de 4-6 mm, 100% (8 de 8) para nódulos de 6 mm-1 cm e 0% (0 de 1) para nódulos > 1 cm. - Os falsos-positivos por ensaio e por imagem (média 322 imagens por teste) foram de 10,9 e 0,8, respectivamente. - O rácio de falsos-positivos para os verdadeiros-positivos foi 8,2:1. - Apenas um nódulo verdadeiro ($< 1\%$ do total de nódulos verdadeiros), que foi destacado pelo CAD, não tinha sido registado no processo de dupla leitura. A concordância entre observadores de leituras realizadas pelos radiologistas mostrou-se quase perfeita ($kappa = 0,9$).	14/28 (50%)

CAD e radiologistas em associação a algoritmos CAD em simultâneo ou como segundo avaliador. Em alguns estudos recorreu-se à análise de curvas ROC, mais precisamente à área abaixo da curva para determinação da performance de deteção dos nódulos pulmonares pelos diferentes avaliadores^{14,15}.

O *score* de avaliação da qualidade dos estudos variou entre 50% e 88%, como evidenciado na tabela 1. Este foi calculado através da atribuição do valor 0 (Não), 1 (Parcial) e 2 (Sim) a cada uma das 14 questões sendo o *score* máximo possível de 28¹¹. Esta avaliação foi realizada pelos mesmos 4 investigadores que selecionaram os artigos de forma paralela e por consenso para minimizar a variabilidade de interpretação inter-observadores.

A avaliação da qualidade evidenciou um artigo com *score* inferior a 55% (baixa qualidade), 5 artigos com *scores* compreendidos entre 55% e 75% (qualidade moderada) e 3 artigos com *score* superior a 75% (elevada qualidade).

Os pontos fracos transversais à maioria dos artigos estão relacionados com metodologias frágeis e insuficientemente descritas^{8,15,16}, amostras reduzidas^{8,12,14-16} e amostras selecionadas inconvenientemente^{5-8,12,14-16}.

Resultado das Intervenções

No estudo de Zhao et al. (2012) é calculada e comparada a sensibilidade na deteção de nódulos de acordo com o seu tamanho, mostrando sensibilidade maior para os algoritmos CAD comparativamente à dupla leitura por Radiologistas (96,7% vs. 78,1% respectivamente). À semelhança deste, Capobianco et al. (2008) demonstra a sensibilidade de deteção de nódulos superiores a 4mm na ordem dos 55%, valor que decresce para 16,5% quando são incluídos a totalidade dos nódulos, evidenciando fragilidades na deteção de nódulos muito pequenos pelos algoritmos CAD.

Memon et al. (2011) compara a sensibilidade na deteção entre *software* CAD e Radiologistas evidenciando sensibilidades superiores no primeiro (98% vs. 57%). Apesar de tudo os sistemas CAD registam maior número de falsos positivos (68% vs. 0%) mas menor número de falsos negativos (9 nódulos em 198 vs. 85 em 198). White et al. (2008), mostrou que a sensibilidade na deteção das lesões pelo Radiologista sem CAD é menor (86,7%) do que com recurso ao CAD (88,7%).

Segundo Jankowski et al. (2007), a sensibilidade do CAD (38%±5,6) é superior à sensibilidade da deteção dos 3 Radiologistas com recurso ao CAD (35%±5,6; 36%±5,6 e 35%±5,6), no entanto, o número de falsos-positivos por TC é consideravelmente maior no primeiro caso (6.82 vs. 1.89, 1,68 e 2.39). Já Beyer et al. (2007) compara diversos algoritmos CAD associados a diferentes Radiologistas com a análise individual por Radiologistas ou sistemas CAD, demonstrando em todas as situações, maior sensibilidade para pares (Radiologista + CAD) variando esta entre 96% e 99%. É de notar que este estudo recorre a fantasmas para a determinação da sensibilidade. Christie et al. (2013) evidencia uma sensibilidade de 92% e 90% para a deteção de nódulos em TC por Radiologistas, valor superior à sensibilidade do CAD como segundo leitor (82%, 83% e 68%, nos três softwares CAD utilizados).

Rubin et al. (2005) e Kusano et al. (2010) recorrem à análise das curvas ROC para determinação da performance dos sistemas CAD vs. Radiologistas. No primeiro, apenas para um radiologista foi obtida uma área abaixo da curva superior à do algoritmo CAD (0,55 vs. 0,54 respectivamente), sem

diferenças significativas entre ambos. No segundo estudo, a análise é feita em simultâneo e evidencia uma melhor performance quando se associa o CAD à análise dos Radiologistas (0,891).

No que diz respeito aos falsos positivos, White et al. (2008) é o único que não faz qualquer referência, embora outros determinem a quantidade de falsos positivos mas não especificuem o respectivo valor para cada método de análise. Assim, temos que para Zhao et al. (2012) o CAD tem valores de falsos positivos que variam entre 1,9% e 3,7% dependendo do tamanho do nódulo, já a análise pelo radiologista tem 0,1% e 0,5% de falsos positivos. Na investigação de Jankowski et al. (2007) a percentagem de falsos positivos detetados através do CAD foi de 64% enquanto para os diferentes radiologistas em associação ao CAD os valores identificados variaram entre 31 e 40%. Para Beyer et al. (2007), consoante os diferentes algoritmos de CAD assim variaram as percentagens de falsos positivos entre 0,67% e 73,6%, enquanto para os Radiologistas este parâmetro oscilou entre 0,14 e 0,27%.

A maioria dos estudos não faz referência aos falsos negativos, apenas Memon et al. (2011) identifica 1,4% para o CAD e 43% para a análise realizada pelo Radiologista.

Discussão

No geral, os estudos chegam a conclusões bastante semelhantes, havendo apenas alguns aspetos que não são coincidentes. Note-se, no entanto, que entre as metodologias há uma grande heterogeneidade, o que impossibilita uma análise eficaz das mesmas e conclusões mais profundas e comparativas aos resultados obtidos.

Na maioria das investigações^{5-7,12-16} recorreu-se à avaliação das imagens obtidas por um conjunto de Radiologistas com experiência para a constituição do referencial de comparação, não havendo um diagnóstico real das alterações encontradas, através da análise histopatológica das lesões, que comprovasse que as mesmas se tratavam de nódulos pulmonares.

A sensibilidade de deteção das lesões foi maior com recurso a *softwares* CAD quando comparada à identificação dos nódulos pelo Radiologista. Segundo Zhao et al. (2012), o recurso ao CAD possibilitou a deteção de mais 18.6% de nódulos. Nos estudos em que se visava a análise da performance dos Radiologistas na deteção dos nódulos com e sem recurso ao CAD, também aqui o conjunto Radiologista+CAD evidenciou ser mais sensível. No entanto, é comum a todas as investigações que o número de falsos positivos é maior com a utilização do algoritmo, conduzindo a uma menor especificidade, o que se revela uma limitação. A grande maioria dos falsos positivos está associada à localização dos nódulos em áreas de difícil avaliação (justa pleurais e periféricos) ou a alterações de densidade das estruturas, que os Radiologistas identificam como normal. Quanto ao número de falsos negativos, é maior para a leitura dos Radiologistas devendo-se a fatores como constrangimentos de tempo na análise das imagens, fluxo de trabalho e espessura de corte (em cortes mais finos a deteção é superior comparativamente a cortes mais espessos). No entanto, o recurso à reformatação das imagens em outros planos (coronal e sagital) pode minimizar o número de falsos negativos identificados.

Quando o sistema de ajuda na deteção é utilizado em simultâneo com a avaliação das imagens pelo Radiologista (12), o tempo de análise aumenta substancialmente, o que, em última instância poderá conduzir a menor número de pacientes estudados. Jankowski et al. (2007) testou o recurso

a reconstruções MIP (Maximum Intension Projection) como substituto ao algoritmo CAD e conclui que em simultâneo com o Radiologista conduz a menor tempo de análise de imagem e maior sensibilidade na deteção dos nódulos pulmonares, constituindo uma alternativa à utilização dos sistemas de ajuda ao diagnóstico.

A utilização dos algoritmos CAD em associação a TC de baixa dose tem sido cada vez mais recorrente. Segundo Christe et al. (2013) a sensibilidade do CAD em baixa dose é reduzida, mas quando associado à avaliação pelos Radiologistas permite uma melhor detetabilidade dos nódulos pulmonares.

Todos os estudos apresentam várias limitações. De uma forma geral, notou-se uma grande variabilidade nos anos de experiência dos Radiologistas que constituíram os referenciais de comparação, bem como nos que tiveram a responsabilidade de avaliar as diversas imagens, sendo alguns apenas internos de especialidade e sem qualquer experiência em radiologia torácica. Também a recolha dos casos foi bastante díspar, não havendo consenso nos protocolos de aquisição de imagem por TC, o que pode condicionar a avaliação da mesma. Num dos estudos, a seleção dos casos foi multicêntrica, sem que o protocolo de aquisição fosse igual nos vários centros⁵. A aquisição de imagem em equipamentos de TC antigos (detetor único), que não incorporam os mais recentes avanços leva a que a análise das imagens possa não ser a mais adequada^{15,16}.

A recolha retrospectiva das amostras constitui igualmente uma limitação, uma vez que há uma grande variabilidade dos pacientes selecionados, eliminando-se alguns casos de acordo com tratamentos já efetuados, presença de fatores

de risco, tratamentos prévios e rejeição de determinados tipos de nódulos. A utilização de diferentes *softwares* de CAD é por si só uma limitação, pois impede a comparação dos resultados entre os diversos estudos. O recurso a fantasmas para simulação da cavidade torácica é igualmente uma desvantagem, uma vez que a ausência de movimentos respiratórios não permite que a deteção possa ser comparada à realizada em pacientes¹³.

Conclusão

A comparação entre os estudos é difícil pela presença de múltiplas heterogeneidades metodológicas, o que impossibilita uma conclusão mais assertiva acerca da melhoria da sensibilidade com recurso ao CAD.

Os resultados dos estudos mostram que a utilização deste tipo de *softwares*, em associação à análise por Radiologistas experientes melhora a sensibilidade na deteção de nódulos pulmonares, mesmo recorrendo a aquisições de baixa dose, implementadas em programas de rastreio do cancro do pulmão. Apesar de tudo, os valores de sensibilidade identificados são bastantes díspares. Os algoritmos CAD não devem substituir a atuação do Radiologista, mas sim complementá-la. O recurso a outras ferramentas, nomeadamente processamento de imagem multiplanar e em 3D (MIP) possibilita melhorar a sensibilidade na deteção de nódulos sendo necessário menor tempo para a deteção destes.

No futuro é necessário que os algoritmos CAD identifiquem menos falsos positivos para que haja menos tempo perdido na avaliação destes pelo Radiologista.

Referências bibliográficas

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. 2015; Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>.
2. Murphy K, van Ginneken B, Schilham a. MR, de Hoop BJ, Gietema H a., Prokop M. A large-scale evaluation of automatic pulmonary nodule detection in chest CT using local image features and k-nearest-neighbour classification. *Med Image Anal* [Internet]. Elsevier B.V.; 2009;13(5):757–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2009.07.001>.
3. American College of Radiology. ACR – Str Practice Guideline for the Performance and Reporting of Lung Cancer Screening Thoracic Computed Tomography (Ct). 2013;1076(Revised 2008):1–12. Available from: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/LungScreening.pdf>.
4. Gomathi M, Thangaraj PP. Automated CAD for Lung Nodule Detection using CT Scans. *Data Storage Data Eng (DSDE)*, 2010 Int Conf. 2010;150–3.
5. White CS, Pugatch R, Koonce T, Rust SW, Dharaiya E. Lung nodule CAD software as a second reader: a multicenter study. *Acad Radiol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2015 Feb 14];15(3):326–33. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107663320700582X>
6. Zhao Y, De Bock GH, Vliegenthart R, Van Klaveren RJ, Wang Y, Bogoni L, et al. Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose CT: Comparison with double reading by nodule volume. *Eur Radiol*. 2012;22:2076–84.
7. Memon W, Haider Z, Memon W, Idris M, Kashif N, Idris SM, et al. Can computer assisted diagnosis (CAD) be used as a screening tool in the detection of pulmonary nodules when using 64-slice multidetector computed tomography? *Int J Gen Med*. 2011;815.
8. Beyer F, Zierott L, Fallenberg EM, Juergens KU, Stoeckel J, Heindel W, et al. Comparison of sensitivity and reading time for the use of computer-aided detection (CAD) of pulmonary nodules at MDCT as concurrent or second reader. *Eur Radiol*. 2007;17:2941–7.
9. Lee N, Laine AF, Márquez G, Levsky JM, Gohagan JK. Potential of computer-aided diagnosis to improve CT lung cancer screening. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2009;2(2008):136–46.
10. Urrutía G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11.
11. Kmet LM, Lee RC, Cook LS. Standard quality assessment criteria for evaluating primary research papers from a variety of fields. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Edmonton; 2004.
12. Jankowski A, Martinelli T, Timsit JF, Brambilla C, Thony F, Coulomb M, et al. Pulmonary nodule detection on MDCT images: Evaluation of diagnostic performance using thin axial images, maximum intensity projections, and computer-assisted detection. *Eur Radiol*. 2007;17:3148–56.
13. Christe A, Leidolt L, Huber a, Steiger P, Szucs-Farkas Z, Roos JE, et al. Lung cancer screening with CT: evaluation of radiologists and different computer assisted detection software (CAD) as first and second readers for lung nodule detection at different dose levels. *Eur J Radiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2013;82(12):e873–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074648>
14. Rubin GD, Lyo JK, Paik DS, Sherbondy AJ, Chow LC, Leung AN, et al. Pulmonary nodules on multi-detector row CT scans: performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology*. 2005;234:274–83.
15. Kusano S, Nakagawa T, Aoki T, Nawa T, Nakashima K, Goto Y, et al. Efficacy of computer-aided diagnosis in lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography: receiver operating characteristic analysis of radiologists' performance. *Jpn J Radiol*. 2010;28:649–55.
16. Capobianco J, Jasinowodolinski D, Szarf G. Detection of pulmonary nodules by computer-aided diagnosis in multidetector computed tomography: preliminary study of 24 cases. *J Bras Pneumol*. 2008;34(1):27–33.

ESTRATIFICAÇÃO PRÉ-TERAPÊUTICA DO CARCINOMA DO ENDOMÉTRIO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA – PAPEL DO ESTUDO DINÂMICO APÓS ADMINISTRAÇÃO DE CONTRASTE ENDOVENOSO E DO ESTUDO PONDERADO EM DIFUSÃO

PRE-TREATMENT MAGNETIC RESONANCE STRATIFICATION OF ENDOMETRIAL CARCINOMA – THE ROLE OF DYNAMIC CONTRAST-ENHANCED AND DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING

Mariana Horta^{1,2}, Teresa Margarida Cunha³

¹Serviço de Radiologia, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa

Directora: Dra. Francelina Fernandes

²Departamento de Imagiologia e Medicina Nuclear, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa

Director: José António Lopes Pereira

³Serviço de Radiologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa
Director: José Venâncio

Correspondência

Mariana Horta
Serviço de Radiologia
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental
Estrada do Forte do Alto do Duque
1495-005 Lisboa
e-mail: mariana.sf.horta@gmail.com

Recebido a 08/07/2015
Aceite a 26/08/2015

Resumo

O carcinoma do endométrio apresenta uma taxa de incidência em Portugal de cerca de 7.2%, sendo a 5ª neoplasia mais comum na mulher. Apesar de apresentar uma prevalência relativamente elevada, o seu prognóstico global é favorável, uma vez que 75% dos casos são diagnosticados em estágio precoce.

O estudo por ressonância magnética é geralmente efectuado após a realização de uma ecografia para avaliação de uma hemorragia uterina anormal e após o diagnóstico histológico por histeroscopia ou ressecção. Contudo, a ressonância magnética pode apresentar um papel determinante no diagnóstico em casos de impossibilidade de biópsia e nos quais a biópsia é inconclusiva. Além do mais, apesar de esta técnica não ser contemplada na classificação para o estadiamento do carcinoma do endométrio da International Federation of Gynecology and Obstetrics de 2009, apresenta uma função fundamental no estadiamento pré-operatório destas doentes, sendo crucial para definir a abordagem cirúrgica e terapêutica.

No presente artigo, as autoras descrevem o estado da arte da ressonância magnética funcional no diagnóstico e no estadiamento do carcinoma do endométrio, chamando a atenção para o papel do estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso e do estudo ponderado em difusão nestes cenários através da revisão da literatura mais recente sobre este tópico.

Palavras-chave

Cancro do endométrio; Imagem por ressonância magnética; Ginecologia; Radiologia; Imagem de ressonância magnética ponderada em difusão.

Abstract

Endometrial cancer incidence rate in Portugal is approximately of 7.2%, being the 5th most common malignancy in females worldwide. Despite its relatively high prevalence, the overall prognosis is generally good since 75% of endometrial cancer is diagnosed at an early stage.

Magnetic resonance imaging is usually performed after an ultrasound study for the workup of an abnormal uterine bleeding and after the histologic diagnosis of endometrial cancer by hysteroscopy or resection. However, it may play a role in the diagnosis of endometrial carcinoma when histology is inconclusive or when biopsy cannot be performed. Moreover, although it is not considered in the International Federation of Gynecology and Obstetrics 2009 staging classification, it has a crucial role in pre-operative staging, being an essential tool for tailoring the surgical and therapeutic approach.

The authors describe the state-of-the-art of functional magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of endometrial carcinoma, drawing attention to the role of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging in these settings and revising the current literature on this topic.

Key-words

Endometrial cancer; Magnetic resonance imaging; Gynaecology; Radiology; Diffusion magnetic resonance Imaging

Introdução

O carcinoma do endométrio representa 4,8% de todas as neoplasias da mulher, sendo que em Portugal a sua taxa de incidência é de 7.2%¹.

Ao contrário do carcinoma do colo do útero, ocorre predominantemente em países desenvolvidos da Europa e da América do Norte, onde é a neoplasia ginecológica mais comum. Tal deve-se sobretudo a factores de risco associados

ao estilo de vida, como é o caso da obesidade e ao aumento da esperança média de vida²⁻⁴.

O carcinoma do endométrio ocorre predominantemente em mulheres na pós-menopausa, entre a 6ª e a 7ª décadas de vida^{5,6}. Cerca de 75% dos carcinomas do endométrio são diagnosticados num estágio precoce, o que torna o seu prognóstico favorável. A sua taxa de mortalidade é baixa e em Portugal foi estimada em 3.1%¹.

Os tipos histológicos do carcinoma do endométrio foram reclassificados em 2014 pela Organização Mundial de Saúde. O carcinoma do endométrio pertence ao grupo de tumores epiteliais do corpo uterino tendo sido dividido em: carcinoma endometrióide; carcinoma mucinoso; carcinoma seroso intra-epitelial do endométrio; carcinoma seroso; carcinoma de células claras; tumores neuroendócrinos; adenocarcinoma de células mistas; carcinoma desdiferenciado e carcinoma indiferenciado⁷. Chama-se a atenção para o carcinosarcoma, que apesar de não pertencer a este grupo, apresenta um comportamento semelhante ao carcinoma do endométrio, pelo que é estadiado e tratado como tal.

O carcinoma do endométrio é ainda dividido em tipo I e em tipo II.

O carcinoma do endométrio de tipo I (80% dos casos) é considerado ser estrogénio-dependente. Como tal, está associado a factores de risco como: idade precoce na menarca e tardia na menopausa; obesidade; síndrome dos ovários poliquísticos; tumores do ovário produtores de estrogénios; terapêutica hormonal de substituição e a terapêutica com tamoxifeno. Este grupo é constituído maioritariamente pelo carcinoma endometrióide.

Já o carcinoma do endométrio de tipo II é considerado ser estrogénio-independente, sendo constituído essencialmente pelos carcinomas seroso, de células claras, indiferenciado e pelos carcinosarcomas. Estes tumores são geralmente agressivos, apresentam pior prognóstico sendo predominantemente diagnosticados em estádios avançados². Apesar da sua etiopatogenia tradicionalmente não estar relacionada com a exposição a estrogénios, estudos recentes têm demonstrado alguma sobreposição nos factores de risco para os dois grupos tumorais, levando a crer que o carcinoma do endométrio de tipo II não seja totalmente estrogénio-independente⁸.

Sabe-se também que cerca de 5% dos carcinomas do endométrio estão associados a doenças hereditárias como o síndrome de Lynch e o síndrome de Cowden. Nestas mulheres, a idade do diagnóstico é cerca de 10 a 20 anos mais cedo do que no tipo esporádico^{4,9}.

O sintoma mais frequentemente apresentado pela mulher com carcinoma do endométrio é a hemorragia uterina anormal (90%)⁴. A sensação de pressão e/ou dor pélvica também são referidas (geralmente por mulheres em estádios avançados). Ocasionalmente, a presença de células glandulares atípicas na citologia do colo do útero leva à pesquisa destes tumores.

Estratificação do carcinoma do endométrio pré-terapêutica por ressonância magnética

O estudo por ressonância magnética (RM) na marcha diagnóstica do carcinoma do endométrio, geralmente surge após o diagnóstico por ecografia transvaginal e/ou ecografia pélvica supra-púbica de um espessamento endometrial anómalo e após diagnóstico histológico por histeroscopia com biópsia ou ressecção.

O estadiamento do carcinoma do endométrio é cirúrgico-patológico e tem por base a classificação da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) datada de 2009 (Tabela 1)¹⁰. O estadiamento cirúrgico completo implica histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral, exploração da cavidade abdominal com biópsia de lesões peritoneais suspeitas, citologia do lavado peritoneal e linfadenectomia pélvica e para-aórtica⁴. Em mulheres com carcinoma do endométrio tipo II, o estadiamento cirúrgico

Tabela 1 – Estadiamento do carcinoma do endométrio – FIGO* 2009.

Estadiamento do Carcinoma do Endométrio – FIGO* 2009
<p>Estádio I – O tumor está confinado ao corpo do útero IA – Ausência ou invasão de < 50% do miométrio IB – Invasão de ≥ 50% do miométrio</p>
<p>Estádio II – O tumor invade o estroma cervical, mas não se estende para além do útero</p>
<p>Estádio III – Envolvimento tumoral local ou regional IIIA – O tumor invade a serosa do corpo do útero e/ou anexos IIIB – Existe envolvimento da vagina e/ou dos paramétrios IIIC – Existem metástases ganglionares pélvicas ou para-aórticas IIIC₁ – Existem linfadenopatias pélvicas IIIC₂ – Existem linfadenopatias para-aórticas, com ou sem linfadenopatias pélvicas</p>
<p>Estádio IV – O tumor invade a mucosa da bexiga e/ou a mucosa intestinal, e/ou existem metástases à distância IVA – O tumor invade a mucosa da bexiga e/ou a mucosa intestinal IVB – Presença de metástases à distância, incluindo metástases abdominais e/ou linfadenopatias inguinais</p>

* FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

deve ser idêntico ao realizado para as neoplasias do ovário, que para além do descrito inclui: omentectomia infra-cólica; citologia ou biópsia das cúpulas diafragmáticas e biópsias múltiplas de áreas peritoneais aparentemente não suspeitas⁴. Apesar de a RM não ser contemplada no estadiamento da FIGO, esta técnica apresenta um papel fundamental na avaliação e estratificação do risco pré-terapêutica (Tabela 2).

Técnicas funcionais em RM para o estudo do carcinoma do endométrio

As técnicas funcionais em RM utilizadas para o estudo da pélvis feminina são: o estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso; o estudo ponderado em difusão; o estudo dependente do nível de oxigenação sanguínea (BOLD) e a espectroscopia protónica. As últimas duas técnicas são apenas actualmente utilizadas em cenários de investigação enquanto o estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso e o estudo ponderado em difusão estão na maioria dos casos e cada vez mais incluídos nos protocolos standard para o estudo do cancro ginecológico^{11,12}. Tal deve-se maioritariamente às limitações reconhecidas da RM morfológica de forma isolada na caracterização lesional, no estadiamento tumoral e na avaliação da resposta terapêutica¹². No estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso são efectuadas aquisições consecutivas em diferentes intervalos de forma multifásica antes, durante e após a administração de contraste. Na pélvis feminina, este estudo é efectuado através de uma sequência gradiente eco 3D ponderada em T1 com supressão de gordura após a administração de 0,1mmol de gadolínio por kg de peso da doente^{11,12}.

O estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso avalia o grau de captação de contraste pelas estruturas, que por sua vez é determinado na fase precoce vascular pela densidade vascular, pelo fluxo sanguíneo, pela permeabilidade capilar e pela área de superfície vascular e na fase intersticial pelo volume do espaço extra-vascular¹¹.

A RM de perfusão é principalmente utilizada em cenários de investigação, sendo uma variante do estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso. Mapas quantitativos de perfusão e curvas semi-quantitativas de intensidade de

Tabela 2 – Esquema de protocolo de RM para o estadiamento do carcinoma do endométrio

Procedimento Geral para os Estudos de RM Ginecológica
<ul style="list-style-type: none"> • Antena pélvica acoplada em fase • Banda de saturação anterior e superior • Matriz: 512x512 • Ponderações base: T1 (TR – 648, TE – 10); T2 (TR – 3500, TE – 102) • Estudo ponderado em difusão : FOV idêntico ao da sequência T2 axial; Pélvis (b= 0, 600 e 1000 s/mm²); Abdómen (b= 0, 500 e 1000 s/mm²) • 4-6 horas de jejum • Esvaziamento vesical e ingestão de 2 copos de água 1 a 2 horas antes do exame • Efetuar agente antiperistáltico: Buscopan® 20 ou 40 mg IM/EV ou em casos de contra-indicação Glucagon® 1mg EV • Efetuar Microlax® no dia prévio à realização do exame e no próprio dia • Evitar tampão vaginal
Protocolo de RM para Estadiamento do Carcinoma do Endométrio
<p>Abdómen</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2 FSE axial (6mm/1mm) – das cúpulas diafragmáticas às cristas ilíacas • Estudo ponderado em difusão no plano axial (6mm) <p>Pélvis</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1 FSE axial (5mm/0.5mm) • T2 FSE axial (5mm/0.5mm); T2 FSE sagital (4mm/0.4mm); T2 FSE axial do corpo do útero (perpendicular ao corpo do útero) (4mm/0.4mm) • Estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso no plano axial do corpo do útero: 3D T1, FS pré- e pós-administração de contraste, com 5 aquisições até aos 150 segundos (2mm) • Estudo ponderado em difusão no plano axial (5mm/0.5m) <p>Variantes ao Protocolo</p> <p>Se suspeita de invasão do colo do útero:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2 FSE axial oblíquo do colo do útero (perpendicular ao canal endocervical) (4mm/0.4mm) • Estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso no plano sagital: 3D T1, FS pré- e pós-administração de contraste, com 5 aquisições até aos 150 segundos (2mm) • Estudo após administração de contraste endovenoso no plano axial oblíquo do colo do útero: 3D T1, FS, pós-administração de contraste, fase tardia (4 minutos) (2mm)

sinal tumoral versus tempo podem ser obtidos, assim como podem ser avaliados parâmetros microvasculares como: o volume sanguíneo tumoral; o volume do espaço extravascular/extracelular (ve); a constante de transferência de volume (Ktrans), a perfusão tecidual (TP), a fracção de volume sanguíneo (Vb) e o volume intersticial (eV), entre outros¹³.

O estudo ponderado em difusão fornece informação sobre a mobilidade das moléculas de água nos tecidos, detectando deslocamentos moleculares numa escala celular¹¹. O movimento das moléculas de água é condicionado pela integridade das membranas celulares, pela microcirculação, pela microarquitetura extracelular e por mecanismos de transporte¹¹.

Diferentes valores de b refletem diferentes amplitudes, duração e espaçamento dos gradientes de campo magnético. O estudo ponderado em difusão na pélvis feminina é realizado com dois ou mais valores de b, que incluem um valor de b = baixo (0 ou 50s/mm²) e um valor de b = elevado (≈ 1000s/mm²)¹⁴.

A atenuação exponencial da intensidade de sinal entre pelo menos dois valores de b determina o valor de coeficiente de difusão aparente (ADC), sendo que o mapa de ADC é traduzido parametricamente numa escala de cinzas^{11,14}.

