



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LUÍS ANTÓNIO LOURENÇO MADURO

***VALOR DA TÉCNICA ARFI (ACOUSTIC RADIATION FORCE
IMPULSE) NA CARACTERIZAÇÃO DE LESÕES MAMÁRIAS***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE IMAGIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR FILIPE CASEIRO ALVES
DR^a MAFALDA TAVARES MAGALHÃES

MARÇO/2017

VALOR DA TÉCNICA ARFI (ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE) NA CARACTERIZAÇÃO DE LESÕES MAMÁRIAS

Artigo Científico Original

Luís António Lourenço Maduro¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹luis.lourenco.maduro@gmail.com

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Imagiologia

Orientador: Professor Doutor Filipe Caseiro Alves²

²Serviço de Imagem Médica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

²Clínica Universitária de Radiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Co-orientadora: Dr^a Mafalda Tavares Magalhães³

³Serviço de Imagem Médica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

ÍNDICE

RESUMO	3
PALAVRAS-CHAVE.....	4
ABSTRACT	5
KEY WORDS	6
ABREVIATURAS	7
INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODOS	11
Pacientes e Lesões	11
Ecografia modo-B e ARFI.....	11
Análise Estatística.....	13
RESULTADOS	15
Técnica ARFI	17
Caracterização Histológica	19
DISCUSSÃO.....	23
CONCLUSÃO	29
AGRADECIMENTOS.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

RESUMO

OBJECTIVOS: Avaliar o valor diagnóstico da técnica *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI) e especificar um valor *cut-off* de *shear wave velocity* (SWV) para diferenciar as lesões mamárias benignas das malignas. Perceber se existem diferenças de SWV para cada tipo histológico de nódulo mamário.

MATERIAIS E MÉTODOS: 100 lesões mamárias de 90 pacientes foram examinadas com ecografia modo-B e técnica ARFI. Foram obtidas a SWV (m/s) no interior da lesão e no parênquima circundante, sendo também calculada a Razão Lesão/Parênquima (RLP) de cada massa. As medições da SWV e da RLP foram comparadas conforme o respectivo diagnóstico histopatológico. A precisão diagnóstica foi avaliada com a análise das *Receiver Operator Characteristic curves* (ROC).

RESULTADOS: A SWV nas lesões malignas (média \pm desvio padrão; $8,55 \pm 1,62$ m/s) foi significativamente maior do que nas benignas ($3,84 \pm 1,49$ m/s; $p < 0,001$). A RLP também se mostrou significativamente maior nas lesões malignas ($3,38 \pm 1,11$ vs $1,51 \pm 0,50$; $p < 0,001$). As medições da SWV no interior da lesão e a RLP apresentaram um poder discriminativo significativo na distinção entre malignidade e benignidade (*Area Under the Curve* [AUC] de 0,966 e 0,966, respectivamente). Foram obtidos os valores *cut-off* de 6,593 m/s (sensibilidade de 87,2% e especificidade de 96,7%) para a SWV no interior da lesão e 2,181 (sensibilidade de 92,3% e especificidade de 93,4%) para a RLP. Não houve diferenças estatisticamente significativas na avaliação ARFI entre os vários subtipos histológicos de lesões benignas ou malignas.

CONCLUSÃO: A técnica ARFI é promissora na diferenciação entre lesões mamárias benignas e malignas. Fornece informação quantitativa, objectiva e reprodutível sobre a rigidez dos tecidos, sendo um complemento valioso à informação da ecografia modo-B. Esta técnica pode tornar-se assim um potencial auxiliar nas recomendações para estudo invasivo por biópsia.

PALAVRAS-CHAVE: *Acoustic Radiation Force Impulse*; Ecografia; Elastografia;

Lesões Mamárias.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate the diagnostic ability of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) and to specify the shear wave velocity (SWV) cut-off value for the differentiation of benign and malignant breast lesions. To see if there are differences of SWV between each breast nodule histologic type.

MATERIALS AND METHODS: 100 breast lesions in 90 patients were examined with B-mode ultrasonography and ARFI technology. SWV were measured inside lesions and in the surrounding parenchyma. The lesion-to-parenchyma ratio (LPR) was calculated for each mass. SWV and LPR measurements were compared according to their histopathological diagnosis. Diagnostic performance was evaluated with receiver operating characteristic curve (ROC) analysis.

RESULTS: SWV inside malignant lesions (mean \pm standard deviation; $8,55 \pm 1,62$ m/s) were significantly higher than benign lesions ($3,84 \pm 1,49$ m/s; $p < 0,001$). LPR was also significantly higher for malignant lesions ($3,38 \pm 1,11$ vs $1,51 \pm 0,50$; $p < 0,001$). Lesion SWV and LRP showed a significantly discriminative power in distinction of malignant and benign lesions (area under the curve [AUC] of 0,966 and 0,966, respectively). A cut-off value of 6,593 m/s (sensitivity of 87,2% and specificity of 96,7%) was obtained for lesion SWV and 2,181 (sensitivity of 92,3% and specificity of 93,4%) for LPR. There weren't significant differences in ARFI measurements between histological subtypes of benign or malignant lesions.

CONCLUSIONS: ARFI technology is promising in differentiation of benign and malignant breast lesions. It provides quantitative, objective and reproductive information about stiffness of the tissues. It is a valuable complement to B-mode ultrasonography and it may become a potential help in recommendations for biopsy.

KEY WORDS: Acoustic Radiation Force Impulse; Ultrasonography; Elastography; Breast Lesions.

ABREVIATURAS

ARFI – Acoustic Radiation Force Impulse

SWV – Shear Wave Velocity

ROI – Region Of Interest / região de interesse

RLP – Razão Lesão-Parênquima

BI-RADS - Breast Imaging - Reporting And Data System

VTIQ - Virtual Touch tissue Imaging and Quantification

ROC - Receiver Operating Characteristic

AUC – Area Under the Curve

FN – Falso Negativo

FP – Falso Positivo

INTRODUÇÃO

O cancro da mama é um problema mundial de saúde.¹ Aproximadamente uma em cada oito mulheres irá desenvolvê-lo durante a sua vida, sendo uma das suas principais causas de morte.² A sua detecção precoce é essencial para um tratamento eficaz, sendo, por isso, um dos pontos chave na abordagem a esta doença.^{1,3-5}

A ecografia, mamografia e ressonância magnética são usadas na avaliação de nódulos mamários, porém, mesmo com os seus avanços tecnológicos, estas técnicas ainda apresentam uma especificidade baixa.¹ Portanto, a biópsia continua a ser o *gold standard* para um diagnóstico de uma lesão suspeita. Contudo, o resultado patológico é benigno em até 75% dos casos. Deste modo, a criação de uma técnica não invasiva que permita uma melhor diferenciação entre lesões benignas e malignas assume grande relevância na prática clínica.⁶

