ERICA ELISANGELA FRANÇOLIN

Estudo da permeabilidade vascular e
volume extra-celular na diferenciação das
lesões nodulares benignas e malignas da mama

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Radiologia

Orientador: Dr. Nestor de Barros

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Françolin, Erica Elisangela

Estudo da permeabilidade vascular e volume extra-celular na diferenciação das lesões nodulares benignas e malignas da mama / Erica Elisangela Françolin. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: Nestor de Barros.

Descritores: 1.Mama 2.Permeabilidade vascular 3.Neovascularização patológica
4.Neoplasias da mama 5.Imagem por ressonância magnética

USP/FM/SBD-046//09

Dedicatória

Ao meu pai, **Oswaldo** (*in memoriam*),
por nos ensinar o valor dos estudos, e

à minha mãe, **Maria**,
por nos dar as condições de realizá-los.

Agradecimentos

Ao **Dr. Nestor de Barros**, orientador, pelo exemplo de dedicação e competência.

Ao **Dr. Edson Amaro Jr**, sempre presente, pela paciência, incentivo, capacidade e disponibilidade.

À **Paula Camargo de Moraes**, pela disponibilidade na leitura dos casos.

Ao **Dr. Renato Leme de Moura Ribeiro**, pela disponibilidade e paciência na leitura dos casos.

Ao **Dr. Luciano Fernandes Challa**, pelo apoio constante.

À **Dra Su Jim Kim**, pela paciência nas discussões deste trabalho.

À **Lia de Melo**, pela ajuda fundamental para finalização desta tese.

À **Edna e Marilda**, pela disponibilidade, paciência e simpatia em ajudar.

Aos funcionários da Ressonância magnética do HIAE, pela ajuda e empenho na realização dos exames dos pacientes.

Ao Instituto de Ensino e Pesquisa do HIAE, pelo apoio financeiro para realização dos exames deste estudo.

Ao **Dr. Marcelo Buarque de Gusmão Funari**, pelo incentivo às pesquisas no departamento.

Às pacientes, pela confiança depositada nesta instituição.

À amiga e colega de trabalho **Ana Claudia Silveira Racy**, pela ajuda nas trocas de escalas para permitir a conclusão deste trabalho.

Às amigas **Claudia Carias da Silva** e **Fernanda Chiarrot Flores Fleming**, sempre presentes e incentivando a concretização deste trabalho.

À amiga **Gisele Warbrand**, pelas dicas, pela competência e pela disponibilidade em ajudar.

Ao meu marido, **Frederico**, pela confiança e por entender minhas ausências.

À minha filha, **Beatriz**, o melhor resultado desta tese.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena, 2^a ed, São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Lista de abreviaturas

Lista de siglas

Lista de símbolos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	7
4 MÉTODOS	16
4.1 Desenho do estudo, pacientes e critérios de inclusão	17
4.1.1 Desenho do estudo e casuística	17
4.1.2 Pacientes e critérios de inclusão	18
4.2 Técnica de ressonância magnética	19
4.3 Método Full time point (FTP)	21
4.3.1 Descrição do programa	21
4.3.2 Base fisiológica do FTP	21
4.3.3 Estação de trabalho do FTP	28
4.3.3.1 Tela padrão	28
4.3.3.2 Descrição dos gráficos	30
4.4 Seleção e análise das lesões	33
4.5 Estatística	37

5 RESULTADOS.....	38
5.1 Análise dos parâmetros do aplicativo do FTP.....	41
5.1.1 Análise da distribuição das cores	41
5.1.2 Análise da permeabilidade	43
5.1.3 Análise do VEC	44
5.1.4 Análise da razão Permeabilidade/VEC.....	45
5.1.5 Análise das variáveis pela curva ROC	46
5.1.6 Análise dos dados do FTP com a classificação do BI-RADS® ..	51
6 DISCUSSÃO.....	57
7 CONCLUSÃO	71
8 ANEXOS.....	73
9 REFERÊNCIAS	81

Lista de Figuras

Figura 1 -	Exemplo de curva dinâmica de captação pelo contraste com a primeira fase e segunda fase.....	11
Figura 2 -	Um exemplo de tabela bi-dimensional que é usada para fornecer a cor e intensidade de cor para cada pixel de realce da lesão, dada pelo método FTP	25
Figura 3 -	Mapa de cores para análise da permeabilidade e VEC fornecido pelo método do FTP.....	26
Figura 4 -	Estação de trabalho do programa FTP, mostrando lesão com realce circundada por um ROI	28
Figura 5 -	Estação de trabalho com imagem processada e gráficos fornecidos pelo programa	29
Figura 6 -	Histograma de permeabilidade	30
Figura 7 -	Histograma de VEC	31
Figura 8 -	Gráfico da porcentagem das cores da lesão	32
Figura 9 -	Lesão mostrando realce na subtração.....	34
Figura 10 -	A – Imagem do exame processado, com áreas de realce coloridas (lesão), circundada por um ROI; B – Histograma de P e VEC; C - Gráfico da porcentagem de cores da lesão.....	35
Figura 11 -	Exemplo de lesão mamária BI-RADS® 4. Sequência com contraste (1) e curva dinâmica tipo platô (2). Mesma lesão, mostrada em cores, após o processamento pelo FTP (3). Histograma de permeabilidade/VEC para a lesão (4). Gráfico de distribuição das cores na lesão (5)	55

Lista de Tabelas

Tabela 1 –	Características da população submetida ao estudo	39
Tabela 2 -	Características das lesões incluídas no estudo	40
Tabela 3 -	Histologia das lesões	40
Tabela 4 -	Permeabilidade e VEC em relação à classificação das lesões quanto ao BI-RADS®	52
Tabela 5 -	Características das lesões classificadas como BI-RADS® 4 com resultado benigno, quanto à distribuição de cores, permeabilidade média, VEC e razão permeabilidade/ VEC.....	53
Tabela 6 -	Características das lesões classificadas como BI-RADS® 4 com resultado maligno, quanto à distribuição de cores, permeabilidade média, VEC e razão permeabilidade/ VEC.....	54

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição das lesões benignas (preto) e malignas (cinza) segundo as escalas de cores. R1 , R2 e R3 são as cores de vermelho, V1 , V2 e V3 as verdes e B1 , B2 e B3 as azuis. Os números 1 , 2 e 3 são a intensidade das cores, onde 1 (escuro), 2 (intermediário) e 3 (claro).....	42
Gráfico 2 – Distribuição das lesões benignas (preto) e malignas (cinza) em relação às tonalidades de cores em vermelho, verde e azul	42
Gráfico 3 – Distribuição das lesões benignas (preto) e malignas (cinza) quanto à permeabilidade vascular	43
Gráfico 4 – Distribuição das lesões benignas (preto) e malignas (cinza) quanto ao VEC	44
Gráfico 5 – Distribuição das lesões benignas (preto) e malignas (cinza) quanto a razão entre permeabilidade vascular e volume extra-celular	45
Gráfico 6 – Curva ROC para as diferentes tonalidades de vermelho, verde e azul, fornecidas pela leitura das lesões com o aplicativo do FTP, para malignidade.....	47
Gráfico 7 – Curva ROC para cores vermelho, verde e azul, fornecidas pela leitura das lesões com o aplicativo do FTP, para malignidade	48
Gráfico 8 - Curva ROC para a cor azul para benigno.....	49
Gráfico 9 – Curva ROC para os parâmetros de permeabilidade, VEC e para a fração de permeabilidade pelo VEC fornecidos pela leitura das lesões com o aplicativo do FTP.....	50

Lista de Abreviaturas

3TP	Three time point
ACR	Colégio Americano de Radiologia
BI-RADS®	Breast Imaging Report Data Systems
CAD	Sistema de detecção assistida por computador
CDI	Carcinoma ductal invasivo
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CLI	Carcinoma lobular invasivo
DP	Desvio padrão
FTP	Full Time Point
RM	Ressonância Magnética
ROI	Região de interesse
VEC	Volume extra-celular

Lista de Siglas

HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
IBCC	Instituto Brasileiro de Combate ao Câncer

Lista de Símbolos

cm	centímetro
Kg	quilograma
ml	mililitro
mMol	milimol

Resumo

Françolin EE. Estudo da permeabilidade vascular e volume extra-celular na diferenciação das lesões nodulares benignas e malignas da mama [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 85 p.

INTRODUÇÃO: O estudo das lesões mamárias teve um grande avanço com o uso da Ressonância Magnética com contraste. Contudo, muitos achados ainda são comuns nas lesões benignas e malignas, muitas vezes sendo difícil sua diferenciação. O objetivo deste estudo foi estudar a permeabilidade vascular e o volume extra-celular (VEC) nas lesões nodulares benignas e malignas da mama, para verificar se isto poderia aumentar a diferenciação destas lesões. Para isto, utilizamos o aplicativo do Full Time Point (FTP), que utiliza a sequência dinâmica do contraste e converte em mapa de cores e calcula permeabilidade e VEC. **MÉTODOS:** Foram incluídas no estudo 31 pacientes, com 57 lesões nodulares, 29 malignas e 28 benignas. Todas as pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. As lesões foram primeiramente classificadas pelo radiologista leitor quanto à análise dinâmica do contraste de acordo com a classificação do BI-RADS[®]. Posteriormente, as mesmas lesões foram selecionadas com o programa do FTP que calculou permeabilidade vascular e VEC das lesões. **RESULTADOS:** Os resultados mostraram que a permeabilidade foi diferente para lesões malignas e benignas, com média de 1,209 ($\pm 0,424$) para maligno e 0,394 ($\pm 0,210$) para benigno. O VEC não mostrou diferença estatisticamente significativa entre lesões benignas e malignas, com média de 0,666 ($\pm 0,123$) para maligno e 0,708 ($\pm 0,151$) para benigno. Quando correlacionado com a classificação das lesões pelo BI-RADS[®], evidenciamos também que as lesões tiveram permeabilidade diferente nas diferentes classificações, sendo de 0,39 ($\pm 0,22$) para BI-RADS[®] 3, 0,56 ($\pm 0,39$) para BI-RADS[®] 4 e 1,29 ($\pm 0,37$) para BI-RADS[®] 5, mostrando que nas lesões com maior malignidade, a permeabilidade foi maior. O VEC não foi diferente nas diversas classificações do BI-RADS[®]. **CONCLUSÕES:** O estudo nos permite concluir que a permeabilidade vascular pode ser um bom discriminante na diferenciação das lesões benignas e malignas da mama. Contudo, o mesmo não ocorreu com o VEC.

Descritores: 1.MAMA 2.PERMEABILIDADE VASCULAR 3. NEOVASCULARIZAÇÃO PATOLÓGICA 4.NEOPLASIA DE MAMA 5.IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Summary

Françolin EE. Study of vascular permeability and extracellular volume fraction in the differentiation of benign and malignant breast lesions [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 85p.

INTRODUCTION: There has been a great development in the study of breast lesions with the use of contrast-enhanced magnetic resonance. However, several findings are common in malignant and in benign lesions turning their differentiation difficult. The objective of this research was to study the vascular permeability and the extracellular volume fraction (EVF) to verify if these characteristics increase the differentiation between benign and malignant lesions. The Full Time Point application that converts contrast dynamic sequence in color hue maps to calculate permeability and EVF was used for this purpose. **METHODS:** 31 patients were included in this study with 57 lesions, 29 malignant and 28 benign. All patients signed an informed consent form. First the lesions were classified by the reader radiologist by dynamic analysis according to BI-RADS® classification. Later, the same lesions were selected with the FTP program that calculated vascular permeability and EVF. **RESULTS:** Results showed that permeability was different for malignant and benign lesions, mean $1.209(\pm 0.424)$ for malignant and $0.394 (\pm 0.210)$ for benign. The EVF did not show statistically significant difference between benign and malignant lesions, mean $0.666 (\pm 0.123)$ for malignant and $0.708 (\pm 0.151)$ for benign. When compared to BI-RADS® classification, it was observed that lesions had different permeability in different classifications: $0,39 (\pm 0.22)$ for BI-RADS® 3, $0.56 (\pm 0.39)$ for BI-RADS® 4 and $1.29 (\pm 0.37)$ for BI-RADS® 5. This showed that higher malignity lesions had higher permeability. EVF was not different in the different BI-RADS® classifications. **CONCLUSION:** It can be concluded that vascular permeability can be a good discriminant in differentiating breast malignant and benign lesions. However the same was not true for EVF.

Descriptors: 1. BREAST 2. VASCULAR PERMEABILITY
3. PATHOLOGICAL NEOVASCULARIZATION 4. BREAST CANCER
5. MAGNETIC RESONANCE.

1. Introdução

O estudo das lesões mamárias teve um grande avanço com o uso da Ressonância magnética (RM), tanto na detecção quanto na diferenciação das lesões encontradas nos outros métodos de imagens, como a mamografia e ultra-sonografia.