Lesões hipercelulares demonstram hipersinal em sequências com valores de b elevados e hipossinal nos respectivos mapas de ADC, revelando restrição à difusão. Já estruturas nas quais o movimento das moléculas de água é livre apresentam sinais contrários.

O estudo ponderado em difusão deve ser sempre correlacionado com o estudo morfológico para evitar potenciais pitfalls, cuja descrição não é do âmbito do presente artigo.

Papel das técnicas funcionais em RM no diagnóstico do carcinoma do endométrio

Tal como foi referido previamente, o estudo de RM para avaliação do carcinoma do endométrio surge na maioria das vezes após já estar estabelecido o diagnóstico histológico. Contudo, a RM pode ter um papel no diagnóstico primário do carcinoma do endométrio em casos de impossibilidade de biópsia (ex. estenose cervical) ou em casos em que o diagnóstico histológico não é conclusivo.

Nestas situações o estudo de difusão tem um papel fundamental, uma vez que o carcinoma do endométrio demonstra restrição à difusão (hipersinal em sequências com valor de b= elevados e hipossinal no respectivo mapa de ADC) (Fig. 1).

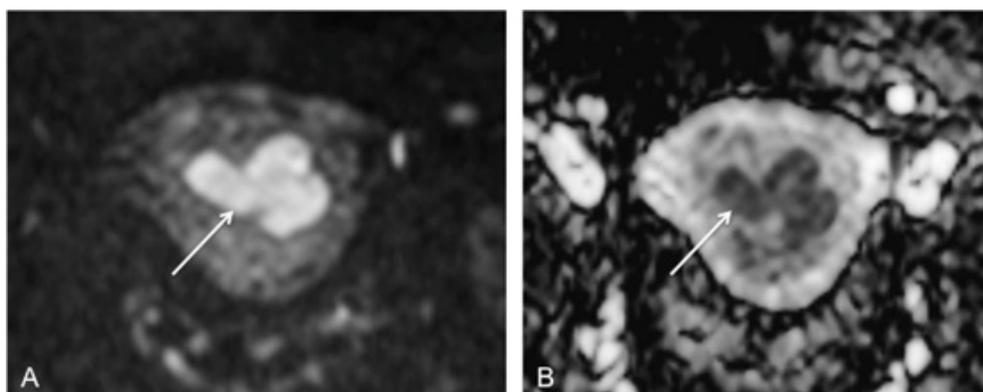


Figura 1 – Carcinoma endometrióide em estágio IA. Estudo ponderado em difusão – b 1000s/mm² (A) e respectivo mapa de ADC (B). A lesão endometrial demonstra forte restrição à difusão. De notar a acuidade com que é estabelecida a profundidade de invasão miometrial neste estudo (< 50%, estágio IA).

Tem sido consistentemente demonstrado que os valores de ADC mínimo são significativamente inferiores aos das lesões benignas e aos do endométrio normal^{11-13,15-17}.

Vários estudos têm estudado a relação entre a agressividade, o grau tumoral e a avaliação quantitativa dos valores de ADC no carcinoma do endométrio. Esta relação é contudo controversa. Alguns autores afirmam que existe uma correlação entre valores baixos de ADC e os carcinomas do endométrio de alto grau, enquanto outros autores não encontram relação entre estas duas variáveis^{11-13,15-17}.

A fase arterial do estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso (≈ 30 segundos) é a mais adequada para o diagnóstico de pequenos tumores confinados ao endométrio, uma vez que tendem a captar contraste mais precocemente do que o endométrio normal¹². Já na fase de equilíbrio, onde o rácio contraste/ruído é máximo ($\approx 120-150$ segundos), o carcinoma do endométrio, é hipointenso relativamente ao miométrio na grande maioria dos casos. No entanto, também pode ser isointenso ou raramente hiperintenso. Estas duas variantes geralmente causam problemas no diagnóstico e no estadiamento que poderão ser ultrapassadas pelo estudo de difusão¹² (Fig. 2).

Não é também consensual se o estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso pode fornecer informação sobre o subtipo histológico tumoral e a agressividade do carcinoma do endométrio, sendo necessários estudos de validação e de maiores dimensões para entender o seu potencial benefício¹⁸.

Relativamente ao papel do estudo ponderado em difusão e do estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso na avaliação do prognóstico aquando do diagnóstico inicial, um estudo de Nakamura et al, que avaliou

111 doentes concluiu que um valor mínimo de ADC do tumor estava relacionado com a presença de recidiva tumoral^{11,19}. Já o estudo de perfusão por RM poderá ser útil em prever a resposta precoce ao tratamento na doença avançada¹³.

A hipóxia também tem sido relacionada com a progressão do carcinoma do endométrio. Sabe-se que o factor induzido por hipóxia – 1α que é expressado pelo carcinoma do endométrio, ativa múltiplos genes como o do factor de crescimento vascular endotelial e o do transportador da glucose-1, induzindo a neoangiogénese. Contudo, mais estudos clínico-patológicos são necessários para perceber se a identificação de hipóxia intra-tumoral pode ajudar a desenhar protocolos para a terapêutica adjuvante²⁰.

Papel das técnicas funcionais em RM no estadiamento do carcinoma do endométrio

A RM é uma técnica essencial no estadiamento pré-cirúrgico do carcinoma do endométrio, contribuindo de forma significativa para o planeamento da abordagem cirúrgica e terapêutica destas doentes.

Apesar do estadiamento cirúrgico completo do carcinoma do endométrio incluir linfadenectomia pélvica e para-aórtica, ainda não há consenso se esta deve ser efectuada em tumores em estágio I, nomeadamente em doentes de baixo risco²¹⁻²³. Sabe-se que o grau histológico, a presença de invasão do espaço linfo-vascular e a profundidade de invasão tumoral no miométrio ($\geq 50\%$) estão associadas à presença de linfadenopatias e a uma pior sobrevivência global da doente com carcinoma do endométrio^{21,24,25}.

Destas variáveis só o grau histológico pode ser determinado pré-operatoriamente. Contudo, ainda assim discrepâncias

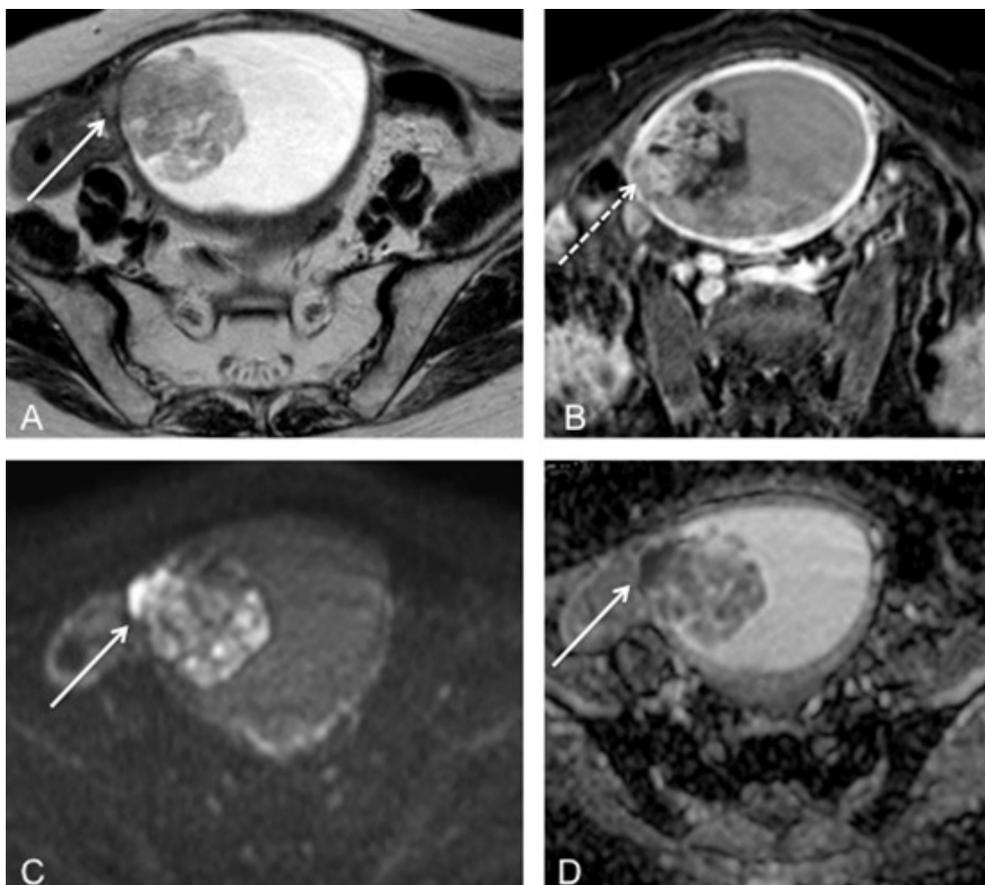


Figura 2 – Carcinoma do endométrio em estágio IB numa doente com 68 anos com miométrio fino. Estudo axial oblíquo ponderado em T2 (A); estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de equilíbrio (B); estudo ponderado em difusão – $b=1000s/mm^2$ (C) e respectivo mapa de ADC (D). O tumor endometrial apresenta-se heterogêneo com algumas áreas iso/hiperintensas relativamente ao fino miométrio após administração de contraste na fase de equilíbrio (seta tracejada). Esta aparência menos comum causa frequentemente problemas no diagnóstico e estadiamento que são ultrapassadas pelo estudo de difusão. O estudo ponderado em difusão permite a visualização clara da extensão tumoral à metade exterior do miométrio, conferindo assim ao tumor um estágio IB (setas).

de cerca de 15% foram documentadas entre a avaliação anátomo-patológica pré e pós-cirúrgica^{25,26}. A presença de invasão do espaço linfo-vascular até à data é determinada no pós-operatório. No entanto, um estudo recente demonstrou que o volume total tumoral e o valor de ADC poderiam ser úteis na sua determinação²⁷.

A presença de linfadenopatias foi documentada em cerca de 30% dos doentes com invasão do miométrio $\geq 50\%$ e apenas em 9% dos doentes com invasão $< 50\%$ do miométrio^{28,29}. Como tal, o papel fundamental do radiologista perante um tumor em estágio I é determinar pré-operatoriamente qual é o grau de invasão miometrial (IA = $< 50\%$ ou IB = $\geq 50\%$), para que juntamente com o grau histológico tumoral se possa seleccionar quais os doentes poderão dispensar linfadenectomia e as suas morbilidades associadas. As sequências ponderadas em T2 são muito úteis na determinação da profundidade de invasão miometrial.

Contudo, a avaliação com sequências morfológicas é muitas vezes difícil ou impossibilitada em doentes: na pós-menopausa com endométrio fino ou sem uma zona juncional visível; com útero leiomiomatoso ou com adenomiose; com múltiplos pólipos endometriais; com malformações uterinas congénitas; com tumores no fundo uterino e nas quais o tumor é isointenso relativamente ao miométrio. Nestas situações a avaliação conjunta da sequência ponderada em T2 com o estudo dinâmico pós-administração de contraste endovenoso e/ou com o estudo ponderado em difusão adquire um papel crucial (Figs. 2, 3, 4 e 5).

A fase de equilíbrio após administração de contraste endovenoso ($\approx 120-150$ segundos) é a mais importante para a determinação da profundidade da invasão miometrial. Tal como foi referido previamente, é nesta fase onde existe maior rácio contraste/ruído entre o miométrio externo (marcadamente hiperintenso) e o tumor (na maioria dos casos, mas nem sempre hipointenso)¹³ (Figs. 2, 3 e 5).

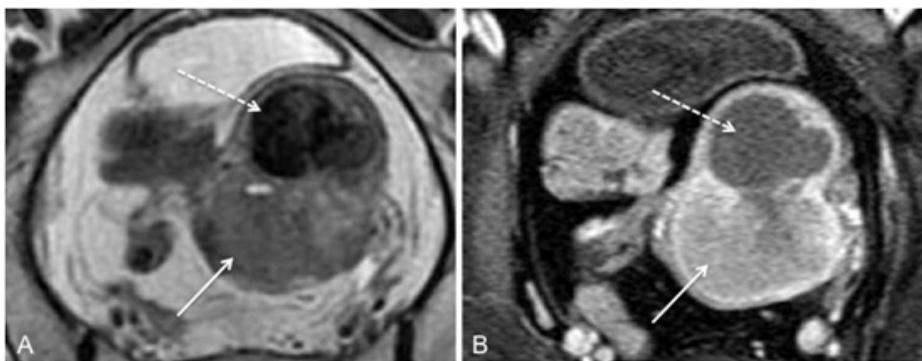


Figura 3 – Carcinoma do endométrio numa doente de 64 anos coexistindo com a presença de leiomiomas. Estudo axial oblíquo ponderado em T2 (A) e estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de equilíbrio (B). Chama-se a atenção para a dificuldade na determinação do grau de invasão tumoral miometrial na sequência morfológica (A, seta tracejada) devido à coexistência de um leiomioma (seta tracejada) e ao facto de o tumor ser praticamente isointenso relativamente ao miométrio. Esta dificuldade é ultrapassada no estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso na fase intersticial, onde o tumor se revela claramente hipointenso relativamente ao miométrio (seta, B).

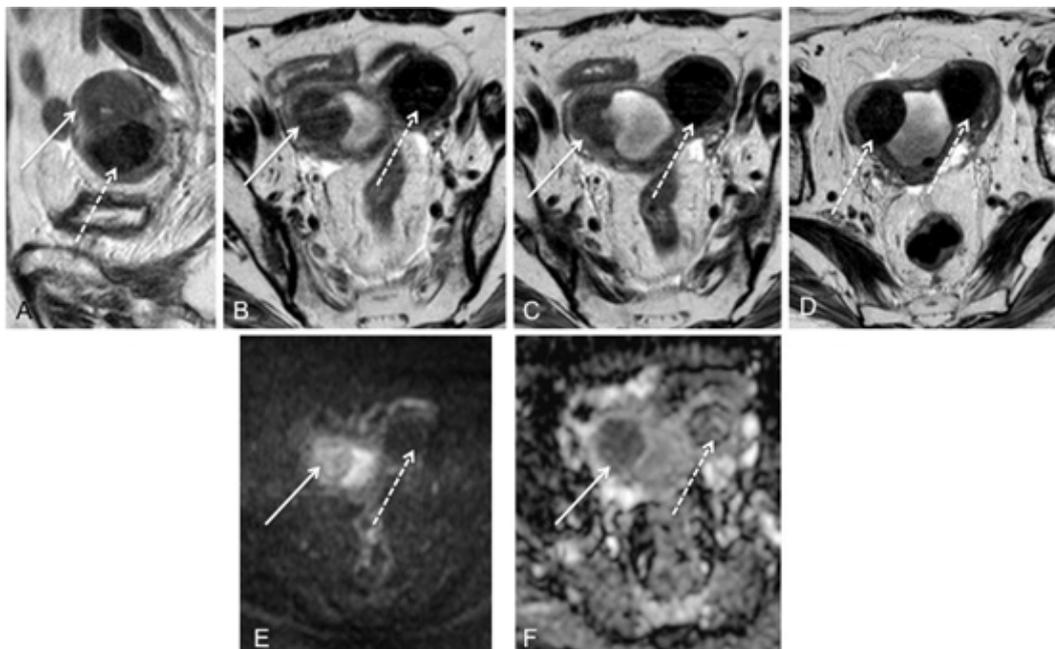


Figura 4 – Carcinoma endométrio na metade exterior do corno uterino direito numa mulher de 71 anos com antecedentes de carcinoma do colo irradiado. Sequências ponderadas em T2 no plano sagital (A) e no plano axial (B-D). Estudo ponderado em difusão – $b = 1000s/mm^2$ (E) e respectivo mapa de ADC (F). Identifica-se uma lesão tumoral na metade exterior do corno uterino direito (setas) de difícil diagnóstico na sequência ponderada em T2, devido à sua localização e uma vez que coexiste com numerosos leiomiomas (setas tracejadas). O estudo de difusão é particularmente útil nesta situação, uma vez que a lesão tumoral ao contrário dos leiomiomas apresenta hipersinal em $b = 1000s/mm^2$ e hipossinal no respectivo mapa de ADC, revelando assim restrição à difusão.

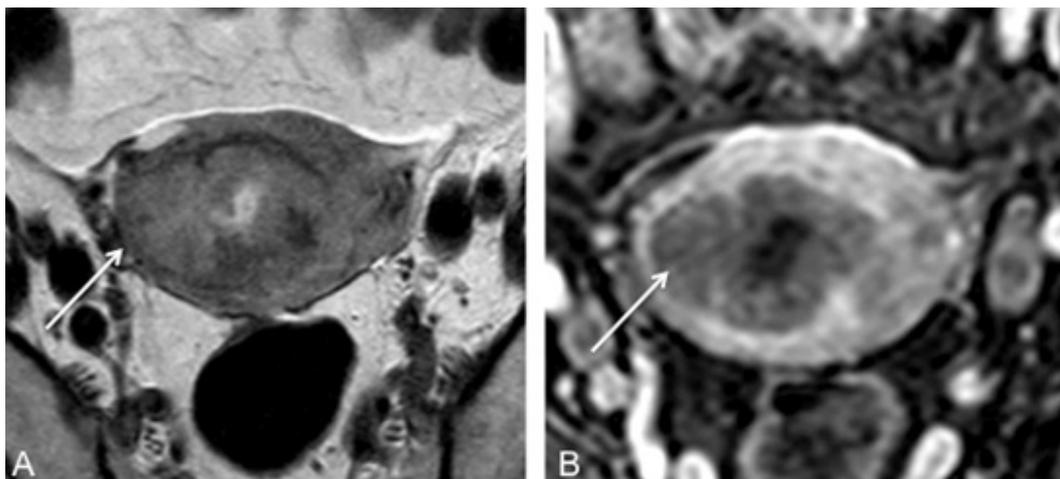


Figura 5 – Carcinoma do endométrio que invade metade exterior do miométrio (estádio IB) numa doente com 68 anos. Sequência ponderada em T2 no plano axial oblíquo (A). Estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de equilíbrio (B). O tumor apresenta-se isointenso ao miométrio na sequência ponderada em T2 (seta), sendo difícil a determinação da profundidade de invasão miometrial que apenas é bem visualizada no estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de equilíbrio, uma vez que o tumor é marcadamente hipointenso relativamente ao miométrio (seta).

O estudo ponderado em difusão tem um papel essencial na avaliação de doentes em estágio I, nomeadamente quando existe contraindicação para o contraste endovenoso e sobretudo em doentes com tumores isointensos e hiperintensos relativamente ao miométrio após administração de contraste na fase de equilíbrio e em doentes com adenomiose^{11,12,30} (Fig. 2).

Vários estudos recentes têm demonstrado que o estudo ponderado em difusão é significativamente superior na avaliação da profundidade da invasão miometrial relativamente ao estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso^{21,22,30-32}. Os mapas de ADC também demonstraram acuidade para a determinação da profundidade da invasão miometrial^{28,33}.

Apesar de segundo a classificação mais recente para o estadiamento do carcinoma do endométrio (FIGO, 2009) ser indiferente se existe ou não invasão miometrial (interessando só a sua profundidade), existem centros hospitalares nos quais é realizada terapêutica preservadora da fertilidade em mulheres jovens com carcinomas do endométrio de tipo endometrióide de grau 1 sem invasão miometrial (apesar de não ser o *standard of care*). Perante estes casos a adequada visualização por RM do envolvimento tumoral da zona

juncional é essencial. A fase arterial após administração de contraste endovenoso (≈ 30 segundos) é útil para identificar a zona juncional, que é avidamente captante. A disrupção desta linha indica invasão miometrial (Fig. 6).

O carcinoma do endométrio em estágio II é caracterizado pela invasão do estroma cervical. O estudo tardio após administração de contraste endovenoso (≈ 4 minutos) no plano axial oblíquo do colo do útero (perpendicular ao canal endocervical) é uma ferramenta importante para distinção entre tumores prolapsados no canal endocervical (mas que não invadem o estroma cervical) e os tumores em estágio II. Na primeira situação deve existir uma captação linear da mucosa cervical enquanto nos tumores em estágio II existe uma disrupção desta linha captante^{13,34} (Fig. 7).

O estágio III é subdividido em três estádios. No estágio IIIA, o tumor invade a serosa do corpo uterino e/ou os anexos. A disrupção do sinal hipointenso em T2 e/ou a perda da captação do contorno externo do miométrio no estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso indica invasão da serosa (Fig. 8). O estudo ponderado em difusão é particularmente útil na identificação de implantes nodulares nos anexos e no peritôneo, particularmente frequentes

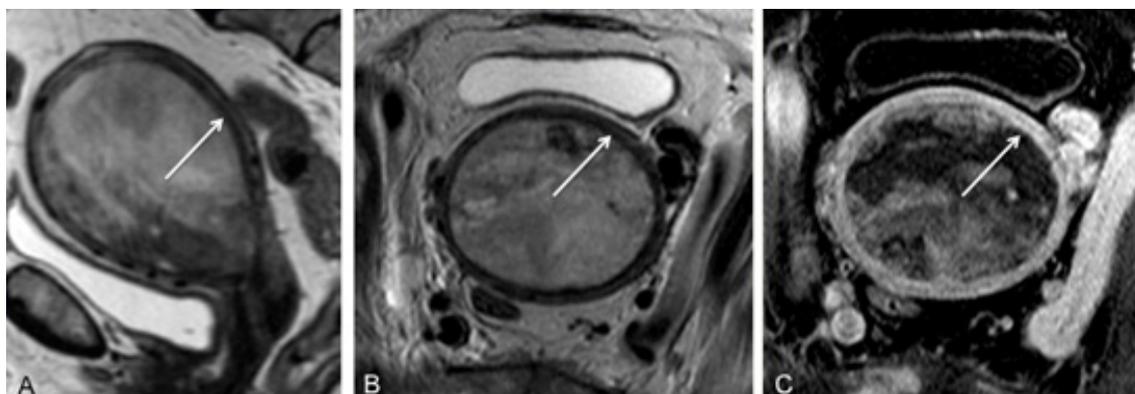


Figura 6 – Carcinoma do endométrio em estágio IA. Sequências ponderadas em T2 no plano sagital (A) e no plano axial (B). Estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de arterial (C). Identifica-se volumoso tumor endometrial que distende marcadamente a cavidade endometrial comprimindo externamente o miométrio. A linha juncional está preservada e é visível como uma linha hipointensa nas sequências ponderadas em T2 e como uma linha captante no estudo dinâmico após administração de gadolínio em fase arterial (setas). A preservação desta linha indica ausência de invasão miometrial.

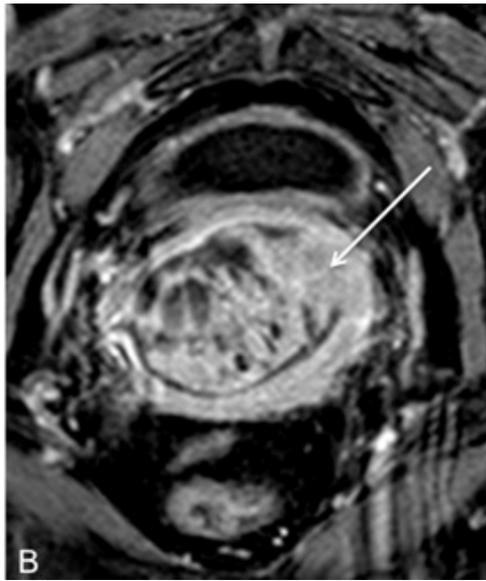
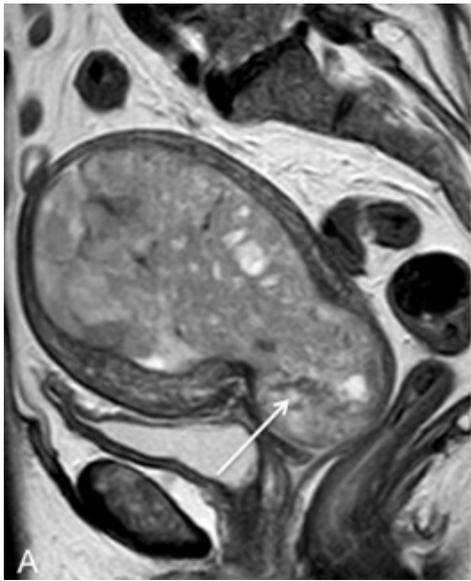


Figura 7 – Carcinoma do endométrio em estágio II numa mulher com 83 anos. Sequência ponderada em T2 no plano sagital (A). Estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo (perpendicular ao colo do útero) em fase de tardia (4min) (B). Identifica-se volumoso carcinoma do endométrio que distende a cavidade uterina e prolapsa no canal endocervical. No estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de tardia verifica-se a presença de invasão do estroma cervical (setas), sendo o tumor diagnosticado em estágio II.

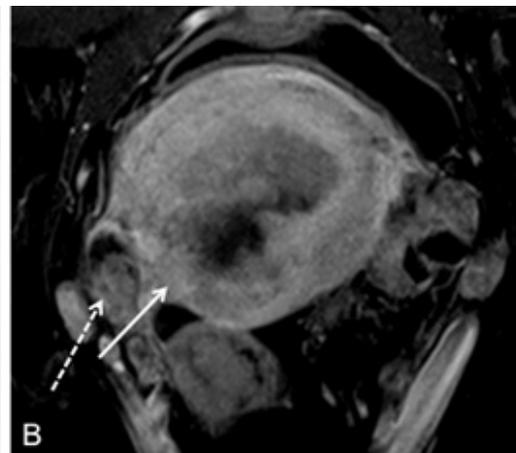
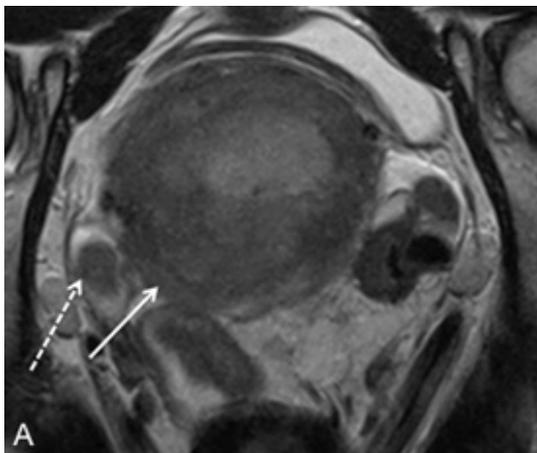


Figura 8 – Carcinoma do endométrio no estágio IIIA numa doente com 68 anos. Sequência ponderada em T2 no plano axial oblíquo (A). Estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de equilíbrio (B). A desrupção do sinal hipointenso em T2 e a perda da captação do contorno externo do miométrio no estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso indica invasão da serosa e conseqüentemente um estágio IIIA (setas). Note-se que apesar de morfologicamente anormais os gânglios pélvicos foram diagnosticados histopatologicamente como reativos (setas tracejadas)

no carcinoma do endométrio de tipo II e no carcinoma endometrióide de alto grau^{12,34}.

No estágio IIIB existe invasão parametrial e/ou envolvimento vaginal. O estudo ponderado em difusão também tem demonstrado ser útil na identificação de pequenas metástases não contínuas na vagina (Fig. 9).

No carcinoma do endométrio em estágio IIIC existe envolvimento adenopático. A avaliação ganglionar por RM permanece baseada em critérios morfológicos, sendo o mais generalista a presença de gânglios com eixo curto no plano axial >10mm¹³. Contudo, este *cut-off* é variável de acordo com a topografia do gânglio, sendo considerados suspeitos gânglios pélvicos com >8mm de curto eixo no plano axial, gânglios abdominais com >10mm de curto eixo no plano axial e gânglios inguinais com >15mm de curto eixo no plano axial, bem como gânglios com contorno irregular e com evidência de necrose. A sensibilidade do estudo por RM para a detecção de adenopatias é baixa e vários estudos demonstram uma sobreposição significativa entre o gânglios benignos e linfadenopatias no estudo ponderado por difusão^{13,35} (Figs. 8 e 9). Recomenda-se assim, a comparação do seu sinal nesta

sequência com o sinal nas imagens ponderadas em T2, bem como com a intensidade de sinal do tumor primário¹⁴.

O estágio IV é subdividido no estágio IVA se há invasão da mucosa da bexiga e/ou do intestino e no estágio IVB se existirem metástases à distância incluindo metástases abdominais e/ou a presença de adenopatias inguinais.

