

**DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERATÓRIO DE METÁSTASES
HEPÁTICAS DE ADENOCARCINOMA COLORRETAL:
AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE DA RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA PONDERADA EM DIFUSÃO**

RAFAEL OLIVEIRA DA CRUZ

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

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

São Paulo

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Cruz, Rafael Oliveira

Diagnóstico pré-operatório de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal: avaliação da sensibilidade da ressonância magnética ponderada em difusão / Rafael Oliveira da Cruz - São Paulo, 2018.

82p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. Adenocarcinoma/Adenocarcinoma. 2. Neoplasias Colorretais/Colorectal Neoplasms. 3. Metástase Neoplásica/Neoplasm Metastasis. 4. Imagem de Difusão por Ressonância Magnética/Diffusion Magnetic Resonance Imaging. 5. Diagnóstico/Diagnosis

DEDICATÓRIA

Dedico o resultado deste esforço à minha amada esposa Carla, em quem se cumpriu a divina promessa dada no Éden, "far-lhe-ei uma auxiliadora que lhe seja idônea".

*A casa e os bens vêm como herança dos pais;
mas do SENHOR, a esposa prudente.*

(Provérbios 19:14)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que, em Seu alto e santo lugar - não em um estado de inatividade, não em silêncio e solidão, mas circundado por miríades de miríades e milhares de milhares de seres santos - ministra aos filhos dos homens por meio desses mensageiros, estando em ativa comunicação com todas as partes de Seus domínios.

Este mesmo Deus vivo, por Seu Espírito está presente em toda parte, tocando os corações e influenciando Seus instrumentos humanos, sem os quais eu não nada poderia ter feito e aos quais também agradeço:

À minha amada esposa *Carla*, minha companheira em galgar os degraus da vida.

Aos meus filhos, *Pedro* e *Luísa*, que me apontam as falhas e me motivam a ser reto.

Aos meus pais, *Rilton* e *Wanda*, que me geraram e que me ensinaram o caminho em que devo andar.

Aos meus irmãos, *Ariadney* e *Rilton*, que desde a infância me toleraram e por seu melhor exemplo me ensinaram.

Aos meus pais do matrimônio, *Ulisses* e *Leane*, que me aconselham e em tudo me dão suporte, como a um filho por eles mesmos gerado.

Ao meu amigo Dr. *Rubens*, que me orientou, não apenas na elaboração desta tese, mas em muitos outros valiosos pontos, tanto por preceito quanto por exemplo.

À companheira de jornada, *Maria Fernanda*, pela ajuda direta e inestimável na coleta dos dados, sempre se mantendo firme e jamais exibindo feição de desânimo.

À dona *Sônia*, pelas incontáveis ajudas e inesgotável disposição, sempre a tempo mesmo que sem tempo.

À FAPESP, divinamente instituída para auxiliar o bem.

RESUMO

Cruz RO. **Diagnóstico pré-operatório de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal: avaliação da sensibilidade da ressonância magnética ponderada em difusão.** São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Objetivos: Determinar a sensibilidade da ressonância magnética ponderada em difusão na avaliação pré-operatória de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal em pacientes selecionados para tratamento cirúrgico; e compará-la com as sensibilidades das sequências pós-contraste e T2. **Material e Métodos:** Os dados foram prospectivamente coletados de pacientes operados pelo grupo de cirurgia do abdome do A.C.Camargo Cancer Center. Foram selecionados de forma consecutiva os pacientes que tiveram indicação de tratamento cirúrgico de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal e que realizaram avaliação pré-operatória com ressonância magnética. O padrão de referência foi construído por dois examinadores que avaliaram as imagens pré-operatórias, realizaram ultrassonografia intra-operatória, acompanharam o estudo macroscópico e realizaram correlação histopatológica lesão por lesão. Para determinar a sensibilidade, outros dois examinadores avaliaram independentemente as séries de imagens de difusão, pós-contraste e T2. **Resultados:** De 50 procedimentos cirúrgicos acompanhados, foram selecionados 33 pacientes; com um total de 178 lesões mapeadas, sendo 129 definidas como metástase (87 com base histopatológica e 42 com base na avaliação intraoperatória). Ao construir o padrão de referência, os dois primeiros examinadores identificaram 111 metástases (86,0%; IC95% 78,8–91,5) nas imagens ponderadas em difusão. Dezoito das 129 metástases não produziram alteração de sinal visualmente detectável pela difusão. Posteriormente, os dois examinadores que realizaram as avaliações independentes detectaram na difusão 62,0% (IC95% 53,6–70,3) e 60,4%

(IC95% 52,0–68,9) das metástases; nas imagens pós-contraste 57,3% (IC95% 48,8–65,9) e 56,5% (IC95% 47,5–65,2); e em T2 33,3% (IC95% 25,2–42,1) e 37,2% (IC95% 28,8–45,5) - em média uma taxa de detecção de 61,2% com a difusão, 56,9% com imagens pós-contraste e 35,2% com T2. Esses examinadores detectaram, nas três sequências em conjunto, 74,42% e 71,32% do total de metástases. Sem a difusão, a sensibilidade conjunta é significativamente reduzida em 13,9% (p-valor<0,001) e 10,0% (p-valor =0,0002). **Conclusão:** A sensibilidade da ressonância magnética ponderada em difusão na avaliação pré-operatória de metástases hepáticas colorretais apresentou média de 61,2%; sendo superior à sensibilidade de T2 e semelhante à sensibilidade das sequências contrastadas por gadolínio. Embora não se possa propor abrir mão do uso do contraste, os dados deste trabalho sugerem que a difusão é imprescindível e deve ser sempre utilizada quando disponível; já que contribui de forma significativa para aumentar a sensibilidade da ressonância na detecção de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal.

Descritores: Adenocarcinoma. Neoplasias Colorretais. Metástase Neoplásica. Imagem de Difusão por Ressonância Magnética. Diagnóstico

SUMMARY

Cruz RO. **[Preoperative detection of liver metastasis from colorectal cancer: an assessment of the sensitivity of diffusion-weighted magnetic resonance]**. São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Objectives: To evaluate the sensitivity of diffusion-weighted magnetic resonance in the preoperative assessment of colorectal adenocarcinoma liver metastases in patients selected for surgical treatment; and to compare it with the sensitivities of gadolinium-enhanced and T2-weighted sequences.

