



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MILENA KRIECK FARCHE

USO DA SEQUÊNCIA DE ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS DE HIDROGÊNIO EM
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA DISTINÇÃO ENTRE NEOPLASIAS PRIMÁRIAS E
SECUNDÁRIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

CAMPINAS

2021

MILENA KRIECK FARCHE

USO DA SEQUÊNCIA DE ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS DE
HIDROGÊNIO EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA DISTINÇÃO ENTRE
NEOPLASIAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos
para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na Área de Oncologia.

ORIENTADOR: PROFESSOR LIVRE DOCENTE FABIANO REIS

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA MILENA KRIECK FARCHE, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. FABIANO REIS.

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F222u Farche, Milena Krieck, 1990-
Uso da sequência de espectroscopia de prótons de hidrogênio em ressonância magnética na distinção entre neoplasias primárias e secundárias do sistema nervoso central / Milena Krieck Farche. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Fabiano Reis.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cérebro. 2. Glioma. 3. Espectroscopia de ressonância magnética. I. Reis, Fabiano, 1975-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Use of hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy sequence in distinguishing between primary and secondary central nervous system neoplasms

Palavras-chave em inglês:

Brain

Glioma

Magnetic resonance spectroscopy

Área de concentração: Oncologia

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Fabiano Reis [Orientador]

Sérgio San Juan Dertkigil

Juliana Ávila Duarte

Data de defesa: 09-12-2021

Programa de Pós-Graduação: Assistência ao Paciente Oncológico

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-6781-1818>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3077650172369271>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

MILENA KRIECK FARCHE

ORIENTADOR: PROFESSOR LIVRE-DOCENTE FABIANO REIS

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. FABIANO REIS

2. PROF. DR. SÉRGIO SAN JUAN DERTKIGIL

3. PROFA. DRA. JULIANA ÁVILA DUARTE

Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 09/12/2021

Dedicatória

Para Edinelson, aonde quer que esteja, meu mais sincero agradecimento por ter despertado em mim a curiosidade em estudar neoplasias do sistema nervoso central, sobretudo com a técnica de espectroscopia de prótons em ressonância magnética.

Agradecimentos

Diante da árdua missão de realizar esta pesquisa e de discorrer a presente dissertação de mestrado, precisei contar com o apoio de várias pessoas.

Em primeiro lugar, não posso deixar de agradecer ao meu orientador, Professor Fabiano, por toda a paciência, empenho e sentido prático com que sempre me orientou neste trabalho. Muito obrigada por me ter incentivado, mesmo nos momentos em que houve desânimo e obstáculos, especialmente por tal pesquisa ter sido realizada durante o período de pandemia.

Agradeço à Luciana, que foi membro titular da banca de qualificação e que aceitou gratamente auxiliar na complementação da avaliação dos dados dessa pesquisa. Muito obrigada pela simpatia, presteza e conhecimento científico compartilhados.

Desejo igualmente agradecer ao Professor Fernando pela assistência na confecção e revisão do artigo a ser publicado, fruto desta pesquisa.

Ainda, agradeço às demais pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho. Dentre elas, cito a Professora Larissa e seus orientandos do curso de Estatística do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica da Universidade Estadual de Campinas, que foram essenciais para o desenvolvimento da avaliação estatística apresentada neste documento; e a aluna de graduação Natália, sempre presente e disposta a auxiliar na coleta e análise dos dados.

Por último, quero agradecer à minha família e amigos pelo apoio incondicional que me deram, especialmente aos meus pais e à minha irmã Bruna ao longo da elaboração deste trabalho.

Resumo

Introdução e objetivos: Imagens convencionais de ressonância magnética (RM) têm limitações na distinção entre neoplasias primárias e secundárias do sistema nervoso central (SNC), sobretudo em lesões que apresentam realce periférico pelo meio de contraste e necrose central. A espectroscopia de prótons em ressonância magnética (^1H -ERM) permite a avaliação da concentração dos metabólitos que compõem uma lesão cerebral, e assim, permite uma melhor caracterização do tumor. Considerando que um diagnóstico acurado determina a abordagem terapêutica, nosso propósito neste trabalho foi avaliar a acurácia da ^1H -ERM na diferenciação entre neoplasias primárias e secundárias do SNC.

Materiais e métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva de 61 conjunto de imagens de RM e ^1H -ERM de pacientes com diagnóstico histopatológico de neoplasias malignas (30 primárias e 31 metastáticas). As relações entre os metabólitos colina/creatina (Cho/Cr) e N-acetil-aspartato/creatina (NAA/Cr) foram obtidas de curvas de espectroscopia em tempo de eco (TE) curto, com um *voxel* único posicionado no centro de realce do tumor. A análise de variáveis adicionais em relação aos metabólitos, como idade e sexo, permitiu a construção de um modelo de regressão logística com a finalidade de predizer a natureza do tumor. Para análise estatística utilizou-se o software R (versão 4.0.3 R Core Team, 2020).

Resultados: As médias das razões NAA/Cr e Cho/Cr foram maiores nos tumores secundários, com uma boa correlação entre as razões NAA/Cr e Cho/Cr ($r = 0.61$). A média de idade dos pacientes com tumores primários foi menor do que a dos pacientes com tumor secundário (43.9 versus 55.9 anos, respectivamente). A curva ROC gerou um valor de ponto de corte de 0.4 para a razão NAA/Cr, com uma acurácia de 73.8%, sensibilidade de 73.3% e especificidade de 74.2% para predição de tumores metastáticos.

Conclusão: O modelo foi razoável em predizer a natureza do tumor e configura uma ferramenta adicional para avaliação de tumores do SNC.

Abstract

Background and Purpose: Conventional MRI have limitations in distinguishing primary from secondary brain tumors, especially in lesions that present peripheral contrast enhancement and central necrosis. ¹H-MRS allows evaluation of the concentration of metabolites in a brain lesion and, hence, better characterization of the tumor. Considering that an accurate diagnosis determines the choice of treatment, our purpose was to assess the usefulness of spectroscopy data for differentiating between primary and secondary brain neoplasms.

Materials and Methods: We undertook a retrospective analysis of 61 MRI and ¹H-MRS images of patients with histologically confirmed tumors (30 primary tumors and 31 metastatic tumors). The metabolite ratios of Cho/Cr and NAA/Cr at short TE were determined from spectroscopic curves, with a *single voxel* positioned in the enhancing tumor. Additional variables analyzed along with the metabolites, like as age and gender, allowed the construction of a logistic regression model to predict the tumor's nature. The statistical analysis was done using the R software (version 4.0.3 R Core Team, 2020).

Results: The mean NAA/Cr and Cho/Cr ratios were higher in secondary tumors, with a good correlation between NAA/Cr and Cho/Cr ($r = 0.61$). The mean age of patients with primary tumors was lower than for secondary tumors (43.9 versus 55.9, respectively). Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis yielded a cutoff value of 0.4 for the NAA/Cr ratio with an accuracy of 73.8%, a sensitivity of 73.3% and a specificity of 74.2% in predicting metastatic tumors.

Conclusion: The model was reasonable in predicting the nature of the tumor and provides an additional tool for analyzing brain tumors.

Lista de Ilustrações

Figura 1: Boxplot da razão NAA/Cr separado por tipo de tumor e sexo.....	49
Figura 2: Boxplot da razão Cho/Cr separado por tipo de tumor e sexo.	49
Figura 3: Boxplot da razão NAA/Cr para cada tipo de tumor.....	50
Figura 4: Boxplot da razão NAA/Cr para cada tipo de tumor.	50
Figura 5: Gráfico de pontos das razões Cho/Cr e NAA/Cr para cada tipo de tumor.	51
Figura 6: Histograma de idades.....	53
Figura 7: Gráfico de linhas das médias das razões Cho/Cr e NAA/Cr em relação às idades.	54
Figura 8: Gráfico de linhas das médias das razões Cho/Cr e NAA/Cr em relação às idades em tumor primário.	54
Figura 9: Gráfico de linhas das médias das razões Cho/Cr e NAA/Cr em relação às idades em tumores secundários.....	55
Figura 10: Gráfico de pontos das razões Cho/Cr e NAA/Cr para cada localização.....	56
Figura 11: Boxplot da razão Cho/Cr para cada grupo de localização.	56
Figura 12: Boxplot da razão Cho/Cr para cada grupo de localização.	57
Figura 13: Curva ROC do modelo final.....	61
Figura 14: Similaridade entre as curvas obtidas usando o pós-processamento automático e a quantificação LCMoel para o mesmo paciente.	63

Lista de Tabelas

Tabela 1: Graduação dos Tumores Primários do Sistema Nervoso Central conforme a Organização Mundial de Saúde - 2021	25
Tabela 2: Interpretação do Coeficiente Kappa conforme sua magnitude.	44
Tabela 3: Frequência das distribuições de 30 pacientes com neoplasia primária do sistema nervoso central de acordo com características demográficas, histopatológicas e classificação da OMS.	47
Tabela 4: Frequência das distribuições de 31 pacientes com neoplasia secundária do sistema nervoso central de acordo com características demográficas, sítio primário e subtipo histológico.	48
Tabela 5: Medidas da média e mediana das variáveis NAA/Cr e Cho/Cr para 61 pacientes com tumores do sistema nervoso central.....	50
Tabela 6: Frequência das distribuições para cada tipo de tumor em cada localização.	55
Tabela 7: Medidas da média, valor mínimo e valor máximo das variáveis NAA/Cr e Cho/Cr relacionadas com a presença ou ausência de artefatos de susceptibilidade magnética para cada tipo de tumor.....	57
Tabela 8: Medidas da média, valor mínimo e valor máximo das variáveis NAA/Cr e Cho/Cr relacionadas com o padrão de realce para cada tipo de tumor.	58
Tabela 9: Estimativas dos parâmetros do modelo reduzido.....	59
Tabela 10: Observações e seus respectivos valores observados.	60
Tabela 11: Matriz de confusão do modelo final: frequências do tipo de tumor predito e diagnosticado.....	60
Tabela 12: Intervalo de confiança da acurácia obtido por validação cruzada.....	62
Tabela 13: Comparação entre a capacidade preditiva do modelo de regressão logística para dados automáticos e dados obtidos através de pós-processamento com o software LCModel.	62

Lista de Abreviaturas e Siglas

ALK	(do inglês) Anaplastic lymphoma kinase
ATRX	(do inglês) Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-linked
Cho	Colina
CHESS	(do inglês) Chemical shift selective saturation
COX2	Ciclo-oxigenase 2
Cr	Creatina
DP	Densidade de prótons
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
FLAIR	(do inglês) Fluid-attenuated inversion recovery
Gd	Gadolínio
Glx	Glutamina e Glutamato
H+	Hidrogênio
HER-2	(do inglês) Human Epidermal growth factor Receptor-type 2
¹ H-ERM	Espectroscopia de prótons de hidrogênio em ressonância magnética
IDH	Isocitrato desidrogenase
MGMT	O6-Metilguanina-DNA metiltransferase
Mi	Mio-inositol
NAA	N-acetil-aspartato
OMS	Organização mundial de saúde
PRESS	(do inglês) Point resolved spectroscopy
rCBV	Volume sanguíneo cerebral relativo
RM	Ressonância magnética
ROC	(do inglês) Receiver Operating Characteristic
SNC	Sistema nervoso central
STEAM	(do inglês) Stimulated echo acquisition mode
STIR	(do inglês) Short time inversion recovery
SWI	Susceptibility weighted imaging
TE	Tempo de eco
Tipo 1	Tumor primário
Tipo 2	Tumor metastático ou secundário
TR	Tempo de repetição
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
Espectroscopia de prótons em ressonância magnética	14
Introdução e conceitos gerais	14
Aquisição da imagem na ressonância magnética	15
Sequências básicas de RM para avaliação do cérebro	16
Técnica de espectroscopia por ressonância magnética	17
Critérios de qualidade da espectroscopia	19
Análise da curva e dos metabólitos.....	20
Tumores do SNC.....	21
Considerações iniciais e preâmbulo sobre a tumorigênese	21
Tumores primários do SNC	23
Neoplasias Gliais Astrocíticas – Astrocitomas.....	25
Neoplasias Gliais Não Astrocíticas.....	31
Demais considerações com base na literatura.....	33
Tumores metastáticos do SNC.....	34
Fisiopatologia da disseminação hematogênica.....	35
2. OBJETIVOS	38
3. METODOLOGIA	39
Pacientes	39
Critérios de Inclusão e Exclusão	39
Imagens convencionais de ressonância magnética e espectroscopia de prótons	40
Avaliação dos dados da espectroscopia de prótons de hidrogênio	40
Variáveis qualitativas	41
Análise Estatística	42
Aspectos Éticos	44
4. RESULTADOS	46
Análise descritiva	47
Análise Inferencial	58
5. DISCUSSÃO GERAL	64
Limitações.....	66
6. CONCLUSÃO	68
7. REFERÊNCIAS.....	69

8. ANEXO.....	73
---------------	----

1. INTRODUÇÃO

Espectroscopia de prótons em ressonância magnética

Introdução e conceitos gerais

Desde sua primeira descrição em 1946 (1), por Edward Purcell, da Universidade de Harvard, e Felix Bloch, da Universidade de Stanford, a técnica de aquisição de imagens por ressonância magnética (RM) agregou tecnologia e passou a fornecer, além de imagens com excelente definição anatômica, dados quantitativos que proporcionam informações funcionais e metabólico-bioquímicas dos tecidos do corpo humano (2).

Voltando a atenção aos tumores do sistema nervoso central (SNC), sabe-se que a RM é o método de diagnóstico por imagem padrão-ouro. Algumas informações de radiômica permitem inferir modificações genéticas em tumores primários, como o sinal “mismatch” T2-FLAIR, marcador de alta especificidade para diagnosticar tumores com subtipo molecular IDH mutado, 1p/19q não co-deletado (3,4). No entanto, a sensibilidade deste sinal é baixa, de cerca de 33,7% (4). Valle *et al.* (5) citam que as imagens convencionais de RM são limitadas para distinguir entre tumores primários de lesões metastáticas. Imagens ponderadas em T1 com contraste venoso permitem inferir quebra da barreira hematoencefálica (e/ou neovascularização) ao demonstrarem áreas focais de realce (6). Imagens em Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) podem retratar grande parte da lesão, mas falham em especificidade. Nesse cenário, a perfusão e a espectroscopia de prótons, métodos complementares de RM, ganham papel de destaque, sendo utilizados no pré-operatório, na monitorização de resposta ao tratamento de neoplasias não cirúrgicas e na detecção precoce de recidivas tumorais (7).

A espectroscopia de prótons por RM ($^1\text{H-ERM}$) foi aprovada em 1995 pelo Food and Drug Administration, órgão governamental responsável pela promoção e proteção da saúde pública nos Estados Unidos. Como método complementar à RM convencional, a $^1\text{H-ERM}$ permite a obtenção de informações bioquímicas dos tecidos do corpo através da análise de seus metabólitos, estando melhor estabelecida no contexto da neurorradiologia para a caracterização do tecido cerebral normal e para o diagnóstico diferencial de patologias do SNC.

Em conjunto com imagens convencionais de RM, a ^1H -ERM é capaz de aumentar a especificidade diagnóstica, permitindo ao clínico uma melhor avaliação prognóstica através da análise das características da lesão e de sua resposta ao tratamento.

Aquisição da imagem na ressonância magnética

O aparelho de ressonância magnética é formado por um magneto, bobinas transmissoras e receptoras de radiofrequência, por bobinas de gradiente e por um conversor analógico-digital.

O paciente é posicionado no interior do aparelho, sendo submetido a um forte campo magnético (B_0), com o objetivo de alinhar os spins magnéticos dos prótons de hidrogênio. Quando em estado de equilíbrio, gera-se um vetor de magnetização total no eixo longitudinal, paralelo ao campo magnético ao qual o paciente está submetido, resultante do somatório de todos os spins.

Os spins também apresentam um movimento de precessão ao redor do eixo longitudinal, com uma frequência de precessão característica chamada frequência de Larmor.

Após a obtenção do estado de equilíbrio, aplica-se um campo oscilatório (B_1) de menor força associado a emissão de pulsos de radiofrequência por curtos intervalos de tempo. Esses pulsos são emitidos na frequência de Larmor. A interação dos pulsos de radiofrequência com os prótons de hidrogênio, sob um campo oscilatório B_1 , é capaz de deslocar o vetor de magnetização total para o plano transversal, formando um ângulo entre os planos de magnetização longitudinal e transversal (ângulo de Flip).

Em seguida, cessa-se a emissão do sinal, permitindo-se que os prótons iniciem um processo de relaxação no eixo transversal, readquirindo a orientação inicial do estado de equilíbrio e liberando energia. Essa energia induz uma voltagem na bobina receptora do aparelho, que posteriormente será transformada em dados e, através de um conversor analógico-digital, na imagem da estrutura de interesse graduada em tons de cinza.

A diferenciação em tons de cinza se dá a partir das propriedades de relaxação dos prótons de hidrogênio em cada tecido. A relaxação transversal é descrita pela constante de tempo T_2 (momento em que 63% da magnetização transversal criada por B_1 é perdida) e a relaxação longitudinal é descrita pela constante de tempo T_1 (momento em que 63% da magnetização longitudinal é recuperada).

Outro aspecto importante a ser observado são os conceitos de tempo de repetição (TR) e tempo de eco (TE). O tempo de repetição é o intervalo de tempo entre o primeiro pulso de radiofrequência da sequência até o próximo pulso. O tempo de eco corresponde ao tempo transcorrido entre a emissão do primeiro pulso de radiofrequência e a coleta do sinal.

É a combinação do TE com o TR que permite a formação do contraste na imagem por ressonância magnética. O uso de TE e TR curtos resultam em uma imagem com ponderação em T1, ou seja, tecidos com propriedade de T1 curto vão aparecer com hipersinal e os de T1 longo, com hipossinal. Já o uso de TE e TR longos a contrastação é pesada em T2 (tecidos com T2 longo vão se apresentar com hipersinal e os que tenham T2 curto, com hipossinal). Em outra situação, um TE curto combinado a um TR longo resultarão em imagens com base na densidade de prótons de cada tecido.

