

**AVALIAÇÃO DO EXAME DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DO CORPO INTEIRO NO
ESTADIAMENTO DOS PACIENTES ONCOLÓGICOS
PEDIÁTRICOS**

ALEX DIAS DE OLIVEIRA

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

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

Co-orientador: Dr. Marcos Duarte Guimarães

São Paulo

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Oliveira, Alex Dias de

Avaliação do exame de ressonância magnética do corpo inteiro no estadiamento dos pacientes oncológicos pediátricos / Alex Dias de Oliveira – São Paulo, 2017.

38p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. Imagem por Ressonância Magnética/Magnetic Resonance Imaging. 2. Oncologia/Medical Oncology. 3.Child/crianças. 4. Carcinogênese/Carcinogenesis. 5. Estadiamento de Neoplasias/Neoplasm Staging

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus filhos, Amanda e Alan, para que sirva como um incentivo, a nunca desistir de seus sonhos, quaisquer que sejam as dificuldades encontradas.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Maria do Carmo e Alcides, que foram responsáveis pela formação da pessoa que sou e sempre me incentivaram nos estudos.

À minha mulher Priscilla e filhos Amanda e Alan, pela compreensão da minha ausência.

Ao meu orientador Dr. Rubens Chojniak e ao meu co-orientador Dr. Marcos Duarte Guimarães, que participaram da minha formação como radiologista, foram exemplo e confiaram no meu trabalho.

Ao Departamento de Pediatria, em especial à Dra. Cecília Maria Lima da Costa e Dra. Viviane Sonaglio que entenderam a importância do tema e colaboraram no encaminhamento dos pacientes.

A todos os colegas que, direta ou indiretamente, auxiliaram-me na realização deste trabalho.

E a todos os pacientes que participaram do estudo.

RESUMO

Oliveira AD. **Avaliação do exame de ressonância magnética do corpo inteiro no estadiamento dos pacientes oncológicos pediátricos.** São Paulo; 2017. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A avaliação inicial do paciente pediátrico com câncer deve ser feita de forma abrangente com o objetivo de estadiar corretamente a doença e com isso possibilitar o tratamento mais adequado. Muitos métodos de imagem são utilizados na atualidade a fim de caracterizar a extensão local e a distância da doença, a maioria destes, utilizando radiação ionizante na formação da imagem, que comprovadamente pode causar danos no DNA, com consequente aumento no risco de carcinogênese. Isto é especialmente verdadeiro em crianças, tendo em vista a maior radiosensibilidade de seus tecidos. **Objetivo:** comparar se a ressonância nuclear magnética de corpo inteiro com difusão (RMCI), que é isenta de radiação ionizante, utilizada como ferramenta única no estadiamento ou seguimento de pacientes pediátricos com câncer, pode ter performance comparável aos métodos tradicionais. **Material e Métodos:** após aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da instituição e assinatura do termo de consentimento informado, realizamos 34 exames em 32 pacientes pediátricos, sendo os exames anonimizados e analisados por dois radiologistas com mais de 10 anos de experiência. **Resultados:** encontramos sensibilidade e especificidade para o tumor primário, respectivamente de 100% e 100%, para metástase óssea de 100 % e 86%, para metástase pulmonar de 33% e 100%, para metástase linfonodal de 85% e 100% e para pesquisa global de neoplasia primária ou secundária de 100% e 62%. Observamos ainda, excelente concordância entre os observadores da RMCI e entre o consenso destes com os exames de estadiamento padrão. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que um paciente pediátrico pode ser seguramente estadiado do ponto de vista de imagem, com o exame de ressonância magnética de corpo inteiro, não como

ferramenta única, mas em associação a tomografia computadorizada de tórax de baixa dosagem (pesquisa de nódulos subcentimétricos). Porém, estudos adicionais com radiação ionizante podem ser necessários naqueles pacientes em que o exame for positivo para a correta quantificação e localização das lesões.

SUMMARY

Oliveira AD. **[Evaluation of the Whole-body MRI with diffusion-weighted sequences in staging of pediatric cancer patients]**. São Paulo, 2017. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: The initial evaluation of the pediatric patient with cancer should be comprehensive with the aim of accurate disease staging to allow the most appropriate treatment possible. Several imaging methods are used to characterize the local extent and distance of the disease; most employ ionizing radiation, which can damage DNA, and thereby carry a risk of carcinogenesis. This concern is especially germane in children due to the increased radiosensitivity of their tissues. **Objective:** We performed a study in which we compared whether whole-body MRI with diffusion-weighted sequences (WBMRI), which is free of ionizing radiation, can perform as well as traditional methods when used alone for staging or follow-up of pediatric cancer patients. **Material e Methods:** After obtaining approval from our institutional research ethics committee and appropriate informed consent, we performed 34 examinations in 32 pediatric patients. The examinations were anonymised and analyzed by two radiologists with at least 10 years of experience. **Results:** Sensitivity and specificity findings, respectively, were as follows: 100% and 100% for primary tumor; 100% and 86% for bone metastasis; 33% and 100%; for lung metastasis; 85% and 100% for lymph node metastasis; and 100% and 62% for global investigation of primary or secondary neoplasias. We observed excellent inter-observer concordance between WBMRI observers and excellent observer agreement with standard staging examination results. **Conclusion:** The present results suggest that a pediatric patient can be safely staged with WBMRI used in association with low-dose computed tomography (research subcentimeter nodules). However, additional studies with ionizing radiation should be performed in those patients for whom a positive test result is obtained for accurate quantification and location determination of lesions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição etária dos pacientes.....	16
Figura 2	Sequência coronal stir demonstrando múltiplas lesões peritoneais disseminadas com sinal alto.....	22
Figura 3	Reformatação tomográfica coronal e imagem axial do mesmo paciente da figura 3, demonstrando achados semelhantes.....	23
Figura 4	Paciente feminina, 15 anos, estadiando linfoma de Hodgkin, tipo esclerose nodular.....	25
Figura 5	Paciente masculino, 13 anos, estadiando osteossarcoma osteoblástico. Imagem no plano coronal Stir.....	27
Figura 6	Paciente feminina, 18 anos, estadiando condrossarcoma. Imagem no plano coronal Stir evidenciando comprometimento do sacro.....	28
Figura 7	Paciente masculino, 3 anos, estadiando neuroblastoma.....	29
Figura 8	Nódulo pulmonar bem caracterizado em paciente pediátrico em seguimento de sarcoma de Ewing.....	30

LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1	Frequência das neoplasias do estudo.....	17
Tabela 2	Distribuição segundo os dados demográficos.....	19
Tabela 3	Concordância entre o consenso da RMCI e o Padrão.....	19
Tabela 4	Performance da RMCI em relação ao padrão de referência.....	20
Quadro 1	Distribuição de casos, diagnósticos e exames realizados no estadiamento padrão.....	18

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

EPI	echo-planar imaging (imagem ecoplanar)
FDG	Fluordesoxiglicose
FDG-PET	Tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose
FOV	Field of view (campo de visão)
NEX	Number of excitation (número de excitações)
PET	Positron emission tomography (tomografia por emissão de pósitrons)
PET/CT	Tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada
RNM	Ressonância nuclear magnética
RMCI	Ressonância magnética de corpo inteiro
SPSS	Statistical Software for Social Sciences
TR	Tempo de relaxamento
TE	Tempo de eco
T	Tesla
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	6
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	7
3.1	Desenho do Estudo	7
3.2	População do Estudo	7
3.3	Elegibilidade	7
3.3.1	CrITÉrios de Inclusão	7
3.3.2	CrITÉrios de Exclusão.....	8
3.4	Exames de Imagem do Estadiamento/Seguimento Padrão	8
3.5	Ressonância Magnética de Corpo Inteiro com Difusão.....	10
3.6	Organização e Análise das Imagens	11
3.7	Análise Estatística	12
3.7.1	Descrição dos dados do estudo	12
3.7.2	Etapas das análises estatísticas.....	12
3.7.2.1	Análise descritiva	12
3.7.2.2	Concordância	13
3.7.2.3	Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos Positivo e Negativo	13
3.8	Orçamento e Financiamento	14
3.9	Aspectos Éticos	15
4	RESULTADOS.....	16
5	DISCUSSÃO	21
6	CONCLUSÃO	32

7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	33
----------	---	-----------

ANEXO

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

APÊNDICES

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice 2 Cronograma

1 INTRODUÇÃO

A avaliação inicial do paciente pediátrico com câncer deve ser feita de forma abrangente com o objetivo de estadiar corretamente a doença e com isso possibilitar o tratamento mais adequado. Muitos métodos de imagem são utilizados na atualidade a fim de caracterizar a extensão local e a distância da doença, dos quais os mais comuns incluem a ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e cintilografia óssea. Mais recentemente, a tomografia por emissão de pósitrons, tem sido amplamente utilizada nestes pacientes, uma vez que oferece imagens de corpo inteiro, detectando áreas de metabolismo anormal de glicose, a partir da injeção intravenosa do radio fármaco fluordeoxiglicose (^{18}F -FDG), em correlação com possíveis alterações morfológicas obtidas por imagens tomográficas.