Para um tumor ser considerado no estágio IVA, o tumor tem de transgredir a parede hipointensa da bexiga e/ou do intestino. Deve ser visualizada a invasão da mucosa e a captação tumoral no lúmen. O envolvimento tumoral da serosa vesical e da camada muscular, mas não da mucosa não é considerado estágio IVA. É particularmente importante a diferenciação do edema bolhoso da bexiga.

Chama-se também a atenção para o papel do estudo ponderado em difusão na detecção da doença peritoneal abdominal (estádio IVB) que é frequente no carcinoma do endométrio de tipo II e no carcinoma endometrióide de alto grau³⁴.

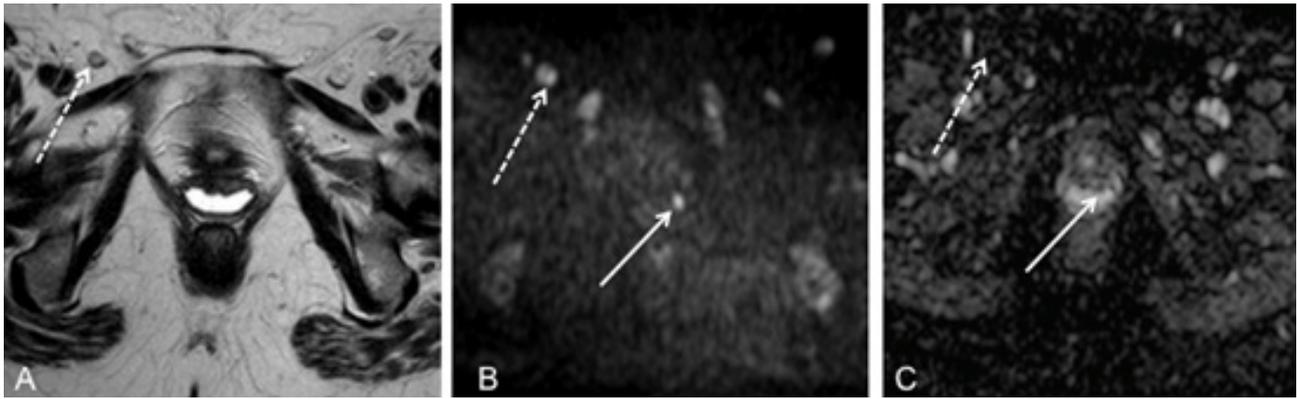


Figura 9 – Carcinoma do endométrio numa mulher com 62 anos com metástases descontínuas na vagina (estádio IIIA). Sequência ponderada em T2 no plano axial (A); estudo ponderado em difusão – $b = 1000\text{s/mm}^2$ (B) e respectivo mapa de ADC (C). Visualiza-se na vagina no estudo de difusão pequeno foco de restrição, sendo diagnosticado como uma metástase descontínua de carcinoma do endométrio (setas). Note-se a ausência de especificidade do estudo ponderado em difusão para a detecção de linfadenopatias, visualizando-se gânglios inguinais reativos que restringem à difusão (setas tracejadas).

Conclusão

O estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso e o estudo ponderado em difusão estão na maioria dos casos e cada vez mais incluídos nos protocolos *standard* para o estudo do carcinoma do endométrio por RM. Tal deve-se maioritariamente às limitações reconhecidas das sequências morfológicas de RM na caracterização lesional, no estadiamento tumoral e na avaliação da resposta terapêutica. O estudo por RM para avaliação do carcinoma do endométrio, surge geralmente após já estar estabelecido o diagnóstico histológico. Contudo, em situações particulares, como é o caso da impossibilidade de biópsia e na ausência de diagnóstico definitivo, o estudo ponderado em difusão apresenta um papel fundamental.

É também central o papel da RM no estadiamento pré-operatório do carcinoma do endométrio, nomeadamente na definição da abordagem cirúrgica e terapêutica.

O radiologista deverá distinguir os tumores em estágio IA (< 50% de invasão miometrial) e em estágio IB ($\geq 50\%$ de invasão miometrial), determinando quais as doentes que não beneficiarão de linfadenectomia, evitando as morbilidades associadas a este procedimento. Neste contexto, o estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso e o estudo ponderado em difusão são muito relevantes em determinadas situações (na pós-menopausa com endométrio fino ou sem uma zona juncional visível; em doentes com útero leiomiomatoso ou com adenomiose; em doentes com múltiplos pólipos endometriais; em doentes com malformações uterinas congénitas; em doentes com tumores no fundo uterino e nas quais o tumor é isointenso relativamente ao endométrio), uma vez que a avaliação apenas com sequências morfológicas é limitada e muitas vezes impossível.

Vários estudos têm demonstrado que o estudo ponderado em difusão é significativamente superior ao estudo dinâmico

após administração de contraste endovenoso na avaliação da profundidade da invasão miometrial. Apresenta-se como uma técnica essencial em doentes com contra-indicação para o contraste endovenoso e sobretudo em doentes com tumores isointensos e hiperintensos relativamente ao miométrio após administração de contraste na fase de equilíbrio e em doentes com adenomiose.

Na avaliação da invasão tumoral do estroma cervical (estádio II) deve ser efectuado o estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso em fase tardia (≈ 4 minutos) no plano axial oblíquo do colo do útero (perpendicular ao canal endocervical), para a distinção entre os tumores prolapsados no canal endocervical e os tumores em estágio II.

O estudo de difusão tem-se mostrado particularmente útil na detecção de pequenos implantes peritoneais na pélvis (estádio IIIA) e no abdómen (estádio IVB), frequentes nos carcinomas do endométrio de tipo II e endometrióide de alto grau.

São vários os estudos que têm demonstrado uma sobreposição significativa entre os gânglios benignos e as linfadenopatias no estudo ponderado em difusão, permanecendo a avaliação ganglionar por RM exclusivamente baseada em critérios morfológicos (estádios IIIC e IVB).

O estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso é importante no diagnóstico diferencial entre edema bolhoso da bexiga e invasão da mucosa da bexiga (estádio IVA), devendo ser visualizado captação tumoral no lúmen vesical.

A familiaridade do radiologista com estas técnicas deverá prevenir a interpretação errónea de uma RM pélvica para o estudo do carcinoma do endométrio, ajudando o radiologista a definir a estratificação pré-terapêutica do carcinoma do endométrio.

Referências

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11; France, International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in Endometrial Cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(5):721–39.
3. Calle EE, Kaaks R. Overweight, Obesity and Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579–91.

4. Koh W, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos S, Chan J, et al. Uterine Neoplasms Version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(2):248–80.
5. Patel S, Liyanage SH, Sahdev A, Rockall AG, Reznick RH. Imaging of Endometrial and Cervical Cancer. *Insights Imaging.* 2010;1(5-6):309–28.
6. Cancer Incidence Statistics, [Internet]. Acesso em 2/6/2015. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/>.
7. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, Volume 6, 4^a ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

8. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2607–18.
9. Resnick KE, Hampel H, Fishel R, Cohn DE. Current and Emerging Trends in Lynch Syndrome Identification in Women with Endometrial Cancer. *Gynecologic Oncology.* 2009;114(1):128–34.
10. Creasman W. Revised FIGO Staging for Carcinoma of the Endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):109.
11. Whittaker CS, Coady A, Culver L, Rustin G, Padwick M, Padhani AR. Diffusion-weighted MR Imaging of Female Pelvic Tumors: a Pictorial Review. *RadioGraphics.* 2009;29(3):759–74.
12. Sala E, Rockall A, Rangarajan D, Kubik-Huch RA. The Role of Dynamic Contrast-enhanced and Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Female Pelvis. *Eur J Radiol.* 2010;76(3):367–85.
13. Haldorsen IS, Salvesen HB. Staging of Endometrial Carcinomas with MRI using Traditional and Novel MRI Techniques. *Clin Radiol.* 2012;67(1):2-12.
14. Whittaker CS, Coady A, Culver L, Rustin G, Padwick M, Padhani AR. Diffusion-weighted MR Imaging of Female Pelvic Tumors: a Pictorial Review. *RadioGraphics.* 2009;29(3):759–74.
15. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO Staging System for Endometrial Cancer: Added Benefits of MR Imaging. *RadioGraphics.* 2012;32(1):241–54.
16. Fujii S, Matsusue E, Kigawa J, Sato S, Kanasaki Y, Nakanishi J, et al. Diagnostic Accuracy of the Apparent Diffusion Coefficient in Differentiating Benign from Malignant Uterine Endometrial Cavity Lesions: Initial Results. *Eur Radiol.* 2008;18(2):384-9.
17. Tamai K, Koyama T, Saga T, Umeoka S, Mikami Y, Fujii S, et al. Diffusion-weighted MR Imaging of Uterine Endometrial Cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26(3):682–7.
18. Haldorsen IS, Grüner R, Husby JA, Magnussen IJ, Werner HMJ, Salvesen O, et al. Dynamic Contrast-enhanced MRI in Endometrial Carcinoma Identifies Patients at Increased Risk of Recurrence. *Eur Radiol.* 2013;23(10):2916–25.
19. Nakamura K, Imafuku N, Nishida T, Niwa I, Joja I, Hongo A, et al. Measurement of the Minimum Apparent Diffusion Coefficient (ADC_{min}) of the Primary Tumor and CA125 are Predictive of Disease Recurrence for Patients with Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124(2):335-9.
20. Ozbudak IH, Karaveli S, Simsek T, Erdogan G, Pestereli E. Neovascularization and Expression of Hypoxia-inducible Factor 1 α , Vascular Endothelial Growth Factor, and Glucose Transporter-1 in Endometrioid Type Endometrium Adenocarcinomas. *Gynecol Oncol.* 2008;108(3):603-8.
21. Bonatti M, Stuefer J, Oberhofer N, Negri G, Tagliaferri T, Schifferle G, et al. MRI for Local Staging of Endometrial Carcinoma: Is Endovenous Contrast Medium Administration Still Needed? *Eur J Radiol.* 2015;84(2):208-14.
22. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival Effect of Para-aortic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer (SEPAL study): a Retrospective Cohort Analysis. *Lancet.* 2010;375(9721): 1165-72.
23. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the Management of Endometrial Cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20(1):CD007585.
24. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, Perego P, Valsecchi MG, Sironi S. Myometrial invasion in Endometrial Cancer: Diagnostic Performance of Diffusion-weighted MR imaging at 1.5-T. *Eur Radiol.* 2010;20(3):754-62.
25. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The Added Role of MR Imaging in Treatment Stratification of Patients with Gynecologic Malignancies: What the Radiologist Needs to Know. *Radiology.* 2013;266(3):717-40.
26. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Zaloudek C, Hricak H. Prediction of Deep Myometrial Invasion in Patients with Endometrial Cancer: Clinical Utility of Contrast-enhanced MR Imaging— a Meta-analysis and Bayesian Analysis. 2000;216(2):444-9.
27. Nougaret S, Reinhold C, Alsharif SS, Addley H, Arceneau J, Molinari N, et al. Endometrial Cancer: Combined MR Volumetry and Diffusion-weighted Imaging for Assessment of Myometrial and Lymphovascular Invasion and Tumor Grade. *Radiology.* 2015;30:141212.
28. Gallego JC, Porta A, Pardo MC, Fernández C. Evaluation of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer: Comparison of Diffusion-weighted. *Abdom Imaging.* 2014;39(5):1021-6.
29. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic Significance of Gross Myometrial Invasion with Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 1996;88(3): 394-8.
30. Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H. Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging of Endometrial Cancer: Differentiation from Benign Endometrial Lesions and Preoperative Assessment of Myometrial Invasion. *Acta Radiol.* 2009;50(8):947-53.
31. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, Yamamoto AK, Joubert I, Lomas D, et al. Evaluation of Depth of Myometrial Invasion and Overall Staging in Endometrial Cancer: Comparison of Diffusion-weighted and Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology.* 2012;262(2):530-7.
32. Lin G, Ng KK, Chang CJ, Wang JJ, Ho KC, Yen TC, et al. Myometrial Invasion in Endometrial Cancer: Diagnostic Accuracy of Diffusion-weighted 3.0-T MR Imaging-Initial Experience. *Radiology.* 2009;250(3):784-92.
33. Husby JA, Salvesen OO, Magnussen IJ, Trovik J, Bjorge L, Salvesen HB, et al. Tumour Apparent Diffusion Coefficient is Associated with Depth of Myometrial Invasion and is Negatively Correlated to Tumour Volume in Endometrial Carcinomas. *Clin Radiol.* 2015;70(5):487-94.
34. Tirumani SH, Shanbhogue AK, Prasad SR. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Endometrial and Cervical Carcinomas. *Radiol Clin North Am.* 2013;51(6):1087-110.
35. Nougaret S, Tirumani SH, Addley H, et al. Pearls and Pitfalls in MRI of Gynecologic Malignancy with Diffusion-weighted Technique. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(2):261-76.

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA: O QUE O RADIOLOGISTA PRECISA SABER?

PELVIC INFLAMMATORY DISEASE: WHAT THE RADIOLOGIST NEEDS TO KNOW?

Elisa Melo Abreu¹, Elsa Rosado², Teresa Margarida Cunha³

¹Interna Complementar de Radiologia,
³Assistente Graduada - Serviço de Radiologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil
Diretor do Serviço: Dr. José Venâncio
²Interna Complementar de Radiologia do Serviço de Radiologia do Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca
Directora do Serviço: Dr.ª Clara Aleluia

Correspondência

Elisa Melo Abreu
Rua Augusto Lessa, n.º 24, 1.º Dto
4200-097 Porto
e-mail: elisamelobreu@gmail.com

Recebido a 26/04/2015
Aceite a 13/05/2015

Resumo

O diagnóstico da doença inflamatória pélvica é clínico, baseando-se numa combinação de sintomas e sinais, que incluem dor pélvica e febre. A referenciação ao médico radiologista ocorre na fase aguda da doença, quando é necessário excluir diagnósticos diferenciais (ginecológicos, gastrointestinais ou urinários) ou em doentes que tiveram um episódio agudo prévio, por vezes assintomático, que recorrem ao médico assistente por complicações, como dor pélvica crónica, gravidez ectópica e infertilidade. Neste contexto, é fundamental que o médico radiologista reconheça as manifestações radiológicas dos diferentes estádios da doença inflamatória pélvica, com especial ênfase para o abscesso tubo-ovárico, cujas características radiológicas colocam diagnóstico diferencial com carcinoma do ovário.

Palavras-chave

Órgãos pélvicos, sistema genito-urinário, infecção, abscesso tubo-ovárico.

Abstract

The diagnosis of pelvic inflammatory disease is clinical, based on a combination of signs and symptoms, which include pelvic pain and fever. The patient is referred to the radiologist either in the acute phase, when it is important to exclude other differential diagnosis (gynaecological, gastrointestinal or urinary) or after the infectious episode, that can be asymptomatic, if the patient presents with complications, such as pelvic pain, ectopic pregnancy and infertility. Therefore, it is fundamental for the radiologist to recognise the radiologic manifestations of the different stages of pelvic inflammatory disease, particularly the tubo-ovarian abscess, which characteristics make differential diagnosis with carcinoma of the ovary.

Key-words

Pelvic organs, genito-urinary system, infection, tubo-ovarian abscess.

Introdução

A doença inflamatória pélvica (DIP) corresponde à inflamação do tracto ginecológico superior (útero, trompas de Falópio e ovários) e da pélvis adjacente, secundária a infecção por microrganismos^{1,2}. A *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoea* são os agentes mais frequentemente envolvidos, ocorrendo infecção polimicrobiana em 30 a 40% dos casos^{1,3}.

A DIP é uma doença comum, mais frequente em mulheres em idade fértil. Aproximadamente um milhão de doentes são afetadas por DIP e aproximadamente 275.000 são hospitalizadas todos os anos nos Estados Unidos da América³. É a principal causa ginecológica de admissão no Serviço de Urgência, correspondendo a 350.000 casos por ano⁴.

Existem diferentes vias de disseminação: a mais comum é a ascendente (com origem no tracto ginecológico inferior), enquanto a linfática, associada ao uso de dispositivo intra-uterino (DIU) e a hematogénea, observada nos casos de tuberculose, são vias de disseminação mais raras^{5,6}.

Os factores de risco incluem idade jovem, atividade sexual frequente, múltiplos parceiros sexuais, baixo nível socioeconómico e instrumentação pélvica, nomeadamente a colocação de DIU, a realização de biópsias e de procedimentos cirúrgicos (Fig. 1). Os períodos pós-parto e pós-aborto também são factores de risco estabelecidos^{5,6}.

O diagnóstico de DIP é clínico, pelo que a referenciação ao médico radiologista está reservada a algumas circunstâncias. Quando o diagnóstico é precoce, o tratamento da DIP limita-se a antibioterapia e o seu prognóstico é bom. Contudo, se o tratamento for atrasado ou omitido, a infecção aguda pode desencadear complicações, que incluem dor pélvica crónica, gravidez ectópica e infertilidade⁵.

Neste artigo, os autores descrevem as características radiológicas dos diferentes estádios da DIP (endometrite, salpingite, ooforite, complexo tubo-ovárico e abscesso tubo-ovárico), enfatizando o caso particular do abscesso tubo-ovárico, pelo diagnóstico diferencial que faz com o carcinoma do ovário. Destacam-se, ainda, as principais sequelas radiológicas da DIP, o síndrome Fitz-Hugh-Curtis (SFHC) e causas menos comuns da doença, como a actinomicose pélvica e a tuberculose.

Abordagem diagnóstica da Doença Inflamatória Pélvica

O diagnóstico da DIP é clínico, baseado na combinação de sintomas e sinais, cuja intensidade varia de subtil a severa, sendo necessário que o médico assistente mantenha um elevado índice de suspeição para o seu diagnóstico⁵.

O diagnóstico de DIP deve ser considerado em mulheres em idade fértil (embora possa ocorrer na fase menopáusic)

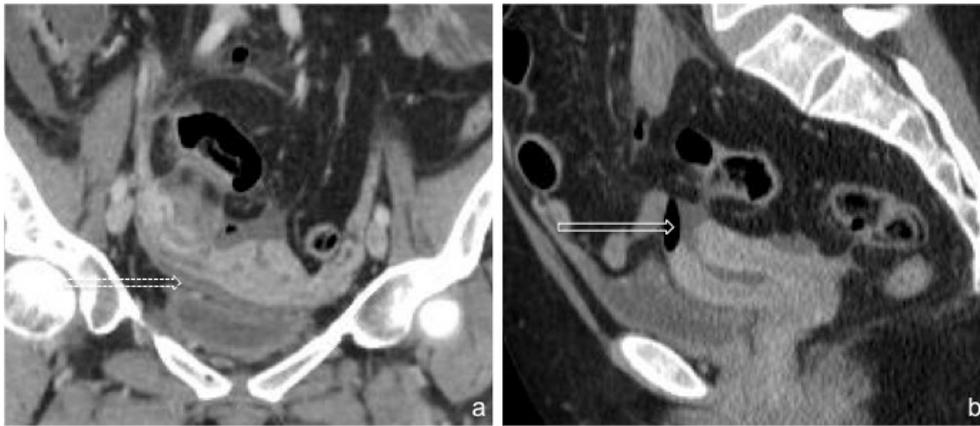


Figura 1 – Mulher submetida a polipectomia histeroscópica, que se apresenta com dor pélvica e reacção peritoneal. As imagens de reformatações de TC, coronal (a) e sagital (b), após administração endovenosa de contraste, revelam perfuração da vertente posterior do fundo do útero, com ligeira quantidade de líquido distendendo a cavidade uterina. Associa-se pequena quantidade líquido e bolha gasosa em topografia pélvica adjacente (seta), bem como densificação da gordura e hipercaptação dos folhetos peritoneais (seta tracejada) (Cortesia da Dr.^a Joana Almeida).

que se apresentem com febre e dor pélvica, nomeadamente à mobilização do colo uterino durante o exame físico pélvico bi-manual¹⁷. Outros sinais e sintomas incluem dor lombar, corrimento vaginal, metrorragias, dispareunia, disúria, náuseas, vômitos e urgência urinária⁵. Verifica-se que 35% das doentes permanecem assintomáticas durante o episódio infeccioso agudo. Podem verificar-se alterações laboratoriais como leucocitose e elevação da proteína C reactiva (PCR), observando-se apirexia e leucograma normal em 20% dos casos⁶.

A abordagem diagnóstica inclui a avaliação do tracto ginecológico inferior e a realização de análise microscópica e bacteriológica das secreções vaginais, bem como o de teste de amplificação dos ácidos nucleicos para a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoea*⁵.

Quando existe uma apresentação clínica sugestiva, o diagnóstico de DIP é assumido e a antibioterapia implementada o mais precocemente possível e administrada durante um período de tempo adequado, de forma a evitar complicações⁸.

A referenciação ao médico radiologista ocorre quando se pretendem excluir diagnósticos diferenciais de DIP ou na suspeita de complicações⁶.

O diagnóstico definitivo de DIP é obtido por laparoscopia exploradora e baseia-se na visualização directa das regiões afectadas, bem como no resultado da análise bacteriológica de material obtido. Embora a laparoscopia seja o *gold standard* no diagnóstico de DIP, não se justifica nem é aconselhável o seu uso por rotina⁵. Trata-se de um procedimento invasivo e dispendioso, com morbilidade associada e que exige hospitalização. Assim, a laparoscopia deverá ser reservada para doentes com prognóstico desfavorável apenas com antibioterapia, em que se prevê necessidade de abordagem terapêutica cirúrgica⁴.

A ecografia, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) surgem como métodos não invasivos fundamentais na abordagem diagnóstica destas doentes. Entre as técnicas radiológicas, a ecografia e a RM assumem especial importância pela elevada sensibilidade (81 versus 95%) e especificidade (80 versus 93%) que apresentam⁹.

Estádios da Doença Inflamatória Pélvica

Embora não exista uma delimitação precisa, a DIP evolui em diferentes estádios, denunciando a via mais frequente de disseminação da infecção (ascendente). Numa fase aguda, a

infecção ascende do tracto ginecológico inferior e inicia-se no endométrio, designando-se por endometrite. A inflamação pode progredir depois para as trompas de Falópio, através das diferentes regiões anatómicas que apresenta – intersticial, ístmica, ampular e infundibular – e torna-se frequentemente bilateral, manifestando-se sob a forma de salpingite ou mesmo piossalpinge⁶.

Se a inflamação persistir, rapidamente se dissemina para o ovário e origina transitoriamente o complexo tubo-ovário, no qual a trompa de Falópio e o ovário inflamados permanecem individualizáveis. Segue-se a formação do abscesso tubo-ovário, deixando de ser possível distinguir ambas as estruturas. Pode, ainda, ocorrer peritonite e extensão aos órgãos adjacentes, como ansas intestinais e tracto urinário⁶. Dependendo do estágio observado no momento do diagnóstico, o tratamento pode ser médico ou cirúrgico e geralmente é bem sucedido. Se o tratamento for atrasado ou omitido, a infecção pode tornar-se crónica e causar sequelas que poderão ter tradução radiológica, como a hidrossalpinge ou o pseudoquisto de inclusão peritoneal, causadoras das principais complicações da doença⁶.

Ecografia na Doença Inflamatória Pélvica

A ecografia por abordagem transvaginal permite diagnosticar e estadiar a DIP, excluir outras etiologias (gastrointestinal e do tracto urinário) e monitorizar a resposta à terapêutica, apresentando maior detalhe anatómico na avaliação de doentes com DIP, comparativamente com a ecografia por abordagem supra-púbica. Não obstante, a abordagem supra-púbica desempenha um papel fundamental como método complementar da ecografia por abordagem transvaginal, devendo sempre preceder o referido exame¹⁰.

Na ecografia, a endometrite manifesta-se por aumento do volume uterino e pela presença de líquido na cavidade endometrial, alterações consideradas inespecíficas^{6,11} (Fig. 2). A hipótese diagnóstica de DIP é mais facilmente colocada perante uma salpingite. Uma vez que o diâmetro das trompas de Falópio não deve exceder os 4mm, uma trompa visível é uma trompa suspeita¹¹ (Fig. 3a).

Ecograficamente, uma trompa de Falópio dilatada revela morfologia tubular, configuração pregueada (distinta de ansas intestinais pela ausência de movimentos peristálticos) e parede ecogénica bem definida, com ecos lineares projectando-se para o lúmen¹². A associação de espessamento parietal e das

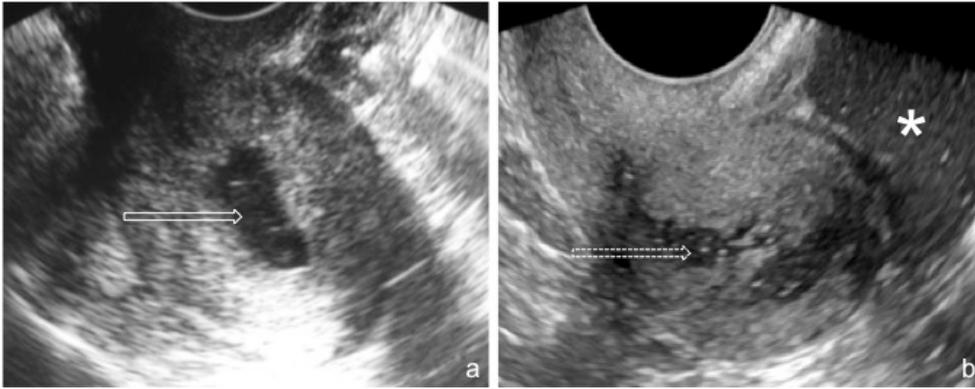


Figura 2 – (a) Mulher que retirou o DIU há um ano, cuja análise das secreções vaginais isolou *Gardnerella vaginalis* e *Corynebacterium vaginalis*. A imagem de ecografia por abordagem transvaginal demonstra líquido na cavidade endometrial (seta), sugestivo de endometrite. (b) Mulher com piometra. A imagem de ecografia transvaginal revela líquido não puro na cavidade endometrial (seta tracejada), associando-se líquido não puro no fundo de saco de Douglas (asterisco).

pregas mucosas indicia infecção, considerando-se patológica uma trompa de Falópio com parede ecogénica e com uma espessura igual ou superior a 5mm. A individualização das pregas mucosas é o melhor marcador de inflamação, quer aguda ou crónica¹³.

As pregas mucosas revelam diferentes características consoante o posicionamento da sonda: quando colocada no plano longitudinal da trompa, apresentam-se como septos incompletos; quando posicionada no plano axial, perpendicularmente ao eixo longitudinal da trompa, surgem os sinais “cogwheel” ou “beads on a string”¹¹. O sinal de “cogwheel” é um marcador de doença aguda e corresponde a uma parede tubar espessada com septos incompletos¹² (Figs. 3b e 3c). Embora seja um sinal bastante específico de DIP (especificidade entre 95-99%), apresenta menor sensibilidade (0-86%), que aumenta quanto em associação com outros marcadores de DIP¹⁴.

Por sua vez, o sinal “beads on a string” consiste numa parede tubar fina com pequenas projecções arredondadas, indiciando uma fase crónica da doença¹² (Fig. 3d).

Quando a parede tubar se encontra excessivamente espessada, pode ser difícil distinguir as pregas mucosas espessadas de eventuais vegetações, sugestivas de lesão anexial maligna¹¹ (Fig. 3c).

Outros sinais que discriminam a dilatação das trompas de Falópio de outras lesões quísticas anexiais incluem o sinal “waist”, correspondente a indentações diametralmente opostas observadas na trompa dilatada, e o sinal “beak”, correspondente a uma configuração angular aguda identificada no contorno da trompa dilatada. Todos os sinais descritos apresentam correlação com as características observadas em ressonância magnética¹².