Como nota, acrescenta-se que o campo B_0 não é homogêneo em toda sua extensão, o que determina uma variabilidade na relaxação (defasagem) entre os spins. Ela pode ser corrigida com a aplicação de pulsos de inversão de 180° , o que reduz os efeitos de susceptibilidade magnética na imagem adquirida (8).

Sequências básicas de RM para avaliação do cérebro

- Spin-echo: são aplicados dois pulsos de radiofrequência, um de 90° e um de 180° , com o intervalo de tempo entre eles igual à metade do TE. É uma sequência de aquisição demorada, especialmente para imagens ponderadas em T2 que usam um TR longo. É utilizada em combinação com TR curto para a detecção de depósitos de ferro.
- Spin-echo rápido: versão mais rápida do spin-echo, na qual após o primeiro pulso de 90° , aplicam-se vários pulsos de 180° em série, cada um deles gerando um eco diferente utilizado na aquisição da imagem final. Para que seja possível a leitura de vários ecos em um mesmo tempo de repetição (trem de ecos), esse TR costuma ser mais longo. Como ponto negativo, tem-se a perda da resolução espacial na imagem, mais acentuada em T1 e em densidade de prótons (DP). É uma sequência menos sensível a efeitos de susceptibilidade magnética e na qual a gordura se apresenta com hipersinal em decorrência do TE mais curto.
- Gradiente-echo: o eco é formado por um gradiente rebobinador e o ângulo de Flip do único pulso de radiofrequência emitido é determinado pelo operador. Assim, com ângulos entre 0° e 90° , quanto maior o ângulo, maior o sinal captado pela bobina. Já

entre 90° e 180° , o sinal reduz progressivamente. Quanto maior o ângulo, maior deverá ser o TR, a fim de se evitar uma ponderação T1 na imagem. Em comparação com o spin-echo, os TE e TR da sequência em gradiente podem ser menores. Em contrapartida, como a imagem é gerada através de um gradiente rebobinador incapaz de corrigir a defasagem dos spins, o que normalmente se consegue com os pulsos de inversão de 180° no spin-echo e spin-echo rápido, torna-se impossível adquirir um T2 “puro”. Dessa forma, adquire-se um T2* (T2 estrela) no qual áreas de maior susceptibilidade magnética (áreas heterogêneas do tecido, com sangue, calcificações, interface do ar com os tecidos) se apresentam com hipossinal.

- Sequências de inversão-recuperação: aplica-se um pulso de 180° que inverte a magnetização longitudinal para que o contraste da imagem seja pesado em T1. Após o tempo de inversão (TI), inicia-se a sequência convencional. Quando o tecido apresentar um vetor de magnetização longitudinal passando pelo TI, ele não irá apresentar sinal na imagem. Esse princípio é utilizado para suprimir o sinal do líquido (FLAIR) ou da gordura (“short time inversion recovery” - STIR), escolhendo-se o TI com base no T1 do tecido a ter o sinal suprimido.

Técnica de espectroscopia por ressonância magnética

A espectroscopia por ressonância magnética segue os mesmos princípios físicos da imagem convencional em ressonância magnética. O aparelho de RM detecta os sinais de radiofrequência emitidos pelo tecido em avaliação transformando-os em dados. Estes são processados por softwares específicos e convertidos na forma de um gráfico de amplitude x frequência, no qual seus diferentes picos caracterizam os metabólitos. Para que sejam plotados no gráfico, os metabólitos precisam apresentar as seguintes características: possuir o próton de hidrogênio (H^+) em sua conformação molecular e estar em uma concentração maior ou igual a 0,5 mmol/l. Cada metabólito ressoa em uma frequência específica, o que permite a diferenciação entre seus picos de concentração no eixo horizontal (em partes por milhão) (9).

O espectro de metabólitos pode ser obtido com base em átomos de fósforo, carbono, sódio, flúor e hidrogênio (8,10). Devido às características químicas, à abundância nos tecidos do corpo humano e à sensibilidade magnética, os prótons de H^+ são comumente os mais utilizados. O núcleo do átomo de H^+ emite um sinal de radiofrequência de maior intensidade quando comparado aos demais.

Dentre os parâmetros técnicos utilizados na aquisição da ¹H-ERM, pode-se utilizar de métodos de localização por STEAM (“stimulated echo acquisition mode”) ou por PRESS (“point resolved spectroscopy”). O STEAM consiste na utilização de três pulsos de 90° e pode ser feito com tempo de eco (TE) alto ou baixo. Nesse método, não há recuperação completa do sinal, sendo que os dados se apresentam mais “contaminados” pelo sinal da gordura. Já o PRESS, método mais utilizado atualmente, consiste na aplicação de um pulso de 90° e dois pulsos de 180°, produzindo assim um “spin-echo”, com recuperação completa do sinal. A técnica PRESS oferece o dobro da relação sinal/ruído em relação à técnica STEAM, permitindo uma melhor definição das curvas de metabólitos (9).

Para a formação da curva espectroscópica, deve-se selecionar a região de interesse de onde os dados serão obtidos. Para tanto, empregam-se as técnicas de seleção *single voxel* ou *multivoxel*. Um *voxel* (*portmanteau* originado da união das palavras “volume” e “pixel”) representa um valor de volume tridimensional em uma matriz regular de dados.

Na técnica *single voxel*, seleciona-se um único *voxel*, em geral de 2 x 2 x 2 cm (8 cm³). Sua execução é mais fácil e a supressão dos sinais da água e da gordura é mais eficaz. O fator limitante desta técnica é a impossibilidade de avaliar simultaneamente duas regiões, o que impede a obtenção de uma referência interna para comparação e exige a correta definição da área de interesse. A aquisição de uma curva de boa qualidade firma-se no posicionamento acurado do *voxel*, objetivando-se amenizar os erros de interpretação por extensão da amostra. Assim, áreas com sangue, gordura, líquido, metal, necrose, ar, calcificações e osso devem ser evitadas (11,12).

Na técnica *multivoxel*, vários *voxels* são posicionados na região de interesse, o que permite analisar mais de um componente da lesão ao mesmo tempo e construir um mapa metabólico da região alterada. Sua desvantagem encontra-se no maior tempo de escaneamento e em um significativo enfraquecimento do sinal de radiofrequência, o que resulta numa quantificação menos precisa dos metabólitos em relação à técnica *single voxel*.

A ¹H-ERM pode ser realizada em tempo de eco (TE) longo e curto. TE é o tempo de magnetização no plano transversal após a excitação e antes da leitura do sinal. Durante esse período, o sinal proveniente de cada metabólito relaxa de acordo com suas próprias características e emite seu sinal. Com TE curto (menos de 36 milissegundos) o espectro de ressonância magnética detecta grande número de metabólitos, entretanto, é provável que ocorra sobreposição de picos, que leva a uma dificuldade na interpretação da curva. Assim, o TE curto é indicado para o estudo metabólico e difuso de doenças. Já com o método de TE longo (mais de 135 milissegundos), menor número de metabólitos são detectados, no entanto,

com uma melhor definição dos picos, facilitando a análise gráfica. Desta maneira, esta técnica é mais utilizada (10). Os metabólitos melhor caracterizados no TE curto são lipídeos, glutamina, glutamato e mio-inositol.

Assim, de maneira geral, utiliza-se a técnica de PRESS com TE longo na avaliação de lesões neoplásicas do SNC. Obtém-se inicialmente uma sequência localizatória (qualquer sequência convencional de RM ou T2 “single shot”), posiciona-se o *voxel* na área desejada, realiza-se o “shimming” adequado para a homogeneização do campo, procede-se com a supressão da largura do pico das águas e do sinal da gordura (1).

A supressão da largura do pico da água (“chemical shift selective saturation” - CHESS), é a técnica utilizada para suprimir a água, visto que sua concentração no tecido cerebral é muito maior que a dos demais metabólitos, o que comprometeria a aquisição da curva. A largura ideal gira em torno de 5 a 7 Hz.

Em nosso estudo, utilizamos a técnica *single voxel* com TE curto, visto que essa técnica é mais facilmente reprodutível, tem aquisição mais rápida, permite uma melhor homogeneização do campo B0 e melhor supressão do sinal da água (1).

Critérios de qualidade da espectroscopia

Para que a curva da espectroscopia seja confiável e permita a análise de metabólitos da lesão em estudo, alguns aspectos devem ser observados. Primeiro, deve-se prezar pelo correto posicionamento do *voxel* na área de interesse, evitando incluir ar, calcificação, gordura, líquido, metal, necrose, osso e sangue. Esse cuidado é necessário para que seja possível obter um campo homogêneo, sem interferência pela susceptibilidade magnética atribuída a tais materiais (8).

Outro ponto importante é designar algum valor de referência para a concentração de cada metabólito no tecido avaliado, seja por comparação interna, quando se obtém a curva de uma porção do parênquima normal no mesmo estudo, ou confrontando os valores adquiridos com os valores de normalidade já relatados na literatura, nesse caso assegurando-se que a técnica do exame foi a mesma em ambos os exames.

Ao analisar uma lesão de dimensões reduzidas, deve-se atentar para a possibilidade do “efeito de volume parcial”, no qual uma área de tecido normal é incluída no *voxel*, “contaminando” a curva e levando a uma aparência tida como “normal”, levando a um

resultado falso-positivo. Para se evitar esse erro, pode-se abrir mão de um *voxel* de menores dimensões ou utilizar a ERM *multivoxel* de alta resolução (8).

Por último, um metabólito pode se mostrar dominante na curva, apresentando-se com pico de concentração muito alto, o que acaba por suprimir os picos dos demais metabólitos, fenômeno conhecido como “re-scaling”. Isto é frequentemente observado, por exemplo, em lesões muito necróticas, nas quais os marcadores de necrose/anaerobiose suprimem os demais picos da curva.

Análise da curva e dos metabólitos

As concentrações dos metabólitos podem variar de acordo com a localização no cérebro e com a idade.

- N-acetil aspartato (NAA): picos em 2.02; 2.5 e 2.6 ppm. Tem concentração semelhante nas substâncias branca e cinzenta e costuma ser menor no hipocampo e no cerebelo. É um marcador de densidade e viabilidade neuronal e axonal (13–15). Disfunções axonais podem resultar na diminuição transitória deste metabólito.
- Creatina (Cr): picos em 3.02 e 3.94 ppm. É o metabólito mais estável, servindo como referência interna na comparação das relações entre os metabólitos. Tem concentração um pouco maior na substância cinzenta do que na branca e também é produzida pelo fígado e pelos rins. É um marcador do metabolismo energético cerebral, servindo como reserva de fosfatos de alta energia (como adenosina difosfato e adenosina trifosfato)(13–15).
- Colina (Cho): pico em 3.22 ppm. Tem concentração um pouco maior na substância branca do que na substância cinzenta. É um marcador de *turnover* de membranas celulares, sendo precursor de acetilcolina e fosfatidilcolina. Seus valores refletem o grau de proliferação celular (13–15). Lesões desmielinizantes, sobretudo agudas, também podem cursar com altos níveis de colina.
- Mio-inositol (Mi): picos em 3.56 e 4.06 ppm. É um produto da degradação da mielina, sendo um marcador glial localizado em astrócitos. Age como regulador do volume celular (13–15).
- Lactato: picos em 1.32 e 1.33 ppm. Seu pico é sempre patológico e indica glicólise anaeróbica. Apresenta um aspecto duplo (“doublet”) na curva.
- Lipídeos: picos de 0.8 a 1.3 ppm. Indicam necrose ou quebra da bainha de mielina.

- Alanina: pico em 1.48 ppm. Presente em meningiomas, abscessos e neurocisticercose.
- Glutamina e Glutamato (Glx): picos de 2.1 a 2.55 ppm e também em 3.6 a 3.8 ppm. Glutamina é um marcador de astrócito. Glutamato é uma neurotoxina. São a principal via de consumo da amônia. Estão aumentados nas encefalopatias hepática e hipóxica, encefalites, afogamento, Síndrome de Reye, dentre outros (10). Exceto nos meningiomas, não costuma ser observado em tumores. O termo Glx refere-se ao somatório de glutamina/glutamato que habitualmente não podem ser separados nas curvas de espectroscopia utilizadas.

Quanto à variação com a idade, observa-se um aumento de mio-inositol e colina no recém-nascido até os 8 meses devido à intensa mielinização do sistema nervoso central que ocorre nesse período, tendendo à normalização até os 2 anos. Há também um aumento gradual do NAA e da relação NAA/Cr em decorrência do amadurecimento neuronal. Após os 2 anos de idade, o padrão espectral da criança se assemelha ao do adulto (9).

Já nos idosos, é comum se observar uma redução do NAA e da relação NAA/Cr, aumento da Cho e da relação Cho/Cr, com manutenção do Mi. Esses achados sugerem uma redução do número e da viabilidade neuronal em decorrência da idade.

Tumores do SNC

Considerações iniciais e preâmbulo sobre a tumorigênese

Os tumores do SNC podem ser classificados em primários ou metastáticos e a incidência de cada um varia de acordo com a faixa etária, assim como seu grau de desdiferenciação e agressividade.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer, os tumores primários representam cerca de 1,4 a 1,8% de todos os cânceres do mundo, sendo que destes, 88% se manifestam no cérebro. A estimativa de casos novos para o ano de 2020 é de 11090, sem predileção por sexo. Destes, a maioria pode ser classificada como “tumor de origem neuroepitelial”. Para que se entenda a origem dessas lesões, deve-se lembrar da organização celular do tecido neural, o qual chamamos neurópilo. O neurópilo é composto por células e prolongamentos celulares imbricados responsáveis pela formação e propagação do estímulo elétrico nervoso. Constitui-

se de neurônios (em menor número), astrócitos, oligodendrócitos, células endimárias e células endimárias modificadas (12).

Hoje em dia, acredita-se que a origem dos tumores primários do SNC ocorra através de erros genéticos nas células-tronco neuronais pluripotenciais, levando à perda do controle sobre a divisão e a proliferação celular. A célula tumoral adquire uma capacidade proliferativa crônica através de vários mecanismos, um dos quais se dá por estímulos autócrinos e parácrinos célula-célula no microambiente tumoral, além de também poder apresentar vias de sinalização de proliferação celular constitutivamente ativas. Outros fatores que influenciam na tumorigênese envolvem a inativação de genes supressores tumorais, resistência à apoptose, invasividade e indução de angiogênese (16).

Classicamente, subdivide-se os tumores primários de acordo com suas características fenotípicas histopatológicas. A classificação mais utilizada é a da Organização Mundial de Saúde, revisada em 2021 e que incorporou parâmetros moleculares aos padrões histopatológicos já utilizados para a categorização dos tumores. Além disso, pode-se graduar sua agressividade de acordo com o grau de desdiferenciação celular identificado na biópsia. Sendo assim, tumores de graus I e II tendem a ser mais indolentes e tumores graus III e IV costumam ser mais agressivos localmente e apresentar um crescimento mais rápido, gerando sintomas mais precocemente (17).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasias cerebrais, é possível destacar o papel da radiação ionizante e de algumas síndromes genéticas. A exposição à radiação ionizante é um fator causal bem estabelecido, sendo que quanto maior a dose recebida, maior o risco de neoplasia secundária e menor o período de latência entre exposição e surgimento do tumor (18).

Já em se tratando de síndromes genéticas, as mais classicamente relacionadas a tumores cerebrais são a neurofibromatose tipo 1 (relacionada a neurofibromas, neurofibrosarcomas e astrocitomas pilocíticos), a neurofibromatose tipo 2 (relacionada aos schwannomas, endimomas e meningiomas), síndrome de von Hippel-Lindau (habitualmente relacionada a hemangioblastomas cerebelares e medulares) (19), síndrome de Li-Fraumeni (associada a uma mutação germinativa no gene TP53), síndrome da polipose adenomatosa familiar (relacionada a meduloblastomas) e síndrome da deficiência dos genes de reparo do DNA (“mismatch repair”), assim como outros polimorfismos genéticos isolados.

Tumores primários do SNC

Divididos em subcategorias, encontramos tumores de origem neuroepitelial, tumores meníngeos, tumores dos nervos cranianos e espinhais, tumores de origem hematológica e linfomas, tumores de células germinativas e tumores da região selar. Com base nos dados obtidos e analisados na pesquisa, o enfoque da discussão recairá sobre os tumores de origem neuroepitelial, que representam os subtipos de maior incidência dentre os tumores primários. A nova classificação da Organização Mundial de Saúde agrupa os gliomas infiltrativos como gliomas difusos, que incluem astrocitomas graus II e III, oligodendrogliomas graus II e III, e glioblastomas, além dos gliomas difusos da infância (17).

A análise molecular vem ganhando um papel cada vez mais importante na classificação e definição da abordagem terapêutica nos tumores do SNC. Dentre as alterações genéticas mais estudadas, destacam-se:

- Mutação no gene da isocitrato desidrogenase (IDH) (20).
- Metilação da região promotora do gene da Metilguanina Metiltransferase (MGMT)
- Co-deleção 1p19q

Para um melhor entendimento, tais alterações são brevemente comentadas abaixo.

Mutação do gene da Isocitrato Desidrogenase (IDH)

As IDH formam um grupo de enzimas catalisadoras da carboxilação oxidativa de isocitrato em alfa-cetoglutarato, o que resulta na formação de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido. No corpo humano, a depender do local onde se encontram, podem ser classificadas em IDH-1, IDH-2 ou IDH-3. IDH-1 comumente é encontrada nos peroxissomos / citosol celular, e IDH-2 e IDH-3 são vistas nas mitocôndrias. Existem inúmeras mutações já detectadas nos códons que promovem a produção destas enzimas, sendo a mais comum a substituição de histidina por arginina. As mutações de IDH-1 e de IDH-2 promovem a conversão de alfa-cetoglutarato em 2-hidroxi-glutarato. O 2-hidroxi-glutarato competirá com o ácido alfa-cetoglutarico, inibindo enzimas co-dependentes deste último, dentre as quais cita-se as desmetilases das histonas. Também irá aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio, contribuindo para o estresse oxidativo. Este conjunto de reações contribui para que as células tumorais permaneçam em um estado biológico semelhante ao de

células-tronco neuronais, promovendo a auto-renovação celular e conseqüentemente a tumorigênese (21).