A aplicação clínica da RM de mamas está associada a alta sensibilidade para detecção de lesões mamárias, acima de 90% (94-100%), contudo sua especificidade ainda é variável (37-97%) [1-3].

A RM no estudo das mamas é conhecida desde a década de 80, com os primeiros estudos usando apenas sequências ponderadas em T1 e T2. O aprimoramento da técnica de exame, uso de magnetos mais potentes e principalmente a introdução do uso de contraste paramagnético com estudo dinâmico, tornou a RM de mamas um método promissor no estudo das lesões mamárias [4, 5].

O uso do contraste dinâmico fornece características tanto morfológicas quanto cinéticas das lesões, sendo que a especificidade da RM aumenta quando ambos aspectos são considerados na interpretação [6].

A descrição dos aspectos morfológicos e cinéticos na RM foram padronizados, seguindo a metodologia já proposta para a mamografia, que foi publicada pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR) na 4ª edição do léxico BI-RADS® (Breast Imaging Report and Data System), em 2003. [7]

Lesões malignas geralmente estão associadas a realce precoce e heterogêneo com perda do sinal ao longo do tempo, enquanto as lesões

benignas tendem a ter impregnação mais homogênea, com aumento da captação do contraste ao longo do tempo [3, 8].

Porém, muitas vezes apenas a análise morfológica e cinética não é suficiente para diferenciação das lesões mamárias. Muitos achados podem ser encontrados tanto em lesões benignas quanto malignas, gerando biópsias e controles precoces desnecessários.[2]

O tumor tem alta demanda metabólica por oxigênio e nutrientes e ela aumenta à medida que há o crescimento tumoral. Isto causa hipóxia, levando a formação de novos vasos, processo denominado angiogênese [3, 9-12].

A angiogênese causa aumento de vasos irregulares e conseqüente aumento da permeabilidade vascular, associada ao aumento das comunicações artério-venosas, levando a maior influxo de contraste, por aumento da perfusão nestas lesões [13, 14].

Dessa forma, a angiogênese pode ajudar na detecção e diferenciação diagnóstica das lesões de mama por RM^[15], e o realce é influenciado por fatores como extensão e padrão da vascularização, permeabilidade vascular, celularidade, pressão intersticial e fração de volume extracelular^[16].

Tumores malignos são associados à alta densidade celular com baixo volume extra-celular (VEC) e aumentada permeabilidade vascular devido à angiogênese.

Lesões benignas tipicamente apresentam grande área intersticial, com alto VEC e baixa permeabilidade vascular.[2]

Na tentativa de aumentar a especificidade da RM das lesões mamárias, o estudo destes parâmetros biológicos, obtidos através da análise automática da imagem, pode ser uma forma não invasiva de diagnóstico do câncer de mama^[17].

Sabemos que o uso de detecção assistida por computador (CAD) pode aumentar a chance de detecção de lesões mamárias em imagens de mamografia^[18, 19]. Este tipo de análise de imagens também pode ser aplicado à dados dinâmicos.

Degani e colaboradores^[12, 20] desenvolveram um modelo usando RM com contraste, com alta resolução temporal e espacial, onde com modelos matemáticos de compartimentos como os padronizados por Tofts^[21], calcula a permeabilidade vascular e VEC das lesões.^[20-22]

Existem hoje muitos aplicativos com uso de RM com contraste dinâmico para medir estes parâmetros biológicos, sendo um deles o método Full Time Point (FTP) (Cadsciences; White Plains, NY, USA), que é um sistema de detecção assistida por computador (CAD), que baseado na metodologia de Degani^[20], calcula a permeabilidade e VEC para cada pixel da lesão, traduzido em um gráfico de cores.

Neste trabalho, pretendemos avaliar a permeabilidade vascular e VEC das lesões mamárias usando o FTP, na tentativa de aumentar a especificidade da RM de mamas.

2. Objetivo

O objetivo deste trabalho é:

Estudar a permeabilidade vascular e VEC das lesões nodulares da mama, através da RM com contraste, utilizando o sistema CAD do FTP e verificar se estes parâmetros são diferentes nas lesões benignas e malignas.

3. Revisão da literatura

A RM das mamas, no seu início na década de 80, utilizava-se apenas das imagens ponderadas em T1 e T2, havendo grande sobreposição de achados comuns às lesões benignas e malignas, o que desencorajou o seu uso^[5, 23].

Por volta de 1985 o contraste paramagnético, o gadolínio (Gd-DTPA) começou a ser usado, porém a distinção entre câncer e doenças benignas era difícil.

Trabalhos iniciais como de Heywang et al.^[24], que avaliaram 150 pacientes com 167 lesões detectadas por mamografia, ultra-sonografia ou palpação clínica, com indicação de biópsia, verificaram que doenças malignas pareciam ter um realce mais intenso e precoce que as benignas.

Desde a década de 90 a RM das mamas teve grande avanço, primeiramente pelo uso de contraste, que aumentou a acurácia deste método, não somente para lesões já detectadas, como também de lesões ocultas nos outros métodos de imagem^[24-26].

Muitos avanços foram feitos na tecnologia das bobinas dedicadas, com aumento da resolução espacial e também nos protocolos de imagem, levando à maior resolução temporal^{[25] [27]}.

Na década de 90, mesmo com o uso de contraste, a especificidade relatada ainda era muito baixa, cerca de 30%, porém nesta época os trabalhos consideravam apenas a presença de realce como positivo e correlacionava com o achado histológico^[15].

Também nesta época faltava padronização na descrição de lesões, padronização de um protocolo, uso de magnetos mais potentes e bobinas dedicadas, bem como treinamento do médico para interpretação dos exames de RM de mamas^[25].

A RM das mamas tenta desde então, aumentar a diferenciação entre lesões benignas e malignas^[5, 23].

A RM ainda hoje é um método em constante desenvolvimento, porém muito se tem feito para uma padronização no protocolo e treinamento dos médicos radiologistas, o que tornou a RM de mamas um importante método não somente para elucidação das lesões detectadas por ultra-sonografia ou mamografia, mas também para detecção de lesões ocultas nestes métodos^[25, 28, 29].

Quanto aos protocolos, têm-se feito alguns mundialmente aceitos, com requisitos mínimos, como aparelho de RM de no mínimo 1,5 T, algumas seqüências de RM pré-determinadas, com supressão de gordura e resolução espacial e temporal adequadas (é necessário alta resolução espacial e temporal), bem como bobina dedicada a mama^[15].

O Colégio Americano de Radiologia, na edição de 2003 do ACR BI-RADS®^[7], fez também uma padronização para os descritores tanto morfológicos quanto cinéticos das lesões mamárias na RM.

Hoje, a RM de mama têm mostrado grande sensibilidade para detecção de lesões mamárias (cerca de 90%), porém a especificidade varia muito (37-86%)^[2].

A especificidade varia muito de acordo com o tipo de lesão, sendo a RM com contraste extremamente sensível para carcinomas invasivos^[30]. Já para carcinomas “in situ” (CDIS) sempre foram relatadas baixas sensibilidade e especificidade em relação à mamografia, o que têm mudado, como em artigo recente ^[31], onde mostra que a sensibilidade para detecção de CDIS foi maior na RM que na mamografia, para todos os graus de CDIS, principalmente para os CDIS de alto grau.

O exame de RM de mamas com contraste é feita de maneira dinâmica, com uma seqüência de alta resolução temporal e espacial, tendo uma aquisição pré contraste e cerca de 5 a 6 aquisições pós contraste, com cada seqüência com no máximo 120 segundos, sendo ideal 60 segundos (alta resolução temporal)^[15].

Nesta seqüência, a primeira fase corresponde aos primeiros 1-2 minutos e a fase tardia aos próximos minutos. Na primeira fase nós avaliamos a velocidade de captação pelo contraste e é classificada em lenta, moderada e rápida.

Na fase tardia, as curvas são classificadas como persistente (Tipo I) aquela curva onde a intensidade de contraste continua aumentando em relação ao tempo, relacionada principalmente à lesão benigna; tipo platô (Tipo II), aquela onde o sinal estabiliza ao longo do tempo, ligada tanto às lesões benignas quanto malignas; e a curva onde o sinal cai ao longo do tempo (Tipo III ou também chamada de wash out), mais relacionada às lesões malignas.^[8, 15, 27] (Figura 1).

Figura 1 - Exemplo de curva dinâmica de captação pelo contraste com a primeira fase e segunda fase

A RM com contraste na fase dinâmica fornece tanto aspectos morfológicos, melhor identificados nos primeiros minutos, quanto aspectos cinéticos da captação do contraste ao longo do tempo^[15].

Os aspectos morfológicos são os maiores preditores de malignidade, assim como já descritos na mamografia, considerando principalmente forma, margens e tipo de realce^[26]. Contudo, em certas lesões apenas os aspectos morfológicos não são conclusivos, com muitos achados comuns às lesões benignas e malignas.^[32, 33]

Quanto aos aspectos dinâmicos, autores têm demonstrado que lesões malignas possuem maior e mais rápida impregnação pelo meio de contraste que as lesões benignas^[25, 34].

Alguns autores relatam que o aumento da intensidade de sinal rápida na primeira fase pós-contraste é indicativa de lesão maligna. A porcentagem

deste aumento varia de autor para autor, variando de 60% a 100%, mas já é sabido que um aumento na intensidade de sinal na primeira fase acima de 80% é forte indicador de lesão maligna [3, 8]. Contudo, muitas lesões benignas podem ter rápido aumento de intensidade de sinal na primeira fase.

Na fase dinâmica, além da primeira fase, o padrão de comportamento do contraste nos próximos minutos (fase tardia), também revela muito do padrão da lesão e têm demonstrado maior acurácia que a avaliação apenas da primeira fase^[8].

Segundo trabalho da literatura ^[8], foi demonstrado que as curvas tipo II e III são sugestivas de malignidade e a curva I de benignidade. De acordo ainda com a mesma autora, a curva Tipo III é associada a carcinoma de mama em 87%, enquanto a Tipo I em apenas 6%.

A curva Tipo II, pode ser encontrada em ambas lesões benignas e malignas, porém é mais freqüente em lesões malignas, em uma fração de 2/1. Elas então seriam usadas para suspeição de malignidade.

A curva tipo III é muito específica para malignidade, porém, não muito sensível. Segundo a mesma autora, 87% das lesões com curva tipo III são malignas, porém somente 57% das lesões malignas apresentam curva tipo III.

O desenho da curva dinâmica se faz com a escolha de uma região de interesse (ROI), que se padroniza colocar na região de realce mais rápido e mais intenso ^[8, 15, 22, 25], o que pode não ser representativo da lesão, pois as

lesões geralmente são heterogêneas, bem como haver variação intra e entre observadores^[25, 34].

O comportamento do contraste na lesão depende dos aspectos vasculares da mesma, principalmente da angiogênese, esta, por sua vez regulada por vários fatores de crescimento, particularmente o fator de crescimento endotelial vascular, levando a formação de novos vasos ^[9, 12].

A angiogênese está associada a alterações vasculares, levando a aumento da permeabilidade vascular.

Muitos estudos mostram redução da permeabilidade vascular após uso de inibidores de angiogênese em tumores de mama ^[10, 11].

É constatado que a impregnação pelo contraste de tecidos malignos com a RM é muito maior que dos tecidos benignos ou do tecido normal, devido a microvasculatura patológica dos mesmos [9, 35].

Outros trabalhos ^[14] mostram que o volume sanguíneo e a permeabilidade vascular podem ser preditivos de malignidade e de grau tumoral e ainda que a permeabilidade vascular aumentada em tumores de mama está relacionada com malignidade em 79%^[36, 37].

Algumas estimativas fisiológicas relevantes, que podem inferir na angiogênese, estão sendo estudadas, e o uso de contraste na RM pode ser utilizado para o estudo do volume sanguíneo e permeabilidade da lesão, com modelo cinético de dois compartimentos, usando algumas padronizações como o modelo de Toffs^[21].

O estudo de imagem de RM com contraste dinâmico pode ser usado para caracterizar microvasculatura tumoral.

No início da década de 90, alguns modelos farmacocinéticos foram desenvolvidos^[21, 38]. A maioria destes modelos usavam curva de intensidade de sinal versus tempo para quantificar parâmetros fisiológicos como constante de permeabilidade e VEC. Um destes modelos é o modelo de Tofts, baseado em dois compartimentos, o qual foi inicialmente desenvolvido para medir permeabilidade da barreira hemato-encefálica.

Este modelo foi mais tarde modificado para incluir a análise das lesões da mama e outros tecidos e é um dos modelos mais usados para análise dos parâmetros fisiológicos nos estudos de RM com contraste.

Alguns aplicativos, utilizando a fase dinâmica do contraste, com possibilidade de análise de cada ponto da lesão, usando modelos matemáticos como os padronizados por Tofts, para calcular permeabilidade e VEC das lesões, medidas estas que podem revelar indiretamente a angiogênese das lesões^[12, 39], estão sendo testados.