A ecogenicidade do conteúdo tubar é variável, podendo ser totalmente anecogénica, ecogénica (a sugerir piossalpinge)

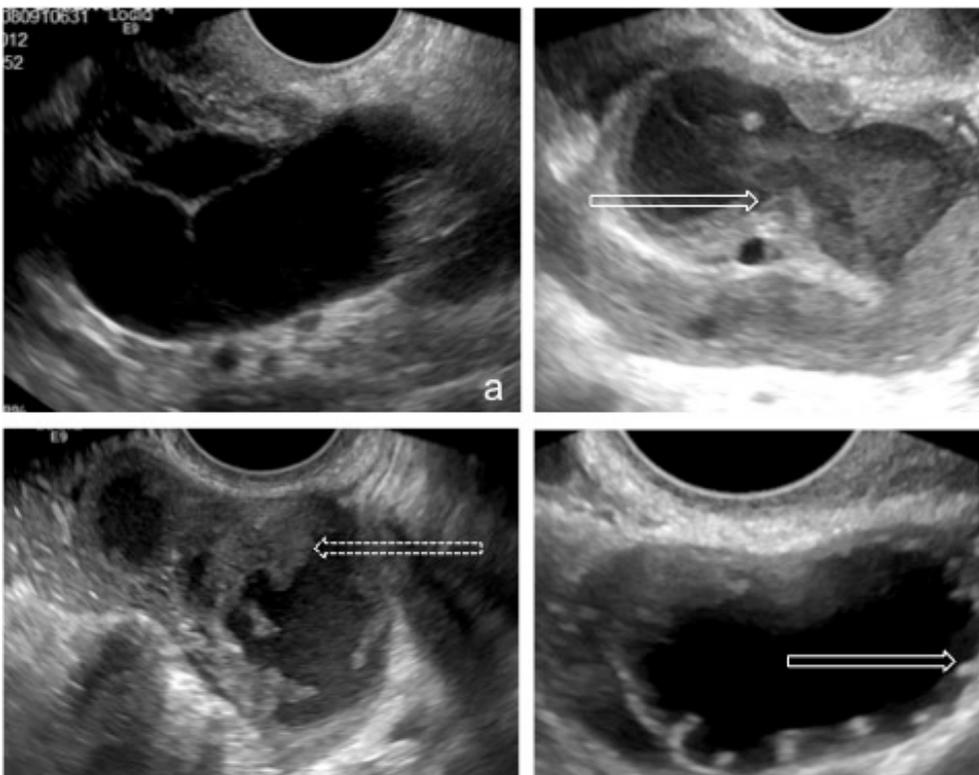


Figura 3 – (a) Mulher com antecedentes de DIP. A imagem de ecografia transvaginal revela uma trompa de Falópio dilatada, com parede fina revelando septos incompletos e conteúdo anecogénico, em relação com hidrossalpinge direita, uma possível sequela de DIP. (b) Mulher com piossalpinge. Imagem de ecografia transvaginal demonstra trompa dilatada, com conteúdo ecogénico, parede espessada e pregas mucosas projectando-se no lúmen (seta), traduzindo o sinal de “cogwheel”, um marcador de fase aguda da doença. (c) Mulher com piossalpinge. A imagem de ecografia transvaginal revela marcado espessamento parietal e das pregas mucosas tubares, por vezes irregular dificultando o diagnóstico diferencial com vegetações (seta tracejada). O conteúdo tubar é ecogénico. (d) Mulher com salpingite crónica. A imagem de ecografia transvaginal no plano axial da trompa de Falópio, demonstra dilatação tubar, com parede fina e pequenos nódulos murais hiperecogénicos (seta), traduzindo o sinal de “beads on a string”, um marcador de fase crónica da doença.

(Fig. 3c) ou revelar um nível hidroaéreo, alteração patognomónica de piossalpinge. Pode ser difícil distinguir ecograficamente esta condição de uma hematossalpinge decorrente de outra etiologia (como endometriose, torção ovárica ou gravidez ectópica) pelo que o diagnóstico de DIP só deve ser considerado após exclusão de uma análise β -hCG positiva⁶.

É de referir, ainda, que na salpingite o ovário apresenta características ecográficas habituais para o grupo etário, com atividade folicular em doentes em idade fértil. No entanto, conforme referido anteriormente, a infecção tubar raramente está isolada e rapidamente se estende ao ovário, desencadeando o complexo tubo-ovário, no qual coexiste ooforite por justaposição do ovário à trompa de Falópio inflamada, permanecendo possível individualizar ambas as estruturas^{6,11}.

Na ooforite o ovário aumenta de volume por edema do estroma e perde a sua diferenciação corticomedular, verificando-se o aparecimento de múltiplos pequenos folículos. A inflamação também se manifesta por indefinição do contorno anexial, com aumento da ecogenicidade e espiculação da gordura pélvica adjacente. Raramente se identifica ooforite de forma isolada¹¹.

O complexo tubo-ovário e o abscesso tubo-ovário devem ser considerados entidades distintas, que diferem nas implicações clínicas que apresentam. A ecografia transvaginal permite a sua distinção¹³. Assim, o abscesso tubo-ovário ocorre quando a trompa e o ovário inflamados deixam de ser individualizáveis um do outro. Neste estágio, o principal desafio consiste no diagnóstico diferencial entre abscesso tubo-ovário e um tumor anexial maligno. Quando diagnosticado em fase crónica, o abscesso tubo-ovário apresenta-se como uma lesão de parede espessada, heterogénea e ecogénica (Fig. 4). As pregas mucosas da trompa de Falópio quando individualizáveis, apresentam-se espessadas e com hiperémia, podendo ser interpretadas como vegetações vascularizadas no estudo Doppler, mimetizando um tumor anexial maligno. A presença de alterações bilaterais favorece o diagnóstico de DIP⁶.

Finalmente, é comum observar-se líquido na cavidade pélvica nos diferentes estádios da doença, com diferentes ecogenicidades dependendo da fase de evolução. A presença de aderências no líquido é altamente sugestiva de infecção^{6,11} (Fig. 5).

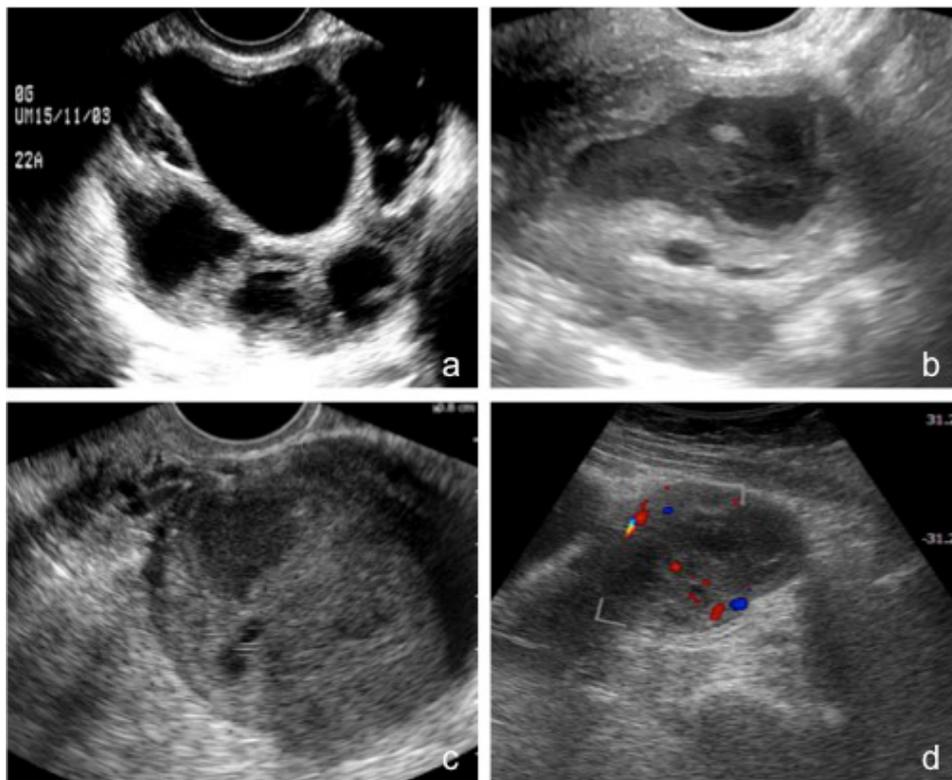


Figura 4 – Abscesso tubo-ovário. Imagens de ecografia transvaginal revelando diferentes apresentações ecográficas do abscesso tubo-ovário, todas revelando uma lesão anexial complexa, na qual não é possível diferenciar a trompa de Falópio do ovário homolateral (a, b, c). Imagem de ecografia supra-púbica, com uso do Doppler de cor, que demonstra pouco valor no diagnóstico diferencial entre abscesso tubo-ovário e tumor anexial maligno (d).

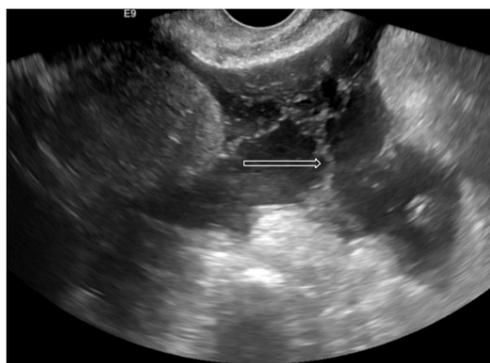


Figura 5 – Mulher com DIU e antecedentes de ileíte terminal. A imagem de ecografia transvaginal demonstra líquido na cavidade pélvica, ecogénico e com septos (seta), a sugerir uma fase crónica da DIP.

Tomografia Computorizada na Doença Inflamatória Pélvica

Embora a ecografia seja o exame de primeira linha na avaliação da doente com sintomas inflamatórios pélvicos agudos, a TC é um exame complementar fundamental na exclusão de outras etiologias ginecológicas, gastrointestinais ou urinárias¹⁵. Contudo, a radiação ionizante que lhe está associada não deve ser menosprezada em doentes em idade fértil¹⁶.

Na TC, a endometrite manifesta-se com um alargamento da cavidade endometrial, quer por espessamento endometrial com captação superior ao miométrio adjacente, quer por distensão líquida¹⁷ (Fig. 6a).

Na salpingite, a trompa dilatada apresenta uma morfologia serpiginosa, com parede hipercaptante frequentemente espessada e conteúdo com densidade hídrica variável (Fig. 6b). O espessamento parietal tubar é considerado específico para o diagnóstico de DIP aguda, embora a sensibilidade global da TC seja baixa¹. Em concordância com a ecografia,

a presença de um nível hidroaéreo é patognomónica de piossalpinge¹².

Por sua vez, a ooforite apresenta características inespecíficas, relembrando um ovário poliúístico aumentado de dimensões, captante após administração endovenosa de contraste iodado¹⁷. Mais frequentemente, é observada uma lesão anexial com paredes hipodensas, espessadas e hipercaptantes, correspondente a um abscesso tubo-ovárico, podendo sugerir o diagnóstico erróneo de tumor anexial maligno na ausência de contexto clínico sugestivo de DIP. A presença de gás é específica de piossalpinge e abscesso tubo-ovárico, embora seja visualizada apenas em 22 a 38% dos casos⁷. Por outro lado, as alterações referidas associam-se a edema pélvico, manifestado por infiltração da gordura peritoneal, com indefinição dos planos das fâscias e espessamento dos ligamentos e eventualmente dos órgãos adjacentes, alterações que indiciam a natureza inflamatória da lesão¹⁷ (Figs. 7 e 8).

Enquanto um abscesso tubo-ovárico é prontamente identificado na TC, outras alterações podem ser subtis ou

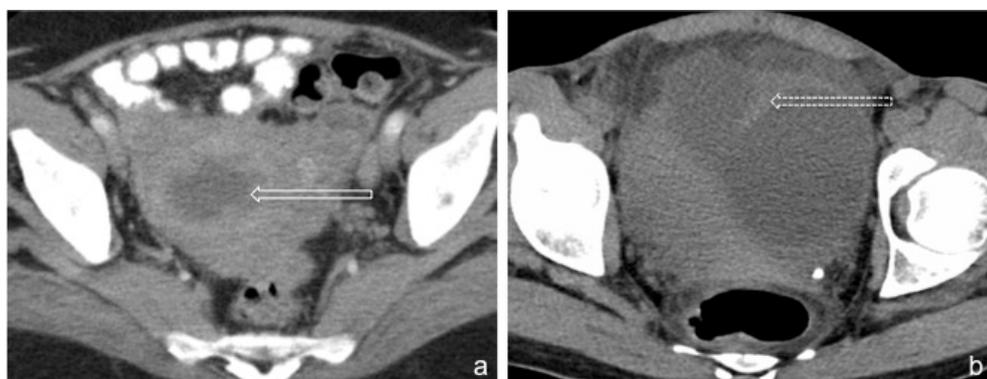


Figura 6 – (a) Mulher com tuberculose ginecológica. A imagem de TC no plano axial, após administração endovenosa de contraste e opacificação do tubo digestivo, demonstra realce anômalo do endométrio e presença de líquido na cavidade endometrial (seta). (b) Mulher com salpingite. A imagem de TC no plano axial demonstra dilatação e espessamento parietal tubar à esquerda, revelando septo incompleto (seta tracejada) (Cortesia da Dr.^a Cláudia Tentúgal).

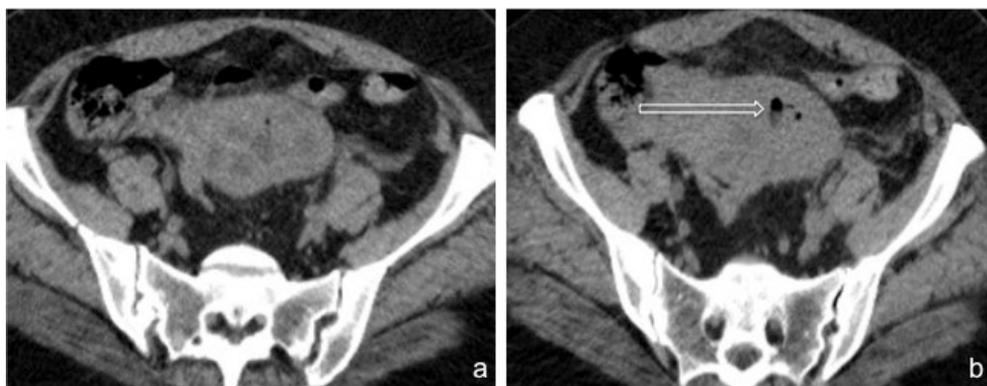


Figura 7 – Mulher com abscesso tubo-ovárico esquerdo. As imagem de TC no plano axial demonstra lesão anexial esquerda complexa, de parede espessada, contendo gás (seta), sem que seja individualizável da trompa de Falópio homolateral (Cortesia do Dr. Luís Gargaté).

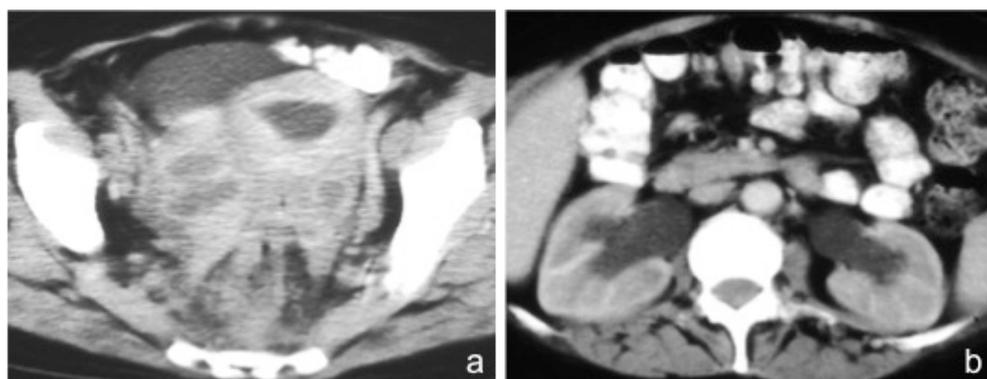


Figura 8 – Mulher com actinomicose pélvica. As imagens de TC no plano axial após administração endovenosa de contraste e opacificação do tubo digestivo, revelam distensão líquida da cavidade endometrial, associada a abscesso tubo-ovárico bilateral (a), condicionando hidronefrose (b).

inespecíficas numa fase precoce da doença¹. Entre essas alterações, verificou-se que a densificação da gordura pélvica e o espessamento parietal tubar apresentam associação significativa com o diagnóstico de DIP aguda, contrariamente às alterações tomodensitométricas de ovário poliquistico, de captação anômala do endométrio e de líquido no fundo de saco de Douglas, sem significativa associação^{1,4}. Este facto pode ser atribuível aos diferentes padrões de captação do útero e do ovário, consoante a fase do ciclo menstrual, em mulheres em idade fértil¹.

Para além do seu papel em contexto de urgência, a TC permanece como técnica fundamental nos procedimentos de intervenção percutânea, como drenagens de abscessos^{1,4,11}.

Ressonância Magnética na Doença Inflamatória Pélvica

A RM analisa com maior acuidade as diferentes estruturas que compõem o tracto ginecológico, sem recorrer a radiação ionizante. Perante uma lesão anexial de natureza indeterminada identificada na ecografia, a RM é a técnica recomendada no *work-up* diagnóstico^{18,19}.

Na RM, a endometrite apresenta características paralelas às observadas na ecografia e na TC, traduzidas por espessamento e realce do endométrio após administração endovenosa de contraste paramagnético e distensão líquida da cavidade endometrial⁶ (Fig. 9a).

As trompas de Falópio normais correspondem a estruturas serpiginosas com sinal intermédio a hipossinal em T2, que podem ser identificadas entre o corno uterino e o ovário homolateral. O seu lúmen não têm expressão, estando preenchido com epitélio glandular e apenas mínima quantidade de líquido. Por sua vez, a patologia aguda ou crónica tubar revela características paralelas à ecografia. Conforme a dilatação ocorre, as trompas de Falópio apresentam-se como estruturas tubulares em forma de “C” ou “S” com origem no

corno uterino, preenchidas por líquido. As pregas mucosas da parede tubar são distendidas e apagadas, apresentando-se as pregas remanescentes como septos incompletos. O reconhecimento dos sinais clássicos que se associam à dilatação das trompas de Falópio (sinais “waist” e “beak”) ajuda no diagnóstico diferencial de patologia tubar^{12,20}.

Na salpingite, as trompas de Falópio comportam-se como estruturas serpiginosas com hipersinal em T2, revelando intenso realce após administração endovenosa de contraste paramagnético. Dependendo da fase da doença, as paredes encontram-se espessadas, podendo definir-se nódulos murais, hipointensos em T2 e sem realce após administração de contraste paramagnético, que correspondem a pregas mucosas marcadamente distendidas e fibróticas identificadas na análise histológica²⁰.

Aos sinais clássicos mencionados, foi acrescentado o sinal “synachiae”, correspondente a finas linhas que transpõem o lúmen tubar, sem realce após administração de contraste paramagnético e que correspondem na análise histológica a bandas de fibrina reflectindo inflamação prévia¹².

O conteúdo tubar demonstra intensidade variável. Nem sempre a piossalpinge pode ser distinguida da hidrossalpinge nas imagens de RM convencional. No entanto, se ocorrer perda de sinal do conteúdo tubar em T2, o fenómeno conhecido por “shading” (também verificado nos produtos de degradação do sangue), o diagnóstico de piossalpinge é provável. No entanto, contrariamente ao que se verifica nos casos de hematossalpinge (decorrente de endometriose, torção ovárica ou gravidez ectópica), na piossalpinge não se observam os efeitos gravitacionais e de sedimentação característicos dos produtos de degradação do sangue e que se traduzem por níveis líquido-líquido. A presença de pus manifesta-se com perda de sinal em T2 num padrão amorfo ou geográfico, originando o sinal “amorphous shading”¹² (Fig. 10).

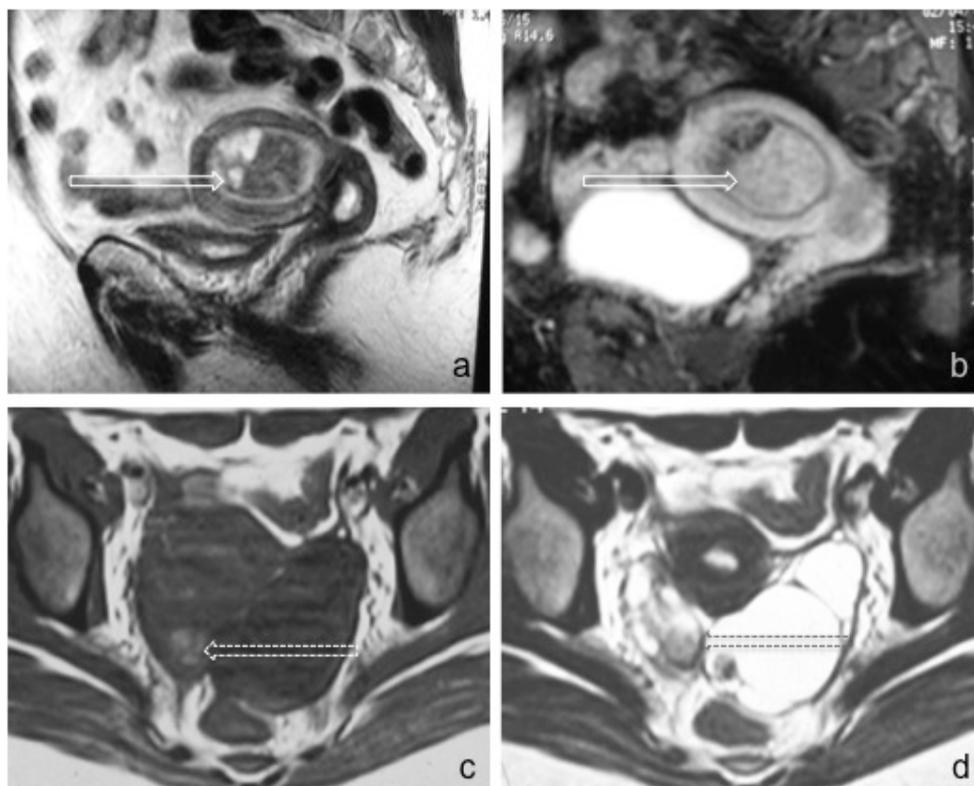


Figura 9 – Mulher com endometrite granulomatosa. As imagens de RM ponderadas em T2 no plano sagital (a) e em T1 com saturação de gordura após administração endovenosa de contraste paramagnético no mesmo plano (b), demonstram espessamento endometrial heterogéneo (setas). Um outro caso de uma mulher com abscesso tubo-ovárico bilateral. As imagens de RM ponderadas em T1 (c) e T2 no plano axial (d) revelam lesão anexial bilateral predominantemente hipointensa em T1 e hiperintensa em T2, com área focal hipertensa em T1 na lesão direita, revelando “shading” com padrão amorfo ou geográfico (setas tracejadas).

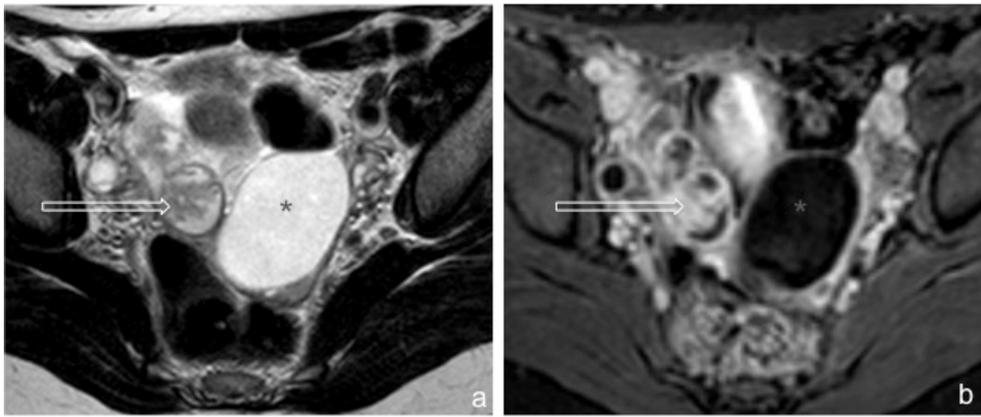


Figura 10 – Mulher com salpingite direita. As imagens de RM ponderadas em T2 (a) e em T1 com saturação de gordura após administração endovenosa de contraste paramagnético no plano axial (b), demonstram trompa de Falópio direita dilatada, com pregas mucosas marcadamente espessadas de forma irregular, que realçam após administração endovenosa de contraste, em relação com salpingite direita (setas). Coexiste um cistadenoma seroso do ovário esquerdo (asterisco).

Deste modo, perante trompas de Falópio dilatadas, com parede espessada e com intenso realce após administração de contraste paramagnético, e com conteúdo revelando o sinal “amorphous shading”, o diagnóstico de piossalpinge é assumido¹².

Uma vez que o abscesso tubo-ovárico pode comportar-se como lesão de natureza indeterminada na ecografia, poderá ter indicação para avaliação por RM, o método com maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico diferencial entre abscesso tubo-ovárico e tumor anexial maligno^{9,6,11}.

O abscesso tubo-ovárico comporta-se como lesão anexial complexa, com parede espessada hipointensa em T1 e T2, por vezes com áreas pseudonodulares que demonstram hipossinal, sinal intermédio ou hipersinal em T1, e hipossinal ou sinal intermédio em T2²⁰.

À semelhança da salpingite e piossalpinge, o conteúdo do abscesso tubo-ovárico apresenta intensidade variável em T1 e T2, podendo verificar-se um halo hiperintenso em T1 na parede interna do abscesso, reflectindo a presença de tecido de granulação, bem como “shading” com padrão amorfo ou geográfico em T2, indiciando a presença de pus (Fig. 9b). Após administração de contraste paramagnético, a parede espessada do abscesso tubo-ovárico demonstra intenso realce, também verificado na gordura pélvica e órgãos adjacentes^{9,6,11,20} (Fig. 11).

Quando se suspeita de abscesso tubo-ovárico, é essencial explorar a área anexial contralateral, uma vez que o processo tende a ser bilateral, possivelmente em diferentes estádios^{6,11}. Tal como noutras causas de inflamação pélvica, nos diferentes estádios existem sinais que sugerem o diagnóstico de DIP, nomeadamente infiltração da gordura pélvica adjacente manifestada por áreas de hipossinal em T2, bem como espessamento dos ligamentos útero-sagrados, aderências e adenomegalias⁶.

O estudo de difusão acresce sensibilidade e especificidade à RM convencional no diagnóstico de DIP e no diagnóstico diferencial com outras patologias²¹. Na RM convencional, a hidrossalpinge e a piossalpinge apresentam-se como estruturas tubulares dilatadas, preenchidas por líquido, nem sempre sendo possível a distinção entre ambas. Contrariamente à hidrossalpinge, a piossalpinge revela restrição no estudo de difusão, o que é explicado pela sua maior viscosidade e concentração proteica, sendo de realçar que o diagnóstico diferencial entre piossalpinge e hematossalpinge exige a pesquisa do sinal “amorphous shading” na RM convencional²¹. O abscesso tubo-ovárico pode demonstrar áreas pseudonodulares com restrição à difusão, comportamento semelhante àquele observado nos componentes sólidos ou mucinosos de tumores anexiais malignos. As características de sinal das áreas pseudonodulares são atribuíveis à elevada celularidade inflamatória do pus (matriz proteica, produtos de degradação celular e bactérias), que o torna num líquido com elevada viscosidade e grandes moléculas, que restringem a difusão dos prótons. Embora as características clínicas da DIP sejam diferentes daquelas observadas nos tumores anexiais malignos, alguns casos de DIP cursam com um episódio agudo assintomático, apresentando-se em fase crónica como abscesso tubo-ovárico, constituindo um desafio diagnóstico. Assim, embora o abscesso tubo-ovárico revele componentes que apresentam hipersinal no estudo de difusão e restrição no mapa ADC, mimetizando um tumor anexial maligno, estes irão revelar sinal intermédio ou hipersinal em T2, característica que indicia o diagnóstico de abscesso tubo-ovárico²¹ (Fig.12).

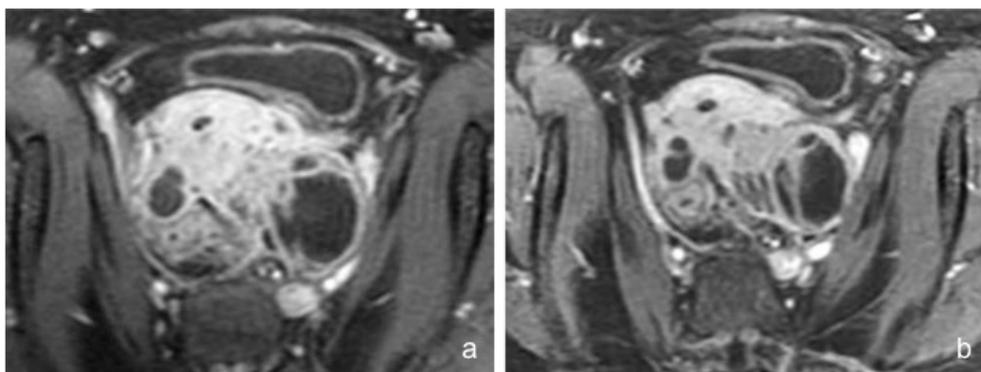


Figura 11 – Mulher com abscesso tubo-ovárico bilateral. As imagens de RM na ponderação T1 com saturação de gordura após administração endovenosa de contraste paramagnético no plano axial (a, b), demonstram lesão anexial complexa, de parede espessada e com septos com intenso realce, também observado na gordura pélvica adjacente.

