

**CORRELAÇÃO ENTRE OS COEFICIENTES DE DIFUSÃO
APARENTE MEDIDOS POR IMAGENS DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA NAS SEQUÊNCIAS PESADAS EM
DIFUSÃO E VALORES DO SUV POR ^{18}F -FDG PET/CT NO
CÂNCER DE PULMÃO PRIMÁRIO**

CHIANG JENG TYNG

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Doutor em Ciências
Área de Concentração: Oncologia**

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

**Co-Orientadores: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira
Lima, Dr. Marcos Duarte Guimarães**

São Paulo

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Tyng, Chiang Jeng

Correlação dos coeficientes de difusão aparente medidos por imagens de ressonância magnética nas sequências pesadas em difusão e valores do SUV por ^{18}F -FDG PET/CT no câncer de pulmão primário / Chiang Jeng Tyng – São Paulo, 2015.

57p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. NEOPLASIAS PULMONARES 2. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS. 3. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM. 4. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, sem os quais a realização dos meus sonhos teria sido impossível!!

AGRADECIMENTOS

À Coordenação do Curso de Pós-Graduação do A.C.Camargo Cancer Center, pelo acolhimento e oportunidade.

À minha família, por todo apoio, amor, compreensão e incentivo ao longo desta grande jornada.

Ao Prof. Dr. Rubens Chojniak, pela orientação, incentivo, confiança e promoção da minha carreira profissional e, sobretudo, pela amizade.

Aos Drs Eduardo Nóbrega, Marcos Duarte Guimarães e Almir Galvão Vieira Bitencourt pelo apoio científico, profissionalismo e por essa valiosa parceria dentro do grupo de pesquisa.

Aos Drs Jefferson Luiz Gross, Fábio Haddad e a toda equipe do Departamento da Cirurgia do Tórax, que me proporcionaram uma grande amizade e desenvolvimento da pesquisa.

Aos biomédicos do setor da Ressonância Magnética do Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center, que foram imprescindíveis à realização dos exames.

Às minhas amigas Ana Maria Rodrigues Kuninari e Suely Francisco pela ajuda inestimável e pelo carinho em todas as etapas da pesquisa.

RESUMO

Tyng CJ. **Correlação entre os coeficientes de difusão aparente medidos por imagens de ressonância magnética nas sequências pesadas em difusão e valores do SUV por ^{18}F -FDG PET/CT no câncer de pulmão primário.** São Paulo; 2015. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Objetivo: Para investigar a potencial correlação dos coeficientes de difusão aparente(ADC) medidos por imagens de ressonância magnética nas sequências pesadas em difusão e valores do SUV por ^{18}F -FDG PET/CT no câncer de pulmão primário de não pequenas células e nos linfonodos metastáticos. **Materiais e métodos:** ^{18}F -FDG PET/CT e RM com imagens pesadas em difusão (TR/TE, 1800/93 ms; b-values, 0 and 600 s/mm²) foram realizados em 37 pacientes consecutivos com CPNPC histologicamente comprovados. As análises das medidas do SUV máximo pelo PET/CT foram feitas e os valores do ADC mínimo foram determinados. Os resultados de ^{18}F -FDG PET/CT e RM com imagens pesadas em difusão foram comparados em cada paciente. Para a análise estatística usamos o coeficiente de correlação de Pearson. Resultados: A correlação do ADC_{min} e SUV_{max} revelou uma boa correlação inversa para todas as massas ($r = -0,806$; $p < 0,001$) e os linfonodos ($r = -0,592$; $p < 0,001$) para cada subtipo histológico separadamente tanto para adenocarcinomas ($r = -0,739$; $p < 0,001$) e os seus respectivos linfonodos metastáticos ($r = 0,660$; $p = 0,005$) como para os carcinomas epidermóides ($r = -0,900$; $p < 0,001$). Não se observou correlação inversa estatisticamente significativa na comparação do ADC_{min} e SUV_{max} dos linfonodos dos carcinomas epidermóides ($r = -0,486$; $p = 0,066$). Conclusão: A correlação inversa significativa destas duas variáveis imaginológicas quantitativas aponta uma associação da atividade metabólica e a celularidade tumoral. Portanto, as medidas do ADC na RM com sequências pesadas em difusão pode representar um novo biomarcador no CPNPC.

SUMMARY

Tyng CJ. [Correlation of the apparent diffusion coefficient assessed by diffusion-weighted MRI (DWI) and glucose metabolism determined by the standardized uptake value (SUV) at ^{18}F -FDG PET/CT in non-small cell lung cancer (NSCLC)]. São Paulo; 2015. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Objective: To investigate the potential correlation of the apparent diffusion coefficient assessed by diffusion-weighted MRI (DWI) and glucose metabolism determined by the standardized uptake value (SUV) at ^{18}F -FDG PET/CT in non-small cell lung cancer (NSCLC) and its metastases in the lymph nodes. **Materials and methods:** ^{18}F -FDG PET/CT and DWI (TR/TE, 1800/93 ms; b-values, 0 and 600 s/mm²) were performed in 37 consecutive patients with histologically verified NSCLC. Analysing the PET-CT data calculation of SUV_{max} was performed. By placing a region-of-interest (ROI) encovering the entire tumor and the minimum ADC (ADC_{min}) was determined. Results of ^{18}F -FDG PET/CT and DWI were compared on a per-patient basis. For statistical analysis Pearson's correlation coefficient was used. **Results:** Testing the correlation of the ADC_{min} and SUV_{max} revealed that the inverse correlation was good for all the masses ($r = -0,806$; $p < 0,001$) and the lymph nodes ($r = -0,592$; $p < 0,001$) for each histological subtype separately for both adenocarcinomas ($r = -0.739$; $p < 0.001$) and the lymph nodes ($r = 0,660$; $p = 0,005$) and squamouscell carcinomas ($r = -0.900$; $p < 0.001$), respectively. No significant correlation was found for the comparison of ADC_{min} and SUV_{max} of the lymph nodes for squamouscell carcinomas ($r = -0.486$; $p = 0.066$). **Conclusion:** This study is to verify the relation between the SUV_{max} and the ADC_{min} in NSCLC. The significant inverse correlation of these two quantitative imaging approaches points out the association of metabolic activity and tumor cellularity. Therefore, DWI with ADC measurement might represent a new biomarker in NSCLC.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Exame de PET-CT. Ilustração de exame de PET-CT nos planos axial e coronal.....	10
Figura 2	Representação gráfica da avaliação de resposta terapêutica por meio do aumento da mobilidade das moléculas de água (ADC).....	14
Figura 3	Demonstração do movimento de moléculas de água entre os espaços intra e extra celular e dentro do espaço extracelular fornecendo informações sobre o grau de celularidade dos tecidos.....	16
Figura 4	Exame de TC e RM de paciente com Adenocarcinoma de pulmão.....	20
Figura 5	O valor do ADC é representado por meio do algoritmo dos valores de sinal medidos numa lesão, para diferentes valores de “b”.....	33
Figura 6	Exemplo ilustrativo de uma paciente feminino de 88 anos com lesão pulmonar expansiva espiculada (carcinoma epidermóide moderadamente diferenciada).....	34
Figura 7	Gráficos de dispersão do ADC_{min} contra SUV_{max} das massas e linfonodos para todos os pacientes.....	37
Figura 8	Gráficos de dispersão do ADC_{min} contra SUV_{max} das massas e linfonodos apenas do grupo de pacientes com adenocarcinoma.....	38
Figura 9	Gráficos de dispersão do ADC_{min} contra SUV_{max} das massas e linfonodos apenas do grupo de pacientes com carcinoma epidermóide.....	39

Figura 10	Boxplots valores de ADC das massas pulmonares e linfonodos, de acordo com tipo histológico e o grau de diferenciação.....	41
Figura 11	Boxplots valores de SUV das massas pulmonares e linfonodos, de acordo com tipo histológico e o grau de diferenciação.....	42
Figura 12	Boxplots por grupo.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Medidas de posição e dispersão dos valores de ADC e SUV das massas e linfonodos para todos os pacientes.....	37
Tabela 2	Medidas de posição e dispersão dos valores de ADC e SUV das massas e linfonodos apenas do grupo de pacientes com adenocarcinoma.....	38
Tabela 3	Medidas de posição e dispersão dos valores de ADC e SUV das massas e linfonodos apenas do grupo de pacientes com carcinoma epidermóide.....	39
Tabela 4	Medidas de posição e dispersão dos valores de ADC das massas pulmonares, de acordo com o grau de diferenciação.....	40
Tabela 5	Medidas de posição e dispersão dos valores de ADC das massas pulmonares, de acordo com o tipo histológico e grau de diferenciação.....	40
Tabela 6	Medidas de posição e dispersão dos valores de ADC das massas pulmonares, de acordo com o tipo histológico e grau de diferenciação.....	42
Tabela 7	Medidas de posição e dispersão dos valores de ADC dos linfonodos, de acordo com o tipo histológico e grau de diferenciação.....	42
Tabela 8	Medidas de posição e dispersão dos valores de SUV das massas pulmonares, de acordo com o tipo histológico e grau de diferenciação.....	43
Tabela 9	Medidas de posição e dispersão dos valores de SUV dos linfonodos, de acordo com o tipo histológico e grau de diferenciação.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

^{18}F-FDG PET/CT	^{18}F -Fluorodeoxiglicose Positron emission tomography/Computed Tomography
ADC	Coeficiente de difusão aparente
ADC_{min}	Coeficiente de difusão aparente mínimo
AM	Adenocarcinoma moderadamente / bem diferenciado
AP	Adenocarcinoma pouco diferenciado
CPNPC	Carcinoma pulmonar de não pequenas células
D.P.	Desvio padrão
DWI	Imagem pesada em difusão
DWI-MRI	Ressonância Magnética com imagem pesada em difusão
EM	Carcinoma epidermóide moderadamente / bem diferenciado.
EP	Carcinoma epidermóide pouco diferenciado
IEP	Imagens ecoplanares
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LFN	Linfonodo
NSCLC	Non-small cell lung carcinoma
PET/CT	Positron Emission Tomography/Computed Tomography
RM	Ressonância Magnética
ROI	Região de interesse
SUV	Valor de captação padrão
SUV_{max}	Valor de captação padrão máximo

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Marcadores Biológicos Imaginológicos Funcionais	5
1.1.1	Metodologia Metabólica	6
1.1.2	Metodologia Anatômica associada a Metabólica (PET/CT).....	8
1.2	RM Funcional	10
1.3	Difusão	12
2	OBJETIVOS.....	24
2.1	Objetivo Primário.....	24
2.2	Objetivo Secundário.....	24
3	MATERIAL E MÉTODOS	25
3.1	Tipo de Estudo	25
3.2	Pacientes.....	25
3.3	Casuística	25
3.4	CrITÉRIOS de Inclusão/Exclusão.....	26
3.4.1	CrITÉRIOS de Inclusão	26
3.4.2	CrITÉRIOS de Exclusão	26
3.5	Recrutamento	27
3.6	Aspectos Técnicos.....	28
3.6.1	PET/CT com 18F-FDG.....	28
3.6.2	Protocolo de Imagens do PET/CT	29
3.6.3	Análise das Imagens de PET/CT	30
3.6.4	Ressonância Magnética com Difusão	30
3.7	Aspectos Anatomopatológicos.....	35
3.8	Análise Estatística	35
4	RESULTADOS	36
4.1	Descrição da Amostra	36

4.2	Correlação entre ADC E SUV	36
4.3	Comparação dos Valores de ADC e SUV em relação ao Grau de Diferenciação dos Tumores	39
5	DISCUSSÃO	44
6	CONCLUSÃO	49
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	50

ANEXOS

- Anexo 1** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP
- Anexo 2** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1 INTRODUÇÃO

Desde o início do século, vários avanços na medicina proporcionaram controle de uma série de doenças infecciosas graves como a tuberculose, entre outras. Esses fatos, associados ao aumento da expectativa de vida, são considerados os principais fatores relacionados ao aumento progressivo do número de casos de câncer verificados nos países industrializados.

O câncer é hoje reconhecido como uma doença genética originada a partir de erros na replicação celular devido a diversos fatores, tais como danos ambientais pela ação de agentes químicos e radiação, ou mesmo estilo de vida, que levam à reprodução celular desordenada. Os tumores não diagnosticados nas fases iniciais (pré-invasivas) ou aqueles mais agressivos ou recidivantes, evoluem comprometendo estruturas adjacentes e podem metastatizar para linfonodos regionais ou órgãos à distância. Metástase é a habilidade das células cancerosas em penetrar nos vasos linfáticos e sanguíneos, e então invadir tecidos normais em outra parte do corpo (SONG et al. 2008). Eventos metastáticos têm um efeito importante sobre a progressão da doença e mortalidade. Apesar da facilidade com que o diagnóstico de muitos tumores como os de pele, boca, mama, colo uterino e reto pudesse ser feito, a maioria deles é diagnosticado quando o tumor apresenta dimensões superiores a 2 cm ou quando já houve invasão de outros órgãos.

Epidemiologia: O câncer de pulmão é a principal causa de morte por neoplasia no mundo, e é responsável por mais mortes anualmente que o câncer de mama, próstata e cólon combinados (MCMAHON et al. 2008). Mais de 80% dos cânceres primários

de pulmão afetam aproximadamente 1,35 milhões de pessoas no mundo todo a cada ano.

Diagnóstico por imagem: A Análise morfológica baseada nas características internas por meio da tomografia computadorizada tem sido a principal maneira na avaliação dos nódulos pulmonares. Um nódulo com margens em coroa radiada é provavelmente maligno, enquanto a presença de gordura intranodular é um indicador confiável de hamartoma (ERASMUS et al. 2000). Em geral, se o nódulo for menor, haverá mais probabilidade de ser benigno (HENSCHKE et al. 2004). Os achados de calcificação intranodular ou dimensões estáveis por pelo menos 2 anos são geralmente aceitos como sinais confiáveis de um nódulo benigno, mas outros achados não se provaram úteis na diferenciação das lesões benignas e malignas (ERASMUS et al. 2000). A avaliação da vascularização tumoral ao usar o método de perfusão por meio da tomografia computadorizada demonstrou sua eficácia na distinção dos nódulos benignos dos malignos (KIM et al. 2004). Em particular, a ausência de impregnação significativa do meio de contraste do nódulo pulmonar tem alto valor preditivo de benignidade (SWENSEN et al. 2000). Entretanto, quando os nódulos têm realce pós contraste significativo, observou-se sobreposições nas características entre granulomas ativos, tumores benignos hipervasculares e nódulos malignos (JEONG et al. 2005).