Os métodos de imagem também são ferramentas importantes na avaliação de resposta ao tratamento, detecção de complicações e seguimento pós-terapêutico do paciente pediátrico oncológico, tendo papel ainda no rastreio de neoplasias.

A maioria destes exames diagnósticos utilizam a radiação ionizante na formação da imagem, sendo comprovadamente causadora de danos no DNA, com consequente aumento no risco de carcinogênese. Isto é especialmente verdadeiro em crianças, tendo em vista a maior radiosensibilidade de seus tecidos. Outro importante aspecto da radiação

ionizante, é que seus efeitos são cumulativos ao longo do tempo, sendo, portanto, fundamental o uso judicioso em pacientes pediátricos, tendo em vista a sua maior expectativa de vida ^{1,9,16,22,32}

Para se ter idéia da dimensão deste problema, foi feito nos Estados Unidos da America, um estudo a partir do número de exames de tomografia computadorizada realizadas em 2007, sendo esperado a ocorrência de 29.000 cânceres e 14.500 mortes decorrentes da super exposição a radiação ionizante emitida por estes exames ².

Uma vez que a maioria dos tumores pediátricos apresentam níveis elevados de sucesso terapêutico e cura quando diagnosticados precocemente, estes pacientes são acompanhados por muito tempo com métodos de imagem que emitem radiação ionizante elevando os riscos do desenvolvimento de um segundo tumor primário.

Por causa deste risco da radiação ionizante, faz se necessário esforços para o desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas. Novas técnicas não invasivas de exame de ressonância nuclear magnética (RNM) como espectroscopia, perfusão e difusão vêm sendo empregadas na avaliação de possíveis biomarcadores radiológicos que atuem na detecção, no estadiamento e como fatores preditivos precoces da avaliação de resposta terapêutica de lesões tumorais.

O principio da imagem de RNM ponderada na seqüência de difusão diz respeito ao movimento ao acaso, também conhecido como movimento “browniano” dos prótons das moléculas de água através dos tecidos

biológicos. Esse movimento causa dispersão física dos spins resultando em perda do sinal na sequência sensível a difusão⁴⁰⁻⁴¹.

Diferentemente das imagens tradicionais de RNM, a sequência difusão possibilita a análise qualitativa da difusão das moléculas de água nos tecidos através da simples interpretação da intensidade do sinal da região objeto de estudo e também possibilita a análise quantitativa através do cálculo do coeficiente aparente de difusão atribuindo valores absolutos em mm²/sec para a intensidade do sinal da região objeto de estudo²³⁻²⁴.

Esta análise qualitativa e quantitativa é influenciada, sobretudo, pela presença de barreiras que restringem a difusão das moléculas de água no seu microambiente, produzindo diferentes contrastes em diferentes tecidos. A movimentação das moléculas de água nos espaços intracelulares, extracelulares e intravasculares contribui para o equilíbrio de sua distribuição que reflete em última análise a integridade das barreiras encontradas nestas estruturas. Um exemplo de uma barreira à difusão das moléculas de água mais conhecido é a membrana celular. Outros exemplos de barreiras são os componentes estruturais, conexões celulares e conexões teciduais tais como o citoesqueleto, macromoléculas, organelas e as “tight junctions”^{23-24,40-41}.

Conseqüentemente, diferentes tecidos exibirão intensidade de sinal e coeficiente aparente de difusão próprios, considerando suas particularidades estruturais^{21,33-34,40}. Os tumores malignos apresentam a característica de restringirem a difusão das moléculas de água provocada pela intensa

proliferação celular. Conseqüentemente há aumento da intensidade de sinal permitindo a visualização destas lesões através da RNM ^{11,18,20,30,42-43}.

O emprego deste método vem sendo descrito na literatura em diferentes estudos incluindo aqueles que avaliam a capacidade de identificação de lesões teciduais isquêmicas do cérebro ^{4,10}. Assim como estudos que avaliam a capacidade de diferenciação entre tumores benignos e malignos, o estadiamento e a avaliação de resposta terapêutica nos pacientes oncológicos ^{11,18,20,30,42-44}. Diferentes tipos de tumores vêm sendo estudados com esta técnica, incluindo tumores cerebrais, mamários, de partes moles, da próstata e tumores de pulmão ^{11,18,20,42-43,30}.

Com o desenvolvimento das técnicas rápidas de imagem de RNM ecoplanares, bem como aperfeiçoamento de bobinas, tornou-se possível a realização de imagens de difusão do abdome e tórax sem os efeitos artefatuais dos movimentos fisiológicos cardíacos e respiratórios fornecendo imagens que complementam as informações morfológicas habitualmente fornecidas pelas técnicas convencionais de RNM ^{23-24,40-41}, tornando ainda possível, obtenção de imagens de corpo inteiro com resolução sinal/ruído aceitável.

Muitos estudos a respeito da ressonância magnética de corpo inteiro em oncologia tem sido realizados, alguns já demonstrando sua superioridade em relação a cintilografia óssea na detecção de metástases ósseas, bem como performance comparável a cintilografia com MIBG na detecção de metástases extra-ósseas de neuroblastoma ^{11-12,16,34}. Em 2012, Marylin et al. publicaram um estudo multicêntrico e prospectivo, comparando

a acurácia da RNM de corpo inteiro versus exames de estadiamento padrão em pacientes oncológicos pediátricos, não sendo entretanto, evidenciado não inferioridade da acurácia da RNM de corpo inteiro frente aos exames convencionais ³⁹. Uma das limitações deste estudo, foi não utilizar a sequência difusão, uma vez que a mesma, quando do início do estudo (2006), não era disponível para imagem de corpo inteiro. Também tem sido realizados estudos comparando a fusão das imagens do Pet com a ressonância de corpo inteiro (PET-MRI) versus o PET-CT, com intuito de redução de cerca de até 70% da dose de radiação, com resultados demonstrando que possivelmente, no futuro, esta modalidade se tornará referência nos pacientes oncológicos pediátricos ^{13-14,36}. Estes estudos reforçam a percepção da importância da RNM de corpo inteiro, sobretudo no paciente pediátrico, sendo fundamental pesquisas contínuas no intuito de estabelecer a sua performance em oncologia.

Pelos motivos expostos, e por acreditarmos que a RNM de corpo inteiro com difusão, pode atuar como uma ferramenta alternativa sem os riscos da radiação ionizante e com resultados comparáveis aos dos exames de imagem já utilizados no estadiamento e seguimento pós-terapêutico dos pacientes pediátricos, nossa proposta é realizar um estudo com a finalidade de avaliar a performance da RNM de corpo inteiro no estadiamento e seguimento dos pacientes pediátricos.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é avaliar se a ressonância nuclear magnética de corpo inteiro com difusão, utilizada como ferramenta única no estadiamento ou seguimento de pacientes pediátricos com câncer, pode ter performance comparável aos métodos tradicionais.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal, prospectivo, unicêntrico, não randomizado.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A amostra foi constituída por pacientes pediátricos regularmente matriculados no A.C.Camargo Cancer Center, com diagnóstico de câncer, que necessitaram realizar exames de imagem no estadiamento ou seguimento oncológico entre os meses de fevereiro de 2013 e julho de 2014. Os pacientes elegíveis, foram recrutados para a realização da RNM de corpo inteiro incluindo as seqüências T1, T2 STIR e difusão. O intervalo entre os exames convencionais e a RNM de corpo inteiro foi inferior a 30 dias.

3.3 ELEGIBILIDADE

3.3.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico histológico de câncer em pacientes com até 18 anos.
- Realização de exames de imagem para estadiamento ou seguimento oncológico.

- Aceitação para participar do estudo como voluntário e assinatura do consentimento pós-informado pelos pais ou responsáveis.

3.3.2 Critérios de exclusão

- Contra-indicações à realização de Ressonância Magnética como possuir marcapasso cardíaco, cliques metálicos de aneurisma ou ter claustrofobia.
- Gravidez ou lactação.
- 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.
- Pacientes que necessitem de sedação para realização do exame, salvo quando o exame for solicitado pelo médico assistente com sedação.

3.4 EXAMES DE IMAGENS DO ESTADIAMENTO/SEGUIMENTO PADRÃO

✓ PET-CT com ^{18}F -FDG

Os exames foram realizados em equipamento dedicado GE Discovery 600 - 16 canais , após a administração endovenosa de 0,12 mCi x Kg peso de ^{18}F -FDG durante repouso muscular, com aquisição de imagens iniciadas no intervalo mínimo de 60 e máximo de 120 minutos após a dose.