A elastografia é uma técnica não invasiva que utiliza os ultrassons para avaliar a rigidez dos tecidos, detectando a sua deformação e deslocamento quando sujeitos a uma compressão externa.^{3,4,7,8} A informação é convertida numa escala de cores, sendo sobreposta à imagem da ecografia modo-B.^{6,7} Como os tumores malignos tendem a ser mais rígidos e as lesões benignas mais elásticas^{3,7-10}, a elastografia usada de forma complementar à Ecografia modo-B aumenta a especificidade na diferenciação entre lesões benignas e malignas, o que já tem sido comprovado por vários estudos (83,1% vs 76,9% para a Ecografia B isolada).^{4,11-13}

Porém, esta técnica tem várias limitações. A primeira, e talvez a mais importante, é que ao necessitar de compressão externa dos tecidos, torna-a mais dependente do operador, limitando a sua reprodutibilidade.^{3,7,13} Além desta variabilidade técnica, existe ainda um certo grau de subjectividade na interpretação da imagem.^{7,11} Por último, a informação obtida é apenas qualitativa ou semi-quantitativa.^{5-8,13}

A técnica ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) é uma nova tecnologia ecográfica que, através da emissão de pulsos acústicos de curta duração, avalia a rigidez/elasticidade dos

tecidos.^{1,5,7} Estes pulsos acústicos são transmitidos aos tecidos, submetendo-os a pequenos deslocamentos, que variam consoante a rigidez.^{5,7-10,14} Estas alterações são avaliadas por outros feixes de ultrassons e quando comparadas com a imagem de referência ecográfica modo-B, permitem a criação de um elastograma, ou seja, de um mapa de cores da rigidez relativa dos tecidos (informação qualitativa).^{4,8,13,14} Mas o que torna esta técnica distinta da elastografia convencional é a possibilidade de obter um valor quantitativo acerca da rigidez, através da medição da *shear wave velocity* (SWV) de uma determinada região de interesse (ROI).^{4-10,13,14} O deslocamento dos tecidos resultantes dos pulsos acústicos iniciais vão gerar ondas de cisalhamento (*shear waves*) que se movimentam perpendicularmente ao pulso inicial.^{1,7,15} À medida que estas *shear waves* se movimentam, são gerados novos deslocamentos nos tecidos, que serão detectados através de outros feixes de ultrassons – Figura 1. Este movimento é depois correlacionado com o tempo decorrido e é calculada a velocidade da *shear wave* (em m/s).^{4,7,15} As *shear waves* propagar-se-ão mais rápido em tecidos rígidos (SWV mais elevadas) e mais lentamente em tecidos elásticos (SWV mais baixas).⁸

Resumindo, esta técnica permite-nos uma avaliação não só qualitativa mas também quantitativa da rigidez dos tecidos, sem a necessidade de compressão externa. Assim, a técnica ARFI possibilita que a rigidez, propriedade intrínseca dos tecidos, se torne em informação objectiva e reprodutível.^{1,16}

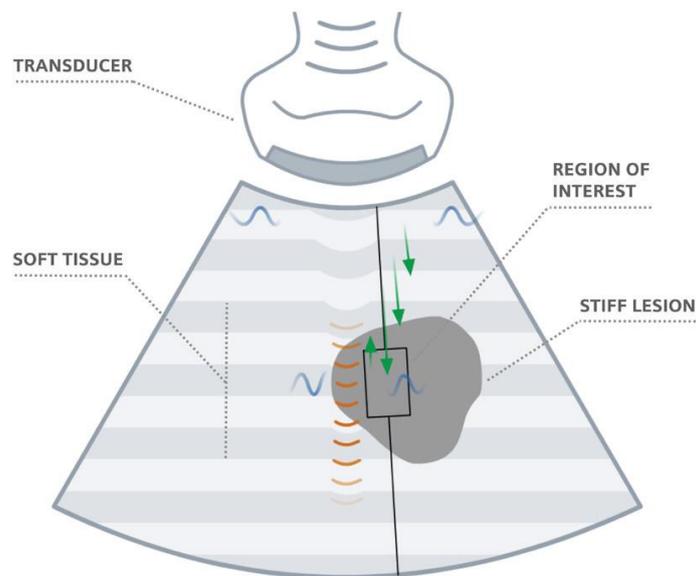


Figura 1 – Representação da medição ARFI numa determinada ROI. A emissão de um pulso acústico de curta duração (laranja) gera *shear waves* (azul) que atravessam a ROI. Quando os feixes de ultrassons (verde) detectam a passagem da *shear wave*, revelam a localização da onda e, correlacionando com o tempo decorrido, é possível calcular a sua velocidade (SWV).¹⁴ (ARFI, *acoustic radiation force impulse*; ROI, *region of interest*; SWV, *shear wave velocity*).

Portanto, o objectivo do estudo foi definir um valor de *cut-off* de SWV para diferenciar as lesões mamárias benignas das malignas, bem como perceber se existem diferenças de SWV para cada tipo histológico de nódulo mamário, de modo a permitir a sua caracterização.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes e Lesões

Entre Janeiro e Junho de 2013, 90 mulheres (equivalendo a um total de 100 lesões mamárias), foram convidadas a participar no estudo, tendo sido examinadas com ecografia modo-B e técnica ARFI. Foram incluídas mulheres que tinham sido previamente seleccionadas para realizar biópsia ecoguiada no Serviço de Imagem Médica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra por apresentarem lesões mamárias com características que sugeriam a realização de caracterização histológica (lesões *Breast Imaging - Reporting and Data System* [BI-RADS] 4 e 5).

Todas apresentavam idade superior a 18 anos e foram excluídas: mulheres grávidas ou a amamentar; mulheres com implantes mamários ipsilaterais à lesão a avaliar; mulheres com história de cancro da mama no mesmo quadrante da lesão a avaliar, bem como com antecedentes de radioterapia ou quimioterapia nos últimos 12 meses. A avaliação imagiológica foi sempre efectuada antes da biópsia, de modo a reduzir potenciais artefactos. Só lesões subsequentemente confirmadas por biópsia foram incluídas no estudo. Foi obtido consentimento informado para todos os casos.

Ecografia modo-B e ARFI

A ecografia modo-B e a técnica ARFI foram realizadas por um Radiologista, tendo conhecimento dos dados clínicos e mamográficos de cada caso. Foi usado o ecógrafo *Acuson S3000* (*Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA*) com *software* ARFI, com sonda linear de alta-frequência 9L4m com frequência de 9 MHz. A avaliação do mapa de cores da rigidez dos tecidos e a medição SWV foram efectuadas através da aplicação “*Virtual Touch tissue Imaging and Quantification*” (VTIQ).

Para ambas as avaliações (ecografia modo-B e ARFI), as pacientes foram posicionadas em decúbito dorsal com os braços em abdução máxima (180 graus). Em algumas lesões localizadas nos quadrantes externos, especialmente nas mamas mais volumosas, as doentes foram posicionadas em decúbito lateral (contralateral ao lado da lesão).

Para a aquisição ARFI, a sonda foi aplicada com pressão mínima, usando uma quantidade adequada de gel de contacto para evitar áreas de artefacto.