Estadiamento: Os métodos de imagem diagnósticos como a Tomografia Computadorizada Multislice, PET/CT, RM de crânio e a cintilografia óssea são realizados rotineiramente para detecção e estadiamento dos tumores pulmonares primários de não pequenas células. Na última década, o exame de ^{18}F -FDG PET/CT do corpo inteiro estabeleceu estudo imaginológico multiparamétrico no câncer de

pulmão que permite ao investigador obter informações sobre a morfologia e a extensão do tumor. Fornece, também, informações sobre o metabolismo da glicose tumoral por meio do cálculo do SUV (KLIGERMAN e DIGUMARTHY 2009). Devido a superioridade do ^{18}F -FDG PET/CT em relação a um estudo isolado, esta técnica tornou-se a indicação padrão para pacientes com CPNPC (DE WEVER et al. 2009). Observou-se também uma forte correlação entre o SUV_{max} com a evolução clínica do CPNPC. Um SUV alto determinado pelo ^{18}F -FDG PET/CT do tumor primário antes do tratamento é associado a um menor intervalo de tempo de progressão, alto índice de recorrência e menor taxa de sobrevida global (CERFOLIO et al. 2005). Ainda, demonstrou-se que existe uma resposta pior ao tratamento, resultando-se em tempo de sobrevida limitado se não houver um decréscimo precoce do SUV_{max} após o início do tratamento (NAHMIAS et al. 2007). Portanto, o SUV é considerado, geralmente, como importante fator prognóstico em CPNPC (BORST et al. 2005). Entretanto, por causa do aumento de captação do ^{18}F -FDG nos tecidos pulmonares com inflamação ativa ou em nódulos benignos (SHIM et al. 2006), o método pode apresentar uma redução da sua especificidade.

Enquanto isso, o surgimento da RM multicanal com alta performance dos sistemas de gradiente técnicas de imagem paralela abriram possibilidades interessantes para estudos imaginológicos pulmonares. Os exames de RM de alta resolução podem ser realizados para detectar lesões pulmonares malignas de forma confiável e obter informações morfológicas do tumor (REGIER et al. 2007). O exame de RM após injeção do meio de contraste dinâmico com alta resolução temporal permite adquirir imagens funcionais na DPOC e câncer pulmonar (HENZLER et al. 2010) e serve como um bom instrumento para discriminar

consolidações benignas e malignas (SCHAEFER et al. 2004). Recentemente, sequências ponderadas em difusão, técnica quantitativa consagrada em neuroimagem, foi transferida de forma bem sucedida para imagem torácica, e demonstrou um grande potencial na detecção e interpretação das lesões pulmonares sólidas (MATOBA et al. 2007). Sequências ponderadas em difusão possibilitaram a visualização dos movimentos térmicos randomizados das moléculas conhecidos como Movimento Browniano, que causam desvios de fase incoerentes resultando em atenuação de sinal. Portanto, esta técnica permite a quantificação da difusão por meio do cálculo do ADC. Nos tumores malignos, o aumento da densidade celular restringe a difusão das moléculas de água no espaço intersticial, resultando em valores do ADC mais baixos. Portanto, a difusão em CPNPC revela informações sobre a celularidade e agressividade tumoral (MATOBA et al. 2007).

O câncer não é apenas caracterizado por metabolismo patológico (alta captação de glicose), mas também pela alta celularidade e, portanto, a restrição da difusão de água é uma característica comum dos tumores. Estudos recentes mostraram que a ressonância magnética com a sequência pesada em difusão pode representar um importante marcador biológico imaginológico para detecção de metástases e recidivas tumorais (NASU et al. 2006), bem como na diferenciação dos tumores malignos e benignos no fígado (NAMIMOTO et al. 1997), na medula óssea (MAEDA et al. 2003) e tumores de cabeça e pescoço (WANG et al. 2001). Limitações físicas das membranas celulares, juntamente com as estruturas celulares e subcelulares, restringem a difusão de água tanto nos tecidos normais como nos neoplásicos.

O coeficiente de difusão aparente medido por sequência pesada em difusão tem mostrado uma correlação inversa com a celularidade tumoral (HAYASHIDA et al. 2006). Qualquer mudança arquitetural na proporção dos prótons de água extracelular para intracelular vai alterar o coeficiente de difusão do tecido. Neste contexto, o coeficiente de difusão aparente varia de acordo com a microestrutura e estado fisiopatológico dos tecidos.

1.1 MARCADORES BIOLÓGICOS IMAGINOLÓGICOS FUNCIONAIS

Além da execução de estratégias ideais para exames imaginológicos convencionais, novas tecnologias de imagem funcionais estão sendo desenvolvidas como a captura de informação do tumor transversal, afim de exibir critérios sobre a biologia do tumor. Assim, técnicas de imagem como PET com *Positron Emission Tomography Imaging of Fluorodeoxyglucose-¹⁸F-FDG*, ou seja, a tomografia por emissão positiva de Fluorodeoxyglucose, ou a espectroscopia por RM, que fornecem informações sobre o metabolismo e não somente sobre estruturas anatômicas, podem ser utilizadas. Dessa forma, a finalidade desses testes não pretende ser apenas para medir as características do tumor antes da terapia, que pode ter valor prognóstico, mas também avaliar mudanças nos tumores em resposta ao tratamento, o qual pode funcionar como um substituto para avaliação da eficácia clínica, que os exames de imagem convencionais não podem realizar. A capacidade para usar esses novos marcadores junto com variáveis clínicas estabelecidas torna-se importante no desenvolvimento de testes clínicos e continuará a ganhar importância conforme novas terapias moleculares substituírem os tratamentos citotóxicos tradicionais (HAMSTRA et al. 2007).

1.1.1 Papel do PET/CT no câncer de pulmão

Em 2000, HANAHAN e WEINBERG publicaram um artigo intitulado “*The hallmarks of cancer*” ou “As características do câncer”. Estas características foram definidas como potencial replicativo ilimitado, auto-suficiência na sinalização de crescimento, perda da sensibilidade à sinalização de controle de crescimento, angiogênese sustentada, invasão tecidual, metástases e evasão dos mecanismos de apoptose.

Uma anormalidade metabólica do câncer tal como a supra-regulação da glicólise aeróbica, é provavelmente a única descoberta que, de longe, tem tido um impacto óbvio e duradouro na prática clínica na forma das imagens da tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F -Fluorodeoxiglicose (PET com ^{18}F -FDG) para a detecção, estadiamento, avaliação de resposta e planejamento radioterápico (HANAHAN e WEINBERG 2000).

O PET com ^{18}F -FDG é uma ferramenta com utilidade comprovada no diagnóstico, estadiamento e seguimento de neoplasias malignas (PHELPS 2000; JUWEID e CHESON 2006).

É um método de imagem não-invasivo, qualitativo e quantitativo e que permite visualizar processos bioquímicos, fisiológicos e biológicos *in vivo* (PHELPS 2000; JUWEID e CHESON 2006).

Baseia-se no fato das células malignas apresentarem aumento da concentração e do metabolismo da glicose em comparação com as células normais (PHELPS 2000; JUWEID e CHESON 2006).

O FDG é uma molécula análoga da glicose que é transportada para o interior da célula mas, diferentemente da glicose, após sofrer fosforilação pela hexoquinase,

não segue a via glicolítica normal, permanecendo retida dentro da célula como FDG-6-fosfato e com a defosforilação subsequente ocorrendo lentamente (HONG et al. 2003).

A molécula é marcada com o isótopo radioativo ^{18}F Flúor possibilitando, então, por meio do PET, a detecção de células tumorais com aumento do metabolismo de glicose e da concentração do ^{18}F -FDG (PHELPS 2000).

O *standardized uptake value* (SUV) é o parâmetro quantitativo capaz de estimar a intensidade metabólica da lesão no PET com ^{18}F -FDG. Quanto maior o SUV de determinada região, maior a utilização da glicose e mais metabolicamente ativa. Este parâmetro leva em consideração o peso e a estatura do paciente, a dose injetada e o tempo de aquisição do estudo (PHELPS 2000). SUV para cada voxel é calculada da seguinte forma:

$$\text{SUV} = (\text{concentração da atividade medida } [\text{Bq/mL}]) / (\text{atividade injetada} [\text{Bq}] / \text{peso corporal} [\text{Kg}] \times 1000).$$

Neste método, lesões neoplásicas apresentam maior ritmo de crescimento celular e, portanto, maior consumo de glicose enquanto lesões cicatriciais não possuem tumor viável e, portanto, não apresentam metabolismo aumentado de glicose; podendo-se, então, considerar a possibilidade de utilização destes dados para planejar o tratamento (PHELPS 2000).

É considerado o método de imagem molecular mais sensível e mais específico para estadiamento de tumores com elevado metabolismo glicolítico (PRICE e JONES 2005).

Aplicado na clínica, o PET com ^{18}F -FDG pode ser útil além do estadiamento tumoral, na predição de resposta tumoral, na seleção e delineamento do volume alvo

em radioterapia e na avaliação de resposta tumoral e/ou recorrência precoce (ROHREN et al. 2004).

O PET com ^{18}F -FDG tem acurácia superior no estadiamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) e pode também distinguir recorrência ou persistência tumoral ativa de efeitos pós terapêuticos (LAUBENBACHER et al. 1995; ADAMS et al. 1998; FABER et al. 1999; DI MARTINO et al. 2000).

1.1.2 Informação anatômica associada a metabólica (PET/CT)

A partir de 2001, o desenvolvimento híbrido de aparelhos de CT e PET permitiu a formação de imagens anatômicas e funcionais combinadas, permitindo a caracterização tecidual bem como a avaliação mais exata da localização e extensão do tecido tumoral num único processamento de imagens, com impacto no tratamento em 18% dos pacientes (KLUETZ et al. 2000).

Certamente o PET/CT com ^{18}F -FDG melhorou tanto a sensibilidade como a especificidade das imagens clínicas. Atualmente o PET/CT com ^{18}F -FDG representa o método de mais rápido crescimento dentro de toda a área da imagiologia médica, com muitas aplicações na diferenciação de tumores malignos e benignos, estadiamento tumoral, avaliação de respostas terapêuticas tumorais, detecção de recorrências e planejamento radioterápico (GUHA et al. 2008).

Nos estudos de PET com ^{18}F -FDG injeta-se, em uma veia periférica, ^{18}F -Fluorodeoxiglicose (^{18}F -FDG), substância análoga à glicose e que se concentrará em áreas de maior atividade metabólica, particularmente em neoplasias e em processos inflamatórios.

O exame de PET tem, portanto, uma característica funcional, de avaliação do metabolismo, e a sua positividade em determinada área nos mostra apenas que naquela região existe um metabolismo aumentado, ou seja, é necessário, como sempre, correlacionar este achado com dados clínicos e de outros exames.

A introdução do PET/CT, exame no qual se obtém quase que simultaneamente imagens de PET com ^{18}F -FDG e de CT, veio acrescentar um componente de maior detalhamento anatômico (CT) a um método funcional (PET) (ROCHA 2006).

O PET e o PET/CT, ambos com ^{18}F -FDG, têm surgido como um instrumento indispensável na detecção, estadiamento, monitorização do tratamento, e identificação de doença recorrente em um grande número de malignidades. Esse método é capaz de detectar diferenças na captação de glicose entre o tecido normal, tumores e necrose. Os tumores têm uma captação de glicose maior que o tecido normal e portanto são hiperintensos quando comparados com a anatomia normal. O tecido necrótico mostra-se hipointenso ou com ausência de sinal.

Na avaliação do pulmão a principal aplicação do PET com ^{18}F -FDG é estadiamento, situação na qual a eficácia do PET já foi comprovada (Figura 1) .

Porém, o uso do PET com ^{18}F -FDG é limitado durante ou logo após a terapia por radiação, quando a inflamação da mucosa pode causar resultados falso-positivos (HAMSTRA et al. 2007).

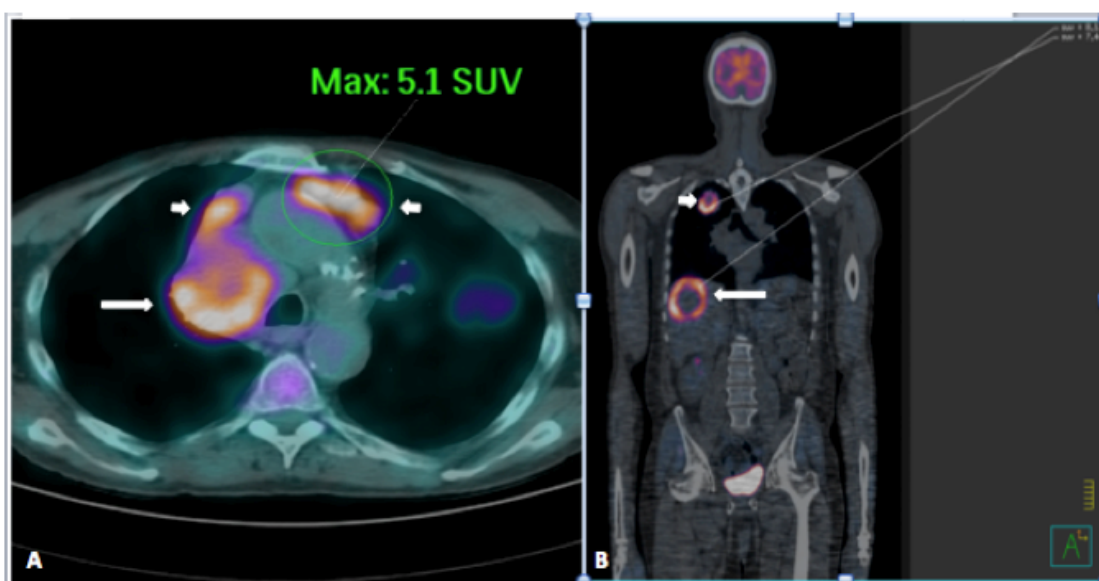


Figura 1 – Exame de PET-CT. A) Ilustração de exame de PET-CT no plano axial. Observa-se um bloco ganglionar mediastinal paratraqueal direito (seta longa) e metástases linfonodais pré-vasculares (setas curtas), uma delas com SUV = 5,1. B) Ilustração de exame de PET-CT no plano coronal. Observa-se um tumor maligno no lobo superior direito (seta curta) e metástase hepática (seta longa), com SUV de 7,44 e 8,17, respectivamente.

