

**CORRELAÇÃO ENTRE O COEFICIENTE APARENTE
DE DIFUSÃO MEDIDO POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA E OS ACHADOS PATOLÓGICOS DE
METÁSTASES HEPÁTICAS DE ADENOCARCINOMA
COLORRETAL**

MARIA FERNANDA ARRUDA ALMEIDA

**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: Dra. Maria Dirlei Ferreira de
Souza Begnami**

São Paulo

2017

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Almeida, Maria Fernanda Arruda

**Correlação entre o coeficiente aparente de difusão medido por
ressonância magnética e os achados patológicos de metástases
hepáticas de adenocarcinoma colorretal** / Maria Fernanda Arruda Almeida
- São Paulo, 2017.

73p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. Imagem de Difusão por Ressonância Magnética/Diffusion
Magnetic Resonance Imaging. 2. Adenocarcinoma/Adenocarcinoma. 3.
Metástase Neoplásica/Neoplasm Metastasis. 4. Neoplasias Hepáticas/Liver
Neoplasms.

RESUMO

Almeida MFA. **Correlação entre o coeficiente aparente de difusão medido por ressonância magnética e os achados patológicos de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal.** São Paulo; 2017. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A RM ponderada em difusão (DWI) é uma modalidade de imagem funcional, capaz de avaliar a celularidade de um tecido e a integridade de suas membranas. Este projeto avaliou o coeficiente aparente de difusão (ADC) de metástases hepáticas, com correlação histológica. **Material e Métodos:** Foram incluídos 37 pacientes, com mapeamento de 92 metástases nas sequências DWI dos exames de RM pré-operatória. Foi realizado cálculo dos valores de ADC das lesões, além de análise histológica padronizada da porcentagem de neoplasia viável e outros componentes lesionais. **Resultados:** Vinte pacientes eram do sexo masculino (54%) e a idade média foi de 56,4 anos. Apenas 5 pacientes não realizaram QT pré-operatória (13,5%). O tamanho das lesões na RM variou de 0,7 a 9,0 cm (média: 2,3 cm). Valores de ADC médio obtido com ROI na lesão inteira e com ROI em 50% da área da lesão foram respectivamente: 1,69 e 1,35 ($\times 10^{-3}/\text{mm}^2$) em b200; 1,33 e 1,20 ($\times 10^{-3}/\text{mm}^2$) em b600. ADC b600 apresentou correlação significativa com porcentagem de neoplasia viável, uso de terapia alvo e número de ciclos de QT. **Conclusão:** As lesões com maior percentual de neoplasia viável tiveram menores valores de ADC, indicando que a sequência DWI pode ser usada para avaliar celularidade e viabilidade tumoral de metástases hepáticas colorretais.

SUMMARY

Almeida MFA. **[Correlation between the apparent diffusion coefficient value from magnetic resonance imaging and the pathological findings of liver metastases of colorectal adenocarcinoma]**. São Paulo; 2017. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Background: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) is a functional imaging modality capable of evaluating the tissue cellularity and cell membrane integrity. This project evaluated the values of the apparent diffusion coefficient (ADC) of colorectal liver metastases, with histopathological correlation. **Material and Methods:** 37 patients were included, with mapping of 92 metastases in the DWI sequences of preoperative MRI scans. We calculated the ADC values of the lesions and performed standardized histological analysis of the percentage of viable tumor and other lesion components. **Results:** Twenty patients were male (54%) and the mean age was 56.4 years. Only 5 patients did not perform preoperative QT (13.5%). MRI lesions ranged from 0.7 to 9.0 cm (mean: 2.3 cm). Mean ADC values obtained with ROI in the whole lesion and with ROI in 50% of the lesion area were respectively: 1.69 and 1.35 ($\times 10^{-3}/\text{mm}^2$) in b200; 1.33 and 1.20 ($\times 10^{-3}/\text{mm}^2$) in b600. ADC b600 showed a significant correlation with percentage of viable neoplasm, use of target therapy and number of QT cycles. **Conclusion:** The lesions with the highest percentage of viable tumor had lower ADC values, indicating that the DWI sequence can be used to evaluate cellularity and tumor viability of colorectal liver metastases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagens do processamento de uma peça cirúrgica	18
Figura 2	Imagens da metodologia de cálculo do ADC	25
Figura 3	Fluxograma de seleção dos pacientes	27
Figura 4	Fluxograma de avaliação das lesões.....	30
Figura 5	Concordância no tamanho da metástase na RM e AP	34
Figura 6	Concordância entre a primeira e a segunda medida do ADC b200	35
Figura 7	Concordância entre a primeira e a segunda medida do ADC b600	35
Figura 8	Correlação entre a média do ADC b200 e ROI_50% em b200	36
Figura 9	Correlação entre a média do ADC b600 e ROI_50% em b600	36
Figura 10	Gráfico de dispersão dos valores de ADC em b600, por neoplasia viável	39
Figura 11	Gráfico de dispersão do ADC em b200 ROI_50%, por neoplasia viável	39
Figura 12	Lesão composta predominantemente por neoplasia viável, exibindo valores baixos de ADC	41

Figura 13	Lesão com baixa porcentagem de neoplasia viável, exibindo valores altos de ADC	42
Figura 14	Boxplot do ADC em b600_ROI50% por quimioterapia com anticorpo	46
Figura 15	Gráfico de dispersão do ADC em b600_ROI 50%, por ciclos de QT	47
Figura 16	Gráficos Boxplot dos valores de ADC b600, por categoria de neoplasia viável	49
Figura 17	Curvas ROC para os valores de ADC em b600_média e b600_ROI50% na predição de neoplasia viável $\geq 50\%$	51
Figura 18	Gráficos de dispersão a partir da correlação de Spearman da porcentagem de neoplasia viável, fibrose e necrose com tamanho das lesões	53
Figura 19	Boxplot da porcentagem de neoplasia viável por QT com e sem anticorpo	55
Figura 20	Gráficos de dispersão a partir da correlação de Spearman da porcentagem de neoplasia viável e necrose com número de ciclos de QT	56
Figura 21	Boxplot do número de ciclos de QT, por categoria de neoplasia viável	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características da População do Estudo	29
Tabela 2	Medidas de posição e dispersão dos achados histológicos ...	31
Tabela 3	Distribuição em frequência e porcentagem das variáveis categóricas na análise histológica	31
Tabela 4	Distribuição em frequência e porcentagem dos grupos categóricos quanto à porcentagem de neoplasia viável	32
Tabela 5	Distribuição das lesões na análise da DWI conforme o tamanho	33
Tabela 6	Medidas de posição e dispersão dos achados da RM	33
Tabela 7	Correlação de Spearman entre o tamanho da lesão e os valores de ADC	37
Tabela 8	Comparação dos valores de ADC entre lesões maiores e menores que 2 cm	37
Tabela 9	Correlação de Spearman entre os valores de ADC b200 e as características histológicas	38
Tabela 10	Correlação de Spearman entre os valores de ADC b600 e as características histológicas	38
Tabela 11	Comparação dos valores de ADC entre lesões com e sem lagos de muco	43

Tabela 12	Comparação dos valores de ADC pela presença de calcificação	44
Tabela 13	Comparação dos valores de ADC pela presença de infiltrado inflamatório	44
Tabela 14	Comparação dos valores de ADC entre lesões com e sem quimioterapia	45
Tabela 15	Comparação dos valores de ADC entre lesões com e sem QT com anticorpo	46
Tabela 16	Correlação de Spearman entre os valores de ADC e número de ciclos de QT	47
Tabela 17	Comparação dos valores de ADC entre lesões com neoplasia viável menor e maior ou igual a 50%	48
Tabela 18	Comparação dos valores de ADC entre lesões dos grupos de respondedores ou não-respondedores	49
Tabela 19	Área sob a curva para avaliar a sensibilidade e especificidade do ADC para prever neoplasia viável $\geq 50\%$..	50
Tabela 20	Correlação de Spearman da porcentagem de neoplasia viável, fibrose e necrose com número de ciclos de QT	52
Tabela 21	Comparação de porcentagem de neoplasia viável, fibrose e necrose entre as lesões com e sem QT	54
Tabela 22	Comparação de porcentagem de neoplasia viável, fibrose e necrose entre as lesões com QT com e sem anticorpo	55

Tabela 23	Correlação de Spearman da porcentagem de neoplasia viável, fibrose e necrose com número de ciclos de QT	56
Tabela 24	Comparação do número de ciclos de QT entre lesões com neoplasia viável menor e maior ou igual a 50%	57
Tabela 25	Associação das categorias de neoplasia e dos grupos de resposta à QT com uso de QT pré-operatória e QT com anticorpo (teste exato de Fisher)	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i> (Coeficiente Aparente de Difusão)
AP	Exame Anatomopatológico
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i> (Classificação pré-anestésica do estado físico)
CCR	Câncer colorretal
DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i> (RM ponderada em Difusão)
EGF	Epidermal Growth Factor (Fator de crescimento epidérmico)
EGF-R	Epidermal Growth Factor Receptor (Receptor do fator de crescimento epidérmico)
FOV	<i>Field of View</i> (Campo de visão)
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MHCR	Metástase hepática colorretal
NEX	Número de Excitações
PACS	Picture Archival and Communication System
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância Magnética
ROI	Região de interesse (<i>Region of Interest</i>)
TC	Tomografia Computadorizada
TE	Tempo de Eco
TR	Tempo de Repetição
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Fator de crescimento vascular endotelial)
VEGF-R	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Receptor do fator de crescimento vascular endotelial)

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Métodos de Imagem na Avaliação e no Planejamento Cirúrgico das Metástases Hepáticas.....	3
1.2	Ressonância Magnética ponderada em Difusão (DWI).....	4
1.3	Avaliação de celularidade pela DWI	7
1.4	ADC como biomarcador de resposta terapêutica	8
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo Geral.....	14
2.2	Objetivos Específicos	14
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	15
3.1	Desenho do Estudo	15
3.2	Seleção de Pacientes	15
3.3	Análise de Dados Clínicos.....	17
3.4	Análise Histológica	18
3.4.1	Mapeamento da peça cirúrgica e avaliação microscópica	18
3.4.2	Análise Microscópica Detalhada.....	19
3.5	Avaliação das Imagens de RM	21
3.5.1	Protocolo de Exame de RM.....	21
3.5.2	Análise das metástases na Difusão.....	21
3.6	Análise Estatística	26
4	RESULTADOS	27
4.1	Análise Descritiva da Amostra.....	27
4.2	Avaliação das Metástases	29
4.3	Análise Descritiva das Lesões na Avaliação Microscópica.....	31
4.3.1	Tamanho e Componentes lesionais	31
4.3.2	Grupos Categóricos quanto à porcentagem de neoplasia viável.....	32

4.4	Análise Descritiva das Lesões na Difusão	32
4.5	Correlação entre as Variáveis	34
4.5.1	Tamanho RM x Tamanho AP	34
4.5.2	Valores de ADC: Medida 1 x Medida 2 x ROI_50%	34
4.5.3	ADC x Tamanho	36
4.5.4	ADC x Características histológicas.....	38
4.5.5	ADC x Regimes de QT	45
4.5.6	ADC x Grupos categóricos de neoplasia viável.....	47
4.5.7	Valor de ADC para predição de maior porcentagem de neoplasia Viável.....	50
4.5.8	Características histológicas x Tamanho	52
4.5.9	Características histológicas x Regimes de QT	54
4.5.10	Grupos categóricos de neoplasia viável x QT	56
5	DISCUSSÃO	59
6	CONCLUSÃO	67
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

ANEXO

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

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve muito interesse nas pesquisas científicas quanto à avaliação da Ressonância Magnética ponderada em Difusão (DWI) em virtude de sua capacidade em fornecer informação funcional de caracterização tecidual e diferenciar lesões benignas e malignas. Vislumbrou-se, então, grande potencial para o uso da sequência DWI nas mais diversas neoplasias e houve um aumento do número de pesquisas com o objetivo de validar os achados da DWI, principalmente em relação à sua grandeza *Apparent Diffusion Coefficient*-ADC – Coeficiente Aparente de Difusão, que é a expressão numérica da difusão das moléculas de água nos tecidos observada nas imagens de DWI (TAOULI et al. 2003; HEIJMEN et al. 2013; GUIMARAES et al. 2014; TESTA et al. 2014; DREVELEGAS et al. 2016).

A melhor forma de validar os achados da DWI e sua grandeza ADC é através de pesquisas com correlação histológica e, atualmente, são encontradas algumas dezenas de estudos dessa natureza em variadas neoplasias, como câncer de bexiga, próstata, parótida e mama, com ampla comprovação do potencial da técnica para avaliação da microarquitetura tecidual e diferenciação entre lesões benignas e malignas (TAMADA et al. 2008; WOODHAMS et al. 2009; MATSUBAYASHI et al. 2010; VERMA et al. 2011; GUPTA et al. 2015).

Especificamente para as patologias hepáticas, observamos pequeno número de estudos sobre DWI com correlação histológica, sendo a maioria em carcinomas hepatocelulares, voltados principalmente para a avaliação dos graus de diferenciação histológica (MANNELLI et al. 2009; HEO et al. 2010; AN et al. 2012; TANG et al. 2016; MORIYA et al. 2017).

Em nossa revisão bibliográfica na base de dados PubMed, restrita às publicações na língua inglesa, encontramos grande número de estudos sobre uso da sequência DWI em metástases hepáticas de diversos sítios, como câncer de mama, melanoma, tumores neuroendócrinos e também câncer colorretal (CCR), entretanto foram identificados apenas seis estudos com correlação histológica (HEIJMEN et al. 2013; WAGNER et al. 2013; YU et al. 2015; DREVELEGAS et al. 2016; HOSSEINI-NIK et al. 2016; WAGNER et al. 2016).

A metástase hepática de adenocarcinoma colorretal (MHCR) tornou-se um grande alvo nas pesquisas científicas de DWI nos últimos anos, por razões conhecidas:

- O câncer do cólon e reto configura-se como uma das neoplasias malignas mais frequentes no mundo, incluindo o Brasil. Pela estimativa de incidência de câncer do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o biênio 2016-2017, é o terceiro tipo de câncer, exceto pele não melanoma, mais incidente entre os homens e o segundo entre as mulheres (Ministério da Saúde 2016). Aproximadamente 50 a 60% dos pacientes com câncer colorretal desenvolvem metástases, sendo fígado o sítio mais comum (Clinical Practice Guidelines in

Oncology-NCCN 2017a e b), garantindo a realização de pesquisas com grande amostra de pacientes e/ou de lesões.

- Diferentemente da maioria das neoplasias malignas, o câncer colorretal pode ser alvo de tratamento com intenção curativa mesmo no cenário de doença hepática metastática (NCCN 2017a e b). Dessa forma, a grande maioria das cirurgias para ressecção de metástases hepáticas são realizadas em pacientes portadores de MHCR, representando o contexto clínico com maior potencial de estudos com correlação histopatológica.
- A doença hepática metastática colorretal é abordada por diferentes regimes terapêuticos, com uso de esquemas clássicos de quimioterapia (QT) ou com associação de terapia alvo com anticorpos monoclonais que bloqueiam o fator de crescimento vascular endotelial (anti-VEGF, Bevacizumab) ou o fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR, Cetuximab) (NCCN 2017a e b). Muitas vezes esses regimes são utilizados antes do tratamento cirúrgico, o que permite a avaliação da DWI como um biomarcador de resposta terapêutica após quimioterapia pré-operatória.

1.1 MÉTODOS DE IMAGEM NA AVALIAÇÃO E NO PLANEJAMENTO CIRÚRGICO DAS METÁSTASES HEPÁTICAS

Dentre os métodos de imagem, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) têm sido usadas para a avaliação e

planejamento cirúrgico das metástases hepáticas. A RM destaca-se por apresentar melhor acurácia na identificação e caracterização das lesões hepáticas metastáticas, especialmente para lesões subcentimétricas, que muitas vezes se mostram incaracterísticas na TC, e em pacientes com alterações hepáticas parenquimatosas relacionadas à quimioterapia (BIPAT et al. 2005; GOLLUB et al. 2007; GRAND et al. 2010; NIEKEL et al. 2010).

O exame de RM com associação do estudo dinâmico pós-contraste com ácido gadoxético (contraste paramagnético hepatoespecífico) e da DWI é atualmente a técnica de melhor desempenho diagnóstico para avaliação de metástases hepáticas, como demonstrado em metanálise recente (VILGRAIN et al. 2016). É, portanto, considerada a modalidade de escolha para avaliação pré-cirúrgica da doença hepática metastática em diversos consensos (ADAMS et al. 2013; COIMBRA et al. 2015).

1.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PONDERADA EM DIFUSÃO (DWI)

O contraste de intensidade de sinal na ressonância magnética ponderada em difusão é obtido em função da diferença de mobilidade dos átomos de hidrogênio encontrados principalmente nas moléculas de água.