Degani e colaboradores^[20] desde 1997 testaram um modelo, usando a RM com contraste, o Three-time-point (3TP), de alta resolução espacial e temporal, usando 3 pontos de interesse em diferentes tempos, sendo eles o primeiro no pré-contraste, e dois no pós-contraste, que permite calcular permeabilidade vascular e VEC.

Estudo usando o método do 3TP com fibroadenomas ^[40], confirmou predomínio de pixels com baixa permeabilidade e alta fração de VEC nestas lesões ^[40], o que seria compatível com lesões benignas.

Em outro estudo ^[2] comparando a avaliação da curva dinâmica do contraste feita pelo ROI manual e o uso do 3TP, mostrou que o 3TP converte automaticamente as informações cinéticas do contraste de maneira mais fácil e rápida de interpretar que a medida da curva pelo ROI manual, este, muitas vezes subjetivo e consumindo mais tempo que o 3TP.

O estudo concluiu também que o 3TP fornece informações cinéticas de toda lesão, sendo assim mais fácil escolher a região de maior alteração, inclusive para orientação de biópsia.

Um mesmo modelo, que é um sistema de detecção assistida por computador (CAD), chamado Full Time Point (FTP) (Cadsciences; White Plains, NY, USA) que utiliza todos os tempos de realce pelo contraste, e pelos mesmos modelos matemáticos calcula permeabilidade e volume extracelular das lesões e traduz a cinética do contraste em mapa ou histograma de cores foi desenvolvido.

Neste trabalho, pretendemos utilizar o FTP para calcular permeabilidade vascular e VEC das lesões nodulares da mama.

4. Métodos

4.1 Desenho do estudo, pacientes e critérios de inclusão

4.1.1 – Desenho do estudo e casuística

O estudo foi do tipo prospectivo com protocolo pré-determinado.

Num período de julho de 2007 a abril de 2008, foram estudadas pacientes que apresentassem um ou mais nódulos na mama, identificados por qualquer método de imagem, incluindo mamografia, ultra-sonografia, ressonância magnética ou palpação clínica, podendo ter os mesmos características benignas ou malignas.

As pacientes do estudo foram encaminhadas de duas instituições, sendo elas o Instituto Brasileiro de Combate ao Câncer (IBCC) e o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina USP (HCFMUSP).

Outras pacientes vieram de clínicas particulares realizar o exame de RM no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), e após esclarecimento da existência de um projeto de pesquisa, aceitaram participar do estudo.

Tanto as pacientes do IBCC quanto as do HCFMUSP foram encaminhadas pelos mastologistas do Instituto, que selecionaram as pacientes que possuíam algum nódulo e que receberam indicação de fazer exame de ressonância magnética.

Todas as pacientes com lesão suspeita de malignidade foram posteriormente submetidas à biópsia percutânea ou cirúrgica.

O diagnóstico final foi dado histologicamente pela biópsia cirúrgica ou percutânea da lesão. Alguns nódulos com características benignas foram incluídos com estabilidade de no mínimo 2 anos.

O projeto foi aprovado pelos comitês científicos do HIAE, do HCFMUSP e pelo IBCC.

Os exames de ressonância magnética das pacientes foram realizados no HIAE.

Todas as pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

4.1.2 – Pacientes e critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo todas as pacientes que apresentaram nódulos com realce no exame de RM.

Foram excluídas as pacientes sem lesões com realce na RM, bem como pacientes com qualquer outro impedimento para realizar o exame de RM, como claustrofobia, uso de marca-passo cardíaco ou dificuldades técnicas na realização do exame.

Foram excluídos todos os nódulos sem confirmação histológica ou qualquer nódulo de aspecto benigno sem confirmação histológica e que não tivessem história de estabilidade de no mínimo 2 anos.

Um total de 37 pacientes foram encaminhadas para o estudo.

Seis pacientes foram excluídas, 1 por não conseguir realizar o exame, 3 delas não tendo apresentado qualquer realce no exame de RM, uma por apresentar apenas um realce não massa, sem evidências de nódulos, e outra por não apresentar confirmação histológica da lesão.

Setenta e cinco lesões foram identificadas na RM. Destas, 18 foram excluídas por não apresentar confirmação histológica.

Do total, foram incluídas no estudo 31 pacientes com 57 lesões.

4.2 Técnica da ressonância magnética

O exame de RM foi realizado em um aparelho modelo Signa (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI), 1,5 T, com bobina específica para mama, de 4 canais com aquisição simultânea bilateral, sendo as pacientes posicionadas em decúbito ventral, com as duas mamas posicionadas na bobina simultaneamente, com injeção de contraste paramagnético durante o exame.

Foi injetado a dose de 0,1mMol/Kg de peso corporal de contraste gadolínio-DTPA (Magnevist – Shering, Berlim, Alemanha), em bolo, em uma veia pré-puncionada no membro superior, por um enfermeiro presente na sala, seguidos de 10 ml de solução salina.

A aquisição das imagens foram feitas nas seguintes seqüências:

- 1 - Sagital T2 com supressão de gordura com flip 90; echo 1/1; TE (ms) 99; TR(ms) 4250; espessura 3.0; espaço 1.1; reconstrução 18x18; matrix 256x192; NEX 3.0.
- 2 - Sagital T1 3D vibrant sem supressão de gordura, com flip 15; echo 1/1; TE (ms) 4.2; TR(ms) 7.3; espessura 3.0; espaço 0.0; reconstrução 18x18; matrix 320x224; NEX 1.0.
- 3 - Sagital T1 vibrant com injeção de contraste, 1 pré 5 pós com flip 15; echo 1/1; TE (ms) 2.2; TI 7.0; TR(ms) 5.8; espessura 3.0; espaço 0.0; reconstrução 18x18; matrix 320x192; NEX 1.0.
- 4 - Axial T1 vibrant pós contraste com flip 15; echo 1/1; TE (ms) 3.0; TI 13.0; TR(ms) 6.3; espessura 1.2; espaço 0.0; reconstrução 36x36; matrix 350x350; NEX 0,79.
- 5 - Pós processamento com subtração na seqüência dinâmica com contraste (seqüência 3), subtraindo a primeira da terceira aquisição.

Nenhuma seqüência foi acrescentada à técnica habitualmente utilizada nos exames de RM de mamas com contraste.

Após realização do exame, a seqüência dinâmica de contraste (seqüência 3) foi transferida para o computador que possui o programa do FTP para posterior análise.

4.3 Método do Full Time Point (FTP)

4.3.1 Descrição do programa

O programa para estudo da permeabilidade vascular (constante de permeabilidade k^{trans}) e VEC que usaremos nesta pesquisa, é um sistema de Computer-Assisted Analysis (CAD), o método Full-Time Point (FTP) (Cadsciences; White Plains, NY, USA).

A instituição onde foi feito o estudo possui este programa e não foi dado nenhum patrocínio por parte do fabricante para a realização deste trabalho.

4.3.2 Base fisiológica do programa FTP

A plataforma de análise da imagem com o FTP é feita pela análise farmacocinética no estudo dinâmico com contraste na RM, baseado em modificação do modelo de dois compartimentos de Tofts, que permite calcular permeabilidade vascular e VEC.

A concentração do agente de contraste no plasma ($C_p(t)$) é descrito como um decaimento bi-exponencial:

$$C_p(t) = D \left(a_1 e^{-m_1 t} + a_2 e^{-m_2 t} \right). \quad \text{Eq. (1)}$$

onde D é a dose do AC. Os parâmetros (a_1 , a_2 , m_1 e m_2) são assumidos constantes como estabelecido em ^[41].

Na Eq. (1), a concentração do AC na lesão ($C_t(t)$) é seguida pela seguinte equação:

$$C_t(t) = D k^{trans} \sum_{i=1}^2 a_i \left(e^{-(k^{trans} / v_e) t} - e^{-m_i t} \right) / \left(m_i - k^{trans} / v_e \right). \quad \text{Eq.(2)}$$

Para a seqüência gradiente echo ponderada em T_1 , o realce de um voxel ($E(t)$) como descrito por Tofts ^[42], na seguinte equação:

$$E(t) = \frac{I(t) - I(0)}{I(0)} = e^{-TE R_2 C_t} \frac{\left[1 - e^{-TR / T_{10}} \cos \theta \right] \left(1 - e^{-TR (T_{10}^{-1} + R_1 C_t(t))} \right)}{\left[1 - e^{-TR / T_{10}} \right] \left(1 - e^{-TR (T_{10}^{-1} + R_1 C_t(t))} \cos \theta \right)} - 1. \quad \text{Eq.(3)}$$

onde $I(0)$ é a intensidade de sinal antes da injeção do AC, $C_t(t)$ é a concentração do AC como descrito na Eq. (2), TR é o tempo de repetição, TE é o tempo de echo, θ é o flip angle, R_1 e R_2 são a relaxação do tecido, T_{10} é o tempo de relaxação na ausência do AC.

A contribuição de T2 é negligenciada e assume-se um T10 constante e homogêneo para análise do FTP

Assim, a curva dinâmica do contraste de cada ponto é ajustada na Eq.(3) com duas variáveis k^{trans} e k^{trans}/ve usando o algoritmo Levenberg-Marquardt.

Com base nisto, os resultados para k^{trans} e Ve podem ser salvos como séries coloridas sobre as imagens originais na escala de cinza.

Para cada pixel, as cores representam a velocidade do wash-out (saída do contraste do extra para o intra-vascular), sendo a vermelha correspondendo a rápido, o verde a moderado e o azul a lento wash-out.

A intensidade das cores, correspondem à velocidade de wash-in (saída do contraste do intra para o extra-vascular), sendo rápido wash-in caracterizado como escuro, moderado como intensidade média e lento como intensidade clara.

Uma tabela específica de consulta é usada para determinar a nuance (cores vermelho, verde e azul) e intensidade de cor (escura, média ou clara) para cada pixel de realce da lesão.

Esta tabela é específica para o tecido de interesse e teve um período inicial de pesquisa e testes tanto em tumores benignos como malignos com confirmação histológica.

A análise do FTP foi feita baseada nestes tumores conhecidos e k^{trans} e Ve foram calculados. Estes valores foram colocados em conjunto em uma tabela, com k^{trans} no eixo vertical e Ve no horizontal.

Depois disso, foi testado se certas áreas dos pares k^{trans} e Ve são mais comuns em condições malignas (vermelho), em condições benignas (azuis) ou se estas se interpõem (verde).

A tabela final de consulta é então formada pelos pares de k^{trans} e Ve com suas cores estabelecidas. É importante notar que esta tabela de consulta é diferente para os diferentes tecidos, dependendo dos pares de k^{trans} e Ve observados no tecido específico.

A tabela de consulta não requer uma função matemática e é baseada unicamente naquelas áreas que são mais comuns para diferentes tipos de tumores.

Depois que a análise do FTP é feita e um par de k^{trans} e Ve para cada pixel é conhecida, a tabela bi-dimensional Perm. /VEC pode ser usada para determinar a nuance e intensidade da cor para cada ponto de realce (Figura 2).

Figura 2 - Um exemplo de tabela bi-dimensional que é usada para fornecer a cor e intensidade de cor para cada pixel de realce da lesão, dada pelo método FTP. Depois do cálculo específico de permeabilidade e VEC para cada pixel de realce, a tabela converte P/VEC em cor e intensidade de cor para cada um destes pixels, baseado em um estudo pregresso com tumores com histologia conhecida

As curvas brancas separam as cores em escuro/médio e médio/claro para cada cor.

Através de modelo baseado no mapa de Degani^[20], que foi calculado em três tempos, o chamado Three-Time-Point (3TP) e baseado em estudo histológico de tumores de mama confirmados em condições benignas e malignas, o FTP nos fornece esta tabela em forma de um histograma de cores, para melhor visualização, onde o eixo vertical corresponde à permeabilidade vascular e o eixo horizontal ao VEC (Figura 3).

Figura 3 - Mapa de cores para análise da permeabilidade e VEC fornecido pelo método do FTP

No eixo vertical, que corresponde à permeabilidade, foi padronizado (baseado na histologia de tumores conhecidos, como já mencionado acima), que a área em vermelho são pixels de alta permeabilidade e mais freqüentes em lesões malignas e os azuis de baixa permeabilidade, mais comumente associados a lesões benignas. Os pixels de cor verde, que ficam em uma área de transição, têm uma permeabilidade intermediária.

O VEC é mostrado no eixo horizontal do mapa, pela intensidade das cores. Quanto mais próximo de zero, mais escura é a tonalidade de cor e menor o VEC. Sendo assim, quanto menor o VEC, mais escura é a intensidade da cor e quanto maior o VEC, mais clara a intensidade da cor.