1.2 RM FUNCIONAL

A RM convencional é um método de imagem excelente na identificação e caracterização de vários tipos de tumores, devido à alta resolução e aos contrastes teciduais. Com o aparecimento de novas técnicas, como a Espectroscopia de Prótons, Perfusão e a Difusão, houve uma significativa melhora não só na avaliação diagnóstica, mas também na monitorização dos tratamentos pré e pós-cirúrgicos (Escola Global 2006). Enquanto que a RM convencional é um método qualitativo, fornecendo informação anatômica e morfológica, as técnicas avançadas de RM constituem quase sempre um método quantitativo, proporcionando dados bioquímicos e funcionais acerca da massa tumoral, permitindo obter um diagnóstico

mais precoce e determinar de forma mais exata o grau de malignidade tumoral, o que influencia decisivamente o planejamento terapêutico (GRAÇA et al. 2003). Estas técnicas já são amplamente utilizadas com sucesso na avaliação diagnóstica e no acompanhamento do tratamento de tumores do Sistema Nervoso Central (Escola Global 2006), permitindo melhorar a identificação e graduação dos gliomas de forma não invasiva e mais precocemente. Além disso, têm utilidade na determinação das áreas tumorais com maior malignidade, alvos preferenciais para a realização de biópsia estereotáxica e terapêutica. Têm particular interesse na avaliação da recidiva tumoral e necrose de radiação, pois quanto mais precoce a recorrência tumoral for detectada e distinguida da necrose de radiação, mais cedo poderá ser instituída a terapêutica apropriada, o que contribuirá para um melhor prognóstico (GRAÇA et al. 2003).

A Espectroscopia de Prótons de Hidrogênio é um método não-invasivo que permite a detecção de metabólitos como a colina, constituinte do metabolismo fosfolipídico da membrana celular, que reflete um alto “turnover” (movimento) das células (Escola Global 2006), nos tecidos de maior malignidade. Valores elevados de colina indicam potencial para crescimento rápido do tumor (GRAÇA et al 2003). A Espectroscopia por RM fornece informações sobre a composição e a distribuição espacial de metabólitos celulares nos tecidos. Os diferentes espectros gerados podem diferenciar entre tumores benignos e malignos, ou ainda estratificar tumores de acordo com o grau de malignidade. Todavia, até o momento, não existem espectros característicos para estabelecer diagnóstico definitivo.

A Perfusão por RM traduz a forma de distribuição intravascular e intersticial da primeira passagem de contraste pelos tecidos, permitindo a avaliação da

vascularização e perfusão tecidual, bem como a permeabilidade capilar e a composição do espaço extracelular. A perfusão do tecido tumoral está intimamente relacionada com o grau de malignidade do tumor. Posteriormente, as imagens são processadas para análise qualitativa, com obtenção de curvas de intensidade de sinal x tempo e quantitativa com obtenção de valor numérico de porcentagem de intensidade de sinal por minuto (Escola Global 2006).

1.3 DIFUSÃO

A Difusão é outro método com propriedades funcionais que avalia a difusibilidade da água nos tecidos, sendo considerada como um novo biomarcador para câncer (PADHANI et al. 2009), permitindo a diferenciação entre tumores benignos e malignos. O espaço extracelular é o componente mais importante para a medida do coeficiente de difusão. Geralmente, os tumores malignos apresentam um valor de coeficiente de difusão verdadeiro baixo, ao contrário dos tumores benignos nos quais, por apresentarem espaço extracelular grande, o coeficiente de difusão é alto.

Os principais objetivos da utilização da RM Funcional são:

- diferenciar os tumores que consomem glicose em malignos e benignos;
- estadiamento tumoral
- orientar o sítio de biópsia de acordo com a área de maior perfusão tecidual (células viáveis);
- avaliar a resposta ao tratamento radioterápico ou quimioterápico antecedendo a cirurgia;

- diferenciar a presença de recidiva tumoral e fibrose.

Assim, a detecção de altos picos de colina pelo estudo de Espectroscopia de Prótons, em conjunto com o estudo de Perfusão (análise quantitativa e qualitativa) e Difusão, são de grande importância na diferenciação de tumores benignos, malignos e lesões pseudotumorais, bem como na orientação do sítio de biópsia e na avaliação do tratamento pré e pós-cirúrgicos (Escola Global 2006).

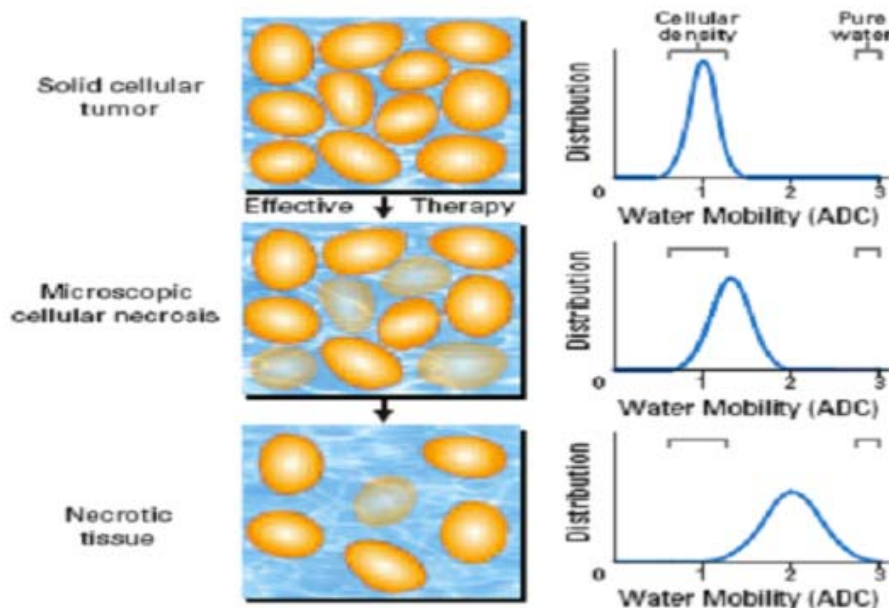
Os dados fornecidos pela espectroscopia protônica, difusão e perfusão são independentes entre si, mas complementares à RM convencional, traduzindo as alterações bioquímicas, estruturais e de vascularização inerentes à transformação neoplásica.

A possibilidade de delinear de forma precisa estas regiões e de aumentar a probabilidade de se obter uma determinação adequada do grau de malignidade tumoral com o recurso das técnicas avançadas de RM será, seguramente, uma ajuda preciosa na otimização da terapêutica (GRAÇA et al. 2003).

A difusão baseia-se na capacidade da RM em detectar o movimento aleatório das moléculas de água. Alguns artigos recentes têm demonstrado que a difusão apresenta sensibilidade entre 88% a 100% e especificidade entre 95% a 100% no período hiperagudo dos infartos cerebrais isquêmicos. Na isquemia ocorre edema citotóxico que ocasiona aumento do edema celular com redução do espaço extracelular causando por isso restrição ao movimento de água livre. A diminuição da livre movimentação das moléculas de água restringe a difusão e se caracteriza por marcado hipsinal no parênquima comprometido. O hipsinal observado na sequência de difusão pode ocorrer se for efeito T2, neste caso utilizamos o coeficiente de difusão aparente (ADC) que elimina o efeito T2 e caracteriza a

restrição da difusão como perda de sinal (Assessores Médicos em Neurodiagnósticos 2007).

Ressonância magnética com Difusão (DWI) permite exames de imagem funcionais de lesões do fígado e doença hepática. Ela pode ser usada para seguimento de metástases tratadas, usando quimioterapia sistêmica ou local (quimioembolização com cateter transarterial), ou tratamento local (tal como radiofrequência ou crioablação)(Figura 2). É um exame de realização rápida e tem provado ser de muita utilidade para a detecção de tumores primários como metastáticos, e na diferenciação entre mudanças inflamatórias pós-operatórias e recorrências. DWI reduz significativamente a necessidade de administração intravenosa de contraste na avaliação de malignidades (TAOULI et al. 2003).



Hamstra DA, J Clin Oncol, 2007

Figura 2 - Representação gráfica da avaliação de resposta terapêutica por meio do aumento da mobilidade das moléculas de água (ADC)

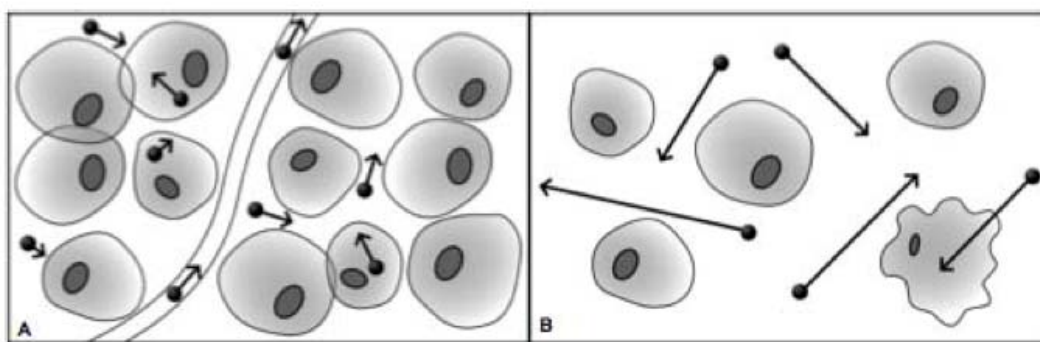
Difusão é o movimento induzido de moléculas de água em tecidos biológicos, chamado movimento Browniano. Com a adição de pulsos (vibrações) de gradiente de movimento (motion-probing gradient-MPG), exame de Imagem por Ressonância Magnética (Magnetic Resonance Imaging-MRI) – por meio da medida do coeficiente de difusão aparente (apparent diffusion coefficient-ADC) – é geralmente a melhor técnica de aquisição de imagens para quantificação in vivo com efeitos combinados de perfusão capilar e difusão (TAOULI et al. 2003).

Diffusion-weighted imaging (DWI-MRI - Exame de Imagem de Ressonância Magnética com Difusão) é uma técnica que mede a mobilidade da água dentro dos tecidos e, como tal, pode funcionar como um marcador substituto para celularidade tecidual.

Desse modo, difusão é uma propriedade física, pelo qual moléculas migram em um gradiente de concentração menos intenso, como observado pela distribuição igual de um soluto dentro de uma solução (por exemplo, quando uma gota de tinta é adicionada a um copo de água) (HAMSTRA et al. 2007). Imagem de difusão por ressonância magnética é um processo de adquirir imagem onde o contraste é sensível ao movimento microscópico das moléculas de água. A intensidade do sinal na imagem é primariamente dependente do coeficiente de difusão do tecido subjacente.

A imagem pesada em Difusão (DWI) é essencialmente uma imagem que é sensível ao movimento randômico (aleatório) das moléculas de água, como elas difundem por meio do espaço extracelular. Em regiões de alta mobilidade (difusão rápida), a intensidade do sinal é baixa (preta), e em regiões de baixa mobilidade (difusão lenta), a imagem é brilhante (OLIVEIRA 2009). A difusão das moléculas de água é influenciada por organelas e macromoléculas intracelulares, quaisquer

alterações arquiteturais na proporção das moléculas de água extracelulares para intracelulares vai alterar a intensidade de sinal da difusão e do coeficiente de difusão aparente (ADC) dos tecidos (SUMI et al. 2002). Tumores malignos apresentam aumento da celularidade, maiores núcleos com proteínas macromoleculares mais abundantes, aumento da relação núcleo citoplasma (N/C), e menor espaço extracelular, comparados com tecidos normais. Portanto, a difusão das moléculas de água nos tumores malignos é restrita comparada com aquela do tecido normal, resultando em valor de ADC baixo (TAKAHARA et al. 2004) (Figura 3).



Fonte: Adaptada do artigo KOH e COLLINS (2007).

Figura 3 - Demonstração do movimento de moléculas de água entre os espaços intra e extra celular e dentro do espaço extracelular fornecendo informações sobre o grau de celularidade dos tecidos. Em A) existe maior quantidade de células restringindo a movimentação de moléculas de água, achado mais frequente nas lesões malignas. Em B) a celularidade é menor com maior movimentação das moléculas, achado mais frequente nas lesões benignas.

A teoria da medida da difusão por meio da ressonância magnética foi introduzida por Carr e Purcell em 1954, citado por THOENY e KEYZER (2007, p.1385). Com a introdução de um gradiente de pulso spin-echo por Stejskal e Tanner (s.d.), citado por THOENY e KEYZER (2007, p.1385), no final da década de 1960, a

aplicabilidade da difusão-pesada (diffusion-weighted - DW) pela ressonância nuclear magnética foi amplamente aumentada.

Devido à baixa incidência de artefatos de movimento e à alta homogeneidade cerebral, a maioria das pesquisas iniciais sobre DW-MRI foram realizadas no cérebro (THOENY e KEYZER. 2007).