Material and Methods: Data were collected prospectively from patients who were operated by the staff of the Department of Abdominal Surgery at A.C.Camargo Cancer Center. Patients who had indication of surgical treatment of colorectal adenocarcinoma liver metastases and who underwent preoperative evaluation with magnetic resonance imaging were consecutively selected. The reference standard was constructed by two observers who evaluated the preoperative images, performed the intraoperative ultrasound, observed the macroscopic study and performed the histopathological correlation lesion by lesion. To assess sensitivity, two other observers independently reviewed diffusion, post-contrast and T2 series images. **Results:** Out of 50 surgical procedures followed, 33 patients were selected; with a total of 178 lesions mapped, of which 129 were defined as metastasis (87 on histopathological basis and 42 based on intraoperative assessment). When constructing the reference standard, the first two observers identified 111 metastases (86.0%; 95% CI 78.8–91.5) in the diffusion-weighted images. Eighteen of the 129 metastases did not produce any visually detectable signal change in diffusion images. Thereafter, the two observers who performed the independent review detected 62.0% (95% CI 53.6–70.3) and 60.4% (CI 95% 52.0–68.9) of the metastases in the diffusion images; 57.3% (95% CI 48.8–65.9) and 56.5% (95% CI 47.5–65.2) in the

post-contrast images; 33.3% (IC95% 25.2–42.1) and 37.2% (IC95% 28.8–45.5) in T2 images - on average a detection rate of 61.2% with diffusion, 56.9% with post-contrast images and 35.2% with T2. These observers detected, in the three sequences together, 74.42% and 71.32% of the metastases. Without diffusion, the combined sensitivity is significantly reduced by 13.9% (p-value <0.001) and 10.0% (p-value = 0.0002).

Conclusion: The sensitivity of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of colorectal liver metastases showed a mean of 61.2%; being higher than the sensitivity of T2 and similar to the sensitivity of the gadolinium-enhanced sequences. Although we cannot propose to dispense the use of contrast, the data of this work suggest that the diffusion is essential and should be always used when available; since it significantly increases the sensitivity of magnetic resonance imaging in the detection of hepatic metastases of colorectal adenocarcinoma.

Key-words: Adenocarcinoma. Neoplasias Colorectal Neoplasms. Neoplasm Metastasis. Diffusion Magnetic Resonance Imaging. Diagnosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxo do processo para construção do padrão de referência	16
Figura 2	Registro de lesão utilizando-se a ferramenta ROI.....	17
Figura 3	Fatiação das peças anatômicas com cortador para preparação de biopsia	18
Figura 4	Limpeza das tags DICOM para remover identificação dos pacientes nas imagens	21
Figura 5	Processo de randomização das UIDs para desassociação das séries no arquivamento do PACS	22
Figura 6	Ilustração dos processos de aquisição, organização e de avaliação dos grupos de imagens pelos examinadores em ordem: difusão, T1 pós-contraste e T2.....	23
Figura 7	Ferramenta de gestão de lesões, nativa do sistema Vue PACS da Carestream	24
Figura 8	Diagrama de Venn ilustrando as definições de subconjuntos de metástases analisados para se calcular a probabilidade de detecção atribuível a uma sequência	29
Figura 9	Distribuição do tempo de intervalo entre a data da realização da ressonância e a data da cirurgia	33
Figura 10	Mapa de árvore das metástases detectadas pelo padrão de referência	34

Figura 11	Número de lesões adicionais por casos em que foram identificadas.....	35
Figura 12	Distribuição do tamanho das lesões adicionais.....	35
Figura 13	Distribuição do tamanho das lesões.....	36
Figura 14	Frequência da localização dos nódulos hepáticos de acordo com o segmento hepático.....	36
Figura 15	Diagrama de Venn com a frequência com que as metástases foram identificadas em uma ou mais sequências durante o mapeamento.....	37
Figura 16	Diagrama de Venn com a frequência com que as metástases deixaram de ser identificadas em uma ou mais sequências durante o mapeamento.....	37
Figura 17	Frequência do registro de nódulos de acordo com examinador e sequência de ressonância avaliada	38
Figura 18	Número de metástases presentes nas imagens e a frequência com que deixaram de ser relatadas pelos examinadores	39
Figura 19	Diagrama de Venn com a frequência com que imagens artefatuais foram categorizadas como metástases	39
Figura 20	Frequência com que imagens artefatuais foram registradas pelos examinadores de acordo com a sequência avaliada.....	40
Figura 21	Diagrama de Venn com a frequência com que as lesões foram identificadas em uma ou mais sequências durante a avaliação das séries	41

Figura 22	Diagrama de Venn com a frequência com que as lesões deixaram de ser identificadas em uma ou mais sequências durante a avaliação das séries	42
Figura 23	Sensibilidade como Probabilidade de Detecção de Metástases.	45
Figura 24	Representação do diagrama de Venn esquemático com a nomenclatura dos subconjuntos para o cálculo das probabilidades de detecção de metástases	45
Figura 25	Probabilidade de detecção de metástase da sequência ponderada em difusão de acordo com o tamanho dos nódulos .	52
Figura 26	Probabilidade de detecção de metástase da sequência pós-contraste de acordo com o tamanho dos nódulos.....	52
Figura 27	Probabilidade de detecção de metástase da sequência ponderada em T2 de acordo com o tamanho dos nódulos	53
Figura 28	Sensibilidade na caracterização das lesões detectadas.....	57
Figura 29	Especificidade na caracterização das lesões detectadas	58
Figura 30	Sensibilidade na caracterização de segmentos comprometidos	63
Figura 31	Especificidade na caracterização de segmentos comprometidos	63

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** Parâmetros utilizados nos protocolos de aquisição das imagens..... 15
- Quadro 2** Comparação do tamanho do tumor e tempo de ressonância entre verdadeiros positivos (1) e falsos negativos (0) 50
- Quadro 3** Comparação do tamanho do tumor e tempo de ressonância entre acerto e erro do diagnóstico 59
- Quadro 4** Comparação do tamanho do tumor e tempo de ressonância entre acerto e erro do diagnóstico 65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição em frequência e porcentagem das variáveis categóricas.....	33
Tabela 2	Concordância entre os exames para o Examinador C	43
Tabela 3	Concordância entre os exames para o Examinador D	43
Tabela 4	Avaliação da probabilidade de detecção de metástases.....	44
Tabela 5	Frequências absoluta (#) e relativa (\square) com metástases hepáticas foram vistas por uma ou mais sequências, por cada examinador.....	47
Tabela 6	Comparação entre as sensibilidades do exame de ressonância com duas e três sequências em conjunto, para cada examinador.....	48
Tabela 7	Comparação das probabilidades de detecção atribuíveis às sequências de difusão e pós-contraste.....	49
Tabela 8	Comparação das sensibilidades entre grupos com quimioterapia e sem quimioterapia	54
Tabela 9	Porcentagem de acertos (sensibilidade) por grupo de segmentos.....	55
Tabela 10	Concordância entre os exames para o Examinador C	56
Tabela 11	Concordância entre os exames para o Examinador D	56

Tabela 12 Acurácia em relação ao padrão ouro	57
Tabela 13 Comparação das sensibilidades na caracterização de metástases entre grupos com quimioterapia e sem quimioterapia.....	60
Tabela 14 Concordância entre os exames para o Examinador C	61
Tabela 15 Concordância entre os exames para o Examinador D	61
Tabela 16 Acurácia em relação ao padrão ouro	62
Tabela 17 Comparação das sensibilidades por segmento hepático entre grupos com quimioterapia e sem quimioterapia	66