Metilação da região promotora do gene da O6-Metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT)

O cromossomo 10q26 abriga a sequência de pares de bases nitrogenadas que decodificam uma proteína de reparo do DNA responsável por remover grupos alquila da posição O6 da guanina. Quando esta proteína é produzida em quantidade suficiente, ela executa sua função adequadamente, restaurando o DNA. No entanto, é no DNA não reparado da célula tumoral que a quimioterapia com agentes alquilantes terá efeito, levando a uma citotoxicidade e conseqüente apoptose. Nesse contexto, glioblastomas que apresentam um silenciamento epigenético do gene MGMT, através da metilação da região promotora, não expressam quantidade de proteína de reparo suficiente. Isto, em última análise, além de ser um biomarcador independente de bom prognóstico (22), também permite um melhor efeito da quimioterapia com temozolamida (23).

Co-deleção 1p/19q

A co-deleção do braço curto do cromossomo 1 e do braço longo do cromossomo 19 é caracterizada por um evento genético precoce associado a tumores de linhagem não astrocítica. Condição obrigatória à caracterização dos oligodendrogliomas, é uma característica utilizada pela OMS na classificação dos tumores primários do sistema nervoso central. Tumores IDH mutados, 1p/19q co-deletados apresentam melhor resposta terapêutica à quimioterapia quanto comparados aos não co-deletados (3).

Sendo neoplasias de origem neuroectodérmica, os tumores neuroepiteliais têm origem no “neurópilo”, ou seja, neurônios e células gliais. A teoria mais aceita sobre sua gênese se baseia na mutação de células-tronco neuronais pluripotentes, que se transformam em precursores tumorais com alta replicação. Essas células, no cérebro pós-natal, persistem no giro denteado e na zona subventricular.

O microambiente cerebral e mecanismos epigenéticos também têm seu papel no desenvolvimento dessas neoplasias, visto que interações intercelulares e célula-matriz, assim como alterações hereditárias que não afetem a estrutura do DNA em si, também podem se tornar gatilhos para a tumorigênese.

Neoplasias Gliais Astrocíticas – Astrocitomas

Com origem nos astrócitos - ou “células estreladas”, são os tumores de maior incidência dentre os primários, seguido pelos de origem meningotelia. Podem ser localizados ou infiltrativos, sendo esta última a maneira de apresentação mais prevalente. Embora as características de imagem permitam caracterizá-los muitas vezes como lesão de margens bem delimitadas, sabe-se que os astrocitomas infiltrativos não terão bordas discerníveis do parênquima encefálico “normal” adjacente, achado este que pode ser evidenciado em sequências avançadas de RM (espectroscopia e perfusão) e corroborado em estudo anatomopatológico (12).

Englobando inúmeros subtipos e graduados de I a IV, os astrocitomas apresentam particularidades que correlacionam o grau com localização, idade de maior predomínio, quadro clínico, prognóstico e comportamento biológico esperado.

Quanto à idade, sabe-se que astrocitomas são raros em recém-nascidos e lactentes e, quando presentes nessa faixa etária, tendem a ser supratentoriais. O glioblastoma é o astrocitoma congênito mais comum, apresentando-se como lesão volumosa e agressiva.

Tabela 1: Graduação dos Tumores Primários do Sistema Nervoso Central conforme a Organização Mundial de Saúde - 2021

Tumores astrocíticos difusos e oligodendrogliais	Grau
Astrocitoma, IDH mutado	II / III / IV
Astrocitoma difuso, com alteração MYB- ou MYBL1	I
Glioblastoma, IDH selvagem	IV
Glioma difuso hemisférico, H3 G34 mutado	IV
Glioma difuso da linha média, com alteração H3K27	IV
Oligodendroglioma, IDH mutado, 1p/19q codeletado	II / III
Outros tumores astrocíticos	Grau
Astrocitoma pilocítico	I
Xantoastrocitoma pleomórfico	II / III

Já em crianças, os mais comuns são o pilocítico, habitualmente encontrado na fossa posterior (cerebelo e placa tectal), junto ao terceiro ventrículo, hipotálamo e quiasma

óptico; e o subependimário de células gigantes, que aparece nos ventrículos laterais, junto ao forame interventricular, muitas vezes no contexto de esclerose tuberosa. Ambos classificados como grau I da OMS, costumeiramente são lesões localizadas, com crescimento lento e que, em geral, não demandam tratamento adjuvante pós-cirúrgico.

Em adultos, a localização preferencial se dá nos hemisférios cerebrais, com características macroscópicas já infiltrativas ao diagnóstico (24).

Os tumores abaixo pormenorizados seguem a classificação de 2016 da Organização Mundial de Saúde.

Astrocitoma pilocítico

Tumor cerebral primário mais comum da infância, com mais de 80% acometendo menores de 18 anos. Sintomas como náuseas, vômitos, cefaleia, ataxia e alterações visuais podem aparecer e vão se relacionar à localização da lesão e em decorrência do aumento da pressão intracraniana. Macroscopicamente, o astrocitoma pilocítico se apresenta como lesão bem delimitada, acinzentada, com tendência a formar cistos na fossa posterior. Já quando em topografia do quiasma, terceiro ventrículo e tecto mesencefálico, tendem a ser sólidos e expansivos (8,24).

Aspecto de imagem:

Na tomografia computadorizada, observam-se lesões sólido-císticas na fossa posterior, muitas vezes associadas à hidrocefalia compressiva ventricular; ou mesmo como lesões sólidas expansivas que determinam efeito de massa local. Quando localizados no tecto, podem expandir a placa colicular determinando obstrução aquedutal. Calcificações são raras e hemorragias são incomuns. A porção sólida mostrará intenso realce ao meio de contraste endovenoso.

Na RM, as porções císticas costumam se apresentar com discreto hipersinal em relação ao líquido tanto em T1 quanto em T2, com supressão incompleta do sinal em FLAIR. A porção sólida é iso/hipointensa em T1 e iso/hiperintensa em T2, não apresenta restrição à difusão e pode apresentar desde intenso realce a realce heterogêneo ao meio de contraste paramagnético.

A espectroscopia de prótons demonstrará aumento de colina, redução de NAA e pico de lactato, achado comumente observado em lesões de alta agressividade / malignas e contraditório em se considerando uma lesão grau I (9). No entanto, é muito comum detectar a presença de lactato no componente cístico de lesões tumorais.

A perfusão por ressonância magnética mostra baixo a moderado rCBV (volume sanguíneo cerebral relativo).

Astrocitoma difuso de baixo grau

Formados por astrócitos fibrilares, tendem a apresentar crescimento lento, apesar de possuírem uma propensão intrínseca à malignização e transformação em astrocitoma anaplásico e glioblastoma. A maioria terá localização hemisférica, em lobos frontais e temporais, sem predileção entre os mesmos. Alguns, ainda, localizam-se nos núcleos da base e nos tálamos. Cerca de um terço dos casos serão infratentoriais, correspondendo a 50% dos tumores do tronco encefálico em crianças, acometendo sobretudo a ponte (24).

Como apresentam crescimento lento, os astrocitomas difusos de baixo grau com surgimento no lobo frontal têm propensão de causar sintomas apenas quando já ocuparem grandes dimensões. No entanto, os de surgimento temporal podem ser diagnosticados com menores dimensões, visto a possibilidade de gerarem sintomas mais precocemente, como crises epilépticas.

Apesar de a recorrência após a ressecção cirúrgica ser algo comum, com evolução para tumores de mais alto grau, os pacientes que são submetidos a uma ressecção com margens amplas detêm melhores prognósticos.

Cerca de 40 a 75% dos astrocitomas difusos de baixo grau irá progredir para astrocitoma anaplásico ou glioblastomas (25).

Achados de imagem:

Tais neoplasias se apresentam como massas sólidas com margens mal definidas, geralmente hipodensas em relação à substância branca, e que não apresentam realce ao meio de contraste. Cerca de 20% dos casos podem apresentar calcificações. Hemorragias são raras. À RM, são lesões com efeito de massa local e com as seguintes características de sinal: hipointensos em T1 e hiperintensos em T2/FLAIR. Não apresentam realce ao meio de contraste paramagnético ou restrição à difusão e, nas sequências de susceptibilidade magnética, poderão apresentar áreas de marcado hipossinal, correspondentes a pequenos focos de calcificação caso presentes.

A espectroscopia de prótons costuma ser inespecífica, com aumento de colina, redução de NAA e aumento da relação mioinositol:creatina (9). Em geral, nos casos de astrocitomas de baixo grau, o pico de mioinositol é bem exuberante.

A perfusão por ressonância magnética costuma demonstrar baixo rCBV. Áreas de maior volume sanguíneo cerebral relativo podem corresponder a focos de transformação

maligna e, no seguimento desses tumores, a demonstração de regiões com aumento do rCBV é relevante.

Astrocitoma anaplásico

Tumor primário com alta taxa de replicação celular (Ki-67 variando de 5 a 15%), comumente único e raramente multifocal, porém com alto poder de infiltração do parênquima encefálico. Pode se originar de um astrocitoma de menor grau, como os astrocitomas difusos grau II, ou pode surgir já como lesão grau III (as chamadas lesões “*de novo*”). A maioria acomete a substância branca das regiões hemisféricas, muitas vezes envolvendo o tálamo, com margens mal delimitadas.

A maioria dessas neoplasias irá apresentar IDH-1 mutado, assim como os astrocitomas difusos de baixo grau.

Achados de imagem:

Na tomografia computadorizada, caracterizam-se por lesões hipodensas e mal delimitadas. Se origem em astrocitomas de baixo grau, podem apresentar calcificações. Normalmente não apresentam realce ao meio de contraste iodado e, quando o fazem, o realce é heterogêneo e irregular.

Na ressonância magnética, são tumores hipointensos em T1, hiperintensos em T2/FLAIR, sem restrição à difusão e com padrão de realce variável ao meio de contraste paramagnético. A presença do realce nesse subtipo tumoral pode indicar maior risco de recorrência local e pior prognóstico, sugerindo um comportamento mais agressivo. De modo já esperado, as regiões com comportamento mais agressivo demonstrarão um maior rCBV.

Espectroscopia de prótons inespecífica, com aumento de colina e redução de NAA, é observado. Em se comparando com astrocitomas difusos, os níveis de mioinositol são menores nos astrocitomas anaplásicos.

Em se tratando de astrocitomas difusos, sejam eles grau II ou III, o achado de IDH selvagem é incomum. Em situações em que se constate IDH selvagem, uma análise criteriosa deve ser instituída para se evitar erros diagnósticos. Deste modo, um astrocitoma difuso grau II, IDH selvagem, pode na realidade corresponder a um ganglioglioma – tumor neuroglial de baixo grau comumente associado a epilepsia em crianças e adolescentes (26). Do mesmo modo, um astrocitoma anaplásico, IDH selvagem, pode representar um glioblastoma IDH selvagem.

A presença de mutação IDH parece favorecer um melhor prognóstico, tanto em astrocitomas grau II quanto em grau III (17).

Glioblastoma

Neoplasia de origem astrocitária de mais alto grau, com origem primária (*de novo*) ou através de degeneração maligna de astrocitomas de menor grau (II ou III). Algumas síndromes genéticas conhecidas e bem estudadas predispõem o surgimento de glioblastomas, sendo elas a Síndrome de Li Fraumeni, Síndrome de Turcot e a Neurofibromatose tipo I.

Em se tratando de fatores genéticos, várias mutações foram codificadas nesses tumores. As mais comuns são mutações no IDH-1 e IDH-2, amplificação do EGFR e mutações no TP53. A maioria dos glioblastomas são IDH selvagem (cerca de 90%), correspondendo mais frequentemente a lesões primárias ou *de novo*, acometendo pacientes acima dos 55 anos. Já os glioblastomas secundários, que se originam de astrocitomas grau II ou III, comumente acometem pessoas 10 a 20 anos mais jovens, habitualmente IDH mutantes (17).

Dentre as principais características desses tumores, encontra-se o padrão de localização, que predomina na substância branca subcortical e periventricular profunda, com possível disseminação através de tratos compactos de substância branca, como o corpo caloso e o trato corticoespinal. Com menor frequência, também são encontrados nos núcleos da base e nos tálamos, e, em crianças, predominam na ponte.

Macroscopicamente, caracterizam-se por grandes lesões heterogêneas e com áreas de necrose, sobretudo em se tratando dos glioblastomas *de novo*. Astrocitomas graus II ou III de aspecto infiltrativo podem conter “ilhas” de desdiferenciação e degeneração maligna para glioblastoma, sendo então já classificados como grau IV da OMS. Considerando a tendência a disseminar por tratos de fibras de substância branca, pacientes com glioblastoma podem ser diagnosticados logo de início com lesões multifocais. Em alguns casos, essa multifocalidade pode ser fruto de tumores sincrônicos e de aparecimento independente entre si.

Os glioblastomas são classificados, segundo a Organização Mundial de Saúde, em IDH-selvagem (quando avaliados os códons 132 da IDH-1 e 172 da IDH-2) e IDH-mutados. Dentre os que apresentam IDH-selvagem, as seguintes mutações costumam ser observadas: mutações promotoras da transcriptase reversa da telomerase (aproximadamente 72%), amplificação do EGFR (40%), mutações no TP53 (27%), mutações no PTEN (25%), mutações na PI3K (25%), dentre outros. Já os glioblastomas IDH-mutados se desenvolvem a partir de gliomas de menor grau, acumulando mutações promotoras no TERT (26%), mutações no ATRX (71%) e mutações no TP53 (81%), dentre outros (25).

Achados de imagem:

À tomografia computadorizada, observa-se massa hipodensa, muitas vezes com centro necrótico/liquefeito, com borda variando de isodensa a hiperdensa, com limites mal definidos e contornos irregulares, determinando efeito de massa local e acentuado edema peritumoral. Porções sólidas mostrarão realce intenso e heterogêneo ao meio de contraste. Hemorragia tumoral é um achado frequente neste subtipo.

Já na ressonância magnética, a lesão se apresentará também com aspecto mal delimitado, com aumento da intensidade de sinal em T2/FLAIR de maneira heterogênea nas porções sólidas, e com edema vasogênico sobre o parênquima encefálico adjacente. A maioria não exibirá restrição à difusão. Podem ser caracterizados focos de hemorragia em diversos estágios de evolução, áreas de necrose central e *flow voids* em decorrência da acentuada neovascularização tumoral. Em sequências de susceptibilidade magnética, podem ser caracterizadas áreas com marcado hipossinal, representando focos hemorrágicos e/ou neovascularização. O padrão de realce costuma seguir uma distribuição anelar ou periférica irregular, com centro necrótico sem realce. Pequenos focos de realce nodulares ou irregulares representam extensão macroscópica do tumor ao parênquima adjacente, muitas vezes caracterizando lesões satélites.

A espectroscopia de prótons costuma exibir aumento de colina, redução dos picos de mioinositol e NAA, pico de lipídeos e lactato em 1,33 ppm. Em relação aos astrocitomas anaplásicos, os níveis de colina são menores no glioblastomas, tendo em vista que há aumento dos componentes de necrose e redução da celularidade.

A perfusão por ressonância magnética mostra elevado rCBV nas porções sólidas.

Por se tratarem de neoplasias altamente agressivas, é esperado que possa existir algum grau de disseminação do glioblastoma, que pode se dar através contiguidade pela substância branca, disseminação liquórica, “*drop*” metástases, disseminação ependimária e subependimária, invasão meníngea e erosão óssea (extremamente raro) e, também raramente, metástases hematogênicas em sítios à distância (como medula óssea, fígado, pulmão e linfonodos).

Abordando pontualmente tais padrões de disseminação, temos que:

- A disseminação por contiguidade através da substância branca pode se dar pelos tratos de substância compacta, como corpo caloso, fórnices, trato corticoespinal e comissura anterior, gerando metástases à distância, como tronco encefálico e medula espinal.
- Ao adentrar o espaço liquórico e circular conforme a dinâmica do fluxo liquórico, células neoplásicas podem revestir os nervos cranianos e as superfícies piaais,

caracterizando o que chamamos de “carcinomatose leptomeníngea”. Tal achado tem difícil diagnóstico diferencial por imagem com a meningite bacteriana, por exemplo.

- “*Drop*” metástases são lesões que se estendem ao canal vertebral, revestindo a medula e os nervos periféricos e podendo formar depósitos celulares focais (pequenas massas intradurais).
- A disseminação através do epêndima e região subependimária determina um padrão de realce nessas topografias, mais comumente nos ventrículos laterais. O diagnóstico diferencial com ventriculite piogênica pode ser desafiador através da imagem.

Além dos fatores acima mencionados, é essencial citar a ocorrência do fenômeno da pseudoprogessão nesses tumores de alto grau. Tal ocorrência se dá no contexto de um tumor previamente tratado com ressecção cirúrgica e tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia concomitantes (normalmente se utiliza a temozolamida) e que apresenta, logo nas primeiras semanas após o início do tratamento, um aumento volumétrico e/ou aumento das áreas de realce ao meio de contraste paramagnético. Tal fenômeno se deve a alterações celulares e metabólicas do tecido cerebral que, quando analisadas através da ressonância magnética, mimetizam uma progressão precoce do tumor. Em geral, o aumento da impregnação pelo meio de contraste está relacionado a uma alta carga tumoral, a falha de tratamento e a mau prognóstico. Por isso, a importância em se diferenciar tal entidade de uma progressão verdadeira, a fim de se programar uma abordagem terapêutica adequada.

A diferenciação entre progressão e pseudoprogessão é um desafio diagnóstico, muitas vezes sendo possível de ser realizada apenas retrospectivamente. O mapeamento do rCBV pode ser uma ferramenta que auxilia nessa avaliação, através da estimativa da microvascularização tecidual nas áreas de interesse. No entanto, não existe um instrumento que possa ser usado isoladamente e que permita uma distinção inequívoca dessas entidades.