Para cada lesão foi criada uma ROI, ajustada de forma a incluir a lesão alvo, bem como o parênquima mamário circundante. A funcionalidade VTIQ foi accionada, mantendo-se a sonda fixa, e o mapa de cores, dentro da ROI, foi obtido de acordo com o grau de rigidez dos tecidos. A escala variou de azul (mais elástico) a vermelho (mais rígido). Foram obtidas velocidades *shear-wave* (m/s) no interior da lesão, bem como no parênquima circundante (distanto pelo menos 1 cm da lesão), usando uma ROI predeterminada com dimensões fixas de 2 x 2 cm – Figura 2. As medições dentro da lesão foram obtidas preferencialmente na área mais rígida apresentada no mapa de cores. Para minimizar problemas relacionados com possíveis heterogeneidades das lesões, a SWV foi medida pelo menos 3 vezes dentro da lesão e 3 vezes no parênquima circundante, tendo sido calculada a média para cada uma destas medições. Subsequentemente, a Razão Lesão/Parênquima (RLP) foi também calculada.

Como a SWV é expressa em valores numéricos, só os resultados numéricos foram tidos em consideração neste estudo. Todas as SWV exibidas como “X,XX” m/s foram consideradas inválidas, tendo sido excluídas, realizando-se depois uma nova aquisição.

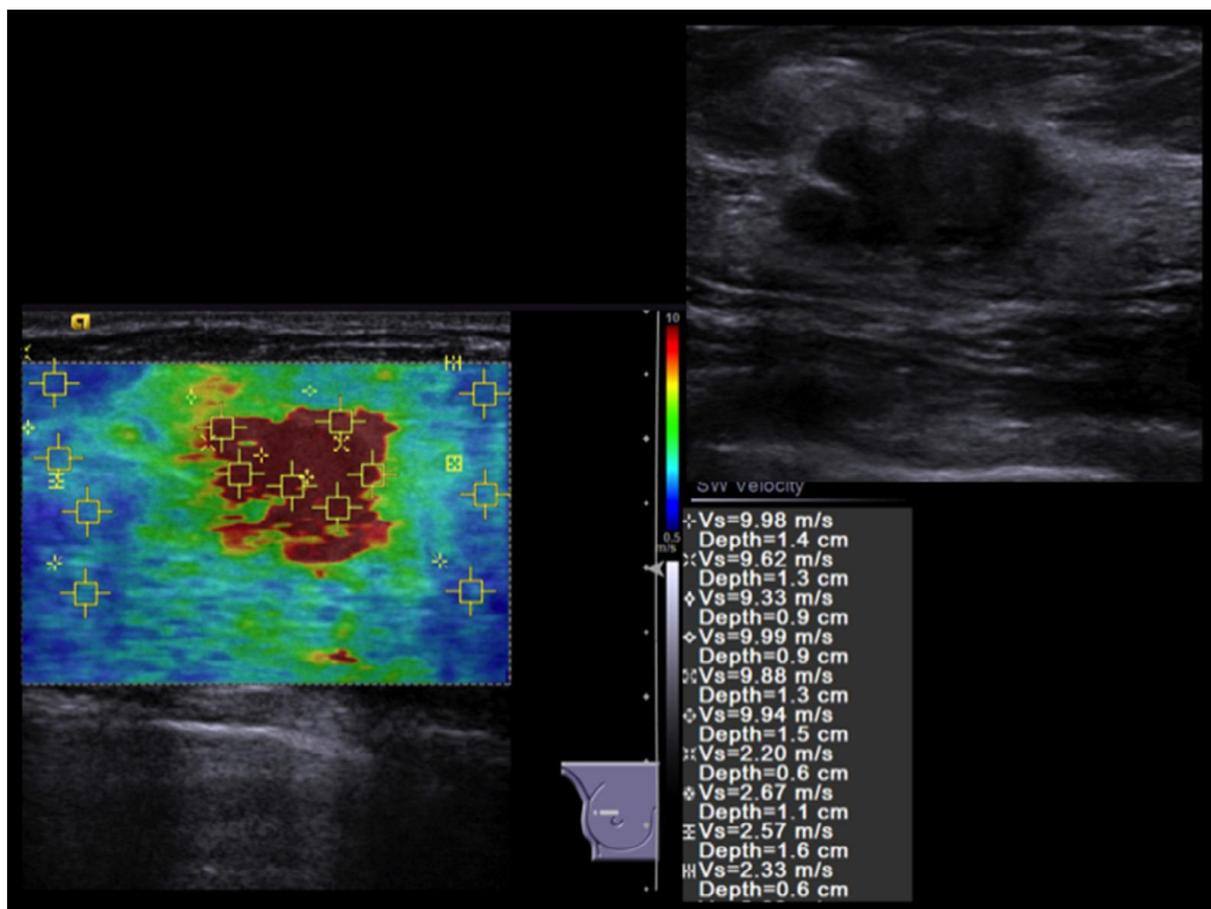


Figura 2 – Exemplo de uma lesão lobulada hipoecogénica na ecografia modo-B (direita). A SWVs foram elevadas (esquerda), o que foi consistente com o diagnóstico histopatológico de carcinoma invasivo. (SWV, *shear wave velocity*).

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com o recurso ao software SPSS 22 (IBM, Armonk, NY, USA). Os dados quantitativos foram apresentados como média \pm desvio padrão.

Para a análise inferencial, a normalidade das distribuições dos valores de cada amostra foi avaliada usando o Teste *Kolmogorov-Smirnov*. A comparação dos valores da SWV, da RLP e do diâmetro da lesão entre cada dois grupos histológicos foi comparada com o teste t de *Student* de amostras independentes quando a distribuição era normal ou com o teste não paramétrico de *Mann-Whitney U* caso contrário. Para comparação dos valores entre os múltiplos grupos histológicos foi utilizado o teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis*, nos casos

em que as distribuições não apresentavam normalidade, ou o Teste ANOVA, quando estas eram normais.

Para determinar a precisão diagnóstica dos valores da SWV e da RLP na distinção entre lesões benignas e malignas, foram criadas *Receiver Operating Characteristic curves* (ROC) e a respectiva *Area Under the Curve* (AUC) foi determinada. O valor de *cut-off* óptimo foi obtido pela maximização do *Youden's Index* (sensibilidade + especificidade – 1) e foram registadas a sensibilidade e especificidade para esse valor.

Um erro de tipo I de 0,05 foi considerado para todas as comparações.

RESULTADOS

Noventa mulheres foram incluídas no estudo, com uma idade média de $50,94 \pm 12,73$ anos, perfazendo um total de 100 lesões mamárias. Destas, 54 (54%) estavam localizadas na mama esquerda e 46 (46%) na mama direita. A maioria localizava-se nos quadrantes superiores da mama (65%). O tamanho médio das lesões foi $16,21 \pm 8,23$ mm. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre o tamanho das lesões benignas ($16,02 \pm 1,10$ mm) e das malignas ($16,51 \pm 1,23$ mm) ($p=0,486$).

O diagnóstico histológico revelou 61 (61%) lesões benignas e 39 (39%) carcinomas. A divisão histológica encontra-se representada na Tabela 1.