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DWI	Diffusion weighted imaging
DWSS-EPI	Fat-Suppressed Diffusion-Weighted Single-Shot Echo Planar Imaging
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDG-PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons com Fluordesoxiglicose
FN	Falso Negativo
FOV	Field of View
FP	Falso Positivo
GE	General Electronics
GEE	Generalized Estimating Equations
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LAVA	Liver Acquisition with Volume Acquisition
NEX	Number of Excitations
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância Magnética
ROI	Region of Interest
SSFSE	Single-Shot Fast Spin Echo
TC	Tomografia Computadorizada
TE	Tempo de Eco
TR	Tempo de Repetição
UIDs	Unique Identifiers
US	Ultrassonografia
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Preâmbulo	1
1.2	Tratamento do Câncer Colorretal Metastático.....	2
1.3	A Indicação do Tratamento Cirúrgico	3
1.4	Otimizando a Indicação Cirúrgica	4
1.5	Conceito de Difusão	6
1.6	Estado Atual do Conhecimento e Aplicação Clínica	8
1.7	Justificativa	10
2	OBJETIVOS	11
2.1	Objetivo Primário	11
2.2	Objetivo Secundário	11
3	MATERIAL E MÉTODOS	12
3.1	Desenho do Estudo	12
3.2	Pacientes.....	12
3.3	Examinadores.....	13
3.4	Aquisição das Imagens	13
3.5	Construção do Padrão De Referência	15
3.5.1	Mapeamento Pré-operatório das Lesões	16
3.5.2	Avaliação Intraoperatória.....	17
3.5.3	Avaliação Anatomopatológica	18
3.5.4	Mapeamento Pós-operatório das Lesões	19
3.5.5	Critérios para Definir a Natureza das Lesões	19
3.6	Avaliação das Imagens	20
3.6.1	Preparação do Banco de Imagens	20
3.6.2	Seleção dos Examinadores	22
3.6.3	Avaliação dos Grupos de Imagens pelos Examinadores	23
3.7	Dados Coletados para Avaliação	24
3.7.1	Dados Clínicos	24
3.8	Estatística	25
3.8.1	Avaliação da Probabilidade de Detecção de Metástases	26

3.8.1.1	Probabilidade de Detecção de Metástases pelos Examinadores.....	26
3.8.1.2	Probabilidade de Detecção de Metástases pelo Método.....	27
3.8.1.3	Probabilidade de Detecção Atribuível a uma Sequência de Imagem.....	28
3.8.2	Análise da Caracterização das Lesões Detectadas	30
3.8.3	Avaliação da Performance Diagnóstica por Segmento Hepático	30
3.8.4	Análise Estatística	31
4	RESULTADOS.....	32
4.1	Análise Descritiva da Amostra.....	32
4.1.1	Análise Descritiva dos Casos	32
4.1.2	Análise Descritiva das Lesões.....	33
4.1.3	Análise Descritiva da Avaliação das Imagens pelos Examinadores..	38
4.2	Análise da Sensibilidade como Probabilidade de Detecção de Metástases.....	42
4.2.1	Análise da Concordância Entre as Sequências para cada Examinador	42
4.2.2	Análise da Sensibilidade como Probabilidade de Detecção de Metástases	43
4.2.3	Análise da Probabilidade de Detecção Atribuível a uma Sequência de Imagem.....	45
4.2.4	Análise da Probabilidade de Detecção de Metástases em Relação ao Tamanho das Nódulos e ao Tempo de Ressonância.....	49
4.2.5	Análise da Probabilidade de Detecção de Metástases em Relação ao Uso de Quimioterapia.....	53
4.2.6	Análise da Probabilidade de Detecção de Metástases em Relação ao Segmentos Hepáticos.....	54
4.3	Análise da Caracterização de Lesões	55
4.3.1	Análise da Concordância Entre as Sequências para cada Examinador	55
4.3.2	Análise da Performance Diagnóstica na Caracterização das Lesões	56
4.3.3	Análise da Caracterização das Lesões em Relação ao Tamanho e ao Tempo de Ressonância.....	58
4.3.4	Análise da Caracterização das Lesões em Relação ao uso de Quimioterapia	60

4.4	Análise da Performance Diagnóstica por Segmento Hepático	60
4.4.1	Análise da Concordância Entre as Sequências para cada Examinador	60
4.4.2	Análise da Performance Diagnósticas na Avaliação dos Segmentos Hepáticos.....	62
4.4.3	Análise da Performance Diagnóstica em Relação ao Tamanho das Lesões e ao Tempo de Ressonância	63
4.4.4	Análise da Sensibilidade por Segmento Hepático em Relação ao uso de Quimioterapia	65
5	DISCUSSÃO	67
5.1	Detecção e Caracterização como dois Eventos Distintos	68
5.2	Valores da Sensibilidade da Difusão	68
5.3	Difusão como uma Alternativa ao Contraste	70
5.4	Uma Sequência Imprescindível	72
5.5	Sensibilidade e a Natureza do Tumor Primário	73
5.6	Sensibilidade e o Tamanho das Lesões.....	74
5.7	Sensibilidade e o Uso de Quimioterapia.....	75
5.8	Correlações com outras Variáveis.....	76
5.9	Limitações do Estudo	77
5.10	Em Síntese	77
6	CONCLUSÃO	79
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

ANEXO

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

1 INTRODUÇÃO

1.1 PREÂMBULO

Estima-se que em 2018 serão diagnosticados 600.000 novos casos de câncer no Brasil, dos quais 36.360 (6,0%) serão colorretais (Ministério da Saúde 2018). Reconhecidamente a melhor abordagem para lidar com o câncer colorretal é o diagnóstico precoce e a prevenção por meio da polipectomia, visto que promovem redução dos índices de mortalidade da doença (Clinical Practice Guidelines in Oncology-NCCN 2018a).

No entanto, embora bem estabelecidas, as rotinas de rastreio não são executadas em uma grande parcela dos pacientes; nestes casos o diagnóstico é realizado geralmente com base na sintomatologia. Como o câncer colorretal precoce é assintomático e os sinais e sintomas do câncer avançado são muitas vezes inespecíficos, o resultado é um diagnóstico tardio.

O fígado é o principal local de disseminação secundária do adenocarcinoma colorretal. Cerca de 15 a 25% dos pacientes apresentam metástases hepáticas ao diagnóstico do câncer colorretal (LABIANCA et al. 2010; TSOULFAS et al. 2011; NCCN 2018b) e outros 50% desenvolverão metástases no curso de sua doença (TSOULFAS et al. 2011).

1.2 TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO

As principais opções terapêuticas para o tratamento de metástases hepáticas são a cirurgia, a quimioterapia e as terapias ablativas.