A necrose por radioterapia também pode mimetizar uma progressão tumoral, no entanto costuma ter um curso mais tardio, em torno de três meses após o tratamento.

Neoplasias Gliais Não Astrocíticas

Dentre as neoplasias com características histológicas semelhantes aos oligodendroglíocitos, podemos citar os oligodendrogliomas e os oligodendrogliomas anaplásicos.

Oligodendroglioma

Tumores bem diferenciados e difusamente infiltrativos que, no momento do diagnóstico, apresentam-se com grandes dimensões devido ao seu crescimento indolente. Surgem predominantemente em topografia supratentorial e hemisférica, junto à transição entre as substâncias branca e cinzenta, sobretudo no lobo frontal. Apesar de os pacientes com esse diagnóstico apresentarem uma sobrevida global que chega a 10 anos, a recorrência local após a ressecção cirúrgica não é algo incomum.

Macroscopicamente, esses tumores determinam um efeito insuflativo giral e a disseminação pial é algo comum. Microscopicamente, destaca-se a vascularização proeminente destas lesões, muitas vezes chamada de “vascularização em tela de galinheiro”.

Achados na imagem:

Na tomografia computadorizada, se apresentam como massas comumente hipodensas, bem delimitadas, com realce variável ao meio de contraste, e que envolvem o córtex e a substância branca subcortical. O efeito insuflativo giral associado a remodelamento ósseo subjacente é um achado relativamente comum. Além disso, calcificações grosseiras são vistas em mais de 70% dos casos.

Na RM, apresentam-se como massas de margens bem definidas, hipointensas à substância branca em T1 e heterogeneamente hiperintensas em T2/FLAIR, sem determinar restrição à difusão. Calcificações vistas na tomografia são caracterizadas como áreas de marcado hipossinal nas sequências de susceptibilidade magnética.

À espectroscopia de prótons, demonstra-se redução do pico de NAA e aumento moderado do pico de colina, sem pico de lipídeos e lactato, achados típicos para este tipo de tumor.

À perfusão por ressonância magnética, costumam apresentar aumento do rCBV, inclusive os oligodendrogliomas de baixo grau, que são metabolicamente mais ativos e mais vascularizados que os astrocitomas de mesmo grau por exemplo. Esse aumento do volume sanguíneo cerebral relativo não está associado, portanto, a um maior grau tumoral.

Oligodendroglioma anaplásico

Classificado como neoplasia de grau III pela OMS, são tumores oligodendrogliais desdiferenciados e com comportamento maligno. Acometendo predominantemente pacientes na faixa etária dos 45 a 50 anos, são mais comumente diagnosticados nos lobos frontais,

seguido pelos lobos temporais. Os pacientes abrem o quadro clínico com cefaleia e/ou crises convulsivas.

A caracterização por imagem é semelhante aos oligodendogliomas grau II. No entanto, degenerações císticas, hemorragias e edema peritumoral são mais comuns nos anaplásicos.

À espectroscopia de prótons, destaca-se a relação colina:creatina, que quando maior que 2.33 é sugestiva deste subtipo.

A co-deleção 1p/19q é uma característica *sine qua non* para o diagnóstico tanto dos oligodendrogliomas quanto dos oligodendrogliomas anaplásicos, assim como a presença de alguma mutação na família do gene IDH (17).

Oligoastrocitoma

Antigamente considerado o glioma misto mais comum do SNC, podendo ser classificado como grau II ou grau III (anaplásico), desde a última atualização da classificação da OMS para tumores do SNC este diagnóstico é fortemente desencorajado. Isso se deve à dificuldade de definir suas características histológicas e grande discordância interobservador. Assim, ao se associar características genótípicas ao fenótipo histológico, notou-se ser possível determinar se a neoplasia era compatível com um astrocitoma ou com um oligodendroglioma.

São raros os casos em que tais lesões podem ser consideradas oligoastrocitomas verdadeiros, identificando-se populações celulares tumorais com características genéticas tanto de astrócitos (mutação no IDH, no gene ATRX e ausência de co-deleção 1p/19q) quanto de oligodendrócitos (mutação IDH, no gene ATRX selvagem e co-deleção 1p/19q).

Os oligoastrocitomas assim designados previamente à essa nova classificação são atualmente alocados na categoria “não especificados” - NOS, devendo ser utilizado apenas caso não seja possível realizar um teste molecular (17).

Demais considerações com base na literatura

Um estudo publicado em 2015 no *The New England Journal of Medicine* realizou análise molecular genômica de 293 amostras de tumores graus II ou III da OMS, com o intuito de determinar classes de doença que apresentassem comportamentos biológicos distintos e se essa classificação seria mais acurada se realizada com base em marcadores moleculares ao invés da histologia. Foram incluídos 100 astrocitomas, 77 oligoastrocitomas e

116 oligodendrogliomas. Como conclusão, observaram que a concomitância de mutação IDH e codeleção dos braços 1p/19q apresentaram desfechos clínicos mais favoráveis. A maioria dos tumores IDH selvagem apresentaram aberrações genéticas e comportamento agressivo semelhante ao de glioblastomas primários (27).

Tal fato também foi citado por Patel *et al.* no artigo publicado na revista *Clinical Cancer Research* em 2017 (4). Em uma análise retrospectiva de banco de dados do The Cancer Imaging Archive e do The Cancer Genome Atlas, os autores analisaram 125 imagens de ressonância magnética de gliomas difusos de baixo grau (II e III da OMS). As imagens foram avaliadas por dois neurorradiologistas independentes e a concordância interobservador foi calculada pelo coeficiente Kappa. A análise estatística objetivou verificar a correlação entre a presença de mismatch T2-FLAIR e a classificação molecular dos tumores. Dentre os 15 casos com mismatch T2-FLAIR (que incluíram três oligoastrocitomas, seis astrocitomas e seis oligodendrogliomas), todos foram classificados como IDH mutante, 1p-19q não codeletados ($p < 0,0001$). Este efeito obtido em sequências básicas de ressonância magnética apresentou, neste estudo, um valor preditivo positivo de 100% e um valor preditivo negativo de 54%. Os autores concluem que o mismatch T2-FLAIR se comportou como um marcador não invasivo para a classificação de gliomas IDH mutados, 1p19q não co-deletados. Visto que essa subclasse de tumores apresenta melhor prognóstico e comportamento biológico menos agressivo, essas informações seriam úteis na programação terapêutica e aconselhamento do paciente oncológico. Os autores ainda ressaltam que tais achados se beneficiariam de uma validação prospectiva (4).

Tumores metastáticos do SNC

Metástases no SNC são lesões secundárias que surgem a partir da migração de células tumorais originárias de neoplasias de órgãos à distância ou até mesmo de tumores cerebrais (como o glioblastoma), que irão infiltrar o tecido encefálico normal e se multiplicar, formando novas lesões neoplásicas. Tal fenômeno é mediado por receptores, proteínas de matriz celular, citocinas, fatores de crescimento tumoral associados a alterações genéticas estruturais (como ativação de proto-oncogenes ou inativação de genes supressores tumorais) que formam um microambiente propício ao desenvolvimento de um *cluster* celular tumoral.

A maioria das lesões metastáticas com origem em órgãos extracranianos se dá através da disseminação hematogênica, com predileção de implantação na transição entre as

substâncias branca e cinzenta e nas zonas de fronteira arterial. Isso se deve à redução da velocidade do fluxo sanguíneo nesses locais, permitindo que as células tenham tempo hábil para desenvolver mecanismos de adesão, quebra da barreira hematoencefálica e infiltração no tecido cerebral (28). Essas lesões são normalmente nodulares, com margens bem definidas e pouco infiltrativas, sendo que edema perilesional, efeito de massa e necrose são características variáveis. Em adultos, os tumores primários mais comuns que determinam metástase cerebral são, em ordem decrescente, o câncer de pulmão, mama, melanoma, carcinoma renal e colorretal.

Fisiopatologia da disseminação hematogênica

A barreira hematoencefálica é composta por células endoteliais, membranas basais do endotélio e dos astrócitos, pericitos e processos terminais dos astrócitos. Este conjunto de estruturas é responsável por proteger o sistema nervoso central de patógenos e substâncias tóxicas, sendo que apenas algumas moléculas conseguem transitar entre vasos e parênquima encefálico por difusão.

A maioria das células tumorais, após ultrapassarem a barreira hematoencefálica, morrem ou tornam-se quiescentes, sendo que a minoria irá se multiplicar e formar um tumor (28).

Alguns fatores favorecem a migração de células tumorais através da barreira hematoencefálica, como:

- Regulação de genes que codificam enzimas associadas a mitose e fatores de crescimento, como EGFR e COX2.
- Aumento da permeabilidade endotelial (pela produção de fator de crescimento endotelial vascular - VEGF) e destruição da matriz extracelular.
- Produção de proteases que permeabilizem a barreira hematoencefálica; dentre outros mecanismos ainda não muito bem compreendidos.

Após o processo de migração através da barreira hematoencefálica, as células ou clusters de células tumorais devem aderir ao endotélio para então iniciarem o processo de implantação no tecido cerebral. Apesar de ainda não muito bem esclarecido, tal processo parece estar relacionado a um aumento na produção de integrinas, que irão permitir adesão celular. Em um microambiente favorável, com células neuroinflamatórias e um parênquima encefálico normal, essas células se multiplicam, formando lesões metastáticas (28).

Outras vias de disseminação tumoral também ocorrem e são menos frequentes, sendo elas a via liquórica, vias perivasculares e perineurais e também por contiguidade.

Dentre as localizações, a maioria das lesões metastáticas são intraparenquimatosas, podendo também se apresentarem como lesões paquimeníngeas (durais), cranianas, ependimárias, oculares, pineais, dentre outras. Neste estudo, demos enfoque às lesões intraparenquimatosas.

No momento do diagnóstico, cerca de metade dos pacientes apresentará metástases únicas e outra metade terá mais de uma lesão. Raramente se apresentam como grandes massas hemisféricas e infiltrativas e, nesses casos, fazem diagnóstico diferencial com astrocitomas graus III ou IV, o que caracteriza a infiltração pseudogliomatosa.

Nos últimos anos, com o desenvolvimento de novas drogas antineoplásicas e tratamentos cada vez mais efetivos, tem-se notado um aumento global na sobrevida dos pacientes oncológicos. Nesse contexto, o número de diagnósticos de lesões metastáticas no SNC vem aumentando. Ou seja, quanto maior a sobrevida global, maior a probabilidade de as células tumorais desenvolverem mecanismos que as permitam ultrapassar a barreira hematoencefálica e se infiltrar no parênquima encefálico. No entanto, quando essa infiltração se estabelece, reduz-se consideravelmente a qualidade de vida e a sobrevida do paciente. Estima-se que cerca de 20% dos pacientes com câncer irá desenvolver metástase no SNC (28). Apesar desta estimativa, não há indicação de exames de rastreamento de rotina para portadores de tumores sólidos assintomáticos do ponto de vista neurológico.

Acredita-se que o subtipo molecular do tumor primário possa influenciar na probabilidade de metastatização ao cérebro. Dentre eles, cita-se uma maior incidência de acometimento secundário cerebral em pacientes portadoras de câncer de mama triplo-negativo ou HER-2 positivo em comparação com aquelas que apenas expressam receptor hormonal para estrógeno e progesterona nas células tumorais, especialmente em mulheres acima de 35 anos. Outro seria câncer pulmonar não pequenas células com ALK positivo (28). Além disso, quanto mais avançado o tumor primário no momento do diagnóstico, maiores as chances de apresentar metástase cerebral.

Quanto aos aspectos de imagem, tem-se que as lesões parenquimatosas costumam ser isodensas ou hipodensas em relação à substância cinzenta, com realce ao meio de contraste endovenoso. O padrão de realce pode variar desde uma impregnação difusa, quanto a um realce nodular ou anelar. Calcificações são raras, sobretudo em lesões ainda não tratadas.

Muitas vezes, o paciente abre o quadro clínico com déficits neurológicos focais, o que irá motivar a realização de um exame de imagem do crânio. Não é raro encontrar hemorragia intratumoral aguda levando a um déficit neurológico súbito.

À RM, tumores secundários costumam apresentar hipo ou isossinal em T1, exceto por lesões metastáticas de melanoma, que terão um hipersinal em T1 em decorrência da melanina intratumoral. Tumores com hemorragia também podem apresentar hipersinal em T1. Já a intensidade de sinal nas sequências T2/FLAIR irá variar de acordo com a celularidade, origem tumoral, presença de resíduos hemorrágicos (a depender do grau de degradação de hemoglobina) e da presença de edema vasogênico peritumoral. Nesse contexto, temos que lesões com alta celularidade costumam se apresentar hipointensas em T2, enquanto que lesões císticas ou com áreas de necrose costumam ter áreas de hipersinal.

Sequências de susceptibilidade magnética irão demonstrar marcado hipossinal em áreas com alta concentração de íons metálicos, como o ferro. Assim, lesões ricas em melanina com áreas de hemorragia demonstrarão artefatos de susceptibilidade magnética.

As lesões apresentam padrões de realce variado ao meio de contraste paramagnético. Realce principalmente periférico e hipocaptação central (pela necrose) é frequentemente observado. Algumas apresentam restrição à difusão das moléculas de água, como metástases de carcinoma de pequenas células pulmonar, e outras não apresentarão restrição, em particular lesões mais bem diferenciadas.

A perfusão por ressonância magnética pode auxiliar na diferenciação entre tumores primários de alto grau e lesões metastáticas, porém não é consensual.

A espectroscopia de prótons demonstra pico de lipídeos e lactato, porém tal achado isoladamente é inespecífico e pode ser visto tanto em neoplasias gliais de alto grau ou metástases, assim como em processos inflamatórios com muita necrose. Lesões tumorais costumam apresentar elevação da colina e aumento da relação colina/creatina. Redução de NAA e da relação NAA/creatina também costuma ser observado.

2. OBJETIVOS

Utilizando uma ferramenta previamente validada para análise do perfil bioquímico/metabólico in vivo de tecidos do SNC e com base em dados de literatura científica que versam sobre neoplasias e seus metabólitos, objetivamos verificar qual a acurácia da ¹H-ERM na diferenciação entre tumores primários e metástases do SNC.

Nossa premissa partiu da necessidade de diferenciação precoce e acurada entre os mais diversos tipos de neoplasias, visto que isso determina a abordagem terapêutica no paciente oncológico e, muitas vezes, ambas têm aspecto de imagem indistinguível nas sequências de RM convencionais (T1, T1 pós contraste, T2 e FLAIR). Quando a suspeita inicial é de que se trate de uma lesão metastática, uma extensa investigação (com métodos de imagem e/ou outros exames como colonoscopia, endoscopia) de um possível tumor primário é realizada.

Com o produto da pesquisa, futuramente, almejamos delinear protocolos institucionais que estabeleçam quais as técnicas de aquisição de imagens por ressonância magnética são necessárias na avaliação de tumores do SNC, a fim de se obter informações úteis para a tomada de decisões clínico-cirúrgicas oncológicas através de uma ferramenta não invasiva.

3. METODOLOGIA

Pacientes

Através de uma análise consecutiva e retrospectiva dos livros de registro de exames do setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, foram pré-selecionados 103 pacientes que posteriormente tiveram diagnóstico anatomopatológico confirmatório para tumor primário ou metástase do sistema nervoso central e que realizaram ressonância magnética com a sequência avançada de espectroscopia de prótons de hidrogênio. As análises histopatológicas e imunohistoquímicas dos tumores foram realizadas pelo setor de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp e tais dados foram obtidos através de análise do prontuário dos pacientes. Outras informações, como tratamentos prévios à realização da ressonância magnética, também foram coletadas dos prontuários.

Crítérios de Inclusão e Exclusão

Crítérios de inclusão: imagens que apresentassem lesão cerebral expansiva, antes de submetida a biópsia ou abordagem terapêutica cirúrgica e que, quando correlacionada com estudo anatomopatológico realizado posteriormente à data da $^1\text{H-ERM}$, fosse confirmado neoplasia primária ou metastática em pacientes adultos. Dentre as lesões primárias, foram analisadas apenas as imagens de pacientes virgens de tratamento ou que tenham recebido dexametasona como tratamento clínico inicial, a fim de evitar vieses relacionados a permeabilidade capilar, quebra de barreira hematoencefálica ou alteração metabólico-bioquímica da lesão.

Crítérios de exclusão: pacientes já submetidos a algum tratamento oncológico da lesão no sistema nervoso central; imagens que não se correlacionaram com diagnósticos anatomopatológicos definitivos para neoplasia; imagens que configuraram *rescaling* ou que não proporcionaram o desenho de uma curva confiável dos picos de metabólitos, seja por posicionamento do *voxel* em áreas necróticas da lesão ou áreas muito próximas à calota craniana.

Imagens convencionais de ressonância magnética e espectroscopia de prótons

O processo de aquisição das imagens em sequências convencionais e avançadas da ressonância magnética foi protocolar, com monitoramento do médico do setor, que se assegurou do melhor posicionamento do *voxel* dentro da região de interesse a ser estudada. Tal procedimento seguiu os mesmos padrões no período em que os exames foram realizados, o que evitou possíveis divergências entre o método de aquisição das curvas.

Os protocolos de imagem foram realizados em aparelhos operando em campo magnético de 1,5 Tesla ou 3 Tesla, com aquisições nos planos axial, sagital e coronal, com os seguintes parâmetros:

- Imagens sagitais pesadas em T1 spin echo com espessura de 6mm, ângulo de inclinação de 180°, TR/TE = 550/10 ms, matriz de 200x350 e field of view (FOV) de 25x25 cm.
- Imagens axiais pesadas em T1 spin echo (TR/TE = 540 /12), T2 duplo echo, spin echo (TR/TE = 4800 /128-16), FLAIR (TR/TI (tempo de inversão)/TE = 10099 /2550 /90), ângulo de inclinação zero nos ouvidos internos, com demais especificações iguais às do primeiro item.
- A administração do contraste paramagnético (gadolínio – gadopentetato de dimeglumina) só foi realizada em nosso serviço conforme a prévia avaliação clínica do paciente, sendo contraindicada em casos de função renal comprometida, por exemplo. A dose habitual utilizada é de 0.1 ml/kg.