Tabela 1 – Diagnóstico Histológico

LESÕES MALIGNAS	<u>Grau Histológico</u>	1	13	
		2	16	
		3	17	
		Total	39	
	<u>Tipo Histológico</u>	Ductal	36	
		Lobular	2	
		Metaplásico	1	
		Total	39	
	LESÕES BENIGNAS	<u>Tipo Histológico</u>	Fibroadenoma	36
			Quisto	10
		Hamartoma	4	
		Papiloma Ductal	4	
		Granuloma	2	
		Cicatriz Radial	1	
		Hiperplasia Epitelial com Atipia	2	
		Adenoma do Mamilo	1	
		Adenoma Tubular	1	
		Total	61	

Técnica ARFI

As medições da técnica ARFI encontram-se dispostas na Tabela 2. A SWV nas lesões malignas ($8,55 \pm 1,62$ m/s) foi significativamente maior que nas benignas ($3,84 \pm 1,49$ m/s; $p < 0,001$). A RLP também se mostrou significativamente maior nas lesões malignas ($3,38 \pm 1,11$ vs $1,51 \pm 0,50$; $p < 0,001$).

Tabela 2- Medições ARFI para as Lesões Benignas e Malignas

Medida	Benigno (n=61)	Maligno (n=39)	Valor P
SWV Lesão (m/s)	$3,84 \pm 1,49$	$8,55 \pm 1,62$	$<0,001^*$
SWV Parênquima (m/s)	$2,58 \pm 0,64$	$2,66 \pm 0,59$	$0,514^\#$
RLP	$1,51 \pm 0,50$	$3,38 \pm 1,11$	$<0,001^*$

Nota: Os valores estão apresentados na forma de média \pm desvio padrão.

ARFI, acoustic radiation force impulse; SWV, shear wave velocity; RLP, razão lesão-parênquima.

* Teste *Mann-Whitney*

Teste T de *Student* para amostras independentes

As curvas ROC estão representadas na Figura 3. As medições da SWV no interior da lesão e a RPL apresentaram um poder discriminativo significativo na distinção entre malignidade e benignidade (AUC de 0,966 e 0,966, respectivamente). O mesmo não se observou nas medições da SWV no parênquima (AUC de 0,547). Através do *Youden Index*, foram obtidos os valores de *cut-off* de 6,593 m/s (sensibilidade de 87,2% e especificidade de 96,7%) para a SWV dentro da lesão e 2,181 (sensibilidade de 92,3% e especificidade de 93,4%) para a RLP (Tabela 3).

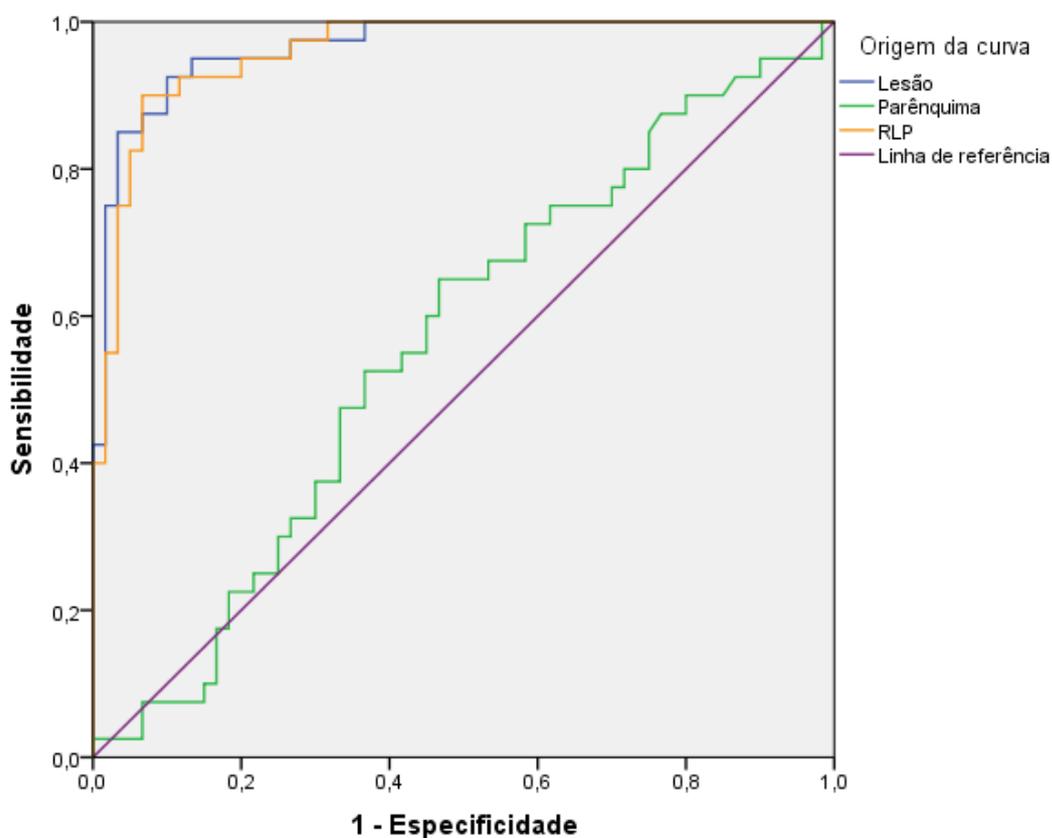


Figura 3 – Receiver Operating Characteristic curves para as medições ARFI no interior da lesão, no parênquima, bem como para a razão lesão-parênquima. (ARFI, *acoustic radiation force impulse*).

Tabela 3 – AUC, Cut-off, Sensibilidade e Especificidade das Medições ARFI

Medida	AUC (EP)	Valor P	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade
SWV Lesão	0,966 (0,016)	<0,001	6,593 m/s	87,2%	96,7%
RLP	0,966 (0,016)	<0,001	2,181	92,3%	93,4 %

ARFI, *acoustic radiation force impulse*; SWV, *shear wave velocity*; RLP, razão lesão-parênquima; AUC, *area under the curve*; EP, erro padrão.

Caracterização Histológica

Os valores médios da SWV e da RLP por tipo histológico encontram-se apresentados na Tabela 4. Foram elaborados também gráficos *boxplot* com a distribuição dos valores da SWV e da RLP para cada tipo histológico – Figuras 4 e 5.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os subtipos benignos ($p=0,446$ e $p=0,292$ para a SWV no interior da lesão e para a RLP, respectivamente).

Também não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os subtipos malignos ($p<0,419$ e $p<0,331$ para a SWV no interior da lesão e para a RLP, respectivamente), nem nos diferentes graus histológicos do carcinoma ductal ($p=0,640$ e $p=0,454$ para a SWV no interior da lesão e para a RLP, respectivamente).