A despeito dos melhores resultados observados com a adição de novas drogas aos protocolos de tratamento quimioterápico da doença metastática - como irinotecano e oxaliplatina - a taxa de sobrevida em dois anos não ultrapassa 40% (TSOULFAS et al. 2011). As terapias ablativas carecem de avaliações em estudos randomizados e não mostraram resultados melhores que a metastasectomia, apresentando taxas de sobrevida em cinco anos muito variáveis entre estudos - oscilando de 14% a 55% (LABIANCA et al. 2010; TSOULFAS et al. 2011). Já as taxas de sobrevida em cinco anos com o tratamento cirúrgico das metástases pode ultrapassar 50% (TSOULFAS et al. 2011; NCCN 2018b).

Portanto a metastasectomia é o único procedimento potencialmente curativo e deve ser a meta terapêutica para a doença que acomete o fígado. É válido mencionar que não existem evidências que suportem a utilização de apenas um tipo de abordagem e o planejamento terapêutico deve ser particularizado (LABIANCA et al. 2010; TSOULFAS et al. 2011; NCCN 2018b).

1.3 A INDICAÇÃO DO TRATAMENTO CIRÚRGICO

Os critérios de ressecabilidade das lesões hepáticas vêm sendo ampliados nos últimos anos. Mesmo havendo uma tendência de se incluir um maior número de pacientes no grupo elegível para metastasectomia, ao diagnóstico, apenas 15 a 25% desses são candidatos cirúrgicos (LABIANCA et al. 2010; TSOULFAS et al. 2011; NCCN 2018b). Em contrapartida os novos agentes quimioterápicos são capazes de promover redução significativa das dimensões das lesões e tornar possível a metastasectomia em mais 10 a 20% desses pacientes (ADAM et al. 2001; LABIANCA et al. 2010).

A metastasectomia é indicada para pacientes que foram submetidos a uma ressecção potencialmente curativa do tumor primário (R0) e que não apresentem doença extra-hepática irressecável. É necessário também que dois segmentos contíguos sejam poupados e que seja preservado um volume de parênquima hepático funcional maior que 20% (TSOULFAS et al. 2011; NCCN 2018b).

Essas condições restritivas têm sido atenuadas, visto que a embolização portal pré-operatória pode ser utilizada nos pacientes que apresentam volume de fígado remanescente insuficiente e terapias ablativas podem ser associadas ao tratamento cirúrgico para as lesões irressecáveis. Além disso a presença de doença extra-hepática não tem sido necessariamente considerada contraindicação à cirurgia (TSOULFAS et al. 2011; NCCN 2018b). Portanto, o número de pacientes que pode se

beneficiar do tratamento cirúrgico parece ser maior do que se acreditava há alguns anos; e uma abordagem multidisciplinar mais agressiva com metastasectomias seriadas tem ganhado espaço (TSOULFAS et al. 2011).

1.4 OTIMIZANDO A INDICAÇÃO CIRÚRGICA

Visto que ressecções sub-ótimas não se mostraram benéficas, a finalidade do planejamento pré-operatório é verificar a possibilidade de obtenção de margens cirúrgicas livres e ao mesmo tempo manter reserva hepática adequada (GARDEN et al. 2006; NCCN 2018b).

Da mesma forma que os critérios de seleção, os dados relevantes para o planejamento cirúrgico das metastasectomias são obtidos principalmente por métodos de imagem não invasivos como tomografia computadorizada e ressonância magnética. O objetivo do estudo pré-operatório é definir a localização, tamanho e multiplicidade das lesões e ao mesmo tempo informar sobre a relação dessas lesões com estruturas vasculares e biliares (FOLEY et al. 2005; TSOULFAS 2011).

Dentre os métodos de imagem pré-operatórios destaca-se a ressonância magnética por apresentar melhor acurácia, especialmente para lesões menores que um centímetro (NIEKEL et al. 2010; GRAND et al. 2010; FLORIANI et al. 2010). Ainda que bem acurados, a tomografia computadorizada com múltiplos detectores e a ressonância magnética contrastada por gadolínio detectam em geral menos lesões que as observadas no intraoperatório (GAITINI et al. 2001; CONLON et al. 2003;

GRAND et al. 2010; SIETSES et al. 2010). A ultrassonografia, mesmo que direcionada para pesquisa de nódulos, detecta não mais que dois terços das lesões (COHEN et al. 2013).

Em diversos centros a ultrassonografia intraoperatória é realizada de forma rotineira nas metastasectomias identificando muitas vezes lesões adicionais que modificam o plano cirúrgico. Em estudo realizado em nossa instituição esta modificação ocorreu em 25% dos casos (COHEN et al. 2005). Mesmo com indícios de que a ressonância magnética esteja adquirindo acurácia comparável à ultrassonografia intraoperatória devido aos avanços nas técnicas de imagem (SAHANI et al. 2004), é conveniente ressaltar que o verdadeiro potencial dos novos recursos de imagem por ressonância ainda necessita ser explorado.

Dentre estes novos recursos, a ressonância magnética (RM) ponderada em difusão parece ser um forte candidato. Uma das atuais expectativas é de que as sequências ponderadas em difusão, em algumas situações, possam se consolidar como alternativa à ressonância contrastada por gadolínio - até então considerada a técnica de maior acurácia na avaliação pré-operatória de metastasectomia hepática (SOYER et al. 2011; HARDIE et al. 2010; TAOULI et al. 2010).

Em nossa prática clínica as imagens de RM baseadas em difusão tem-se mostrado valiosas no seguimento e manejo dos pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal. Muitas vezes, utilizando esta técnica, observamos lesões mais facilmente ou mesmo detectamos lesões não identificadas por outros métodos ou técnicas de imagem por ressonância

magnética. Caso estas características sejam traduzidas em maior sensibilidade, entendemos que os pacientes candidatos a metastasectomias seriam os principais beneficiados pela aplicação adequada dos recursos da ressonância ponderada em difusão, visto que poderíamos melhorar a seleção de pacientes candidatos à cirurgia e refinar o planejamento cirúrgico, aproximando os resultados da avaliação clínica daqueles observados na cirurgia.

1.5 CONCEITO DE DIFUSÃO

A difusão molecular diz respeito ao movimento aleatório de translação, também chamado de movimento Browniano, resultante da energia térmica presente nas moléculas (BIHAN et al. 2001). A movimentação da água ocorre de modo peculiar em cada tecido, variando de acordo com as suas características. Quando um tecido permite maior movimentação às moléculas de água a difusão é dita facilitada. De modo oposto, num ambiente de menor movimentação das moléculas de água, a difusão é dita restrita.

A dificuldade ou facilidade de difusão em um tecido vai depender principalmente das interações da água com membranas e macromoléculas. Em um tecido altamente celular, como por exemplo tumores, observa-se restrição da difusão. Já em ambientes pouco celulares, como líquido cefalorraquiano, existe difusão facilitada.