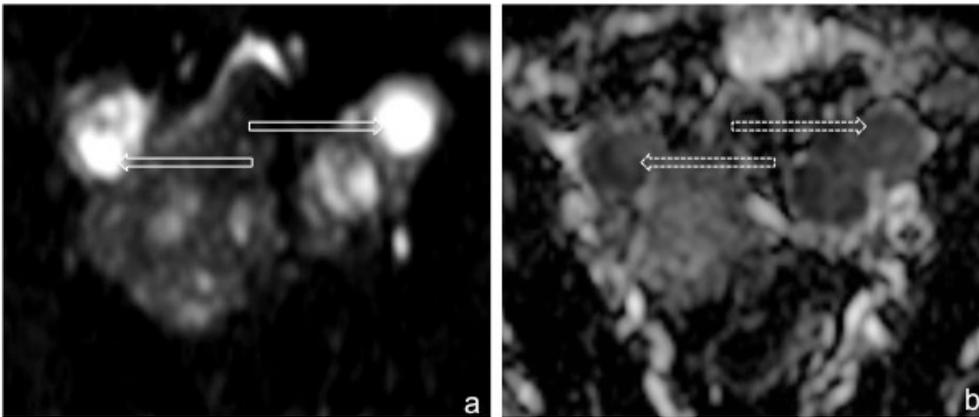


Figura 12 – Mulher com piossalpinge tuberculosa bilateral, revelando restrição no estudo de difusão, traduzida por hipersinal para elevados valores de $b=600$ (setas) (a) e hipossinal no respectivo mapa ADC (setas tracejadas) (b).

Sequelas da Doença Inflamatória Pélvica

A DIP pode progredir para a cura ou complicar-se com dor pélvica crónica, gravidez ectópica ou infertilidade. É importante reconhecer as sequelas com tradução radiológica que poderão determinar essas complicações, entre as quais se salientam a hidrossalpinge e o pseudoquisto de inclusão peritoneal.

A hidrossalpinge é comum, podendo ocorrer isoladamente ou como componente de um processo patológico que condiciona obstrução tubar, como DIP, endometriose, tumor e gravidez ectópica tubar²⁰. A DIP é a causa mais comum de obstrução das trompas de Falópio (Fig. 3a). O diagnóstico deve ser baseado na forma tubular da hidrossalpinge, demonstrada com o posicionamento da sonda no eixo longitudinal da trompa e pela uniformidade dimensional das pregas mucosas, implantadas numa parede fina, com a sua aparência “beads on a string”, contrariamente à variação dimensional das diferentes projecções papilares encontrada nos tumores anexiais malignos^{6,11}.

Uma outra possível sequela da DIP é o pseudoquisto de inclusão peritoneal, geralmente um achado incidental que ocorre em doentes com aderências pélvicas, correspondendo a líquido colectado na cavidade peritoneal, sem que exista correlação entre o volume do pseudoquisto e a gravidade da infecção^{6,11}.

Síndrome Fitz-Hugh-Curtis

O SFHC consiste na inflamação da cápsula hepática associada a inflamação do tracto ginecológico^{4,22,23}. Este síndrome apresenta incidência variável entre os 5 e os 50%⁴. Um estudo revelou peri-hepatite em 59% das doentes com DIP²⁴.

A etiologia do SFHC permanece controversa, podendo resultar de extensão por contiguidade, de disseminação por via hematogénea ou linfática ou, ainda, decorrer de uma resposta imune exagerada ao microrganismo responsável, frequentemente a *Chlamydia trachomatis*^{6,11}.

Quando as doentes se apresentam com dor no quadrante superior direito do abdómen, a ecografia é o exame de primeira linha na exclusão de diagnósticos diferenciais, como a colecistite. A presença de líquido no espaço retroperitoneal e adjacente ao hilo esplénico, de colecções noutras regiões do abdómen e na pélvis, sobretudo entre a cápsula hepática e a parede abdominal, onde se podem formar bridas, indicam o diagnóstico de SFHC. Por sua vez, para além das alterações descritas, a TC revela hipercaptação da cápsula hepática (Fig. 13), mais evidente quando a aquisição é feita em fase arterial tardia⁴. As complicações a longo prazo incluem a obstrução intestinal por bridas, para além daquelas previamente documentadas em associação com a DIP^{6,11,24}.

As doentes com SFHC com dor crónica, têm indicação para realizar laparoscopia, para lise de eventuais aderências²⁴.

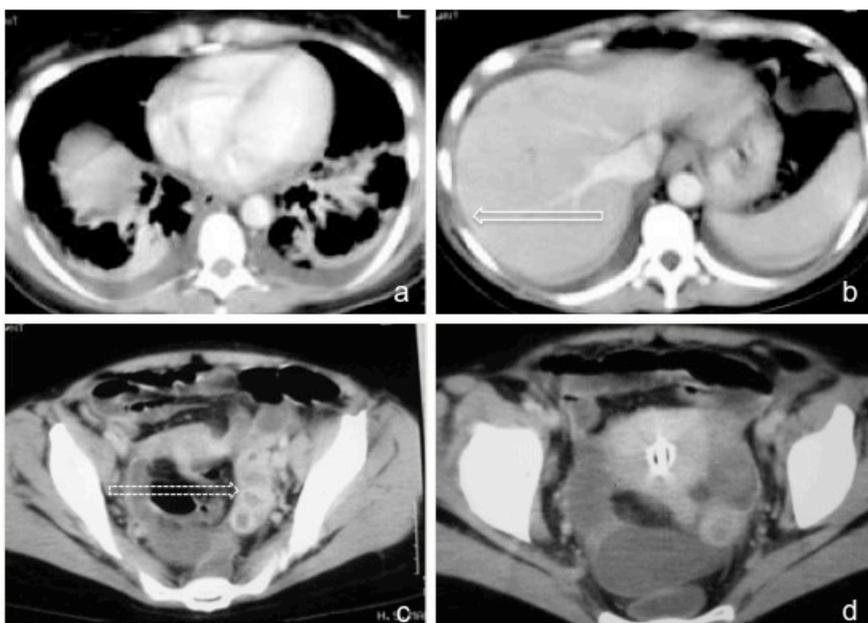


Figura 13 – Mulher com dor no quadrante superior direito do abdómen, febre e leucitose. As imagens de TC axial no plano axial após administração endovenosa de contraste revelam ligeira quantidade de derrame pleural bilateral (a), hipercaptação da cápsula hepática (seta) e dos folhetos peritoneais (b), em doente com salpingite esquerda (c) e DIU na cavidade endometrial (d), alterações que sugerem o diagnóstico de síndrome Fitz-Hugh-Curtis. Note o sinal “waist” na lesão pélvica esquerda (seta tracejada) que apresenta uma morfologia serpiginosa, com parede espessada hipercaptante, a indicar a sua origem tubar.

Causas incomuns de Doença Inflamatória Pélvica

A actinomicose é uma causa rara de DIP²⁵. É um tipo particular de infecção, que implica uma pesquisa dirigida, sendo causado por um microorganismo pertencente à flora da cavidade oral e intestinal, o *Actinomyces israeli*. A actinomicose pélvica ocorre mais frequentemente em doentes com dispositivo intrauterino e cursa com poucos sinais clínicos, que são inespecíficos e consistem numa combinação de dor pélvica, perda ponderal e febre ligeira⁶.

Radiologicamente, a actinomicose tubo-ovárica tem frequentemente características predominantemente sólidas²⁵ (Fig.8). A ecografia pode demonstrar sinais de infecção tubo-ovárica quando existe abscesso ou quando se identificam aderências. No contexto de dor pélvica crónica, o diagnóstico diferencial com endometriose subperitoneal profunda pode ser complexo^{6,11}.

Por outro lado, uma lesão linear, sólida e captante que se insinua a partir do abscesso e que traduz extensão da inflamação, é uma alteração característica desta entidade encontrada em TC ou RM, representando a natureza invasiva da actinomicose. Pequenas lesões com realce “em rim” no componente sólido da lesão, são também sugestivas de actinomicose²⁵. Podem, ainda, identificar-se lesões peritoneais hipercaptantes, infiltrando da gordura e os órgãos adjacentes, com efeito retráctil, levando ao diagnóstico erróneo de tumor anexial maligno^{6,11}.

Na RM, as lesões peritoneais demonstram sinal intermédio em T2 e realce após a administração endovenosa de contraste paramagnético⁶.

A abordagem cirúrgica destes casos acompanha-se de complicações sérias, enquanto o tratamento com penicilina é eficaz nos casos que não se acompanham de abscessos^{6,11,25}.

A tuberculose é outra causa rara de DIP²⁵. A sua disseminação ao tracto ginecológico pode ocorrer por via hematogénea ou linfática, contribuindo para 3% dos casos de infertilidade em todo o mundo³. Na ecografia podem surgir abscessos tubo-ováricos com ascite. A TC pode revelar lesões anexas complexas, infiltrados mesentéricos e espessamento peritoneal e ascite, mimetizando carcinomatose peritoneal no contexto de tumor anexial maligno. Podem ocorrer calcificações ganglionares³. Em concordância com as alterações descritas, a RM pode demonstrar uma lesão tubo-ovárica com parede irregular, hipointensa em T2, associando-se espessamento nodular do peritoneu. A natureza granulomatosa e fibrótica desta entidade reflecte-se em ambas as técnicas (TC e RM), característica que pode ser útil no diagnóstico diferencial²⁵.

O tratamento consiste numa associação de fármacos durante seis a nove meses, que revela eficácia nas doentes que cumprem o plano terapêutico³.

Conclusão

A radiologia desempenha um papel essencial na avaliação da doente com suspeita de DIP em fase aguda, no diagnóstico diferencial e nos casos de complicações após o episódio agudo, por vezes assintomático.

É fundamental que o médico radiologista reconheça as manifestações radiológicas dos diferentes estádios da doença inflamatória pélvica, com especial ênfase para o abscesso tubo-ovárico, de forma a que o diagnóstico precoce seja obtido e a terapêutica adequada implementada.

Referências

1. Jung SI, Kim YJ, Park HS, Jeon HJ, Jeong K. Acute pelvic inflammatory disease: Diagnostic performance of CT. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2011;37(3):228-35.
2. Ojeda-Fournier H, Akers MJ. Pelvic Inflammatory Disease: Spectrum of Imaging Findings. Infectious Diseases in Clinical Practice. 2006;14(4):227-30.
3. Lalwani N, Patel S, Ha KY, Shanbhogue AKM, Nagar AM, Chintapalli KN, Prasad SR. Miscellaneous tumour-like lesions of the ovary: cross-sectional imaging review. The British Journal of Radiology. 2012;85:477-86.
4. Lee MH, Moon MH, Sung CK, Woo H, Oh S. CT findings of acute pelvic inflammatory disease. Abdominal Imaging. 2014;39:1350-5.
5. Jaiyeoba O, Soper DE. A Practical Approach to the Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2011;2011:723037.
6. Thomassin-Naggara I, Darai E, Bazot M. Gynecological pelvic infection: What is the role of imaging? Diagnostic and Interventional Imaging. 2012;93:491-9.
7. Lewiss R, Saul T, Goldflam K. Sonographic Cervical Motion Tenderness: A Sign Found in Patient with Pelvic Inflammatory Disease. Critical Ultrasound Journal. 2012;4(1):20.
8. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic Inflammatory Disease: Current Concepts in Pathogenesis and Treatment. Infect Dis Clin North Am. 2013;27(4):793-808.
9. Tukeva TA, Aronen HJ, Karjalainen PT, Molander P, Paavonen T, Paavonen J. MR Imaging in Pelvic Inflammatory Disease: Comparison with Laparoscopy and US. Radiology. 1999;210:209-16.
10. Bullas DJ, Ahlstrom PA, Sivit CJ, Blask ARN, O'Donnell BA. Pelvic Inflammatory Disease in the Adolescent: Comparison of Transabdominal and Transvaginal Sonographic Evaluation. Radiology. 1992;183:435-9.
11. Thomassin-Naggara I, Dubernard G, Lafont C, Chopier J, Darai E, Bazot M. Imagerie de l'infection pelvienne. J Radiol. 2008;89:134-41.
12. Ghattamaneni S, Bhuskute NM, Weston MJ, Spencer JA. Discriminative MRI Features of Fallopian Tube Masses. Clinical Radiology. 2009;64:815-31.
13. Timor-Tritsch IE, Lerner JP, Monteagudo A, Murphy KE, Heller DS. Transvaginal sonographic markers of tubal inflammatory disease. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998;12:56-66.

14. Romosan G, Valentin L. The sensitivity and specificity of transvaginal ultrasound with regard to acute pelvic inflammatory disease: a review of the literature. Arch Gynecol Obstet. 2014;289:705-14.
15. Potter AW, Chandrasekhar A. US and CT Evaluation of Acute Pelvic Pain of Gynecologic Origin in Nonpregnant Pre-menopausal Patients. Radiographics. 2008;28:1645-59.
16. Bennett GL, Slywotzky CM, Giovanniello G. Gynecologic Causes of Acute Pelvic Pain: Spectrum of CT Findings. Radiographics. 2002;22:785-801.
17. Sam JW, Jacobs JE, Birnbaum BA. Spectrum of CT Findings in Acute Pyogenic Pelvic Inflammatory Disease. Radiographics. 2002;22:1327-34.
18. Pedrosa I, Zeikus EA, Levine D, Rofsky NM. MR Imaging of Acute Right Lower Quadrant Pain in Pregnant and Nonpregnant Patients. Radiographics. 2007;27:721-53.
19. Roche O, Chavan N, Aquilina J, Rockall A. Radiological appearances of gynaecological emergencies. Insights Imaging. 2012;3:265-75.
20. Kim MY, Rha SE, Oh NO, Jung SE, Lee YJ, Kim YS, et al. MR Imaging Findings of Hydrosalpinx: A Comprehensive Review. Radiographics. 2009;29:495-507.
21. Li W, Zhang Y, Cui Y, Zhang P, Wu Xi. Pelvic inflammatory disease: evaluation of diagnostic accuracy with conventional MR with added diffusion-weighted imaging. Abdominal Imaging. 2013;38:193-200.
22. Jang HY, Burbelo PD, Chae Y, Kim T, Cho Y, Park H. Nontuberculous mycobacterial infection in a clinical presentation of Fitz-Hugh-Curtis syndrome: a case report with multigene diagnostic approach. BMC Women's Health. 2014;14:95.
23. Peter NG, Clark LR, Jaeger JR. Fitz-Hugh-Curtis syndrome: A diagnosis to consider in women with right upper quadrant pain. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2014;71(3):233-9.
24. Kim JY, Woo Kyoung Jeong WK, Song S, Cho OK. Perihepatitis with pelvic inflammatory disease (PID) on MDCT: characteristic findings and relevance to PID. Abdominal Imaging. 2008;34:737-42.
25. Kim SH, Kim SH, Yang DM, Kim KA. Unusual Causes of Tubo-ovarian Abscess: CT and MR Imaging Findings. Radiographics. 2004;24:1575-89.

Espaço Institucional / Institutional Space

COLÉGIO DE RADIOLOGIA

Paulo Vilares Morgado



A propósito da Telerradiologia...

Como é do conhecimento da comunidade Radiológica / Neurorradiológica, a Direção Geral da Saúde, por proposta do Departamento de Qualidade na Saúde e com o apoio científico dos Colégios de Radiologia e Neurorradiologia da Ordem dos Médicos, publicou uma Norma sobre Telerradiologia a 25 de março de 2015, a qual pode ser consultada no site da D.G.S.

Nesta norma, estão consagrados os princípios gerais das boas práticas em Telerradiologia, nomeadamente, a sua utilização com caráter de exceção, a sua monitorização, e os instrumentos de auditoria a implementar aquando da sua avaliação. Este processo de avaliação e melhoria contínua, contribui para aperfeiçoar e melhorar o serviço de diagnóstico prestado.

Nas instituições onde os serviços de Radiologia e de Neurorradiologia não preenchem as necessidades locais, a Telerradiologia pode ajudar a responder a essas necessidades, bem como colaborar na interpretação de casos mais complexos.

O recurso à Telerradiologia não poderá substituir a presença efetiva de um Médico Radiologista/Neurorradiologista, mas apenas servir como recurso, enquanto não for possível colmatar essa deficiência.

A Telerradiologia como facilitadora de uma segunda opinião, será sempre um expediente que contribui para a qualidade dos exames de diagnóstico.

A Telerradiologia implica a realização de exames sem a presença física do Médico Radiologista ou do Médico Neurorradiologista que os vai interpretar, o que exige uma correta orientação e adequação do protocolo à história clínica. Salienta-se a obrigatoriedade do consentimento informado do doente, de acordo com a Norma nº 015/2013, ficando apenas ao processo clínico.

Deve ser garantida a privacidade do doente e dos exames em todas as fases do processo da Telerradiologia.

A opção pela prestação de serviços de Telerradiologia deve ser tomada com carácter excecional e deverá ter sempre como intuito o melhor interesse do doente, e nunca como resposta

primária a uma eventual escassez local de especialistas, ou como medida de pura redução de custos, não devendo obstar a que os Serviços de Imagiologia desenvolvam os seus quadros Médicos com dimensões adequadas às unidades Hospitalares onde estão integrados.

Todas as instalações e equipamentos utilizados devem cumprir as normas DICOM, EURATOM e o Manual das Boas Práticas de Radiologia.

Deve estar implementado um programa de controlo de qualidade anual e programas de manutenção dos equipamentos.

A utilização da Telerradiologia não reduz as responsabilidades de supervisão e de controlo das imagens diagnósticas, devendo a monitorização incluir tanto a avaliação do rigor diagnóstico como a adequação do estudo efetuado.

O envio para o exterior da totalidade dos exames de diagnóstico de determinadas áreas de diferenciação, com recurso à Telerradiologia, empobrece de modo significativo os serviços de Imagem Médica, devendo por isso ser evitado. Os Serviços de Radiologia e de Neurorradiologia devem ter os seus especialistas em presença física, membros de pleno direito de equipas multidisciplinares, colaborando de modo ativo no diagnóstico e tratamento dos doentes, contribuindo assim para a melhoria da qualidade da Medicina prestada pelas Instituições Hospitalares.

A implementação dos princípios consagrados na Norma da DGS contribuirá de forma decisiva para a boa prática clínica em Telerradiologia, tirando partido das vantagens associadas a esta ferramenta de recurso hoje ao dispor dos Serviços de Radiologia e de Neurorradiologia, cumprindo os requisitos da sua boa utilização.

O Colégio de Especialidade de Radiologia da Ordem dos Médicos, enquanto guardião da boa prática em Radiologia, apoiará todas as medidas que garantam a boa utilização da Telerradiologia na prática clínica, em estreita colaboração com o Departamento da Qualidade da Direção Geral da Saúde.

Saudações radiológicas

CASO CLÍNICO ARP Nº6: QUAL O SEU DIAGNÓSTICO?

ARP CASE REPORT Nº 6: WHAT IS YOUR DIAGNOSIS?

Manuela França

Assistente Hospitalar de Radiologia
Centro Hospitalar do Porto

Apresentação do caso

Um paciente do sexo masculino de 43 anos, com infeção HIV (com contagem CD4 de $10/\mu\text{l}$) recorre ao Serviço de

Urgência por dispneia. Não há história de trauma ou outros antecedentes relevantes. Foi realizada uma radiografia de tórax, seguida de TC torácico.



Figura 1 – Radiografia de tórax, incidência postero-anterior.



Figura 2 – Imagem axial de TC torácico, janela pulmonar.

Envie a sua resposta contendo o(s) diagnóstico(s), para o endereço de email actarp.on@gmail.com, até ao dia 31 de Maio de 2016.
Os nomes dos autores do maior número de respostas correctas serão publicados nesta secção.

CASO CLÍNICO ARP N° 5: TUMOR DE KRUKENBERG E FIBROTECOMA DO OVÁRIO

ARP CASE REPORT N° 5: KRUKENBERG TUMOR AND OVARIAN FIBROTHERCOMA

André Gomes¹, Alexandre Lourenço², Lurdes Correia³, Manuel Abecasis¹

¹Serviço de Imagiologia Geral

Diretora do Serviço: Dr.ª Isabel Távora

²Serviço de Obstetria, Ginecologia e Medicina da Reprodução Humana

³Serviço de Anatomia Patológica

Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

Apresentação do caso

Doente do sexo feminino com 28 anos de idade, raça africana, grávida de 11 semanas, recorre ao serviço de urgência por perda hemática vaginal, referindo ainda aumento do volume abdominal com 6 meses de evolução. Realizou ecografia (suprapúbica e endocavitária) onde foi identificada massa pélvica lateralizada à direita com cerca de 14 cm de maior eixo. Ecografia obstétrica sem outras alterações para além da massa pélvica.

Examinada G3P1 com um parto distócico (cesariana por motivo desconhecido) e uma interrupção voluntária da gravidez. Sem antecedentes pessoais ou familiares conhecidos relevantes. Resultados de estudos laboratoriais com valores dentro da normalidade.

Efeituou estudo de Ressonância Magnética (RM) pélvica 1 semana depois.

Características imagiológicas

Ecograficamente (fig. 1) distingue-se uma massa sólida heterogénea com 14 cm de maior eixo, vascularizada, com pequena área nodular anecogénea excêntrica.

No estudo de Ressonância Magnética identifica-se massa pélvica lateralizada à direita, medindo 15 x 13 x 6,5 cm, com pedículo vascular na dependência do ovário direito (seta nas figs. 4A e 5C). Embora adjacente ao fundo uterino, não se observa implantação miometrial (figs. 4C e 5A). A massa é hipointensa em T1 e heterogeneamente hiperintensa em T2, com finos septos hipointensos, bem delimitada por uma “cápsula” hipointensa. Identifica-se pequena área quística excêntrica com 2 cm (fig. 4B). Ausência de focos hiperintensos em T1 ou artefacto de desvio químico sugestivos de hemorragia e gordura macroscópica ou gordura microscópica, respetivamente.

Presença de líquido ascítico (figs. 3,4 e 5) nos recessos supra e inframesocólicos.

Note-se hipointensidade do miométrio da vertente posterolateral esquerda do fundo uterino em relação com mais provável contração do miométrio (figs. 4C,4D e 5A).



Figura 1 – Imagem de ecografia pélvica suprapúbica no plano axial com Doppler cor.

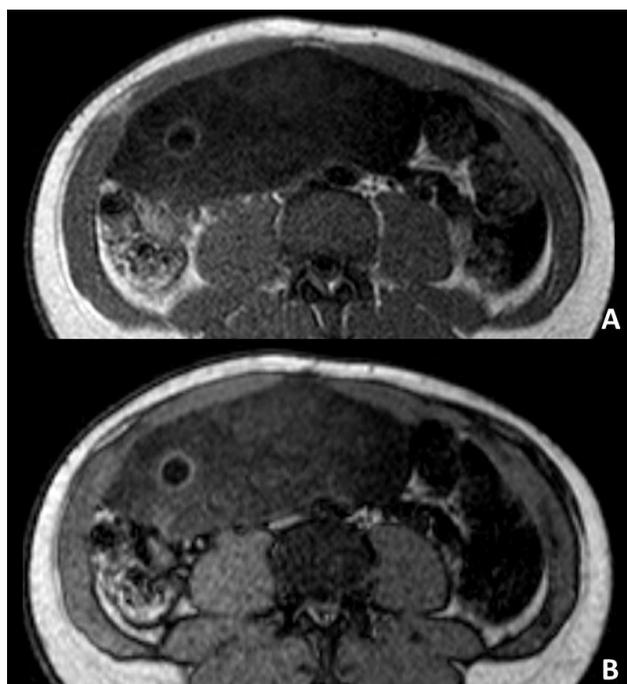


Figura 2 – Imagens de RM ponderadas em T1 em fase (A) e fora de fase (B) no plano axial.

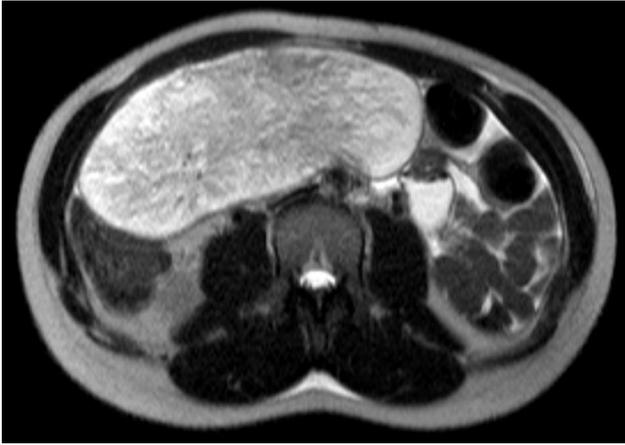


Figura 3 – Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial.

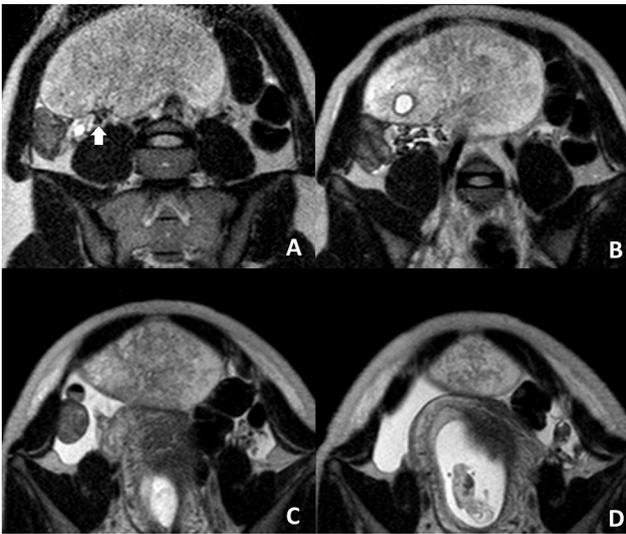


Figura 4 – Imagens de RM ponderadas em T2 (sentido crânio-caudal de A a D) num plano axial oblíquo.

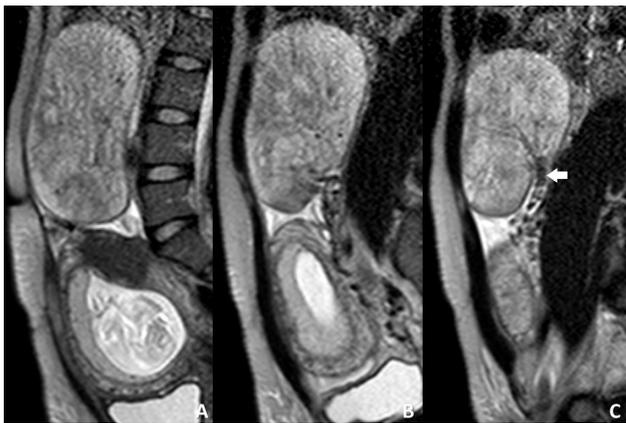


Figura 5 – Imagens de RM ponderadas em T2 na linha média (A) e lateralizadas à direita (B e C) no plano sagital.

Opção terapêutica e resultado anatomopatológico

A literatura não é consensual em relação ao tratamento de massas anexiais durante a gravidez¹. Embora a maioria das lesões possa ser abordada de forma conservadora, quando se identificam massas volumosas ou persistentes, com suspeição de malignidade ou risco de complicação, como neste caso, o tratamento cirúrgico é a opção favorecida.

O resultado anatomopatológico da peça operatória (fig. 6) foi de metástase de adenocarcinoma pouco diferenciado com células em “anel de sinete” em ovário com tecoma luteinizado. A biópsia de lesão suspeita do corpo gástrico em estudo de endoscopia digestiva alta revelou fragmentos de mucosa gástrica com adenocarcinoma pouco diferenciado com células em “anel de sinete”.