Tabela 4 – Medições ARFI de cada Tipo Histológico

	Nº	SWV LESÃO (M/S)	RLP	
LESÕES MALIGNAS	<u>Grau</u>			
	1	13	8,76 ± 1,40	3,33 ± 0,99
	2	16	8,37 ± 1,79	3,54 ± 1,32
	3	17	8,06 ± 1,89	2,89 ± 0,91
	<u>Tipo Histológico</u>			
	Ductal	36	8,45 ± 1,65	3,34 ± 1,13
	Lobular	2	9,75 ± 0,08	3,41 ± 0,52
	Metaplásico	1	9,7	4,74
LESÕES BENIGNAS	Fibroadenoma	36	3,84 ± 0,44	1,52 ± 0,44
	Quisto	10	3,28 ± 0,35	1,34 ± 0,39
	Hamartoma	4	3,63 ± 0,36	1,25 ± 0,35
	Papiloma Ductal	4	3,79 ± 0,45	1,54 ± 0,53
	Granuloma	2	5,54 ± 0,06	2,16 ± 0,66
	Cicatriz Radial	1	2,43	1,23
	Hiperplasia Epitelial com Atipia	2	3,86 ± 0,09	1,20 ± 0,13
	Adenoma do Mamilo	1	9,38	3,47
	Adenoma Tubular	1	2,89	1,24

Nota: Os valores estão apresentados na forma de média ± desvio padrão.

ARFI, *acoustic radiation force impulse*; SWV, *shear wave velocity*; RLP, razão lesão-parênquima.

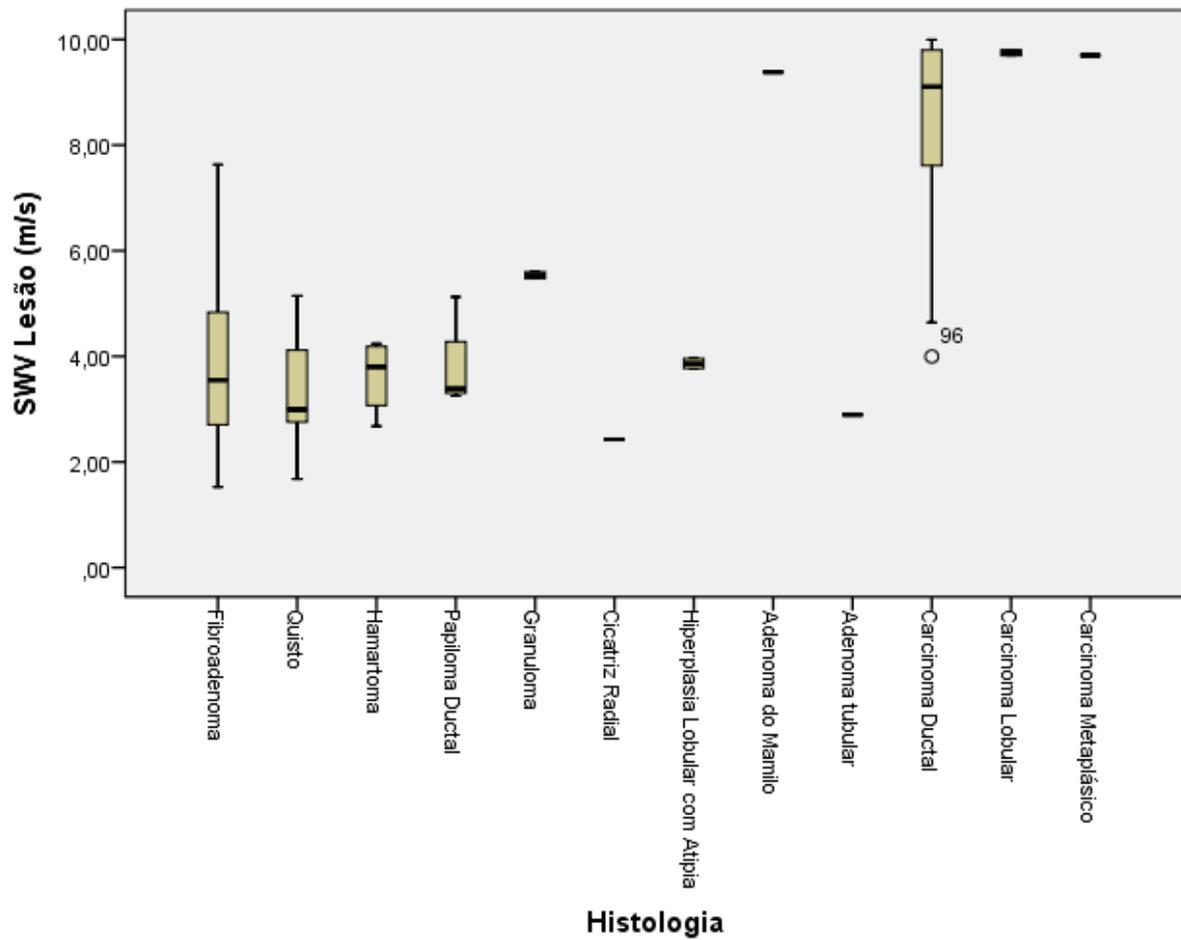


Figura 4 – Distribuição dos valores da SWV no interior da lesão em cada tipo histológico. (SWV, *shear wave velocity*).