As sequências avançadas em RM foram realizadas após o protocolo convencional supracitado. Os parâmetros da espectroscopia se deram todos na fase pós-contraste, usando a sequência T1 Gd+, onde se posicionou um único *voxel* (região de interesse de 2 a 8 cm³) com a técnica de espectroscopia espacialmente localizada (PRESS), caracterizada por TR 2000 ms, TE curto (variando entre 30 e 40 ms) e tempo de varredura de cerca de 2 min e 33 s.

Avaliação dos dados da espectroscopia de prótons de hidrogênio

Obtivemos espectros quantificados automaticamente pelo software Philips MRI. Em seguida, analisamos as intensidades de sinal das razões Cho/Cr e NAA/Cr, considerando-se todos os compostos contendo colina (Cho), NAA total, creatina e fosfocreatina (Cr) medidos na área de realce do tumor. A quantificação relativa dos metabólitos tem a vantagem

de minimizar os efeitos do volume parcial (29). Também torna mais viável comparações entre diferentes estudos. Optamos por usar a quantificação automática do console Philips MRS por estar prontamente disponível para um radiologista em qualquer centro de ressonância magnética, proporcionando o uso prático dos dados.

A qualidade dos dados foi analisada por inspeção visual, objetivando identificar artefatos, distorções de curvas espectroscópicas e distúrbios da relação sinal-ruído que pudessem inviabilizar os dados quantitativos. Os resultados foram obtidos após pós-processamento automático, pois nosso objetivo era fornecer informações de prontidão para análise do radiologista na prática diária.

No entanto, para verificar a confiabilidade e a replicação dos resultados da predição, também processamos alguns espectros adquiridos na varredura 3.0T com o software LCModel (versão 6.3B), uma ferramenta operador não dependente, útil para ajuste in vivo de ^1H -MRS (30). Aqui, aceitamos a estimativa de NAA/Cr com valores de quantificação diferente de zero (31) ou falha de quantificação. O limite inferior médio de Cramér-Rao foi de 33%, dentro dos limites definidos por análise multicêntrica e de múltiplos fornecedores (32).

Variáveis qualitativas

Considerando o fato de que outras variáveis poderiam interferir no desenvolvimento de um modelo desenhado para diferenciar um tumor primário de um secundário, também analisamos informações que poderiam estar associadas a mudanças nas proporções de metabólitos. Eles foram idade no momento da aquisição da imagem, sexo, padrão de realce e localização da lesão, presença de artefatos de susceptibilidade magnética dentro do tumor, o campo magnético do aparelho de RM utilizado para aquisição de imagens e o diagnóstico histológico final da neoplasia.

O padrão de realce e a presença de artefatos de susceptibilidade magnética foram avaliados subjetivamente na sequência pós-contraste ponderada em T1 e na sequência de gradiente eco, respectivamente. A localização do tumor foi baseada em seu centro geométrico no parênquima cerebral.

Análise Estatística

Para a análise estatística, utilizou-se o software R na versão 4.0.3 (R Core Team, 2020). Tal análise foi realizada por Consultores do curso de Estatística do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica da Unicamp.

Com relação à análise descritiva, utilizou-se diagramas de caixas (*boxplots*) e gráficos de pontos para verificar e comparar a distribuição dos dados. O grau de associação entre algumas variáveis foi calculado através do coeficiente de correlação de Pearson. Nesse teste, o valor varia de -1 a +1. Quanto mais próximo de +1 ou -1, mais forte esta correlação, sendo que valores positivos indicam uma relação linear positiva (quando o valor de uma variável aumenta, o da outra também aumenta) e valores negativos indicam correlação negativa ou inversa (quando o valor de uma variável aumenta, o da outra diminui). O resultado “zero” significa rejeição da hipótese nula, ou seja, ausência de correlação entre as variáveis.

Como o objetivo do estudo foi tentar prever a natureza do tumor (primária ou metastática), com base na variação das razões de metabólitos e com base nas características das demais variáveis coletadas, optou-se por desenvolver um modelo de regressão logística que abrangesse tais variáveis para a análise inferencial.

Para que este modelo seja efetivo, é necessário que haja mínima ou nenhuma multicolinearidade entre as variáveis independentes, ou seja, elas não devem apresentar correlação significativa entre si. Além disso, as variáveis independentes devem estar linearmente relacionadas ao logaritmo das probabilidades, a variável dependente deve ser binária, as observações devem ser independentes umas das outras e é aconselhável que o tamanho da amostra seja grande o suficiente para se fazer previsões.

A variável dependente Y (natureza do tumor) é binária e categórica e as variáveis independentes inicialmente consideradas foram sexo, idade, padrão de realce, presença de artefatos de susceptibilidade magnética, localização da lesão, máquina utilizada na aquisição de imagens (variáveis categóricas) e as relações entre os metabólitos NAA/Cr e Cho/Cr (variáveis contínuas).

O modelo utilizado resumiu-se a:

$$\log\left(\frac{\pi(x_i)}{1-\pi(x_i)}\right) = \beta_0 + \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}$$

Para se interpretar os indicadores de um modelo de regressão logística, compara-se a probabilidade de sucesso com a probabilidade de fracasso através da função de razão de

chances (odds ratio). Assim, temos a fórmula da razão de chances ao se considerar uma única covariável x contínua:

$$g(x) = \frac{\pi(x)}{1-\pi(x)} = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_i)$$

Diferentemente de outros modelos, a regressão logística não requer relação linear entre as variáveis dependentes e independentes, os erros não precisam ser normalmente distribuídos e a homocedasticidade não é necessária, ou seja, os erros não precisam apresentar uma variância comum.

Foi aplicado o Teste de Razão de Verossimilhança para realizar a comparação entre o modelo com outro com menor quantidade de parâmetros, sendo a hipótese nula favorável ao uso do modelo reduzido e a hipótese alternativa favorável ao modelo completo. Em seguida, foi escolhido aquele que demonstrou um melhor ajuste dos dados, o que no caso do estudo atual foi o modelo reduzido.

A qualidade de predição do modelo foi avaliada pelo gráfico da curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Neste tipo de gráfico é possível visualizar as taxas de sensibilidade (eixo Y) e 1-especificidade (eixo X) para cada ponto de corte. É necessário verificar qual o melhor ponto de corte que irá determinar se abaixo ou acima deste valor a observação será classificada como tumor primário ou secundário, com o intuito de se obter do modelo o melhor poder de predição. Quanto melhor a qualidade de previsão, menor será o valor do eixo X e maior o valor do eixo Y, com sensibilidade e especificidade aproximando-se de 1 ou 100%.

A área sob a curva ROC (Area Under the Curve – AUC), reflete a performance do modelo sob todos os pontos de corte possíveis, variando de 0 a 1. Quanto maior a AUC, maior a capacidade preditiva do modelo.

Outra forma de avaliar a qualidade do modelo é pela matriz de confusão, que confronta a frequência de acertos das previsões com os verdadeiros valores das observações. Ela permite observar quantos acertos e quantos erros de previsão o modelo apresentou. Junto dela, é possível adquirir os valores de acurácia (taxa de acertos), sensibilidade (capacidade de acertar os tumores primários corretamente) e especificidade (capacidade de acertar os tumores metastáticos corretamente).

Lançou-se mão também do Coeficiente Kappa Fleiss, para verificar a associação entre duas variáveis contínuas através de uma medida-resumo. A tabela 2 descreve a convenção de faixas para essa medida.

Tabela 2: Interpretação do Coeficiente Kappa conforme sua magnitude.

Kappa	Interpretação
< 0	Ausência de concordância
0 – 0,19	Concordância pobre
0,2 – 0,39	Concordância leve
0,4 – 0,59	Concordância moderada
0,6 – 0,79	Concordância substantiva
0,8 – 1,0	Concordância quase perfeita

Aspectos Éticos

A pesquisa consistiu em um estudo retrospectivo, com análise comparativa de exames de ressonância magnética de pacientes com lesões tumorais do SNC, com confirmação patológica, atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Cada paciente foi categorizado numericamente, não havendo qualquer identificação do mesmo, de forma a assegurar a confidencialidade do material. Somente o orientador e o pesquisador tiveram acesso aos dados pessoais dos pacientes e todas as suas informações clínicas.

Em conformidade com estes fatores, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Tal dispensa se baseou nos seguintes critérios: 1. Levantamento retrospectivo de dados em prontuários e análise de imagens do arquivo de imagens do setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente; 2. Não há riscos físicos e/ou biológicos para o paciente uma vez que o estudo é meramente observacional; 3. População de estudo eventualmente sem seguimento na instituição no presente (pacientes falecidos, haja vista que o objeto de análise são imagens de pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna); 4. A confidencialidade da identificação pessoal dos pacientes é garantida pelo pesquisador principal e pelas técnicas de levantamento e guarda dos dados: os pacientes serão identificados apenas através de números de registro que servem apenas para validar a individualidade da informação.

O projeto foi registrado e aprovado no CEP-UNICAMP sob o número CAAE: 20496619.0.0000.5404. A documentação referente ao projeto é mantida em sigilo e em local seguro.

4. RESULTADOS

Foram previamente selecionados 103 pacientes, sendo 42 removidos da análise estatística por apresentarem algum dos critérios de exclusão. A qualidade dos dados foi avaliada por meio de inspeção visual, que visou identificar a presença de artefatos, distorções ou alteração da relação sinal/ruído que pudessem invalidar os valores quantitativos obtidos. Tal fato, muitas vezes, esteve relacionado à presença de grandes áreas necróticas na lesão-alvo e proximidade da calota craniana.

A amostragem final contou com 61 conjunto de imagens (30 relacionadas a tumores primários e 31 relacionadas a tumores secundários), dentre as quais foram avaliadas 16 variáveis.

Variáveis Analisadas

1. Tipo de Tumor: primário ou secundário;
2. Sexo: feminino ou masculino;
3. Idade: Idade do paciente na data do diagnóstico por imagem;
4. Máquina: Máquina de 1,5 Tesla ou Máquina de 3,0 Tesla;
5. Padrão de realce: Variável categórica que assumiu quatro possíveis valores: anelar, heterogêneo e irregular, homogêneo ou não significativo;
6. Artefatos de Susceptibilidade Magnética: presentes ou ausentes;
7. Localização da lesão: Variável categórica que assume a localização onde o tumor foi diagnosticado;
8. Relação NAA/Cr: Variável contínua que assume a razão dos metabólitos N-acetil-aspartato (NAA) e creatina (Cr). A razão foi obtida pelo software com precisão de duas casas decimais;
9. Relação Cho/Cr: Variável contínua que assume a razão dos metabólitos colina (Cho) e creatina. A razão foi obtida pelo software com precisão de duas casas decimais.

Análise descritiva

A Tabela 3 e a Tabela 4 descrevem, respectivamente, a frequência das distribuições de 30 pacientes com neoplasia primária do sistema nervoso central de acordo com características demográficas, histopatológicas e classificação da OMS, e a frequência das distribuições de 31 pacientes com neoplasia secundária do sistema nervoso central de acordo com características demográficas, sítio primário e subtipo histológico.

Tabela 3: Frequência das distribuições de 30 pacientes com neoplasia primária do sistema nervoso central de acordo com características demográficas, histopatológicas e classificação da OMS.

Sexo		Total
Feminino		15
Masculino		15
Histopatologia	Grau (OMS)	Total
Astrocitoma pilocítico	I	1
Astrocitoma difuso	II	5
Astrocitoma anaplásio	III	5
Glioblastoma	IV	16
Oligodendroglioma	II	1
Oligodendroglioma anaplásico	III	1
Oligoastrocitoma anaplásico - NOS	III	1

Tabela 4: Frequência das distribuições de 31 pacientes com neoplasia secundária do sistema nervoso central de acordo com características demográficas, sítio primário e subtipo histológico.

Sexo		Total
Feminino		19
Masculino		12
Sítio primário	Subtipo histológico	Total
Mama	Adenocarcinoma	8
	Carcinoma de pequenas e grandes células	1
Pulmão	Adenocarcinoma	4
	Carcinoma neuroendócrino de pequenas células	3
	Carcinoma espinocelular	2
Melanoma	Melanoma	1
Transição esofagogástrica	Adenocarcinoma	2
Cólon	Adenocarcinoma	2
Reto	Adenocarcinoma	2
Rins	Carcinoma renal de células claras	1
Outros*	-	5

*Adenocarcinoma de árvore biliopancreática, Carcinoma renal convencional subtipo sarcomatoide, carcinoma espinocelular de colo uterino, carcinoma de sítio primário desconhecido.

Nota-se que a amostra foi balanceada com relação ao tipo de tumor (primário e secundário). A amostra foi equivalente com relação ao sexo dentre os tumores primários e, para os tumores secundários, 61% dos pacientes eram do sexo feminino e 39% do sexo masculino. Dentre os tumores primários, a maioria das lesões (N=16) foi classificada como glioblastoma (8 mulheres e 8 homens). Já dentre os metastáticos, prevaleceram como sítios primários a mama (N=9) e o pulmão (6 homens e 3 mulheres), o que vai ao encontro de dados de literatura já bem estabelecidos. Entre as neoplasias primárias, apenas três apresentaram linhagem oligodendroglial, configurando uma limitação do estudo.

Utilizando-se da ferramenta de diagrama de caixas, foi possível verificar a relação entre as razões NAA/Cr e Cho/Cr e o sexo dos pacientes. A mediana entre as variáveis foi muito próxima quando se analisou a relação NAA/Cr e os sexos. Entretanto, notou-se uma

maior variabilidade interquartílica em se tratando da relação entre o sexo feminino e a razão Cho/Cr.

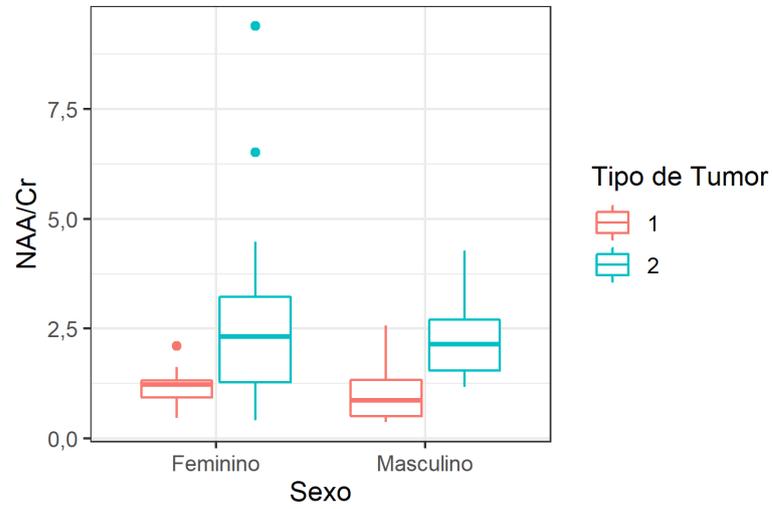


Figura 1: Boxplot da razão NAA/Cr separado por tipo de tumor e sexo.

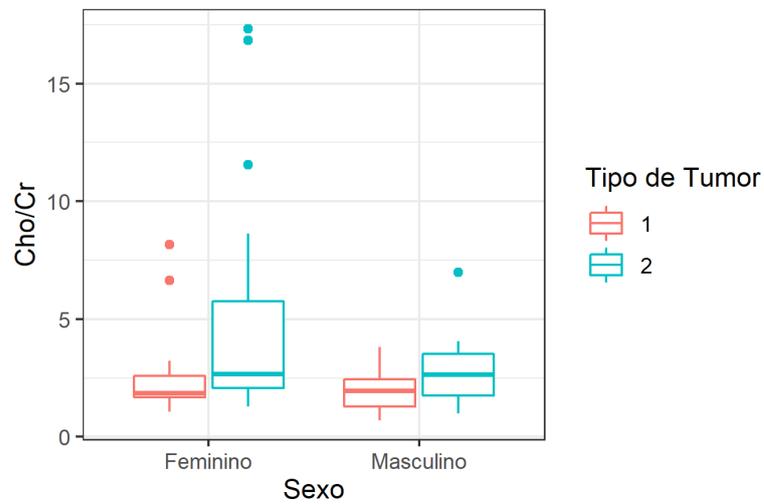


Figura 2: Boxplot da razão Cho/Cr separado por tipo de tumor e sexo.

A tabela 5 demonstra as medidas das médias e medianas para as relações entre NAA/Cr e Cho/Cr. Correlacionando tais dados com os boxplots, observa-se que, na amostra estudada, as razões Cho/Cr e NAA/Cr foram menores para os tumores primários.

Tabela 5: Medidas da média e mediana das variáveis NAA/Cr e Cho/Cr para 61 pacientes com tumores do sistema nervoso central.

	NAA/Cr		Cho/Cr	
	Média (\pm DP)	Mediana	Média (\pm DP)	Mediana
Tumores Primários	1,10 (\pm 0,56)	0,97	2,27 (\pm 1,58)	1,95
Tumores Secundários	2,52 (\pm 1,81)	2,19	4,26 (\pm 4,13)	2,64

A razão Cho/Cr apresentou menor variabilidade nos tumores primários, resultando em uma menor distância interquartílica nesse grupo se comparado às medidas obtidas para os tumores secundários, que apresentaram 3 observações muito discrepantes da média, com valores acima de 10. A relação NAA/Cr manteve a mesma tendência, sendo que a distância interquartílica também foi menor para os tumores primários e houve 2 observações discrepantes no grupo de tumores secundários, ambas com valores acima de 5.