Os cortes tomográficos foram adquiridos com técnica helicoidal de baixa dose, sendo contíguos, com 2,5 mm de espessura (sem uso de contraste endovenoso) em toda a extensão do corpo (segmentos craniano, torácico, abdominal, pélvico e membros inferiores).

Foi calculado o SUV (Standard Uptake Value) ou valor padrão de captação para as áreas clinicamente significativas.

As interpretações das imagens foram realizadas em Workstation dedicada (Philips - EBW - através do software Fusion image), por dois médicos nucleares, com formação e experiência mínima de 10 anos.

✓ **Cintilografia Óssea de Corpo Inteiro - ^{99m}Tc**

Exame realizado com injeção de radiofármaco ^{99m}Tc -MDP (Metileno Difosfonado - IPEN-CNEN- SP), com dose Máxima de 15 mCi e aquisição de imagens em projeções anterior e posterior de corpo total e imagens especiais (Estáticas de regiões localizadas e SPECT ou SPECT-CT se necessário). As imagens foram avaliadas por dois 2 médicos nucleares , com formação e experiência mínima de 10 anos.

✓ **Tomografia Computadorizada**

Exames realizados em equipamento multislice de 16 canais, Philips Brilliance Big Bore. Os estudos do tórax, abdome e pelve foram adquiridos com injeção de contraste venoso não iônico, na dose de 1 a 2 ml por quilo de peso (espessura de corte de 3 mm e 1,5 de incremento), com Kv de 80 e MAS calculado por sistema de modulação dinâmica (Dose right Down).

3.5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO COM DIFUSÃO

Os exames de RNM de corpo inteiro 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 independente dos movimentos respiratório e cardíaco com a utilização dos probes de gradiente de movimentação. Estes probes foram posicionados em três direções axiais com o objetivo de evitar a interferência de artefatos eventualmente causados por estes movimentos.

Anteriormente à seqüência de difusão, foram realizadas seqüências convencionais sem a administração de contraste paramagnético, incluindo seqüência 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 e seqüência STIR no plano coronal seguindo os seguintes parâmetros TR/TE 5420/66 ms, matriz: 512 x 512, FOV 515mm, Espessura do corte: 7mm, Intervalo: 0, divididos em estações que permitiram examinar toda a extensão corporal (da cabeça ao pé).

A seqüência de difusão foi obtida através de seqüências ultra-rápidas de imagens ecoplanares (EPI) no plano axial, seguindo os seguintes

parâmetros: valor $b = 0$ e 600 s/mm^2 ; TR/TE $1800/93,8 \text{ ms}$; matrix 160×192 ; FOV: 360 mm ; NEX: 16, espessura de corte, 5 mm ; intervalo: 0 mm .

As imagens foram transferidas para estação de trabalho (Advantage Windows versão 4.2_07; GE Healthcare, Milwaukee, EUA) e a sequência difusão foi pós processada com o software comercial (Functool; GE Healthcare, Milwaukee, EUA).

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

Os critérios utilizados para classificar as lesões como malignas foram hipersinal na sequência STIR, Difusão e morfologia das lesões nas seqüências tradicionais.

3.6 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DAS IMAGENS

As imagens foram anonimizadas, sendo analisadas por dois examinadores com mais de dez anos de experiência com imagem em

oncologia. Foi informado qual a neoplasia em estadiamento ou seguimento, não tendo os examinadores acesso a nenhum outro dado clínico.

Cada examinador realizou a avaliação de forma independente e lhe foi solicitado que registrasse o número, tamanho e localização das lesões.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.7.1 Descrição dos dados do estudo

A partir das informações coletadas, foi confeccionado um banco de dados utilizando-se o programa de informática Excel ®.

Os exames de imagem que fazem parte do protocolo de diagnóstico ou seguimento (PET-CT, Tomografia computadorizada e cintilografias), associados à avaliação clínica e eventual procedimento invasivo (biópsia de medula óssea) foram considerados padrão de referência, sendo o seu resultado comparado com os achados da RM de corpo inteiro com difusão.

O estudo em questão é do tipo transversal. O estudo transversal é uma pesquisa em que a relação exposição-doença é examinada, em uma dada população, em um particular momento.

As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS.

3.7.2 Etapas das análises estatísticas

3.7.2.1 Análise descritiva

Os resultados descritivos foram obtidos utilizando frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e da

obtenção de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis quantitativas.

3.7.2.2 Concordância

Para avaliação da concordância entre os estudos de RMCI e do estadiamento clínico-radiológico, utilizamos a estatística Kappa(k). A concordância foi considerada pobre com um valor k de 0, fraco de 0,01-0,20, regular de 0,21-0,40, moderado de 0,41-0,6, bom de 0,61-0,8 e excelente de 0,81-1²⁸.

3.7.2.3 Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos Positivo e Negativo

Foram calculados a sensibilidade (porcentagem de pessoas com a característica de interesse que têm um teste positivo), especificidade (porcentagem de pessoas sem a característica de interesse que têm um teste negativo), valor preditivo positivo (proporção de pacientes com resultados verdadeiramente positivos, tanto no padrão ouro quanto no teste em avaliação, entre os diagnosticados como positivos) e o valor preditivo negativo (proporção de pacientes com resultados verdadeiramente negativos, tanto no padrão ouro, quanto no teste em avaliação, entre os diagnosticados como negativos). Os valores da sensibilidade e especificidade variam entre 0 e 100% e o padrão de referência foi definido como o resultado obtido com os exames de imagem que utilizam radiação ionizante (PET-CT, tomografia computadorizada, cintilografia óssea),

associados à avaliação clínica e eventual procedimento diagnóstico invasivo. Assim, quanto mais perto de 100%, mais indícios de que o resultado da RNM de corpo inteiro possui o mesmo valor diagnóstico do padrão de referência ⁵⁻⁶.

3.8 ORÇAMENTO E FINANCIAMENTO:

Por se tratar de um estudo prospectivo os exames solicitados como rotina do estadiamento e seguimento dos pacientes pediátricos oncológicos foram cobertos pelas fontes pagadoras habituais.

Para o exame RNM de corpo inteiro, que não faz parte do protocolo padrão de estadiamento e seguimento dos pacientes pediátricos oncológicos no Hospital AC Camargo, foi utilizado recurso do Prêmio Professor Ricardo Renzo Brentani.

Custo estimado da seguinte forma

- Tempo de sala/exame de 1 RM de corpo inteiro = Tempo de sala/exame de uma RM de tórax ou abdome convencional.

- * 1 RM tórax convencional ou 1 RM de abdome convencional = R\$ 864,00

Custo total: 30 pacientes = R\$ 25920,00

* Valores em reais conforme a tabela de preço praticado no ano base 2011 dos exames RM de tórax (cod. 3601 0073) e RM de abdome (cod. 3601 0090) realizados no Hospital A.C.Camargo.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – Hospital A.C. Camargo (Anexo 1). Os procedimentos e materiais citados neste projeto estão de acordo com protocolos e estudos controlados publicados na literatura. Todos os pacientes incluídos no estudo foram esclarecidos quanto aos objetivos e métodos utilizados na pesquisa e foram incluídos somente após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Apêndice 1.

4 RESULTADOS

Realizamos 34 exames de RMCI em 32 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram nenhum critério de exclusão. Desta amostra, metade (50%) foi de cada sexo, sendo que a idade variou entre 3 e 18 anos, com média de idade 13,3 anos e mediana 14 anos (Figura 1).

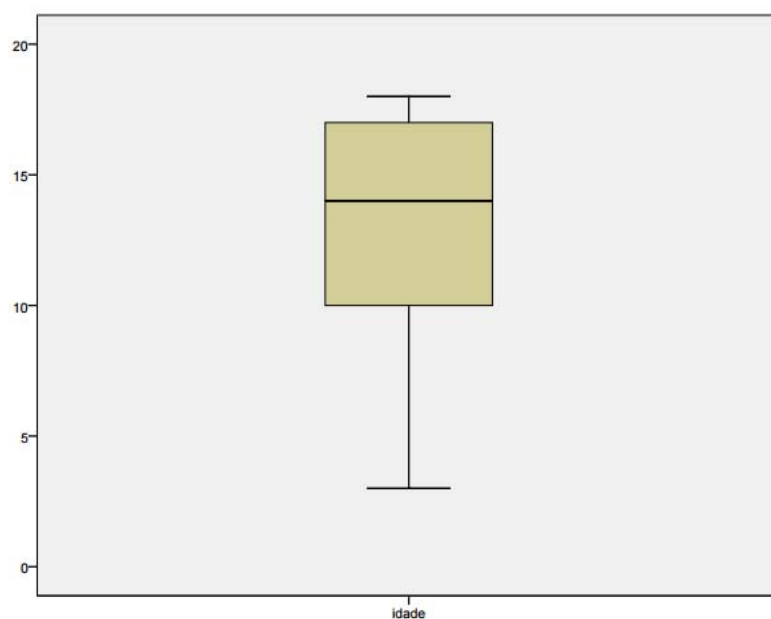


Figura 1 - Distribuição etária dos pacientes

Na amostra do estudo, 14 tumores malignos estiveram presente, sendo o osteossarcoma o mais frequente (Tabela 1). O Quadro 1 demonstra a distribuição de casos por ordem de entrada no estudo, relacionando o diagnóstico e exames de referência realizados.