Desta maneira, um pixel vermelho escuro descreve uma região de alta permeabilidade e baixo VEC, que geralmente está associado a lesão maligna.

Os pontos em amarelo nos fornecem a ocorrência, ou seja, o número de pixels da lesão que se encontra em cada região do mapa. Quanto mais clara a tonalidade de amarelo, maior o número de pixels (ocorrência) naquela região.

4.3.3 Estação de trabalho do FTP

4.3.3.1 Tela padrão

Após o envio da seqüência dinâmica do contraste (seqüência 3) para a estação de trabalho, a imagem é processada automaticamente pelo programa e a imagem da mama aparece em uma tela como a que segue.

As áreas de captação pelo contraste aparecem coloridas, nas cores azul, verde e vermelho.

Figura 4 - Estação de trabalho do programa FTP, mostrando lesão com realce circundada por um ROI

Visualizada a lesão, que aparece colorida de acordo com a captação pelo contraste em cada ponto, esta é circundada pelo radiologista, em um ROI que envolve toda a lesão. Após selecionada a lesão, o programa nos fornece vários gráficos automaticamente, como os da Figura 5.

Figura 5 – Estação de trabalho com imagem processada e gráficos fornecidos pelo programa

4.3.2.2 Descrição dos gráficos

O gráfico da região superior a direita da Figura 5 é um histograma que mostra a incidência de pixels da lesão para cada valor de permeabilidade, como mostra a figura a seguir.

Figura 6 - Histograma de permeabilidade

Da mesma maneira, o gráfico da região medial a direita da tela da Figura 5 mostra o VEC para cada pixel da lesão, como melhor visualizado na figura abaixo.

Figura 7 - Histograma de VEC

O gráfico da porção inferior da tela da Figura 5, mostra a percentagem de pixels vermelhos, verdes e azuis da lesão, como melhor visualizado na Figura 8.

Para cada ponto (pixel) da lesão, existe uma cor correspondente, que traduz a cinética de impregnação pelo contraste, classificada como cor vermelha, aquele ponto que teve perda rápida do contraste, cor verde, o que manteve o sinal ao longo do tempo e azul, aqueles pontos que tiveram aumento do sinal ao longo do tempo.

Figura 8 - Gráfico da porcentagem das cores da lesão

4.4 Seleção e análise das lesões

Todas as lesões nodulares com realce na RM foram pré-selecionadas pelo radiologista responsável pelo estudo (pesquisador), que não fez parte da leitura dos exames.

As lesões primeiramente tiveram uma leitura feita por dois radiologistas (leitores), especialistas em radiologia mamária e com no mínimo 4 anos de experiência em ressonância de mamas.

As lesões foram mostradas pelo médico pesquisador aos radiologistas leitores, na fase dinâmica do contraste, em uma Workstation dedicada para a análise da curva dinâmica do contraste.

Os leitores fizeram a leitura independentemente e não possuíam qualquer informação clínica do paciente ou de exames anteriores.

Os leitores analisaram a impregnação pelo contraste e traçaram a curva dinâmica, sendo orientados a colocar o ROI na região de mais rápido e intenso realce.

Baseado nestes achados, as lesões foram classificadas de acordo com a classificação do ACR BI-RADS[®], em categorias BI-RADS[®] 3, 4 ou 5.

Neste primeiro momento não foi usada a análise com FTP.

Em um segundo tempo, estas mesmas lesões foram mostradas pelo médico pesquisador aos radiologistas leitores, independentemente, na estação de trabalho com o programa do FTP.

Como os leitores não tinham conhecimento do método, a lesão foi mostrada para análise na seqüência com subtração. Foi circundado toda a região de interesse, sendo os mesmos orientados a selecionar toda lesão na região de maior realce, como na figura que segue (Figura 9).

Figura 9 - Lesão mostrando realce na subtração

O programa do FTP em seguida calculou os dados de permeabilidade, VEC e porcentagem de cores das lesões (Figura 10), que foram armazenados para posterior análise.

Figura 10 - A – Imagem do exame processado, com áreas de realce coloridas (lesão), circundada por um ROI; **B** – Histograma de P e VEC; **C** - Gráfico da porcentagem de cores da lesão

Os parâmetros fornecidos pelo programa e que foram analisados posteriormente foram:

- a distribuição das cores da lesão, dadas por porcentagem de pixels azuis, verdes e vermelhos
- o coeficiente médio de permeabilidade das lesões
- o VEC

Como os resultados dos dois leitores foram muito coincidentes estatisticamente, neste trabalho foram utilizados os resultados de um dos leitores.

Todas as lesões foram classificadas como benigna ou maligna após correlacionadas com resultado de patologia ou estabilidade de no mínimo dois anos para algumas lesões benignas.

Todos os resultados foram correlacionados por modelos estatísticos descritos a seguir.

4.5 Estatística

Diferenças na distribuição das variáveis do FTP segundo os resultados histológicos

De forma a avaliar se a distribuição de probabilidade das variáveis fornecidas pelo aplicativo do FTP (%azul, %verde, %vermelho, Permeabilidade Média (k^{trans}) e EVF) era diferente para a histologia maligna ou benigna, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney ^[43].

Optou-se pelo teste não-paramétrico devido a não-normalidade dos dados e tamanhos de amostras reduzidos.

A avaliação do poder preditivo de cada uma das variáveis obtidas pelo FTP foi realizada através da construção de curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) ^[44].

5. Resultados

Um total de 31 pacientes com 57 lesões nodulares foram incluídas no estudo. A idade variou de 27 a 90 anos, com idade média de 49,3 anos, mediana de 47 e desvio padrão de 14,64. (Tabela 1)

Tabela 1 – Características da população submetida ao estudo

Amostra Populacional (N=31)	
Idade (Anos)	
mínima	27
máxima	90
média	49,3
mediana	47
desvio padrão	14,64

Das 57 lesões nodulares incluídas no estudo, 29 lesões foram malignas e 28 lesões foram benignas.

As dimensões variaram de 0,5 a 12 cm, com uma média de 2,09 cm, mediana de 1,6 e desvio padrão de 1,84.

As dimensões das lesões malignas variaram de 0,6 a 12 cm, com média de 2,7cm, mediana de 2,1 e desvio padrão de 2,3.

As lesões benignas variaram de 0,5 a 6,2 cm, com média de 1,61cm, mediana de 1,3 e desvio padrão de 1,2.

Tabela 2 - Características das lesões incluídas no estudo

	Dimensão geral	benigno	maligno
Média	2,09	1,61	2,7
Mediana	1,6	1,3	2,1
Desv.Pad.	1,84	1,2	2,3
Mínimo	0,50	0,50	0,60
Máximo	12,00	6,20	12,00
N	57	28	29

Das 29 lesões malignas, 22 foram carcinoma ductal invasivo, 6 foram carcinoma lobular invasivo e 1 carcinoma ductal in situ.

Das 28 lesões benignas, 12 foram fibroadenoma, 1 mastite crônica, 1 tumor Phyllodes benigno, 3 alterações fibrocísticas, 1 lesão esclerosante complexa sem atipias e 10 lesões tiveram estabilidade mínima de 2 anos.

Tabela 3 - Histologia das lesões

	PATOLOGIA	Número de casos
Maligno	Carcinoma ductal invasivo (CDI)	22
	Carcinoma lobular invasivo (CLI)	6
	Carcinoma ductal in situ (CDIS)	1
Benigno	Fibroadenoma	12
	Seguimento (estabilidade)	10
	Tumor Phyllodes benigno	1
	Alterações fibrocísticas	3
	Mastite crônica	1
	Lesão esclerosante complexa sem atipia	1

5.1 Análise dos parâmetros do aplicativo FTP

5.1.1– Análise da distribuição das cores

Na análise com o FTP, quanto às nuances de cores, houve predominância de vermelho nas lesões malignas e de azul nas benignas. O verde teve discreto predomínio nas lesões malignas (Gráficos 1 e 2).

Gráfico 1 – Distribuição das lesões benignas (preto) e malignas (cinza) segundo as escalas de cores. **R1**, **R2** e **R3** são as cores de vermelho, **V1**, **V2** e **V3** as verdes e **B1**, **B2** e **B3** as azuis. Os números **1**, **2** e **3** são a intensidade das cores, onde **1** (escuro), **2** (intermediário) e **3** (claro)

Gráfico 2 – Distribuição das lesões benignas (preto) e malignas (cinza) em relação às tonalidades de cores em vermelho, verde e azul

5.1.2– *Análise da permeabilidade*

A análise da permeabilidade nos mostrou permeabilidade vascular aumentada nas lesões malignas em relação às benignas. A média de permeabilidade para as lesões benignas foi de 0,394 com desvio padrão de 0,210.

A média de permeabilidade para as lesões malignas foi de 1,209, com desvio padrão de 0,424, mostrando diferença estatisticamente significativa para as lesões benignas e malignas, com $P < 0,001$. (Gráfico 3)

Gráfico 3 – Distribuição das lesões benignas (preto) e malignas (cinza) quanto a permeabilidade vascular

5.1.3 – Análise do VEC

Quando analisado o VEC das lesões, embora tenha predominado discreto aumento do VEC nas lesões benignas, não houve diferença estatisticamente significativa entre lesões benignas e malignas, com $P=0,165$.

O VEC médio para benigno foi 0,708 com desvio padrão de 0,151. Para as lesões malignas foi de 0,666 com desvio padrão de 0,123 (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Distribuição das lesões benignas (preto) e malignas (cinza) quanto ao VEC

5.1.4 – *Análise da relação P/VEC*

Quando se avalia a razão da permeabilidade da lesão com o volume extra-celular (Perm/VEC) parece aumentar a diferenciação entre as lesões benignas e malignas, com $P < 0,001$. A razão para lesões benignas foi de 0,548 com desvio padrão de 0,265 e para as malignas de 1,863 com desvio padrão de 0,721. (Gráfico 5)

Gráfico 5 – Distribuição das lesões benignas (preto) e malignas (cinza) quanto a razão entre permeabilidade vascular e volume extra-celular

5.1.5 – Análise das variáveis pela curva ROC (Receiver-operating characteristic)

Foram feitas curvas ROC para as diferentes tonalidades de cores das lesões fornecidas pelo gráfico do FTP, e observamos que a cor vermelha, em todas as tonalidades é forte discriminativo para lesões malignas (grande área abaixo da curva). Já as cores verde e azul não são bons discriminantes para lesões malignas. (Gráficos 6 e 7)

As lesões que apresentem pixels vermelhos acima de 4,6% tem uma sensibilidade de 100% e especificidade de 82% para malignidade.

Gráfico 6 – Curva ROC para as diferentes tonalidades de vermelho, verde e azul, fornecidas pela leitura das lesões com o aplicativo do FTP, para malignidade

Gráfico 7 – Curva ROC para cores vermelho, verde e azul, fornecidas pela leitura das lesões com o aplicativo do FTP, para malignidade

Em contrapartida, a cor azul parece ser bom discriminante para lesão benigna, com grande área abaixo da curva, como podemos observar no gráfico 8.

Gráfico 8 - Curva ROC para a cor azul para benigno

Uma lesão com pixels azuis em mais de 61% tem uma sensibilidade de 93% e especificidade de 85% para lesão benigna.

A cor verde mostrou não ser um bom discriminante para lesões benignas e malignas (Gráfico 7).

O coeficiente de permeabilidade, bem como a fração da Permeabilidade/VEC das lesões são bons indicativos na diferenciação das lesões benignas e malignas (grande área abaixo da curva). Contudo, o VEC isolado não é um bom indicador (Gráfico 9).

Gráfico 9 – Curva ROC para os parâmetros de permeabilidade, VEC e para a fração de permeabilidade pelo VEC fornecidos pela leitura das lesões com o aplicativo do FTP

Uma permeabilidade média maior que 0,574 tem uma sensibilidade de 93% e especificidade de 82% para malignidade.

A razão entre permeabilidade e volume extra-celular maior que 0,719 apresenta sensibilidade de 97% e especificidade de 82% para malignidade.

5.1.6 – Análise dos dados do FTP com a classificação do BI-RADS®

Quando analisamos a classificação pregressa das lesões segundo a categoria BI-RADS®, verificamos que as lesões na categoria BI-RADS® 3 tiveram uma permeabilidade média de 0,39 (DP= 0,22).

A categoria BI-RADS® 4 teve uma permeabilidade média de 0,56 (DP=0,39), e a categoria BI-RADS® 5 teve uma permeabilidade média de 1,29 (DP=0,37).