Esta tecnologia ganhou sua primeira aplicação clínica em 1990, na avaliação do infarto isquêmico cerebral na fase aguda (MORI e BAKER 1999), onde mudanças na difusão celular da água foram documentadas precocemente, em cerca de 30 minutos após a isquemia aguda (HAMSTRA et al. 2007). No cérebro, a água não faz difusão igualmente em todas as direções, uma propriedade chamada difusão anisotrópica (anisotropic diffusion). Por exemplo, a água no cérebro difunde preferencialmente nas direções das fibras longitudinais (MORI e BAKER 1999). O uso prático deste método veio da observação de que regiões de isquemia tinham coeficiente de difusão significativamente menor que regiões normais no cérebro. A diminuição da difusão na isquemia se deve ao edema citotóxico (prótons intracelulares são mais lentos que extracelulares) (OLIVEIRA 2009). Variações na difusão têm sido usadas subsequentemente para determinar a cronicidade da injúria isquêmica, para delinear o tamanho da injúria, e para selecionar o tratamento apropriado. Esta utilidade da ressonância magnética com difusão na avaliação do derrame cerebral orienta para sua exploração como um marcador de diagnóstico tumoral. Devido à alta concentração da água dentro dos tecidos biológicos, a ressonância magnética com difusão tem sido enfocada primariamente na avaliação da difusão de prótons presentes dentro das moléculas de água. Com o uso desta técnica, o movimento das moléculas de água dentro de uma célula pode ser diferenciado

daquele do espaço extracelular; contudo, porque a água extracelular tem uma maior liberdade para difundir do que a água intracelular, ele é frequentemente o sinal predominante na maioria dos sistemas biológicos. Por exemplo, ressonância magnética com difusão pode corretamente diferenciar um cisto cheio de fluido de uma massa celular que teria mais movimentos restringidos de moléculas de água.

Por causa de uma complexa interação de fatores *in vivo*, o atual coeficiente de difusão da água não pode ser mensurado diretamente pela ressonância magnética; em vez disso, o coeficiente de difusão obtido pela ressonância magnética com difusão pesada ortogonal em todos os três planos é obtido e denominado coeficiente de difusão aparente (apparent diffusion coefficient-ADC), o qual traduz a medida da mobilidade da água nos tecidos. Estas sequências aumentam a sensibilidade para mudanças difusionais, são independentes do poder de campo magnético, não requerem administração de contraste, e podem ser realizadas em menos de 2 minutos (HAMSTRA et al. 2007).

Estando diminuída a movimentação randomizada das moléculas de água, quantificam-se como baixos os valores de ADC. Na prática, seria como se considerássemos as moléculas de água como várias esferas que se movimentam randomicamente em um meio. Se contidas por fronteiras que as agrupam e não permitem sua passagem, sua movimentação está restrita; se fossem colocadas em um grande meio sem limites à movimentação randômica, sua difusibilidade está aumentada. É o que acontece em tecidos isquêmicos devido à falência das bombas iônicas, ou até mesmo em tecidos altamente celulares, em que o meio extracelular é proporcionalmente menos representativo do que o celular altamente denso – como nos linfomas e outros tumores, ou nos abscessos, onde a alta viscosidade impede que

as moléculas de água se movimentem facilmente. Todas essas apresentações, por apresentarem restrição à difusão, podem mostrar um hipersinal na sequência de difusão e baixos valores de ADC (KOH et al. 2007)(Figura 4).

A medição com ressonância magnética por difusão é sensível e pode ser usada para detectar e quantificar valores de difusão da água nos tecidos, avaliando a proporção entre a água intracelular e extracelular; desse modo, mudanças no ADC são inversamente correlacionadas com mudanças na celularidade. Assim, aumentos no ADC refletiriam um aumento na mobilidade da água, ou através da perda da integridade da membrana ou em um aumento na proporção do fluido extracelular total com uma diminuição correspondente no tamanho ou número celular, como observado com necrose ou apoptose. Em contraste, diminuições no ADC refletem uma diminuição na água extracelular livre, ou por meio de um aumento no tamanho ou número celular total, como pode ser notado com progressão tumoral, fibrose, ou edema (HAMSTRA et al. 2007). Uma dificuldade para a realização de DWI é que a alta sensibilidade do movimento molecular também causa alta sensibilidade a todos os tipos de movimento (pulsatilidade, fluxo sanguíneo, movimento do corpo do paciente) (OLIVEIRA 2009). Porém, com o advento de novas técnicas de processamento, a avaliação da difusão pela ressonância magnética do tórax tem sido possível com imagens rápidas, minimizando o efeito de movimentos fisiológicos respiratórios e cardíacos. Hoje em dia, DWI pode ser usada para detectar e caracterizar lesões pulmonares (TAOULI et al. 2003).

Tumores são altamente heterogêneos em termos de morfologia, fisiologia (fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular), e níveis de expressão genética. Estas variações dentro da massa tumoral podem significativamente regular a eficácia global das intervenções terapêuticas. Por causa da excelente resolução e quantificação proporcionada pela ressonância magnética com difusão, ela poderia ser usada para direcionar o tratamento precocemente, conforme diferentes regiões onde há resposta ou resistência. Por exemplo, em um indivíduo tratado com quimioterapia para um tumor neuroectodérmico primitivo, os valores médios de difusão para as regiões anterior e posterior do tumor são medidos num período. A região anterior revelou um aumento importante nos valores de difusão durante as primeiras 3 semanas de tratamento, quando comparadas com a região posterior do tumor, indicando que o tratamento foi menos efetivo nessa região. De fato, 14 semanas mais tarde, o tumor tinha progredido na região posterior, revelando que esta região foi provavelmente resistente ao tratamento quimioterápico. O uso da ressonância magnética com difusão para seguimento de mudanças regionais em tumores tais como demonstrado acima tem o potencial para direcionar as terapias tais como radiação de intensidade-modulada. Espera-se que seu uso proporcione evidência precoce da eficácia terapêutica antes de completar o tratamento, oferecendo uma base racional para a continuação ou alteração caso ela seja ineficaz (ROSS e REHEMTULLA 2008).

Aplicações da difusão também incluem diferenciação de lesões benignas e malignas no fígado, mama e próstata, onde o aumento da celularidade das lesões malignas restringe o movimento da água com a redução do espaço extracelular. A direcionalidade da difusão dentro dos tecidos também tem sido usada para investigar

infiltração e invasão tumoral (ROSS e REHEMTULLA 2008). Devido às mudanças moleculares e celulares do tratamento que precedem mudanças macroscópicas no tamanho tumoral, a ressonância com difusão pode ser usada para detectar mudanças precoces na estrutura da lesão, desse modo fornecendo a possibilidade do uso deste marcador de exame de imagem como um indicador de resposta precoce em estudos oncológicos pré-clínicos e clínicos. Em adição, isto também pode proporcionar uma medida de resposta não invasiva em áreas anatômicas ou subtipos histológicos, ou após novas terapias moleculares, que não têm sido acessíveis pela avaliação da radiografia convencional (HAMSTRA et al. 2007).

Uma finalidade da oncologia é a individualização do cuidado com o paciente para otimizar as respostas terapêuticas e minimizar as toxicidades. Isto exigirá marcadores não invasivos, quantificáveis e precoces de resposta tumoral (THEILMANN et al. 2004).

DWI-MRI tem sido mais e mais popular nos últimos anos. Ela já é uma ferramenta diagnóstica aceita para pacientes com derrame cerebral agudo, mas é mais difícil o uso para aplicações extracranianas devido principalmente aos desafios técnicos relatados para sensibilidade aos movimentos e variação da sensibilidade (p.ex, respiração e limites de tecido aéreo). Contudo, graças ao desenvolvimento de novas técnicas, aplicações no corpo de DW-MRI estão começando a emergir (THOENY e KEYZER 2007).

DW-MRI tem o potencial para investigar as características biológicas e estruturais dos tecidos. Ela tem um grande potencial na avaliação do estado funcional dos órgãos torácicos, na diferenciação entre lesões pulmonares benignas e malignas e na identificação de linfonodos comprometidos pelo câncer de pulmão de não

pequenas células (USUDA et al. 2011), na monitorização de várias estratégias de tratamento e até na predição do resultado. Contudo, uma intensa colaboração entre radiologistas, físicos e clínicos é o pré-requisito para o sucesso da aplicação extracraniana da DW-MRI (THOENY e KEYZER 2007).

Como foi descrito, o exame de Ressonância Magnética com Difusão, é um método de introdução relativamente recente na prática e com poucos trabalhos na literatura mundial, sendo de alto valor diagnóstico e prognóstico, pois além de possibilitar a diferenciação de lesões, como de tumores benignos e malignos, também terá grande mérito na avaliação da resposta ao tratamento quimioterápico e radioterápico, caracterizando melhor as lesões e podendo predizer com maior rapidez a possibilidade de uma recorrência, havendo assim a possibilidade de mudança do esquema de tratamento precocemente e melhorando o prognóstico. É um método não-invasivo, de realização rápida e com resposta precoce e eficaz, já bem documentado nas lesões e tumores cerebrais, porém ainda com poucos estudos nos outros órgãos e apresenta duas vantagens técnicas intrínsecas sobre o ^{18}F -FDG PET/CT, que são a melhor resolução espacial e contraste dos tecidos moles (SOMMER et al. 2012).

O coeficiente de difusão aparente fornece informações sobre o movimento randomizado das moléculas de água e o valor de captação padrão do ^{18}F -FDG PET/CT reflete o nível do metabolismo de glicose. Desta forma resolvemos investigar uma possível correlação entre os valores do $\text{ADC}_{\min}$ e $\text{SUV}_{\max}$ nos pacientes com câncer de pulmão, e verificar a possibilidade da DWI e ^{18}F -FDG PET/CT desempenharem um papel complementar no diagnóstico imagiológico do câncer de pulmão.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Estudar a correlação entre coeficiente de difusão aparente (ADC) e valor de captação padrão (SUV) no tumor primário de pulmão e nos linfonodos locorregionais metastáticos.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar a correlação entre o ADC e o SUV com o grau de diferenciação dos carcinomas pulmonares de não-pequenas células.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo longitudinal, prospectivo, unicêntrico, não randomizado.

3.2 PACIENTES

A população da amostra foi composta por pacientes adultos com diagnóstico de câncer de pulmão de não pequenas células confirmado histologicamente, internados e ambulatoriais, encaminhados para a realização de exame de ^{18}F -FDG PET/CT, com o propósito de estadiamento no Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center, situado à Rua Professor Antônio Prudente, nº 211, Liberdade, São Paulo – SP, CEP 01509-010.

3.3 CASUÍSTICA

Realizou-se um estudo prospectivo de 37 pacientes regularmente matriculados no A.C. Camargo Cancer Center, com diagnóstico histológico de CPNPC. Estes pacientes realizaram exames de imagem para estadiamento pré-terapêutico conforme a rotina adotada pelos Departamentos de Oncologia Clínica e de Cirurgia Torácica do A.C. Camargo Cancer Center.

Dentre os exames de Imagem foram realizadas: TC de Tórax e ^{18}F -FDG PET/CT e RM de crânio, todos no Departamento de Diagnóstico por Imagem do A.C. Camargo Cancer Center. Para fins do estudo, no dia da realização da RM do crânio acrescentou-se a sequência de difusão da lesão pulmonar.

Informações como tipo histológico e o grau de diferenciação foram avaliadas. A análise histopatológica serviu de referência e foi realizada após a biópsia diagnóstica inicial ou após ressecção cirúrgica da lesão, quando indicada.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO

3.4.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico histológico de câncer de pulmão de células não pequenas (carcinoma epidermóide e adenocarcinoma).
- Estadiamento completo segundo a rotina do A.C. Camargo Cancer Center, serão considerados todos os estádios.
- Ausência de tratamento antineoplásico prévio.
- Aceitação para participar do estudo como voluntário e assinatura de consentimento pós-informado.

3.4.2 Critérios de exclusão

- Contraindicações à realização de Ressonância Magnética como possuir marca-passo cardíaco, implantes metálicos ou ter claustrofobia.
- Presença de gravidez ou lactação.

- Doença cardíaca ativa com instabilidade hemodinâmica ou não compensada por tratamento, ou infarto agudo do miocárdio nos 6 meses prévios.
- Doença pulmonar ativa não relacionada ao câncer de pulmão e descompensada.
- Outra neoplasia primária.
- Pacientes não colaborativos com o exame, que não consigam manter a posição de decúbito durante o exame ou que não colaborem com as manobras solicitadas.

3.5 RECRUTAMENTO

- Verificou-se por meio da agenda dos pacientes marcados para a realização de exame de PET/CT para estadiamento de câncer de pulmão.
- Abordagem dos pacientes para o preenchimento do Termo de consentimento, com esclarecimento de eventuais dúvidas. Esses dados incluirão itens tais como idade, sexo, incluindo os resultados do exame de Ressonância Magnética com os respectivos valores do ADC (coeficiente de difusão aparente) e do SUV (valor de captação padrão).

3.6 ASPECTOS TÉCNICOS

3.6.1 PET/CT com ^{18}F -FDG

Os critérios para a interpretação dos estudos de PET/CT incluem áreas de concentração anômala do ^{18}F -FDG e as análises foram qualitativa (visual) e quantitativa (por meio da medida dos valores de concentração padrão do ^{18}F -FDG ou SUV nas áreas anômalas encontradas).

Os exames de ^{18}F -FDG PET/CT foram realizados conforme o protocolo estabelecido pelo Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center através de scanner do corpo. Os exames foram realizados no equipamento PET/CT GEMINI Philips. Todos os pacientes foram submetidos a 6 horas de jejum e receberam uma dose padrão de injeção intravenosa de 560 MBq de ^{18}F -FDG. As imagens foram obtidas 1 hora após a injeção do radiofármaco, utilizando um modo de alta sensibilidade bidimensional com cortes axiais de 10 mm e matriz de 256×256 . Posteriormente as imagens foram reconstruídas utilizando-se matriz de 128×128 e filtro de 7,0 mm. Eventualmente foram necessários ajustes finos orientados pelo exame tomográfico para correção das imagens de PET na análise quantitativa do valor padrão de captação (SUV). As imagens de PET e CT foram analisadas em conjunto para correlações anatômicas e funcionais e foram encaminhadas para uma estação de trabalho onde foram realizadas reconstruções por meio de algoritmos específicos. Todos os dados de interesse observados visualmente no exame de PET foram comparados com o exame tomográfico para certificar-se de que as regiões não-tumorais foram excluídas da análise. O SUV máximo foi obtido selecionando a

região volumétrica de interesse (ROI), melhor representativa e localizada dentro da lesão tumoral.