Figura 6 – Fotografia da massa após remoção cirúrgica.

Discussão

Perante uma massa pélvica, a determinação do seu ponto de origem é essencial para o diagnóstico diferencial. Não raras vezes os leiomiomas uterinos exófitos simulam massas anexiais nos estudos ecográficos². Adicionalmente, alguns miomas (<1/3) podem crescer durante o primeiro trimestre da gravidez³. A RM tem melhor acuidade do que a ecografia na determinação do ponto de origem⁴, sendo útil seguir o respetivo pedículo vascular.

Detectam-se massas anexiais em cerca de 1 a 2% das mulheres grávidas, excluindo os quistos do corpo amarelo. As mais frequentes são benignas, nomeadamente quistos funcionais (38%), quistos dermóides (32%), tumores quísticos benignos (12%) e endometriomas (11%)⁵, excluídas deste diagnóstico diferencial atendendo à natureza predominantemente sólida da lesão em estudo.

Os tumores malignos anexiais afetam apenas 0,1% das gestações⁶. Apesar da idade da doente, ausência de adenopatias ou elevação dos marcadores tumorais, as queixas clínicas de aumento do volume abdominal (que antecede a gravidez), o tamanho da lesão e a presença de ascite são características que não permitem excluir malignidade. Entre as massas anexiais predominantemente sólidas malignas neste grupo etário, a raridade e as características imagiológicas da lesão desfavorecem as hipóteses de disgerminoma (massa heterogênea de contornos lobulados) ou tumores das células de Sertoli-Leydig (tipicamente com várias áreas quísticas)⁷, considerando-se a hipótese de origem secundária.

As lesões metastáticas correspondem a 10% dos tumores do ovário e desenvolvem-se em doentes em idade fértil⁸. Os locais dos tumores primários mais frequentes incluem o cólon e o estômago⁷; a presença de massa com componente predominantemente sólido favorece a origem gástrica⁹. A hipótese de tumor de Krukenberg deve ser sempre colocada em doentes com lesões anexiais sólidas bilaterais. No entanto não se pode excluir este diagnóstico com base na unilateralidade ou ausência de alterações laboratoriais¹⁰.

Os fibrotecomas do ovário correspondem a um espectro de tumores sólidos benignos dos cordões sexuais/estroma ovárico. Tipicamente apresentam margens bem definidas e hipointensidade relativamente ao miométrio nas sequências ponderadas em T1 e T2. Quando ultrapassam os 6 cm estão frequentemente associados a presença de cápsula, áreas quísticas periféricas, alterações degenerativas/edema (condicionando aumento do sinal em T2) e heterogeneidade do sinal em T2¹¹, todas estas características presentes no estudo de RM apresentado. A distinção entre miomas e fibrotecomas pode beneficiar da administração de contraste

endovenoso¹¹, só utilizado excepcionalmente em grávidas, e de estudo em Difusão¹²; por outro lado, a Difusão não auxilia a distinção entre fibrotecomas e outras massas sólidas anexiais¹². Encontram-se descritos casos de metastização ovárica associada a fibrotecomas^{13,14}.

Diagnósticos finais

- Fibrotecoma
- Metástase ovárica – Tumor de Krukenberg

Bibliografia

1. Yakasai IA, Bappa LA. Diagnosis and management of adnexal masses in pregnancy. *J Surg Tech Case Rep*. 2012 Jul;4(2):79-85. doi: 10.4103/2006-8808.110249.
2. Telischak NA, Yeh BM, Joe BN, Westphalen AC, Poder L, Coakley FV. MRI of adnexal masses in pregnancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Aug;191(2):364-70.
3. Rosati P, Exacoustòs C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. *J Ultrasound Med*. 1992 Oct;11(10):511-5.
4. Weinreb JC, Brown CE, Lowe TW, Cohen JM, Erdman WA. Pelvic masses in pregnant patients: MR and US imaging. *Radiology*. 1986;159:717-724
5. Chiang G, Levine D. Imaging of adnexal masses in pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2004; 23:805-19.
6. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):558-69.
7. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics*. 2002 Nov-Dec;22(6):1305-25.
8. Brown DL, Zou KH, Tempany CM, et al. Primary versus secondary ovarian malignancy: imaging findings of adnexal masses in the Radiology Diagnostic Oncology Group Study. *Radiology*. 2001;219:213-8.
9. Testa AC, Ferrandina G, Timmerman D, Savelli L, Ludovisi M, Van Holsbeke C, Malaggese M, Scambia G, Valentin L. Imaging in gynecological disease (1): ultrasound features of metastases in the ovaries differ depending on the origin of the primary tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 May;29(5):505-11.
10. Testa AC, Licameli A, Di Legge A, Mascilini F, Petruzzello L, Pelagalli M, Scambia G, Ferrandina G. Color Doppler sonographic features of a Krukenberg tumor in pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2009 May;28(5):695-8.
11. Shinagare AB, Meylaerts LJ, Laury AR, Mortelet KJ. MRI features of ovarian fibroma and fibrothecoma with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Mar;198(3):W296-303.
12. Zhang, He et al. "Value of 3.0 T Diffusion-Weighted Imaging in Discriminating Thecoma and Fibrothecoma from Other Adnexal Solid Masses." *Journal of Ovarian Research* 6 (2013): 58. PMC. Web. 18 Feb. 2016.
13. Hann LE, Lui DM, Shi W, Bach AM, Selland DL, Castiel M. Adnexal masses in women with breast cancer: US findings with clinical and histopathologic correlation. *Radiology*. 2000 Jul;216(1):242-7.
14. Nickel J, Briese V, Briese J, Rehda E. Malignant melanoma and fibrothecoma —an ovarian mixed tumor. *Anticancer Res*. 2005 May-Jun;25(3A):1603-6.

Caso Clínico / Radiological Case Report

AVALIAÇÃO DE HIPÓXIA TUMORAL POR PET/CT COM FLUOROMISONIDAZOL (18 F) NO PLANEAMENTO EM RADIOTERAPIA. EXPERIÊNCIA INICIAL.*IMAGING TUMOR HYPOXIA WITH FLUOROMISONIDAZOLE-F18 PET/CT IN RADIOTHERAPY PLANNING. INITIAL EXPERIENCE***Paula Lapa¹, Miguel Jacobetty², Tânia Teixeira², Rodolfo Silva¹, Tiago Saraiva¹, Rui Ferreira¹, Gracinda Costa¹, Margarida Borrego², João Lima¹**Serviços de Medicina Nuclear¹ e de Radioterapia²
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra**Correspondência**Paula Lapa
Serviço de Medicina Nuclear
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
e-mail: paula.alexandra.lapa@gmail.comRecebido a 28/09/2015
Aceite a 24/11/2015**Resumo**

A hipóxia está frequentemente presente nos tumores sólidos malignos, encontrando-se associada a agressividade tumoral e a resistência à terapêutica. A sua detecção tem elevada importância clínica porque o prognóstico das lesões malignas com baixos níveis de oxigenação é desfavorável. O Fluoromisonidazol (18 F) (FMISO-F18) é um radiofármaco desenvolvido com o objectivo de identificar hipóxia tumoral. Há forte evidência da importância desta informação funcional que permite a estratificação de doentes e a adaptação individualizada de estratégias e doses terapêuticas. Efetuou-se uma revisão da literatura com o objetivo de avaliar o interesse e a utilidade da tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (PET/CT) com FMISO-F18 na identificação de hipóxia tumoral, nomeadamente para o planeamento da radioterapia. Esta técnica apresenta-se como uma modalidade imagiológica capaz de indicar e quantificar, de modo não invasivo, a presença de hipóxia, identificando sub-volumes tumorais hipóxicos que podem beneficiar de incrementos de dose. Ilustra-se esta temática com os dois primeiros exames realizados na nossa Instituição e, também, os primeiros a nível nacional. Trata-se de dois doentes com carcinoma da cabeça e pescoço, em que o planeamento da radioterapia externa teve em consideração, de forma relevante, as informações funcionais fornecidas pela PET/CT com Fluorodesoxiglicose (18 F) (FDG-F18) e, ainda, pela PET/CT com FMISO-F18.

Palavras-chavePET/CT com FMISO-F18; Hipoxia; Radio
resistência; Planeamento da radioterapia.**Abstract**

Hypoxia is frequently present in malignant solid tumors, being associated with tumor aggressiveness and resistance to therapy. Hypoxia detection has high clinical importance because the prognosis of malignant lesions with low oxygen levels is unfavorable. Fluoromisonidazole-F18 (FMISO-F18) is a radiopharmaceutical developed with the objective of identifying tumor hypoxia. There is strong evidence of the importance of this functional information, allowing patients stratification and individualized adaptation of strategies and therapeutic doses. We conducted a literature review in order to assess the interest and usefulness of positron tomography emission/computed tomography (PET/CT) with FMISO-F18 in identifying tumor hypoxia, in particular for the radiotherapy planning. This technique presents itself as an imaging modality able to indicate and quantify, non-invasively, the presence of hypoxia, identifying hypoxic tumor sub-volumes that may benefit from dose increments. This theme is illustrated with the first two scans performed in our Institution and also the first at national level. These are two patients with head and neck carcinoma in whom external beam radiation therapy planning took into consideration, in a relevant way, the functional information provided by PET/CT with Fluorodesoxyglucose-F18 (FDG-F18) and also by PET/CT with FMISO-F18.

Key-wordsFMISO-F18 PET/CT; Hypoxia; Radio
resistance; Radiotherapy planning.**Introdução**

A heterogeneidade funcional das lesões tumorais influencia o prognóstico da doença. Existe, cada vez mais, a percepção de que as terapêuticas oncológicas, para serem eficazes, têm que ser direccionadas e ajustadas às características e comportamentos funcionais das diversas lesões malignas, culminando na chamada medicina personalizada.

Saber quais são as características morfológicas das lesões tumorais não é suficiente. É, também, importante conhecer e perceber o que se passa no micro ambiente tumoral.

Actualmente, é possível obter este tipo de informações através do uso de técnicas de imagiologia médica funcional. Nestas técnicas recorre-se a bio marcadores que permitem identificar e mapear diferentes comportamentos funcionais. A partir desse conhecimento poderão ser delineadas estratégias terapêuticas personalizadas e mais adequadas à situação clínica de cada doente¹.

Uma característica tumoral reconhecida como tendo elevada importância prognóstica é a hipóxia tumoral. A hipóxia é um acontecimento tumoral bastante comum, estando, na realidade, presente na maioria dos tumores sólidos². Nos tumores sólidos localmente avançados, estima-se que as

áreas de redução ou ausência de suprimento de oxigénio, resultando em hipóxia ou anoxia, possam atingir 60% da massa tumoral, sendo mais frequentes nas suas porções centrais³.

A hipóxia, resultante da desorganização vascular frequentemente presente nas massas tumorais⁴, é responsável por, nesse micro ambiente, promover o aparecimento de importantes alterações da expressão génica. Estas alterações são mediadas, sobretudo, pelos factores indutores de hipóxia 1 e 2 (HIF-1 α e HIF-2), e ativam uma sequência de mecanismos adaptativos do metabolismo celular à hipóxia, nomeadamente a substituição da respiração oxidativa por respiração não oxidativa⁵, a promoção da angiogénese, favorecendo o crescimento tumoral⁶ e, ainda, a promoção da fuga celular à hipóxia estimulando a capacidade metastática das células malignas⁷. Assim, a hipóxia é considerada como um dos mecanismos mais importantes no desenvolvimento da agressividade tumoral, da metastização e do prognóstico desfavorável⁸.

A hipóxia tumoral encontra-se, ainda, associada a piores prognósticos, porque aumenta a resistência tumoral quer à quimioterapia (QT), quer à radioterapia (RT)⁹ pelo que a possibilidade da sua identificação tem sido uma preocupação, e alvo de investigação, desde os finais da década de 70. O conhecimento da sua presença e a sua quantificação, pré RT, podem levar a optar pelo uso de substâncias radio sensibilizantes (entre elas o oxigénio), pelo incremento da dose de irradiação nesses locais, ou mesmo pela escolha de outras abordagens terapêuticas¹⁰.

Este conceito tem sido particularmente estudado nos doentes com carcinoma da cabeça e pescoço, e os trabalhos publicados evidenciam a utilidade da identificação, previamente ao início do tratamento, de hipóxia tumoral, como informação prognóstica e para seleccionar os doentes que podem beneficiar de esquemas terapêuticos mais intensivos¹¹. Com efeito, com o advento da *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT) e, por exemplo, com a *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT), tornou-se possível administrar doses mais elevadas que o habitualmente protocolado em planeamento 3D, dirigidas a pequenos sub volumes dentro do volume global a irradiar^{9, 12, 13}.

A tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (PET/CT) com radiofármacos marcadores de hipóxia apresenta-se como uma alternativa aos métodos invasivos que implicam a punção com eléctrodos polarográficos para identificação de locais de hipóxia tumoral. É um método imagiológico não invasivo que tem ainda, como vantagem, permitir a distinção entre a hipóxia associada a células tumorais viáveis da hipóxia associada a necrose. Esta é uma informação importante que não é possível obter através dos sistemas de eléctrodos polarográficos¹⁴.

Vários radiofármacos PET, tendo nitroimidazóis como seus componentes base, têm sido desenvolvidos como agentes imagiológicos de hipóxia. O mais divulgado é o Fluoromisonidazol (18 F) (FMISO-F18), mas existem outros como o Fluoroazomicina-arabinósido (18 F) (FAZA-F18), o 2-(2-nitro-1H-imidazol-1-ilo)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida (18 F) (EF5-F18) e o Cu(II) diacetil-bis-N-(4)-metiltiosemicarbazona (64 Cu) (ATSM-Cu64)^{10, 13}.

O FMISO-F18, apresentado em 1986¹⁵, foi o primeiro bio marcador de hipóxia a ser testado clinicamente¹⁶. Tem sido amplamente usado com esta finalidade¹⁷ e continua a ser, em imagiologia funcional, o radiofármaco PET mais utilizado

para a identificação e quantificação de hipóxia tumoral¹⁸. Tal como todos os elementos da família dos 2-nitroimidazóis, este radiofármaco é lipofílico e, após a sua administração endovenosa, difunde-se, livremente, do compartimento vascular para o interior das células, por difusão passiva. Uma vez no meio intracelular, os 2-nitroimidazóis presentes nestes radiofármacos sofrem um processo de redução mediada pela enzima nitro redutase. Na presença de oxigénio, este processo é reversível, podendo o radiofármaco facilmente voltar a sair, de novo por difusão passiva, para o espaço extra-celular. Pelo contrário, se estiverem presentes níveis baixos de oxigénio, nomeadamente se a pO₂ for igual ou inferior a 10 mmHg, a redução do FMISO-F18 continua e, mais ainda, acentua-se com uma segunda redução, não sendo possível reverter o processo. Na sua forma reduzida, o FMISO-F18 estabelece ligações covalentes a determinadas moléculas intracelulares ficando retido no interior das células hipóxicas¹⁹.

Foi confirmado, por polarografia e por métodos imunohistoquímicos indirectos, que a intensidade de captação (retenção) de FMISO-F18 é influenciada pelos níveis de O₂ nos tecidos tumorais, sendo tanto mais intensa quanto menor a pO₂²⁰. Esta intensidade de captação pode ser estimada, em imagem funcional, através de análise semi quantitativa calculando, para cada área de captação do radiofármaco, o valor de *Maximum Standard Uptake Value* (SUV_{max}), simples ou corrigido para a atividade de fundo.

Objectivo

O objectivo deste trabalho foi rever e discutir a importância que a PET/CT com FMISO-F18 pode ter, como modalidade imagiológica capaz de identificar, *in vivo* e de modo não invasivo, a presença de hipóxia tumoral, no prognóstico e na estratégia terapêutica dos doentes oncológicos, nomeadamente no planeamento da RT.

Ilustrando esta questão apresentam-se os casos clínicos de dois doentes da nossa Instituição, ambos com carcinomas da cabeça e pescoço, que foram os primeiros doentes do nosso País a realizar PET/CT com FMISO-F18.

Protocolo de Realização da PET/CT com FMISO-F18

Os dois doentes propostos para a realização da PET/CT com FMISO-F18 foram informados dos objectivos e procedimentos do exame tendo concordado com a sua realização, através da assinatura de um termo de consentimento informado.

O protocolo de aquisição de exame incluiu a administração endovenosa de 370 MBq (10 mCi) de FMISO-F18. Após um tempo de biodistribuição de 240 minutos procedeu-se à aquisição da imagem de PET/CT, focando a lesão tumoral em estudo.

Os doentes foram posicionados em decúbito dorsal, com os braços ao longo do corpo, num tomógrafo PET/CT *GE Discovery ST*. Os parâmetros de aquisição da CT para correcção de atenuação e mapeamento anatómico foram: 120 kV, 40-100 mA, *pitch* 1.375, rotação de 1s e espessura de corte de 3,75 mm. O estudo de emissão PET foi obtido em 3D com um diâmetro de *Field Of View* (FOV) de 70 cm e foram adquiridas 2 posições de mesa, centradas à lesão tumoral em estudo, com uma duração de 10 minutos de emissão, por posição. Os dados foram recolhidos em *list mode* e reconstruídos usando um algoritmo de reconstrução

Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) iterativo 3D, com 20 subsets por duas iterações, matriz de 128 x 128 e um filtro pós-reconstrução de 5 mm *Full Width at Half Maximum* (FWHM).

Interpretação das imagens

As imagens de PET/CT com FMISO-F18 foram interpretadas, à data de realização do exame, por dois especialistas em Medicina Nuclear, por consenso.

Realizou-se uma avaliação semi-quantitativa, recorrendo ao *Standard Uptake Value* (SUV), que foi calculado através da seguinte fórmula:

$$\text{SUV (g/ml)} = \frac{\text{actividade (Bq/ml)}}{[\text{actividade injetada (Bq)} / \text{massa do doente (g)}]}$$

Para cada área de captação de FMISO-F18 foi calculado o SUV_{max} , que corresponde ao valor de SUV do pixel com o SUV_{max} mais elevado num volume de interesse envolvendo completamente cada sub-volume tumoral que exibiu captação do radiofármaco. Com o objetivo de normalizar a captação de FMISO-F18, foi desenhado um volume de interesse no cerebelo e calculado o respectivo SUV_{max} . Calculou-se, de acordo com o que se encontra publicado, um rácio alvo/cerebelo (T/B) e considerou-se existir hipóxia valorizável quando o rácio foi superior a 1,2²¹.

Doente 1

Tratava-se de um do sexo masculino, com 70 anos de idade, que tinha recorrido ao serviço de urgência por tumefacção retro auricular direita com sinais inflamatórios locais. Após avaliação inicial, o doente foi orientado para a consulta de cirurgia maxilo facial. Nesta consulta realizou biópsia excisional da massa cujo resultado histopatológico revelou tratar-se de um carcinoma epidermóide de localização pré e retro auricular.

Realizou CT cervico facial que mostrou um processo expansivo na dependência da parótida direita, com cerca de 5,5 cm de maior extensão. Existia, também, um volumoso conglomerado adenopático latero cervical homolateral (níveis III e IV) e, ainda, adenopatias intra parotídeas bem como reticulação da gordura adjacente. Tratava-se, portanto, de um doente com carcinoma epidermóide pré e retro auricular com invasão da parótida direita e com metastização ganglionar latero-cervical e cutânea homolateral. Atendendo à extensão loco-regional da doença, com lesão envolvendo praticamente a totalidade da parótida e extensamente a hemiface homolateral, aderente aos planos profundos e com metastização ganglionar irresssecável na continuidade da massa, considerou-se como uma situação clínica ultrapassada para tratamento cirúrgico. A estratégia terapêutica proposta para o doente foi RT com carácter paliativo, tendo em consideração que o doente não apresentava, também, condições para realizar QT.

O doente realizou PET-CT com FDG-F18 para estadiamento loco-regional e à distância. Este exame revelou a presença de uma massa hipermetabólica latero-cervical direita centrada à parótida. A distribuição de FDG-F18, na massa tumoral, apresentou-se marcadamente heterogênea, sugerindo heterogeneidade funcional intra lesional. O exame demonstrou, ainda, a metastização peri lesional já conhecida, exibindo hipercaptação anómala de FDG-F18, o que sugeria tratar-se, tal como o tumor primitivo, de metastização de alto grau metabólico. Contudo, foram observados nos locais de metastização, diferentes intensidades de captação de FDG-F18, traduzidas por valores diferentes de SUV_{max} . Este comportamento funcional sugeria, para

além da heterogeneidade intra-lesional acima referida, a presença, também, de heterogeneidade inter-lesional. Não foram visualizadas metastases à distância. O estadiamento final estabelecido foi T4a N2b M0 (Fig. 1).

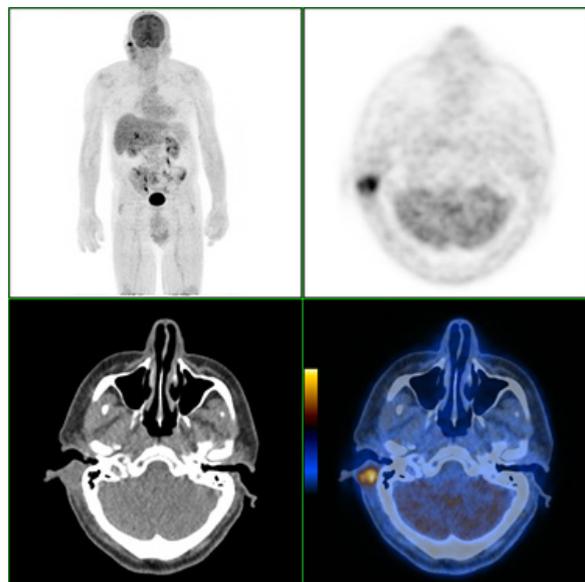


Figura 1 – Exame PET/CT com FDG-F18 que identifica o carcinoma epidermóide de localização pré e retro auricular (invadindo a parótida direita e com metastização, ganglionar latero-cervical e cutânea, homolateral). Sem localizações secundárias a outros níveis.

Para além do estadiamento global da situação clínica, a PET/CT com FDG-F18 foi utilizada para o planeamento da RT, nomeadamente para a determinação dos volumes a irradiar. Assim foi-lhe administrada a dose paliativa de 30Gy/10fr. Posteriormente, e tendo em vista a boa resposta loco-regional evidenciada, optou-se por administrar, passadas 4 semanas, um incremento de dose, visto o doente não apresentar outras alternativas terapêuticas.

Com o objectivo de avaliar as características biológicas da lesão, procurando identificar a presença de eventuais locais de hipóxia tumoral e otimizar o planeamento da dose da radioterapia externa, foi realizada PET/CT com FMISO-F18. A PET-CT com FMISO-F18 mostrou que a massa tumoral latero cervical direita apresentava captação heterogênea do radiofármaco, sugerindo a presença de áreas de hipóxia tumoral. Foi individualizada uma com maior intensidade de captação do radiofármaco, compatível com local de maior hipóxia tumoral, situada na porção mais superior da massa, em sede retro auricular (Fig. 2). O SUV_{max} determinado para este sub-volume tumoral foi 3,9. O SUV_{max} determinado para o cerebelo foi 1,6 e o T/B calculado foi 2,4 (>1,2).

Esta informação funcional foi relevante para a definição da segunda fase do tratamento ou incremento de dose, permitindo orientar a administração de uma dose mais elevada às regiões hipóxicas e que, em princípio, se poderiam considerar como sendo mais radio resistentes. Assim foi-lhe administrada a dose de 30 Gy/0fr (x2) em duas fases (Fig. 3). No seguimento do doente verificou-se uma resposta parcial à terapêutica tendo sido posteriormente equacionada a hipótese de ressecção cirúrgica. Contudo, no processo de restadiamento pré-operatório foram diagnosticadas metastases à distância pelo que o doente foi considerado ultrapassado para terapêutica curativa. Faleceu pouco tempo depois.

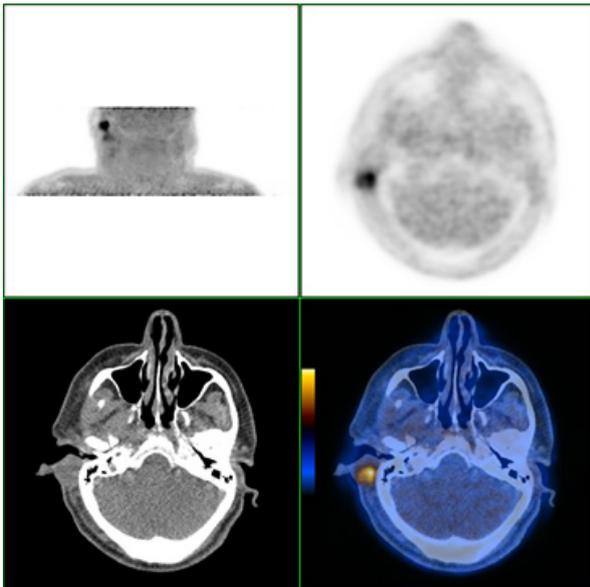


Figura 2 – Exame PET/CT com FMISO-F18 que identifica, na massa tumoral, áreas de captação do radiofármaco sugestivas de zonas de hipóxia tumoral, com individualização de uma zona de maior intensidade de captação, tradutora de hipóxia mais acentuada, em situação retroauricular.

Doente 2

Tratava-se de um doente do sexo feminino, com 39 anos de idade, que foi orientada para uma consulta de otorrinolaringologia por rouquidão. Na sua avaliação foi identificada uma lesão laríngea. A CT cervical revelou uma volumosa lesão expansiva envolvendo ambas as cordas vocais, medindo cerca de 3 x 2,4 cm de eixos axiais e aproximadamente 4 cm de extensão longitudinal. A biópsia da lesão revelou tratar-se de um carcinoma epidermóide da laringe. A doente foi proposta para a realização de quimio radioterapia.

Realizou PET/CT com FDG-F18 que mostrou a massa neoplásica maligna presente na laringe como sendo uma lesão com hipercaptação de FDG-F18 e, portanto, uma lesão de alto grau metabólico. Revelou, ainda, a presença de metastização ganglionar latero-cervical direita, sem individualização de alterações suspeitas de metástases à distância, classificando-se o tumor como T3 N2b M0 (Fig. 4). A PET/CT com FMISO-F18 revelou, na porção antero-superior da massa tumoral, uma área de evidente captação do radiofármaco, com cerca de 18x11 mm de eixo axiais, sugerindo a presença, a este nível, de hipóxia tumoral (Fig. 5). O SUV_{max} determinado para este sub-volume tumoral foi 2,3. O SUV_{max} determinado para o cerebello foi 1,6 e o T/B calculado foi 1,4 ($>1,2$).

Foi submetida a QT (com cisplatino) + RT concomitantes tendo-lhe sido administrada a dose de 70 Gy em 3 fases através de um planeamento 3D. As, 2ª e 3ª, fases de tratamento foram orientadas com base nas imagens funcionais da PET/CT (Fig. 6).

No seguimento, a doente revelou uma resposta completa à terapêutica instituída, não apresentando alterações suspeitas de doença em actividade, loco-regional ou à distância. Mantém-se em remissão 1 ano após o tratamento.