O EVF não teve diferença significativa nas diferentes classificações do BI-RADS®. (Tabela 4)

Tabela 4 - Permeabilidade e VEC em relação à classificação das lesões quanto ao BI-RADS®

BI-RADS®		Perm.	VEC	razao
3	Média	0,39	0,70	0,56
	Desv.Pad.	0,22	0,15	0,29
	Mínimo	0,13	0,42	0,23
	Máximo	1,09	0,90	1,48
	N	20	20	20
4	Média	0,56	0,70	0,81
	Desv.Pad.	0,39	0,15	0,59
	Mínimo	0,10	0,42	0,25
	Máximo	1,71	0,88	2,45
	N	13	13	13
5	Média	1,29	0,67	1,99
	Desv.Pad.	0,37	0,13	0,67
	Mínimo	0,46	0,42	0,76
	Máximo	2,03	0,91	3,65
	N	24	24	24
4 e 5	Média	1,03	0,68	1,57
	Desv.Pad.	0,51	0,13	0,85
	Mínimo	0,10	0,42	0,25
	Máximo	2,03	0,91	3,65
	N	37	37	37

Na análise da categoria BI-RADS® 4 que tiveram resultado benigno, podemos verificar que a maior permeabilidade foi de 0,64, sendo todos os outros valores menores.

A porcentagem de pixels azuis foi maior que 50% em todas as lesões e a de pixels vermelhos menor que 6,7 (Tabela 5).

Tabela 5 - Características das lesões classificadas como BI-RADS® 4 com resultado benigno, quanto à distribuição de cores, permeabilidade média, EVF e razão permeabilidade/ VEC

N	Dimensão	Verm.	Verde	Azul	MediaPerm	MediaVEC	razao
10	1,7	0,0084	0,2518	0,7398	0,497	0,879	0,566
17	4,4	0,0668	0,4306	0,5026	0,644	0,724	0,890
19	6,2	0,017	0,034	0,9491	0,104	0,422	0,246
40	2,1	0,0123	0,2624	0,7253	0,517	0,854	0,605
44	1,3	0,011	0,4033	0,5856	0,513	0,830	0,618
58	1,6	0,0424	0,1176	0,84	0,350	0,766	0,457
62	0,7	0,0049	0,3381	0,657	0,367	0,789	0,466
73	1,2	0,023	0,0437	0,9333	0,156	0,535	0,292

As lesões BI-RADS® 4 com resultado maligno tiveram permeabilidade média acima de 0,58 exceto em um caso que foi de 0,46.

A porcentagem de pixels vermelhos foi maior que 15%, exceto em um caso que foi de 4,7%. (Tabela 6)

Tabela 6 - Características das lesões classificadas como BI-RADS® 4 com resultado maligno, quanto à distribuição de cores, permeabilidade média, VEC e razão permeabilidade/ VEC

N	Dimensão	Verm.	Verde	Azul	MediaPerm	MediaVEC	razao
2	1,2	0,402	0,2688	0,3291	0,781	0,588	1,329
21	1,3	0,15	0,2469	0,6031	0,638	0,766	0,833
25	0,6	0,047	0,2172	0,7358	0,455	0,764	0,595
43	0,6	0,7432	0,0946	0,1622	1,712	0,699	2,451
46	1,2	0,1571	0,3717	0,4712	0,576	0,489	1,179

Abaixo, um exemplo de lesão BI-RADS® 4 pela avaliação da morfologia e curva dinâmica do contraste. A morfologia é irregular e a curva dinâmica do tipo platô.

Na análise com o FTP, mostrou predomínio de pixels azuis, com baixa permeabilidade, achados mais comuns em lesões benignas. (Figura 11)

Figura 11 - Exemplo de lesão mamária BI-RADS® 4. Sequência com contraste (1) e curva dinâmica tipo platô (2). Mesma lesão, mostrada em cores, após o processamento pelo FTP (3). Histograma de permeabilidade/VEF para a lesão (4). Gráfico de distribuição das cores na lesão (5)

6. Discussão

Estudos mostram que a impregnação pelo contraste na RM de tecidos malignos é muito maior que dos tecidos benignos ou do tecido normal, devido à vascularização patológica dos mesmos [9, 35].

Isto é fundamentado principalmente na angiogênese, onde vasos neoformados levam a uma permeabilidade vascular aumentada e maior celularidade, levando a um VEC reduzido [20].

Alguns autores preconizam [45, 46] que o uso da RM com contraste dinâmico pode estimar angiogênese e consequentemente a permeabilidade e VEC das lesões. Isto foi primeiramente testado em modelo animal e agora já é usado em tumores humanos.

Estudo feito em 17 tumores de mama implantados em ratos^[10], com tratamento com inibidor de angiogênese, e avaliados com RM, mostrou que os marcadores de angiogênese reduziram significativamente após tratamento com a droga inibidora em relação ao grupo controle.

Outro estudo para avaliar permeabilidade tumoral com uso de contraste macromolecular [47] em 26 tumores de mama benignos e 37 malignos, revelou permeabilidade aumentada nas lesões malignas e concluiu que a permeabilidade pode ser usada para caracterização de tumor. Neste estudo, a probabilidade de permeabilidade vascular aumentada estar associada à malignidade é de 79%.

Este estudo, porém, teve o inconveniente de usar um contraste macromolecular, diferente dos usados habitualmente nos exames de RM, e que ainda não são aprovados para uso de rotina.

No nosso estudo, para calcular permeabilidade e VEC, foi usado o aplicativo FTP, que usa a sequência dinâmica do contraste com o gadolínio, não sendo acrescentado nenhuma sequência ao exame de RM.

Em acordo com dados da literatura^[12, 47], nossos resultados foram animadores, visto que as lesões malignas apresentaram alta permeabilidade vascular em relação às benignas, que foi estatisticamente significativa, com permeabilidade média de 1,183 para maligna e 0,395 para benigna.

Isto está em acordo com a literatura, que mostra que tumores malignos apresentam maior angiogênese que os benignos e com isto, maior permeabilidade.

No nosso estudo, o menor valor de permeabilidade para lesão maligna foi de 0,455 e deveu-se a um carcinoma ductal in situ (CDIS) de baixo grau, que geralmente está associado a baixa angiogênese^[31].

Estudo usando RM com contraste^[14] para avaliar grau tumoral em 22 gliomas, mostrou que a permeabilidade vascular foi maior quanto maior o grau tumoral, e que a diferença foi estatisticamente significativa, concluindo que a permeabilidade pode inferir grau tumoral, ajudando na caracterização da malignidade do tumor.

Tendo como base que quanto maior a permeabilidade, maior a malignidade do tumor, podemos visualizar em um tumor heterogêneo, as áreas de maior permeabilidade e isto poderia indicar melhor área para biópsias.

Baseado no fato de que lesões benignas estão associadas a baixa celularidade e lesões malignas a alta celularidade ^[20, 40], segundo dados da literatura, é encontrado maior volume intersticial e portanto maior VEC nas lesões benignas que nas malignas.

Estudo com 8 fibroadenomas com confirmação cirúrgica ^[40], usando o método 3TP^[20], para avaliar permeabilidade e VEC, mostrou que estas lesões benignas apresentavam baixa permeabilidade vascular e grande VEC.

No nosso estudo, diferentemente dos dados da literatura, embora o VEC tenha sido discretamente maior nas lesões benignas, não evidenciamos diferença significativa entre o VEC das lesões malignas e benignas.

A média do VEC para benigno foi de 0,716 e para maligno de 0,669 (com $P=0,165$), não mostrando ser um bom discriminante.

Quando avaliamos a razão de Perm/VEC, verificamos que ela é forte discriminante para benigno e maligno, isto devendo-se provavelmente à permeabilidade vascular, visto que o VEC não mostrou diferença estatisticamente significativa.

A avaliação com o FTP usado neste estudo, mostra a lesão em nuances de cores vermelho, verde e azul, automaticamente, semelhante ao método do 3TP^[20], de acordo com a captação do contraste para cada pixel da lesão.

Estudo com 40 mulheres e 120 lesões mamárias avaliadas com o 3TP^[2], comparou as cores fornecidas pelo 3TP com o estudo da curva dinâmica do contraste.

Neste estudo, cada pixel foi analisado e codificado com cores e constatou-se que a cor azul, indicando baixa permeabilidade predominou nas lesões benignas, e a vermelha, indicando alta permeabilidade, nas malignas.

No nosso estudo, a avaliação das cores mostrou que elas também foram diferentes nas lesões benignas e malignas, predominando a cor azul nas lesões benignas, onde a menor percentagem foi de 51% de pixels azuis, com média de 77,8 % (DP=14,2) para benigno, contra média de 26,7% (DP=16,1) para maligno.

Isto está de acordo com a literatura que indica que os pixels azuis são mais comuns em lesões benignas e no tecido normal^[3, 8, 40]. Neste trabalho ele mostrou ser um bom discriminante para benigno.

Em contrapartida, a cor vermelha predominou nas lesões malignas, com uma média de 48,2 % (DP=20,1) para maligno e média de 3,7% (DP=6,1) para benigno, sendo a diferença estatisticamente significativa.

Isto também está de acordo com a literatura^[12, 36, 39], onde lesões malignas estão associadas a maior angiogênese e conseqüentemente a maior permeabilidade. A cor vermelha mostrou ser bom discriminante para lesões malignas.

A menor porcentagem de pixels vermelhos para lesão maligna foi de 4,7 %, e foi devido a um CDIS de baixo grau, a mesma lesão que teve a menor permeabilidade para malignos, lesão geralmente associada a baixa angiogênese.

A cor verde, embora tenha tido uma discreta predominância nas lesões malignas, não mostrou ser um bom discriminante. Teve média de 18,5 % (DP=12,9) para lesões benignas e 25,1% (DP=8,4) para as malignas.

Isto também está em acordo com a literatura ^[3, 8], onde o verde indica um padrão intermediário, podendo ocorrer quase em mesma proporção nas lesões benignas e malignas, com predominância nas malignas.

Foi feita uma análise pregressa das lesões, usando a análise cinética do contraste com estudo da curva dinâmica (Tipo I, II e III), onde todas as lesões foram classificadas segundo a classificação do BI-RADS[®] para posterior correlação com os achados do FTP.

Quanto ao VEC não houve diferença nas várias classificações do BI-RADS[®], com média de 0,7 para BI-RADS[®] 3, média de 0,7 para BI-RADS[®] 4 e 0,67 para BI-RADS[®] 5.

Isto mostrou que o VEC foi praticamente igual comparando o BI-RADS[®] 3 e BI-RADS[®] 5, que são lesões com probabilidade de malignidade distintas, sendo abaixo de 2% para a categoria BI-RADS[®] 3 e acima de 80-90% para a categoria BI-RADS[®] 5.

Com isto, podemos identificar uma vez mais, que o VEC não é um bom diferenciador entre lesões benignas e malignas.

Quanto à permeabilidade, as lesões classificadas como BI-RADS® 3 tiveram uma permeabilidade média de 0,39 na análise com o FTP, mostrando que estas lesões, tanto na classificação do BI-RADS® quanto nos parâmetros farmacocinéticos, apresentaram características de benignidade. Todas as lesões BI-RADS® 3 foram benignas.

Para as lesões classificadas como BI-RADS® 5, a média de permeabilidade foi de 1,29, isto de acordo com a literatura, onde a lesão classificada como BI-RADS® 5 é altamente preditiva de malignidade^[7], que estaria associado às lesões com alta permeabilidade. Na nossa casuística todos os B5 foram malignos.

Para as lesões BI-RADS® 4, os valores foram intermediários, com permeabilidade média de 0,56. Na correlação com a patologia, dos treze casos de BI-RADS® 4, oito foram benignos e 5 malignos.

Isto também está em acordo com a literatura, onde B4 é uma lesão preditiva de malignidade e embora a biópsia seja a recomendação, há muita variação para resultados benignos e malignos^[3, 8], com muitas biópsias negativas.

Para verificar se os parâmetros fornecidos pelo FTP, de permeabilidade e porcentagem de cores poderiam ajudar na diferenciação dos BI-RADS® 4, para melhor identificá-los como benigno ou maligno antes da biópsia, nós identificamos que dos BI-RADS® 4 que foram benignos, a maior permeabilidade média foi de 0,64, estando todos os outros valores

menores. Isto indicaria uma lesão com baixa permeabilidade, mais comum nas lesões benignas.

Quanto às tonalidades de cores para os BI-RADS[®] 4 que foram benignos, todas as lesões tiveram pixels azuis em mais de 50% e vermelhos abaixo de 6,6 %, indicando mais uma vez, características de lesão benigna, dado que os pixels azuis predominam nas lesões benignas e os vermelhos nas malignas.

Para os BI-RADS[®] 4 que foram malignos, a permeabilidade média foi maior que 0,58 em todas as lesões, exceto em uma que foi de 0,46, resultados compatíveis mais uma vez com a literatura, onde lesões malignas estão associadas à permeabilidade aumentada.

A porcentagem de pixels vermelhos para os BI-RADS[®] 4 que foram malignos, foram maior que 15% em todas as lesões, exceto em uma que foi de 4,7, a mesma que teve a menor permeabilidade. Esta lesão correspondeu a um CDIS baixo grau, já discutido anteriormente, que são lesões geralmente associadas a baixa angiogênese.