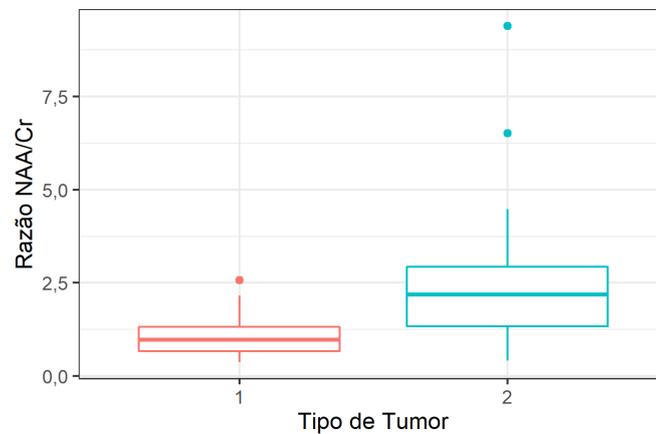


Figura 3: Boxplot da razão NAA/Cr para cada tipo de tumor.

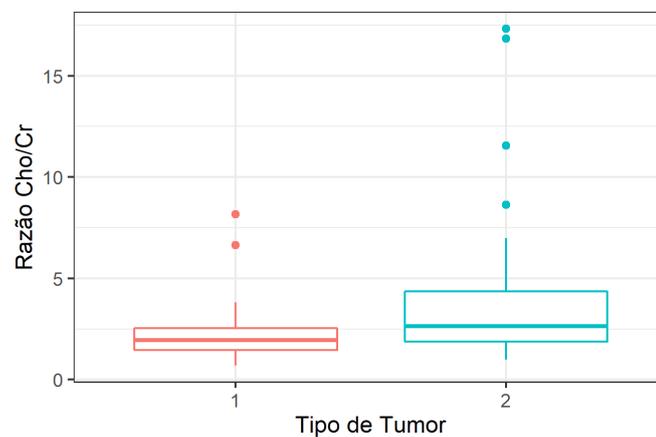


Figura 4: Boxplot da razão Cho/Cr para cada tipo de tumor.

O gráfico de dispersão permite uma análise visual e conjunta dos resultados acima descritos. Não há uma separação clara entre as relações NAA/Cr e Cho/Cr e o tipo de tumor, no entanto, a disposição dos pontos sugere a existência de uma alta correlação entre as razões dos metabólitos. Tal fato é corroborado pela correlação de Pearson, que é igual a 0,6066.

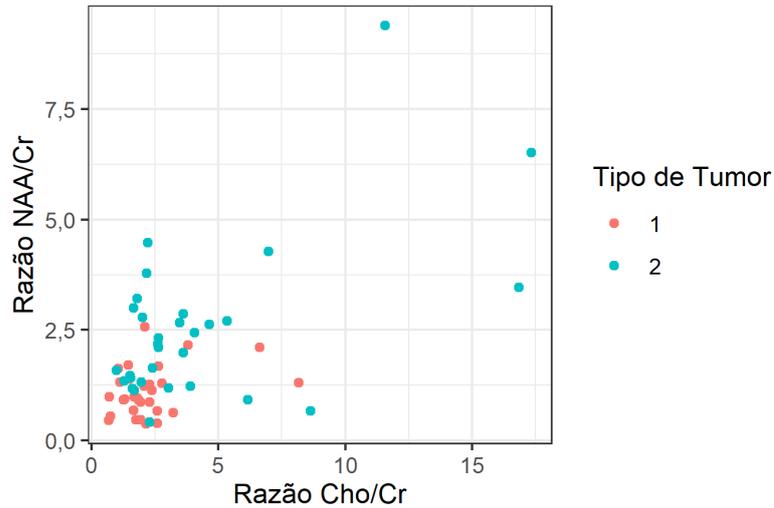
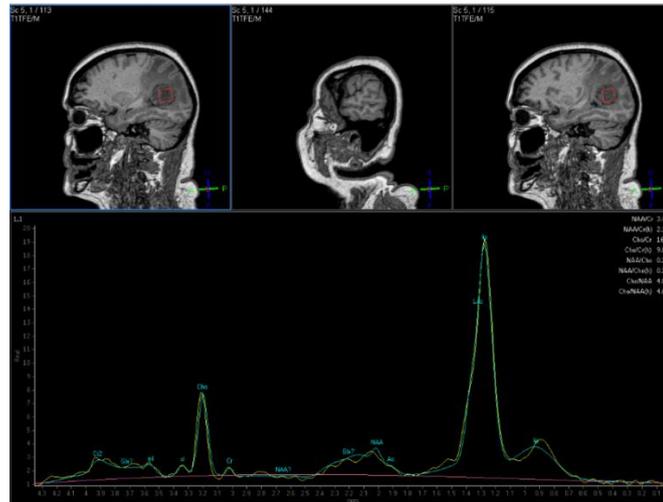


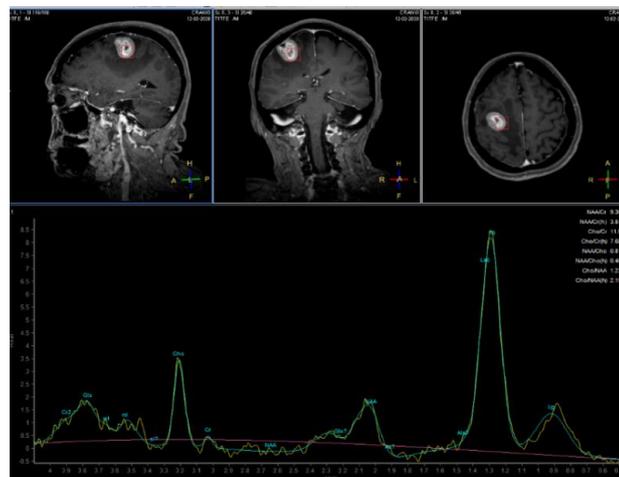
Figura 5: Gráfico de pontos das razões Cho/Cr e NAA/Cr para cada tipo de tumor.

A análise pontual das curvas de metabólitos que apresentaram pontos muito discrepantes da média permitiu inferir que tais achados se deveram a fatores como proximidade com a calota craniana, presença de necrose intratumoral e neoangiogênese/hemorragia intratumoral determinando artefatos de susceptibilidade magnética.

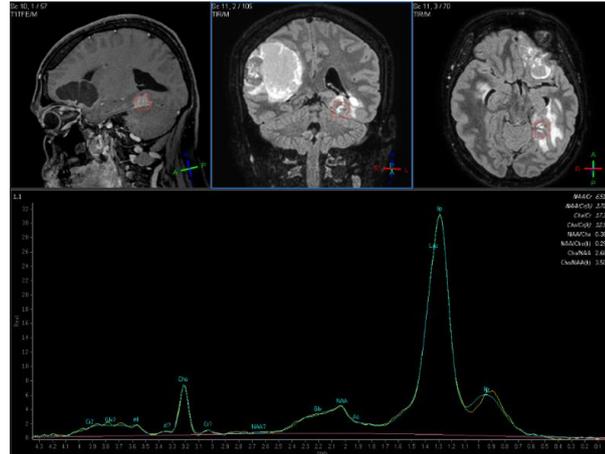
As curvas dos metabólitos das observações discrepantes estão representadas abaixo, com suas respectivas análises individuais e particularidades.



Curva 1: Adenocarcinoma de árvore biliarpancreática em paciente de 80 anos. O *voxel* foi posicionado em uma região da lesão que apresentava focos necróticos, com grande pico de lipídeos e lactato, além de artefatos de susceptibilidade magnética.



Curva 2: Carcinoma de sítio primário desconhecido em paciente de 68 anos. O *voxel* foi posicionado próximo da calota craniana, há artefatos de susceptibilidade magnética intralésionais.



Curva 3: Adenocarcinoma de mama diagnosticado em 2014, com receptores de estrogênio e progesterona positivos e HER-2 positivo. Recidiva em SNC em 2020, revelando receptores de estrogênio e progesterona negativos, receptor de andrógeno fortemente positivo e HER-2 positivo. O *voxel* foi posicionado em uma região da lesão que apresentava focos necróticos e artefatos de susceptibilidade magnética, determinando uma leitura pouco confiável com relação aos valores das razões dos metabólitos.

Com relação à idade ao diagnóstico, o histograma abaixo demonstra que a maior parte dos indivíduos se encontrava na faixa etária entre 40 e 60 anos.

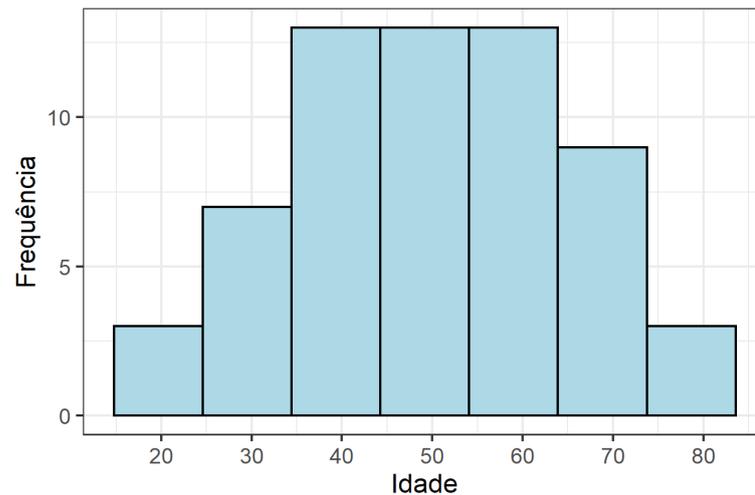


Figura 6: Histograma de idades.

O gráfico de linhas abaixo demonstra que não há grande variabilidade entre as médias das relações NAA/Cr e Cho/Cr e as idades na população total estudada, a não ser em 40 e 80 anos.

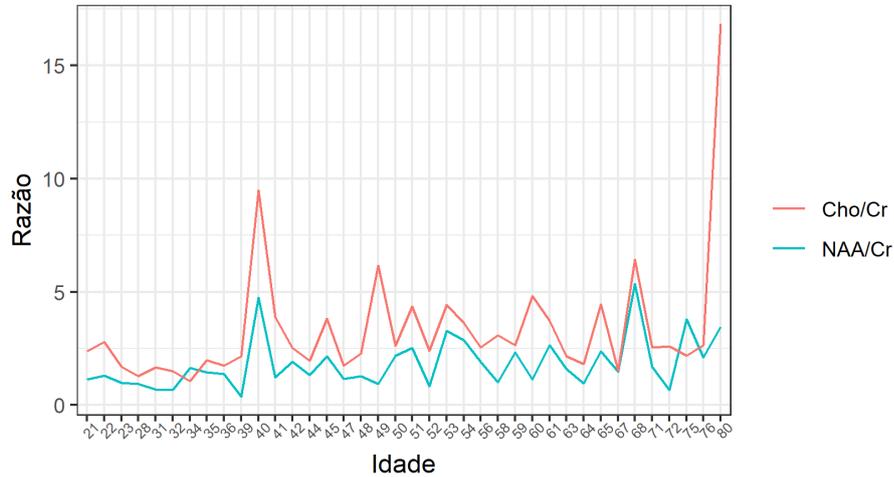


Figura 7: Gráfico de linhas das médias das razões Cho/Cr e NAA/Cr em relação às idades.

Ao analisar o comportamento das médias das relações dos metabólitos estratificadas por tipo de tumor, conclui-se que os pontos discrepantes nas idades de 40 e 80 anos se devem aos valores obtidos em tumores secundários. Além disso, nota-se ainda que os indivíduos mais jovens da amostra pertencem ao grupo dos tumores primários.

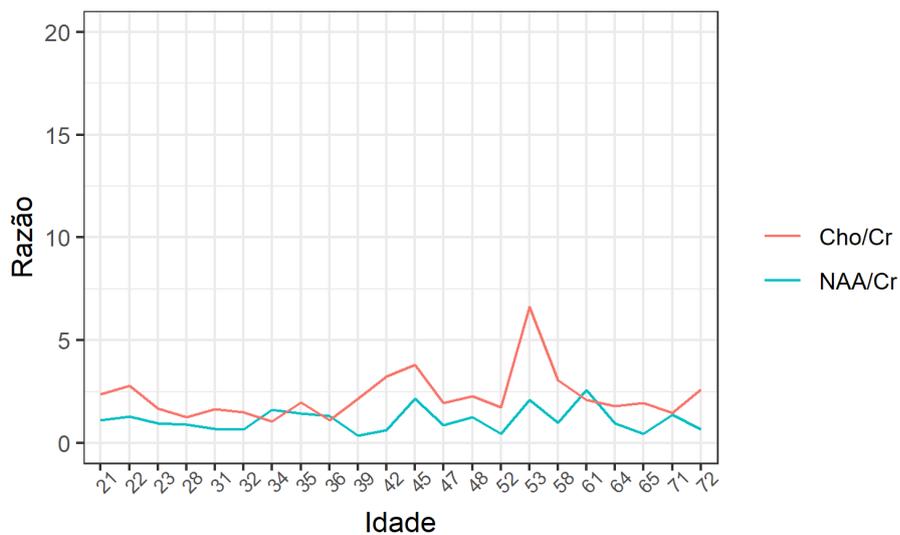


Figura 8: Gráfico de linhas das médias das razões Cho/Cr e NAA/Cr em relação às idades em tumor primário.

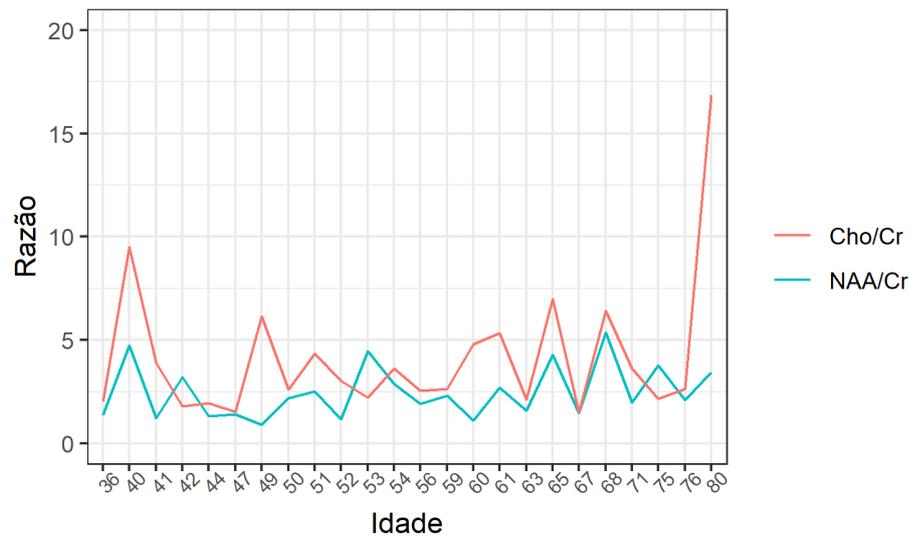


Figura 9: Gráfico de linhas das médias das razões Cho/Cr e NAA/Cr em relação às idades em tumores secundários.

Com relação à localização, mais da metade dos tumores estava no lobo frontal. A frequência das distribuições para cada tipo de tumor quanto a sua localização encontra-se descrita na tabela 6.

Tabela 6: Frequência das distribuições para cada tipo de tumor em cada localização.

Localização	Tumores primários	Tumores secundários	Total
Cerebelo	0	6	6
Frontal	20	14	34
Parietal	3	7	10
Tálamo	1	0	1
Temporal	4	2	6
Occipital	0	1	1
Dura-máter	0	1	1
Ínsula	2	0	2

Correlacionando as variáveis NAA/Cr e Cho/Cr com o local das lesões através da análise visual com o gráfico de pontos, observa-se que não há uma separação muito clara entre essas razões.

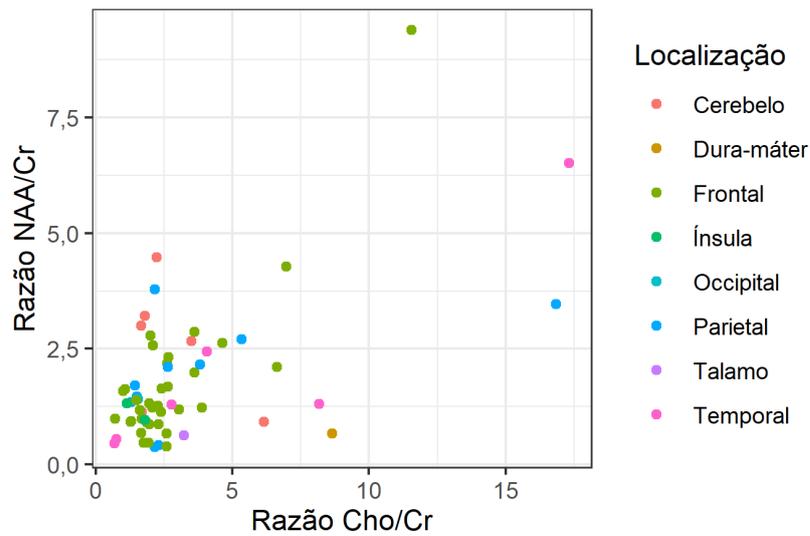


Figura 10: Gráfico de pontos das razões Cho/Cr e NAA/Cr para cada localização.

Ao colocar os dados acima em *boxplots*, agrupando-se as localizações em *frontal* *x* *outros*, observa-se que a razão NAA/Cr tem um comportamento semelhante para os dois grupos, com valores de medianas, primeiro e terceiro quartis muito próximos. Para a razão Cho/Cr, as medianas entre os dois grupos também são próximas, no entanto há uma menor distância interquartílica para os tumores da região frontal. Isso apenas reflete uma menor variabilidade dessa razão para os tumores nessa região.

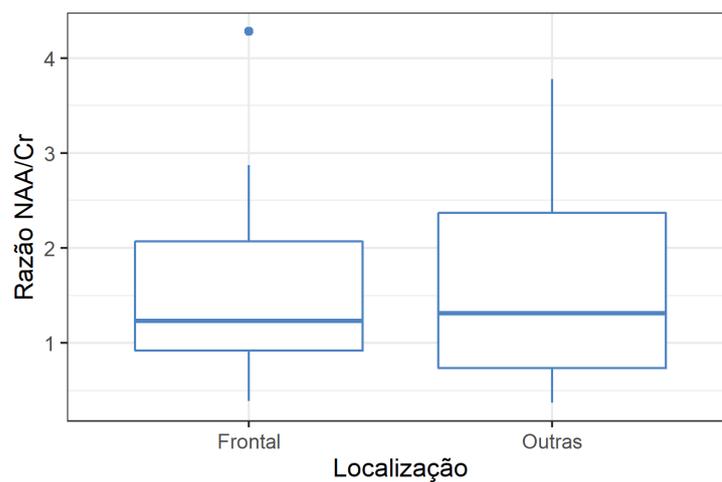


Figura 11: Boxplot da razão Cho/Cr para cada grupo de localização.