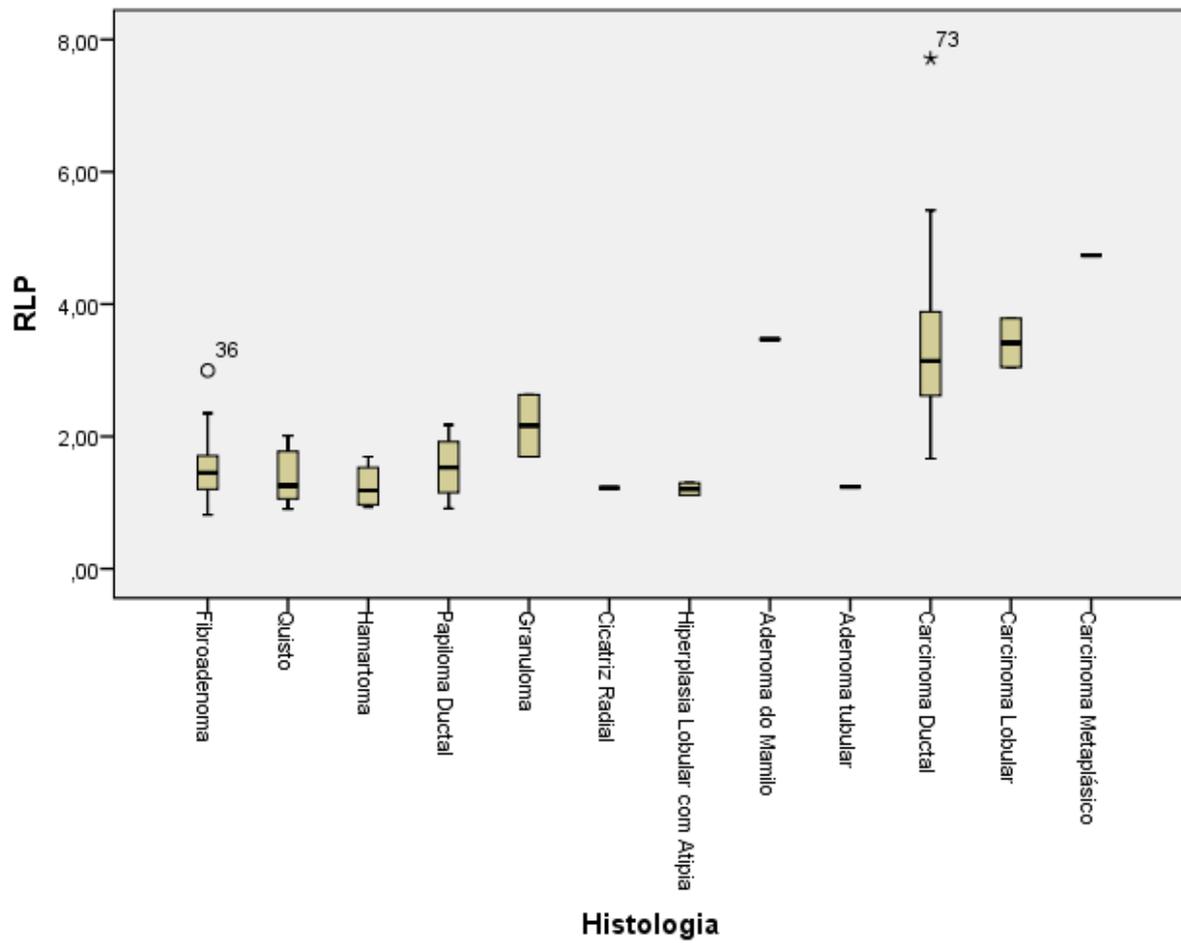


Figura 5 - Distribuição dos valores da RLP no interior da lesão em cada tipo histológico.
 (RLP, razão lesão-parênquima).

DISCUSSÃO

Os resultados do nosso estudo demonstraram que a técnica ARFI com o *software* VTIQ permite diferenciar lesões mamárias entre benignas e malignas. Tanto a SWV no interior da lesão como a RLP apresentaram, com significância estatística, valores mais elevados no grupo maligno em relação ao benigno.

Ao usar esta técnica, também observámos a elasticidade relativa codificada num mapa de cores, o que pode ajudar o examinador a avaliar a lesão mais facilmente. No caso dos tumores malignos, há um maior contraste inicial entre a lesão e o parênquima adjacente, o que permite uma categorização mais rápida, ainda antes das medições quantitativas.

Deliberadamente, nas medições do parênquima, definiu-se uma distância mínima de 1 cm para a lesão. Bai *et al.*¹⁵ e Zhou *et al.*⁴ descreveram que em muitos tumores malignos existe infiltração do tecido adjacente devido à presença de reacções desmoplásicas, aumentando a sua rigidez. Isto podia condicionar uma menor capacidade diagnóstica da RLP entre lesões benignas e malignas. No entanto, no nosso estudo, a precisão diagnóstica da RLP foi igual à da SWV no interior da lesão (AUC=0,966), sugerindo que a distância aplicada possa ser suficiente para evitar este viés.

Durante a nossa investigação, percebeu-se ainda que algumas lesões são mais heterogéneas que outras nos seus valores de SWV. De facto, para lesões mais heterogéneas, os valores da velocidade podem até ser úteis para auxiliar uma biópsia guiada, dirigindo-as para as regiões com maior velocidade. Tendo em conta esta variabilidade, foram realizadas múltiplas medições e calculada a sua média para posterior tratamento de dados.

Tanto a SWV no interior de lesão como a RLP revelaram boa precisão diagnóstica. Considerando a distinção de benignidade e malignidade, obteve-se o valor de *cut-off* óptimo de 6,593 m/s para a SWV no interior da lesão, com uma sensibilidade de 87,2% e uma especificidade de 96,7%. Este valor foi calculado através do *Youden Index*, que é definido por

“sensibilidade + especificidade – 1”. Neste caso em concreto foi igual a 0,84. Porém, na prática clínica, para a decisão de biopsiar a lesão, é preferível maximizar a sensibilidade em detrimento da especificidade, de modo a reduzir ao máximo o número de falsos negativos (FN). Com um *Youden Index* semelhante, de 0,83, pudemos obter um *cut-off* de 5,622 (sensibilidade de 92,3% e especificidade de 90,2%). Estes resultados foram consistentes com estudos prévios.^{7,17,18}

A sensibilidade máxima (100%) foi alcançada com um *cut-off* de 4 m/s, correspondendo a uma especificidade de 62,3%. Contudo, Teke *et al.*¹ e Zhou *et al.*⁴ apresentaram maiores especificidades (91% e 95,8%, respectivamente) para valores de *cut-off* similares (4,07 e 4,19 m/s, respectivamente). Uma justificação possível é que na nossa investigação se seleccionou preferencialmente a área mais rígida da lesão para efectuar as medições no seu interior. Estes estudos não especificaram nenhuma zona preferencial para esta medição. Isto pode levar a uma sobrestimação dos valores de *cut-off* dos nossos resultados comparativamente aos destes dois estudos. Kapetas *et al.*¹³ justifica também estas diferenças na literatura com o efeito do grau de pré-compressão aplicada pela sonda, como demonstrado por Wojcinski *et al.*¹⁹, e sugere o uso da RLP para compensar esta criação de rigidez artificial nos tecidos. De facto, o *cut-off* de 2,181 para a RLP foi consistente com os estudos prévios que avaliaram esta aplicação da técnica ARFI.^{7,13}

Tendo em conta os *cut-off* óptimos para a SWV no interior da lesão e para a RLP, verificaram-se 3 FN em cada um dos testes. Todos corresponderam a Carcinomas Ductais, não existindo predominância de nenhum grau histológico. Dois casos de FN são comuns às duas medidas, com um diâmetro de 9 mm e 12 mm. Os terceiros casos de FN da SWV no interior da lesão e da RLP tinham 14 mm e 11 mm de diâmetro, respectivamente. O pequeno tamanho destas lesões pode ter sido a razão para os baixos valores medidos, pois estudos prévios têm sugerido que a SWV está positivamente associada com o tamanho da lesão.^{15,20}

Existiram também, para os valores *cut-off* óptimos, 4 falsos positivos (FP) para a RLP e 2 FP para a SWV no interior da lesão, sendo que estes últimos são comuns ao grupo de FP da RLP. Portanto, totalizaram-se 4 casos. Dois corresponderam a um Adenoma do Mamilos e a um Fibroadenoma com diâmetro de 33 mm e 23 mm, respectivamente. Como justificado anteriormente, também aqui o tamanho das lesões pode ter sido a razão dos valores mais elevados. No entanto, as duas outras lesões eram de pequenas dimensões: um Granuloma com diâmetro de 14 mm e um Fibroadenoma com diâmetro de 10 mm. O Granuloma, por se tratar de uma lesão inflamatória, está também associado a uma maior rigidez, o que explica os valores de velocidade mais elevados. Quando observado o relatório histológico do pequeno Fibroadenoma classificado como FP, observou-se que este apresentava um estroma predominantemente fibroso e hialinizado, o que ocorre em alguns fibroadenomas em doentes com mais idade e que se encontram presentes há mais anos.