Como as lesões classificadas como BI-RADS[®] 4 são indicativas de biópsia, nós podemos verificar que a análise com o FTP pode ser um método adjunto na diferenciação destas lesões, visto que os BI-RADS[®] 4 que foram benignos tiveram comportamento diferente no estudo da permeabilidade e de distribuição de cores das lesões em relação aos malignos.

Segundo os resultados deste trabalho, o FTP poderia ser usado como um método adjunto na análise por RM, aumentando a especificidade na caracterização das lesões mamárias, podendo reduzir o número de biópsias nestas lesões que seriam classificadas como BI-RADS® 4.

Contudo, neste trabalho, estes resultados, apesar de animadores, têm que serem vistos com certa ressalva, pois o número de lesões BI-RADS® 4 foram pequenos, sendo 8 com resultado benigno e apenas 5 com resultado maligno.

Para melhor avaliar os resultados do FTP, nós temos que o uso de CAD no auxílio diagnóstico não é recente. Há várias décadas, muitos aplicativos têm sido testados, com resultados comprovados para mamografia e ultra-sonografia^[48, 49].

Estes aplicativos usam a avaliação morfológica das lesões e avaliação morfológica das calcificações^[50, 51].

Muitos trabalhos indicam que o CAD pode aumentar a especificidade na análise das lesões e também podem substituir muitas vezes a segunda leitura por um radiologista, o que seria economicamente interessante^[48].

Outros resultados indicam que a variabilidade intra e inter-observadores podem ser menor usando estes aplicativos, que quando comparados a leitura de dois radiologistas.

Tendo em vista que a RM das mamas têm sido um excelente método diagnóstico, muitos destes aplicativos estão sendo testados para RM, como o FTP usado em nosso estudo.

O uso destes aplicativos com a RM têm um diferencial em relação ao uso para mamografia e ultra-sonografia, pois podem analisar as lesões não apenas morfolologicamente e sim, funcionalmente, com o estudo dinâmico do contraste.

No exame de RM de mamas, o estudo dinâmico do contraste é analisado com a colocação de um pequeno ROI em uma região de maior realce, que fornece a curva dinâmica de captação pelo contraste.

Muitas vezes a região onde o ROI é colocado pode não representar a região de maior malignidade do tumor, principalmente em lesões heterogêneas. Isto leva, muitas vezes, a grandes variações intra e inter-observadores^[1, 3, 8].

Trabalho da literatura com o uso do 3TP, que é um aplicativo muito semelhante ao FTP^[2] comparando este método com o estudo da curva dinâmica do contraste, evidenciou que este aplicativo fornecia informações do comportamento cinético de toda lesão de uma maneira mais fácil e mais rápida de visualizar através das cores, quando comparados ao estudo da curva dinâmica traçada a partir de um ROI na lesão.

O estudo também concluiu que o 3TP fornecia o comportamento cinético das lesões de uma maneira automática e de fácil interpretação, usando todos os pixels da lesão, reduzindo muitas vezes o tempo de análise do exame e a subjetividade do ROI manual.

No nosso trabalho, onde usamos o FTP, que também avalia todos os pixels da lesão como o 3TP, onde o diferencial do nosso aplicativo é o fato

do FTP usar todos os tempos pós-contraste, nós também evidenciamos que o comportamento cinético das lesões foram mostrados de maneira automática e de fácil interpretação através das cores.

A lesão aparece colorida em todos os pixels, sendo fácil visualizar as áreas de maior captação pelo contraste e de maior permeabilidade, sendo possível melhor análise da heterogeneidade da lesão, para cada “fatia” da mesma.

Também temos que ressaltar que nenhuma sequência precisa ser adicionada ao exame de RM, pois neste aplicativo é utilizado a sequência dinâmica do contraste para o processamento da imagem, não sendo preciso aumentar o tempo de exame.

Quando levamos em consideração o tempo de análise do exame, podemos observar que o FTP não aumenta o tempo de análise, visto que as informações cinéticas aparecem automaticamente, sendo necessário apenas traçar um ROI que inclua toda a lesão.

No nosso trabalho, os dois radiologistas leitores não tinham experiência com o método do FTP. Os mesmos foram apenas orientados a traçar o ROI incluindo toda a lesão, e os resultados foram armazenados para posterior análise.

Os resultados dos dois leitores foram muito semelhantes, sem diferença estatisticamente significativa, fato que permitiu que usássemos apenas o resultado de um dos leitores para a análise.

Isto mostra que mesmo sem conhecimento da técnica, ela é fácil de executar e a variação de análise é pequena, visto que o aplicativo analisa todos os pixels da lesão automaticamente.

Com base nisto, esta técnica poderia ser facilmente utilizada como um método auxiliar na leitura dos exames de RM de mamas, sem aumentar tempo de exame ou o tempo de leitura do mesmo.

Nos nossos resultados, comentados acima, nós também evidenciamos que o FTP foi capaz de traduzir as informações cinéticas do contraste e as informações biológicas (permeabilidade e VEC) das lesões de uma maneira simples e fidedigna.

Desta maneira podemos inferir em nosso trabalho, assim como outros da literatura ^[2], que o FTP pode fornecer informações fidedignas do comportamento cinético das lesões avaliadas por RM.

O FTP mostra melhor a heterogeneidade das lesões, pois avalia cada pixel da mesma, o que pode ser útil para visualização de áreas de maior malignidade, podendo assim orientar biópsias.

O FTP também poderia ser usado para avaliar resposta tumoral, visto que ele avalia parâmetros fisiológicos, informando melhor a redução de angiogênese tumoral, em resposta às drogas usadas no tratamento oncológico.

Neste trabalho, foi possível também evidenciar que dos parâmetros fornecidos pelo FTP, a permeabilidade vascular e a porcentagem de cores

tem alta sensibilidade e especificidade para diferenciar lesões malignas e benignas.

Em contrapartida, diferentemente da literatura, que relata valores de VEC maiores nas lesões benignas, no nosso estudo o VEC não mostrou diferença estatisticamente significativa nas lesões benignas e malignas, embora tenha sido discretamente maior nas lesões benignas.

Concluindo, neste estudo podemos constatar que o FTP pode ser um método adjunto na análise de RM com contraste e os parâmetros de permeabilidade vascular e a análise das cores são altamente sensíveis e específicos para diferenciar lesões benignas e malignas.

A permeabilidade vascular pode ser um método adjunto da RM com contraste, não invasivo, para aumentar a especificidade da RM.

Como crítica ao trabalho, temos que o número de lesões foi pequeno, podendo ser interessante confirmar os resultados com um número maior de lesões.

Estudamos apenas lesões nodulares, não sendo incluídas no nosso estudo as lesões não nodulares, muitas vezes inconclusivas nos exames de RM.

Muitas das lesões estudadas tinham grandes dimensões, principalmente as malignas, podendo ser interessante incluir um número maior de lesões com menores dimensões.

Outro ponto do nosso trabalho foi o grande número de carcinomas invasivos. Houve pequena casuística para CDIS (apenas um) e pequeno número de lobulares (seis, contra 22 ductais).

Isto foi em parte devido ao fato de estudarmos apenas as lesões nodulares, que quando malignas, geralmente já correspondem a estágios invasivos. Da mesma forma, os CDI são mais comuns que os CLI, o que pode explicar o predomínio de CDI na nossa casuística.

No estudo, houve poucas lesões BI-RADS[®] 4, que são indicativas de biópsias, muitas vezes com resultado benigno. Seria interessante ter um grande número destas lesões, que muitas vezes são inconclusivas na análise com RM, para ver se o FTP realmente pode melhor diferenciar estas lesões entre benignas e malignas, reduzindo assim o número de biópsias negativas.

Para o futuro, o FTP poderia ser usado em conjunto com a análise cinética do contraste para aumentar especificidade da RM, podendo também ser usado para avaliar resposta tumoral em quimioterapia neoadjuvante, bem como poderia ser usado para orientar melhor área para realização de biópsias em lesões heterogêneas e inconclusivas.

O FTP futuramente poderia também incluir a análise de todo volume da lesão, ao invés de estudar a lesão em “fatias”, tornando mais fácil e fidedigno os resultados de permeabilidade e VEC.

7. Conclusão

Podemos concluir neste estudo, que:

- 1 - A permeabilidade vascular parece ser um importante diferenciador de lesões benignas e malignas da mama, podendo aumentar a especificidade da RM;
- 2 - O VEC não é bom discriminador;
- 3 - As cores fornecidas pelo programa FTP podem ser uma maneira fácil de visualizar o comportamento cinético das lesões, avaliando toda lesão, podendo desta maneira reduzir a variação entre e intra-observadores quando comparado com a avaliação de apenas uma região de interesse, como acontece na análise da curva dinâmica do contraste.
- 4 - O programa FTP pode ser usado nos exames de RM para aumentar a especificidade do método.

8. Anexos

Anexo 1: Tabela das características das pacientes

DADOS CLÍNICOS			
PACIENTE	IDADE	ANT.PES.	ANT.FAM.
		CA MAMA	CA MAMA
M.A.L.R.	49	NÃO	SIM
L.T.	61	NÃO	NÃO
P.F.C.S.	27	NÃO	SIM
W.F.O.	47	NÃO	NÃO
R.A.S.	37	NÃO	NÃO
M.P.L.	68	NÃO	SIM
I.M.J.	54	NÃO	NÃO
E.S.	83	NÃO	NÃO
K.R.	43	NÃO	SIM
C.C.P.	54	NÃO	SIM
M.S.A.	40	NÃO	NÃO
H.H.N.	90	NÃO	NÃO
C.J.S.	50	NÃO	NÃO
A.C.S.	34	NÃO	NÃO
L.B.O.	41	NÃO	NÃO
R.R.	59	NÃO	NÃO
L.M.C.L.	47	NÃO	NÃO
D.F.S.M.	55	NÃO	NÃO
M.C.M.M.P.	44	NÃO	NÃO
G.P.R.	63	NÃO	SIM
E.B.S.	36	NÃO	NÃO
J.A.M.	44	NÃO	NÃO
M.A.	38	NÃO	NÃO
E.W.	51	NÃO	SIM
M.G.	47	NÃO	SIM
N.D.F.	71	NÃO	NÃO
D.P.O.	29	NÃO	SIM
Q.S.S.	60	NÃO	NÃO
L.M.O.	49	NÃO	NÃO
M.L.S.S.	66	NÃO	SIM
T.J.O.S.	38	NÃO	NÃO

Anexo 2: Tabela das lesões

CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES				
N	PALPÁVEL	LOCALIZAÇÃO		PATOLOGIA
		QUADRANTE	LATERALIDADE	
N 1	SIM	JQS	D	CDI
N 2	SIM	QSL	D	CDI
N 5	NÃO	QSL	D	CDI
N 6	NÃO	QIL	D	SEG. BENIGNO
N 7	NÃO	JQ	D	SEG. BENIGNO
N 10	NÃO	QSL	E	SEG. BENIGNO
N 11	NÃO	QSL	E	SEG. BENIGNO
N 12	SIM	QSM	D	CDI
N 13	SIM	JQL	D	CDI
N 15	SIM	QSL	D	CDI
N 16	SIM	RRA	D	CDI
N 17	SIM	RRA	D	FIBROADENOMA
N 18	SIM	QSM	E	CDI
N 19	SIM	RRA	E	PHILLODES BENIGNO HIALINIZADO
N 20	SIM	RRA	D	CLI
N 21	NÃO	QIM	E	CLI
N 22	NÃO	RRA	E	CLI
N 23	NÃO	QSM	E	FIBROADENOMA
N 24	NÃO	JQL	E	FIBROADENOMA
N 25	NÃO	RRA	D	CDIs BAIXO GRAU
N 30	NÃO	QIM	E	ALTERAÇÕES FIBROCISTICAS
N 31	SIM	QSL	E	ALTERAÇÕES FIBROCISTICAS
N 32	SIM	QSL	E	CLI
N 34	SIM	QSL	D	CDI
N 35	SIM	QIM	D	SEG. BENIGNO
N 36	NÃO	QSM	D	SEG. BENIGNO
N 37	NÃO	JQM	D	FIBROADENOMA
N 40	SIM	JQL	E	MASTITE CRÔNICA
N 43	NÃO	QSL	D	CDI
N 44	NÃO	JQL	E	LESÃO ESCLEROSANTE COMPLEXA SEM ATIPIAS
N 45	SIM	QSL	E	CDI
N 46	NÃO	QSM	E	CDI
N 47	NÃO	QSL	D	SEG. BENIGNO
N 48	NÃO	QIM	E	SEG. BENIGNO
N 49	SIM	JQI	E	SEG. BENIGNO
N 50	NÃO	QIL	E	SEG. BENIGNO
N 51	SIM	QSL	E	CDI
N 52	SIM	QIL	E	CDI
N 53	NÃO	QSL	E	CDI
N 55	NÃO	JQI	E	CLI
N 56	SIM	QIL	E	CLI
N 57	SIM	JQS	D	CDI
N 58	NÃO	RRA	E	ALT. FIBROADENOMATOIDES, FIBROSE E HIALINIZAÇÃO ESTROMAL
N 59	SIM	QSM	E	CDI
N 60	NÃO	QSM	E	CDI TUBULAR
N 61	NÃO	JQL	E	CDI
N 62	NÃO	QSM	E	FIBROADENOMA
N 63	SIM	JQL	E	CDI
N64	SIM	QSL	D	FIBROADENOMA
N 65	NÃO	RRA	D	ALTERAÇÕES FIBROCISTICAS
N 66	NÃO	JQM	D	FIBROADENOMA
N67	SIM	QSL	D	CDI
N69	SIM	QIM	E	CDI
N70	SIM	JQL	D	FIBROADENOMA
N71	NÃO	QSM	D	FIBROADENOMA
N72	NÃO	QSM	E	FIBROADENOMA
N73	SIM	JQL	D	FIBROADENOMA