O contraste na ressonância magnética ponderada em difusão é obtido

em função da diferença de mobilidade dos átomos de hidrogênio encontrados principalmente nas moléculas de água.

Em última análise, portanto, a ressonância ponderada em difusão fornece informações sobre a celularidade de um tecido e a integridade de suas membranas.

O artifício utilizado para representar visualmente a difusão da água é conceitualmente simples. De modo sumário podemos dizer que 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.

Se uma molécula recebe os dois gradientes, no momento da aquisição, ela apresentará sinal. Em contrapartida, se ela é submetida ao primeiro gradiente e logo em seguida se difunde - para um local diferente do inicial - ela não receberá o segundo gradiente para reorganização dos vetores magnéticos. A soma resultante de vetores desorganizados tende a zero e, portanto, o sinal é baixo.

Podemos concluir desta forma que a água em livre deslocamento apresentará sinal baixo nas sequências ponderadas em difusão, visto que receberão o primeiro, mas não o segundo gradiente de difusão por terem se movido para um local diferente do inicial.

1.6 ESTADO ATUAL DO CONHECIMENTO E APLICAÇÃO CLÍNICA

Baseados no fato de que as metástases hepáticas apresentam alta celularidade e portanto, restrição à difusão, alguns autores têm explorado o potencial diagnóstico da difusão realizando estudos comparativos de acurácia com sequências convencionais, como T2 e T1 realçado por gadolínio.

PARIKH et al. (2008) observaram melhores taxas de detecção para sequências ponderadas em difusão (87,7%) quando comparadas às ponderadas em T2 (70,1%), especialmente para lesões entre 10 e 20 mm (78,5% e 45,8% respectivamente).

Já HARDIE et al. (2010) compararam a performance da ressonância pós-gadolínio com as sequências ponderadas em difusão. Em seus resultados não observaram diferença significativa entre os dois métodos na avaliação por paciente. Na avaliação por lesão, enquanto um dos dois observadores obteve resultados equivalentes para as técnicas de difusão e pós-contraste (67,3% vs. 63,3%), o outro apresentou melhor desempenho com segunda técnica (65,3% vs. 83,7%). A hipótese dos autores para explicar o resultado é a maior experiência do segundo examinador quando comparada com a do primeiro (12 contra 6 meses de treinamento exclusivo em ressonância de abdome). No entanto, neste estudo foram incluídos apenas 27 pacientes com lesões enumeráveis e em apenas 5 destes houve correlação anatomopatológica.

Em um estudo retrospectivo com correlação histopatológica, SOYER et al. (2011) compararam ressonância magnética ponderada em difusão com as sequências convencionais T2 e T1 pós-contraste. Em seus resultados notaram que a técnica baseada em difusão detectou mais lesões que a sequência T2 (84,4% vs. 68,8%) e apresentou equivalência em relação à sequência pós-contraste (79,7%). É válido ressaltar que apesar de consistentes, seus resultados foram obtidos utilizando-se sequências de difusão não otimizadas para detecção - feitas com respiração livre. Não utilizaram sincronização respiratória, que é aconselhável para melhor performance (PARIKH et al. 2008). Além disso os valores de b utilizados foram de 0, 600 e 1000 s/mm², enquanto os melhores valores para detecção encontram-se abaixo de 200 s/mm² (TAOULI et al. 2010).

Diferentemente dos trabalhos anteriores, D'ASSIGNIES et al. (2013) concluíram que a sensibilidade da difusão (72,3%) é superior à de T2 (57,2%) e T1 pós-contraste (48,0%). Embora se trate de um trabalho retrospectivo que avaliou exclusivamente metástases de tumores neuroendócrinos, ele sinaliza para o potencial que a ressonância ponderada em difusão pode ter no contexto da detecção de metástases de adenocarcinoma colorretal no planejamento pré-operatório.

1.7 JUSTIFICATIVA

Dentre os estudos avaliados em nossa revisão bibliográfica, apenas os trabalhos retrospectivos acima citados de HARDIE et al. (2010) e SOYER et al. (2011) compararam a sensibilidade da sequência ponderada em difusão com a realçada por gadolínio no contexto da detecção de metástases hepáticas de câncer colorretal. Acreditamos que, com um estudo prospectivo, realizado com controle mais rigoroso do padrão de referência, numa amostra uniforme e mais expressiva de pacientes e, com a otimização do protocolo de aquisição de imagens seja possível avaliar de modo mais consistente o potencial e as limitações deste método no planejamento pré-operatório de metastasectomias.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar a sensibilidade da ressonância magnética ponderada em difusão na avaliação pré-operatória de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal em pacientes selecionados para tratamento cirúrgico.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Comparar a performance diagnóstica das sequências ponderadas em difusão com as sequências convencionais de RM, especificamente T2 e T1 pós-gadolínio com supressão de gordura.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo de acurácia, prospectivo e unicêntrico; aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente - A.C.Camargo Cancer Center/SP; no 1625/11 (Anexo 1).

Todo o procedimento seguiu as diretrizes traçadas pela Resolução no. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS 2012).

3.2 PACIENTES

Os pacientes selecionados para estudo atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

- Ser acompanhado na instituição pelo diagnóstico de adenocarcinoma colorretal;
- Ser abordado cirurgicamente para o tratamento de metástases hepáticas;
- Ter realizado RM para avaliação pré-operatória.

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados:

- Pacientes com exames mais antigos que 65 dias em relação a data da cirurgia;

- Exames com protocolo diferente da técnica padronizada na instituição;
- Pacientes com mais de 10 metástases;
- Quando não foi tecnicamente possível realizar perfeita correlação entre as imagens de RM e achados transoperatórios (em virtude de modificações cirúrgicas, má qualidade das imagens e outros).

3.3 EXAMINADORES

Quatro examinadores participaram deste estudo, sendo denominados A, B, C e D.

Os Examinadores A e B foram responsáveis pela construção do padrão de referência e os Examinadores C e D realizaram a avaliação das imagens para o cálculo das taxas de sensibilidade - conforme abaixo descrito nos itens *CONSTRUÇÃO DO PADRÃO DE REFERÊNCIA (3.5)* e *AVALIAÇÃO DAS IMAGENS (3.6)*.

3.4 AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

As imagens foram adquiridas com o protocolo padrão da instituição, utilizando-se um equipamento de ressonância com campo fechado Signa HDx 1.5T (GE Heathcare) com 16 canais receptores, amplitude de gradiente de 33mT/m e rampa de *gradient* de 120T/m/s.

Para a sequência T2 utilizamos uma aquisição single-shot fast spin

echo (SSFSE) com saturação de gordura, 2D no plano axial, com os seguintes parâmetros: FOV 36 cm, Matriz 320 x 224, Espessura de corte 8 mm, Intervalo entre os cortes 1 mm, TR 2000, TE 160, NEX 2.