Dentre os exames realizados, 21 (61,8%) foram exames de estadiamento e 13 (38,2%) de seguimento oncológico (Tabela 2). Vinte e cinco (73,5%) apresentaram neoplasia primária e/ou secundária, 13 (38%) apresentaram doença local ou localmente avançada, sem evidências de metástases à distância, 12 (35,2%) com doença metastática (incluindo linfoma) e 9 (26,4%) pacientes em seguimento não apresentaram doença atual no estadiamento clínico radiológico (referência). Destes doentes com metástases ao diagnóstico, 3 apresentaram metástases pulmonares, 7 disseminação linfonodal e 3 metástases ósseas.

Tabela 1 - Frequência das neoplasias do estudo

Neoplasia	Frequência
Osteossarcoma	12 (35,2%)
Linfoma	7 (20,5%)
Rabdomiossarcoma	3 (8,8%)
Lifraumeni e múltiplos tumores	2 (5,8%)
Tumor ovariano	2 (5,8%)
Pseudomixoma peritoneal	1 (2,9%)
Tumor Wilms	1 (2,9%)
Condroblastoma	1 (2,9%)
Retinoblastoma	1 (2,9%)
Sarcoma Ewing	1 (2,9%)
Neuroblastoma	1 (2,9%)
TCG	1 (2,9%)
PNET	1 (2,9%)

Quadro 1 - Distribuição de casos, diagnósticos e exames realizados no estadiamento padrão.

Caso	Diagnóstico	Exames realizados
1	Rabdomiossarcoma Embrionário	PET-CT/Cintilografia óssea/TC de tórax
2	Osteossarcoma	PET-CT/ Cintilografia óssea/ TC de tórax
3	Osteossarcoma	Cintilografia óssea/ TC de tórax
4	TCG do seio endodérmico	Cintilografia óssea/ TC tórax , abdome e pelve
5	Linfoma de Hodgkin	PET-CT/TC Pescoço, tórax, abdome e pelve
6	Osteossarcoma	Cintilografia óssea/ TC tórax
7	Osteossarcoma	PET-CT/ Cintilografia óssea/ TC de tórax
8	Osteossarcoma	PET-CT/ TC de tórax
9	Osteossarcoma	PET-CT/Cintilografia óssea/ TC de tórax
10	Osteossarcoma	Cintilografia óssea/ TC de tórax
11	Osteossarcoma	Cintilografia óssea/ TC de tórax
12	Linfoma de Hodgkin	PET-CT
13	Osteossarcoma	PET-CT/Cintilografia óssea/TC de tórax
14	Lifraumeni e múltiplos tumores	Cintilografia óssea/ TC de tórax
15	Lifraumeni e múltiplos tumores	Cintilografia óssea/ TC de tórax
16	Linfoma de Hodgkin	PET-CT/TC tórax, abdome e pelve
17	Osteossarcoma	PET-CT/Cintilografia óssea/TC de tórax
18	Linfoma de Hodgkin	PET-CT/TC de tórax, abdome e pelve
19	Sarcoma de Ewing	PET-CT/TC de tórax
20	Linfoma ósseo	TC de tórax, abdome e pelve
21	PNET	TC de tórax, abdome e pelve
22	Pseudomixoma Peritoneal	TC de tórax, abdome e pelve
23	Linfoma de Hodgkin	PET-CT/ TC de tórax, abdome e pelve
24	Rabdomiossarcoma Alveolar	PET-CT/TC de tórax e Crânio
25	Tumor de Wilms	TC de tórax, abdome e pelve
26	Condroblastoma	PET-CT/Cintilografia óssea
27	Retinoblastoma	PET-CT
28	Neuroblastoma	TC de tórax, abdome e pelve
29	Linfoma de Hodgkin	TC de Pescoço, tórax, abdome e pelve
30	Osteossarcoma	PET-CT/TC de tórax
31	Osteossarcom	PET-CT/Cintilografia óssea
32	Rabdomiossarcom	PET-CT/TC de tórax
33	Neoplasia ovariana	TC de tórax, abdome e pelve
34	Neoplasia ovariana	TC de tórax, abdome e pelve

Com relação à concordância entre os observadores da RMCI, encontramos uma concordância quase perfeita na identificação do tumor primário ($K=0,947$) e das metástases pulmonares ($k=1$), boa na avaliação de metástases ósseas ($K= 0,727$) e disseminação linfonodal ($k=0,718$).

Tabela 2 - Distribuição segundo os dados demográficos

Parâmetros		Valores
Total casos		32
Total exames		34
Idade (anos)	Estadiamento	21
	Seguimento	13
	Média	13,3
	Mediana	14
Gênero	Feminino	16
	Masculino	16

Com relação à concordância entre a RMCI após o consenso entre os observadores e o estadiamento clínico radiológico (Tabela 3), encontramos uma concordância perfeita entre os estudos na identificação do tumor primário, com a RMCI sendo capaz de diagnosticar 100% dos casos ($k=1$). Houve ainda, concordância excelente na pesquisa de disseminação linfática secundária ($k=0,927$). Na avaliação da doença óssea secundária, houve boa concordância ($k=0,616$) e na avaliação de lesões pulmonares secundárias, concordância moderada ($k=0,477$). Nos pacientes com linfoma em estadiamento, embora sendo uma casuística pequena (4 pacientes), houve concordância excelente entre os métodos (100%), demonstrando doença linfonodal em duas ou mais cadeias do mesmo lado do diafragma ($k=1$).

Tabela 3 - Concordância entre o consenso da RMCI e o Padrão

Variável	CONCORDÂNCIA
Tumor primário	Excelente $k=1$
Metástase óssea	Excelente $k=0,927$
Metástase linfonodal	Boa $k=0,616$
Metástase pulmonar	Moderada $k=0,477$

Encontramos para o tumor primário, sensibilidade e especificidade da RMCI de 100% (VPP e VPN de 100%) em comparação ao padrão de referência. Em relação aos sítios de acometimento secundário, a RMCI demonstrou sensibilidade e especificidade de 100% e 90% respectivamente para a presença de metástases ósseas (VPP e VPN de 42% e 100% respectivamente), 33% e 100% para presença de metástases pulmonares (VPP e VPN de 100% e 94% respectivamente), 85% e 100% para presença de metástases linfonodais (VPP e VPN de 100% e 96% respectivamente).

Quando pesquisamos a presença ou ausência de neoplasia primária ou secundária em conjunto, ou seja, separando os pacientes com neoplasia ativa dos pacientes livre de doença atual, encontramos uma boa correlação entre a RMCI e o padrão de referência ($k=0,718$). Os valores de sensibilidade e especificidade da RMCI nesta situação foram de 100% e 62,5% respectivamente (VPP e VPN de 89% e 100% respectivamente, Tabela 4)

Tabela 4 – Performance da RMCI em relação ao padrão de referência

Variável	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
T primário	100	100	100	100
Metástase óssea	100	90	42	100
Metástase linfonodal	85	100	100	96
Metástase pulmonar	33	100	100	94
Presença de neoplasia	100	62	89	100

5 DISCUSSÃO

Embora com uma casuística pequena (32 pacientes), conseguimos uma amostra com neoplasias variadas, refletindo a capacidade da RMCI de detectar diferentes tumores. Desta amostra, houve predomínio de tumores ósseos, o que não reflete a incidência dos principais tumores na população pediátrica, mas sim o fato destes tumores ter maior incidência na adolescência, faixa etária em que se consegue realizar o exame sem a necessidade de sedação, uma vez que por questões éticas, excluimos os pacientes que necessitassem deste procedimento, devido aos riscos inerentes.

Da amostra, destacou-se um caso de pseudomixoma peritoneal em um paciente do sexo masculino, com dezoito anos, com adenocarcinoma mucinoso primário de transversos, sendo condição clínica rara, com incidência de 1-2 casos por milhão, caracterizada pela disseminação de implantes de natureza mucinosa pela superfície peritoneal e acúmulo progressivo de ascite gelatinosa (Figuras 3 e 4). Este foi contrário aos dados comumente encontrados na literatura, que referem acometimento mais comum em mulheres na quinta década de vida e com sítio primário no ovário e apêndice ^{8,17,31,34}.