A difusão molecular diz respeito ao movimento aleatório de translação, também chamado de movimento browniano, resultante da energia térmica presente nas moléculas. A movimentação da água ocorre de modo peculiar em cada tecido, variando de acordo com as suas

características. A dificuldade ou a facilidade de difusão das moléculas de água num tecido depende principalmente de sua interação com as membranas celulares e macromoléculas. Em um tecido altamente celular, a tortuosidade do espaço extracelular e a alta densidade de membrana celular determina restrição da difusão. Já em ambientes pouco celulares, observa-se difusão facilitada das moléculas de água (BIHAN et al. 2001).

O artifício utilizado na RM para representar visualmente a difusão das moléculas de água é conceitualmente simples. Em uma sequência de ressonância convencional ponderada em T2 aplicam-se dois gradientes simétricos. O primeiro desorganiza e o segundo reorganiza os vetores magnéticos dos prótons das moléculas de água. A molécula que não apresenta movimentação significativa no intervalo entre os pulsos recebe os dois gradientes e apresenta alto sinal na sequência de difusão. Em contrapartida, se ela é submetida ao primeiro gradiente e logo em seguida se difunde para um local diferente do inicial, ela não recebe o segundo gradiente para reorganização dos vetores magnéticos e, dessa forma, a soma resultante de vetores desorganizados tende a zero e portanto o sinal é baixo na sequência de difusão (LUYPAERT et al. 2001).

A RM ponderada em difusão geralmente utiliza pelo menos dois valores de b , parâmetro que regula o nível de sensibilidade da sequência, sendo proporcional à amplitude do gradiente aplicado e ao intervalo de tempo entre os gradientes. A sequência de DWI com valor baixo de b (0, 50 ou 200 s/mm²) exibe alta sensibilidade para detecção de lesões focais, porém baixa especificidade por influência do efeito de perfusão capilar e do

efeito T2. Já a sequência de DWI com valor alto de b (usualmente para o fígado, entre 500 e 800 s/mm²) não sofre influência do efeito de perfusão, refletindo mais especificamente a celularidade tecidual e a integridade das membranas celulares (KELE e VAN DER JAGT2010; FOWLER et al. 2011). Em nossa instituição, as imagens de DWI são obtidas com b 0-200 s/mm² para detecção e b 0-600 s/mm² para caracterização das lesões focais.

Além da avaliação qualitativa através da intensidade de sinal, a sequência de DWI, quando realizada com pelo menos 2 valores de b , permite análise quantitativa da difusão das moléculas de água, expressada numericamente através do Coeficiente Aparente de Difusão (ADC). O ADC é uma grandeza que reflete a velocidade de queda de sinal entre as aquisições com diferentes valores de b , de modo que quanto mais rápido o sinal decai, maior é o ADC. O cálculo do ADC é realizado de forma automatizada por um programa de pós-processamento de imagens do próprio equipamento de RM, através de fórmula matemática de regressão linear. O ADC de todos os *voxels* da imagem são exibidos como um mapa paramétrico (mapa de ADC). Além disso, pode-se atribuir um valor de ADC numa área de interesse (ROI, *region of interest*) do mapa, com cálculo do ADC médio. Os valores de ADC são expressos em milímetros quadrados por segundo (mm²/s) (LUYPAERT et al. 2001).

1.3 AVALIAÇÃO DE CELULARIDADE PELA DWI

A partir desses conceitos teóricos, estabeleceu-se que imagens de DWI podem fornecer informações sobre a celularidade de um tecido e a integridade de suas membranas. Em tecidos paucicelulares, tais como cistos e áreas de necrose tumoral, a movimentação da água é livre e, portanto, representada por sinal baixo nas sequências ponderadas em difusão e por valores maiores de ADC. Em contrapartida, em tecidos com alta celularidade, tais como os tumores, a movimentação das moléculas de água é restrita e representada por alto sinal nas sequências ponderadas em difusão e por valores menores de ADC (TAOULI e KOH 2010; BIHAN et al. 2001).

Considerando que as metástases hepáticas ativas constituem tecido de alta celularidade, conclui-se intuitivamente que essas lesões exibem restrição à difusão e apresentam valores de ADC baixos. Entretanto, as MHCR são tipicamente tumores hipovasculares e cursam com graus variáveis de necrose, independente do uso de quimioterapia ou não, que interfere nas propriedades de difusão das moléculas de água, reduzindo a ocorrência de difusão restrita nesses microambientes tumorais. Outro exemplo clássico são as metástases hepáticas de adenocarcinoma mucinoso, que usualmente exibem difusão facilitada em virtude da presença dos lagos de mucina, a despeito de sua natureza tumoral.

Ressalta-se ainda que existe considerável sobreposição entre os valores de ADC e a intensidade de sinal de lesões benignas e malignas,

como por exemplo em abscessos hepáticos que, apesar de sua natureza não tumoral, exibem sinais de restrição à difusão em virtude da alta densidade de células inflamatórias e de seu conteúdo espesso (CULVERWELL et al. 2013).

Muitos autores, avaliando as propriedades de difusão das lesões hepáticas focais, revelaram que os valores de ADC de lesões benignas são significativamente mais altos do que os valores de ADC de lesões malignas, tanto metástases quanto hepatocarcinomas (TAOULI et al. 2003; KILICKESMEZ et al. 2009). Em estudo realizado em nossa instituição, TESTA et al. (2014) encontrou diferença significativa entre os valores de ADC de lesões hepáticas metastáticas e de lesões benignas, utilizando sequência DWI com pulsos em 0-600 s/mm². O valor médio do ADC foi de $1,0 \times 10^{-3}$ mm²/s nas lesões metastáticas, $2,4 \times 10^{-3}$ mm²/s nos cistos e $1,4 \times 10^{-3}$ mm²/s nas lesões sólidas benignas. Entretanto, existe ainda muita controvérsia quanto ao ponto de corte no valor de ADC que deve ser usado para a diferenciação entre as lesões benignas e malignas.

1.4 ADC COMO BIOMARCADOR DE RESPOSTA TERAPÊUTICA

A aplicação da RM ponderada em difusão na avaliação de resposta terapêutica tem sido amplamente estudada nos últimos anos e parte do pressuposto de que o tumor que responde ao tratamento apresenta redução da carga de células neoplásicas e quebra da integridade de suas membranas, o que implicaria numa mudança das propriedades de difusão

das moléculas de água nesse tecido. Seguindo esse raciocínio, as lesões que apresentam resposta terapêutica exibem menor restrição à difusão, representada qualitativamente por queda do sinal em DWI e aumento do sinal no mapa de ADC e quantitativamente pelo aumento do valor de ADC. Portanto, o ADC tem sido considerado um biomarcador não-invasivo importante para a detecção precoce de resposta a drogas citotóxicas (SINKUS et al. 2012; PAPADEVANGELOU et al. 2015).

Um dos primeiros estudos de DWI com correlação histológica no âmbito de lesões hepáticas foi conduzido por MANNELLI et al. (2009), com 21 pacientes portadores de hepatocarcinomas submetidos a quimioembolização. Foi realizada análise da necrose tumoral, correlacionando os achados de difusão e histopatológicos. Os resultados mostraram diferença significativa entre o ADC das áreas de tumor viável e do tecido tumoral necrótico ($1,33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,41$ vs $2,04 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,38$ - $p < 0,0001$) e moderada correlação entre o valor de ADC e a porcentagem de necrose tumoral no exame histológico.

Nos últimos dois anos, várias publicações abordaram o papel da DWI na avaliação de resposta de MHCR submetidas a quimioterapia pré-operatória ou a terapias locais. Destacamos dois estudos com correlação histológica, que tiveram em seu desenho o rigor de selecionar apenas lesões com adequada correlação radiopatológica (HOSSEINI-NIK et al. 2016; WAGNER et al. 2016).

Em estudo prospectivo, HOSSEINI-NIK et al. (2016), avaliou o uso da DWI para identificação de resposta patológica completa em metástases

hepáticas colorretais após QT pré-operatória. Foram incluídos 23 pacientes, totalizando 45 metástases, com diâmetro médio de 21 mm. Valores de ADC inferiores a $1,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ associaram-se a resposta patológica incompleta (lesões contendo quantidade variável de tumor residual), com valor preditivo positivo de 91%.

WAGNER et al. (2016) em estudo retrospectivo com inclusão de 57 pacientes totalizando 111 metástases hepáticas colorretais (MHCR), avaliou a RM ponderada em Difusão na detecção de tumor residual após quimioterapia. As MHCR foram classificadas em três grupos de resposta patológica: 1) resposta maior, quando a porcentagem de tumor residual era inferior a 10%; 2) resposta parcial, quando porcentagem de tumor residual entre 10 e 49% e 3) ausência de resposta, quando havia mais de 50% de tumor residual. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos de resposta patológica quando considerados os valores de ADC obtidos com ROI na lesão inteira. Porém, o ADC com ROI na periferia do tumor mostrou-se significativamente maior nos pacientes com resposta patológica maior ($1,7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) em relação àqueles com resposta parcial ou ausente ($1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e $1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ respectivamente), com $p=0.013$. Esse achado é fundamentado por outro estudo, que ao avaliar a interface tumor-fígado, demonstrou que as células tumorais residuais são mais frequentemente encontradas na periferia das metástases (BROUQUET et al. 2013). Os achados são, portanto, consistentes na indicativa de que a grandeza ADC é capaz de diferenciar componentes viáveis de necróticos ou fibróticos.

De forma contrária, um estudo prospectivo não encontrou diferença significativa no valor de ADC das metástases hepáticas colorretais entre pacientes respondedores e não respondedores a quimioterapia associada a Bevacizumab, entretanto tem grande limitação pela amostra reduzida, com apenas 7 pacientes incluídos (MATSUSHIMA et al. 2017).

A RM ponderada em Difusão representou um grande avanço com seu potencial de fornecer informação funcional e não apenas anatômica e morfológica. Observou-se grande entusiasmo já com os primeiros resultados sobre as aplicações da técnica na prática médica e a sequência DWI foi incorporada aos mais diversos protocolos de exames de RM. Contudo, o conhecimento científico sobre a DWI ainda está sendo construído, com muitas publicações sobre seu uso e sua acurácia diagnóstica em comparação com as demais sequências de RM e com outros métodos de imagem. Porém, apenas uma minoria desses estudos avaliou a DWI e sua grandeza ADC em correlação com achados histológicos, de modo a validar a informação tecidual que a técnica propõe. Tal fato está relacionado às dificuldades encontradas para correlacionar os achados cirúrgicos e patológicos com as lesões detectadas por um método de imagem, sendo que a maioria dos estudos utiliza-se de método inferencial indireto, através de informações contidas no relatório anatomopatológico ou na descrição cirúrgica. No contexto das patologias hepáticas, o número de pesquisas é baixo, a maioria com desenho retrospectivo e/ou amostra reduzida de pacientes ou lesões (YU et al. 2015; HOSSEINI-NIK et al. 2016; WAGNER et al. 2016).

O A.C.Camargo Cancer Center é instituição de referência em Oncologia e conta com um Departamento de Cirurgia Abdominal com cirurgiões de referência para o tratamento de patologias hepatobiliares, com número elevado de cirurgias hepáticas, sendo a maioria para ressecção cirúrgica de metástases (cerca de 40/ano), cujo principal sítio primário é o câncer colorretal. A abordagem desses pacientes é sempre multidisciplinar, e a maioria é submetida a tratamento multimodal, com realização de diferentes regimes de QT no pré-operatório. A avaliação pré-operatória desses pacientes inclui rotineiramente exame de RM, na maioria das vezes realizada no Departamento de Imagem da instituição, cujo protocolo é padronizado e conta sempre com a realização da DWI. Apesar de atualmente o ácido gadoxético estar disponível e em uso rotineiro nos protocolos de RM para avaliação de lesões hepáticas focais da instituição, no período de seleção de pacientes desta pesquisa esse contraste paramagnético ainda não estava disponível e os exames eram sempre realizados com uso da gadoversetamida, contraste paramagnético extracelular não hepatoespecífico.

Além disso, o A.C.Camargo Cancer Center é centro de referência em pesquisa em câncer. No ano de 2012, iniciou-se um projeto de pesquisa com seleção prospectiva de pacientes portadores de metástases hepáticas colorretais com proposta de tratamento cirúrgico na instituição e que haviam realizado exame de RM pré-operatória no Departamento de Imagem. O objetivo daquele estudo foi avaliar a sensibilidade da DWI para detecção de metástases hepáticas, utilizando como padrões de referência os achados da

ultrassonografia intraoperatória, da palpação cirúrgica e/ou da análise histopatológica. Todos os pacientes que preencheram os critérios de seleção tiveram sua cirurgia acompanhada por dois pesquisadores envolvidos. A ultrassonografia intraoperatória era realizada por um deles, médico radiologista do Departamento de Imagem com experiência na técnica. O produto cirúrgico era submetido a fatiamento padronizado com espessura de 3 mm, em fatiador dedicado adquirido para o projeto de pesquisa. Um dos pesquisadores sempre acompanhava a etapa de mapeamento macroscópico das lesões focais contidas na peça cirúrgica, para adequada identificação e correlação anatômica com as lesões detectadas na RM pré-operatória (correlação radiopatológica).

A partir da correlação anatômica rigorosa de cada lesão encontrada nas peças cirúrgicas, tivemos a oportunidade de realizar análise de cada metástase, determinando o valor de ADC através da avaliação das imagens de DWI da RM pré-operatória e correlacioná-lo com os componentes histológicos lesionais através da revisão sistemática padronizada de todas as lâminas. Adicionalmente, foram avaliados os valores de ADC e as características histológicas das metástases em relação aos diferentes regimes de QT pré-operatória realizados pelos pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Correlacionar os valores do Coeficiente Aparente de Difusão (ADC) medido por Ressonância Magnética com os achados patológicos de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidas a ressecção cirúrgica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar os valores do ADC de metástases hepáticas colorretais submetidas a ressecção cirúrgica.
- Correlacionar os valores de ADC com as características histopatológicas das metástases hepáticas.
- Comparar os valores de ADC das metástases hepáticas em pacientes submetidos a diferentes regimes de quimioterapia pré-operatória.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo unicêntrico de corte transversal com coleta prospectiva.

3.2 SELEÇÃO DE PACIENTES

Para a seleção da amostra de pacientes deste estudo foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Ser acompanhado na instituição pelo diagnóstico de adenocarcinoma colorretal.
- Apresentar doença hepática metastática submetida a ressecção cirúrgica (metastasectomia).
- Ter realizado ressonância magnética na avaliação pré-operatória, no equipamento Signa HDx (GE Healthcare) do Departamento de Imagem da instituição, com intervalo máximo de 45 dias entre o exame e a cirurgia.
- Ter lesão detectada no exame de RM pré-operatória.

Os critérios de exclusão utilizados foram:

- Impossibilidade de estabelecer adequada correlação radiopatológica em virtude da presença de múltiplas lesões na RM.
- Indisponibilidade de produto cirúrgico para análise histológica por cancelamento da cirurgia no pré-operatório imediato ou intraoperatório.

Através de busca nos registros de prontuário eletrônico da instituição, utilizando a ferramenta de mapa cirúrgico, foram identificados os pacientes com proposta de ressecção cirúrgica hepática no período de março de 2012 a dezembro de 2013. Em seguida, o diagnóstico do paciente foi verificado, de modo a incluir na seleção apenas os pacientes com proposta de ressecção cirúrgica de MHCR. Pacientes com metástases hepáticas de outros sítios, hepatocarcinomas ou lesões benignas foram excluídos. Dentre os pacientes com MHCR, verificou-se quais tinham realizado RM antes da metastasectomia hepática, no equipamento especificado para o estudo, até 45 dias antes da cirurgia.

Nos pacientes que tiveram a ressecção cirúrgica realizada, o processamento imediato da peça cirúrgica ocorreu de forma padronizada, afim de garantir adequada correlação radiopatológica das lesões, conforme metodologia de outro projeto de pesquisa desta instituição, cujo título é *"Diagnóstico Pré-Operatório De Metástases Hepáticas De Adenocarcinoma Colorretal: Avaliação Da Sensibilidade Da Ressonância Magnética*

Ponderada Em Difusão", com desenho prospectivo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa-CEP sob o número 1625/11.

Este trabalho teve aprovação do CEP desta instituição, sob o código 1989/14 (Anexo 1).

3.3 ANÁLISE DE DADOS CLÍNICOS

Através de consulta no prontuário eletrônico, foi preenchido formulário padronizado com as seguintes informações dos pacientes:

- Sexo
- Data de nascimento
- Idade no dia da cirurgia
- Realização de quimioterapia após o diagnóstico da metástase hepática e antes da cirurgia
- Associação de terapia alvo com Bevacizumab ou Cetuximab
- Número de ciclos de QT realizados até a data da cirurgia
- Data do último ciclo de QT antes da cirurgia
- Realização de QT no intervalo entre a RM e a cirurgia

3.4 ANÁLISE HISTOLÓGICA

3.4.1 Mapeamento da peça cirúrgica e Avaliação microscópica

O produto da metastasectomia é rotineiramente submetido a mapeamento macroscópico para identificação de todas as lesões focais contidas na peça cirúrgica e posterior análise microscópica.