Para a sequência de difusão utilizamos uma aquisição *fat-suppressed diffusion-weighted single-shot echo planar* (DWSS-EPI) com *trigger* respiratório e usando valores de $b=0$, $b=200$ e $b=600$ s/mm². A aquisição foi em 2D no plano axial, com os seguintes parâmetros: FOV 36 cm, Matriz 192 x 192, Espessura de corte 7 mm, Intervalo entre os cortes 0 mm, TR 1000, TE 73.2, NEX 4.

Para a sequência T1 pós-contraste dinâmica utilizamos uma aquisição *fat-suppressed spoiled gradient-recalled-echo* (LAVA) com saturação de gordura, 3D reconstruída no plano axial, com os seguintes parâmetros: FOV 36 cm, Matriz 320 x 160, Espessura de corte 3 mm, Intervalo entre os cortes 0 mm, TR 4.7, TE 1.6, NEX 2, Tempo de aquisição 22s.

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 to 2 mL/s seguido de 20 ml de solução salina.

Foram realizadas quatro aquisições pós-contraste de forma dinâmica. As duas primeiras (arteriais precoce e tardia) disparadas por controle automático baseado no pico de sinal identificado na aorta ao nível do fígado (Fluoro-GE). Outras duas iniciadas a 80 segundos (portal) e quatro minutos (tardia) após o início da injeção endovenosa do meio de contraste.

O *Quadro 1* resume os parâmetros utilizados para cada sequência.

Quadro 1 - Parâmetros utilizados nos protocolos de aquisição das imagens.

Parâmetro	T2	Difusão	Pós-contraste
Sequência	SSFSE	DWSS-EPI	LAVA
Saturação	Sim	Sim	Sim
Trigger	Sim	Sim	Não
FOV (mm)	36	36	36
Matriz	320 x 224	192 x 192	320 x 160
Espessura (mm)	8	7	3
Intervalo (mm)	1	0	0
TR	2000	1000	4.7
TE	160	72.2	1.6
NEX	2	4	2
Outros	-	b=0, b=200 e b=600 s/mm ²	-

3.5 CONSTRUÇÃO DO PADRÃO DE REFERÊNCIA

O referencial para avaliação da sensibilidade foi produzido com base na avaliação intraoperatória e anatomopatológica. Em cada caso era realizado um mapeamento pré-operatório, avaliação intra-operatória, avaliação anatomopatológica, revisão das imagens de ressonância e por fim definia-se a natureza das lesões, conforme descrito nos itens seguintes. A *Figura 1* ilustra o processo para construção do padrão de referência.

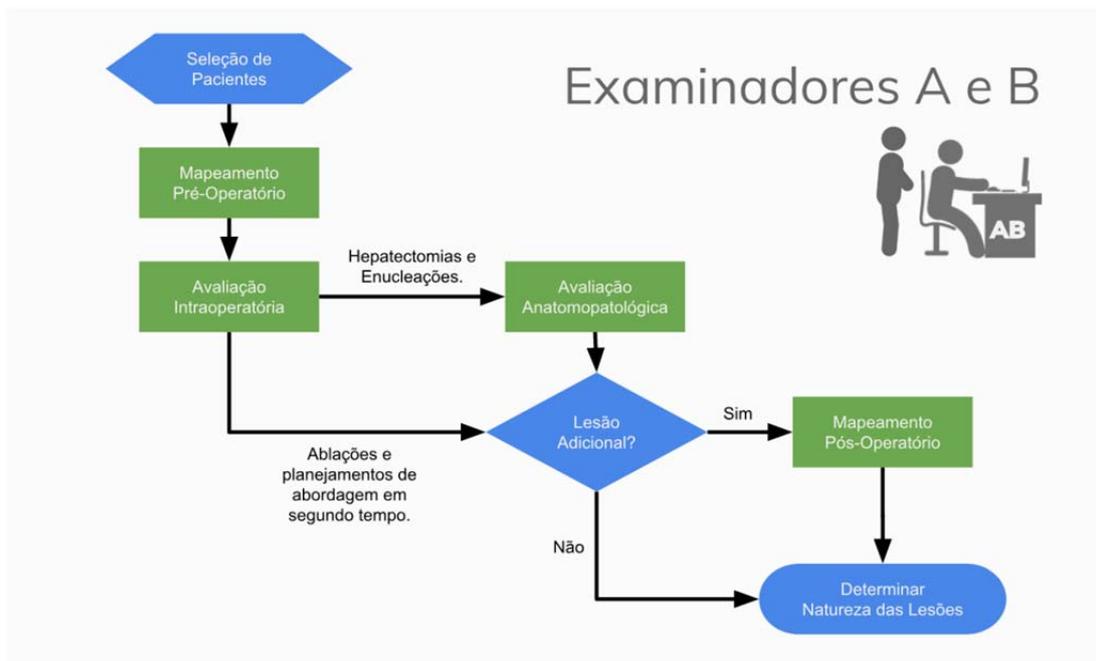


Figura 1 - Fluxo do processo para construção do padrão de referência.

3.5.1 Mapeamento Pré-operatório das Lesões

Os Examinadores A e B tiveram livre acesso ao prontuário eletrônico e exames de imagem dos pacientes. Em consenso, registraram cada lesão focal identificada nas imagens de ressonância utilizando a ferramenta ROI (*Region of Interest*) nas sequências de difusão, pós-contraste e T2, conforme ilustrado na *Figura 2*. Em cada avaliação pré-operatória eram registradas de forma sequencial como L1, L2, L3 e assim por diante, para posterior correlação, lesão a lesão, com a *Avaliação Intraoperatória* (3.5.2) e *Avaliação Anatomopatológica* (3.5.3).



Figura 2 - Registro de lesão utilizando-se a ferramenta ROI.

3.5.2 Avaliação Intraoperatória

Primeiramente foi realizada inspeção e palpação do fígado por um de cinco cirurgiões experientes, integrantes do grupo de cirurgia do abdome do A.C.Camargo Cancer Center.

Em seguida o Examinador B executou os exames de ultrassonografia intraoperatória com aparelho Aloka Alpha 6, utilizando sonda UST579T (em formato “T”, com haste flexível). Durante o procedimento o Examinador B recebeu auxílio do Examinador A, tendo acesso a todos os exames pré-operatórios e dados adicionais do paciente, bem como informações a respeito da palpação realizada pelo cirurgião responsável pelo procedimento.

As lesões identificadas no Mapeamento Pré-operatório foram classificadas pela ultrassonografia como metástase ou não metástase. As lesões adicionais, a princípio não identificadas no Mapeamento Pré-operatório, foram registradas seguindo a sequência do *Mapeamento Pré-operatório das Lesões (3.5.1)*.