3.6.2 Protocolo de Imagens do PET/CT

Todos os exames de ^{18}F -FDG PET/CT foram realizados no setor de Medicina Nuclear do departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center e sempre interpretados pelos mesmos especialistas envolvidos.

Todos os exames foram realizados no equipamento PET/CT GEMINI Philips.

Os pacientes apresentaram-se em jejum de 6 horas para a realização do exame e foram orientados para evitar atividade física e falar excessivamente antes e após a injeção do ^{18}F -FDG. A glicemia capilar foi verificada antes da injeção venosa do ^{18}F -FDG com o aparelho Medisense Optium e esta deveria apresentar valor menor do que 200mg/dl.

A obtenção das imagens do PET/CT com ^{18}F -FDG foi feita cerca de 60 minutos após a injeção venosa do ^{18}F -FDG na dose de 0,154 mCi/kg.

O exame iniciou-se pela aquisição do CT sem contraste com os seguintes parâmetros: 140 Kv, 80 mAS, 0.5 s por rotação, espessura do colimador de 2 x 5 mm, secção de corte de 5 mm, intervalo de reconstrução de 3 mm seguida da aquisição do PET, na mesma posição, com 3 minutos por *bed position*, englobando desde o segmento cefálico até, aproximadamente, o terço médio das coxas. As imagens do PET foram reconstruídas pela aplicação do algoritmo de correção de atenuação baseada no CT.

Os pacientes foram posicionados durante a obtenção das imagens de PET e CT com os braços para baixo.

As imagens obtidas dos exames de cada paciente foram arquivadas no setor de Medicina Nuclear em discos compactos, conforme rotina do setor.

3.6.3 Análise das Imagens de PET/CT

As imagens de ^{18}F -FDG PET/CT foram avaliadas, independentemente, por dois médicos nucleares experientes que desconheciam o estágio clínico da doença estabelecido pelos métodos convencionais.

Os critérios para a interpretação dos estudos de PET/CT incluíram áreas de concentração anômala do ^{18}F -FDG e as análises foram qualitativas (visual) e quantitativas, obtidas por meio da medida dos valores de concentração padrão do ^{18}F -FDG (SUV) nas áreas anômalas encontradas.

O pesquisador do estudo fez a comparação dos resultados dos dados dos exames de PET/CT elaborados pelos médicos nucleares e, caso sejam discordantes, a conclusão final foi feita em conjunto pelos dois médicos nucleares que emitiram o laudo final e escrito do exame.

3.6.4 Ressonância Magnética com Difusão

Os exames de RM de tórax foram realizados em aparelho de 1.5 T (Signa Excite HD; GE Healthcare, Milwaukee, EUA) com bobina corpórea e poder de gradiente máximo de 33 mT/m e taxa de pulso de 160 mT/m/s.

Todos os pacientes foram examinados na posição supina e as imagens foram adquiridas independentemente dos movimentos respiratórios e cardíacos com a utilização dos probes de gradiente de movimentação, que foram posicionados em três

direções axiais com o objetivo de evitar a interferência de artefatos eventualmente causados por estes movimentos.

Anteriormente à sequência de difusão foram realizadas sequências convencionais sem a administração de contraste paramagnético, incluindo sequência spin-echo ponderado em T1 no plano axial seguindo os seguintes parâmetros: TR/TE 370/15 ms; matriz 512x512; FOV 340mm; NEX: 1; espessura de corte: 5mm, intervalo: 1mm; sequência fast spin-echo ponderado em T2 com supressão de gordura no plano axial seguindo os seguintes parâmetros: TR/TE 4.200/85 ms; matriz: 320 x 224; FOV 220mm, NEX: 2, espessura de corte: 5mm; intervalo: 0 e sequência STIR no plano axial seguindo os seguintes parâmetros TR/TE 5420/66 ms, matriz: 512 x 512, FOV 515mm, Espessura do corte: 7mm, Intervalo: 0

A sequência de difusão foi obtida por meio de sequências ultra-rápidas de imagens ecoplanares (IEP) no plano axial, centralizada nas lesões e seguindo os seguintes parâmetros: valor b= 0 e 600 s/mm²; TR/TE 1800/93,8 ms; matrix 160 x 192; FOV: 360mm; NEX: 16, número de cortes: 10; espessura de corte, 5mm; intervalo: 0mm; tempo total de aquisição aproximado: 30 minutos.

As imagens foram transferidas para estação de trabalho (Advantage Windows versão 4.2_07; GE Healthcare, Milwaukee, EUS) e a sequência difusão foi pós processada com o software comercial (Functool; GE Healthcare, Milwaukee, EUA), com o objetivo de obter mapas de ADC (preto/branco e colorido, o último com padrão de Put-thallium, variando da cor preta que representa difusão restrita a cor vermelha que representa ausência de restrição). Os mapas de ADC de cada lesão foram calculados usando os valores b: 0 e 600 s/mm²(Figura 6).

Para reduzir os artefatos causados pelos movimentos respiratórios foram realizadas aquisições de sequências ultra-rápidas por meio de imagens ecoplanares (IEP) evitando assim interferências durante a reconstrução da imagem. A técnica de IEP é a técnica de RM mais rápida disponível e consegue adquirir imagens em 50ms, promovendo literalmente um “congelamento” do movimento fisiológico e foi amplamente utilizada nas sequências de imagens de difusão. Este cuidado técnico tem como finalidade evitar que artefatos de movimentação comprometam a qualidade dos exames a serem analisados.

As imagens foram analisadas para definição das áreas de interesse e submetidas ao estudo da difusão por meio de critérios adotados. A intensidade do sinal e o valor do ADC das lesões relacionadas ao CPNPC foram analisados levando em consideração a localização, o tamanho das lesões, as áreas de tumor viável e áreas de necrose quando presentes, por meio da seleção de áreas interesse (ROI) de acordo com a interpretação das imagens obtidas por dois radiologistas com larga experiência (mais de 10 anos) nas áreas de Radiologia Torácica e Radiologia Oncológica. Divergências de opiniões foram solucionadas por meio do estabelecimento de um consenso quando necessário.

O cálculo do coeficiente aparente de difusão foi realizado para a lesão por meio de análise de regressão linear do log natural da intensidade de sinal versus o fator de gradiente de acordo com a seguinte equação: $ADC = - (\ln (Sh/Si)) / (bh - bi)$. Sh e Si são as intensidades de sinais na região de interesse obtidas por meio da diferença entre dois fatores de gradientes (bh e bi) (Figura 5). No presente estudo foram considerados como fator de gradiente máximo (bh) o valor de 600 sec/mm² e o fator de gradiente mínimo (bi) o valor de 0 sec/mm². Sempre foi escolhida a região

de interesse mais representativa da lesão, excluindo-se áreas de necrose, calcificações, material gasoso ou áreas que sofram interferência de algum tipo de volume parcial adjacente a lesão.

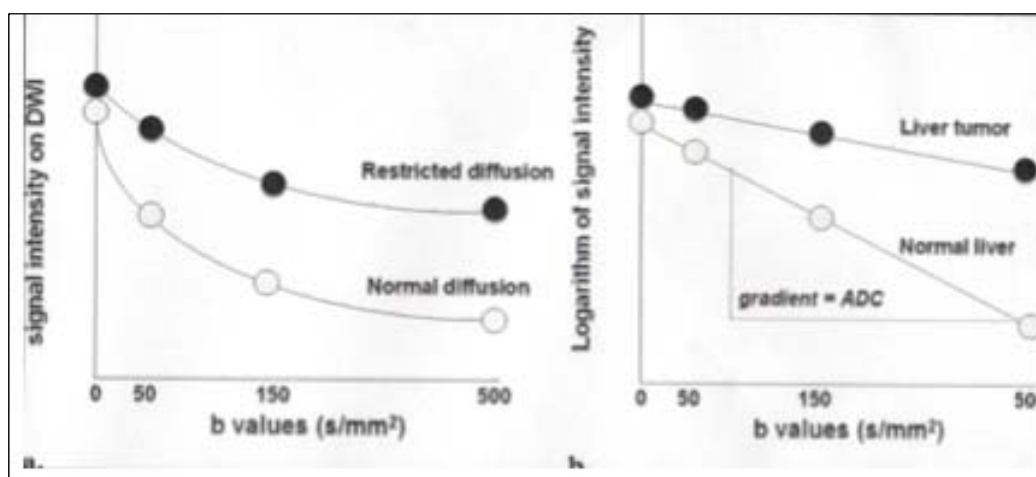
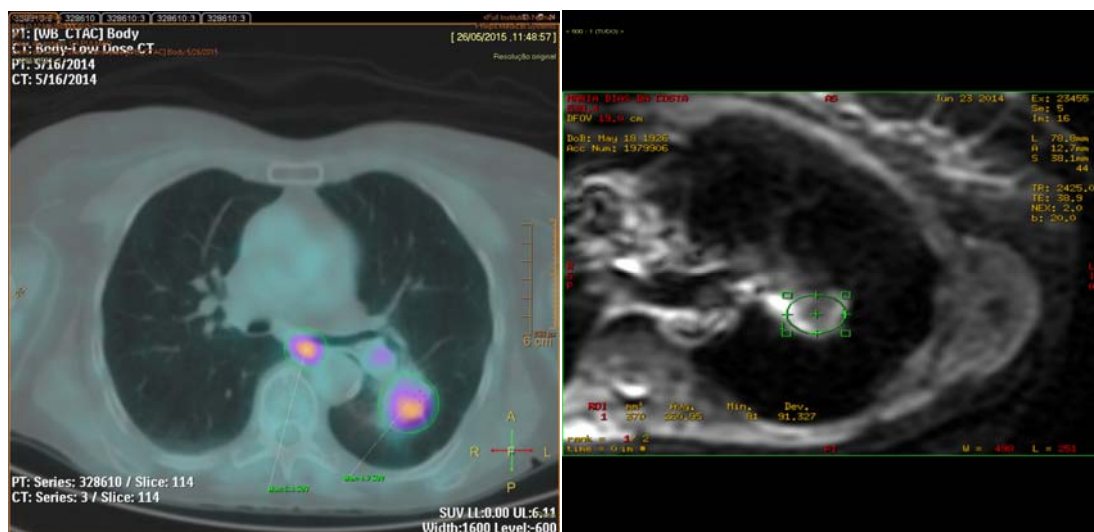


Figura 5- O valor do ADC é representado por meio do algoritmo dos valores de sinal medidos numa lesão, para diferentes valores de “b”.

A



B



Figura 6 - Exemplo ilustrativo de uma paciente feminino de 88 anos com lesão pulmonar expansiva espiculada (carcinoma epidermóide moderadamente diferenciada). Exemplo ilustrativo de uma paciente feminino de 88 anos com lesão expansiva espiculada (carcinoma epidermóide moderadamente diferenciada), que mede 3,3 x 2,7 cm localizada no segmento superior do lobo inferior do pulmão esquerdo e que apresenta $SUV_{max} = 4,7$ e $ADC_{min} = 1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. A- Imagens axiais correspondentes do PET/CT e da RM com imagem ponderada em difusão. B- Imagens coronais correspondentes do PET/CT e RM com imagem ponderada em T2 com supressão de gordura.

3.7 ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Os dados histológicos foram obtidos a partir dos relatórios do Departamento de Anatomia Patológica do hospital. O tipo histológico foi definido de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde. Os tumores foram divididos em dois grupos baseado no grau de diferenciação: pouco diferenciado e moderadamente / bem diferenciado.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando software Minitab 16. Foram calculadas estatísticas descritivas (média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo) e construídos gráficos de dispersão e boxplots. A correlação entre as variáveis foi avaliada por meio do coeficiente de correlação de Pearson. A comparação entre os grupos foi realizada por meio da Análise de Variância (ANOVA) ou teste t de Student, quando indicados. A normalidade das variáveis foi testada por meio do teste de Shapiro Wilk. O nível de significância utilizado nas análises foi de 5% (o resultado é considerado estatisticamente significativo se o p-valor $<0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Foram avaliados 37 pacientes, sendo 21 do sexo masculino (56%) e 16 do sexo feminino (44%). A idade dos pacientes variou de 32 a 88 anos, com média de 64,1 anos, mediana de 63,0 anos (desvio padrão: 11,4 anos).

O tipo histológico mais comum foi o adenocarcinoma (n=21; 56,7%), sendo considerado pouco diferenciado em 10 casos (47,6%) e moderadamente / bem diferenciado em 11 casos (52,4%). O Segundo tipo histológico mais comum foi o carcinoma epidermóide (n=16 casos; 43,2%), sendo considerado pouco diferenciado em 10 casos (62,5%) e moderadamente / bem diferenciado em 6 casos (37,5%).

4.2 CORRELAÇÃO ENTRE ADC E SUV

A Tabela 1 apresenta as medidas de posição (média e mediana) e dispersão (desvio padrão, mínimo e máximo) dos valores de SUV_{min} e ADC_{max} de todas as massas pulmonares e linfonodos. Pela Figura 7 observa-se correlação negativa tanto para massa quanto para linfonodos (valores altos de ADC_{min} estão associados a valores baixos de SUV_{max}). O coeficiente de correlação de Pearson para massa (-0,806) foi mais forte que para linfonodos (-0,592), porém ambos foram altamente significativos (p-valor<0,001).