Todos os pacientes incluídos neste estudo tiveram suas peças cirúrgicas submetidas a mapeamento macroscópico padronizado. O produto cirúrgico era fatiado com intervalos de 3 mm e submetido a minuciosa avaliação para identificação das lesões focais ou alterações de configuração nodular. Na Figura 1, são apresentadas imagens do processo de fatiamento padronizado de uma das peças cirúrgicas.

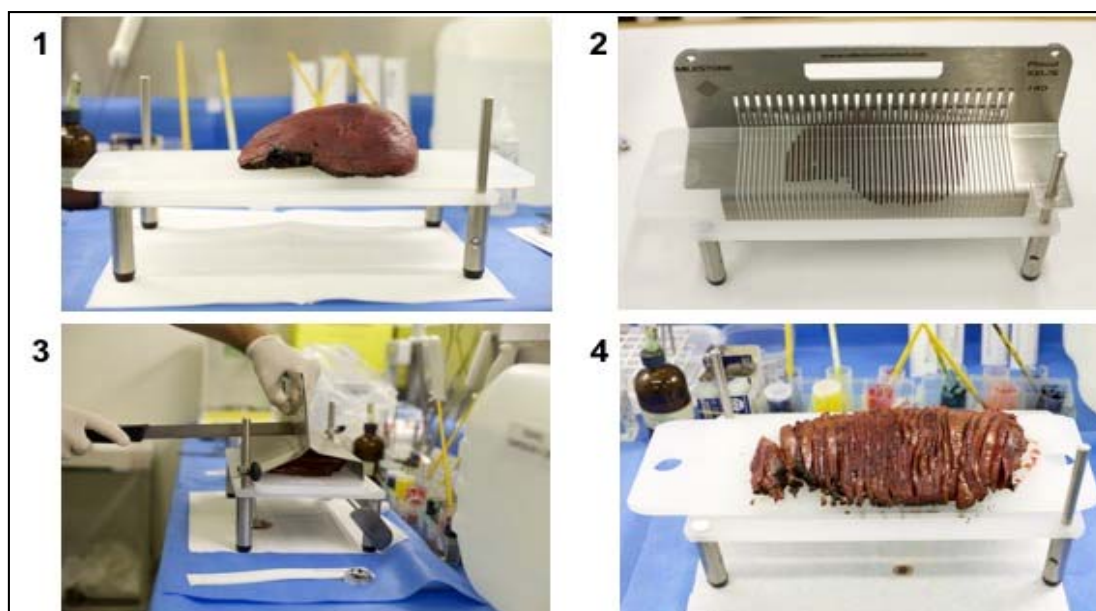


Figura 1 - Imagens do processamento de uma peça cirúrgica. 1) Produto de hepatectomia direita. 2) Posicionamento da peça cirúrgica no fatiador. 3) Produto sendo fatiado em intervalos fixos de 3 mm. 4) Imagem da peça cirúrgica fatiada.

No mapeamento macroscópico, todas as lesões identificadas foram nomeadas conforme a classificação de segmentação hepática de Couinaud. Quando mais de uma lesão estava presente no mesmo segmento hepático, foram usados descritores para diferenciá-las. Exemplos de descritores utilizados: “superficial vs. profunda”; “maior vs. menor”; “adjacente a ramo portal”.

Todas as lesões focais ou alterações de configuração nodular mapeadas foram submetidas a estudo histopatológico, conforme rotina do Departamento de Anatomia Patológica da instituição, com definição do diagnóstico histológico e, para as lesões confirmadas metástases, categorização do grau histológico (bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado) e das margens cirúrgicas (livres ou comprometidas).

3.4.2 Análise Microscópica Detalhada

Como etapa deste estudo, foi realizada análise microscópica detalhada de todas as lesões com diagnóstico histológico de metástase de adenocarcinoma colorretal, para classificação padronizada dos componentes lesionais. Esta etapa foi conduzida por um único patologista com mais de 10 anos de experiência e atuação especializada em patologias do trato digestivo e hepatobiliar.

As metástases foram analisadas isoladamente. Os achados histológicos avaliados incluíram:

- Tamanho

- Porcentagem de células tumorais viáveis
- Porcentagem de necrose
- Porcentagem de fibrose
- Presença de calcificação (porcentagem quando representava parte significativa da lesão)
- Presença de lagos de muco (porcentagem quando representava parte significativa da lesão)
- Presença de células inflamatórias.

A partir da porcentagem de neoplasia viável encontrada nas metástases de todos os pacientes, foram estabelecidos dois grupos categóricos: 1) lesões com menos de 50% de neoplasia viável e 2) lesões com 50% ou mais de neoplasia viável.

Foram estabelecidos outros dois tipos de grupos categóricos, baseados na porcentagem de neoplasia viável encontrada nas metástases dos pacientes submetidos a QT pré-operatória. Existem várias classificações para avaliação da resposta patológica após quimioterapia (SVENJA e RUPERT 2013). Neste estudo foi utilizada a classificação de BLAZER et al. (2008) que estratifica em: 1) resposta patológica completa – ausência de células tumorais viáveis; 2) resposta patológica maior – menos de 50% de células tumorais viáveis) e 3) resposta patológica menor – 50% ou mais de células tumorais viáveis. Além disso, os pacientes foram divididos em dois grupos de resposta global à QT: A) respondedores (menos de 50% de neoplasia viável) e B) não-respondedores (50% ou mais de neoplasia viável).

3.5 AVALIAÇÃO DAS IMAGENS DE RM

3.5.1 Protocolo de Exame de RM

As imagens foram obtidas em equipamento de ressonância magnética com campo fechado Signa HDx 1.5 Tesla (GE Healthcare) com 16 canais receptores, amplitude de gradiente de 33mT/m e rampa de gradiente de 120T/m/s.

Todos os exames seguiram as especificações do protocolo de avaliação de metástases hepáticas da instituição, incluindo sequências convencionais ponderadas em T1 e T2, estudo dinâmico pós-contraste e sequências de difusão.

O estudo dinâmico foi realizado em sequência ponderada em T1 com saturação de gordura (técnica *fat-suppressed spoiled gradient-recalled-echo* - LAVA), em aquisição volumétrica tridimensional reconstruída no plano axial. O contraste endovenoso utilizado foi a gadoversetamida, administrada em *bolus* através de bomba injetora na dose de 0,2 mL/kg (0,1 mmol/kg) e fluxo de 1 a 2 mL/s seguido de 20 ml de solução salina. Três aquisições pós-contraste foram realizadas de forma dinâmica, as duas primeiras (arterial e portal) disparadas por controle automático baseado no pico de sinal identificado na aorta ao nível do fígado (Fluoro-GE). A última aquisição (tardia) era iniciada 80 segundos após o início da injeção do meio de contraste.

Para a sequência de difusão, as aquisições eram obtidas com técnica *fat-supressed diffusion-weighted single-shot echoplanar* (DWSS-EPI) com

sincronização respiratória (*trigger* respiratório), em duas aquisições com diferentes valores de b – 0-200 s/mm² (DWI b200) e 0-600 s/mm² (DWI b600). Aquisição bidimensional no plano axial, com os seguintes parâmetros: FOV 36 cm, matriz 192 x 192, espessura de corte de 7 mm, intervalo entre os cortes de 0 mm, TR 1000, TE 73.2, NEX 4. Uma imagem de pós-processamento era realizada para criação do mapa paramétrico de ADC, através do cálculo automatizado de ADC em todos os *voxels* da imagem.

3.5.2 Análise das Metástases na Difusão

As imagens de RM foram analisadas através de acesso aos exames arquivados no sistema PACS do Departamento de Imagem da instituição, por um único examinador.

Todas as lesões metastáticas mapeadas na análise histológica das peças cirúrgicas foram também mapeadas nas imagens de RM, a partir da localização conforme a classificação anatômica de Couinaud e do uso de descritores adicionais – correlação radiopatológica.

Os mapas paramétricos de ADC foram criados através de pós-processamento numa única estação de trabalho (AW Server, *GE Medical Systems*), com expressão numérica configurada para a medida de mm²/s e representação gráfica em escala de cinza, com nível de confiança de 0,005.

As lesões foram consideradas como detectadas na DWI quando exibiam alto sinal nas sequências DWI b200 e/ou b600. O achado de baixos valores no mapa de ADC (representados em cores mais escuras na exibição

em escala de cinza) era usado para reforçar a suspeita de malignidade, porém não foi considerado como um critério obrigatório.

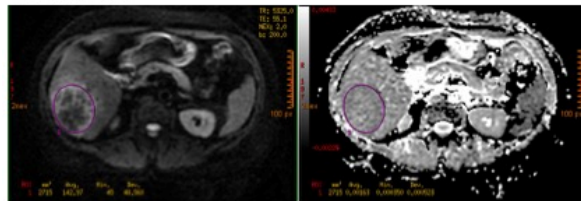
Após o mapeamento das lesões metastáticas, foram realizadas as seguintes análises:

- Medida do tamanho da lesão em seu maior eixo axial na sequência de difusão ou na fase portal do estudo dinâmico, utilizando, dentre essas, a sequência onde a lesão tinha seus limites melhor delimitados.
- Medida do valor de ADC das lesões utilizando mapa de ADC nas sequências DWI b200 e DWI b600, desenhando um ROI que englobava a lesão inteira. Foram realizadas duas medidas para cada mapa de ADC, a partir da criação sequencial de mapas num mesmo momento. As medidas do ADC em DWI b200 (ADC_b200 medida 1, ADC_b200 medida 2) foram realizadas em datas diferentes das medidas do ADC em DWI b600 (ADC_b600 medida 1, ADC_b600 medida 2).
- Para as lesões com tamanho de 1 cm ou mais, foi realizada ainda medida do valor de ADC com ROI que englobava 50% da área da lesão (ROI_50%), nos mapas de ADC b200 e b600. Era realizado desenho do ROI_50% na área onde a lesão exibía cor mais escura no mapa de ADC, de modo a representar a área de maior restrição à difusão das moléculas de água. Em lesões com cor homogênea no mapa de ADC, o ROI_50% era excursionado pela lesão, registrando-se o menor valor de ADC obtido.

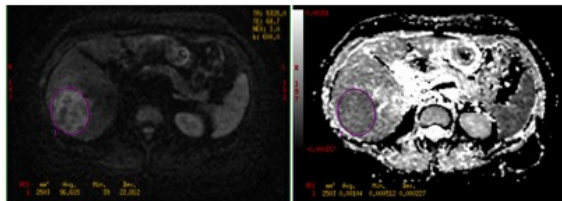
A partir dessa análise, foi elaborada planilha padronizada, discriminando o número de lesões por paciente, o tamanho de cada lesão e sua localização conforme classificação de Couinaud e os valores de ADC obtidos em b200 e b600. A data da RM foi registrada, para cálculo do intervalo de dias entre o exame e a cirurgia.

Na Figura 2 são apresentadas imagens que exemplificam a metodologia de cálculo do ADC nas sequências de DWI.

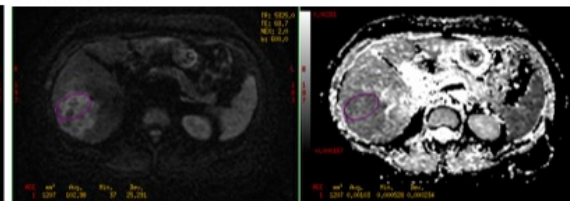
ADC b200 medida 1 – ROI lesão inteira
DWI b0-200



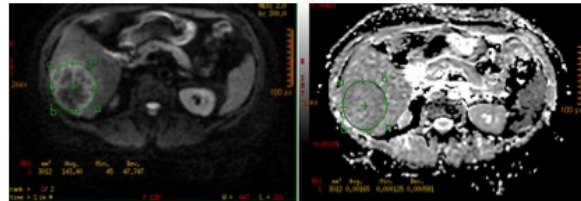
ADC b600 medida 1 – ROI lesão inteira
DWI b0-600



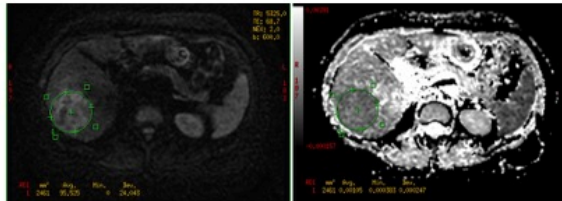
ADC b600 ROI 50% medida 1
DWI b0-600



ADC b200 medida 2 – ROI lesão inteira
DWI b0-200



ADC b600 medida 2 – ROI lesão inteira
DWI b0-600



ADC b600 ROI 50% medida 2
DWI b0-600

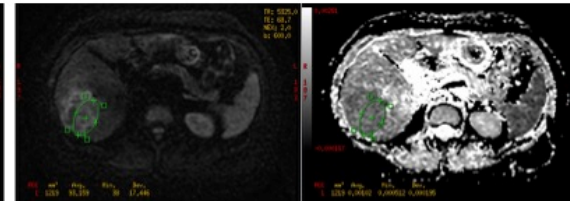


Figura 2 - Imagens da metodologia de cálculo do ADC

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise exploratória dos dados através de medidas resumo e construção de gráficos. Para a análise inferencial foi considerado um nível de significância de 5%.

Para as variáveis quantitativas, essa análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de média, desvio-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas medidas de frequência e porcentagem.

A relação entre duas variáveis numéricas foi avaliada através do coeficiente de Spearman (Teste de Correlação de Spearman). A relação entre duas variáveis categóricas foi avaliada através do teste Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher. Para análises entre uma variável numérica e outra categórica foram utilizados os testes Mann-Whitney (quando apenas dois grupos foram comparados) ou Kruskal-Wallis (quando mais de dois grupos foram considerados na comparação). A concordância entre duas variáveis foi verificada através do coeficiente de correlação intraclasse (BUSSAB e MORETTIN2013; CONOVER 1999; STREINER e NORMAN 1995).

Foram utilizados os seguintes programas computacionais: Minitab versão 16; *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows - versão 16.0.1.; *Statistical Analysis System* (SAS) para Windows - versão 9.4, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA AMOSTRA

No período de março de 2012 a dezembro de 2013, foram identificados 49 pacientes com proposta de ressecção cirúrgica de MHCR que tinham realizado avaliação pré-operatória com exame de RM em nossa instituição. Desses, 12 pacientes foram excluídos da pesquisa, sendo que intervalo superior a 45 dias entre o exame de RM e a cirurgia foi o principal motivo de exclusão. Todos os motivos de exclusão estão listados na Figura 3.

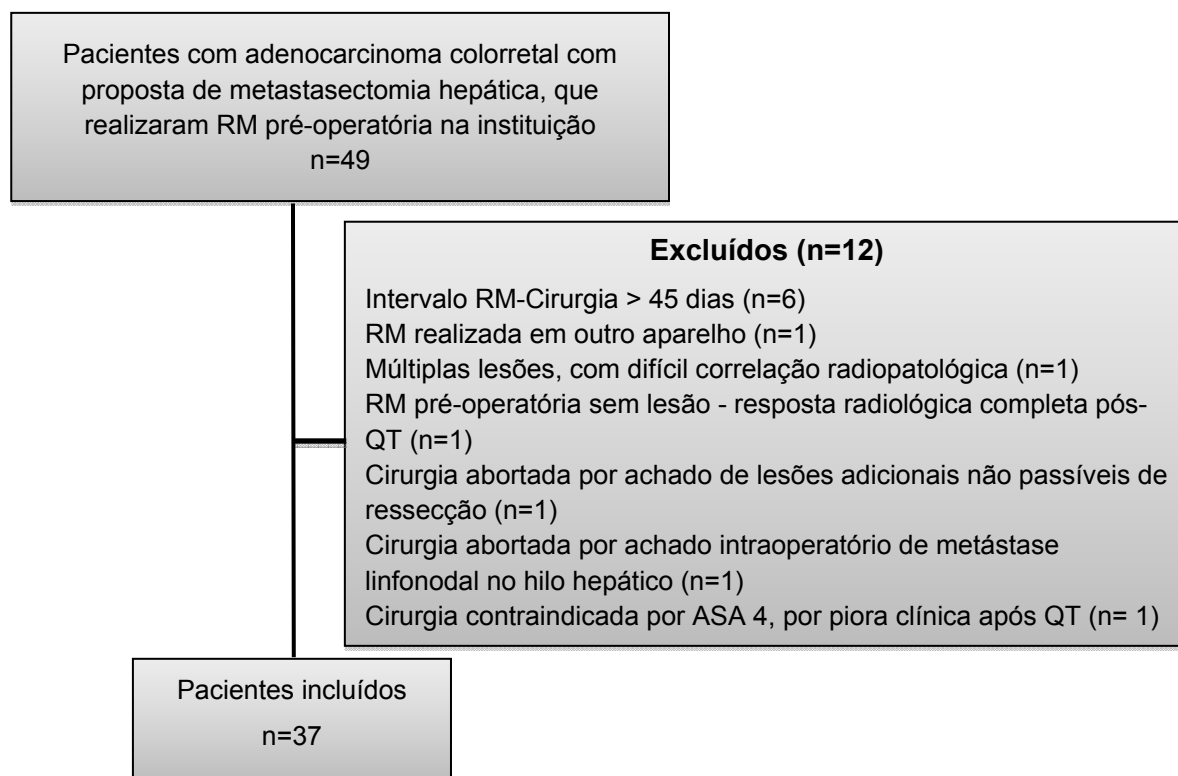


Figura 3 - Fluxograma de seleção dos pacientes

Trinta e sete pacientes foram incluídos no estudo, sendo 20 (54%) do sexo masculino. A idade dos pacientes variou de 32 a 78 anos, com média de 56 anos e mediana de 60 anos.