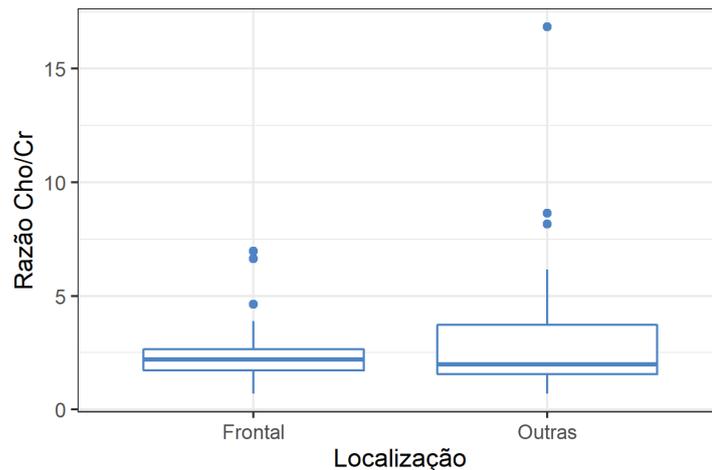


Figura 12: Boxplot da razão Cho/Cr para cada grupo de localização.

Ao se considerar a variável “Artefatos de susceptibilidade magnética”, obtidos através de análise subjetiva dos tumores nas sequências SWI ou T2* das imagens de ressonância magnética, observou-se que apenas 7 dos tumores primários e 2 dos tumores metastáticos não apresentavam artefatos, o que limitou a análise estatística desses dados e sua correlação com as razões de metabólitos.

Os valores das relações estão descritos na Tabela 7 e não demonstraram evidências de desigualdade em suas distribuições.

Tabela 7: Medidas da média, valor mínimo e valor máximo das variáveis NAA/Cr e Cho/Cr relacionadas com a presença ou ausência de artefatos de susceptibilidade magnética para cada tipo de tumor.

		Presença de artefatos		Ausência de artefatos	
		Primários	Metastáticos	Primários	Metastáticos
NAA/Cr	Média	1,14	2,19	0,97	2,12
	Mínimo	0,37	0,67	0,46	1,23
	Máximo	2,57	4,28	1,63	3,00
Cho/Cr	Média	2,51	4,02	1,48	2,78
	Mínimo	0,69	1,29	0,70	1,66
	Máximo	8,17	16,84	2,78	3,89

NAA/Cr: relação entre N-acetil-aspartato e creatina. Cho/Cr: relação entre colina e creatina

Resultados semelhantes foram observados quando a variável analisada foi “Padrão de realce”, com dados obtidos na sequência T1 após a administração de contraste endovenoso paramagnético. Ou seja, não houve diferença entre suas distribuições, quando relacionadas às razões de metabólitos. A Tabela 8 descreve os valores mínimos, máximos e a média das razões para os padrões de realce. A ausência de realce significativo deveu-se essencialmente a tumores primários grau II da OMS.

Tabela 8: Medidas da média, valor mínimo e valor máximo das variáveis NAA/Cr e Cho/Cr relacionadas com o padrão de realce para cada tipo de tumor.

		Realce 1		Realce 2		Realce 3	Realce 4
		1	2	1	2	2	1
NAA/Cr	Média	0,63	1,77	1,17	2,28	1,96	0,95
	Mínimo	0,63	1,17	0,37	0,67	0,92	0,46
	Máximo	0,63	2,79	2,57	4,28	3,00	1,63
Cho/Cr	Média	3,23	1,63	2,49	4,31	3,91	1,59
	Mínimo	3,23	1,29	0,69	1,51	1,66	0,70
	Máximo	3,23	2,00	8,17	16,84	6,15	2,78

NAA/Cr: relação entre N-acetil-aspartato e Creatina; Cho/Cr: relação entre colina e creatina; Realce 1: anelar ou periférico; Realce 2: heterogêneo e irregular; Realce 3: homogêneo; Realce 4: ausência de realce significativo; 1: tumor primário; 2: tumor metastático.

Quanto à variável “Tipo de máquina”, o número de observações de tumores secundários que tiveram suas imagens realizadas em máquina de ressonância magnética de 3,0 Tesla foi de apenas 1 e de tumores primários, de 8. Ou seja, a baixa frequência de dados não permite uma comparação fidedigna entre os resultados obtidos na máquina de 1,5 Tesla e de 3,0 Tesla.

Análise Inferencial

Inicialmente, para se aplicar a regressão logística aos dados obtidos, foram consideradas todas as variáveis. A fim de se evitar multicolinearidade, foi escolhido manter apenas a razão entre N-acetil-aspartato e Creatina, visto que através do teste de Correlação de Pearson, as razões NAA/Cr e Cho/Cr apresentaram um índice de + 0,6066.

Como observado na análise descritiva, por não apresentarem um número de observações significativo, foram excluídas as variáveis “localização, artefatos de susceptibilidade magnética, padrão de realce e máquina utilizada”.

Assim, chegou-se ao seguinte modelo, onde i é referente ao indivíduo i :

$$\log\left(\frac{\pi(x_i)}{1-\pi(x_i)}\right) = \beta_{\text{intercepto}} + x_{i\text{NAA/Cr}}\beta_{\text{NAA/Cr}} + x_{i\text{idade}}\beta_{\text{idade}} + x_{i\text{sexo}}\beta_{\text{sexo}} + x_{i\text{NAA/Cr*idade}}\beta_{\text{NAA/Cr*idade}} + x_{i\text{NAA/Cr*sexo}}\beta_{\text{NAA/Cr*sexo}} + x_{i\text{idade+sexo}}\beta_{\text{idade+sexo}}.$$

Para se chegar ao melhor modelo, aplicou-se o teste da razão de verossimilhança para excluir os parâmetros não significativos. Também foi feita comparação pelos valores do Akaike Information Criterion (AIC) e The Bayesian Information Criterion (BIC). Chegou-se então em um modelo final ajustado (reduzido), onde x_i é o vetor de variáveis explicativas,

$$\log\left(\frac{\pi(x_i)}{1-\pi(x_i)}\right) = \beta_{\text{intercepto}} + x_{i\text{NAA}}\beta_{\text{intercepto}} + x_{i\text{idade}}\beta_{\text{idade}}$$

Na Tabela 9 é apresentado o resultado das estimativas dos parâmetros do modelo reduzido, junto com os valores de p . Os p -valores foram menores que 0,05, evidenciando a significância das variáveis. Como as estimativas destes coeficientes são positivas, significa que o aumento dos valores dessas variáveis é associado com o aumento da probabilidade de o tumor ser secundário/metastático.

Tabela 9: Estimativas dos parâmetros do modelo reduzido.

	Estimativa	Erro Padrão	p
Intercepto	-4,9518	1,4707	0,0008
Idade	0,0525	0,0252	0,0369
NAA/Cr	1,5233	0,4878	0,0018

Para compreensão do modelo, utiliza-se a razão de chances. Assim, temos que:

- Para um ano a mais que o paciente tem de idade, a chance do tumor ser metastático é $e^{0,052} \sim 1,05$ vezes maior do que de ser primário, fixando-se o valor da razão NAA/Cr.

- Para um aumento de uma unidade na razão NAA/Cr, a chance do tumor ser metastático é $e^{1,5233} \sim 4,59$ vezes maior do que ser primário, fixando-se a idade.

Como as variáveis têm escalas diferentes, é interessante analisar a interpretação do modelo na diferença entre os valores observados. A Tabela 10 apresenta três observações selecionadas dos dados originais da pesquisa, seus respectivos valores das variáveis presentes no modelo reduzido além do tipo de tumor diagnosticado na biópsia. Aplicando a interpretação da razão de chances nas características destas observações, tem-se:

- Um paciente com as mesmas características da observação 10 tem $e^{(1,32-1,13) \cdot 1,5233} \sim 1,34$ vezes mais chances de carregar um tumor metastático do que um paciente com as mesmas características da observação 34.
- Um paciente com as mesmas características da observação 55 tem $e^{(44-36) \cdot 0,0525} \sim 1,52$ vezes mais chances de possuir um tumor metastático do que um paciente com as mesmas características da observação 10.

Tabela 10: Observações e seus respectivos valores observados.

Observação	Idade	NAA/Cr	Tipo de tumor
10	36	1,32	Primário
34	36	1,13	Metastático
55	44	1,32	Metastático

Para um diagnóstico do modelo, foi aplicada a matriz de confusão, descrita na tabela 11.

Tabela 11: Matriz de confusão do modelo final: frequências do tipo de tumor predito e diagnosticado.

		Diagnosticado	
		Primário	Metastático
Predito	Primário	22	8
	Metastático	8	23

Foi possível concluir que o modelo previu corretamente a maioria das observações. O valor de acurácia do modelo foi de 0,7377, indicando que o modelo predisse 73,77% dos tipos de tumor corretamente. O valor de sensibilidade foi de 0,7333, inferindo-se que o modelo tem capacidade razoável de prever tumores primários corretamente. O valor de especificidade foi de 0,7419, indicando uma capacidade razoável de prever tumores metastáticos corretamente.

Utilizando-se o Coeficiente de Kappa, analisou-se a semelhança entre os tipos de tumores preditos e os diagnosticados. Seu valor foi de 0,4753, o que indica uma concordância moderada, reforçando a capacidade razoável do modelo em prever os tipos de tumor corretamente.

Ao analisar a curva ROC dos dados (Figura 13), observa-se um equilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade no ponto de corte 0,4. Isso significa que se o modelo prever que o tumor tem probabilidade menor que 0,4 de ser metastático, ele é classificado como primário. Caso contrário, é classificado como metastático. A área sob a curva é de 0,8495 e sua proximidade de 1 também evidencia uma boa capacidade de predição.

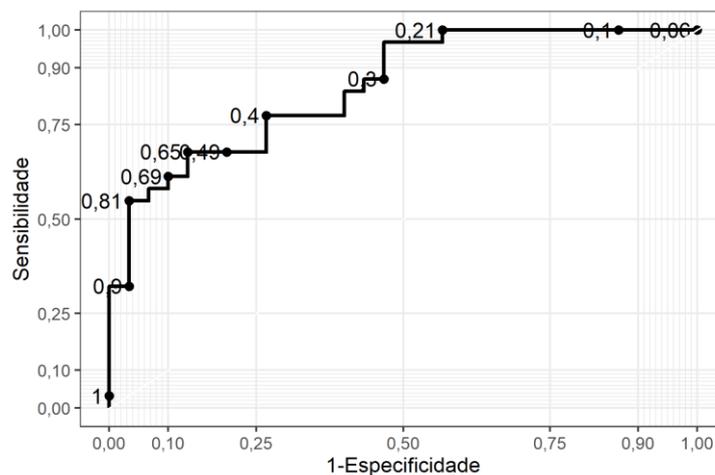


Figura 13: Curva ROC do modelo final.

Foi utilizada a validação cruzada com 10 partições (3-Fold Cross Validation) e o processo foi repetido 10 vezes para validação interna do desempenho do modelo ao prever a natureza dos tumores. Ao final, houve 30 treinamentos e testes do modelo, com observações diferentes das utilizadas para a sua escolha inicial. Em todas as repetições, 2 partições foram utilizadas para treinamento do modelo e 1 para teste. Esses resultados são descritos na Tabela 12, que mostra o intervalo de confiança que a validação cruzada obteve para a acurácia.

Tabela 12: Intervalo de confiança da acurácia obtido por validação cruzada.

Medida	Estimativa Pontual	Intervalo de Confiança (95%)
Acurácia	0,7281	[0,5532;0,9030]

O nível de confiança é de 95%, ou seja, há 95% de chance de o intervalo conter a verdadeira acurácia do modelo. Seu poder de predição é razoável, visto que a borda inferior é de 0,5532, o que indica que o modelo é capaz de acertar mais da metade das previsões que realiza.

Os resultados das razões NAA/Cr obtidos nos mesmos indivíduos usando o pós-processamento Philips e LCModel estão listados na Tabela 13. A comparação entre essas razões foi feita aplicando-se a fórmula de regressão logística, que levou à mesma previsão da natureza do tumor para ambos grupos. A Figura 14 ilustra a semelhança entre as curvas obtidas usando o pós-processamento automático e a quantificação LCModel para o mesmo paciente.

Tabela 13: Comparação entre a capacidade preditiva do modelo de regressão logística para dados automáticos e dados obtidos através de pós-processamento com o software LCModel.

Paciente	Idade (anos)	Tipo do tumor¹	NAA/Cr Automático	Predição² para dados automáticos	NAA/Cr LCModel	Predição² para dados LCModel
1	58	Primário	0.55	Secundário	0.27	Secundário
2	31	Primário	0.99	Primário	0.87	Primário
3	39	Primário	0.37	Primário	0.39	Primário
4	53	Primário	2.1	Secundário	0.56	Secundário
5	3	Primário	0.39	Primário	0.41	Primário
6	65	Primário	0.46	Secundário	0.29	Secundário
7	53	Secundário	4.47	Secundário	1.22	Secundário
8	60	Secundário	1.59	Secundário	1.07	Secundário

¹Tumor: análise histopatológica.

²Predição pelo modelo de regressão logística

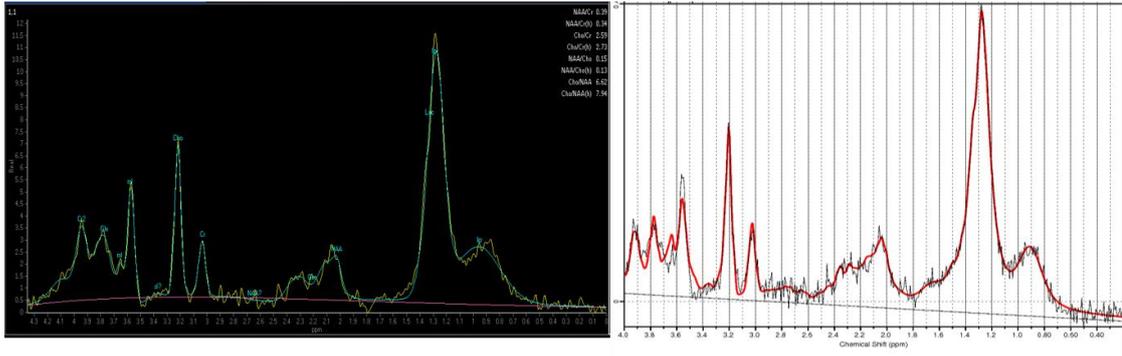


Figura 14: Similaridade entre as curvas obtidas usando o pós-processamento automático e a quantificação LCMoDel para o mesmo paciente.

5. DISCUSSÃO GERAL

A acurácia da ^1H -ERM em diagnósticos específicos tem sido alvo de vários estudos nas últimas décadas. Sabe-se que a diferenciação de lesões do SNC entre primárias e metastáticas, principalmente quando se trata de lesão única, é uma questão muito relevante, visto que tal diagnóstico muda completamente a abordagem oncológica. Wang *et al.* (33) demonstraram uma capacidade moderada da espectroscopia de prótons em diferenciar glioma de alto grau de lesão metastática. O modelo de regressão logística obtido no presente estudo também evidenciou uma capacidade preditiva razoável, com acurácia de 73%, sensibilidade de 73,3%, especificidade de 74,2% e valor preditivo positivo de 73,3%.

Nossa pesquisa mostrou uma alta correlação entre as razões NAA/Cr e Cho/Cr, as quais se mostraram maiores nas lesões secundárias. Considerando que NAA é um marcador de viabilidade e densidade neuronal e axonal, não é esperado encontrar concentrações consideráveis deste metabólito em tumores metastáticos. Entretanto, apesar de apresentarem um padrão de crescimento predominantemente expansivo em detrimento de infiltrativo, é possível detectar NAA em neoplasias secundárias no sistema nervoso central. Server *et al.* (34) obtiveram resultados semelhantes em um estudo de espectroscopia que utilizou a técnica *multivoxel* com tempo de eco longo, com valores de NAA/Cr maiores em metástases do que em gliomas de alto grau (sensibilidade = 70%, especificidade 75,4%, valor preditivo positivo = 51,8%).

Outros estudos também reportaram maior relação de NAA/Cr em lesões metastáticas, utilizando a técnica *single voxel* com tempo de eco longo (35). Tais achados podem ser explicados pela ausência ou mínima quantidade de creatina em lesões originárias de outros sítios que não o SNC somada ao efeito de volume parcial decorrente do posicionamento do *voxel* e concentrações residuais de NAA no tumor. A ausência ou baixa concentração de creatina no interior de uma lesão metastática correlaciona-se à depleção da reserva energética (decorrente da alta taxa de proliferação celular) e, possivelmente, a um mecanismo energético distinto dos observados em astrócitos e neurônios (35,36).

A razão Cho/Cr tem sido associada ao índice de proliferação (Ki-67), à densidade tumoral e ao grau de diferenciação tumoral, no entanto não é específico. Alguns artigos relataram maiores níveis de Cho/Cr em neoplasias metastáticas quando avaliado o componente sólido da lesão (37), enquanto outros não demonstraram diferenças significativas entre gliomas de alto grau e metástases (34). Nossos dados sugerem uma relação maior de Cho/Cr em tumores secundários, com uma razão média Cho/Cr de 2,64, enquanto a média nos

primários foi de 1,95. O papel da relação Cho/Cr também está bem estabelecido na avaliação de recorrência local, progressão tumoral e radionecrose (38).