Tabela 1 – Medidas de posição e dispersão dos valores de ADC e SUV das massas e linfonodos para todos os pacientes (p-valor<0,001)

Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ADC MASSA	37	1,60	0,71	0,59	1,40	3,80
ADC LFN	31	3,01	1,55	0,72	3,20	6,86
SUV MASSA	37	7,71	4,21	1,90	7,00	19,10
SUV LFN	31	6,26	3,98	1,80	4,70	17,30

D.P. = desvio padrão

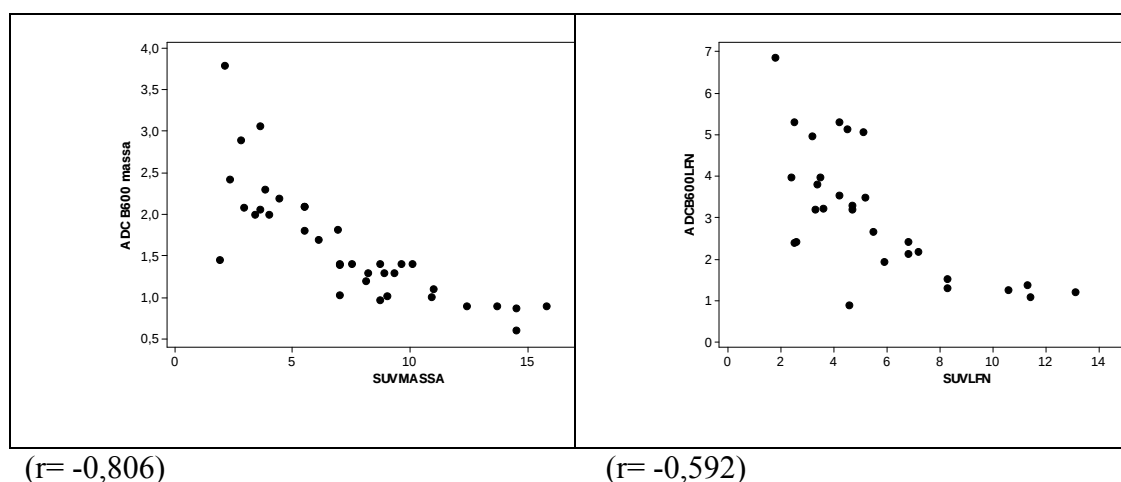


Figura 7 - Gráficos de dispersão do ADC_{min} contra SUV_{max} das massas e linfonodos para todos os pacientes

A Tabela 2 apresenta as medidas de posição (média e mediana) e dispersão (desvio padrão, mínimo e máximo) dos valores de SUV_{min} e ADC_{min} das massas pulmonares e linfonodos, apenas do grupo de pacientes com adenocarcinoma. Pela Figura 8 observa-se correlação negativa tanto para massa quanto para linfonodos (valores altos de ADC_{min} estão associados a valores baixos de SUV_{max}). O coeficiente de correlação de Pearson para massa ($r = -0,739$; p-valor<0,001) foi mais forte que para linfonodos ($r = -0,660$; p-valor = 0,005).

Tabela 2 - Medidas de posição e dispersão dos valores de ADC_{min} e SUV_{max} das massas (p-valor<0,001) e linfonodos (p-valor = 0,005) apenas do grupo de pacientes com adenocarcinoma

Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ADC MASSA	21	1,61	0,69	0,90	1,40	3,80
ADC LFN	16	3,73	1,48	1,52	3,52	6,86
SUV MASSA	21	6,99	3,52	1,90	7,00	15,80
SUV LFN	16	4,53	1,85	1,80	4,35	8,30

D.P. = desvio padrão

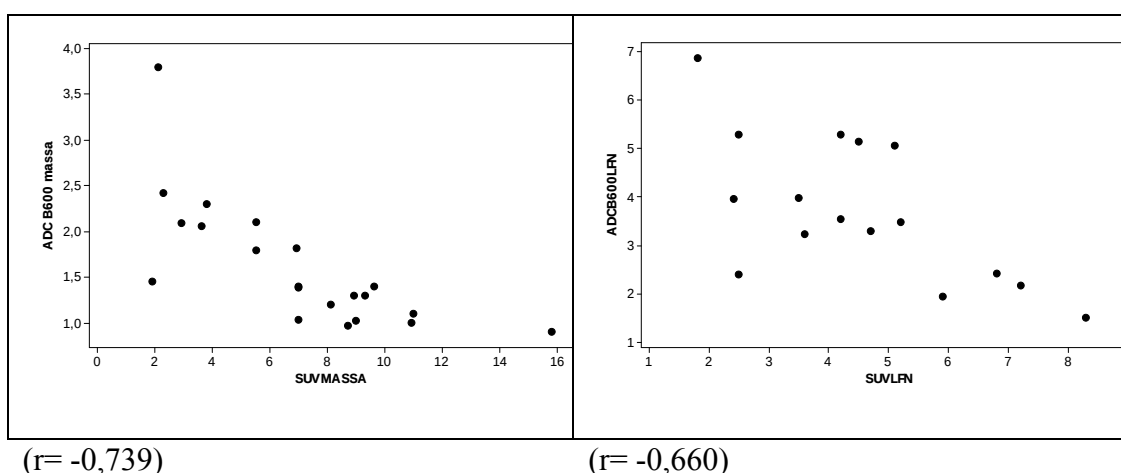


Figura 8 - Gráficos de dispersão do ADC_{min} contra SUV_{max} das massas e linfonodos apenas do grupo de pacientes com adenocarcinoma

A Tabela 3 apresenta as medidas de posição e dispersão dos valores de SUV_{max} e ADC_{min} das massas pulmonares e linfonodos, apenas do grupo de pacientes com carcinoma epidermóide. Pela Figura 9 observa-se correlação negativa tanto para massa ($r = -0,900$; p-valor<0,001) quanto para linfonodos (valores altos de ADC_{min} estão associados a valores baixos de SUV_{max}). O coeficiente de correlação para linfonodos ($r = -0,486$; p-valor = 0,066) não foi ao nível de 5% de significância.

Tabela 3 - Medidas de posição e dispersão dos valores de ADC_{min} e SUV_{max} das massas (p-valor<0,001) e linfonodos (p-valor = 0,066) apenas do grupo de pacientes com carcinoma epidermóide

Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
ADC MASSA	16	1,58	0,75	0,59	1,41	3,07
ADC LFN	15	2,24	1,26	0,72	2,14	4,97
SUV MASSA	16	8,66	4,93	2,80	7,85	19,10
SUV LFN	15	8,11	4,81	2,60	6,80	17,30

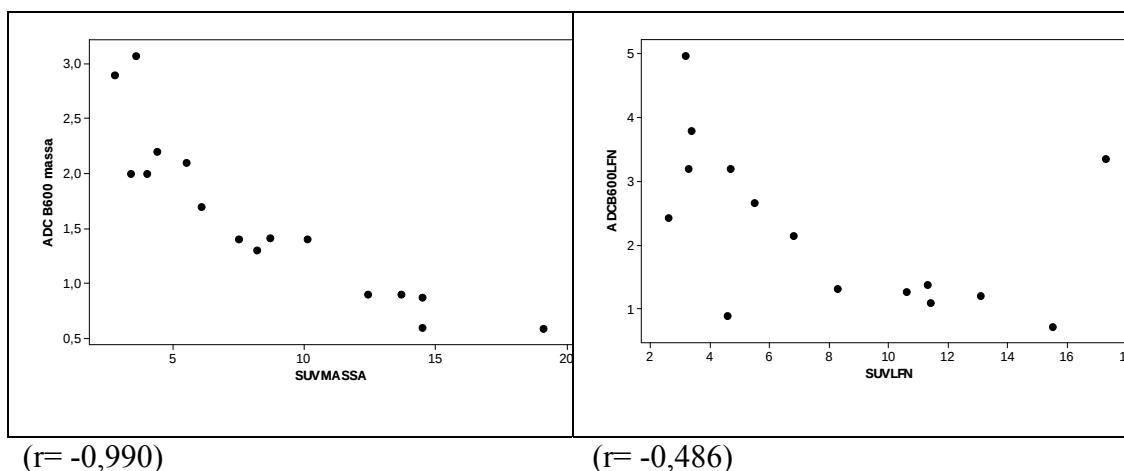


Figura 9 - Gráficos de dispersão do ADC_{min} contra SUV_{max} das massas e linfonodos apenas do grupo de pacientes com carcinoma epidermóide.

4.3 COMPARAÇÃO DOS VALORES DE ADC E SUV EM RELAÇÃO AO GRAU DE DIFERENCIAÇÃO DOS TUMORES

As Tabelas 4 e 5 apresentam, respectivamente, as medidas de posição (média e mediana) e dispersão (desvio padrão, mínimo e máximo) dos valores de ADC_{min} para as massas pulmonares e linfonodos nos grupos classificados de acordo com o tipo histológico e grau de diferenciação. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos tanto para massa (p-valor_{ANOVA} = 0,484) como para linfonodos (p-valor_{ANOVA} = 0,128).

Tabela 4 - Medidas de posição e dispersão dos valores de ADC das massas pulmonares, de acordo com o tipo histológico e grau de diferenciação (p-valor_{ANOVA} = 0,484)

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
AP	10	1,58	0,51	0,90	1,43	2,30
AM	11	1,81	0,86	0,97	1,50	3,80
EP	10	1,34	0,55	0,60	1,35	2,20
EM	6	1,45	0,83	0,59	1,25	2,90

D.P. = desvio padrão

AP = Adenocarcinoma pouco diferenciado

AM = Adenocarcinoma moderadamente / bem diferenciado

EP = Carcinoma epidermóide pouco diferenciado

EM = Carcinoma epidermóide moderadamente / bem diferenciado.

Tabela 5 - Medidas de posição e dispersão dos valores de ADC dos linfonodos, de acordo com o tipo histológico e grau de diferenciação (p-valor_{ANOVA} = 0,128)

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
AP	7	3,45	1,55	1,32	3,55	5,30
AM	9	3,58	1,77	0,89	3,40	6,86
EP	9	2,38	1,03	1,10	2,55	3,80
EM	6	1,85	1,16	0,72	1,67	3,35

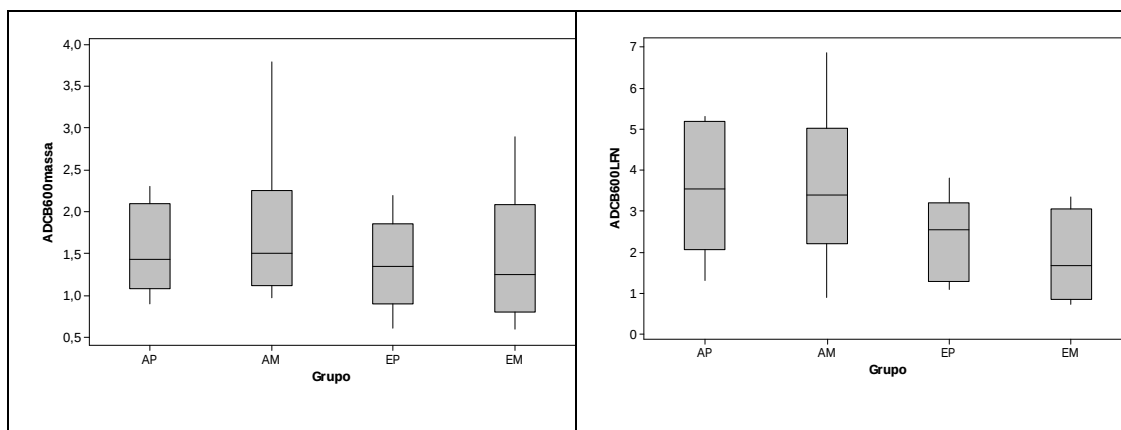
D.P. = desvio padrão

AP = Adenocarcinoma pouco diferenciado

AM = Adenocarcinoma moderadamente / bem diferenciado

EP = Carcinoma epidermóide pouco diferenciado

EM = Carcinoma epidermóide moderadamente / bem diferenciado.



AP = Adenocarcinoma pouco diferenciado

AM = Adenocarcinoma moderadamente / bem diferenciado

EP = Carcinoma epidermóide pouco diferenciado

EM = Carcinoma epidermóide moderadamente / bem diferenciado.

Figura 10 - Boxplots valores medianos de ADC das massas pulmonares e linfonodos, de acordo com o tipo histológico e o grau de diferenciação.

As Tabelas 6 e 7 apresentam, respectivamente, as medidas de posição (média e mediana) e dispersão (desvio padrão, mínimo e máximo) dos valores de SUV para as massas pulmonares e linfonodos nos grupos classificados de acordo com o tipo histológico e grau de diferenciação. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para massa ($p\text{-valor}_{ANOVA} = 0,165$). O grupo de pacientes com carcinoma epidermóide moderadamente / bem diferenciado apresentou maiores valores de SUV para os linfonodos, em média, que os demais grupos ($p\text{-valor}_{ANOVA} < 0.001$).

Tabela 6 - Medidas de posição e dispersão dos valores de SUV das massas pulmonares, de acordo com o tipo histológico e grau de diferenciação (p-valor_{ANOVA} = 0,165)

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
AP	10	7,27	4,16	1,90	6,25	15,80
AM	11	6,13	3,00	2,10	7,00	10,90
EP	10	10,52	6,19	2,80	10,30	19,10
EM	6	8,72	3,62	4,00	8,45	14,50

D.P. = desvio padrão

AP = Adenocarcinoma pouco diferenciado

AM = Adenocarcinoma moderadamente / bem diferenciado

EP = Carcinoma epidermóide pouco diferenciado

EM = Carcinoma epidermóide moderadamente / bem diferenciado.