Apenas 5 pacientes não foram submetidos a quimioterapia pré-operatória (14%). Dentre os 32 pacientes submetidos a QT pré-operatória (86%), 13 realizaram esquemas convencionais (35%) e 24 realizaram esquema com associação de terapia alvo (65%). No grupo com terapia alvo, 14 foram tratados com Bevacizumab (38% da amostra) e 10 receberam Cetuximab (27% da amostra). A quantidade de ciclos de QT variou de 2 a 18, sendo que as maiores frequências observadas foram de 6 ciclos (35%; n=13), 8 ciclos (13%; n=5) e 4 ciclos (11%; n=4).

Os exames de RM pré-operatória datavam de 28 de fevereiro de 2012 a 31 de outubro de 2013. O intervalo médio entre o exame de RM e a cirurgia foi de 15 dias (mediana: 10 dias; variação: 0 – 43 dias). Apenas um paciente realizou um ciclo de QT no intervalo entre a RM e a cirurgia (3%). Nos demais pacientes, a RM foi realizada após o último ciclo de QT pré-operatória (97%).

A Tabela 1 apresenta as características da população estudada.

Tabela 1 - Características da População do Estudo (n=37)

Idade (anos)	60 (32-78) ^a
Sexo	
Masculino	20 (54) ^b
Feminino	17 (46) ^b
QT pré-operatória (n)	
Não	5 (14) ^b
Sim	32 (86) ^b
Terapia Alvo (n)	24 (65) ^b
Bevacizumab	14 (38) ^b
Cetuximab	10 (27) ^b
Número de Ciclos de QT	6 (0-18) ^a
QT no intervalo entre RM e Cirurgia (n)	
Não	36 (97) ^b
Sim	1 (3) ^b
Intervalo entre RM e Cirurgia (dias)	10 (0-43) ^a

^a Dado apresentado em mediana (variação)

^b Dado apresentado em número de casos (porcentagem de casos)

Legenda: n – número de pacientes. QT – quimioterapia. RM – Ressonância Magnética.

4.2 AVALIAÇÃO DAS METÁSTASES

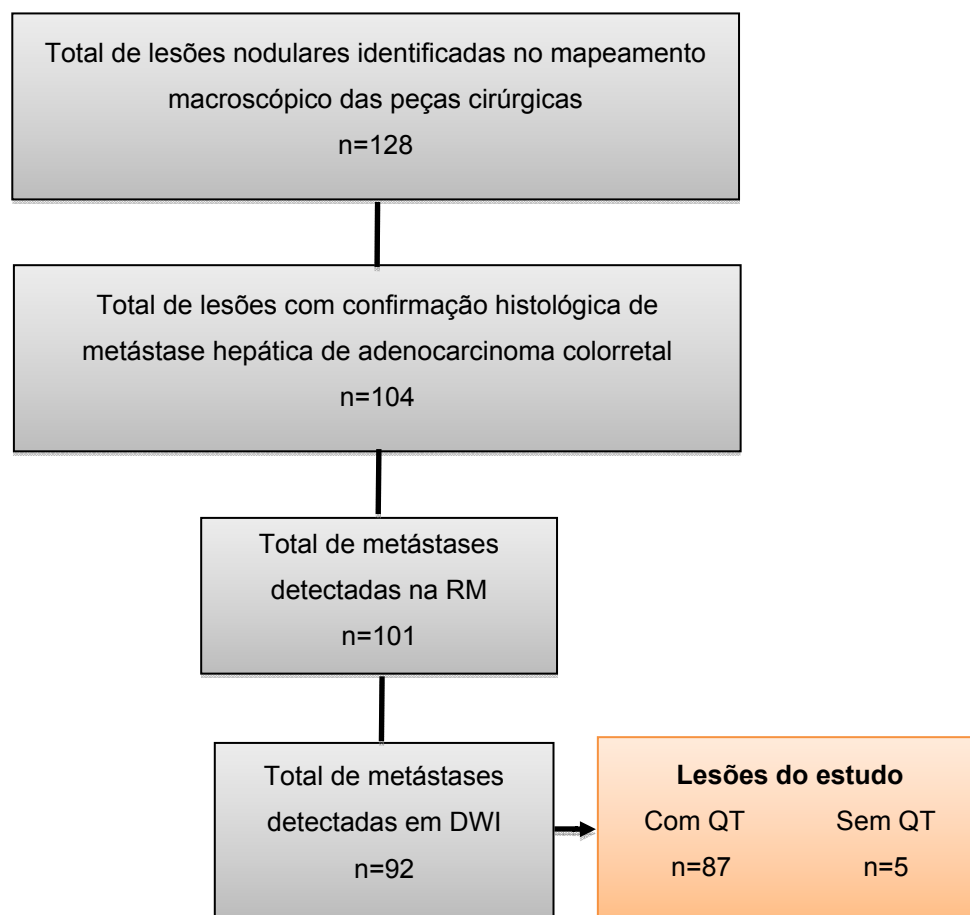
Cento e vinte e oito (128) lesões nodulares foram mapeadas na avaliação macroscópica da peça cirúrgica. Dessas, 104 tiveram diagnóstico confirmado de metástases de adenocarcinoma colorretal.

Dentre as 104 metástases, foi possível estabelecer correlação radiopatológica com 101 lesões detectadas na RM. Entretanto, apenas 92 lesões foram detectadas nas sequências DWI, sendo 91 detectadas em DWI b200 e 87 detectadas em DWI b600.

Apenas uma metástase foi detectada em cada um dos 5 pacientes que não foram submetidos a QT pré-operatória, totalizando 5 lesões sem QT.

Três metástases encontradas no mapeamento histológico não foram detectadas na RM, tinham tamanho variando entre 0,15 e 0,4 cm e estavam relacionadas a um único paciente.

O fluxograma de avaliação das lesões é apresentado na Figura 4.



Legenda: RM – Ressonância Magnética. DWI – *Diffusion Weighted Imaging* (RM ponderada em Difusão). QT – quimioterapia.

Figura 4 - Fluxograma de Avaliação das lesões

4.3 ANÁLISE DESCRITIVA DAS LESÕES NA AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA

4.3.1 Tamanho e Componentes lesionais

Os resultados de tamanho e porcentagem de neoplasia viável, necrose e fibrose são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Medidas de posição e dispersão dos achados histológicos

<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Máximo</i>
Tamanho AP (cm)	92	2,2	1,6	0,5	1,6	7,8
Neoplasia viável	92	45,0	23,7	0,0	50,0	100,0
Fibrose	92	26,6	21,7	0,0	20,0	100,0
Necrose	92	22,5	21,6	0,0	20,0	90,0

Legenda: AP – exame anatomopatológico

A Tabela 3 exibe a distribuição em frequência e porcentagem das variáveis categóricas quanto à presença de calcificação, lagos de muco e células inflamatórias nas metástases.

Tabela 3 - Distribuição em frequência e porcentagem das variáveis categóricas na análise histológica

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>Frequência</i>	<i>Porcentagem</i>
Calcificação	Não	65	71
	Sim	27	29
Lagos de Muco	Não	74	80
	Sim	18	20
Infiltrado Inflamatório	Não	50	54
	Sim	42	46

4.3.2 Grupos categóricos quanto à porcentagem de neoplasia viável

Na Tabela 4 é apresentada a distribuição dos grupos categóricos quanto à porcentagem de neoplasia viável.

Tabela 4 - Distribuição em frequência e porcentagem dos grupos categóricos quanto à porcentagem de neoplasia viável

<i>Grupos</i>	<i>Categoria</i>	<i>Frequência</i>	<i>Porcentagem</i>
Neoplasia viável em todas as lesões (n=92)	< 50%	43	47
	≥ 50%	49	53
Resposta Patológica pós-QT (n=87)	Grupo 1	1	1
	Grupo 2	40	46
	Grupo 3	46	53
Resposta global pós-QT (n=87)	Respondedores	41	47
	Não-respondedores	46	53

Legenda: QT – quimioterapia. Grupo 1: resposta patológica completa (ausência de células tumorais viáveis). Grupo 2: resposta patológica maior (menos de 50% de células tumorais viáveis). Grupo 3: resposta patológica menor (50% ou mais de células tumorais viáveis).

Foi observada resposta patológica completa (grupo 1) em 3 lesões do total de 104 metástases, porém apenas 1 delas foi vista na Difusão. Esta metástase era composta por 100% de fibrose.

4.4 ANÁLISE DESCRITIVA DAS LESÕES NA DIFUSÃO

Das 92 metástases detectadas em DWI, 91 foram detectadas em DWI b200 e 87 em DWI b600. O número de metástases detectadas na DWI variou de 1 a 8 por paciente, com média de 3,1 e mediana de 2.

A maior lesão mediu 9 cm. Dezesete lesões tinham tamanho inferior a 1 cm (18,5%), variando entre 0,7 e 0,9 cm. Dessas, todas foram detectadas em DWI b200 e 15 em DWI b600, conforme visto na Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição das lesões na análise da DWI conforme o tamanho

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>Frequência</i>	<i>Porcentagem</i>
DWI b200 (n=91)	< 1 cm	17	19
	≥ 1 cm	74	81
DWI b600 (n=87)	< 1 cm	15	17
	≥ 1 cm	72	83

Legenda: DWI – *Diffusion Weighted Imaging* (RM ponderada em Difusão).

Os valores de ADC_b200 e ADC_b600 obtidos através do ROI da lesão inteira e do ROI_50% da área da lesão, bem como o tamanho medido na RM, são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Medidas de posição e dispersão dos achados da RM

<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Máximo</i>
Tamanho RM (cm)	92	2,31	1,60	0,70	1,90	9,00
ADC b200_medida 1	91	1,62	0,50	0,54	1,60	3,73
ADC b200_medida 2	91	1,59	0,52	0,52	1,55	3,70
ADC b200_média	91	1,60	0,50	0,53	1,26	3,71
ADC b200_ROI50%	74	1,35	0,53	0,10	1,35	3,44
ADC b600_medida 1	87	1,35	0,38	0,70	1,30	2,67
ADC b600_medida 2	87	1,31	0,37	0,58	1,27	2,69
ADC b600_média	87	1,33	0,37	0,67	1,30	2,67
ADC b600_ROI50%	72	1,20	0,38	0,52	1,19	2,55

Valor de ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Legenda: RM – Ressonância Magnética. ADC – *Apparent Diffusion Coefficient* (Coeficiente Aparente de Difusão). ROI – Region of Interest (Região de interesse).

4.5 CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS

4.5.1 Tamanho RM x Tamanho AP

Observou-se alta concordância entre o tamanho da lesão obtido pela RM e o tamanho da metástase encontrado na avaliação anatomopatológica (AP), como mostrado pelo gráfico de dispersão (Figura 5), com pontos distribuídos ao longo de uma reta. Nota-se ainda coeficiente de concordância intraclass (ICC) bem próximo a 1 com p-valor $<0,001$.

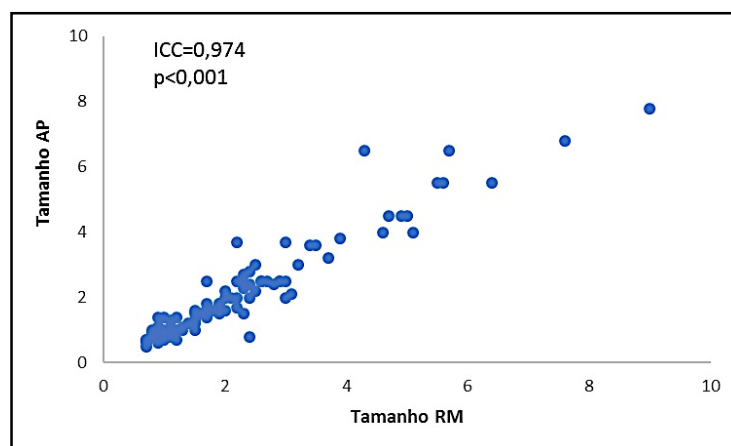


Figura 5 - Concordância no tamanho da metástase na RM e AP

4.5.2 Valores de ADC: Medida 1 x Medida 2 x ROI_50%

Foi observada alta concordância entre as medidas 1 e 2 do ADC tanto em b200 quanto em b600, como mostram as Figuras 6 e 7.

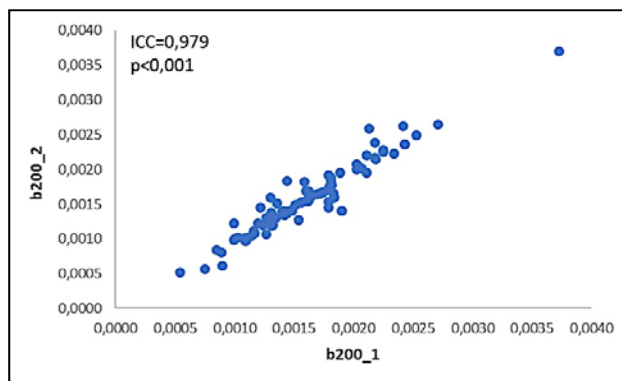


Figura 6 - Concordância entre a primeira e a segunda medida do ADC b200

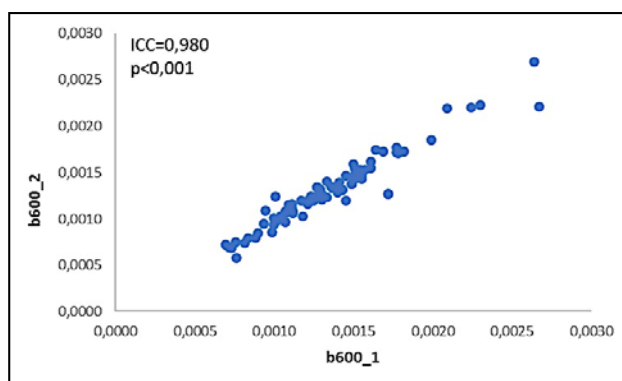


Figura 7 - Concordância entre a primeira e a segunda medida do ADC b600

Também foi observada alta correlação linear entre a média das duas medidas do ADC na lesão inteira e os valores de ADC com ROI em 50% da área da lesão, como mostram as Figuras 8 e 9. Na Figura 8 nota-se um ponto discrepante dos demais, porém ele não influenciou significativamente essa análise.

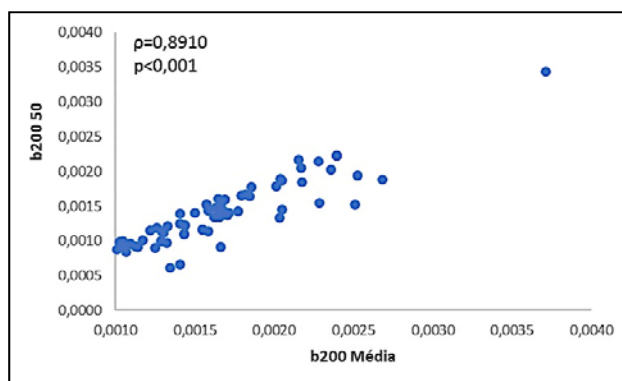


Figura 8 - Correlação entre a média do ADC b200 e ROI_50% em b200

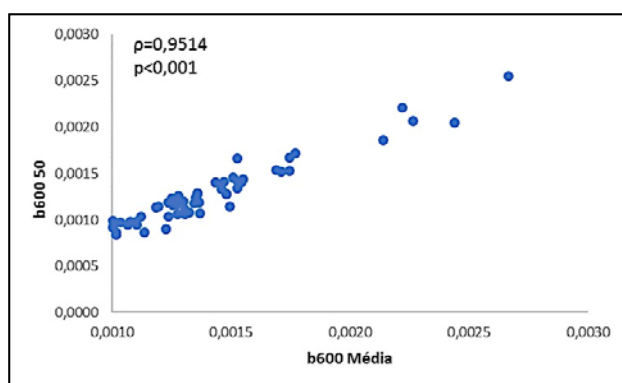


Figura 9 - Correlação entre a média do ADC b600 e ROI_50% em b600

4.5.3 ADC x Tamanho

Quando verificados os valores de ADC em relação ao tamanho das lesões medido na RM, percebemos que todos os coeficientes de Spearman (ρ) estão próximos de zero com p-valores maiores que 0,05 e, portanto, conclui-se que não houve correlação linear entre o tamanho das lesões e os valores de ADC (Tabela 7).