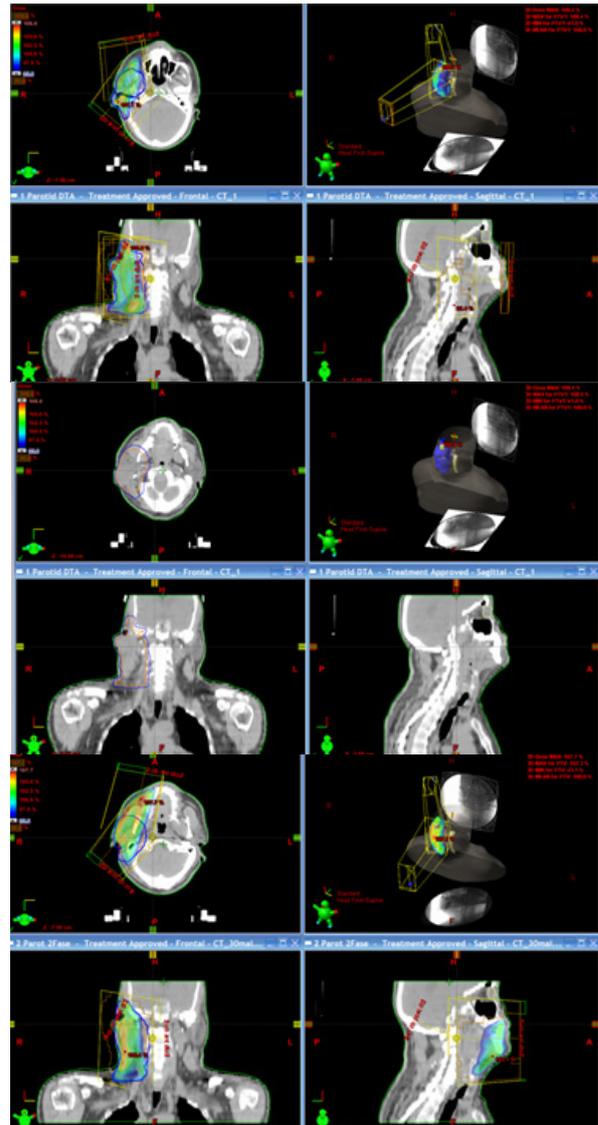


Figura 3 – Planeamento da RT do doente do caso clínico 1 com base nas imagens de PET/CT com FDG-F18 e FMISO-F18.

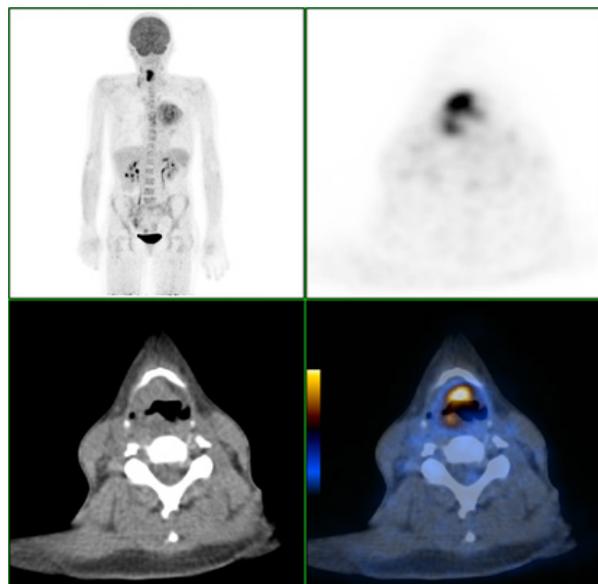


Figura 4 – Exame PET/CT com FDG-F18 da doente com carcinoma epidermóide da laringe com metastização ganglionar latero-cervical direita. Sem localizações secundárias a outros níveis.

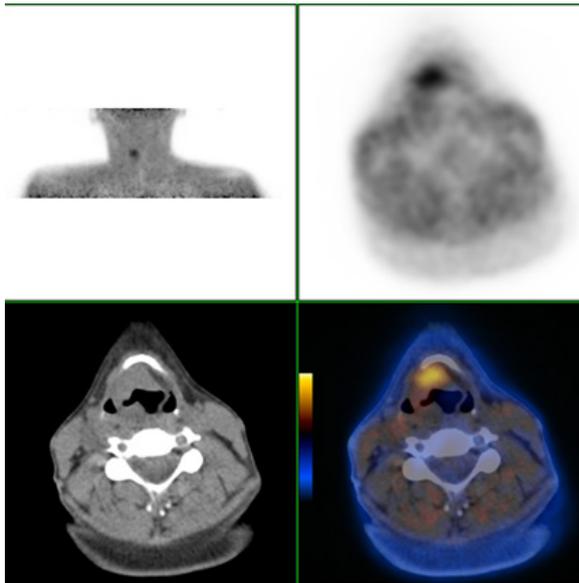


Figura 5 – Exame PET/CT com FMISO-F18 de mesma doente com carcinoma epidermóide da laringe com área de captação do radiofármaco sugestiva de zona de hipóxia tumoral na vertente antero lateral direita e superior da massa tumoral.



Figura 6 – Planeamento da RT da doente do caso clínico 2 com base nas imagens de PET/CT com FDG-F18 e FMISO-F18.

Discussão

A hipóxia é uma condição patológica que se desenvolve nos tecidos vivos quando o fornecimento de oxigénio não é suficiente para suprimir as necessidades metabólicas celulares. Caracteriza-se pela presença de valores de pressão parcial de oxigénio (pO_2) inferiores ou iguais a 10 mmHg enquanto, nos tecidos normais, se encontram valores de pO_2 de 24-66 mmHg²². Tem um importante papel na biologia celular, nomeadamente da célula neoplásica, através de alterações nas vias de transdução de sinal e na regulação e transcrição de genes envolvidos no crescimento tumoral e nos processos de metastização. Há forte evidência que este fenómeno condiciona agressividade e metastização tumoral, incrementa a resistência tumoral às terapêuticas instituídas e aumenta a probabilidade de recorrência^{23,24}.

Por tudo isto, tem crescido o interesse em desenvolver métodos que permitam medir os níveis de oxigénio nos tumores. As técnicas geralmente utilizadas como *gold standard* consistem na medição da concentração de oxigénio directamente, recorrendo à utilização de eléctrodos introduzidos nos tecidos a quantificar, ou através de técnicas imunohistoquímicas realizadas em biópsias tumorais. Contudo, estas técnicas são invasivas e não representam o fenómeno da hipóxia tumoral numa perspectiva tridimensional. A PET/CT com FMISO-F18 é uma técnica imagiológica não invasiva que, não só permite identificar e quantificar hipóxia tumoral tridimensionalmente mas, também, de modo longitudinal, ao longo do tempo, nomeadamente durante a terapêutica, servindo como suporte para as decisões terapêuticas que forem sendo tomadas²⁵. Outro aspecto fulcral é que o FMISO-F18 apenas detecta hipóxia em células viáveis e não em tecido necrótico, uma vez que após a morte celular a corrente de transporte de electrões que permite a redução do radiofármaco não está activa. Os eléctrodos polarográficos não permitem esta distinção^{22,26-28}.

O FMISO-F18 tem sido o radiofármaco mais utilizado para o diagnóstico não invasivo de hipóxia tumoral e alvo de avaliação em vários estudos clínicos e pré-clínicos²⁹. A sua captação é homogénea na maioria dos tecidos normais, estando a sua distribuição inicial dependente do fluxo sanguíneo. Dos vários trabalhos consultados conclui-se que, a partir das 2 horas, a pO_2 é o fator determinante na retenção deste radiofármaco. A captação do FMISO-F18 é, contudo, bastante lenta e a relação alvo/fundo, nos tecidos hipóxicos, aumenta ao longo do tempo. Por isso, as imagens adquiridas tardiamente são mais informativas, sendo o tempo de biodistribuição deste radiofármaco, mais consensual, o de 4h^{22,26-28}.

Vários métodos têm sido propostos para valorizar a intensidade de captação do FMISO-F18. Inicialmente foram desenvolvidos modelos cinéticos, que envolviam a realização de colheitas sanguíneas e aquisições dinâmicas e demonstrou-se que o rácio alvo/actividade vascular (T/B) permitia a quantificação da hipóxia tumoral, de modo exacto e consistente. Contudo, esta abordagem era demasiado complexa e provou-se que é possível recorrer à utilização de regiões de referência, com o objectivo de normalizar a captação de FMISO-F18. A elevada correlação entre a actividade vascular e a actividade em regiões de referência (ventrículo esquerdo, aorta ascendente ou cerebelo), parece permitir a supressão das colheitas sanguíneas, agilizando o procedimento e sem prejuízo, significativo, da quantificação³⁰.

Um rácio T/B de 1,2 ou superior é, considerado como útil para diferenciar sub volume hipóxico de tecido tumoral sem hipóxia²¹.

Vários estudos clínicos confirmaram a importância da PET/CT com FMISO-F18, realizada em pré-tratamento, como preditora de prognóstico, nomeadamente no carcinoma da cabeça e pescoço²⁶, no cancro do pulmão³¹, no carcinoma do pâncreas³², nos cânceros ginecológicos³³, nos sarcomas³⁴ e, ainda, no cancro da mama hormono dependente que apresente hiper expressão de receptores hormonais para o estrogénio (ER positivos). Nestes tumores mamários, a PET/CT com FMISO-F18 demonstrou poder ser usada para prever o aparecimento da resistência à terapêutica hormonal, porque este fenómeno é mais frequente na presença de hipóxia tumoral. A hipóxia tumoral diminui significativamente os efeitos do estradiol e os efeitos de inibição do crescimento normalmente condicionados pelos anti estrogénicos, nos tumores da mama ER positivos. A hipóxia parece, assim, estar relacionada com a resistência endócrina no cancro da mama³⁵.

Rischin *et al.* demonstraram, pela primeira vez, o valor preditivo da PET/CT com FMISO-F18 na resposta obtida à quimio radioterapia em doentes com carcinoma da cabeça e pescoço. Estes autores constataram que a identificação pré-tratamento de hipóxia tumoral estava associada a elevado risco de falência da quimio radioterapia e que uma melhoria considerável na resposta à terapêutica era conseguida quando os doentes com hipóxia identificada na PET/CT com FMISO-F18 eram submetidos a um esquema terapêutico combinado que incluía, também, a administração de Tirapazamina, citotoxina conhecida por actuar em micro ambientes tumorais hipóxicos. Nos doentes em que não foi identificada hipóxia na PET/CT com FMISO-F18 pré-tratamento, não se constataram melhores respostas à terapêutica apesar da associação da Tirapazamina³⁶.

Há, ainda, evidência a apoiar que as células tumorais hipóxicas são mais resistentes à RT e sabe-se que as células bem oxigenadas são mais sensíveis aos efeitos citotóxicos da radiação ionizante, quando comparadas com células hipóxicas³⁷⁻³⁹. A oxigenação dos tecidos tumorais influencia a resposta obtida porque a eficácia da RT está estreitamente relacionada com a quantidade de radicais de oxigénio livres presente. Consequentemente, a dose de RT necessária para obter os mesmos resultados é bastante superior nos tecidos tumorais hipóxicos⁴⁰. A experiência, clínica e laboratorial, indica que para a radioterapia ser eficaz e causar os mesmos efeitos citotóxicos, a dose de radiação necessária nos tecidos tumorais hipóxicos tem que ser cerca de 3 vezes superior à que é necessária nos tumores normóxicos⁴¹. A possibilidade da administração de incrementos de dose de radioterapia aos sub volumes hipóxicos, através de IMRT, foi investigada por Chang e colaboradores que conseguiram, através desta técnica, um melhor controlo tumoral, sem aumentar a toxicidade aos tecidos normais⁴². Nos tumores da cabeça e pescoço (como são os dois casos aqui apresentados), pode considerar-se como clinicamente demonstrado que a administração de doses de radiação mais elevadas às áreas hipóxicas melhora o

controlo tumoral⁴³. Para além do objectivo do controlo local da doença através de um boost local de dose, a informação pré tratamento do estado de oxigenação do tumor fornece informações sobre a agressividade tumoral que deve ser tida em conta na decisão terapêutica. Na presença de hipóxia é focal, pode haver benefício em recorrer à IMRT com administração de doses elevadas aos sub volumes hipóxicos. Perante hipóxia difusa pode ser útil o recurso à citotoxina Tirapazamina ou a outras substâncias similares ou, ainda, a outro tipo de fármacos como sejam os fármacos anti crescimento tumoral⁴⁴.

Embora os casos clínicos apresentados não tenham sido óptimos para expor a potencialidade da técnica de planeamento de RT com base em imagens funcionais de PET/CT com FMISO-F18, demonstram a exequibilidade desta metodologia. No Doente 1, apesar de ser um caso paliativo, foi possível identificar as áreas hipóxicas do tumor, de forma a tentar maximizar a dose nessas localizações. No Doente 2 foi realizado um protocolo de QT + RT com dose pré definida de 70Gy/35fr. O facto de não estar disponível o equipamento de IMRT na nossa Instituição, impossibilitou a administração de uma dose mais elevada sobre o referido volume alvo mas ficou evidente a viabilidade e a potencial mais valia da utilização da PET/CT com FMISO-F18 no âmbito do planeamento de RT.

Embora seja indiscutível o valor desta modalidade imagiológica, são necessários mais trabalhos e estudos randomizados com maior número de doentes, para a sua validação e implementação clínica, bem como para o estabelecimento de protocolos de realização e interpretação dos estudos e, ainda, de algoritmos de abordagem dos doentes.

Conclusões

A PET/CT com FMISO-F18 como imagem de hipóxia tumoral é exequível e de fácil realização. A captação de FMISO-F18 indica a presença de áreas tumorais hipóxicas com elevada acuidade diagnóstica, sendo possível realizar a sua avaliação semi quantitativa recorrendo ao SUV_{max} e ao T/B.

Esta técnica apresenta-se como um método imagiológico promissor, não invasivo, permitindo identificar e quantificar hipóxia tumoral, aspecto biológico de elevado valor prognóstico por estar relacionado com maior agressividade tumoral e desenvolvimento de resistência às terapêuticas. Pode contribuir, ainda, para a personalização das estratégias terapêuticas em oncologia, nomeadamente através da optimização do planeamento da dose de RT, permitindo identificar sub volumes tumorais hipóxicos passíveis de beneficiar de incrementos de dose.

A PET/CT com FMISO-F18 foi bem tolerada pelos dois primeiros doentes que realizaram este procedimento no nosso Hospital e forneceu, nestas duas situações clínicas, informação funcional relevante para a optimização do planeamento da RT.

Referências Bibliográficas

1. Waterton JC, Pylkkanen L. Qualification of imaging biomarkers for oncology drug development. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):409-15.
2. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26(2):225-39.

3. Mees G, Dierckx R, Vangestel C, Van de Wiele C. Molecular imaging of hypoxia with radiolabelled agents. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(10):1674-86.

4. Roh JL, Cho KJ, Kwon GY, Ryu CH, Chang HW, Choi SH, et al. The prognostic value of hypoxia markers in T2-staged oral tongue cancer. *Oral Oncol*. 2009;45(1):63-8.

5. Semenza GL. Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Semin Cancer Biol.* 2009;19(1):12-6.
6. Liao D, Johnson RS. Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26(2):281-90.
7. Ferrer Albiach C, Conde Moreno A, Rodríguez Cordón M, Morillo Macías V, Bouché Babiloni A, Beato Tortajada I, et al. Contribution of hypoxia-measuring molecular imaging techniques to radiotherapy planning and treatment. *Clin Transl Oncol.* 2010;12(1):22-6.
8. Sato J, Kitagawa Y, Yamazaki Y, Hata H, Okamoto S, Shiga T, et al. 18F-fluoromisonidazole PET uptake is correlated with hypoxia-inducible factor-1 α expression in oral squamous cell carcinoma. *J Nucl Med.* 2013;54(7):1060-5.
9. Geets X, Grégoire V, Lee JA. Implementation of hypoxia PET imaging in radiation therapy planning. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;57(3):271-82.
10. Hodolic M, Fettich J, Kairemo K. Hypoxia PET tracers in EBRT dose planning in head and neck cancer. *Curr Radiopharm.* 2015.
11. Höckel M, Schlenger K, Höckel S, Vaupel P. Hypoxic cervical cancers with low apoptotic index are highly aggressive. *Cancer Res.* 1999;59(18):4525-8.
12. Henriques de Figueiredo B, Zacharatos C, Galland-Girodet S, Benech J, De Clermont-Gallerande H, Lamare F, et al. Hypoxia imaging with [18F]-FMISO-PET for guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancers. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(3):217-24.
13. Lin A, Hahn SM. Hypoxia imaging markers and applications for radiation treatment planning. *Semin Nucl Med.* 2012;42(5):343-52.
14. Halmos GB, Bruine de Bruin L, Langendijk JA, van der Laan BF, Pruijm J, Steenbakkers RJ. Head and neck tumor hypoxia imaging by 18F-fluoroazomycin-araboside (18F-FAZA)-PET: a review. *Clin Nucl Med.* 2014;39(1):44-8.
15. Grierson JR, Link JM, Mathis CA, Rasey JS, Krohn KA. A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole. *J Nucl Med.* 1989;30(3):343-50.
16. Bollineni VR, Collette S, Liu Y. Functional and molecular imaging in cancer drug development. *Chin Clin Oncol.* 2014;3(2):17.
17. Rajendran JG, Mankoff DA, O'Sullivan F, Peterson LM, Schwartz DL, Conrad EU, et al. Hypoxia and glucose metabolism in malignant tumors: evaluation by [18F]fluoromisonidazole and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Clin Cancer Res.* 2004;10(7):2245-52.
18. Rajendran JG, Krohn KA. F-18 fluoromisonidazole for imaging tumor hypoxia: imaging the microenvironment for personalized cancer therapy. *Semin Nucl Med.* 2015;45(2):151-62.
19. Hoigebazar L, Jeong JM. Hypoxia imaging agents labeled with positron emitters. *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:285-99.
20. Troost EG, Laverman P, Philippens ME, Lok J, van der Kogel AJ, Oyen WJ, et al. Correlation of [18F]FMISO autoradiography and pimonidazole [corrected] immunohistochemistry in human head and neck carcinoma xenografts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(10):1803-11.
21. Muzi M, Peterson LM, O'Sullivan JN, Fink JR, Rajendran JG, McLaughlin LJ, et al. 18F-Fluoromisonidazole Quantification of Hypoxia in Human Cancer Patients Using Image-Derived Blood Surrogate Tissue Reference Regions. *J Nucl Med.* 2015;56(8):1223-8.
22. Kudo T, Ueda M, Kuge Y, Mukai T, Tanaka S, Masutani M, et al. Imaging of HIF-1-active tumor hypoxia using a protein effectively delivered to and specifically stabilized in HIF-1-active tumor cells. *J Nucl Med.* 2009;50(6):942-9.
23. Wang W, Lee NY, Georgi JC, Narayanan M, Guillem J, Schöder H, et al. Pharmacokinetic analysis of hypoxia (18F)-fluoromisonidazole dynamic PET in head and neck cancer. *J Nucl Med.* 2010;51(1):37-45.
24. Janssen HL, Haustermans KM, Balm AJ, Begg AC. Hypoxia in head and neck cancer: how much, how important? *Head Neck.* 2005;27(7):622-38.
25. Peeters SG, Zegers CM, Yaromina A, Van Elmpt W, Dubois L, Lambin P. Current preclinical and clinical applications of hypoxia PET imaging using 2-nitroimidazoles. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;59(1):39-57.
26. Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, Dittmann H, Welz S, Reischl G, et al. Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J Nucl Med.* 2005;46(2):253-60.
27. Krohn KA, Link JM, Mason RP. Molecular imaging of hypoxia. *J Nucl Med.* 2008;49 Suppl 2:129S-48S.
28. Padhani A. PET imaging of tumour hypoxia. *Cancer Imaging.* 2006;6:S117-21.
29. Peeters SG, Zegers CM, Lieuwes NG, van Elmpt W, Eriksson J, van Dongen GA, et al. A comparative study of the hypoxia PET tracers [¹⁸F]HX4, [¹⁸F]FAZA, and [¹⁸F]FMISO in a preclinical tumor model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(2):351-9.
30. Fleming IN, Manavaki R, Blower PJ, West C, Williams KJ, Harris AL, et al. Imaging tumour hypoxia with positron emission tomography. *Br J Cancer.* 2015;112(2):238-50.
31. Askoxyllakis V, Dinkel J, Eichinger M, Stieltjes B, Sommer G, Strauss LG, et al. Multimodal hypoxia imaging and intensity modulated radiation therapy for unresectable non-small-cell lung cancer: the HIL trial. *Radiat Oncol.* 2012;7:157.
32. Segard T, Robins PD, Yusoff IF, Ee H, Morandau L, Campbell EM, et al. Detection of hypoxia with 18F-fluoromisonidazole (18F-FMISO) PET/CT in suspected or proven pancreatic cancer. *Clin Nucl Med.* 2013;38(1):1-6.
33. Kim BW, Cho H, Chung JY, Conway C, Ylaja K, Kim JH, et al. Prognostic assessment of hypoxia and metabolic markers in cervical cancer using automated digital image analysis of immunohistochemistry. *J Transl Med.* 2013;11:185.
34. Eary JF, Link JM, Muzi M, Conrad EU, Mankoff DA, White JK, et al. Multiagent PET for risk characterization in sarcoma. *J Nucl Med.* 2011;52(4):541-6.
35. Cheng J, Lei L, Xu J, Sun Y, Zhang Y, Wang X, et al. 18F-fluoromisonidazole PET/CT: a potential tool for predicting primary endocrine therapy resistance in breast cancer. *J Nucl Med.* 2013;54(3):333-40.
36. Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, Binns D, Corry J, Porceddu S, et al. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2098-104.
37. Höckel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(4):266-76.
38. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med.* 2001;7(8):345-50.
39. Gagel B, Piroth M, Pinkawa M, Reinartz P, Zimny M, Kaiser HJ, et al. pO polarography, contrast enhanced color duplex sonography (CDS), [18F] fluoromisonidazole and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography: validated methods for the evaluation of therapy-relevant tumor oxygenation or only bricks in the puzzle of tumor hypoxia? *BMC Cancer.* 2007;7:113.
40. Arabi M, Piert M. Hypoxia PET/CT imaging: implications for radiation oncology. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;54(5):500-9.
41. Evans SM, Koch CJ. Prognostic significance of tumor oxygenation in humans. *Cancer Lett.* 2003;195(1):1-16.
42. Chang JH, Wada M, Anderson NJ, Lim Joon D, Lee ST, Gong SJ, et al. Hypoxia-targeted radiotherapy dose painting for head and neck cancer using (18)F-FMISO PET: a biological modeling study. *Acta Oncol.* 2013;52(8):1723-9.
43. Sovik A, Malinen E, Skogmo HK, Bentzen SM, Bruland OS, Olsen DR. Radiotherapy adapted to spatial and temporal variability in tumor hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(5):1496-504.
44. Hendrickson K, Phillips M, Smith W, Peterson L, Krohn K, Rajendran J. Hypoxia imaging with [F-18] FMISO-PET in head and neck cancer: potential for guiding intensity modulated radiation therapy in overcoming hypoxia-induced treatment resistance. *Radiother Oncol.* 2011;101(3):369-75.

Caso Clínico / Radiological Case Report

**ATYPICAL PRESENTATION OF COLON CANCER:
PERFORATION WITH HEPATIC FISTULIZATION****APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE NEOPLASIA DO CÓLON: PERFURAÇÃO COM
FISTULIZAÇÃO HEPÁTICA****Joana Ruivo Rodrigues¹, Bernardete Rodrigues¹, Nuno Ribeiro¹, Carla Filipa Ribeiro¹, Ângela Figueiredo¹, Alexandre Mota¹, Daniel Cardoso¹, Pedro Azevedo¹, Duarte Silva¹**¹Serviço de Radiologia do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu
Diretor: Dr. Duarte Silva**Correspondência**Joana Ruivo Rodrigues
Rua Dr. Francisco Patrício Lote 2 Fração A
6300-691 Guarda
e-mail: joana.ruivo130@gmail.comRecebido a 16/11/2015
Aceite a 05/01/2016**Abstract**

One of the known and rare complications of the colon cancer is perforation, with fistulas or abscesses formation. In this paper it is reported the case of a 61 year old man who presented himself with pain and a palpable mass in the right upper abdominal quadrant in association with fever and weight loss. The radiological investigation showed findings compatible with perforated colon cancer and hepatic fistulization. An emergent surgery was performed and confirmed the radiologic suspicion.

Key-words

Colon cancer; Perforation; Hepatic fistulization.

Resumo

Uma das complicações conhecidas e raras da neoplasia do cólon é a perfuração com formação de fistulas ou abscessos. Neste artigo relata-se o caso de um homem de 61 anos de idade, que apresentava dor abdominal e uma massa palpável no quadrante superior direito, em associação com febre e perda ponderal. A investigação radiológica mostrou achados compatíveis com perfuração de neoplasia do cólon e fistulização hepática. Foi realizada uma cirurgia emergente que confirmou a suspeita radiológica.

Palavras-chave

Cancro do cólon; Perfuração; Fistulização hepática.

Introduction

The incidence of colon cancer has increased among colorectal cancers¹. Many complications can appear in patients with colon cancer which requires emergent surgical management such as acute bowel obstruction, perforation, ischemic colitis and intussusception². These complications can obscure clinically and/or radiologically the underlying colon cancer and they may result in a delayed diagnosis and treatment³. Perforation and penetration of adjacent organs with intra-abdominal abscess⁴ or fistula formation are rare initial presentations of the colon cancer, being the carcinoma the minor cause of gastrointestinal fistula⁵.

Case Presentation

A 61-year-old man presented to our department with abdominal pain in the right upper quadrant, for two weeks, in association with fever and weight loss. At physical examination the patient had a palpable tumefaction in the right upper quadrant. Laboratorial investigation revealed anemia, mild hypoalbuminemia, elevated white cell blood count and C-reactive protein. The abdominal X-ray showed pocketed air collections, with round shape and irregular borders, in the topography of the right upper quadrant (Fig. 1).

An ultrasound scan was performed. It revealed a heterogeneous mass adjacent to the hepatic parenchyma and to colonic loops, at the right upper quadrant (Fig. 2). In order to characterise the lesion an abdominal Computed Tomography (CT) was



Figure 1 – Abdominal radiography depicting loculated air collections (circle) at the right upper quadrant.



Figure 2 – Ultrasound image showing a heterogeneous mass (arrows) between the hepatic parenchyma and colonic loops.

performed. The CT showed a collection with multiloculated and heterogeneous appearance located in the hepatic parenchyma with a sinus tract to the adjacent loop of the ascending colon. It also showed stranding of the pericolic fat and free peritoneal fluid. (Figs. 3, 4, 5).

An emergent surgery was performed and confirmed the presence of a mass involving the hepatic colonic angle, the liver and the abdominal wall. During the surgery faecal material was drained and two drain tubes were placed, one in sub-hepatic position and another one was placed adjacent to the colonic perforation. A loop ileostomy was performed. The histological result of the intraoperative collected material that revealed necrotic tissue and architectural aspects that suggested neoplastic etiology. The patient died a few days after the surgery.

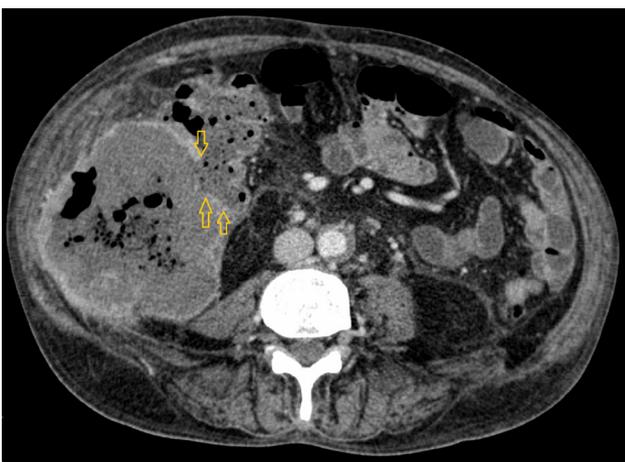


Figure 3 – Contrast enhanced Computed Tomography axial image depicting the fistulous tract (arrows) between the colon wall and the collection.



Figure 4 – Contrast enhanced Computed Tomography sagittal image showing a heterogeneous multiloculated collection, due to the presence of fecal material, air and fluid.



Figure 5 – Contrast enhanced Computed Tomography coronal image showing fat stranding (blue arrows) adjacent to the collection and free peritoneal fluid (yellow arrow).

Discussion

Perforation caused by colon cancer is rare in clinical practice¹, its frequency rounds 2.5-10%, of patients with colon cancer³. The majority of perforation cases occur in patients with acute obstruction. Only in a few amount of colonic cancer cases ulcerations are present, usually due to penetration of the tumour mass through the intestinal wall¹. Perforation can appear as a free perforation to the peritoneum or as a localized perforation with an abscess or fistula formation⁴. Haldane in 1862⁶ was the first author to describe malignant fistula of the gastrointestinal tract. When the fistulous tract occurs between the colon and adjacent structures, it can result in an abscess formation³, as occurs in the case here reported.

Clinical presentation of a perforated colon cancer is characterized by a palpable abdominal mass, abdominal pain, and anemia⁴.