Tabela 7 - Medidas de posição e dispersão dos valores de SUV dos linfonodos, de acordo com o tipo histológico e grau de diferenciação (p-valor_{ANOVA} <0.001)

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
AP	7	4,70	2,13	2,40	4,20	8,30
AM	9	4,62	1,85	1,80	4,55	8,30
EP	9	6,60	3,84	2,60	5,10	11,40
EM	6	13,18	4,59	6,80	14,30	17,30

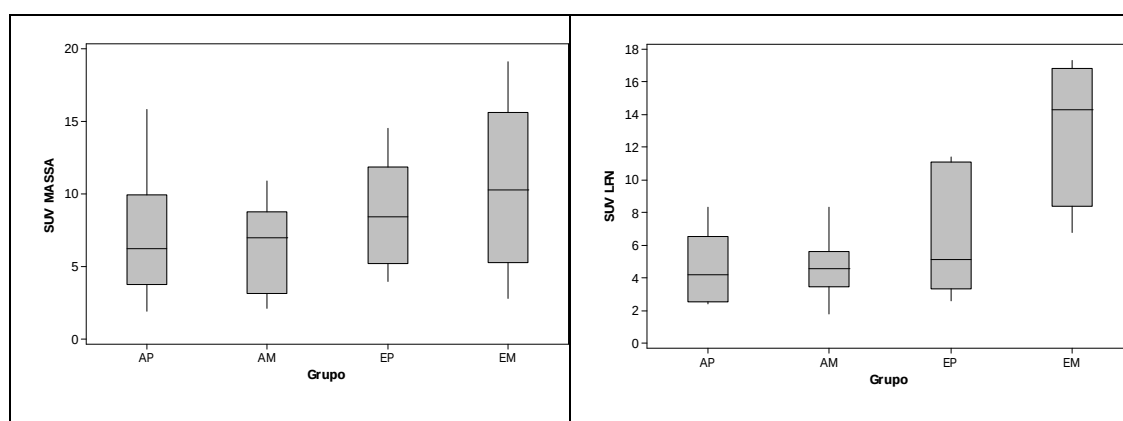
D.P. = desvio padrão

AP = Adenocarcinoma pouco diferenciado

AM = Adenocarcinoma moderadamente / bem diferenciado

EP = Carcinoma epidermóide pouco diferenciado

EM = Carcinoma epidermóide moderadamente / bem diferenciado.



AP = Adenocarcinoma pouco diferenciado

AM = Adenocarcinoma moderadamente / bem diferenciado

EP = Carcinoma epidermóide pouco diferenciado

EM = Carcinoma epidermóide moderadamente / bem diferenciado.

Figura 11 - Boxplots valores de SUV das massas pulmonares e linfonodos, de acordo com tipo histológico e o grau de diferenciação

As Tabelas 8 e 9 apresentam, respectivamente, as medidas de posição (média e mediana) e dispersão (desvio padrão, mínimo e máximo) de ADC 600 massa e SUV massa conforme a diferenciação tumoral. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para ADC 600 massa (p-valor = 0,060). O grupo classificado como pouco diferenciado apresentou maior SUV, em média, que o grupo classificado como moderadamente/bem diferenciado (p-valor = 0,027).

Tabela 8 - Medidas de posição e dispersão de ADC 600 massa por grupo(p-valor = 0,060)

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Pouco diferenciado	20	1,34	0,52	0,59	1,35	2,30
Moderadamente/bem	17	1,78	0,79	0,97	1,50	3,80

D.P. = desvio padrão

Tabela 9 - Medidas de posição e dispersão de SUV massa por grupo(p-valor = 0,027)

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Pouco diferenciado	20	9,32	4,52	1,90	8,60	19,10
Moderadamente/bem	17	6,25	2,81	2,10	7,00	10,90

D.P. = desvio padrão

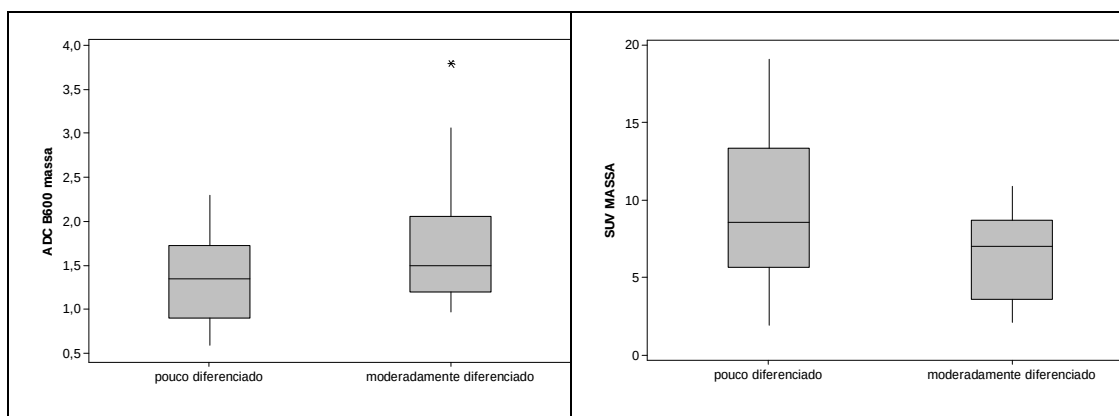


Figura 12 - Boxplots por grupo.

5 DISCUSSÃO

Investigamos 37 pacientes com CPNPC e comprovamos com sucesso uma correlação inversa significativa entre o ADC_{min} e o SUV_{max} independente do subtipo histológico. Os nossos resultados foram concordantes com o trabalho do REGIER et al. (2012), que verificou a correlação inversa significativa entre as duas variáveis quantitativas ($ADC_{min} \times SUV_{max}$) nos 41 pacientes com CPNPC. Esses resultados levantam a possibilidade de obter informações quantitativas similares sobre CPNPC aplicando as 2 técnicas diversas de imagem.

No ^{18}F -FDG PET/CT injeta-se uma forma de glicose radiomarcada que não pode ser metabolizada, portanto mostra um acúmulo em células vitais, sendo que a atividade do FDG detectada pelo PET representa uma analogia do metabolismo da glicose do tumor. Uma captação maior do FDG reflete um aumento da glicólise devido a uma alta atividade metabólica dos tumores malignos (WARBURG 1956). Este fenômeno chamado de fenômeno de Warburg é o princípio do PET e permite que esta técnica obtenha informações sobre a atividade patofisiológica e proliferação tumoral pela determinação do SUV. Por outro lado, a RM pesada em difusão é baseada numa diferente abordagem. Nas imagens ponderadas em difusão, o movimento térmico aleatório das moléculas podem ser visualizadas, conhecido como movimento Browniano, causando desvios de fase incoerentes, que resulta em intensidades específicas de sinal. Dentro de qualquer tecido biológico, a difusão livre irrestrita das moléculas não seria possível devido às membranas celulares, organelas e limitações moleculares. De fato, em tecidos malignos, o ambiente microestrutural

com membranas das células tumorais densas, grandes núcleos e alta densidade celular, agem como barreiras à difusão das moléculas de água. Na RM, a difusão pode ser quantificada pelo cálculo do ADC, uma redução do ADC demonstrou ser indicativo para várias doenças malignas (MATOBA et al. 2007; GOURTSOYIANNIS et al. 2008), nas características tumorais, incluem o grau tumoral (MATOBA et al. 2007), a manifestação das metástases linfonodais (PAULS et al. 2012) e mesmo a sua resposta ao tratamento antitumoral (DUDECK et al. 2008). Portanto, ambas as abordagens, a determinação do SUV revelando o metabolismo tumoral por um lado e o cálculo do ADC demonstrando restrição da difusão devido a uma mudança do ambiente tumoral microestrutural por outro lado, estão em relação direta à celularidade tumoral.

No presente estudo encontramos correlação inversa forte entre o SUV_{max} e o ADC_{min} , onde provou-se ser estatisticamente significativa para ambos os grupos dos subtipos histológicos, o adenocarcinoma ($n=23$; $r=-0,739$; $p<0,001$) e o carcinoma epidermóide ($n=14$; $r=-0,900$; $p<0,001$), respectivamente. Portanto, esses resultados confirmam a suposição de que a imagem ponderada em difusão pode ter valor no processo imagiológico do CPNPC, entretanto, a sua capacidade diagnóstica plena ainda não foi explorada.

Até então, apenas alguns estudos pesquisaram a relação entre a imagem por RM ponderada em difusão e o ^{18}F -FDG PET/CT. No estudo sobre o câncer cervical primário, HO et al. (2009) foram os primeiros a descrever a correlação inversa do ADC determinada pela Difusão e o SUV medido pelo exame de ^{18}F -FDG PET/CT. Resultados concordantes foram relatados num estudo nos pacientes com carcinoma retal, onde uma correlação significativa do ADC_{min} e SUV_{max} foi observada em 33

pacientes consecutivos (GU 2010). Ainda, PALUMBO et al. (2009) investigaram 15 pacientes com vários tipos de metástases cerebrais e observaram a correlação inversa entre valores dos ADCs baixos e captação do FDG alta no ^{18}F -FDG PET/CT. O fato interessante é que em 9 desses pacientes a doença maligna primária foi CPNPC. Portanto, em certo grau, seus dados nas metástases cerebrais confirmaram os achados do presente estudo.

A observação de uma correlação robusta entre o PET/CT e Imagens de RM ponderadas em difusão quantitativas permite que uma hipótese seja levantada de que as imagens RM ponderadas em difusão pode, finalmente, ter o seu papel como um indicador de prognóstico complementar no CPNPC, similar ao ^{18}F -FDG PET/CT. Foi relatado que o SUV alto determinado no tumor primário antes do tratamento é associado a um menor intervalo de tempo para progressão, taxas de recorrência mais altas e taxas de sobrevida global mais baixas (CERFOLIO et al. 2005; BORST et al. 2005). Além do mais, demonstrou-se que se não houver redução do SUV_{max} precocemente após o início do tratamento anticâncer, não haverá resposta substancial à terapia e com tempo de sobrevida limitada (NAHMIAS et al. 2007). O SUV é, então, frequentemente reconhecido como fator de prognóstico em CPNPC (BORST et al. 2005). Os resultados deste estudo oferecem o "rationale" para avaliar a Imagem por RM pesada em difusão como uma ferramenta para o cálculo da resposta tumoral a quimioterapia. Até então, uma redução do diâmetro ou volume determinada nos estudos por TC seriadas representa o indicador estabelecido da resposta tumoral ao tratamento. A principal desvantagem da medida do tamanho é o intervalo de 0 - 8 semanas necessárias para detectar a redução das dimensões. Como a quimioterapia leva a uma ruptura das membranas celulares e a redução do tamanho e da densidade

celular, a difusão das moléculas deve aumentar rapidamente após o começo do tratamento (DUDECK et al. 2008). Por isso, nas imagens por RM ponderadas em difusão pode haver um potencial para avaliar a resposta ao tratamento num estágio mais precoce, pois o aumento do ADC pode preceder a redução do tamanho do tumor. Entretanto, enquanto o ^{18}F -FDG PET/CT foi integrado de forma bem sucedida no cuidado clínico diário dos pacientes com CPNPC, mais estudos serão necessários para investigar se a correlação do ADC e SUV pode provar o significado prognóstico ou se a imagem por RM ponderada em difusão pode mesmo prever a resposta terapêutica em CPNPC. Ainda, no nosso estudo, observamos uma correlação inversa estatisticamente significativa entre o SUV e ADC nos linfonodos comprometidos dos adenocarcinomas, mas não nos linfonodos dos carcinomas epidermóides. Para detectar a presença de linfonodos metastáticos, o ^{18}F -FDG PET/CT demonstrou a sua superioridade evidente em relação a Tomografia Computadorizada (COULD et al. 2003), mas resultados falso-positivos não são incomuns (ROBERTS et al. 2000). USUDA et al. (2011) observou uma maior acurácia do DWI em relação ao ^{18}F -FDG PET/CT no diagnóstico dos linfonodos metastáticos nos pacientes com CPNPC. Comparou-se, também, como objetivos secundários, a relação do ADC com os diferentes graus histológicos dos adenocarcinomas e dos carcinomas epidermóides e também dos linfonodos comprometidos respectivos e não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os valores do ADC e os tumores moderadamente e pouco diferenciados. HERNETH et al. (2003) mostrou que o ADC tecidual é determinado pela densidade celular e a necrose é caracterizada pelo aumento da difusibilidade da água, o que significa que as mudanças das medidas do ADC são observadas antes

das alterações nos cortes histológicos e as imagens por RM ponderadas em T2. Portanto, nos tumores pouco diferenciados com valores ADC relativamente altos, o grau de necrose e as mudanças microestruturais que precedem a necrose dentro do tecido tumoral, parecem representar um fator que influencia o valor do ADC.

Algumas limitações do nosso estudo devem ser consideradas. Em primeiro lugar, a população em estudo foi relativamente pequena e, portanto, nossos resultados podem ser consideradas apenas preliminares. Em segundo lugar, tivemos poucos casos de carcinomas de não pequenas células bem diferenciados, prejudicando a análise estatística da correlação do ADC e SUV com os tipos histológicos e seus respectivos graus de diferenciação.

6 CONCLUSÃO

- 1 Correlação negativa significativa de SUV (PET/CT) e ADC (difusão) das massas pulmonares (adenocarcinomas e carcinomas epidermóides) e dos linfonodos dos adenocarcinomas e correlação negativa não estatisticamente significante nos linfonodos dos carcinomas epidermóides.
- 2 Não foram encontradas diferenças significativas dos ADCs entre as lesões pouco diferenciadas e moderadamente/bem diferenciadas para as massas pulmonares e para os linfonodos. O grupo classificado como pouco diferenciado apresentou maior SUV, em média, que o grupo classificado como moderadamente/bem diferenciado ($p\text{-valor} = 0,027$).

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams S, Baum RP, Stuckensen T, et al. Prospective comparison of ^{18}F -FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. **Eur J Nucl Med** 1998; 25:1255-60.

Assessores Médicos em Neurodiagnósticos. **Doenças vasculares**. 2007. Disponível em: <URL:http://www.fleury.com.br/.../doencas_vasculares.aspx> [2009 jul 10].

Borst GR, Belderbos JS, Boellaard R, et al. Standardised FDG uptake: a prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer. **Eur J Cancer** 2005; 41:1533-41.

Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2005; 130:151-9.

Could MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer. **Ann Intern Med** 2003; 139:879-92.

De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. **Eur Respir J** 2009; 33:201-12.

Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex-sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. **Arch Otolaringol Head Neck Surg** 2000; 126:1457-61.