Por isso, resolvemos estudar as diferenças nos resultados ARFI do subgrupo de Fibroadenomas com estroma mais fibroso (9 de 33) em relação aos restantes. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,048$) para a SWV no interior da lesão, com uma média superior no subgrupo com o estroma mais fibroso ($4,74 \pm 1,09$ m/s vs $3,60 \pm 1,51$ m/s). Para a RLP, a diferença ($1,75 \pm 0,43$ m/s vs $1,45 \pm 0,44$ m/s) não apresentou significância estatística ($p=0,094$). No entanto, verificou-se que o grupo dos Fibroadenomas denominados “Normais”, possuía um *outlier* (Figura 6). Este valor pode ser justificado por uma possível medição em que se aplicou uma maior pré-compressão. Como se trata de uma amostra pequena, este outlier é preponderante para os resultados estatísticos. Ao compararmos as médias dos dois grupos, sem o valor em questão, alcançamos significância estatística tanto para a SWV no interior da lesão ($p=0,011$) como para a RLP ($p=0,010$). Assim, para combater este possível efeito de outliers, são necessários estudos com maiores amostras que consigam esclarecer melhor a validade destas conclusões.

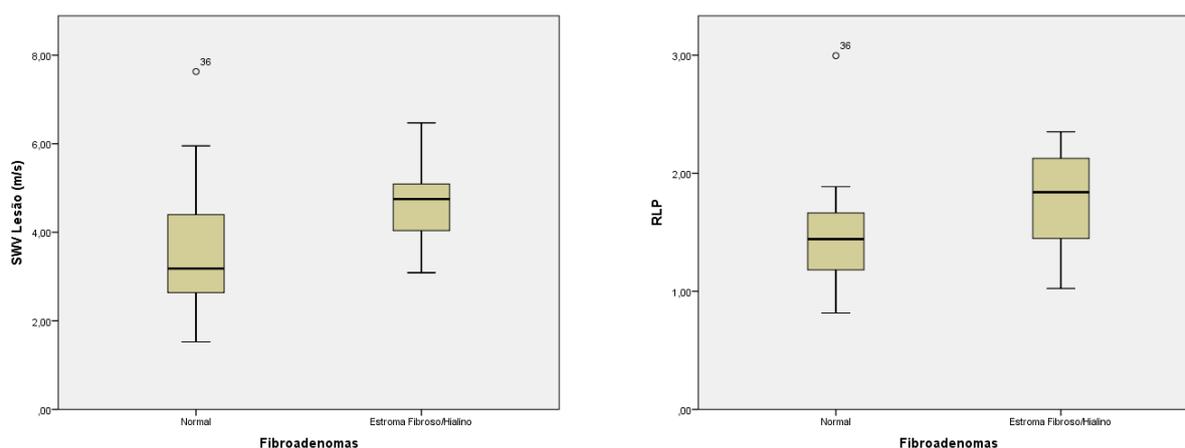


Figura 6 – Distribuição da SWV no interior da lesão e da RLP de acordo com o subgrupo de Fibroadenomas. (SWV, *shear wave velocity*; RLP, razão lesão-parênquima).

Quanto ao objectivo secundário do nosso estudo, não se registaram diferenças estatisticamente significativas de SWV entre os diversos tipos histológicos benignos. De facto, exceptuando os Fibroadenomas e Quistos, o tamanho da amostra de cada tipo histológico revelou-se insuficiente para se retirar alguma conclusão. Também não se verificaram diferenças significativas entre os tipos histológicos malignos, pois apenas existiam 2 casos de Carcinomas Lobulares e 1 caso de Carcinoma Metaplásico. Em relação à diferenciação histológica maligna, Evans *et al.*²⁰, num grande estudo recente com 1137 lesões malignas, concluiu que a maioria dos grupos histológicos malignos apresentavam SWV similares, com excepção do Carcinomas Tubulares. Infelizmente, este tipo histológico não se encontrava presente na amostra do nosso estudo. Por fim, também não foi detectada relação entre as SWV e o grau histológico maligno.

Como um dos objectivos que justificou a procura de uma medida quantitativa para avaliar a rigidez era tornar esta propriedade mais objectiva e reprodutível, é importante inferir acerca da sua reprodutibilidade na técnica ARFI. Neste estudo não foi possível avaliar este parâmetro, pois os exames imagiológicos foram apenas efectuados por um radiologista para cada caso. No entanto, Kapetas *et al.*¹³ demonstrou uma elevada reprodutibilidade tanto para a

SWV no interior da lesão como para a RLP (coeficiente de reprodutibilidade de 0,94 e 0,86 respectivamente). Justifica ainda os resultados superiores da SWV no interior da lesão em relação à RLP, por esta última precisar de um maior número de medições. Além disso, a mesma quantidade de pré-compressão, referida anteriormente, pode divergir entre diferentes tipos de tecido.

Apesar dos resultados do nosso estudo serem consistentes com a literatura, a informação sobre a técnica ARFI na avaliação imagiológica da mama ainda é escassa e são necessários mais e maiores estudos. O possível valor desta técnica na diferenciação entre lesões benignas e malignas ainda está por definir. Kim *et al.*³ propôs usar o valor de *cut-off* da SWV no interior da lesão e da RLP para reclassificar as lesões num BI-RADS modificado. Considerando as lesões malignas a partir de um score ≥ 4 , o sistema modificado de reclassificação melhorou a especificidade (62,4% vs 91,5%), precisão (71,3% vs 93%) e o valor preditivo positivo (47,0% vs 79,6%) em relação ao BI-RADS clássico. Isto sugere que os valores de rigidez encontrados nas lesões devem ser sempre correlacionados com as características da lesão encontradas na ecografia em modo-B, funcionando o ARFI como uma técnica complementar a esta (e não em substituição).

O nosso estudo teve algumas limitações. Primeiro, o tamanho da amostra foi pequeno. Houve uma reduzida diversidade histológica, com os tipos benignos raros em quantidade insuficiente e com ausência de vários tipos malignos raros (Carcinomas Tubulares, Papilares, Mucinosos, entre outros). Como tal, não se alcançaram conclusões sobre a diferente caracterização histológica através da técnica ARFI. Segundo, algumas lesões são significativamente heterogéneas e podem aparentar possuir diferente rigidez ou morfologia consoante o plano de imagem seleccionado. Terceiro, a avaliação de cada caso foi realizada apenas por um Radiologista, o que pode levar a um viés de selecção relacionado com o operador. Quarto, não foram registados alguns factores que estudos anteriores demonstraram

ter influência nos resultados da SWV. O primeiro deles é que, apesar de incomuns, alguns tumores malignos mais elásticos à palpação vão revelar SWV mais baixas.^{13,20} O outro é o estado menstrual das pacientes que, não influenciando a SWV no interior das lesões, pode alterar as velocidades do parênquima e, conseqüentemente, os resultados da RLP.^{13,21} No entanto, também existe um estudo na literatura que nega a influência da fase menstrual.²² Quinto, nas medições do parênquima não se distinguiu entre tecido glandular ou adiposo. Alguns estudos demonstraram que o tecido glandular apresenta maiores SWV do que o tecido adiposo.^{4,9} Sexto, o efeito da pré-compressão referido anteriormente pode tornar esta técnica mais dependente do operador, reduzindo a sua objectividade e reprodutibilidade. Por fim, os valores da SWV podem não ser reprodutíveis por diferentes equipamentos, sendo necessário averiguar se essa discrepância existe.