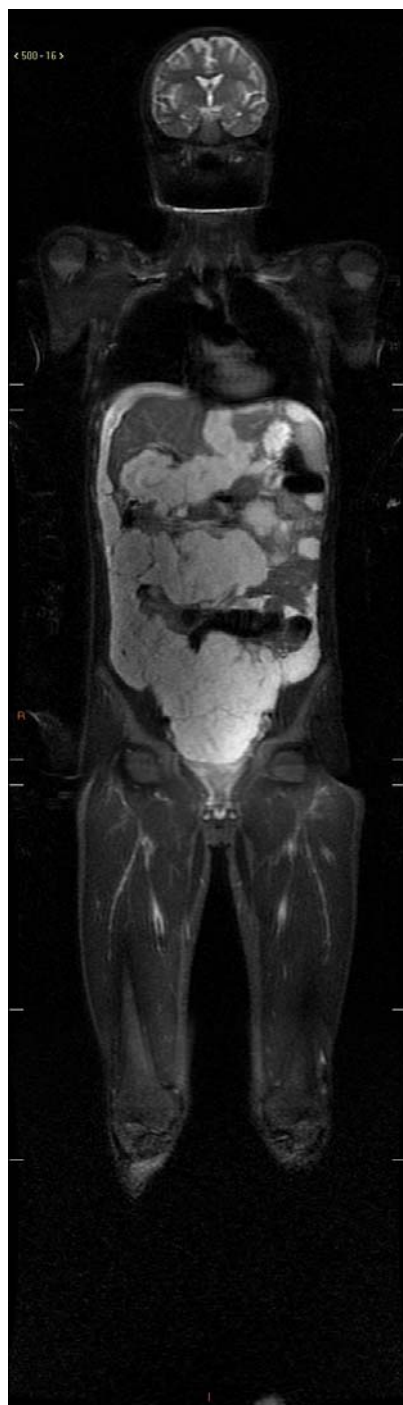


Figura 2 - Sequência coronal stir demonstrando múltiplas lesões peritoneais disseminadas com sinal alto. Não foi evidenciado lesões em outros sítios além deste neste exame.

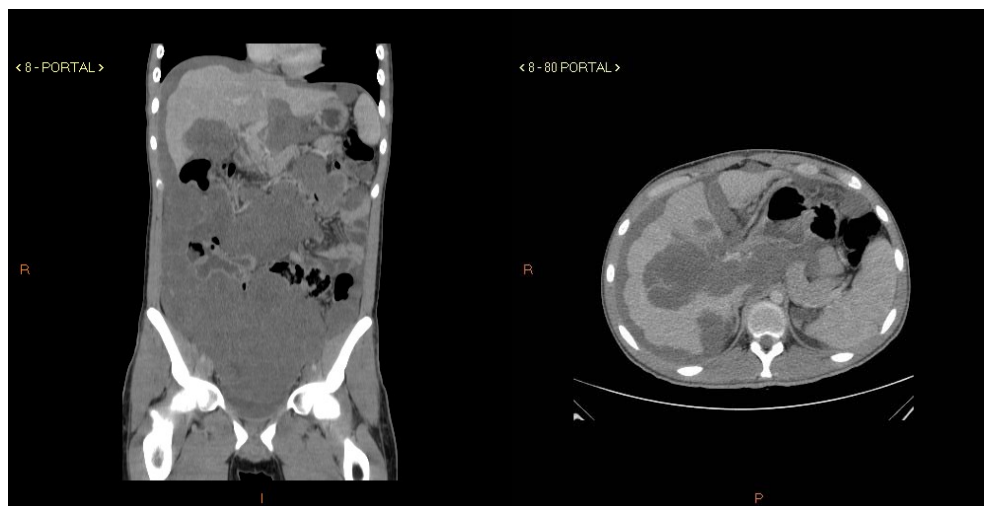


Figura 3 - reformatação tomográfica coronal e imagem axial do mesmo paciente da Figura 1, demonstrando achados semelhantes.

Encontramos uma excelente concordância entre os observadores da RMCI, com relação à presença ou ausência de lesões nos diferentes sítios estudados, que denota reprodutibilidade dos resultados do exame. Lembrando que não foi possível comparar a detecção de lesão por lesão em cada paciente, e sim a presença ou não de lesão em determinado órgão ou sistema, isto porque não conseguimos curvas simétricas das lesões para o cálculo do coeficiente Kappa, devido a pequena amostra, sendo uma das limitações do estudo.

Embora pequena a amostra, importante citar que a maioria dos exames eram de estadiamento, sendo constituída por casos positivos para a presença de neoplasia primária ou secundária.

Houve uma concordância perfeita entre a RMCI e o estadiamento padrão na identificação do tumor primário, com a RMCI sendo capaz de

diagnosticar 100% dos casos, denotando a capacidade do método diagnosticar diferentes tumores.

Com relação à disseminação linfonodal, tivemos sete casos de comprometimento linfonodal por neoplasia. Destes, a RMCI foi capaz de detectar a presença de acometimento linfonodal em seis, não se observando falsos positivos (sensibilidade 85% e especificidade 100%). No paciente em que a RMCI foi falso negativa, tratava-se de paciente com diagnóstico de tumor de Wilms, com linfonodos mesentéricos e retroperitoneais comprometidos com até 14 mm. Estas dimensões, embora acima do “cutoff” comumente utilizado para predizer doença linfonodal provavelmente presente (10 mm), são pequenas e aliado ao fato de não se utilizar contraste oral para apagar o sinal de fluido de alças intestinais ou mesmo agentes antiperistálticos, dificultou a detecção de tais lesões. Ainda assim, os resultados demonstraram boa performance do método, indo ao encontro dos resultados encontrados por outros autores ^{3,29}.

Tivemos sete pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin, dos quais quatro em estadiamento e com doença linfonodal presente. Destes pacientes em estadiamento, a RMCI demonstrou doença linfonodal em duas ou mais cadeias do mesmo lado do diafragma, com resultado semelhante ao estadiamento padrão (Figura 5). A casuística pequena limita a avaliação precisa do papel do exame nesta neoplasia específica, sobretudo nos demais estadios, mas demonstrou excelente performance nos pacientes do estudo (sensibilidade e especificidade 100%). Este resultado vai ao encontro do de Littooij et al.²⁹, que em 2014 publicaram estudo prospectivo,

envolvendo 36 crianças com diagnóstico recente de linfoma, comparando os achados da RMCI com o PET-CT (padrão ouro), encontrando sensibilidade e especificidade de 93% e 98% para o estadiamento linfonodal e 89% e 100% para o estadiamento estranodal, concluindo que a RMCI é factível e uma boa alternativa no estadiamento do linfoma. Tivemos ainda um paciente com linfoma ósseo primário, cuja doença foi corretamente detectada pela RMCI comparativamente aos métodos tradicionais.

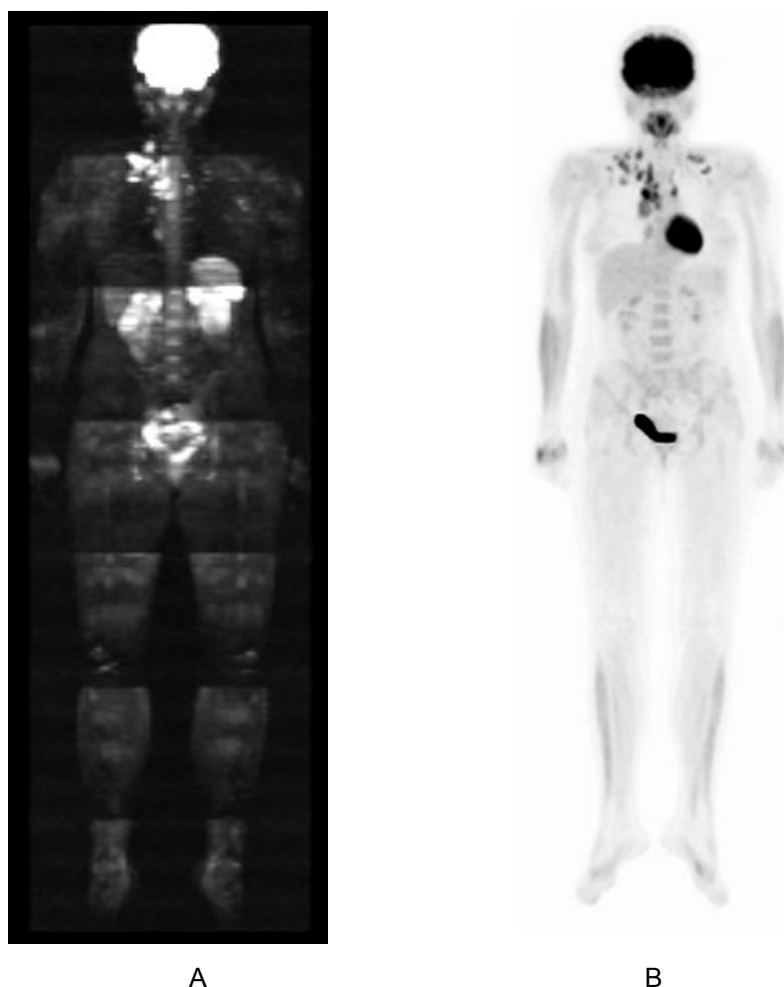


Figura 4 - Paciente feminina, 15 anos, estadiando linfoma de Hodgkin, tipo esclerose nodular. As imagens no plano coronal (a) difusão e (b) PET-CT, evidenciam linfonodomegalias mediastinais e supra-claviculares.