Tabela 7 - Correlação de Spearman entre o tamanho da lesão e os valores de ADC

	ADC b200				ADC b600				
	b200_1	b200_2	b200_média	b200_50%	b600_1	b600_2	b600_média	b600_50%	
Tamanho	-0,04	-0,05	-0,06	0,07	-0,07	-0,02	-0,04	0,03	p
RM	0,69	0,65	0,55	0,53	0,52	0,82	0,70	0,81	p-valor
	91	91	91	74	87	87	87	72	n

Valor de ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Legenda: RM – Ressonância Magnética. ADC – *Apparent Diffusion Coefficient* (Coeficiente Aparente de Difusão).

Quando utilizados dois grupos de tamanho, separados por valor próximo da mediana, notamos que os valores de ADC não diferiram significativamente entre as lesões menores que 2 cm e as lesões com 2 cm ou mais, pelo teste de Mann-Whitney, como mostra a Tabela 8.

Tabela 8 - Comparação dos valores de ADC entre lesões maiores e menores que 2 cm

Tamanho	Variável	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
<2 cm	b200_média	46	1,66	2,28	0,53	1,50	3,71	0,21
	b200_ROI50%	29	1,39	0,69	0,10	1,37	3,44	0,84
	b600_média	42	1,36	0,40	0,67	1,37	2,67	0,42
	b600_ROI50%	27	1,22	0,44	0,52	1,19	2,55	0,75
≥2 cm	b200_média	45	1,55	2,15	0,66	1,40	2,68	
	b200_ROI50%	45	1,33	0,39	0,27	1,33	2,17	
	b600_média	45	1,30	0,34	0,71	1,28	2,27	
	b600_ROI50%	45	1,19	0,34	0,65	1,16	2,21	

Valor de ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

4.5.4 ADC x Características histológicas

Foi observada correlação negativa significativa fraca entre as medidas de ADC com ROI em 50% da área das lesões em b200 e a porcentagem de neoplasia viável (Tabela 9).

Tabela 9 - Correlação de Spearman entre os valores de ADC b200 e as características histológicas

<i>Variáveis</i>	<i>b200_1</i>	<i>b200_2</i>	<i>b200_média</i>	<i>b200_ROI50%</i>	
Neoplasia Viável	-0,14	-0,13	-0,13	-0,30	ρ
	0,17	0,22	0,21	0,009	p-valor
	91	91	91	74	n
Fibrose	0,04	0,02	0,02	0,05	ρ
	0,68	0,85	0,85	0,66	p-valor
	91	91	91	74	n
Necrose	-0,11	-0,10	-0,11	-0,02	ρ
	0,28	0,31	0,28	0,86	p-valor
	91	91	91	74	n

A mesma correlação negativa foi observada entre todos os valores de ADC em b600 e a porcentagem de neoplasia viável (Tabela 10).

Tabela 10 - Correlação de Spearman entre os valores de ADC b600 e as características histológicas

<i>Variáveis</i>	<i>b600_1</i>	<i>b600_2</i>	<i>b600_média</i>	<i>b600_ROI50%</i>	
Neoplasia Viável	-0,31	-0,28	-0,30	-0,29	ρ
	0,003	0,008	0,004	0,01	p-valor
	87	87	87	72	n
Fibrose	0,08	0,03	0,06	0,07	ρ
	0,47	0,80	0,58	0,53	p-valor
	87	87	87	72	n
Necrose	-0,07	-0,03	-0,05	-0,11	ρ
	0,46	0,76	0,61	0,35	p-valor
	87	87	87	72	n

A seguir, são apresentados gráficos de dispersão que também demonstram a correlação entre todos os valores de ADC em b600 e a porcentagem de neoplasia viável (Figura 10), além de mesma correlação com os valores de ADC b200_ROI50% (Figura 11).

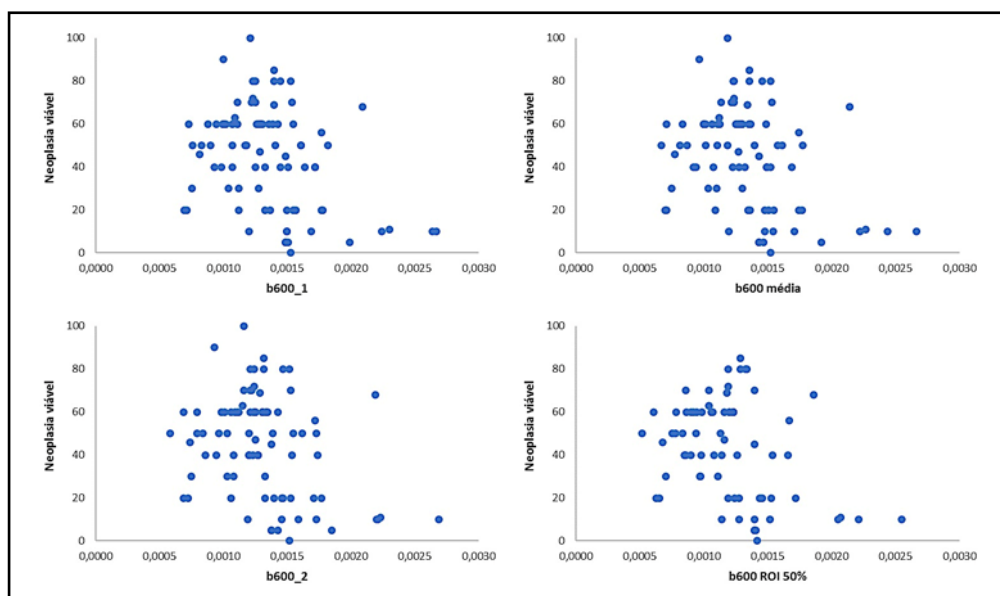


Figura 10 - Gráfico de dispersão dos valores de ADC em b600, por neoplasia viável

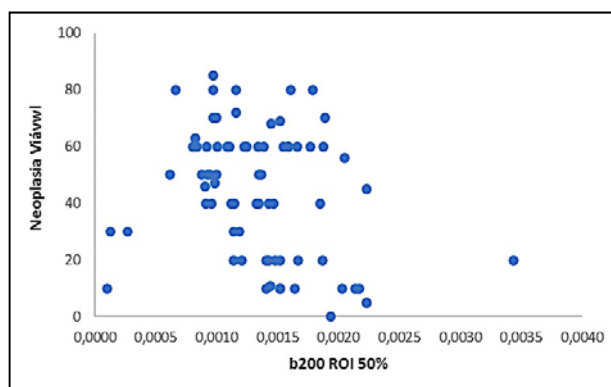


Figura 11 - Gráfico de dispersão do ADC em b200_ROI 50%, por neoplasia viável

Há, portanto, indicativa de que quanto maior a porcentagem de neoplasia viável menor o valor de ADC ou quanto menor a porcentagem de neoplasia viável maior o valor de ADC, como mostrado nas figuras a seguir com duas lesões estudadas (Figuras 12 e 13).

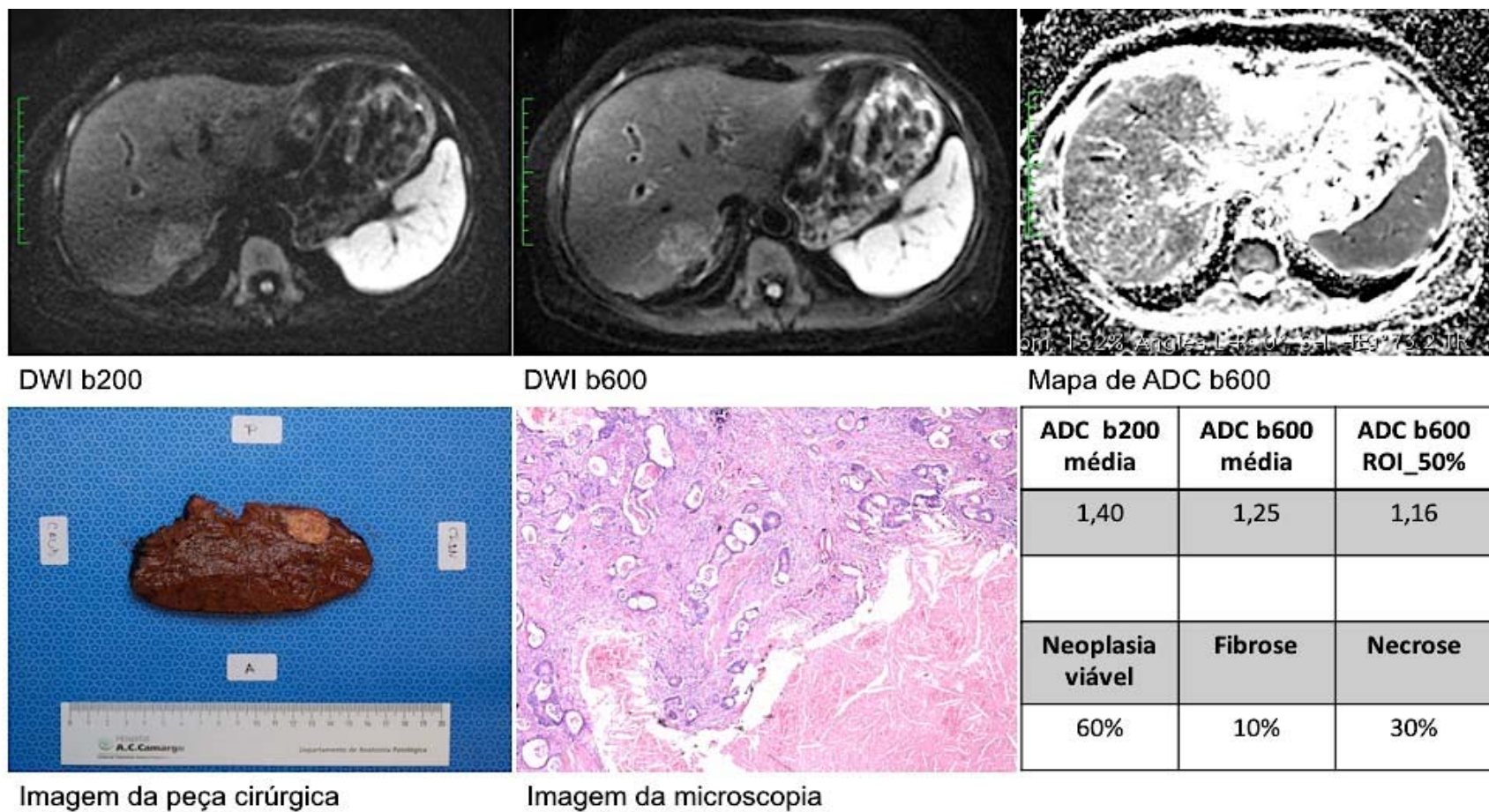
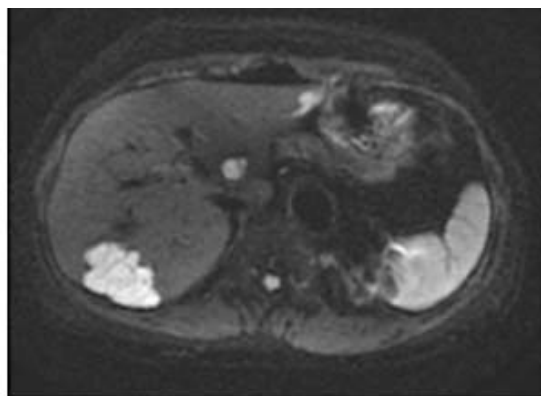
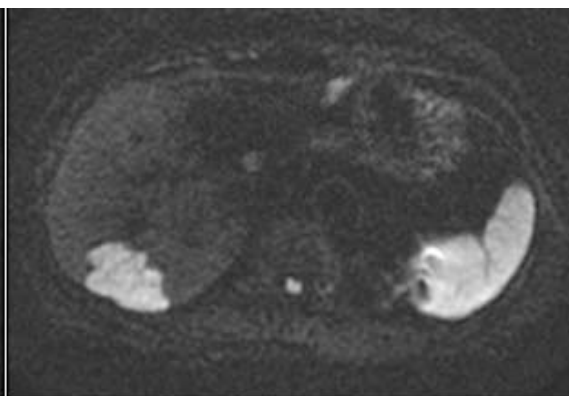


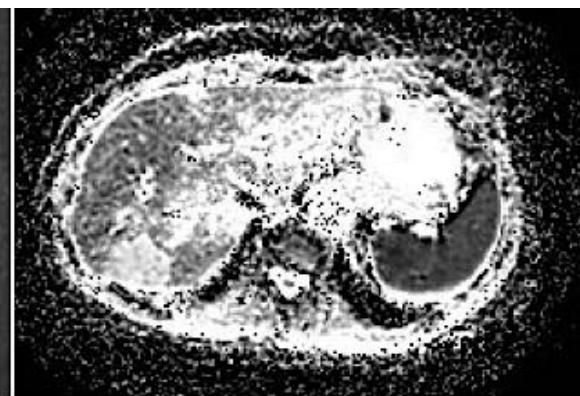
Figura 12 - Lesão composta predominantemente por neoplasia viável, exibindo valores baixos de ADC.



DWI b200



DWI b600



Mapa de ADC b600



Fase portal do estudo dinâmico

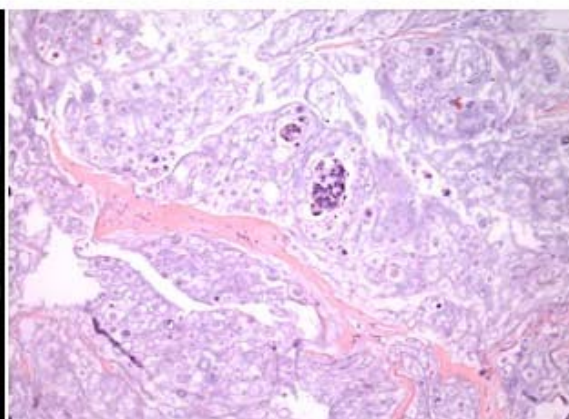


Imagem da microscopia

ADC b200 média	ADC b600 média	ADC b600 ROI_50%
2,22	2,17	2,15

Neoplasia viável	Fibrose	Necrose	Lagos de muco
10%	10%	40%	40%

Figura 13 - Lesão com baixa porcentagem de neoplasia viável, exibindo valores altos de ADC.

A Tabela 11 mostra a comparação dos valores de ADC entre lesões com e sem lagos de muco, pelo teste de Mann-Whitney. Para todas as medidas de ADC em DWI b600 foi observada uma tendência de valores médios de ADC mais altos nas lesões com lagos de muco em relação às lesões sem lagos de muco. Entretanto, somente encontramos significância estatística para os valores de ADC b600_medida 1 (p-valor = 0,02).

Tabela 11 - Comparação dos valores de ADC entre lesões com e sem lagos de muco

<i>Lagos de muco</i>	<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor</i>
Não	b200_média	74	1,61	0,52	0,53	1,60	3,72	0,65
	b200_50%	60	1,33	0,54	0,10	1,35	3,44	0,61
	b600_1	69	1,29	0,31	0,70	1,29	2,09	0,02
	b600_2	69	1,26	0,29	0,58	1,25	2,19	0,09
	b600_média	69	1,27	0,30	0,67	1,28	2,14	0,05
	b600_50%	57	1,14	0,29	0,52	1,16	1,86	0,15
Sim	b200_média	17	1,62	0,45	1,01	1,59	2,36	
	b200_50%	14	1,44	0,45	0,84	1,41	2,17	
	b600_1	18	1,59	0,54	0,73	1,47	2,67	
	b600_2	18	1,51	0,53	0,69	1,39	2,69	
	b600_média	18	1,55	0,53	0,71	1,42	2,67	
	b600_50%	15	1,41	0,57	0,61	1,26	2,55	

Valor de ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Apesar deste achado ser consistente com conceitos previamente estabelecidos na literatura, a não reprodutibilidade desta correlação com a segunda medida do ADC b600, nem com a média entre as duas medidas, limita a interpretação e valorização desse resultado. Análise microscópica adicional das lesões com lagos de muco, quanto ao tipo de muco e sua

viscosidade, ou a avaliação de um número maior de lesões poderiam garantir um melhor estudo dessa correlação.