CONCLUSÃO

A nossa investigação demonstrou que a técnica ARFI é promissora na diferenciação das lesões mamárias entre benignas e malignas. Fornece informação quantitativa, objectiva e reprodutível sobre a rigidez dos tecidos. É um complemento valioso à informação da ecografia modo-B, melhorando a sua especificidade e reduzindo os seus falsos positivos. Esta técnica pode tornar-se assim um potencial auxiliar nas recomendações para estudo invasivo por biópsia.

Contudo, para esta técnica se tornar rotina na prática clínica, mais e maiores estudos são necessários, no sentido de a otimizar e validar. Para o seu uso clínico, é também importante definir protocolos na sua utilização, tendo em conta factores como a pré-compressão ou a distância das medições do parênquima que possam criar possíveis viés dependentes do operador.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de deixar uma palavra de apreço a todos os que contribuíram de alguma forma para a conclusão deste trabalho.

Agradeço ao Professor Doutor Filipe Caseiro Alves, que gentilmente aceitou ser meu orientador, pela orientação e revisão final.

Agradeço à Dr^a Mafalda Tavares Magalhães pela ajuda, paciência e imensa disponibilidade que sempre demonstrou durante a orientação e correcção científica do trabalho.

À minha família, em especial aos meus pais, por estarem sempre presentes e tudo me terem proporcionado ao longo do meu o percurso académico.

Aos meus colegas e amigos, que percorreram comigo esta etapa da minha vida.

E por último, à Sofia por toda a compreensão, incentivo e apoio constante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teke M, Goya C, Teke F, Uslukaya O, Hamidi C, Cetincakmak MG, et al. Combination of Virtual Touch Tissue Imaging and Virtual Touch Tissue Quantification for Differential Diagnosis of Breast Lesions. *J Ultrasound Med.* 2015;34(7):1201–8.
2. Giordano SB, Gradishar W. Breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(1):12–7.
3. Kim YS, Park JG, Kim BS, Lee CH, Ryu DW. Diagnostic value of elastography using acoustic radiation force impulse imaging and strain ratio for breast tumors. *J Breast Cancer.* 2014;17(1):76–82.
4. Zhou J, Zhan W, Chang C, Zhang J, Yang Z, Dong Y, et al. Role of Acoustic Shear Wave Velocity Measurement in Characterization of Breast Lesions. *J Ultrasound Med.* 2013;32(2):285–94.
5. Bai M, Du L, Gu J, Li F, Jia X. Virtual touch tissue quantification using acoustic radiation force impulse technology: initial clinical experience with solid breast masses. *J Ultrasound Med.* 2012;31(2):289–94.
6. Olgun DÇ, Korkmazer B, Kiliç F, Dikici AS, Velidedeoğlu M, Aydoğan F, et al. Use of shear wave elastography to differentiate benign and malignant breast lesions. *Diagnostic Interv Radiol.* 2014;20(3):239–44.
7. Magalhães M, Belo-Oliveira P, Casalta-Lopes J, Costa Y, Gonçalo M, Gomes P, et al. Diagnostic Value of ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) in Differentiating Benign From Malignant Breast Lesions. *Acad Radiol.* 2017;24(1):45–52.
8. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: State of the art. *Radiology.* 2013;268(3):642–59.

9. Wojcinski S, Brandhorst K, Sadigh G, Hillemanns P, Degenhardt F. Acoustic radiation force impulse imaging with Virtual Touch™ tissue quantification: Mean shear wave velocity of malignant and benign breast masses. *Int J Womens Health*. 2013;5(1):619–27.
10. Li D-D, Guo L-H, Xu H-X, Liu C, Xu J-M, Sun L-P, et al. Acoustic radiation force impulse elastography for differentiation of malignant and benign breast lesions: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):4753–61.
11. Navarro B, Úbeda B, Vallespí M, Wolf C, Casas L, Browne JL. Role of Elastography in the. *J Ultrasound Med*. 2011;30:313–21.
12. Li G, Li D-W, Fang Y-X, Song Y-J, Deng Z-J, Gao J, et al. Performance of shear wave elastography for differentiation of benign and malignant solid breast masses. *PLoS One*. 2013;8(10):e76322.
13. Kapetas P, Pinker-Domenig K, Woitek R, Clauser P, Bernathova M, Spick C, et al. Clinical application of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging with Virtual Touch IQ in breast ultrasound: diagnostic performance and reproducibility of a new technique. *Acta Radiol*. 2016;0(0):1–8.
14. Lazebnik, R; (Siemens Medical Solutions U. Tissue Strain Analytics Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification Tissue Strain Analytics Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification. White Paper. 2008;1–6.
15. Bai M, Zhang HP, Xing JF, Shi QS, Gu JY, Li F, et al. Acoustic Radiation Force Impulse Technology in the Differential Diagnosis of Solid Breast Masses with Different Sizes: Which Features Are Most Efficient? *Biomed Res Int*. 2015;2015.
16. Hwang JY, Kang BJ, Lee C, Kim HH, Park J, Zhou Q, et al. Non-contact acoustic

- radiation force impulse microscopy via photoacoustic detection for probing breast cancer cell mechanics. *Biomed Opt Express*. 2014;6(1):11.
17. Golatta M, Schweitzer-Martin M, Harcos A, Schott S, Gomez C, Stieber A, et al. Evaluation of virtual touch tissue imaging quantification, a new shear wave velocity imaging method, for breast lesion assessment by ultrasound. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
 18. Meng W, Zhang G, Wu C, Wu G, Song Y, Lu Z. Preliminary Results of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Ultrasound Imaging of Breast Lesions. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(9):1436–43.
 19. Wojcinski S, Brandhorst K, Sadigh G, Hillemanns P, Degenhardt F. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging with Virtual Touch Tissue Quantification: Measurements of Normal Breast Tissue and Dependence on the Degree of Pre-compression. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(12):2226–32.
 20. Evans A, Sim YT, Thomson K, Jordan L, Purdie C, Vinnicombe SJ. Shear wave elastography of breast cancer: Sensitivity according to histological type in a large cohort. *Breast*. 2016;26(November 2009):115–8.
 21. Wojcinski S, Cassel M, Farrokh A, Soliman AA, Hille U, Schmidt W, et al. Variations in the Elasticity of Breast Tissue During the Menstrual Cycle Determined by Real-time Sonoelastography. *J Ultrasound Med*. 2012;31(1):63–72.
 22. Li X, Wang JN, Fan ZY, Kang S, Liu YJ, Zhang YX, et al. Determination of the Elasticity of Breast Tissue during the Menstrual Cycle Using Real-Time Shear Wave Elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(12):3140–7.