Dudeck O, Zeile M, Pink D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging allows monitoring of anticancer treatment effects in patients with soft-tissue sarcomas. **J Magn Reson Imaging** 2008; 27:1109-13.

Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules. Part 1. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. **RadioGraphics** 2000; 20:43-58.

Escola Global. **RM funcional na avaliação dos tumores músculo-esqueléticos**. 2006. Disponível em:
<URL:<http://www.aescolaglobal.com.br/novidades/novidadeDetalhe.php?codigo=7>>
[2015 jun 12].

Faber LA, Benard F, Machtany M, et al. Detection of recurrence head and neck squamous cell carcinoma after radiation therapy with 2-¹⁸F-FDG PET. **Laryngoscope** 1999; 109:970-5.

Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, Maris T, Karantanas A, Gourtsoyiannis N. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. **Eur Radiol** 2008; 18:486-92.

Graça J, Palma T, Pereira P, Medina P, Ribeiro C, Evangelista P. Avaliação dos Gliomas cerebrais por técnicas avançadas de ressonância magnética. **Acta Med Port** 2003; 16:117-23.

Gu J, Khong PL, Wang S, Chan Q, Law W, Zhang J. Quantitative assessment of diffusion-weighted MR imaging in patients with primary rectal cancer: correlation with FDG-PET/CT. **Mol Imaging Biol** 2010; 13:1020-8.

Guha C, Alfieri A, Blafox D, et al. Tumor biology-guided radiotherapy treatment planning: gross tumor volume versus functional tumor volume. **Semin Nucl Med** 2008; 38:105-13.

Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. **J Clin Oncol** 2007; 25: 4104-9.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. **Cell** 2000; 100:57-70.

Hayashida Y, Hirai T, Morishita S, et al. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity. **AJNR Am J Neuroradiol** 2006; 27:1419-25.

Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. **Radiology** 2004; 231:164-8.

Henzler T, Schmid-Bindert G, Schoenberg SO, Fink C. Diffusion and perfusion MRI of the lung and mediastinum. **Eur J Radiol** 2010; 76:329-36.

Herneth AM, Guccione S, Bednarski M. Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. **Eur J Radiol** 2003; 45:208-13.

Ho KC, Lin G, Wang JJ, Lai CH, Chang CJ, Yen TC. Correlation of apparent diffusion coefficients measured by 3T diffusion-weighted MRI and SUV from FDG PET/CT in primary cervical cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2009; 36:200-8.

Hong S, Hahn J, Lee J, Bae S, Youn M. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging of malignant lymphoma compared with CT and ⁶⁷Ga. **Yonsei Med J** 2003; 44:779-86.

Jeong YJ, Lee KS, Jeong SY, et al. Solitary pulmonary nodule: characterization with combined wash-in and wash-out features at dynamic multi-detector row CT. **Radiology** 2005; 237:675-83.

Juweid ME, Cheson BD. Current concepts: positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. **N Engl J Med** 2006; 354:496-507.

Kim JH, Kim H, Lee K, Kim KH, Lee HL. Solitary pulmonary nodules: a comparative study evaluated with contrast-enhanced dynamic MR imaging and CT. **J Comput Assist Tomogr** 2004; 28:766-75.

Kligerman S, Digumarthy S. Staging of non small cell lung cancer using integrated PET/CT. **Am J Roentgenol** 2009; 193:1203-11.

Kluetz PG, Meltzer CC, Villemange VL, et al. Combined PET/CT imaging in oncology: impact on patient management. **Clin Positron Imaging** 2000; 3:223-30.

Koh D-M, Surr E, Collins D, et al. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. **AJR Am J Roentgenol** 2007; 188:1001-8.

Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous cell carcinoma. **J Nucl Med** 1995; 36:1747-57.

McMahon PM, Kong CY, Johnson BE, et al. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT screening study. **Radiology** 2008; 248:278-87.

Maeda M, Sakuma H, Maier SE, Takeda K. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in benign and malignant vertebral compression fractures by line scan diffusion-weighted imaging. **AJR Am J Roentgenol** 2003; 181:1203-9.

Matoba M, Tonami H, Kondou T, et al. Lung carcinoma: diffusion-weighted MR imaging – preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient. **Radiology** 2007; 243:570-7.

Mori S, Baker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. **Anat Rec** 1999; 257:102-9.

Nahmias C, Hanna WT, Wahl LM, Long MJ, Hubner KF, Townsend DW. Time course of early response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with 18F-FDG PET/CT. **J Nucl Med** 2007; 48:744-51.

Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. **Radiology** 1997; 204:739-44.

Nasu K, Kuroshi Y, Nawano S, et al. Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging. **Radiology** 2006; 239:122-30.

Oliveira S. **Imagem de difusão por ressonância magnética (DW)**. Disponível em: <URL:http://web.cip.com.br/renoscan/artigo_001.htm>. [2009 jun 13].

Pauls S, Schmidt SA, Juchems MS, et al. Diffusion-weighted MR. imaging in comparison to integrated [(18)F]-FDG PET/CT for N-staging in patients with lung cancer. **Eur J Radiol** 2012; 81:178-82.

Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. **Neoplasia** 2009; 11:102-25.

Palumbo B, Angotti F, Marano GD. Relationship between PET-FDG and MRI apparent diffusion coefficients in brain tumors. **Q J Nucl Med Mol Imaging** 2009; 53:17-22.

Phelps ME. PET: The merging of biology and imaging into molecular imaging. **J Nucl Med** 2000; 41:661-81.

Price PM, Jones T. The role of PET scanning in radiotherapy. **Br J Radiol** 2005; 28:2-4.

Regier M, Derlin T, Schwarz D, et al. Diffusion weighted MRI and 18F-FDG PET/CT in non-small cell lung cancer (NSCLC): does the apparent diffusion coefficient (ADC) correlate with tracer uptake (SUV)? **Eur J Radiol** 2012; 81:2913-8.

Regier M, Kandel S, Kaul MG, et al. Detection of small pulmonary nodules in high-field MR at 3 T: evaluation of different pulse sequences using porcine lung explants. **Eur Radiol** 2007; 17:1341-51.

Roberts PF, Follette DM, von Haag D, et al. Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. **Ann Thorac Surg** 2000; 70:1154-9.

Rocha MS. Métodos de imagem nas lesões hepáticas. In: Carnevale FC, editor. **Radiologia intervencionista e cirurgia endovascular**. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter; 2006. p.488-92.

Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. **Radiology** 2004; 231:305-32.

Ross BD, Rehemtulla A. Specialized techniques in cancer management: funcional imaging. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg AS, editors. **DeVita, Hellman and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology**. 8th ed. Philadelphia: Lippincott; 2008. p.733-46.

Schaefer JF, Vollmar J, Schick F, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MR imaging – perfusion differences in malignant and benign lesions. **Radiology** 2004; 232:544-53.

Shim SS, Lee KS, Kim B, Choi JY, Chung MJ, Lee EJ. Focal parenchymal lung lesions showing a potential of false positive and false negative interpretations on integrated PET/CT. **AJR Am J Roentgenol** 2006; 186:639-48.

Sommer G, Wiese M, Winter L, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer: comparison of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. **Eur Radiol** 2012; 22:2859-67.

Song Y, Samulski TD, Dyke TAV. Cancer: a conceptual framework. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg AS, editors. **DeVita, Hellman and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology**. 8th ed. Philadelphia: Lippincott; 2008. p.3-12.

Sumi M, Takagi Y, Uetani M, et al. Diffusion-weighted echoplanar MR imaging of salivary glands. **AJR Am J Roentgenol** 2002; 178:959-65.

Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. **Radiology** 2000; 214:73-80.

Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion-weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. **Radiat Med** 2004; 22:275-82.

Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. **Radiology** 2003; 226:71-8.

Theilmann RJ, Borders R, Trouard TP, et al. Changes in water mobility measured by diffusion MRI predict response of metastatic breast cancer to chemotherapy. **Neoplasia** 2004; 6:831-7.

Thoeny HC, De Keyser F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. **Eur Radiol** 2007; 17:1385-93.

Usuda K, Zhao XT, Sagawa M, et al. Diffusion-weighted imaging is superior to positron emission tomography in the detection and nodal assessment of lung cancers. **Ann Thorac Surg** 2011; 91:1689-95.

Volpato RG. **Diagnóstico diferencial das lesões em hipersinal na sequência difusão no estudo por ressonância magnética do encéfalo.** Disponível em: <URL:<http://www.samaritano.org.br/.../Diag.-de-Imagem.htm>> [2009 jul 10].

Wang J, Takashima S, Takayama F, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. **Radiology** 2001; 220:621-30.

Warburg O. On the origin of cancer cells. **Science** 1956; 123:309-14.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

São Paulo, 15 de Agosto de 2012.

Ao
Dr. Rubens Chojniak.

Aluno: Chiang Jeng Tyng (Doutorado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1674/12

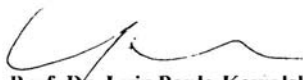
“Correlação dos Coeficientes de Difusão Aparente Medidos por Imagens de Ressonância Magnética nas Sequências Pesadas em Difusão e Valores do SUV por 18F-FDG PET-CT no Câncer de Pulmão Primário”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 14/08/2012, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 26/06/2012, aprovaram a realização do projeto do estudo em referência e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração Sobre o Plano de Recrutamento dos Sujeitos de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis pela Obtenção do TCLE;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Imagem do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Imagem do Hospital AC Camargo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 06 meses.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos – Resolução N. 196/96 e resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde)

**Correlação dos coeficientes de difusão aparente medidos por
imagens de ressonância magnética nas sequências pesadas em
difusão e valores do SUV por ^{18}F -FDG PET-CT no
câncer de pulmão primário**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME DO PACIENTE: _____

Sexo: () masculino () feminino

Data de nascimento: ____/____/____

Documento de identidade n.: _____

Endereço: _____

Número: _____ Complemento: _____ CEP: _____

Cidade: _____ Estado: _____

TEL: _____ CEL: _____

RESPONSÁVEL: _____

OBJETIVOS DO ESTUDO

Você foi convidado a participar deste estudo por ter o diagnóstico de câncer de pulmão classificado como câncer de pulmão de células não pequenas e não ter sido submetido a nenhum tipo de tratamento ainda. Você irá realizar exames de rotina para o estadiamento do seu câncer que significa identificar qual o estágio que ele se encontra, se estágio inicial ou estágio avançado. Como rotinas dos

Departamentos de Cirurgia do Tórax e de Oncologia do Hospital AC Camargo, na avaliação dos pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão são realizados os seguintes exames: Tomografia Computadorizada de Tórax e Abdome, Ressonância Nuclear Magnética do Crânio e a Tomografia por Emissão de Pósitrons, conhecida como PET-CT.

O exame adicional proposto neste estudo é o exame de Ressonância Nuclear Magnética do Corpo Inteiro que será adicionado aos exames de rotina e será realizado no dia da Ressonância Nuclear Magnética do Crânio. Este exame tem como objetivo localizar outros sítios de doença, seja no tórax ou em outras partes do corpo, relacionados ao seu câncer de pulmão. Neste estudo será avaliada uma sequência especial chamada de difusão com este objetivo, quando também será medido o coeficiente de difusão aparente.

PROCEDIMENTOS

Após a assinatura deste termo de consentimento (autorizando sua participação no estudo) será agendada a realização do estudo, que ocorrerá antes do início do seu tratamento, no período em que você estiver realizando os exames de estadiamento pré-terapêutico.

Caso você possua marcapasso cardíaco, próteses metálicas, claustrofobia (medo de permanecer em locais fechados) você não poderá participar do estudo. Também não poderá participar deste estudo se você já teve algum outro tipo de câncer prévio, se iniciou algum tipo de tratamento para o seu câncer de pulmão, se tiver dificuldade para permanecer deitado por pelo menos 30 minutos, ou se houver suspeita de gravidez no caso das pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva.

Para realização do exame você ficará deitado em uma mesa dentro do aparelho de Ressonância Magnética. O tempo previsto para a realização do procedimento é de meia hora. Porém, caso ocorra alguma eventualidade técnica com o equipamento ou haja a necessidade de alguma aquisição extra relacionado a sua doença, este horário poderá ser estendido.

BENEFÍCIOS

As imagens obtidas no exame de ressonância magnética do crânio serão úteis no estadiamento do seu câncer de pulmão, e com o acréscimo do exame de Ressonância Nuclear Magnética com sequências ponderadas em difusão pode-se obter mais informações para o estadiamento, como mostra os diversos estudos mundiais comprovando as suas vantagens. A realização do exame não terá custo adicional e nem causará atrasos ao seu tratamento.

RISCOS

Como o exame de Ressonância Nuclear Magnética com as sequências de difusão não utiliza contraste ele é considerado um exame não invasivo e que não trará riscos à sua saúde. O exame será realizado em um ambiente fechado, sendo assim alguns pacientes podem apresentar certo desconforto ou sensação de medo. Como o paciente será monitorado continuamente por profissionais especializados com este método, se isto ocorrer com você, o exame será interrompido imediatamente.

CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade das suas informações será mantida. Apenas as pessoas envolvidas diretamente nesse estudo poderão verificar as informações se necessário. Seu nome e informações pessoais não serão incluídos em nenhum outro estudo de pesquisa.

A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicar o tratamento.

A identidade dos pacientes será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e da Comissão de Ética terão acesso aos registros. Qualquer dúvida sobre o estudo, você poderá entrar em contato com **Dr Chiang Jeng Tyng no telefone 2189-5000 ramal 1042/1069**. Se o pesquisador principal não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital A C Camargo – SP, pelo telefone 2189-5020.

DECLARAÇÃO

Declaro que fui esclarecido: sobre os procedimentos, riscos e benefícios sobre este estudo; que tenho liberdade em retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento; que não haverá remuneração financeira para este estudo; a minha identidade será preservada, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial. Concordo em participar deste estudo.

São Paulo, ____ de _____ de ____.

Assinatura do paciente ou responsável/representante local

Assinatura do pesquisador ou representante