Anexo 3: Tabela da análise das lesões pelo contraste

ANÁLISE DAS LESÕES									
N	COMPOSIÇÃO MAMÁRIA	TIPO LESÃO	NÓDULO			ANÁLISE CINÉTICA		CURVA	BIRADS
			FORMA	MARGENS	PADRÃO REALCE	TIPO REALCE PRECOCE	REALCE TARDIO		
N 1	2	nódulo	oval	espículado	heterog	rápido	washout	3	5
N 2	2	nódulo	oval	espículado	heterog	rápido	washout	3	4
N 5	2	nódulo	oval	irregulares	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 6	3	nódulo	oval	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N 7	3	nódulo	oval	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N 10	3	nódulo	oval	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	4
N 11	3	nódulo	oval	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N 12	2	nódulo	irreg	irregulares	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 13	2	nódulo	irreg	irregulares	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 15	2	nódulo	irreg	irregulares	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 16	2	nódulo	irreg	irregulares	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 17	3	nódulo	irreg	irregulares	heterogeneo	rápido	plato e was	2	4
N 18	2	nódulo	irreg	irregulares	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 19	1	nódulo	oval	circunscrito	heterogeneo	moderado	plato	2	4
N 20	1	nódulo	irreg	irregulares	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 21	1	nódulo	irreg	irregulares	heterogeneo	rápido	washout	3	4
N 22	1	nódulo	irreg	irregulares	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 23	3	nódulo	oval	circunscrito	heterogeneo	lento	progressivo	1	3
N 24	3	nódulo	oval	circunscrito	heterogeneo	lento	progressivo	1	3
N 25	3	nódulo	oval	circunscrito	heterogeneo	lento	plato	2	4
N 30	4	nódulo	oval	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N 31	4	nódulo	oval	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N 32	2	nódulo	irreg	irregulares	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 34	2	nódulo	irreg	irregulares	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 35	3	nódulo	oval	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N 36	3	nódulo	oval	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N 37	3	nódulo	oval	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N 40	3	nódulo	oval	irregular	heterogeneo	moderada	plato	2	4
N 43	2	nódulo	oval	irregular	heterogeneo	moderado	washout	3	4
N 44	2	nódulo	irreg	irregular	heterogeneo	rápido	plato	2	4
N 45	2	nódulo	irreg	espículado	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 46	2	nódulo	irreg	irregular	heterogeneo	rápido	plato	2	4
N 47	3	nódulo	lobulado	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N 48	3	nódulo	oval	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N 49	3	nódulo	oval	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N 50	3	nódulo	redondo	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N 51	2	nódulo	irreg	espículado	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 52	2	nódulo	irreg	espículado	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 53	2	nódulo	irreg	espículado	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 55	3	nódulo	oval	irregular	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 56	3	nódulo	lobulado	irregular	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 57	3	nódulo	irreg	irregular	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 58	3	nódulo	oval	circunscrito	heterogeneo	lento	progressivo	1	4
N 59	3	nódulo	irreg	irregular	anelar	rápido	washout	3	5
N 60	3	nódulo	irreg	espículado	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 61	2	nódulo	irreg	espículado	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N 62	2	nódulo	oval	circunscrito	heterogeneo	rápido	washout	3	4
N 63	2	nódulo	irreg	espículado	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N64	2	nódulo	lobulado	circunscrito	heterogeneo	lento	progressivo	1	3
N 65	2	nódulo	oval	circunscrito	homogeneo	rápido	plato	2	3
N 66	2	nódulo	lobulado	circunscrito	homogeneo	lento	progressivo	1	3
N67	2	nódulo	irreg	espículado	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N69	1	nódulo	redondo	irregular	heterogeneo	rápido	washout	3	5
N70	3	nódulo	oval	circunscrito	heterogeneo	rápido	progressivo	1	3
N71	3	nódulo	oval	circunscrito	heterogeneo	rápido	progressivo	1	3
N72	3	nódulo	oval	circunscrito	heterogeneo	rápido	progressivo	1	3
N73	3	nódulo	redondo	circunscrito	heter/septo	lento	progressivo	1	4

Anexo 4: Tabela distribuição de cores e tonalidades de cores, dadas pelo FTP, para cada lesão, onde R1, R2 e R3 são as tonalidades de vermelho, V1, V2 e V3 as de verde e B1, B2 e B3 as de azul.

DADOS DO FTP 1											
N	LOCAL	PATOLOGIA	R1	R2	R3	V1	V2	V3	B1	B2	B3
1	R 84.4	maligno	0,5039	0,079	0,006	0,1274	0,060	0,0405	0,0251	0,0714	0,0869
2	R 105.4	maligno	0,2739	0,111	0,018	0,0829	0,141	0,0452	0,0201	0,0854	0,2236
5	R 83.8	maligno	0,2034	0,255	0,122	0,0714	0,086	0,0581	0,0297	0,0709	0,1028
6	R 76.1	benigno	0,0029	0,002	0,020	0,179	0,013	0,0265	0,0915	0,3256	0,3393
7	R 52.1	benigno	0,0576	0,025	0,031	0,2395	0,017	0,0105	0,1243	0,3351	0,1597
10	L 85.9	benigno	0,007	0,001	0,000	0,2307	0,017	0,0042	0,0999	0,3657	0,2743
11	L 82.9	benigno	0	0,000	0,000	0,2709	0,000	0	0,0658	0,4709	0,1924
12	R 55.1	maligno	0,1179	0,365	0,314	0,0361	0,060	0,0488	0,0079	0,0274	0,0234
13	R 97.1	maligno	0,2713	0,323	0,146	0,0952	0,058	0,012	0,0186	0,035	0,0416
15	R 124.1	maligno	0,3844	0,194	0,103	0,075	0,119	0,0313	0,0094	0,05	0,0344
16	R 82.1	maligno	0,2033	0,240	0,081	0,0902	0,123	0,0465	0,0153	0,0981	0,1036
17	R 113.8	benigno	0,0594	0,005	0,002	0,4045	0,020	0,0058	0,1665	0,172	0,1641
18	L 73.7	maligno	0,3371	0,164	0,013	0,1544	0,119	0,0411	0,0312	0,0793	0,0609
19	L 69	benigno	0	0,001	0,016	0	0,003	0,0313	0	0,0216	0,9274
20	R 69.6	maligno	0,3634	0,047	0,017	0,1746	0,054	0,0309	0,0422	0,1017	0,1686
21	L 80.4	maligno	0,1469	0,003	0,000	0,2094	0,022	0,0156	0,0969	0,2063	0,3
22	L 92.4	maligno	0,4157	0,109	0,045	0,1549	0,044	0,0195	0,0476	0,0771	0,0872
23	L 40.5	benigno	0,004	0,002	0,000	0,0318	0,006	0,002	0,0895	0,1531	0,7117
24	L 88.5	benigno	0,0268	0,000	0,000	0,1946	0,027	0,0268	0,0671	0,443	0,2148
25	R 88.1	maligno	0,0438	0,002	0,002	0,1767	0,032	0,0081	0,1248	0,2739	0,3371
30	L 68.8	benigno	0	0,000	0,006	0,1371	0,000	0	0,0057	0,3429	0,5086
31	L 89.8	benigno	0	0,000	0,000	0,0276	0,000	0	0,0663	0,3204	0,5856
32	L 85.1	maligno	0,4785	0,033	0,020	0,3088	0,009	0,0061	0,047	0,0562	0,0409
34	R 134.5	maligno	0,3389	0,151	0,021	0,115	0,064	0,009	0,0362	0,1222	0,1433
35	R 47.1	benigno	0,0014	0,000	0,003	0	0,001	0	0,0022	0,0684	0,9236
36	R 50.1sup	benigno	0	0,000	0,000	0,0073	0,029	0	0,0365	0,1825	0,7445
37	R 63.2	benigno	0	0,000	0,000	0,3037	0,082	0,0519	0,1111	0,2148	0,237
40	L 110.8	benigno	0,0037	0,003	0,006	0,2341	0,020	0,0085	0,1659	0,3088	0,2507
43	R 99.2	maligno	0,527	0,074	0,142	0,0473	0,014	0,0338	0,0743	0,0203	0,0676
44	L 99.7	benigno	0,011	0,000	0,000	0,3508	0,041	0,011	0,1271	0,2265	0,232
45	L 94.5	maligno	0,049	0,010	0,006	0,1769	0,184	0,0224	0,0456	0,1837	0,3224
46	L 75.4	maligno	0,0157	0,115	0,026	0,0366	0,168	0,1675	0,0157	0,1099	0,3455
47	R 78.6	benigno	0,0877	0,019	0,014	0,0904	0,006	0,0055	0,0055	0,1644	0,6082
48	L 53.4	benigno	0	0,000	0,000	0,2803	0,000	0	0	0,2424	0,4773
49	L 68.4	benigno	0,0027	0,001	0,005	0,1984	0,019	0,0118	0,0598	0,3641	0,3379
50	L 77.4	benigno	0,2333	0,000	0,000	0,1778	0,022	0	0,1333	0,2778	0,1556
51	L 114	maligno	0,4003	0,155	0,056	0,1067	0,079	0,0169	0,0351	0,0604	0,0913
52	L 120 post	maligno	0,4557	0,266	0,101	0,0127	0,051	0,0127	0,0253	0,0506	0,0253
53	L 126	maligno	0,1947	0,116	0,020	0,0711	0,167	0,0263	0,0108	0,0951	0,2991
55	L 75.4	maligno	0,2875	0,193	0,091	0,1083	0,044	0,0288	0,0475	0,0896	0,1101
56	L 99.4	maligno	0,4675	0,196	0,045	0,1222	0,026	0,0094	0,0334	0,0606	0,04
57	R 99.9	maligno	0,2807	0,076	0,048	0,2244	0,042	0,0229	0,0725	0,1203	0,1133
58	L 101.1	benigno	0,0225	0,013	0,007	0,0476	0,036	0,0337	0,0796	0,2362	0,5242
59	L 54.4	maligno	0,0997	0,125	0,085	0,1265	0,124	0,0541	0,0482	0,1791	0,1582
60	L 63.6	maligno	0,3624	0,034	0,005	0,2953	0,029	0,0022	0,0649	0,1432	0,0649
61	L 120.4	maligno	0,368	0,038	0,024	0,3889	0,031	0,0139	0,0512	0,0568	0,0273
62	L 108.4	benigno	0,0049	0,000	0,000	0,3307	0,006	0,0019	0,1043	0,2918	0,261
63	L 82.7	maligno	0,4806	0,025	0,006	0,2605	0,033	0,0052	0,0473	0,0718	0,0705
64	R 133	benigno	0	0,021	0,017	0,0171	0,044	0,0819	0	0,1058	0,7133
65	R 106.3	benigno	0,0285	0,002	0,014	0,1079	0,014	0,0305	0,0855	0,3666	0,3503
66	R 52.5	benigno	0	0,000	0,000	0,0263	0,132	0,1316	0	0	0,7105
67	R 114.7	maligno	0,4218	0,073	0,007	0,1806	0,065	0,0169	0,0357	0,1077	0,0918
69	L 55.9	maligno	0,2745	0,070	0,013	0,2844	0,065	0,0072	0,0779	0,1335	0,0739
70	R 94.5	benigno	0	0,000	0,002	0	0,000	0,032	0	0,0409	0,9254
71	R 52.5	benigno	0,0074	0,022	0,185	0,0074	0,048	0,0593	0,0593	0,2222	0,3889
72	L 58.5	benigno	0,0115	0,000	0,000	0,0402	0,000	0,023	0,1322	0,2989	0,4943
73	R 84.8	benigno	0,0023	0,0023	0,0184	0,0023	0,0069	0,0345	0,0069	0,092	0,8345

Anexo 5: Tabela da incidência de cores (porcentagem), média de permeabilidade, VEC e razão de permeabilidade/VEC para cada lesão.