As Tabelas 12 e 13 mostram que os valores de ADC não diferem significativamente entre as lesões quanto à presença de calcificação ou infiltrado inflamatório, respectivamente (teste de Mann-Whitney).

Tabela 12 - Comparação dos valores de ADC pela presença de calcificação

Calcificação	Variável	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p- valor
Não	b200_média	65	1,56	0,44	0,53	1,58	2,53	0,30
	b200_50%	50	1,30	0,46	0,10	1,34	2,23	0,33
	b600_média	59	1,32	0,41	0,67	1,26	2,67	0,17
	b600_50%	47	1,19	0,42	0,52	1,16	2,55	0,28
Sim	b200_média	26	1,74	0,62	0,76	1,64	3,72	
	b200_50%	24	1,46	0,64	0,13	1,39	3,44	
	b600_média	27	1,36	0,29	0,71	1,37	2,14	
	b600_50%	25	1,23	0,29	0,65	1,23	1,86	

Valor de ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Tabela 13 - Comparação dos valores de ADC pela presença de infiltrado inflamatório

Inf. Inflam.	Variável	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Não	b200_média	49	1,59	0,51	0,53	1,59	2,68	0,83
	b200_50%	39	1,26	0,53	0,10	1,14	2,23	0,13
	b600_média	47	1,33	0,38	0,71	1,30	2,67	0,78
	b600_50%	38	1,19	0,40	0,61	1,14	2,55	0,45
Sim	b200_média	42	1,64	0,51	0,85	1,61	3,72	
	b200_50%	35	1,46	0,51	0,62	1,44	3,44	
	b600_média	40	1,33	0,37	0,67	1,33	2,27	
	b600_50%	34	1,21	0,35	0,52	1,21	2,07	

Valor de ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

4.5.5 ADC x Regimes de QT

A Tabela 14 mostra que os valores de ADC não diferem significativamente entre as categorias de uso de quimioterapia pré-operatória (teste de Mann-Whitney).

Tabela 14 - Comparação dos valores de ADC entre lesões com e sem quimioterapia

QT	Variável	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Não	b200_média	5	1,41	0,32	1,03	1,55	1,69	0,38
	b200_50%	5	1,24	0,30	0,96	1,16	1,59	0,66
	b600_média	5	1,21	0,16	0,94	1,24	1,36	0,35
	b600_50%	5	1,14	0,16	0,86	1,19	1,29	0,83
Sim	b200_média	86	1,62	0,51	0,53	1,60	3,72	
	b200_50%	69	1,36	0,54	0,10	1,35	3,44	
	b600_média	82	1,34	0,38	0,67	1,31	2,67	
	b600_50%	67	1,20	0,39	0,52	1,18	2,55	

Valor de ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Legenda: QT – quimioterapia. ADC – *Apparent Diffusion Coefficient* (Coeficiente Aparente de Difusão).

Em contrapartida, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os valores de ADC em b600_ROI50% e o uso de terapia alvo com anticorpo (p-valor = 0,0102; teste de Mann-Whitney). As lesões com QT com anticorpo apresentaram maiores valores de ADC em b600_ROI50% (tabela 15). Este resultado é também apresentado em gráfico Boxplot na Figura 14.

Tabela 15 - Comparação dos valores de ADC entre lesões com e sem QT com anticorpo

QT com Anticorpo	Variável	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Não	b200_média	23	1,50	0,35	0,84	1,45	2,25	0,28
	b200_50%	14	1,24	0,37	0,80	1,20	1,89	0,25
	b600_média	22	1,24	0,30	0,70	1,25	1,78	0,28
	b600_50%	14	0,98	0,24	0,61	0,97	1,40	0,01
Sim	b200_média	63	1,67	0,56	0,53	1,63	3,72	
	b200_50%	55	1,39	0,57	0,10	1,41	3,44	
	b600_média	60	1,38	0,40	0,67	1,35	2,67	
	b600_50%	53	1,26	0,40	0,52	1,23	2,55	

Valor de ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Legenda: QT – quimioterapia. ADC – *Apparent Diffusion Coefficient* (Coeficiente Aparente de Difusão).

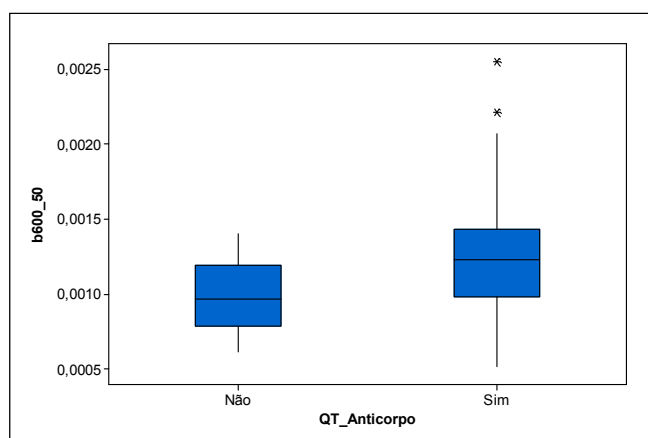


Figura 14 - Boxplot do ADC em b600_ROI 50%, por quimioterapia com anticorpo

Os valores de ADC com ROI_50% em DWI b600 também apresentaram correlação positiva significativa fraca com o número de ciclos de QT, indicando que quanto maior o número de ciclos, maiores os valores de ADC (Tabela 16, Figura 15).

Tabela 16 - Correlação de Spearman entre os valores de ADC e número de ciclos de QT

	<i>b200_1</i>	<i>b200_2</i>	<i>b200_média</i>	<i>b200_ROI50%</i>	
Ciclos QT	-0,03	-0,02	-0,04	0,08	ρ
	0,79	0,85	0,70	0,52	p-valor
	86	86	86	69	n
	<i>b600_1</i>	<i>b600_2</i>	<i>b600_média</i>	<i>b600_ROI50%</i>	
Ciclos QT	0,12	0,24	0,19	0,27	ρ
	0,27	0,03	0,08	0,02	p-valor
	82	82	82	67	n

Legenda: ADC – *Apparent Diffusion Coefficient* (Coeficiente Aparente de Difusão). QT – quimioterapia.

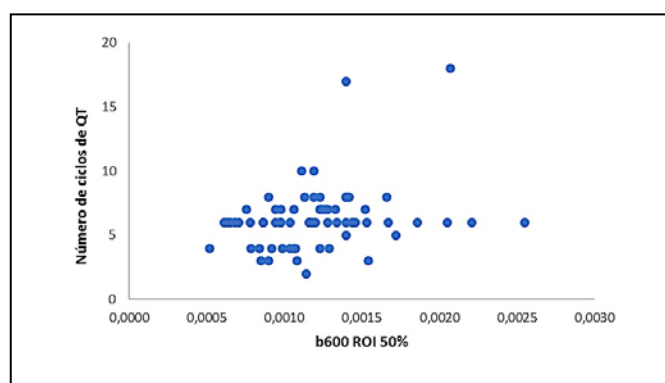


Figura 15 - Gráfico de dispersão do ADC em b600_ROI 50%, por ciclos de QT

4.5.6 ADC x Grupos categóricos de neoplasia viável

Utilizando o teste de Mann-Whitney, foi realizada comparação entre os valores de ADC e os grupos categóricos de neoplasia viável (<50% vs ≥50%). Os resultados são apresentados na Tabela 17.

Foram observados valores de ADC significativamente maiores para o grupo com menos de 50% de neoplasia viável nas lesões em todos os valores obtidos em DWI b600 (b600_1, b600_2, b600_média e

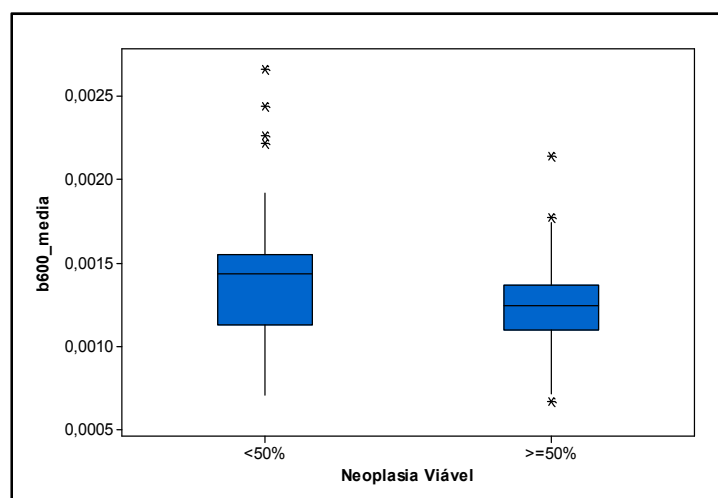
b600_ROI50%), sendo optado por apresentar na Tabela 17 e em gráficos Boxplot (Figura 16) apenas os valores de b600_média e b600_ROI50% pela associação consistente que temos observado para essas grandezas.

Tabela 17 - Comparação dos valores de ADC entre lesões com neoplasia viável menor e maior ou igual a 50% (Mann-Whitney)

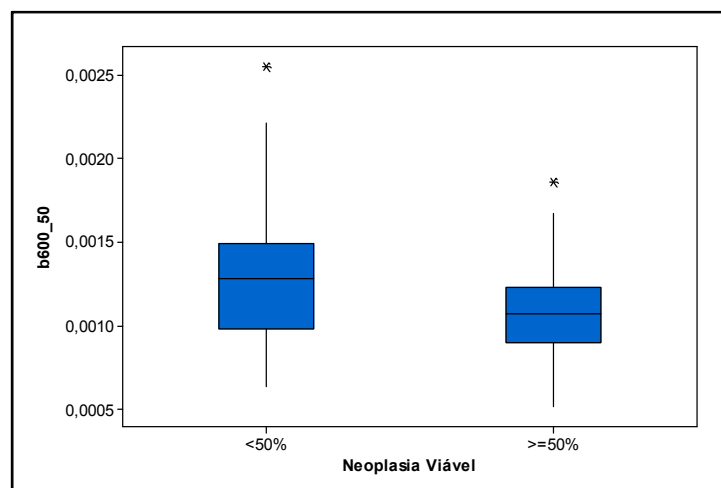
<i>Categoria Neopl.viável</i>	<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor</i>
< 50%	b600_média	40	1,43	0,44	0,70	1,44	2,67	0,02
	b600_ROI50%	37	1,30	0,43	0,63	1,28	2,55	0,01
≥ 50%	b600_média	47	1,25	0,28	0,67	1,24	2,14	
	b600_ROI50%	35	1,09	0,27	0,52	1,07	1,86	

Valor de ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Legenda: ADC – *Apparent Diffusion Coefficient* (Coeficiente Aparente de Difusão).



Boxplot de b600_média por categoria de neoplasia viável



Boxplot de b600_ROI50% por categoria de neoplasia viável

Figura 16 - Gráficos Boxplot dos valores de ADC b600, por categoria de neoplasia viável

Foi encontrado resultado semelhante entre os grupos de resposta global à QT, observando que os valores de ADC b600 são significativamente maiores para o grupo de respondedores (A), como mostra a Tabela 18.

Tabela 18 - Comparação dos valores de ADC entre lesões dos grupos de respondedores ou não-respondedores (Mann-Whitney)

<i>Categoria Resposta QT</i>	<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor</i>
A	b600_média	38	1,45	0,45	0,70	1,45	2,67	0,01
	b600_ROI50%	35	1,32	0,44	0,63	1,28	2,55	0,007
B	b600_média	44	1,24	0,29	0,67	1,24	2,14	
	b600_ROI50%	32	1,08	0,28	0,52	1,06	1,86	

ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Legenda: ADC – *Apparent Diffusion Coefficient* (Coeficiente Aparente de Difusão). QT – quimioterapia.

Não foi possível realizar avaliação entre os grupos de resposta patológica segundo BLAZER et al. (2008) pois apenas uma lesão da amostra foi classificada com resposta patológica completa.

4.5.7 Valor de ADC para predição de maior porcentagem de neoplasia viável

A partir dos resultados obtidos, demonstrando correlação significativa entre os valores de ADC b600 e a porcentagem de neoplasia viável nas metástases, partimos para uma análise final em busca de um ponto de corte no valor de ADC para predizer porcentagem de neoplasia viável $\geq 50\%$. A seguir são apresentadas a tabela com os dados-base (Tabela 19) e as curvas ROC (Figura 17).

Tabela 19 - Área sob a curva para avaliar a sensibilidade e especificidade do ADC para predizer neoplasia viável $\geq 50\%$

<i>Variável</i>	<i>Área sob a curva</i>	<i>Erro Padrão</i>	<i>p-valor</i>	<i>IC_{95%} para área sob a curva</i>	<i>Ponto de corte</i>	<i>Sensibilidade (IC_{95%})</i>	<i>Especificidade (IC_{95%})</i>	<i>Razão de Verossimilhança</i>
b600_média	0,64	0,06	0,02	0,51-0,76	1,42	80,4 (72,0-88,8)	55,0 (44,5-65,5)	+:1,79 -:0,36
b600_ROI50%	0,66	0,06	0,01	0,53-0,79	1,37	91,4 (85,0-97,9)	45,9 (34,4-57,4)	+:1,69 -:0,19

ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Legenda: ADC – *Apparent Diffusion Coefficient* (Coeficiente Aparente de Difusão).

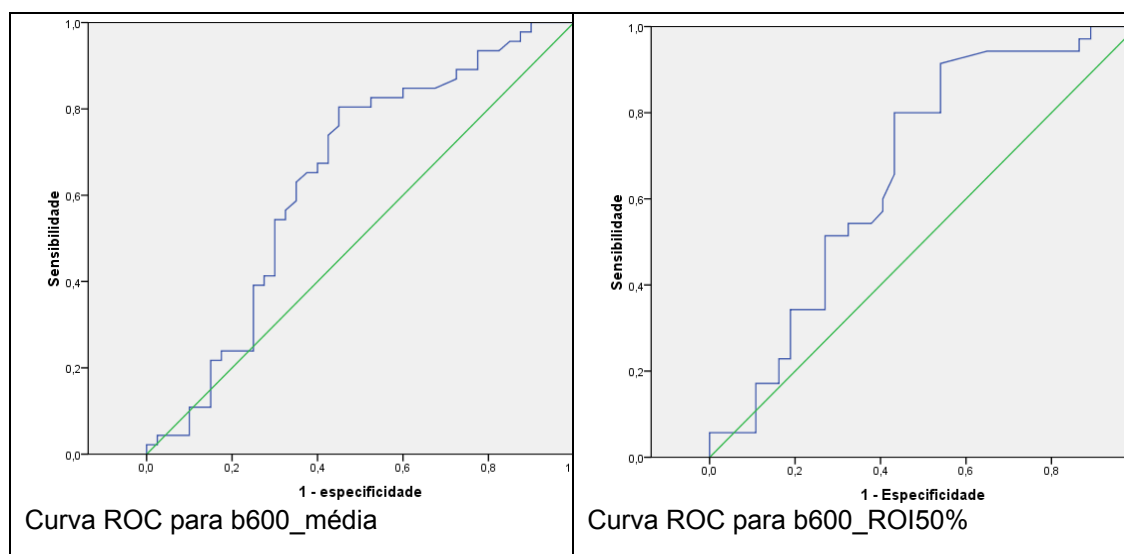


Figura 17 - Curvas ROC para os valores de ADC em b600_média e b600_ROI50% na predição de neoplasia viável $\geq 50\%$

Considerando o ADC b600_média, observamos predição de neoplasia viável $\geq 50\%$ com o seguinte valor de corte:

- $ADC \leq 1,42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$: sensibilidade de 80,4% e especificidade de 55%. A razão de verossimilhança positiva mostra que a chance de neoplasia viável $\geq 50\%$ em valores de $ADC \leq 1,42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ é 1,79 (ou 79%) maior que em valores de $ADC > 1,42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Já o valor da razão de verossimilhança negativa mostra que a chance de neoplasia viável $< 50\%$ em valores de $ADC \leq 1,42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ é 0,36 (ou 2,72 menor) que em valores de $ADC > 1,42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Similarmente, considerando o ADC b600_ROI50%, encontramos como melhor valor de corte:

- $ADC \leq 1,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, com sensibilidade de 91,4% e especificidade de 45,9%. A razão de verossimilhança positiva mostra que a

chance de neoplasia viável $\geq 50\%$ em valores de $ADC \leq 1,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ é 1,69 (ou 69%) maior que em valores de $ADC > 1,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Já o valor da razão de verossimilhança negativa mostra que a chance de neoplasia viável $< 50\%$ em valores de $ADC \leq 1,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ é 0,19 (ou 5,26 menor) que em valores de $ADC > 1,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

4.5.8 Características histológicas x Tamanho

Foi realizada análise (correlação de Spearman) entre o tamanho das lesões no AP e a porcentagem dos componentes lesionais. A Tabela 20 mostra correlação positiva significativa fraca entre o tamanho da lesão e a porcentagem de necrose, e correlação negativa significativa fraca entre o tamanho da lesão e a porcentagem de fibrose, podendo-se inferir que quanto maior a lesão, maior era a porcentagem de necrose e menor era a porcentagem de fibrose.