Com relação às lesões ósseas, que foram as mais frequentes na casuística, todas as lesões primárias (14), foram diagnosticadas precisamente pela RMCI (Figuras 6 e 7). Nos pacientes com metástases ósseas (Figura 8), houve sensibilidade para a presença da doença em 100%, porém em três pacientes houve detecção de lesões indeterminadas, cujo estadiamento padrão sugeriu natureza benigna. Um destes pacientes, com diagnóstico de Síndrome de Li Fraumeni e história prévia de múltiplos tumores (linfoma de Hodgkin, sarcoma de alto grau de escápula esquerda, fibrohistiocitoma maligno, carcinoma adrenal esquerdo, três sarcomas de partes moles), teve detecção de lesões ósseas na clavícula esquerda e nos ilíacos junto ao sacro, pela RMCI, sendo indeterminadas por este método, porém demonstraram características de baixa agressividade pelo estadiamento padrão, sendo consideradas provavelmente benignas. Não houve, entretanto, confirmação histológica das lesões. Este paciente realizou duas vezes o exame em avaliação. Os outros dois casos de falsos positivos da RMCI, um estava em estadiamento de rabdomiossarcoma alveolar retroperitoneal, sendo observado lesões indeterminadas na diáfise proximal do fêmur direito e terço médio da tíbia direita e outro em seguimento de retinoblastoma, sendo observado alteração de sinal metafisária distal no fêmur direito, que como no primeiro caso citado, demonstraram aspecto de baixa agressividade e ausência de captação no PET-CT, sendo manejadas como lesões benignas. Muitos estudos na literatura concordam com os resultados que obtivemos, mostrando sensibilidade extremamente elevada da RMCI, muitas vezes superior à

cintilografia óssea e similar ao PET-CT ^{7,15,38}. Em 2011, Wu et al. ⁴⁶, publicaram metanálise envolvendo 11 estudos e 495 pacientes, encontrando excelente sensibilidade e especificidade global do método e concluíram que certamente trata-se de ferramenta com boa acurácia, embora a sequência difusão tenha parecido bem sensível porém com baixa especificidade.

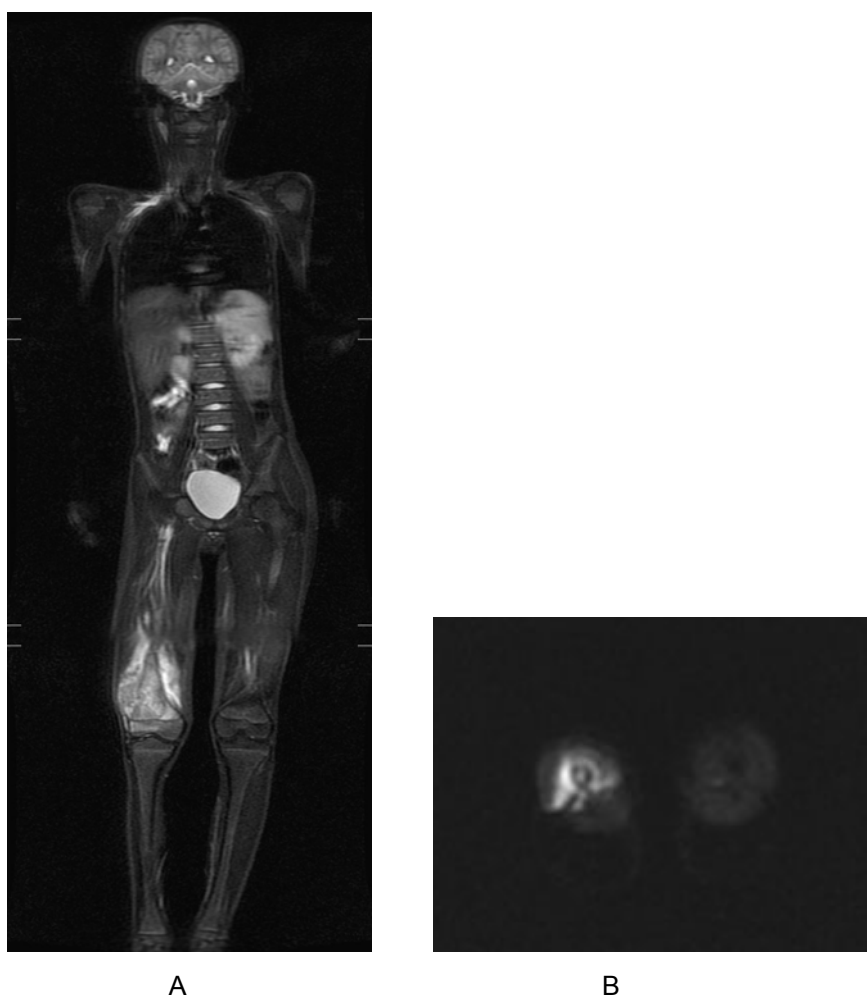


Figura 5 - Paciente masculino, 13 anos, estadiando osteossarcoma osteoblástico. Imagem no plano coronal Stir (A) evidenciando volumosa formação expansiva no fêmur distal, com infiltração da medula óssea e extensão as partes moles adjacentes. Imagem ponderada em difusão no plano axial (B), demonstrando hipersinal, o que denota intensa hiper celularidade da lesão.

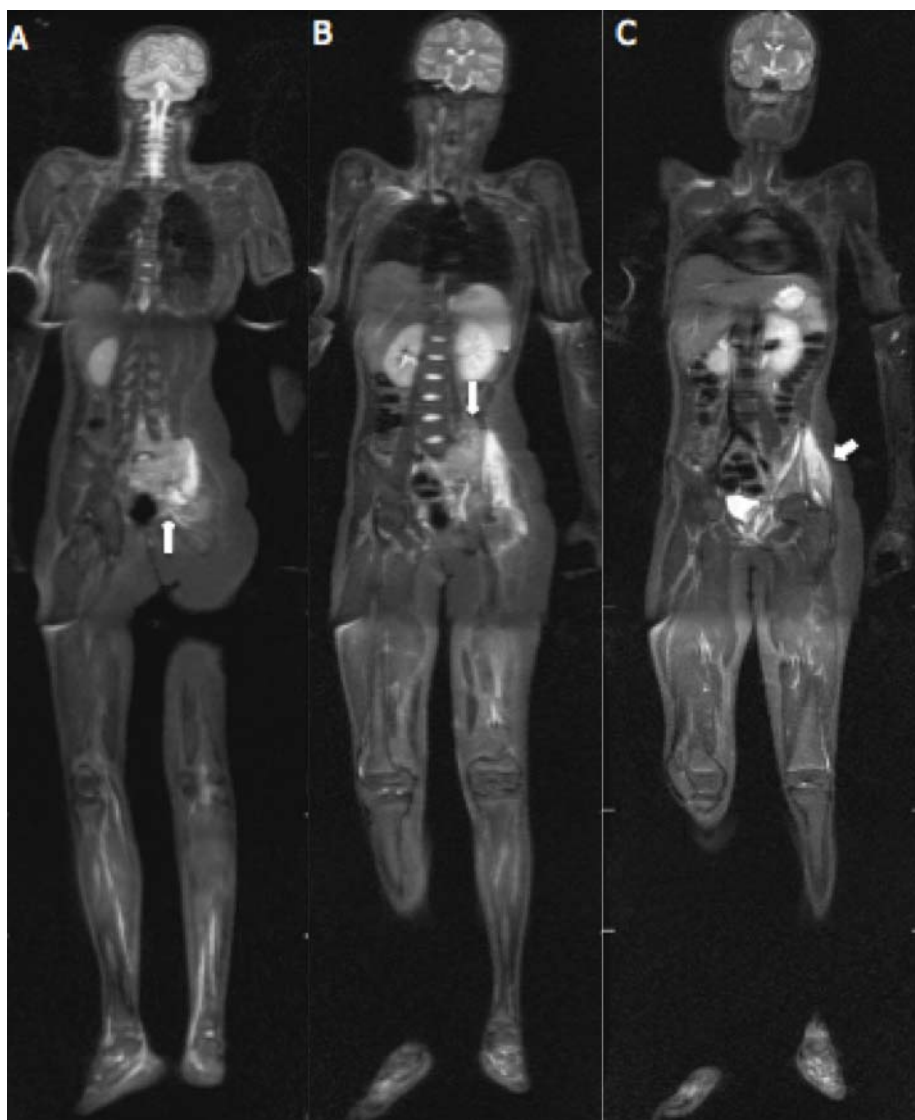


Figura 6 - Paciente feminina, 18 anos, estadiando condrossarcoma. Imagem no plano coronal Stir evidenciando comprometimento do sacro (A), ílio esquerdo (B) e extensão às partes moles. Não houve caracterização de lesões secundárias.