DADOS DO FTP 2						
N	VERMELHO	VERDE	AZUL	PERMEABILIDADE MÉDIA	VEC	PERMEABILIDADE / VEC
1	0,5888	0,2278	0,1834	1,4413281	0,701	2,055313
2	0,402	0,2688	0,3291	0,7810705	0,588	1,32926
5	0,5809	0,2157	0,2034	1,4016912	0,524	2,672602
6	0,0253	0,2183	0,7564	0,3074948	0,806	0,381603
7	0,1139	0,267	0,6191	0,572749	0,849	0,674914
10	0,0084	0,2518	0,7398	0,4974231	0,879	0,565773
11	0	0,2709	0,7291	0,4654211	0,903	0,515266
12	0,7964	0,1448	0,0587	1,5169797	0,415	3,653346
13	0,7396	0,1652	0,0952	1,5338333	0,555	2,762189
15	0,6813	0,225	0,0938	1,6010625	0,582	2,751557
16	0,5236	0,2594	0,2171	1,132939	0,574	1,97366
17	0,0668	0,4306	0,5026	0,6442586	0,724	0,889729
18	0,5142	0,3144	0,1714	1,7133498	0,619	2,767205
19	0,017	0,034	0,9491	0,1037845	0,422	0,245829
20	0,4281	0,2593	0,3126	1,1335812	0,62	1,829454
21	0,15	0,2469	0,6031	0,6381818	0,766	0,833128
22	0,5699	0,2183	0,2118	1,2014684	0,651	1,846618
23	0,006	0,0398	0,9543	0,2202648	0,746	0,295395
24	0,0268	0,2483	0,7248	0,4647552	0,818	0,568228
25	0,047	0,2172	0,7358	0,4545455	0,764	0,595254
30	0,0057	0,1371	0,8571	0,3197605	0,708	0,451662
31	0	0,0276	0,9724	0,2405587	0,698	0,344397
32	0,5317	0,3241	0,1442	2,0307821	0,9	2,257499
34	0,5107	0,1876	0,3016	0,8846532	0,558	1,586452
35	0,0043	0,0014	0,9942	0,1289011	0,436	0,295868
36	0	0,0365	0,9635	0,2362295	0,578	0,408505
37	0	0,437	0,563	0,4640984	0,755	0,614633
40	0,0123	0,2624	0,7253	0,5165441	0,854	0,604926
43	0,7432	0,0946	0,1622	1,7124828	0,699	2,450508
44	0,011	0,4033	0,5856	0,5127195	0,83	0,617734
45	0,0653	0,383	0,5517	0,4646961	0,609	0,762833
46	0,1571	0,3717	0,4712	0,576236	0,489	1,179372
47	0,1205	0,1014	0,7781	1,0914404	0,737	1,480017
48	0	0,2803	0,7197	0,4682203	0,895	0,523399
49	0,0091	0,2292	0,7618	0,2675726	0,819	0,326854
50	0,2333	0,2	0,5667	0,7237662	0,829	0,873237
51	0,611	0,2022	0,1868	1,5040037	0,649	2,316241
52	0,8228	0,0759	0,1013	1,8779688	0,642	2,925043
53	0,3308	0,2643	0,4049	0,8836911	0,565	1,563143
55	0,5713	0,1814	0,2473	0,9541495	0,744	1,281912
56	0,7083	0,1577	0,134	1,1922826	0,713	1,672359
57	0,405	0,2888	0,3061	0,7178484	0,786	0,913305
58	0,0424	0,1176	0,84	0,3499048	0,766	0,456568
59	0,3098	0,3046	0,3856	0,8367557	0,527	1,588796
60	0,4004	0,3266	0,2729	1,3820833	0,823	1,679399
61	0,4307	0,434	0,1353	1,3263158	0,908	1,460369
62	0,0049	0,3381	0,657	0,3674865	0,789	0,46605
63	0,5121	0,2984	0,1896	1,4551389	0,839	1,735225
64	0,0375	0,1433	0,8191	0,3465035	0,44	0,788385
65	0,0448	0,1527	0,8024	0,4162422	0,76	0,548003
66	0	0,2895	0,7105	0,2440625	0,417	0,585896
67	0,5022	0,2625	0,2352	1,2744465	0,762	1,672599
69	0,358	0,3567	0,2853	1,4408046	0,749	1,924317
70	0,0018	0,032	0,9663	0,1446123	0,616	0,234872
71	0,2148	0,1148	0,6704	0,5083012	0,551	0,922112
72	0,0115	0,0632	0,9253	0,254	0,663	0,38383
73	0,023	0,0437	0,9333	0,156	0,535	0,292

9. Referências

1. Liney GP, Gibbs P, Hayes C, Leach MO, Turnbull LW. Dynamic contrast-enhanced MRI in the differentiation of breast tumors: user-defined versus semi-automated region-of-interest analysis. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(6):945-9.
2. Hauth EA, Stockamp C, Maderwald S, Mühler A, Kimmig R, Jaeger H, Barkhausen J, Forsting M. Evaluation of the three-time-point method for diagnosis of breast lesions in contrast-enhanced MR mammography. *Clin Imaging*. 2006;30(3):160-5.
3. Orel SG. Differentiating benign from malignant enhancing lesions identified at MR imaging of the breast: are time-signal intensity curves an accurate predictor? *Radiology*. 1999;211(1):5-7.
4. Rausch DR, Hendrick RE. How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on Your 1.5-T system. *Radiographics*. 2006; 26(5):1469-84.
5. Ross RJ, Thompson JS, Kim K, Bailey RA. Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials. *Radiology*. 1982;143(1):195-205.
6. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics*. 2006; 26(6):1719-34.
7. American College of Radiology Illustrated Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®). 4^a ed. ed. Reston, VA: 2003.
8. Khul CK. Dynamic breast MR imaging: are intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999; 211:101-110.

9. McDonald DM, Choyke PL. Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic. *Nat Med*. 2003; 9:713-25.
10. Raatschen HJ, Simon GH, Fu Y, Sennino B, Shames DM, Wendland MF, McDonald DM, Brasch RC. Vascular permeability during antiangiogenesis treatment: MR imaging assay results as biomarker for subsequent tumor growth in rats. *Radiology*. 2008;247(2):391-9.
11. Fournier LS, Novikov V, Lucidi V, Miller T, Floyd E, Shames DM, Brasch RC. MR monitoring of cyclooxygenase-2 inhibition of angiogenesis in a human breast cancer model in rats. *Radiology*. 2007; 243(1):105-11.
12. Furman-Haran E, Schechtman E, Kelcz F, Kirshenbaum K, Degani H. Magnetic resonance imaging reveals functional diversity of the vasculature in benign and malignant breast lesions. *Cancer*. 2005; 104(4): 708-18.
13. Evelhoch JL. Key factors in the acquisition of contrast kinetic data for oncology. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(3): 254-9.
14. Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, Dillon WP. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21(5): 891-9.
15. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007;244(2):356-78.
16. Teifke A, Behr O, Schmidt M, Victor A, Vomweg TW, Thelen M, Lehr HA. Dynamic MR imaging of breast lesions: correlation with

- microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis. *Radiology*. 2006; 239(2):351-60.
17. Henderson E, Rutt BK, Lee TY. Temporal sampling requirements for the tracer kinetics modeling of breast disease. *Magn Reson Imaging*. 1998;16(9): 1057-73.
 18. Degani H, Gusis V, Weinstein D, Fields S, Strano S. Mapping pathophysiological features of breast tumors by MRI at high spatial resolution. *Nat Med*. 1997; 3(7):780-2.
 19. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, Lee TY, Mayr NA, Parker GJ, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(3):223-32.
 20. Furman-Haran E, Grobgeld D, Kelcz F, Degani H. Critical role of spatial resolution in dynamic contrast-enhanced breast MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(6): 862-7.
 21. El Yousef SJ, Alfidi RJ, Duchesneau RH, Hubay CA, Haaga JR, Bryan PJ, LiPuma JP, Ament AE. Initial experience with nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the human breast. *J Comput Assist Tomogr*. 1983;7(2): 215-8.
 22. Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W, Permanetter W. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology*. 1989;171(1): 95-103.
 23. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*. 2001; 220(1): 13-30.

24. Tozaki M. Interpretation of breast MRI: correlation of kinetic and morphological parameters with pathological findings. *Magn Reson Med Sci.* 2004; 3(4): 189-97.
25. Kuhl CK. Concepts for differential diagnosis in breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2006;14(3): 305-28.
26. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Griebsch I, Hoff RJ, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Thompson D, Warren RM; MARIBS Study Group. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet.* 2005; 365(9473): 1769-78.
27. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57(2): 75-89.
28. Morris EA. Breast MR imaging Lexicon updated. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2006;14(3): 293-303.
29. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, Kuhn W, Schild HH. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet.* 2007; 370: 485-92.
30. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, Hochman MG, Langlotz CP, Reynolds CA, Torosian MH. Breast MR imaging: interpretation model. *Radiology.* 1997; 202(3): 833-41.

31. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology*. 2001; 219(2): 484-94.
32. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, Toyoshima S, Kuroki S, Ohno S. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology*. 1996; 200(3): 639-49.
33. Wolverton NHaD. Breast MRI: Technique Optimization and Clinical Indications. p. 143.
34. Daldrup-Link HE, Rydland J, Helbich TH, Bjørnerud A, Turetschek K, Kvistad KA, Kaindl E, Link TM, Staudacher K, Shames D, Brasch RC, Haraldseth O, Rummeny EJ. Quantification of breast tumor microvascular permeability with feruglose-enhanced MR imaging: initial phase II multicenter trial. *Radiology*. 2003; 229(3): 885-92.
35. Tofts PS, Benton CE, Weil RS, Tozer DJ, Altmann DR, Jäger HR, Waldman AD, Rees JH. Quantitative analysis of whole-tumor Gd enhancement histograms predicts malignant transformation in low-grade gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 2007; 25(1): 208-14.
36. Tofts PS, Shuter B, Pope JM. Ni-DTPA doped agarose gel--a phantom material for Gd-DTPA enhancement measurements. *Magn Reson Imaging*. 1993;11(1): 125-33.
37. McDonald DM, Choyke PL. Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic. *Nat Med*. 2003; 9(6): 713-25.
38. Weinstein D, Strano S, Cohen P, Fields S, Gomori JM, Degani H. Breast fibroadenoma: mapping of pathophysiologic features with

- three-time-point, contrast-enhanced MR imaging--pilot study. *Radiology*. 1999; 210(1): 233-40.
39. Weinmann HJ, Laniado M, Mützel W, Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR*. 1984;16(2): 167-72.
40. Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD. Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model. *Magn Reson Med*. 1995; 33(4): 564-8.
41. Siegel SCN. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 2.ed. New York: McGraw-Hill; 1988.
42. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983; 148(3): 839-43.
43. Brasch RC, Li KC, Husband JE, Keogan MT, Neeman M, Padhani AR, Shames D, Turetschek K. In vivo monitoring of tumor angiogenesis with MR imaging. *Acad Radiol*. 2000; 7(10): 812-23.
44. Leach MO, Brindke KM, Evelhoch JL, Griffiths JR, Horsman MR, Jackson A, Jayson G, Judson IR, Knopp MV, Maxwell RJ, McIntyre D, Padhani AR, Price P, Rathbone R, Rustin G, Tofts PS, Tozer GM, Vennart W, Waterton JC, Williams SR, Workman P. Assessment of antiangiogenic and antivascular therapeutics using MRI: recommendations for appropriate methodology for clinical trials. *Br J Radiol*. 2003; 76 Spec No 1: S87-91.
45. Turetschek K, Huber S, Floyd E, Helbich T, Roberts TP, Shames DM, Tarlo KS, Wendland MF, Brasch RC. MR imaging characterization of microvessels in experimental breast tumors by using a particulate

-
- contrast agent with histopathologic correlation. *Radiology*. 2001; 218(2): 562-9.
46. Fujita H, Uchiyama Y, Nakagawa T, Fukuoka D, Hatanaka Y, Hara T, Lee GN, Hayashi Y, Ikeda Y, Gao X, Zhou X. Computer-aided diagnosis: the emerging of three CAD systems induced by Japanese health care needs. *Comput Methods Programs Biomed*. 2008; 92(3): 238-48.
47. Gulsrud TO, Husøy JH. Optimal filter-based detection of microcalcifications. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001; 48(11): 1272-81.
48. Li L, Clark RA, Thomas JA. Computer-aided diagnosis of masses with full-field digital mammography. *Acad Radiol*. 2002; 9(1): 4-12.
49. Verma B, Zakos J. A computer-aided diagnosis system for digital mammograms based on fuzzy-neural and feature extraction techniques. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2001; 5(1): 46-54.