3.5.3 Avaliação Anatomopatológica

O Examinador A acompanhou as avaliações das peças de hepatectomia, que foram realizadas pelo patologista de plantão no centro cirúrgico. As peças eram inicialmente inspecionadas e palpadas. Posteriormente eram fatiadas com Cortador para Preparação de Biopsia (Procut XXL/5 para larguras de 100, 120 e 140mm, *Figura 3*) - o que garantiu fatias com cortes precisos, com espessura de 5 mm. As fatias foram então palpadas e inspecionadas em ambas as faces em busca de nódulos.



Figura 3 - Fatição das peças anatômicas com cortador para preparação de biopsia.

Todos os nódulos identificados na *Avaliação Intraoperatória (3.5.2)* foram identificados pela avaliação macroscópica. Os nódulos adicionais, a princípio não identificados na *Avaliação Intraoperatória*, foram registrados seguindo mesma a sequência das avaliações pré-operatória e intraoperatória.

As peças de enucleação foram fatiadas com bisturi em busca do nódulo enucleado.

Todos os nódulos identificados na avaliação macroscópica foram

enviados para avaliação microscópica.

3.5.4 Mapeamento Pós-operatório das Lesões

Nas ocasiões em que eram encontradas lesões adicionais na avaliação intraoperatória ou anatomopatológica, realizava-se uma revisão das imagens da ressonância pré-operatória. O Examinador A, tendo ciência da existência e localização dessas lesões, realizava uma busca direcionada por alguma alteração de sinal que pudesse representar as lesões adicionais nas sequências estudadas.

Caso a lesão fosse encontrada nessa avaliação retrospectiva, ela era registrada com a ferramenta ROI, de modo idêntico ao mapeamento pré-operatório.

3.5.5 Critérios para Definir a Natureza das Lesões

As lesões que foram enviadas para estudo anatomopatológico tiveram sua natureza definida com base no diagnóstico anatomopatológico - o que ocorreu nas hepatectomias e enucleações.

As demais lesões tiveram sua natureza definida com base no julgamento transoperatório - o que ocorreu nas ablações e lesões com plano de abordagem terapêutica em um segundo tempo.

O julgamento transoperatório foi baseado principalmente nas imagens de ultrassonografia intraoperatória, com base em padrões de definição de metástase, hemangioma e cisto.

Três padrões de imagem de nódulos foram considerados como

metástase: (1) nódulo marcadamente hipocogênico, homogêneo ou heterogêneo, com margens regulares ou discretamente irregulares; (2) nódulo iso ou hiperecogênico com halo periférico hipocogênico, configurando aspecto de lesão em alvo; (3) nódulo heterogêneo com focos hiperecogênicos de permeio.

Foram considerados cistos os nódulos anecogênicos, circunscritos, com reforço acústico posterior.

Foram considerados hemangiomas os nódulos hiperecogênicos, circunscritos, com boa transmissão do feixe acústico.

3.6 AVALIAÇÃO DAS IMAGENS

As imagens de ressonância foram avaliadas por dois examinadores (C e D) em três momentos distintos, com a seguinte ordem: (1) imagens ponderadas em difusão; (2) imagens T1 pré e pós-contraste; (3) imagens ponderadas em T2.

3.6.1 Preparação do Banco de Imagens

As imagens originais de cada exame foram inicialmente separadas em três grupos (difusão, pós-contraste e T2) e tiveram suas informações discriminatórias apagadas das *tags* DICOM. Isto foi realizado utilizando-se a função *anonymize* do software OsiriX v5.9, exportando os dados como novas séries, conforme apresentado na *Figura 4*.

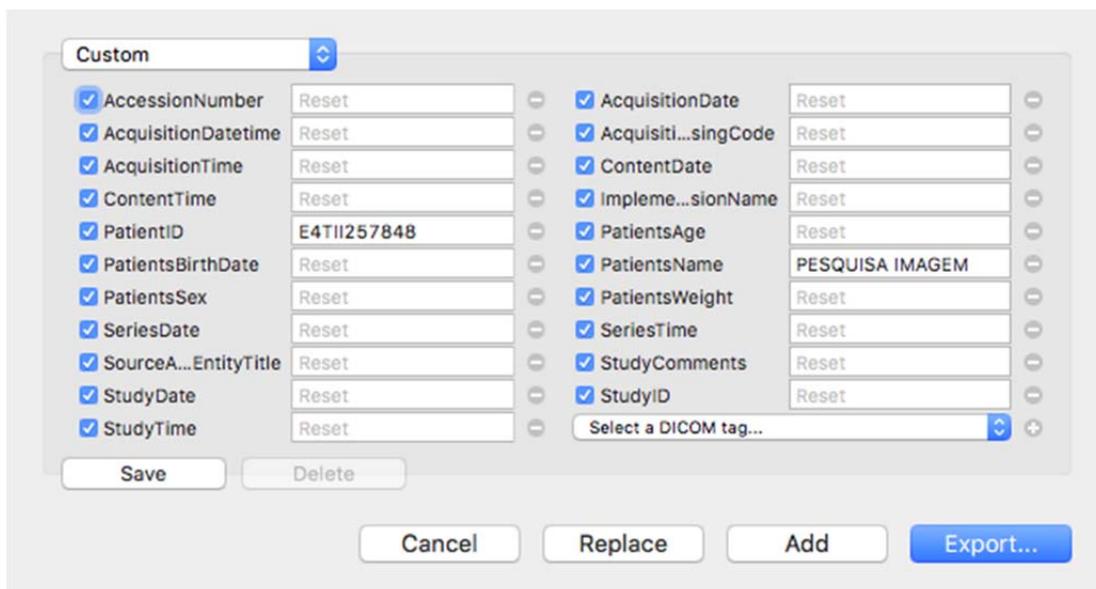


Figura 4 - Limpeza das *tags* DICOM para remover identificação dos pacientes nas imagens.

Depois disso foram randomizadas todas as UIDs utilizando-se o software DicomCleaner v10.2 (*Figura 5*), de modo que o sistema de arquivamento de imagens do A.C.Camargo Cancer Center (Vue PACS, Carestream) considerasse cada grupo de imagens como um paciente distinto, permitindo aos examinadores avaliarem cada grupo de imagem sem o risco de terem acesso às outras imagens do mesmo paciente.