There are many potential causes of colonic perforation, including malignant neoplasm, diverticulitis, trauma, ischemia, inflammatory bowel disease and stercoral colitis.

These causes of colonic perforation can be diagnosed by CT. When colonic perforation is present, CT can show a focal defect in the colon wall that may be accompanied by a fluid-density abscess, pneumoperitoneum or stranding of the pericolic fat³. There are some specific CT findings that are more commonly found in colon cancer than in benign conditions, such as irregular wall colon thickening, pericolic lymphadenopathy³ and gas within the tumour².

A perforated colon carcinoma has a poor prognosis and a higher surgical mortality⁷, associated with intra-abdominal sepsis and locally advanced malignancy⁸. The best patient management depends on the establishment of the diagnosis of both neoplasia and perforation⁷. When a colon cancer

perforation is confirmed, an emergency surgery should be done immediately, in association with systemic support and antibiotic treatment. In the presence of a ruptured and unresectable tumour, a proximal double-lumen colostomy should be performed, during which the lesion should be adequately repaired and washed, along with adequate drainage¹.

Perforation of a colon cancer with hepatic fistulization is an atypical presentation of colon cancer, which requires a prompt diagnosis and management. CT is the best imaging modality to diagnose this complication. Furthermore we believe that this modality is reliable for facilitating a pre-operative diagnosis in this type of colon cancer complications.

References

1. Yang XF, Pan K. Diagnosis and management of acute complications in patients with colon cancer: bleeding, obstruction, and perforation. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(3):331-40.
2. Katabathina VS, Restrepo CS, Cuellar SLB, Riascos RF, Menias CO. Imaging of Oncologic Emergencies: What Every Radiologist Should Know. *RadioGraphics.* 2013;33:1533-53.
3. Kim SW, Shin HC, Kim IY, Kim YT, Kim CJ. CT findings of colonic complications associated with colon cancer. *Korean J Radiol.* 2010;11(2):211-21.
4. Tsai HL, Hsieh JS, Yu FJ, Wu DC, Chen FM, Huang CJ, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(1):15-9.
5. Takahashi M, Fukuda T. Ileorectal fistula due to a rectal cancer—A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2011;2(2):20-1.
6. Haldane DR. Case of cancer of the cecum accompanied with cecoduodenal and cecocolic fistulae. *Med J Edinburgh.* 1862;7:624-9.
7. Hulnick DH, Megibow AJ, Balthazar EJ, Gordon RB, Surapenini R, Bosniak MA. Perforated colorectal neoplasms: correlation of clinical, contrast enema, and CT examinations. *Radiology.* 1987;164(3):611-5.
8. Mandava N, Kumar S, Pizzi WF, Aprile IJ. Perforated colorectal carcinomas. *Am J Surg.* 1996;172:236-8.

Caso Clínico / Radiological Case Report

MOREL-LAVALLÉE LESION

LESÃO DE MOREL-LAVALLÉE

Filipa Vieira¹, Teresa Dionísio¹, Diogo Rocha¹, Carlos Pina Vaz¹

¹Serviço de Imagiologia do Hospital de Braga
Diretor: Dr. Carlos Pina Vaz

Correspondência

Filipa Gomes Vieira
Hospital de Braga
Serviço de Imagiologia
Sete Fontes
4710-243 São Victor - Braga
e-mail: f_g_v@msn.com

Recebido a 19/01/2016
Aceite a 02/02/2016

Abstract

Morel-Lavallée lesion is a closed degloving injury that results of separation of skin and subcutaneous tissue from the underlying fascia. This lesion is more common on the thigh and trauma is the most frequent cause. MRI is the preferred imaging technique for its evaluation. Early detection is important to avoid complications such as bacterial growth or extensive skin necrosis. The authors report two cases of Morel-Lavallée lesions, one in a patient with a painless mass on the thigh after a traffic accident and another in a young football player with a painful swelling on the thigh with fluctuation.

Key-words

Morel-Lavallée lesion; Degloving injury;
Magnetic resonance imaging.

Resumo

A lesão de Morel-Lavallée é uma lesão fechada em “deslucamento” que resulta da separação de pele e tecido subcutâneo da fáscia subjacente. Esta lesão é mais comum na coxa e o trauma é a causa mais frequente. A Ressonância Magnética é a técnica de imagem de eleição para a sua avaliação. A detecção precoce é importante para evitar complicações, como a proliferação bacteriana ou a necrose da pele.

Os autores relatam dois casos de lesões de Morel-Lavallée, num homem com uma massa indolor na coxa após um acidente de trânsito e num jogador de futebol com uma tumefação dolorosa na coxa com flutuação.

Palavras-chave

Lesão de Morel-Lavallée; Lesão em deslucamento; Ressonância magnética.

Case Reports

Patient 1

A 63-year-old male presented with a painless expanding mass on the right trochanteric region. The patient suffered a pedestrian traffic accident 3 weeks prior. Following the accident, a hematoma was noted in this area, which was managed conservatively but the lesion did not disappear.

Patient 2

A 22-year-old football player presented with a painful swelling on the left thigh with fluctuation, which had slowly increased in size during the past 2 months.

On both cases, Magnetic Resonance Imaging (MRI) was performed, which showed a well-defined collection extending along superficial fascia overlying the muscle plane, appearing hypointense on T1-weighted images and hyperintense on T2-weighted/STIR images (Fig. 1 and 2).

Both patients were managed with percutaneous drainage and compression bandage with full recovery, remaining asymptomatic and with no recurrence.

Discussion

Morel-Lavallée lesions are closed degloving soft tissue injuries, as a result of abrupt separation of skin and subcutaneous tissue from the underlying fascia. Shear injury disrupts perforating vessels and lymphatics, thus creating a potential space filled with serosanguinous fluid, blood, and necrotic fat. Finally, a peripheral fibrous capsule is formed, secondary

to an inflammatory reaction, which may account for the perpetuation and occasional slow growth of the lesion¹. The condition generally takes several days to develop, and the diagnosis is often delayed.

These lesions are more often encountered on the thigh but they have been reported in other locations such as the lumbar region, knee or scapula².

As in Patient 1, trauma is the most common cause and pelvic and acetabular fractures should be excluded. In a small fraction of patients, there is no mechanism of injury involved, only vigorous exercise of the anatomical area; thus some authors speculate that overuse or repeated microtrauma could result in a Morel-Lavallée lesion³, which could be the case of Patient 2.

Patients with Morel-Lavallée lesions present with soft tissue swelling, bulging, and fluctuation in the affected area.

Ultrasonographic imaging may show a focal anechoic to isoechoic complex collection located superficial to the muscle plane and deep to hypodermis with or without a thickened capsule. Furthermore, echogenic foci may be seen.

Computed Tomography can show fluid-fluid level resulting from sedimentation of blood components and may reveal a capsule surrounding the lesion.

MRI remains the preferred imaging technique in the evaluation of Morel-Lavallée lesion⁴. Signal characteristics of the lesion depend on chronicity and internal contents. The lesions are often hypointense on T1W sequences and hyperintense on T2W sequences, and may resemble a simple fluid collection. The lesions may also appear homogeneously



Figure 1 – Patient 1: Oblong collection situated in the deep subcutaneous tissue of the lateral aspect of the right hip, in close contact with the iliotibial tract. It demonstrates low signal on T1W images (A) and high signal on STIR (B), with peripheral contrast enhancement (C). Adjacent associated edema is also seen.

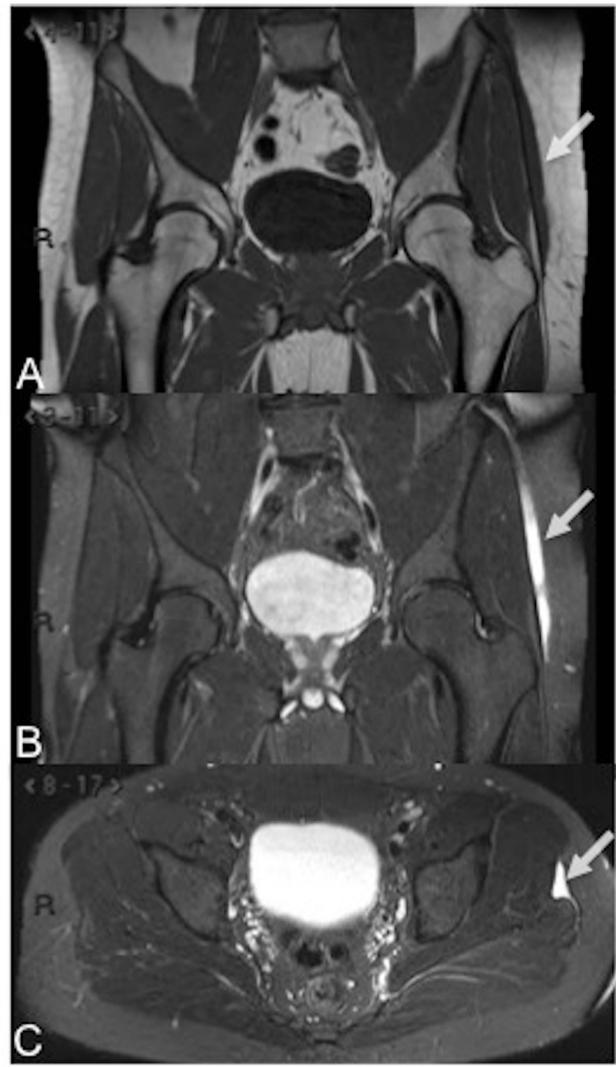


Figure 2 – Patient 2: Elongated collection, which is isointense on T1W images (A) and hyperintense on STIR (B and C), located in the deep subcutaneous tissue adjacent to the iliotibial tract, extending from the level of the iliac crest to the greater femoral trochanter.

bright on both T1W and T2W sequences, which reflects a high internal concentration of methemoglobin. Post-contrast images may show peripheral enhancement.

The differential diagnosis of a Morel-Lavallée lesion includes posttraumatic fat necrosis, hematoma, and posttraumatic early stage myositis ossificans.

References

1. Bonilla-Yoon I, et al. The Morel-Lavallée lesion: pathophysiology, clinical presentation, imaging features, and treatment options. *Emerg Radiol.* 2014 Feb;21:35-43.
2. Tejwani SG, Cohen SB, Bradley JP. Management of Morel-Lavallée lesion of the knee: twenty-seven cases in the national football league. *Am J Sports Med.* 2007;35:1162-7.
3. Kontis E, et al. Morel-lavallée lesion: report of a case of unknown mechanism. *Case Rep Surg.* 2015;2015:947450.

Various treatment protocols can be used, such as compressive therapy, percutaneous drainage, sclerotherapy, and open debridement, depending on the timing of identification of this lesion and the presence of a capsule^{5,6}.

Early detection is important to avoid complications such as bacterial growth or extensive skin necrosis.

4. Mallado JM, Bencardino JT. Morel-Lavallée lesion: Review with Emphasis on MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2005;13:775-82.
5. Carlson DA, Smmons J, Sando W, et al. Morel-Lavalee lesions treated with debridement and meticulous dead space closure: surgical technique. *J Orthop Trauma.* 2007;21:140-4.
6. Bansal A, Bhatia N, Singh A, Singh AK. Doxycycline sclerodesis as a treatment option for persistent Morel-Lavallee lesions. *Injury.* 2013;44:66-9.

Caso Clínico / Radiological Case Report

EVOLUÇÃO ATÍPICA DE UM LIPOMA MAMÁRIO

ATYPICAL EVOLUTION OF A BREAST LIPOMA

Mafalda Magalhães¹, Daniel Andrade¹, Manuela Gonçalves¹, Paula Gomes¹, Teresa Silva²,
Filipe Caseiro-Alves¹

¹ Serviço de Imagem Médica e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Centro Hospital e Universitário de Coimbra (CHUC)
² Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospital e Universitário de Coimbra (CHUC)

Correspondência

Mafalda Tavares Magalhães
Serviço de Imagem Médica – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Av. Bissaiá Barreto
3000 Coimbra
e-mail: mafaldatmagalhaes@gmail.com

Recebido a 02/09/2015
Aceite a 24/11/2015

Resumo

Os lipomas são as neoplasias de tecidos moles mais comuns, sendo frequentemente visualizados no tecido mamário. Embora seja bastante incomum, os lipomas podem sofrer esteatonecrose, principalmente se apresentarem grandes dimensões, por fenómenos de isquémia. Nestes casos, as lesões sofrem uma alteração das suas características imagiológicas, podendo em alguns casos mimetizar uma neoplasia maligna. Apresentamos um caso raro de um lipoma mamário gigante que desenvolveu áreas de enfarte, salientando-se que existem poucos casos referidos na literatura.

Palavras-chave

Lipoma; Esteatonecrose; Tumores mamários; Mamografia; Ecografia.

Abstract

Lipomas are the most common soft-tissue neoplasms and are frequently seen in the breast. Fat necrosis in lipomas is uncommon but can occur predominantly in larger lesions, because of ischemia. In these cases, imaging findings become different and may mimic malignant lesions. We present a rare case of a giant breast lipoma, which developed infarcted areas, with few cases reported in the literature.

Key-words

Lipoma; Fat necrosis; Breast tumors; Mammography; Ultrasound.

Caso Clínico

Mulher jovem caucasiana, com 36 anos de idade, referenciada por palpação de massa no quadrante supero-externo da mama direita, indolor, móvel e de consistência duro-elástica, presente há vários anos mas com crescimento progressivo. Foi realizado exame mamográfico, que mostrou massa ovalada hipodensa (sugestiva de gordura) de grandes dimensões no quadrante supero-externo da mama direita, de limites bem definidos, apresentando fina cápsula periférica e medindo 7cm de maior diâmetro (Fig.1). Em ecografia, a lesão mostrava ecoestrutura semelhante à da gordura adjacente, sendo estes achados típicos de lipoma (Fig.2). A paciente apresentava ainda quatro outras formações nodulares (baixa densidade na mamografia e ovaladas, ipoecogénicas e de contornos regulares no estudo ecográfico): duas à direita, uma na união dos quadrantes superiores e outra na união dos quadrantes externos; e duas à esquerda nos quadrantes externos. Estes nódulos apresentavam características de benignidade e encontravam-se estáveis comparativamente com o exame prévio de há 6 anos. Desta forma, foi atribuída uma classificação BI-RADS 2, sugerindo-se manutenção da vigilância de acordo com o grupo etário e factores de risco.

Passado um ano a paciente voltou por queixas de dor mamária à direita e, desta vez, o estudo mamográfico mostrou que a lesão do quadrante supero-externo da mama direita se apresentava agora mais densa, embora mantendo os seus limites bem definidos, contornos regulares e com dimensões idênticas (7cm) (Fig.3). Na ecografia, a lesão era bastante hiperreflectiva,

com forte atenuação posterior dos ecos e de ecoestrutura homogénea (Fig.4). Uma vez que, embora raros, estão descritos casos de degenerescência maligna de lipomas em lipossarcoma, e estes se manifestam por aumento da densidade dos nódulos, optou-se por realizar core biópsia da lesão, embora a probabilidade de malignidade fosse pouco provável atendendo à estabilidade dimensional. A histologia mostrou proliferação de adipócitos maduros sem atipia, envolvidos por um estroma conjuntivo laxo, focalmente com discreto infiltrado linfocitário, coexistindo nestas áreas alguns histiócitos espumosos. Foram encontradas ainda áreas enfartadas no seio da lesão. O diagnóstico final foi de lipoma com áreas de enfarte.

Dois anos depois da biópsia, a paciente voltou a realizar mamografia e ecografia mamárias. Na mamografia o nódulo tinha reduzido consideravelmente de dimensões (3cm), apresentando áreas de menor densidade (sugestivas de gordura) e outras áreas de maior densidade no interior do nódulo, mantendo-se bem delimitado, com cápsula fina periférica (Fig.5). Na ecografia o nódulo era bastante heterogéneo, com áreas hiperreflectivas intercaladas com áreas sólidas ipoecogénicas e áreas quísticas (Fig.6).

Discussão

O lipoma é a neoplasia de tecidos moles mais comum. Não é claro se este representa uma neoplasia benigna, uma hipertrofia local de adipócitos ou uma combinação dos dois processos. Os lipomas podem surgir em qualquer

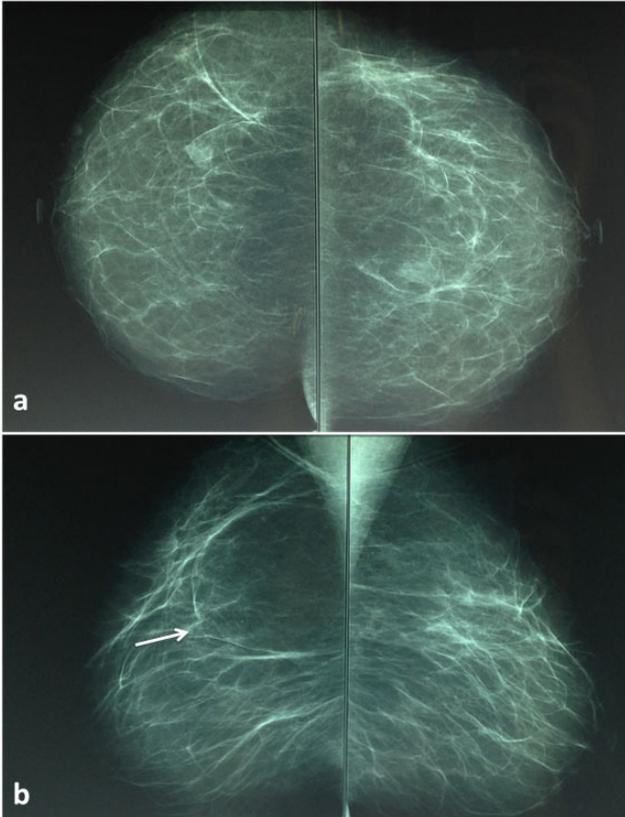


Figura 1 – Mamografia, incidências CC (a) e MLO (b), mostram uma massa hipodensa bem delimitada, com cápsula fina no quadrante supero-externo da mama direita (seta). São ainda visíveis outros nódulos ovalados de baixa densidade, de contornos regulares, com características de benignidade (estáveis desde há 6 anos).

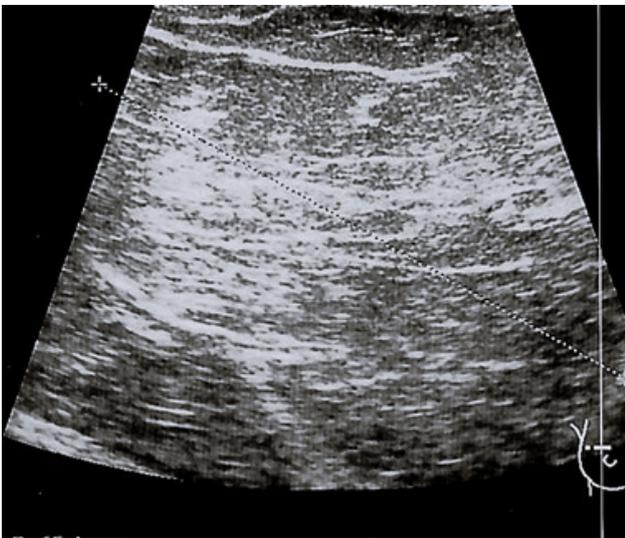


Figura 2 – Ecografia da mama direita mostra lesão com ecoestrutura semelhante à gordura adjacente.

local onde exista gordura e os lipomas mamários não diferem dos localizados em qualquer outra parte do corpo, podendo surgir espontaneamente ou como parte de uma síndrome, como a lipomatose múltipla familiar, *adiposis dolorosa*, síndrome de Gardner, doença de Madelung, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Cowden, síndrome de Fröhlich e síndrome de Proteus^{1,7}. A maioria tem origem na espessura do tecido celular subcutâneo. Quando atingem grandes dimensões (se o maior diâmetro for superior a 5cm)

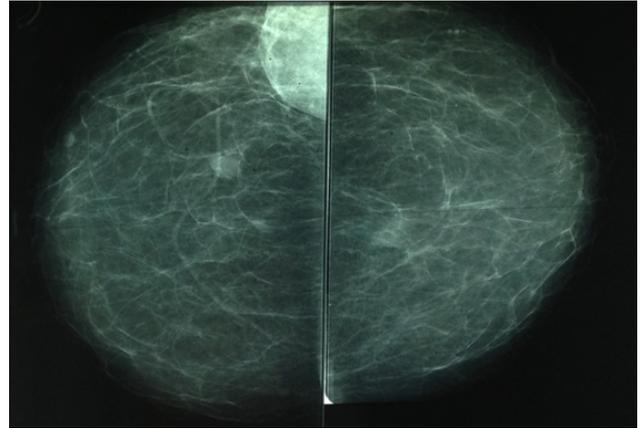


Figura 3 – Mamografia um ano depois (incidência CC) mostra que a lesão lipomatosa se tornou mais densa mantendo dimensões idênticas.

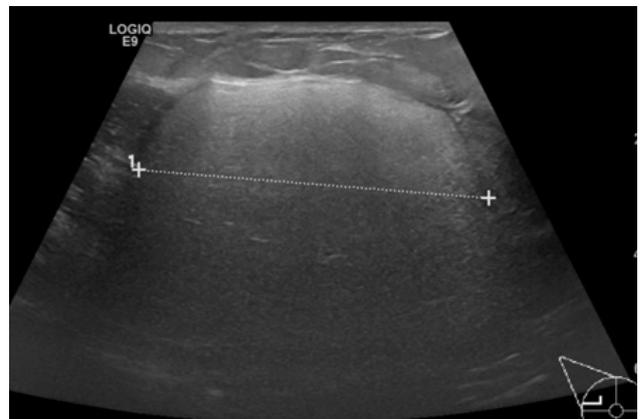


Figura 4 – A ecografia realizada na mesma altura (um ano após a inicial) mostra lesão bastante hiperreflectiva, com atenuação em profundidade, mantendo ecoestrutura homogênea.



Figura 5 – O estudo mamográfico realizado 3 anos depois do exame inicial mostra agora redução das dimensões da lesão, que se mantém bem delimitada, apresentando áreas de baixa densidade (sugestivas de gordura) intercaladas com outras de maior densidade (seta). São ainda visíveis focos mais densos sugestivos de calcificações, essencialmente periféricos.

são denominados de lipomas gigantes. A esteatonecrose em lipomas é incomum, havendo poucos casos referidos na literatura^{1,2,3}, sendo que a maioria apresenta grandes dimensões, como o caso clínico apresentado.

A esteatonecrose é um processo inflamatório benigno não supurativo do tecido adiposo. Na maioria das vezes ocorre após um episódio de trauma, mas nos casos de lipomas



Figura 6 – No estudo ecográfico a lesão tornou-se heterogênea, com áreas hiperreflectivas, outras sólidas hipoeecogênicas e algumas zonas líquidas.

gigantes, pode ocorrer por isquemia devido ao próprio crescimento tumoral^{4,5}.

Os achados imagiológicos vão depender da fase de evolução da necrose. Nas fases mais iniciais predominam o infiltrado inflamatório e hemorragia, com edema do tecido adiposo. Nesta fase, os achados vão ser semelhantes aos do edema mamário causado por outras etiologias, como na mastite, verificando-se aumento homogêneo ou heterogêneo da densidade e da ecogenicidade na mamografia e ecografia, respectivamente^{4,6}. Semanas a meses depois, surgem áreas quísticas, de maiores ou menores dimensões, correspondendo a quistos lipídicos envolvidos por tecido fibroso, que evolui para uma parede quística bem definida, visualizada em ecografia como uma cápsula ecogênica fina rodeando áreas anecogênicas ou hipoeecogênicas. As fases mais tardias caracterizam-se por calcificação à periferia e reação fibrótica, que em alguns casos pode mesmo mimetizar uma neoplasia^{4,5,6}.

Embora muito raros, estão descritos casos de lipossarcomas com origem em lipomas.

A distinção entre esteatonecrose e degenerescência maligna num lipoma pode ser difícil. Para uma melhor caracterização destas lesões pode também ser realizada RM. Os lipomas apresentam habitualmente um sinal homogêneo (hipersinal em T1 e em T2), podendo apresentar septos de espessura fina (<2mm) e que geralmente não sofrem efeito de realce após a administração de gadolínio. As características que favorecem o diagnóstico maligno são: dimensões superiores a 10 cm; presença de septos espessos ou áreas nodulares de tecido não adiposo e que realçam após a administração de contraste, com redução da percentagem de gordura da lesão². No entanto, estas características estão também descritas em alguns casos da literatura com confirmação histológica de lipomas benignos, nos quais as áreas não lipomatosas correspondiam a esteatonecrose (Fig. 7)⁷.

Quando os achados imagiológicos de um tumor lipomatoso são atípicos, é aconselhado o diagnóstico histológico, preferencialmente dirigindo a biópsia para os nódulos ou massas de tecido não lipomatoso^{2,7}.

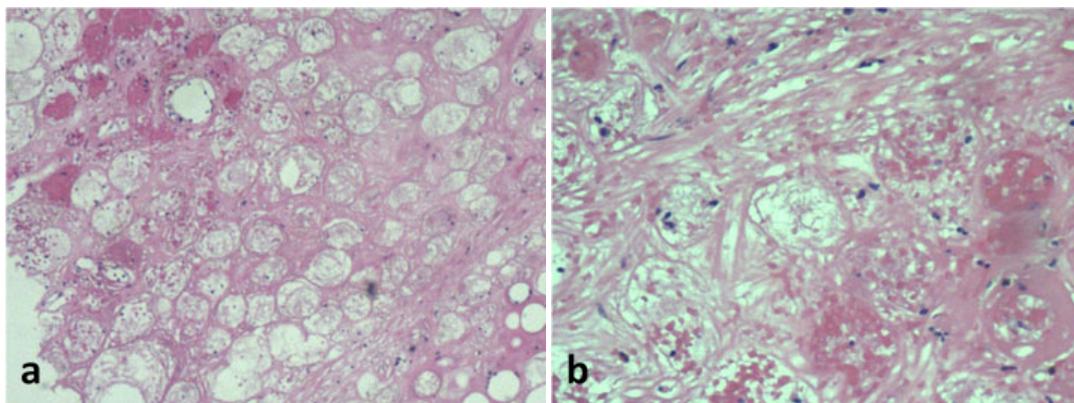


Figura 7 – A histologia da lesão mostra adipócitos maduros, sem sinais de atipia, envolvidos por um estroma conjuntivo laxo, focalmente com discreto infiltrado linfocitário e alguns histiócitos espumosos e mostrando áreas enfartadas no seio da lesão.

Conclusão

Os lipomas mamários apresentam geralmente características imagiológicas típicas, que permitem ao radiologista classificá-lo como lesão benigna (BI-RADS 2), sem necessidade de caracterização histológica ou controlo evolutivo. No

entanto, em casos raros, os lipomas de grandes dimensões podem sofrer alterações de esteatonecrose e, ainda mais excepcionalmente, de degenerescência maligna. Desta forma, quando os achados imagiológicos são atípicos, deve ser realizado diagnóstico histológico.

Bibliografia

1. Allen B, Rader C, Babigian A. Giant lipomas of the upper extremity. *The Canadian Journal of Plastic Surgery*. 2007;15(3):141-4.
2. Nakamura Y, Fujisawa Y, Obara S, Saito A, Nakamura Y, et al. Giant Lipoma with Fat Necrosis of the Back Mimicking Atypical Lipomatous Tumor in MRI Findings. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2013;S6:013.
3. López Soriano A, Tomasello A, Luburich P, Noel A. Fat necrosis in a chest wall lipoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(3):866.
4. Upadhyaya VS, Uppoor R, Shetty L. Mammographic and sonographic features of fat necrosis of the breast. *The Indian Journal of Radiology & Imaging*. 2013;23(4):366-72.
5. Lai Peng Chan, R. Gee, Ciaran Keogh, and Peter L. Munk. Imaging Features of Fat Necrosis; *American Journal of Roentgenology*. 2003;181(4):955-9.
6. Stavros, A. T., Rapp, C. L., & Parker, S. H. *Breast ultrasound*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
7. Murphey MD, Carroll JF, Flemming DJ, Pope TL, Gannon FH, Kransdorf MJ. From the Archives of the AFIP- Benign Musculoskeletal Lipomatous Lesions. *Radiographics*. 2004;24(5):1433-66.