Ao analisar a distribuição da razão NAA/Cr entre tumores primários e secundários, notamos maior variabilidade de distância interquartil no segundo grupo. Dados similares foram observados para a razão Cho/Cr, ambos apresentando dois e quatro *outliers*, respectivamente (Figura 4). Em última análise, essa informação pode representar a grande heterogeneidade tumoral no que concerne a lesões metastáticas. *Clusters* celulares metastáticos podem exibir comportamentos biológicos distintos, a depender de sua origem primária e de sua assinatura genética. Assim, é necessário desenvolver estudos que melhor delineiem as particularidades de suas manifestações na espectroscopia.

Um estudo demonstrou que astrocitomas de baixo grau exibem menores níveis de colina (37), o que vai ao encontro dos resultados de nossa pesquisa. A média da razão Cho/Cr para gliomas graus I e II (N=7) foi de 1,89 ($\pm 0,93$), ao passo que, quando apenas lesões graus III e IV foram consideradas (N=23), a média foi de 2,39 ($\pm 1,73$). Comparando o valor médio dessas relações com o das lesões metastáticas, a média desse último grupo foi ainda maior, de 4,26 ($\pm 4,13$).

Em uma revisão sistemática publicada em 2002, Hollingworth *et al.* (39) argumentaram que ambas as espectroscopias com tempo de eco longo ou curto apresentam baixa capacidade em diferenciar glioblastomas de metástases, com uma AUC de 59% para gráficos obtidos em tempo de eco curto. No estudo atual, encontramos uma AUC de 85% para espectroscopia com tempo de eco curto. Esta técnica é preferível em decorrência de sua fácil reprodutibilidade, aquisição mais rápida, melhor shimming do campo magnético B0 e supressão mais efetiva dos sinais da água e da gordura (38), tais aspectos resultando em uma análise quantitativa mais confiável dos metabólitos. Independentemente de uma possível sobreposição do pico de NAA com os picos de outros metabólitos, como o ácido γ -aminobutírico, glutamina e glutamato, o pico de mioinositol é melhor representado em aquisições com tempo de eco curto (38,40), assim como glutamina e glutamato (Glx), lactato e lipídeos (40). A análise conjunta desses metabólitos fornece informações adicionais úteis ao radiologista na caracterização do tumor. Os valores da razão mioinositol/Cr são geralmente maiores em gliomas de baixo grau do que em glioblastomas, e o mioinositol está ausente em lesões secundárias. A presença de altos níveis de Glx frequentemente relaciona-se a lesões não-neoplásicas, com exceção de meningiomas. Necrose tumoral é associada a redução de todos os metabólitos tumorais, com aumento do pico de lipídeos e lactato. Tal achado

representa glicólise anaeróbica e quebra de membranas celulares, uma característica de lesões primárias agressivas e de alto grau e de lesões metastáticas.

Uma metanálise publicada em 2016 mostrou uma grande heterogeneidade nos protocolos de espectroscopia utilizados mundialmente, relacionado à técnica de *voxel* (único ou múltiplo) e do tempo de eco (longo ou curto) (37). Tal artigo apontou que os valores de intensidade dos metabólitos variam de acordo com a força do campo magnético empregado (B_0), com o shimming correto do campo, métodos de localização do *voxel* (PRESS ou STEAM), supressão dos sinais da água e gordura, dentre outros. Juntos, esses fatores limitam o estabelecimento de valores de corte que sejam úteis na diferenciação das lesões neoplásicas que acometem o sistema nervoso central.

Nossa pesquisa analisou retrospectivamente dados adquiridos em máquinas de 1,5 e 3,0 Tesla. Em nossos dados, a baixa incidência de imagens obtidas em aparelhos de 3,0 Tesla (N=9) não permitiu uma comparação confiável entre as razões NAA/Cr e Cho/Cr com o campo magnético utilizado. Apesar desta limitação, o pós-processamento utilizando o software LCModel em oito dessas nove lesões demonstrou concordância completa com as predições realizadas utilizando-se dados do pós-processamento automático do console. Baseado nesse fato, presumimos que as curvas de pós-processamento automáticas podem ser utilizadas com grande confiabilidade para a avaliação das características do câncer, facilitando a prática clínica. Infelizmente, os dados das curvas obtidas na máquina de 1,5 Tesla não estavam disponíveis para avaliação e pós-processamento manual com o LCModel.

Ao avaliar as variáveis qualitativas, destaca-se a idade ao diagnóstico. Enquanto a média de idade dos tumores primários foi de 43,9 anos ($DP \pm 15,0$), a média dos metastáticos foi de 55,9 ($DP \pm 12,0$). Apesar da sobreposição quando considerado o desvio padrão, os pacientes mais jovens predominaram no grupo das lesões primárias, um fato já esperado segundo a literatura. Na análise descritiva, há uma variabilidade discretamente maior quanto às razões NAA/Cr e Cho/Cr no grupo metastático. Entretanto, não existem evidências de que idades mais avançadas ao diagnóstico se correlacionem aos valores de metabólitos.

Limitações

Como limitação do estudo, pode-se considerar a pequena amostra de neoplasias oligodendrogliais (N=3), enfatizando-se que o modelo pode não ser corretamente aplicável para a avaliação desse subtipo histopatológico.

A natureza retrospectiva do estudo limitou a divisão dos grupos de neoplasias de acordo com a nova classificação da Organização Mundial de Saúde de 2021, visto que

análises genéticas não estavam disponíveis para todas as amostras. A ausência de dados em prontuários médicos, como procedimentos ou tratamentos prévios aos quais o paciente foi submetido, impediram a inclusão de alguns outros pacientes no estudo.

Apesar de a técnica *single voxel* ser limitada em fornecer informações simultâneas sobre várias regiões do tecido em análise, ela tem algumas vantagens, já citadas acima, as quais favoreceram a escolha desta técnica como protocolo no nosso serviço.

6. CONCLUSÃO

Foi possível desenvolver um modelo com capacidade razoável para a predição da natureza do tumor, com uma acurácia de cerca de 73% em diferenciar lesões primárias de lesões metastáticas do sistema nervoso central. Como as estimativas dos parâmetros relacionados à idade ao diagnóstico e à razão NAA/Cr foram positivas, um aumento nesses valores foi associado a uma maior probabilidade de o tumor ser metastático.

O modelo pode ser usado como ferramenta adicional na caracterização de lesões neoplásicas do sistema nervoso central, fornecendo dados relevantes que, em associação com dados de outras sequências avançadas e convencionais, permitem melhores resultados diagnósticos na prática clínica.

Ainda hoje, o uso isolado da espectroscopia de prótons de hidrogênio no diagnóstico específico de tumores do sistema nervoso central não é possível, considerando suas inúmeras possibilidades de execução e limitações anteriormente abordadas. Se a meta é tentar estabelecer um limite numérico de corte que auxilie na diferenciação de lesões primárias e secundárias, é primeiramente necessário padronizar a técnica de espectroscopia a ser utilizada. Contudo, em se considerando as características de nosso protocolo utilizado (TE curto, técnica *single voxel*), imaginamos que os dados aqui obtidos possam servir de referência e auxiliar na prática do radiologista caso o mesmo esteja utilizando o mesmo protocolo. Uma casuística mais robusta é necessária para confirmar estes achados.

7. REFERÊNCIAS

1. Bertholdo D, Watcharakorn A, Castillo M. Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: Introduction and Overview. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. 2013;23(3):359–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2012.10.002>
2. Floriano VH, Ferraz-Filho JRL, Spotti AR, Tognola WA. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of focal neoplastic and infectious brain lesions. *Rev Bras Neurol*. 2010;46(2):29–36.
3. Yang X, Lin Y, Xing Z, She D, Su Y, Cao D. Predicting 1p/19q codeletion status using diffusion-, susceptibility-, perfusion-weighted, and conventional MRI in IDH-mutant lower-grade gliomas. *Acta radiol*. 2020;
4. Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, Zhou Y, Cooper L, Snuderl M, et al. T2–FLAIR mismatch, an imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in lower-grade gliomas: A TCGA/TCIA project. *Clin Cancer Res*. 2017;23(20):6078–86.
5. Vallée A, Guillevin C, Wager M, Delwail V, Guillevin R, Vallée JN. Added value of spectroscopy to perfusion MRI in the differential diagnostic performance of common malignant brain tumors. *Am J Neuroradiol*. 2018;39(8):1423–31.
6. Heiland S, Benner T, Debus J, Rempp K, Reith W, Sartor K. Simultaneous assessment of cerebral hemodynamics and contrast agent uptake in lesions with disrupted blood-brain-barrier. *Magn Reson Imaging*. 1999;17(1):21–7.
7. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, Stubbs M, Saunders DE, Murphy M, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*. 2003;49(2):223–32.
8. Leite C da C, Amaro Junior E, Lucato LT. *Neurorradiologia: diagnóstico por imagem das alterações encefálicas*. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan; 2008.
9. Brandão LA, Domingues RC. *Espectroscopia De Protons Do Encefalo - Princípios e Aplicações*. Livraria e Editora Revinter Ltda.; 2002. 194.
10. Goulardins C, Reis F, Schwingel R. a Importância Da Detecção De Picos De Glutamina/Glutamato Pela Técnica De Espectroscopia De Prótons Em Lesões Extra-Axiais. XXV Congr Iniciação Científica da Unicamp. 2017;I:77917.
11. Osborn AG. *Encefalo de Osborn: Imagem, Patologia e Anatomia*. Schwanke A, editor. Artmed Editora LTDA; 2014. 1013–1033 p.
12. Osborn AG, Hedlund GL, Salzman KL. *Osborn's Brain - Imaging, Pathology, and Anatomy*. 2nd Editio. Elsevier; 2018.

13. Tong Z, Yamaki T, Harada K, Houkin K. In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard. *Magn Reson Imaging*. 2004;22(7):1017–24.
14. Ramin SL, Tohnola WA, Spotti AR. Proton magnetic resonance spectroscopy: Clinical applications in patients with brain lesions. *Sao Paulo Med J*. 2003;121(6):254–9.
15. Faria AV., Reis F, Zanardi VA, Menezes JR, Cendes F. The pattern of proton magnetic resonance spectroscopy in non-neoplastic encephalic lesions. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2 B):429–36.
16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
17. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-branger D, et al. OUP accepted manuscript. *Neuro Oncol*. 2021;(June):1–21.
18. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington De González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: A systematic review. *Neuro Oncol*. 2012;14(11):1316–24.
19. Terceiro MG, Faria IM, De Paula RA, Marchiori E. Which is your diagnosis? *Radiol Bras*. 2014;47(6):9–13.
20. Visani M, Acquaviva G, Marucci G, Paccapelo A, Mura A, Franceschi E, et al. Non-canonical IDH1 and IDH2 mutations: a clonal and relevant event in an Italian cohort of gliomas classified according to the 2016 World Health Organization (WHO) criteria. *J Neurooncol*. 2017;135(2):245–54.
21. Ohba S, Kuwahara K, Yamada S, Abe M, Hirose Y. Correlation between IDH, ATRX, and TERT promoter mutations in glioma. *Brain Tumor Pathol* [Internet]. 2020;37(2):33–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10014-020-00360-4>
22. Rao AM, Quddusi A, Shamim MS. The significance of mgmt methylation in glioblastoma multiforme prognosis. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(7):1137–9.
23. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma . *N Engl J Med*. 2005;352(10):997–1003.
24. Rocha AJ da, Vedolin L, Mendonça RA. CBR - Encefalo.pdf. Guedes R, editor. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. 820 p.
25. Cambruzzi E. The role of IDH1/2 mutations in the pathogenesis of secondary glioblastomas O papel das mutações IDH1/2 na patogênese dos glioblastomas secundários. *J Bras Patol Med Lab*. 2017;(5):338–44.

26. Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, Shibahara J, Tabei Y, Furuya K, et al. Significance of IDH mutations varies with tumor histology, grade, and genetics in Japanese glioma patients. *Cancer Sci.* 2012;103(3):587–92.
27. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2481–98.
28. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2019;5(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0055-y>
29. Buonocore MH, Maddock RJ. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: A review of physical principles and technical methods. *Rev Neurosci.* 2015;26(6):609–32.
30. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med.* 1993;30(6):672–9.
31. Wijtenburg SA, Knight-Scott J. Very short echo time improves the precision of glutamate detection at 3T in 1H magnetic resonance spectroscopy. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34(3):645–52.
32. Považan M, Mikkelsen M, Berrington A, Bhattacharyya PK, Brix MK, Buur PF, et al. Comparison of multivendor single-voxel MR spectroscopy data acquired in healthy brain at 26 sites. *Radiology.* 2020;295(1):171–80.
33. Wang S, Kim S, Chawla S, Wolf RL, Knipp DE, Vossough A, et al. Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2011 Mar;32(3):507–14.
34. Server A, Josefsen R, Kulle B, Mæhlen J, Schellhorn T, Gadmar Ø, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta radiol.* 2010;51(3):316–25.
35. Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K. Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol.* 2001;11(9):1784–91.
36. Kinoshita Y, Yokota A. Absolute concentrations of metabolites in human brain tumors using in vitro proton magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed.* 1997;10(1):2–12.
37. Usinskiene J, Ulyte A, Bjørnerud A, Venius J, Katsaros VK, Rynkeviciene R, et al. Optimal differentiation of high- and low-grade glioma and metastasis: a meta-analysis of perfusion, diffusion, and spectroscopy metrics. *Neuroradiology.* 2016;58(4):339–50.

38. García-Figueiras R, Baleato-González S, Padhani AR, Oleaga L, Vilanova JC, Luna A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: The fingerprints of cancer? *Diagnostic Interv Radiol.* 2016;22(1):75–89.
39. Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, Zurakowski D, et al. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *Am J Neuroradiol.* 2006;27(7):1404–11.
40. Brandão LA, Castillo M. Adult Brain Tumors: Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy. Vol. 23, *Neuroimaging Clinics of North America.* 2013. p. 527–55.

8. ANEXO

8.1. Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.



DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso da sequência de espectroscopia de prótons em ressonância magnética na distinção entre neoplasias primárias e secundárias do sistema nervoso central

Pesquisador: Milena Kriek Farche

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 20496619.0.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.666.894

Apresentação do Projeto:

Resumo: Desde sua primeira descrição em 1946, por Edward Purcell, da Universidade de Harvard, e Felix Bloch, da Universidade de Stanford [1], a ressonância magnética (RM) agregou tecnologia e passou a fornecer, além de imagens anatômicas e qualitativas, dados quantitativos que proporcionam informações funcionais e metabólico-bioquímicas dos tecidos do corpo humano [2]. A RM em sequências estruturais (T2, T1, T1 sem contraste) e avançadas (perfusão e espectroscopia) é o melhor método de imagem para avaliação de lesões focais no parênquima cerebral. A diferenciação precoce e acurada entre os mais diversos tipos de neoplasias é necessária, já que o prognóstico e a abordagem terapêutica são distintos. As imagens convencionais estruturais de RM são limitadas em distinguir os tumores primários do sistema nervoso central e lesões metastáticas [3]. Nesse cenário, a Perfusão e a Espectroscopia de Prótons (ERM), métodos complementares de RM, ganham papel de destaque, sendo utilizados no pré-operatório, na monitorização de resposta ao tratamento de neoplasias não cirúrgicas e na detecção precoce de recidivas tumorais [4]. Dentro do exposto, este trabalho tem como objetivo avaliar o papel da ERM no diagnóstico diferencial dos tumores encefálicos. O estudo será feito através de uma análise retrospectiva de exames de ressonância magnética do encéfalo realizados no setor de radiologia do Hospital de Clínicas da Unicamp e dos resultados anatomopatológicos dos casos avaliados. Após o cruzamento de dados, procuraremos observar se existe correlação diagnóstica entre os achados das imagens de espectroscopia com a histologia das neoplasias

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.666.894

relatadas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estabelecer relações de metabólitos (quantificar as relações) em neoplasias primárias e secundárias do SNC, com o intuito de distinguir neoplasias primárias de secundárias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A pesquisa acarreta riscos mínimos.

Benefícios: sem benefício direto para os participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta versão é resposta às pendências levantadas no Parecer CEP n.o 3.627.681 de 8 de outubro de 2019. Foram solicitadas as seguintes adequações:

1- Informar se o projeto já foi iniciado

RESPOSTA: O projeto ainda não foi iniciado. Aguardo a liberação do projeto pelo CEP para poder iniciar a pesquisa.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

2- Informar o orçamento

RESPOSTA: Os gastos previstos são relacionados a material de escritório, com previsão de R\$ 250,00. PENDÊNCIA RESOLVIDA.

3- Apresentar autorização do responsável pelo arquivo de imagens que será utilizado na pesquisa. RESPOSTA: documento apresentado

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nesta versão foram anexados os seguintes documentos:

1- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1404790.pdf

2- carta_resposta.pdf

3- Autorizacao_acesso_imagens.pdf com documento assinado pelo Prof. Dr. Sérgio San Juan Dertkigil, chefe do departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital de Clínicas da UNICAMP, autorizando a utilização de imagens para o estudo.

4- Vinculo_Unicamp.pdf com documento da Comissão de Residência Médica da UNICAMP, com a seguinte declaração: Declaramos que a médica MILENA KRIECK FARCHE, admitida por concurso público em 01/03/2019, cumpre o nível R1 do Programa de Residência Médica em RADIOLOGIA E

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.666.894

DIAGNOSTICO POR IMAGEM, da Faculdade de Ciências Médicas - FCM/UNICAMP.

Recomendações:

Sem.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.666.894

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data desteparar de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1404790.pdf	20/10/2019 20:27:38		Aceito
Outros	carta_resposta.docx	20/10/2019 20:24:03	Milena Kriek Farche	Aceito
Outros	Autorizacao_acesso_imagens.pdf	20/10/2019 20:17:32	Milena Kriek Farche	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Vinculo_Unicamp.pdf	10/09/2019 17:16:29	Milena Kriek Farche	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa.pdf	20/08/2019 22:11:55	Milena Kriek Farche	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	20/08/2019 22:11:00	Milena Kriek Farche	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	20/08/2019 22:09:15	Milena Kriek Farche	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.666.894

CAMPINAS, 29 de Outubro de 2019

**Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br