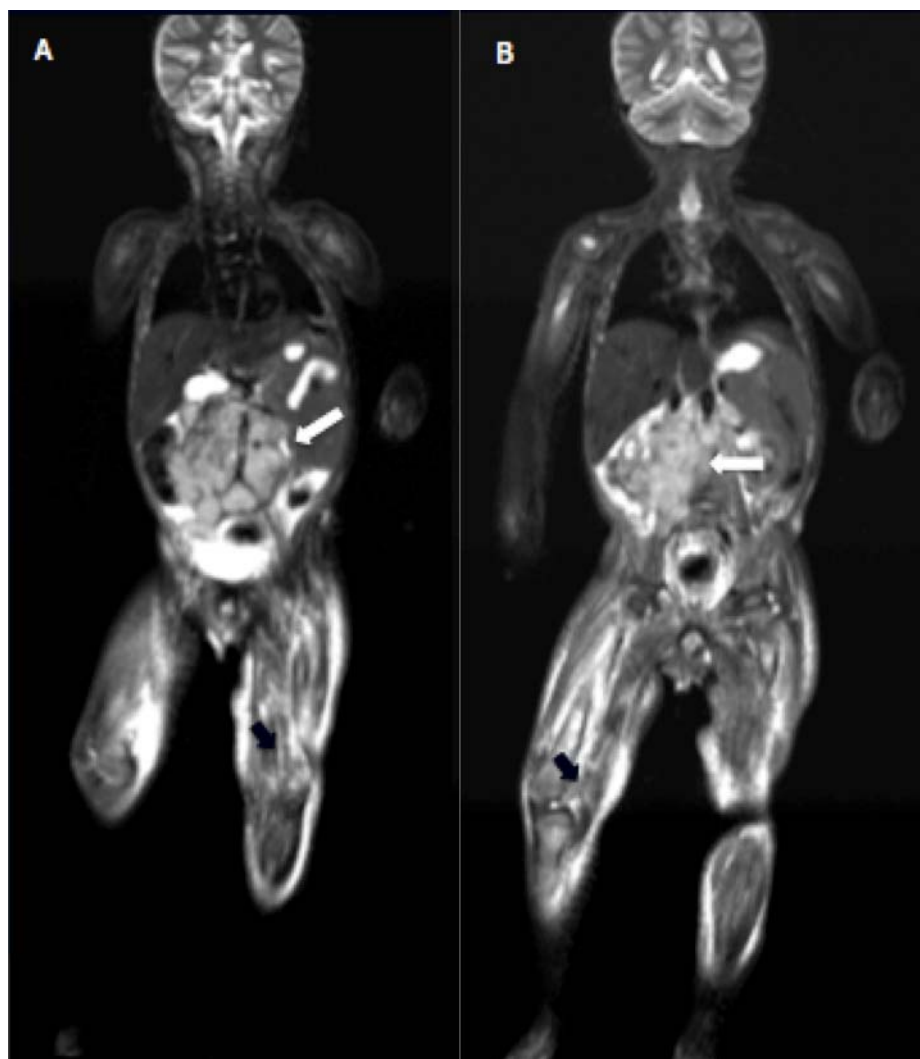


Figura 7 - Paciente masculino, 3 anos, estadiando neuroblastoma. A e B, coronal Stir, demonstrando a lesão primária como massa retroperitoneal extensa (setas brancas) e múltiplas lesões ósseas secundárias (setas pretas).

Tivemos três pacientes com lesões secundárias pulmonares na amostra, cuja presença foi detectada em apenas um pela RMCI (Figura 9) . Esta baixa sensibilidade que encontramos difere dos trabalhos recentemente publicados na literatura ^{19,25,45}, o que pode se justificar pela pequena amostra, bem como pelo fato das lesões pulmonares secundárias nos dois pacientes em que a RMCI foi falso negativa medirem no máximo até 12 mm.

Outro fator que pode ter alguma contribuição, é o fato dos exames serem realizados com técnica spin eco 2D e não 3D gradiente volumétrico, o que reduz a resolução espacial e pode prejudicar a detecção de nódulos pulmonares subcentimétricos.

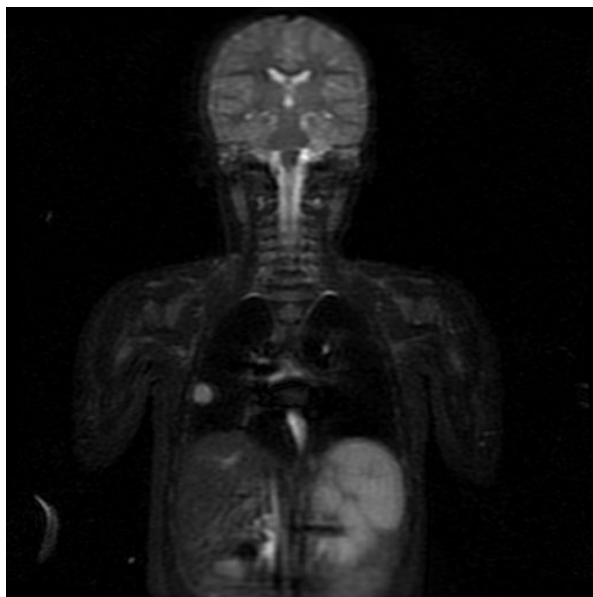


Figura 8 - Nódulo pulmonar bem caracterizado em paciente pediátrico em seguimento de sarcoma de Ewing.

Ao analisarmos a presença ou ausência de neoplasia primária ou secundária, ou seja, separando os pacientes com neoplasia ativa dos pacientes livre de doença atual, encontramos uma boa correlação entre a RMCI e o padrão de referência ($k=0,718$). Nesta situação a RMCI se mostrou extremamente sensível (100%) e com especificidade aceitável (62%). Esta característica denota um grande valor como teste de triagem, uma vez que o paciente com resultado negativo, não necessita investigação adicional com exames de corpo inteiro com radiação ionizante.

Tendo em vista os resultados apresentados, evidenciando boa concordância entre os observadores da RMCI e do consenso destes com os métodos diagnósticos tradicionais, bem como pela sensibilidade elevada e especificidade aceitável, na pesquisa global de lesões neoplásicas, evidencia-se a RMCI como excelente método qualitativo na individualização do paciente sem doença neoplásica, à exceção de nódulos pulmonares subcentimétricos, cuja avaliação, pelo menos com base neste estudo, é melhor avaliada pela tomografia computadorizada do tórax de baixa dosagem, evitando assim a exposição excessiva à radiação ionizante que comprovadamente predispõe os pacientes pediátricos a outras neoplasias. Naqueles em que o exame se mostrou positivo, exames radiológicos tradicionais são imprescindíveis para a quantificação e localização precisa das lesões.

6 CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem que um paciente pediátrico pode ser seguramente estadiado, do ponto de vista de imagem, com ressonância magnética de corpo inteiro, não como ferramenta única, mas em associação a tomografia computadorizada de tórax de baixa dosagem (pesquisa de nódulos subcentimétricos). Porém, estudos adicionais com radiação ionizante podem ser necessários, naqueles pacientes em que o exame for positivo para a correta quantificação e localização das lesões.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ahmed BA, Connolly BL, Shroff P, et al. Cumulative effective doses from radiologic procedures for pediatric oncology patients. **Pediatrics** 2010; 126:e851-8.
- 2 Berrington de González A, Mahesh M, Kim KP, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. **Arch Intern Med** 2009; 169:2071-7.
- 3 Brennan DD, Gleeson T, Coate E, Cronin C, Carney D, Eustace SJ. A Comparison of Whole-Body MRI and CT for the Staging of Lymphoma. **Am J Roentgenol** 2005; 185:711-6.
- 4 Burdette JH, Elster AD, Ricci PE. Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. **Radiology** 1999; 212:333-9.
- 5 Bussab Wilton de O, Morettin, Pedro A. **Estatística básica**. 5ª ed. São Paulo: Saraiva; 2002. Distribuição amostral da média; p.271-4.
- 6 Casella G, Berger R. Inferência estatística. Trad. da 2ª Ed. norte-americana. São Paulo: Centage Learning; 2010. Convergência em distribuição; p.210-4.
- 7 Cascini G, Falcone C, Greco C, Bertucci B, Cipullo S, Tamburrini O. Whole-body magnetic resonance imaging for detecting bone metastases: comparison with bone scintigraphy. **Radiol Med** 2008; 113:1157-70.
- 8 Chauhan A, Patodi N, Ahmed M. A rare cause of ascites: pseudomyxoma peritonei and a review of the literature. **Clin Cases Rep** 2015; 3:156-9.