Tabela 20 - Correlação de Spearman da porcentagem de neoplasia viável, fibrose e necrose com tamanho das lesões no AP

	<i>Tamanho</i>	
Neoplasia viável	0,11	ρ
	0,27	p-valor
	92	n
Fibrose	-0,25	ρ
	0,01	p-valor
	92	n
Necrose	0,31	ρ
	0,002	p-valor
	92	n

Legenda: AP – exame anatomopatológico.

Esses resultados são também apresentados nos gráficos de dispersão da Figura 18.

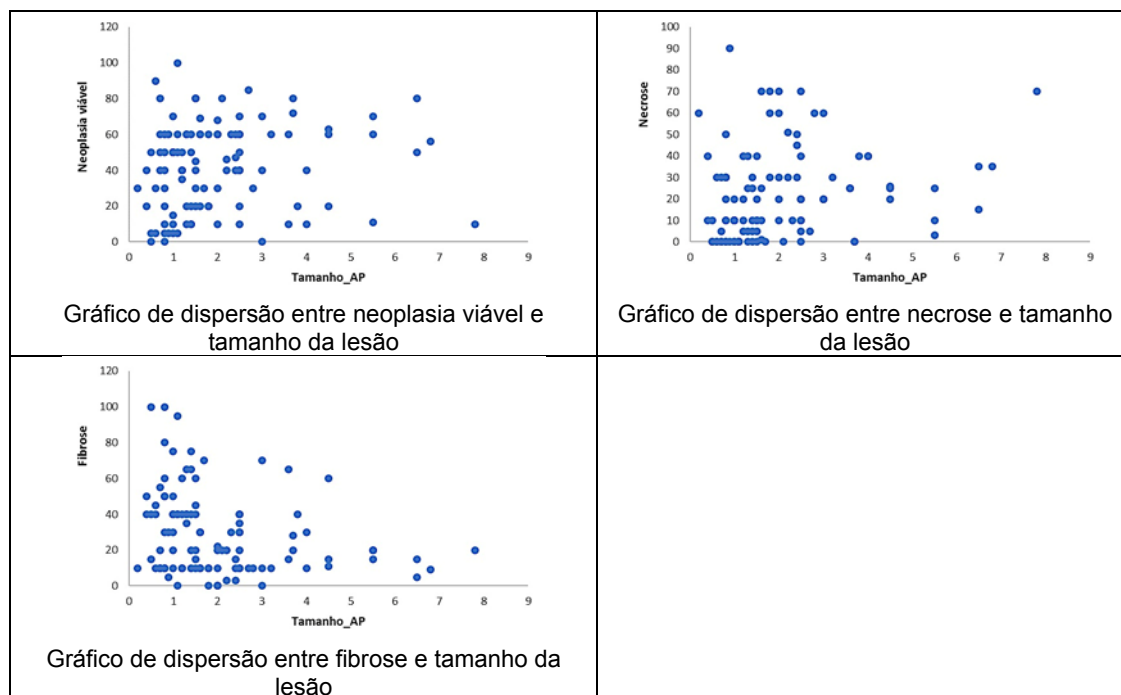


Figura 18 - Gráficos de dispersão a partir da correlação de Spearman da porcentagem de neoplasia viável, fibrose e necrose com tamanho das lesões

4.5.9 Características histológicas x Regimes de QT

Quando realizada comparação entre as lesões de pacientes submetidos a QT e dos pacientes não submetidos a QT, não encontramos diferença estatisticamente significativa quanto à porcentagem de neoplasia viável, fibrose e necrose. Também não foi observada diferença entre as lesões de pacientes submetidos a quimioterapia com e sem terapia alvo com anticorpo considerando a porcentagem de fibrose e necrose. Entretanto, observou-se diferença estatisticamente significativa em relação à porcentagem de neoplasia viável e o uso de QT com anticorpo, de modo que lesões tratadas com terapia alvo com anticorpo apresentaram menor porcentagem de neoplasia viável (p -valor = 0,02). Esses dados foram analisados pelo teste de Mann-Whitney e são apresentados nas Tabelas 21 e 22 e na Figura 19.

Tabela 21 - Comparação de porcentagem de neoplasia viável, fibrose e necrose entre as lesões com e sem QT

<i>QT</i>	<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor</i>
Não	Neopl. viável	5	54,0	29,6	10,0	60,0	80,0	0,38
	Fibrose	5	20,0	0,0	20,0	20,0	20,0	1,0
	Necrose	5	24,0	28,8	0,0	20,0	70,0	0,86
Sim	Neopl. viável	87	44,5	23,3	0,0	50,0	100,0	
	Fibrose	87	26,9	22,2	0,0	20,0	100,0	
	Necrose	87	22,3	21,2	0,0	20,0	90,0	

Legenda: QT – quimioterapia.

Tabela 22 - Comparação de porcentagem de neoplasia viável, fibrose e necrose entre as lesões com QT com e sem anticorpo

QT com Anticorpo	Variável	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Não	Neopl. viável	23	53,5	12,4	20,0	60,0	72,0	0,02
	Fibrose	23	24,0	15,6	10,0	20,0	55,0	0,75
	Necrose	23	18,2	16,3	0,0	10,0	70,0	0,52
Sim	Neopl. viável	64	41,2	25,4	0,0	40,0	100,0	
	Fibrose	64	28,0	24,2	0,0	20,0	100,0	
	Necrose	64	23,8	22,7	0,0	20,0	90,0	

Legenda: QT – quimioterapia.

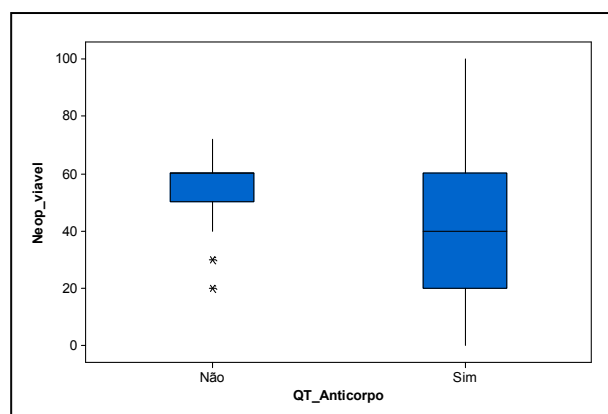


Figura 19 - Boxplot da porcentagem de neoplasia viável por QT com e sem anticorpo

Quanto ao número de ciclos de QT, foi observada correlação negativa significativa fraca com a porcentagem de neoplasia viável, sinalizando que quanto mais ciclos de QT, menor a porcentagem de células neoplásicas viáveis (Tabela 23, Figura 20). Verificou-se também correlação positiva fraca entre o número de ciclos de QT e a porcentagem de necrose, indicando que quanto maior o número de ciclos de QT, maior a porcentagem de necrose.

Tabela 23 - Correlação de Spearman da porcentagem de neoplasia viável, fibrose e necrose com número de ciclos de QT

	<i>Ciclos de QT</i>	
Neoplasia viável	-0,28	ρ
	0,008	p-valor
	87	n
Fibrose	-0,13	ρ
	0,22	p-valor
	87	n
Necrose	0,33	ρ
	0,001	p-valor
	87	n

Legenda: QT – quimioterapia.

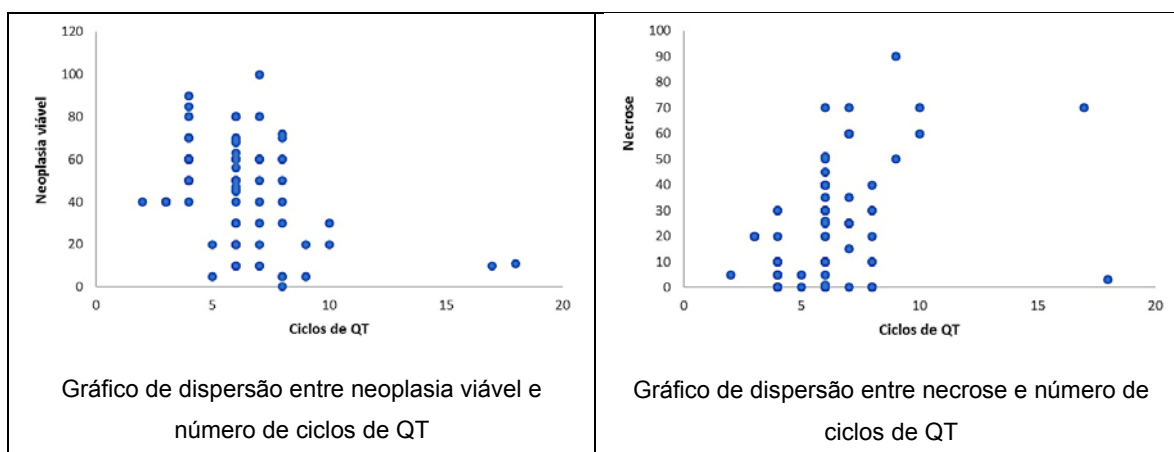


Figura 20 - Gráficos de dispersão a partir da correlação de Spearman da porcentagem de neoplasia viável e necrose com número de ciclos de QT

4.5.10 Grupos categóricos de neoplasia viável x QT

Através do teste de Mann-Whitney, foi realizada comparação entre o número de ciclos de QT e os grupos categóricos de neoplasia viável (< 50% vs $\geq$ 50%). Os resultados são apresentados na Tabela 24.

Tabela 24 - Comparação do número de ciclos de QT entre lesões com neoplasia viável menor e maior ou igual a 50% (Mann-Whitney)

<i>Categoria</i> <i>Neopl.viável</i>	<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio</i> <i>Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor</i>
< 50%	Ciclos QT	41	6,7	3,05	2,0	6,0	18,0	0,04
≥ 50%	Ciclos QT	46	5,6	1,39	4,0	6,0	8,0	

Legenda: QT – quimioterapia.

Nota-se que o número de ciclos de quimioterapia foi significativamente maior no grupo com menos de 50% de neoplasia viável, reforçando o resultado de que quanto mais ciclos de QT, menor é a porcentagem de células neoplásicas viáveis nas metástases. Esses resultados são exibidos em gráfico Boxplot a seguir (Figura 21).

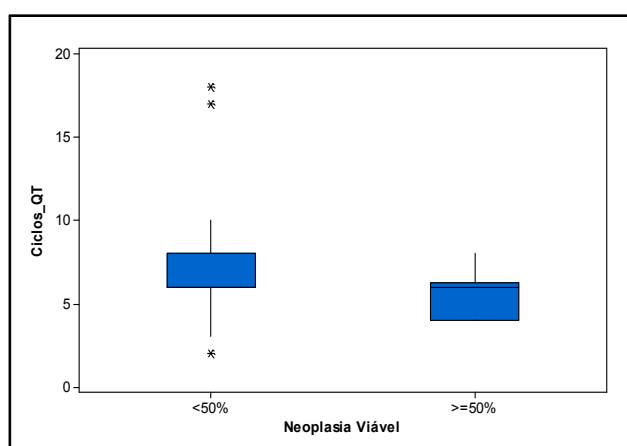


Figura 21 - Boxplot do número de ciclos de QT, por categoria de neoplasia viável

Em última análise, foi realizado teste exato de Fisher para verificar associação entre as categorias de neoplasia (< 50% e ≥ 50%) com o uso de

QT pré-operatória e com a associação de terapia alvo com anticorpo (Tabela 25). De forma consistente com os achados anteriores, não foi observada associação significativa entre as categorias de neoplasia viável e o uso de quimioterapia pré-operatória (p-valor = 0,77). Entretanto, foi observada associação estatisticamente significativa entre o uso de QT com anticorpo e a presença de menos de 50% de células tumorais viáveis nas metástases, semelhante aos resultados prévios (p-valor = 0,001).

Tabela 25 - Associação das categorias de neoplasia e dos grupos de resposta à QT com uso de QT pré-operatória e QT com anticorpo (teste exato de Fisher)

QT				QT com Anticorpo			
Categoria Neoplasia				Categoria Neoplasia			
Freq	<50%	≥50%	Total	Freq	<50%	≥50%	Total
Pct Col				Pct Col			
Não	2	3	5	Não	4	19	23
	4,65	6,12			9,76	41,30	
Sim	41	46	87	Sim	37	27	64
	95,35	93,88			90,24	58,70	
Total	43	49	92	Total	53	46	87
p-valor = 0,77				p-valor = 0,001			

5 DISCUSSÃO

Neste estudo com 37 pacientes e 104 metástases hepáticas colorretais ressecadas, foi possível realizar adequada correlação radiopatológica de 92 lesões nas sequências de DWI dos exames de RM pré-operatória.

O cálculo do ADC pode ser afetado por parâmetros técnicos de aquisição, como o tipo de aparelho de RM, o uso de técnicas de apneia ou respiração livre com sincronização respiratória durante a aquisição das imagens e os diferentes valores de b aplicados (KELE e VAN DER JAGT 2010). Em nosso estudo, reduzimos tais interferências através da seleção de pacientes que haviam realizado exame num único aparelho (Signa HDx 1,5T GE Healthcare), cujo protocolo é padronizado quanto aos valores de b e à aquisição das imagens em respiração livre com *trigger* respiratório.

Apesar de já demonstrado em outros estudos que o ADC é superestimado nas sequências de DWI com valores baixos de b , por ser influenciado pelo fluxo e efeito de perfusão, e que o melhor valor de b para avaliação das lesões hepáticas são aqueles acima de 500 s/mm^2 (KELE e VAN DER JAGT 2010; FOWLER et al. 2011), nós optamos por calcular o ADC nas duas sequências de DWI disponíveis, com $b200$ e $b600$, afim de verificar se tal comportamento seria observado em nossa amostra.

Observamos grande variação entre os valores mínimos e máximos de ADC obtidos nas lesões, tanto em DWI $b200$ quanto em DWI $b600$, o que

pode estar associado à grande heterogeneidade das metástases hepáticas colorretais. Os percentuais dos componentes histológicos diferem amplamente entre as lesões e, até mesmo, dentro de uma mesma lesão, com quantidade variável de células tumorais viáveis, necrose, fibrose, células inflamatórias, calcificação e lagos de muco. Todos esses componentes contribuem de alguma forma para determinar as propriedades de difusão das moléculas de água dentro da metástase, influenciando os valores de ADC.

O valor médio do ADC em DWI b200 foi maior que o ADC médio em DWI b600 ($1,69$ vs $1,33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), resultado compatível com o de autores que demonstraram superestimação do ADC nas sequências de DWI com valores baixos de b (KELE e VAN DER JAGT 2010; FOWLER et al. 2011).

A proposta de quantificar o ADC utilizando ROI abrangendo 50% da área da lesão teve como principal objetivo reduzir o impacto da heterogeneidade tumoral, de forma a buscar a área tumoral com sinais de maior restrição à difusão das moléculas de água, que, a princípio, representaria a área de maior celularidade e viabilidade tumoral. E tal premissa foi confirmada através de nossos resultados, demonstrando que os valores médios de ADC com ROI_50% foram menores em relação à medida do ADC com ROI na lesão inteira, tanto em DWI b200 ($1,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $1,69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectivamente) quanto em DWI b600 ($1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $1,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectivamente). Ressalta-se ainda correlação

significativa entre o ADC_ROI50% e a porcentagem de neoplasia viável, em DWI b200 e DWI b600.

Correlação significativa foi também observada entre todas as medidas de ADC em b600 e a porcentagem de neoplasia viável, indicando que a sequência DWI com alto valor de *b* é melhor para caracterização das lesões focais, de forma semelhante ao observado em outras publicações (KELE e VAN DER JAGT 2010; FOWLER et al. 2011).

A correlação significativa entre os valores de ADC em DWI b600 e a porcentagem de neoplasia viável representa o achado mais consistente em nossos resultados. As lesões com maior porcentagem de neoplasia viável tiveram menores valores de ADC. Este resultado demonstra que a sequência DWI é capaz de avaliar a celularidade de um tecido, reforçando os conhecimentos já estabelecidos por diversos autores (TAMADA et al. 2008; WOODHAMS et al. 2009; MATSUBAYASHI et al. 2010; VERMA et al. 2011; CELEBI et al. 2013; GUPTA et al. 2015; HOSSEINI-NIK et al. 2016; WAGNER et al. 2016).

Apesar de existir indicativas nesses estudos prévios de que a necrose eleva o valor do ADC em virtude de facilitar a difusão das moléculas de água, como discutido anteriormente, nós não observamos tal correlação neste estudo. Também não foi observada correlação significativa entre os valores de ADC e a porcentagem de fibrose ou a presença de calcificação, infiltrado inflamatório e lagos de muco.