- 9 Chong AL, Grant RM, Ahmed BA, Thomas KE, Connolly BL, Greenberg M. Imaging in pediatric patients: time to think again about surveillance. **Pediatr Blood Cancer** 2010; 55:407-13.
- 10 Eastwood JD, Engelter ST, MacFall JF, DeLong DM, Provenzale JM. Quantitative assessment of the time course of infarct signal intensity on diffusion-weighted images. **AJNR Am J Neuroradiol** 2003; 24:680-7.
- 11 Finelli DA. Diffusion-weighted imaging of acute vertebral compressions: specific diagnosis of benign versus malignant pathologic fractures. **AJNR Am J Neuroradiol** 2001; 22:241-2.
- 12 Frat A, Ağildere M, Gençoğlu A, et al. Value of whole-body turbo short tau inversion recovery magnetic resonance imaging with panoramic table for detecting bone metastases: comparison with 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy. **J Comput Assist Tomogr** 2006; 30:151-6.
- 13 Gatidis S, Gückel B, la Fougère C, Schmitt J, Schäfer JF. [Simultaneous whole-body PET-MRI in pediatric oncology : More than just reducing radiation?]. **Der Radiologe** 2016; 56:62-30.
- 14 Gatidis S, la Fougère C, Schaefer JF. Pediatric Oncologic Imaging: A Key Application of Combined PET/MRI. **RoFo** 2016; 188:359-64.
- 15 Ghanem N, Uhl M, Brink I, et al. Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET/CT for the detection of metastases of bone. **Eur J Radiol** 2005; 55:41-55.
- 16 Granata C, Magnano G. Computerized tomography in pediatric oncology. **Eur J Radiol** 2013; 82:1098-107.
- 17 Guo A, Li Y, Wei L. Pseudomyxoma peritonei of 92 chinese patients: Clinical characteristics, pathological classification and prognostic factors. **World J Gastroenterol** 2012; 18:3081-8.

- 18 Herneth AM, Guccione S, Bednarski M. Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. **Eur J Radiol** 2003; 45:208-13.
- 19 Hochegger B, Marchiori E, Sedlacek O, et al. MRI in lung cancer: a pictorial essay. **Br J Radiol** 2011; 84:661-8.
- 20 Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. **J Magn Reson Imaging** 2002; 16:196-200.
- 21 Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. **AJR Am J Roentgenol** 1999; 173:393-8.
- 22 Kleinerman RA. Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children. **Pediatr Radiol** 2006; 36 suppl 2:121-5.
- 23 Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. **AJR Am J Roentgenol** 2007; 188:1622-35.
- 24 Koh DM, Takahara T, Imai Y, Collins DJ. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. **Magn Reson Med Sci** 2007; 6:211-24.
- 25 Kurihara Y, Matsuoka S, Yamashiro T, et al. MRI of pulmonary nodules. **Am J Roentgenol** 2014; 202:W210-6.
- 26 Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Nievelstein RA, Luijten PR. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. **Eur Radiol** 2008; 18:1937-52.
- 27 Kwee TC, Vermoolen MA, Akkerman EA, et al. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for staging lymphoma: comparison with CT in a prospective multicenter study. **J Magn Reson Imaging** 2014; 40:26-36.

- 28 Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics** 1977; 33:159-74.
- 29 Littooi AS, Kwee TC, Barber I, et al. Whole-body MRI for initial staging of paediatric lymphoma: Prospective comparison to an FDG-PET/CT-based reference standard. **Eur Radiol** 2014; 24:1153-65.
- 30 Low RN. Diffusion-weighted MR imaging for whole body metastatic disease and lymphadenopathy. **Magn Reson Imaging Clin N Am** 2009; 17:245-61.
- 31 Mavrodin CJ, Pariza G, Iordache P, Sajin M. Pseudomyxoma peritonei, a rare entity difficult to diagnose and treat – case report. **Chirurgia** 2014; 109:846-9.
- 32 Murano T, Tateishi U, Iinuma T, et al. Evaluation of the risk of radiation exposure from new 18FDG PET/CT plans versus conventional X-ray plans in patients with pediatric cancers. **Ann Nucl Med** 2010; 24:261-7.
- 33 Nakayama J, Miyasaka K, Omatsu T, et al. Metastases in mediastinal and hilar lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer: quantitative assessment with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and apparent diffusion coefficient. **J Comput Assist Tomogr** 2010; 34:1-8.
- 34 Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. **Radiology** 199; 204:739-44.
- 35 Pandey A, Mishra AK. Pseudomyxoma peritonei: disseminated peritoneal adenomucinosis variant. **BMJ Cases Rep** 2011; 2011.

- 36 Pugmire BS, Guimaraes AR, Lim R, et al. Simultaneous whole body (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging for evaluation of pediatric cancer: Preliminary experience and comparison with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomograp. **World J Radiol** 2016; 8:322-30.
- 37 Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. **Radiology** 2000; 217:331-45.
- 38 Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, et al. Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. **Eur Radiol** 2007; 17:939-49.
- 39 Siegel MJ, Acharyya S, Hoffer FA, et al. Whole-body MR imaging for staging of malignant tumors in pediatric patients: results of the American College of Radiology Imaging Network 6660 Trial. **Radiology** 2013; 266:599-609.
- 40 Szafer A, Zhong J, Anderson AW, Gore JC. Diffusion-weighted imaging in tissues: theoretical models. **NMR Biomed** 1995; 8:289-96.
- 41 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.
- 42 Takeuchi M, Sasaki S, Ito M, et al. Urinary bladder cancer: diffusion-weighted MR imaging--accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade. **Radiology** 2009; 251:112-21.
- 43 Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, Brown M, MacFall J. (3):671-7 MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. **AJR Am J Roentgenol** 1994; 162:671-7.

- 44 Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, Momose M, Ishiyama T. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. **Radiology** 2001; 220:621-30.
- 45 Wang YX, Lo GG, Yuan J, Larson PE, Zhang X. Magnetic resonance imaging for lung cancer screen. **J Thorac Dis** 2014; 6:1340-8.
- 46 Wu L-M, Gu H-Y, Zheng J, et al. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases: a systematic review and meta-analysis. **J Magn Reson Imaging** 2011; 34:128-35.

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



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 13 de novembro de 2014.

Ao
Dr. Rubens Chojniak.

Aluno: Alex Dias de Oliveira (Doutorado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1756/13

“Avaliação do exame de Ressonância Magnética do Corpo Inteiro (RMCI) no estadiamento dos pacientes oncológicos pediátricos”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 11/11/2014, tomaram conhecimento do seguinte documento:

- Comunicado de mudança de nível do projeto em referência, de Departamental para Doutorado do aluno *Alex Dias de Oliveira*, em carta datada de 09 de outubro de 2014.

Atenciosamente,

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

Apêndice 1 - 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)

Avaliação do Exame de Ressonância Magnética do Corpo Inteiro (RMCI) no Estadiamento dos Pacientes Oncológicos Pediátricos

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 estar fazendo exame de estadiamento ou seguimento de câncer.

O exame adicional proposto neste estudo é o exame de Ressonância Nuclear Magnética do Corpo Inteiro que será adicionado aos exames de rotina. Neste estudo será avaliada uma sequência especial chamada de difusão com o objetivo de comparar se a mesma tem sensibilidade e especificidade semelhante aos exames do estadiamento/seguimento padrão.

PROCEDIMENTOS

Após a assinatura deste termo de consentimento (autorizando sua participação no estudo) será agendada a realização do estudo.

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 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 nos exames de rotina serão úteis no estadiamento ou seguimento do seu câncer, no entanto, ainda não podemos garantir o mesmo com o acréscimo do exame de Ressonância Nuclear Magnética do corpo inteiro pelo motivo deste método ainda estar em fase experimental, embora já existam 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 seqüências 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 Marcos Duarte Guimarães ou o Dr Alex Dias de Oliveira no telefone 2189-5000 ramal 1045/1050**. 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

Apêndice 2 - Cronograma



CRONOGRAMA DO ESTUDO

Revisão da literatura, elaboração do Projeto e aprovação no CEP: duração 6 meses, entre mês 1 e mês 6;

Coleta de dados: duração 18 meses, com início previsto para o mês 7 e o término para o mês 24;

Análise de dados: duração 12 meses, com início previsto para o mês 25 e término no mês 36;

Preparação do manuscrito e envio para publicação: 12 meses, com início previsto para o mês 37 e término no mês 48.