Sabe-se que as metástases hepáticas colorretais são tumores hipovasculares e, em virtude deste baixo suprimento sanguíneo, cursam

com grau considerável de necrose, geralmente significativo em lesões grandes e independente da exposição à quimioterapia. Nós encontramos correlação positiva significativa entre o tamanho das lesões e a porcentagem de necrose, indicando que quanto maior a lesão maior o seu percentual necrótico. Não foi observada correlação do tamanho com a quantidade de células neoplásicas viáveis. Adicionalmente, houve correlação negativa significativa entre o tamanho e a porcentagem de fibrose.

Também não foi observada correlação entre o tamanho das lesões e os valores de ADC. Esse achado é consistente com os dados da correlação entre o tamanho das metástases e seus componentes histológicos, uma vez que só encontramos correlação positiva entre o tamanho da lesão e a porcentagem de necrose, e esta não influenciou os valores de ADC.

Recentemente foi proposta uma nova ferramenta para avaliação quantitativa dos padrões de difusão de um tecido, através da análise por histograma do ADC, reduzindo o impacto da heterogeneidade intralesional na análise isolada do valor de ADC. DREVELEGAS et al. (2016) demonstrou que a distribuição dos picos de ADC no histograma pode ser útil na discriminação entre tumores hepáticos primários e secundários e entre tumores bem diferenciados e os moderadamente ou pouco diferenciados, refletindo as diferenças de celularidade e viabilidade tumoral entre as lesões. Se validado em outros estudos, o uso do histograma de ADC poderá ser uma ferramenta melhor que a medida do ADC através do ROI para a análise quantitativa das propriedades de difusão dos tecidos.

Em relação ao impacto do uso de QT pré-operatória, nós não encontramos diferença entre os grupos de lesões com e sem QT em relação aos valores de ADC e ao percentual de neoplasia viável e demais componentes histológicos. Ressaltamos, porém, que a nossa amostra incluiu apenas um pequeno número de pacientes que não realizaram QT pré-operatória, o que pode ter limitado a avaliação.

Contudo, observamos correlação significativa entre o número de ciclos de QT e os valores de ADC b600_ROI50%, ou seja, quanto mais ciclos de QT realizados maiores eram os valores de ADC, indicando menor restrição à difusão das moléculas de água. Também foi observado que o número de ciclos de QT influenciou a porcentagem de células neoplásicas viáveis e de necrose nas lesões. Em última análise podemos sugerir que quanto mais ciclos de QT, menor era a quantidade de tumor viável, maior o percentual de necrose e maior o valor do ADC nas lesões. Nenhum dos estudos prévios que avaliaram o ADC na predição de resposta patológica pós-QT realizou análise do número de ciclos (WAGNER et al. 2016; HOSSEINI-NIK et al. 2016).

Encontramos também correlação significativa dos valores de ADC b600_ROI50% e da porcentagem de neoplasia viável com o uso de terapia alvo com anticorpos monoclonais (Bevacizumab e Cetuximab). As lesões de pacientes submetidos a QT pré-operatória associada a terapia alvo apresentaram menor percentual de células neoplásicas viáveis e maiores valores de ADC. Curiosamente, o menor percentual de tumor viável nesse grupo de lesões não foi acompanhado da associação com maior

componente de necrose tumoral, como demonstrado por STREMITZER et al. (2015).

Alguns estudos buscaram estabelecer pontos de corte para o valor de ADC na predição de resposta patológica após QT. WAGNER et al. (2016) demonstrou que o ADC na zona periférica das metástases hepáticas colorretais pode diferenciar tumores com resposta histológica maior daqueles com resposta parcial ou ausente e propôs que ADC da zona periférica com valor $\geq 1,492 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ é capaz de prever resposta patológica maior, ou seja, menos de 10% de células neoplásicas viáveis, com sensibilidade de 79% e especificidade de 71%. Já HOSSEINI-NIK et al. (2016) demonstrou que valores de ADC inferiores a $1,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ associam-se à presença de tumor residual (resposta patológica incompleta), com valor preditivo positivo de 91% e propôs que a DWI pode no futuro ser usada para selecionar, através do cálculo do ADC, as lesões que exibem sinais de neoplasia residual e devem ser ressecadas, com potencial impacto nos pacientes em condições limítrofes de ressecabilidade.

Com os dados obtidos nas curvas ROC da Figura 13 observamos que podemos prever que uma lesão é composta principalmente por células neoplásicas viáveis quando obtido em DWI b600 valor de $\text{ADC} \leq 1,42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ utilizando ROI na lesão inteira ou $\leq 1,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ através de ROI de 50% da área da lesão, com alta sensibilidade (80,4% e 91,4% respectivamente), porém baixa especificidade (55% e 45,9% respectivamente).

A grande variação de pontos-de-corte entre os estudos pode ser explicada pela heterogeneidade de protocolos de aquisição – desde as características dos aparelhos de RM (magnetos de 1,5T vs 3.0T) até os valores altos de b utilizados nas sequências de DWI (b600 vs b800 vs b1000); as diferenças entre a metodologia de quantificação do ADC; a heterogeneidade das populações estudadas, principalmente relacionada à exposição a diferentes regimes e número de ciclos de QT; bem como a variação de componentes histológicos entre as lesões, mesmo quando optado por estudar um contexto clínico muito específico como a metástase hepática colorretal.

Todas as lesões deste estudo foram avaliadas a partir de seus valores de ADC obtidos nas sequências DWI após criteriosa análise de correspondência radiopatológica, com correlação histológica complementada pela definição padronizada dos componentes lesionais, metodologia que fortaleceu o desenho desta pesquisa. Ressaltamos, porém, algumas limitações deste estudo. Nossa amostra foi composta predominantemente por pacientes submetidos à QT pré-operatória, o que reflete uma tendência no tratamento multimodal da doença hepática metastática colorretal, mas limita a avaliação das metástases em seu aspecto biológico virgem de tratamento. Apenas três lesões com resposta patológica completa foram encontradas nas peças cirúrgicas analisadas e apenas uma delas foi detectada na DWI, impedindo que fosse realizado estudo de correlação do ADC em lesões sem neoplasia viável. Todas as medidas quantitativas da RM foram feitas por um único examinador,

portanto, a variabilidade interobservadores não foi avaliada. Entretanto, a observação de alta concordância intraobservador entre as medidas 1 e 2 do ADC tanto em b200 quanto em b600 indica boa reprodutibilidade desta grandeza.

Em resumo, nossos resultados mostram que a sequência DWI com alto valor de b , a partir da análise quantitativa de sua grandeza ADC, pode ser usada para avaliar celularidade e viabilidade tumoral de metástases hepáticas colorretais, mesmo numa amostra predominantemente tratada com QT pré-operatória. Os valores de ADC obtido sem DWI b600 apresentaram correlação significativa com a porcentagem de células neoplásicas viáveis nas metástases hepáticas colorretais analisadas. A associação da terapia alvo com anticorpos monoclonais e o número de ciclos de QT pré-operatória associaram-se a maior taxa de resposta patológica, observada pela menor porcentagem de neoplasia viável nas lesões e expressada por valores mais altos de ADC. O aumento da evidência científica quanto à capacidade do ADC em expressar a celularidade e a viabilidade tumoral fortalece o uso dessa grandeza como um biomarcador de câncer e ferramenta de avaliação de resposta terapêutica em metástases hepáticas.

6 CONCLUSÃO

- Os valores de ADC medido na RM ponderada em difusão com pulsos em b 0-600 s/mm² foram concordantes em todas as metodologias de aferição quanto à sua associação com porcentagem de células neoplásicas viáveis. O ADC medido com ROI de 50% da área da lesão refletiu o maior grau de restrição das moléculas de água nas metástases e seu valor médio foi de $1,20 \pm 0,38 \times 10^{-3}$ mm²/s, com mediana de $1,19 \times 10^{-3}$ mm²/s.
- As lesões com maior porcentagem de neoplasia viável tiveram menores valores de ADC. Não foi observada correlação entre os valores de ADC e os demais componentes histológicos lesionais – necrose, fibrose, infiltrado inflamatório, calcificação e lagos de muco.
- As metástases hepáticas submetidas a quimioterapia associada a terapia alvo apresentaram maiores valores de ADC, indicando menor restrição à difusão das moléculas de água. Os valores de ADC também foram maiores nas metástases submetidas a maior número de ciclos de QT pré-operatória.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams RB, Aluga TA, Luzir E, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. **HPB (Oxford)** 2013; 15:91-103.

An C, Park MS, Jean HM, et al. Prediction of the histopathological grade of hepatocellular carcinoma using qualitative diffusion-weighted, dynamic, and hepatobiliary phase MRI. **Eur Radiol** 2012; 22:1701-8.

Bihan DL, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. **J Magnetic Resonance Imaging: JMRI** 2001; 13:534-46.

Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EFI, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging and PET for diagnosis – meta-analysis. **Radiology** 2005; 237:123-31.

Blazer DG III, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome endpoint after resection of hepatic colorectal metastases. **J Clin Oncol** 2008; 26:5344-51.

Brouquet A, Zimmitti G, Kopetz S, et al. Multicenter validation study of pathologic response and tumor thickness at the tumor-normal liver interface as independent predictors of disease-free survival after preoperative chemotherapy and surgery for colorectal liver metastases. **Cancer** 2013; 119:2778-88.

Bussab WO, Morettin PA. **Estatística básica**. 8ª ed. São Paulo: Atual Editora; 2013. Análise exploratória de dados: Parte I; p.9-102.

Celebi I, Mahmutoglu AS, Ucgul A, et al. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of parotid gland masses: a study with histopathological correlation. **Clin Imaging** 2013; 37:232-8.

Coimbra FJF, Ribeiro HS de C, Marques MC, et al. I Consenso Brasileiro De Tratamento Multidisciplinar De Metástase Hepática Colorretais. Módulo 1: Avaliação pré-tratamento. **Arq Bras Cir Dig** 2015; 28:222-30.

Conover WJ. **Practical nonparametric statistics**. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1999. Nonparametric methods; p.233-72.

Culverwell AD, Sheridan MB, Guthrie JA, Scarsbrook AF. Diffusion-weighted MRI of the liver-interpretative pearls and pitfalls. **Clin Radiol** 2013; 68:406-14.

Drevelegas K, Nikiforaki K, Constantinides M, et al. Apparent diffusion coefficient quantification in determining the histological diagnosis of malignant liver lesions. **J Cancer** 2016; 7:730-5.

Fowler KJ, Brown JJ, Narra VR Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: approach to imaging diagnosis. **Hepatology** 2011; 54:2227-37.

Gollub MJ, Schwartz LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. **Radiol Clin North Am** 2007; 45:85-118.

Grand DJ, Beland M, Noto RB, et al. Optimum imaging of colorectal metastases. **J Surg Oncol** 2010; 102:909-13.

Guimaraes MD, Schuch A, Hochegger B, Gross JL, Chojniak R, Marchiori E. Functional magnetic resonance imaging in oncology: state of the art. **Radiol Bras** 2014; 47:101-11.

Gupta N, Sureka B, Kumar MM, et al. Comparison of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance image in staging and grading of carcinoma bladder with histopathological correlation. **Urol Ann** 2015; 7:199-204.

Heijmen L, ter Voert EEGW, Nagtegaal ID. et al. Diffusion-weighted MR imaging in liver metastases of colorectal cancer: reproducibility and biological validation. **Eur Radiol** 2013; 23:748-56.

Heo SH, Jeong YY, Shin SS, et al. Apparent diffusion coefficient value of diffusion-weighted imaging for hepatocellular carcinoma: correlation with the histologic differentiation and the expression of vascular endothelial growth factor. **Korean J Radiol** 2010; 11:295-303.

Hosseini-Nik H, Fischer SE, Moulton CAE, et al. Diffusion-weighted and hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced quantitative MR imaging for identification of complete pathologic response in colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy. **Abdom Radiol (NY)** 2016; 41:231-8.

Kele PG, van der Jagt EJ. Diffusion weighted imaging in the liver. **World J Gastroenterol** 2010; 16:1567–76.

Kilickesmez O, Bayramoglu S, Inci E, Cimilli T. Value of apparent diffusion coefficient measurement for discrimination of focal benign and malignant hepatic masses. **J Med Imaging Radiat Oncol** 2009; 53:50-5.

Luytbaert R, Boujraf S, Sourbron S, Osteaux M. Diffusion and perfusion MRI: basic physics. **Eur J Radiol** 2001; 38:19-27.

Mannelli L, Kim S, Hajdu CH. Assessment of tumor necrosis of hepatocellular carcinoma after chemoembolization: diffusion-weighted and contrast-enhanced MRI with histopathologic correlation of the explanted liver. **AJR Am J Roentgenol** 2009; 193:1044-52.

Matsubayashi RN, Fujii T, Yasumori K, et al. Apparent diffusion coefficient in invasive ductal breast carcinoma: correlation with detailed histologic features and the enhancement ratio on dynamic contrast-enhanced MR images. **J Oncol** 2010; 2010:821048.

Matsushima S, Sato T, Nishiofuku H, et al. Equivalent cross-relaxation rate imaging and diffusion weighted imaging for early prediction of response to bevacizumab-containing treatment in colorectal liver metastases: preliminary study. **Clin Imaging** 2017; 41:1-6.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

Moriya T, Saito K, Tajima Y, et al. 3D analysis of apparent diffusion coefficient histograms in hepatocellular carcinoma: correlation with histological grade. **Cancer Imaging** 2017; 17:1.

[NCCN] Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Colon cancer (Version 2.2017)**. Mar 2017a. Available from: <URL:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf> [2017 apr 12]

[NCCN] Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Rectal cancer (Version 3.2017)**. Mar 2017b. Available from: <URL:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf> [2017 apr 12]

Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. **Radiology** 2010; 257:674-84.

Papaevangelou E, Almeida GS, Jamin Y, et al. Diffusion-weighted MRI for imaging cell death after cytotoxic or apoptosis-inducing therapy. **Br J Cancer** 2015; 112:1471-9.

Sinkus R, Van Beers BE, Vilgrain V, et al. Apparent diffusion coefficient from magnetic resonance imaging as a biomarker in oncology drug development. **Eur J Cancer** 2012; 48:425-31.

Streiner DL, Norman GR. **Health measurement scales - a practical guide to their development and use**. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1995. Basic concepts; p.7-18.

Stremitzer S, Stift J, Singh J, et al. Histological response, pattern of tumor destruction and clinical outcome after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab or cetuximab in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. **Eur J Surg Oncol** 2015; 41:868-74.

Svenja T, Rupert L. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. **Front Oncol** 2013; 3:262.

Tamada T, Sone T, Jo Y, et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. **J Magn Reson Imaging** 2008; 28:720-6.

Tang Y, Wang H, Ma L. et al. Diffusion-weighted imaging of hepatocellular carcinomas: a retrospective analysis of correlation between apparent diffusion coefficients and histological grade. **Abdom Radiol** 2016; 41:1539-45.

Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. **Radiology** 2010; 254:47-66.

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.

Testa ML, Chojniak R, Sene LS, et al. Is DWI/ADC a Useful tool in the characterization of focal hepatic lesions suspected of malignancy? **PLoS ONE** 2014; 9:e101944.

Verma S, Rajesh A, Morales H, et al. Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. **AJR Am J Roentgenol** 2011; 196:374-81.

Vilgrain V, Esvan M, Ronot M, et al. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. **Eur Radiol** 2016; 26:4595-615.

Wagner M, Maggiori L, Ronot M, et al. Diffusion-weighted and T2-weighted MR imaging for colorectal liver metastases detection in a rat model at 7 T: a comparative study using histological examination as reference. **Eur Radiol** 2013; 23:2156-64.

Wagner M, Ronot M, Doblas S, et al. Assessment of the residual tumour of colorectal liver metastases after chemotherapy: diffusion-weighted MR magnetic resonance imaging in the peripheral and entire tumour. **Eur Radiol** 2016; 26:206-15.

Woodhams R, Kakita S, Hata H, et al. Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings. **AJR Am J Roentgenol** 2009; 193:260-6.

Yu MH, Lee JM, Hur BY, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging for the detection of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy. **Eur Radiol** 2015; 25:2428-36.

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, 15 de dezembro de 2014.

Ao
Dr. Rubens Chojniak.

Aluna: Maria Fernanda Arruda Almeida (Doutorado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1989/14

“Correlação entre achados da ressonância magnética ponderada em difusão e achados patológicos de metástase de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal”

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 25/11/2014, aprovaram a realização do projeto (datado de 2014) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração Sobre o Uso e Destino do Material Biológico, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Diagnóstico por Imagem;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia Abdominal;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Diagnóstico por Imagem;
- Cronograma do estudo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross

1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1