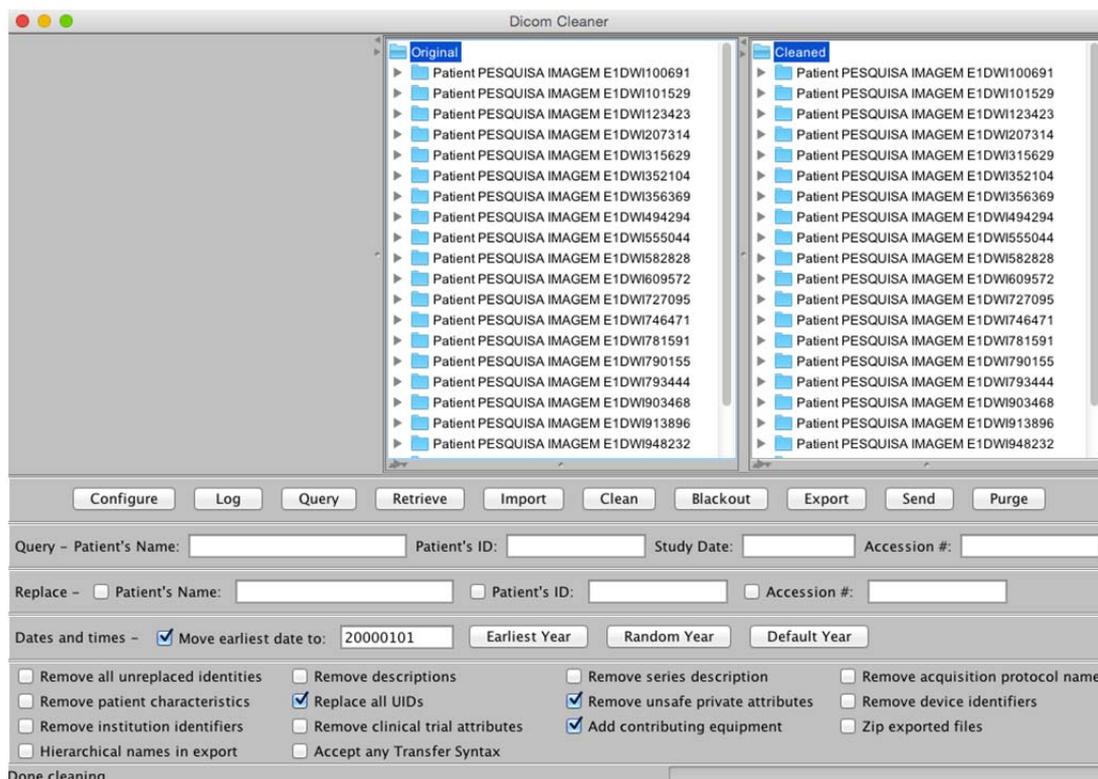


Figura 5 - Processo de randomização das UIDs para desassociação das séries no arquivamento do PACS.

O primeiro grupo composto por duas séries com imagens ponderadas em difusão, com valores de $b=200$ e $b=600$ s/mm².

O segundo grupo composto pelas séries com imagens ponderadas em T1, pré-contraste e pós-contraste (arteriais, portal e tardia).

O terceiro grupo composto por uma única série com imagens ponderadas em T2.

3.6.2 Seleção dos Examinadores

A avaliação das imagens foi realizada por dois médicos radiologistas (Examinadores C e D) com mais de cinco anos de experiência em RM de abdome e diagnóstico por imagem em oncologia.

3.6.3 Avaliação dos Grupos de Imagens pelos Examinadores

Os Examinadores C e D receberam uma planilha contendo uma lista das imagens na ordem em que elas deveriam ser avaliadas, de forma que foram avaliadas primeiramente todas as imagens de difusão, seguidas das imagens pós-contraste e por fim as imagens ponderadas em T2, conforme o fluxo apresentado na *Figura 6*. A única informação clínica que os examinadores tinham era a de que as imagens se tratavam de exames pré-operatórios.

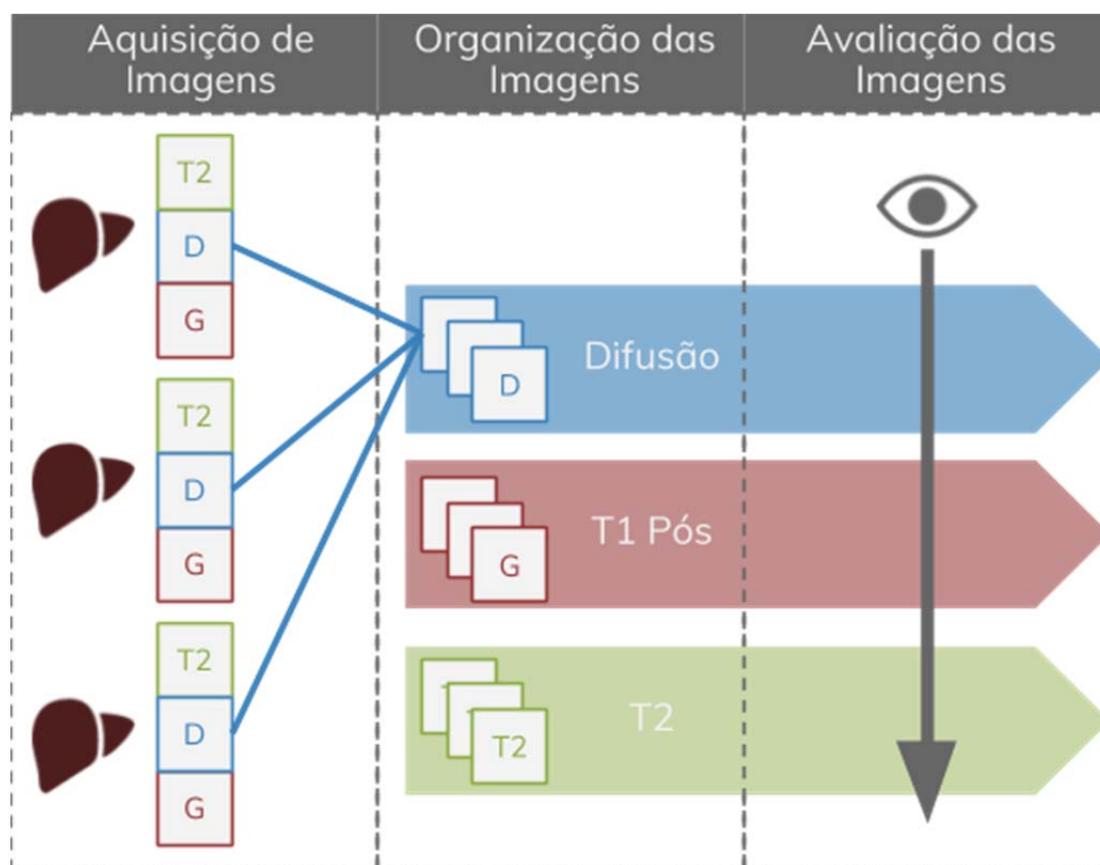


Figura 6 - Ilustração dos processos de aquisição, organização e de avaliação dos grupos de imagens pelos examinadores em ordem: difusão, T1 pós-contraste e T2.

Os grupos de imagens foram avaliados pelos examinadores utilizando a ferramenta de gestão de lesões, nativa do sistema Vue PACS da Carestream (*Figura 7*). Os examinadores foram orientados a marcar todas as lesões vistas nas imagens e, na planilha fornecida, identificá-las e categorizá-las como “metástase” ou “não metástase”, sendo portanto exigida uma decisão binária entre as duas categorias. Não houve critério definido para esta classificação.

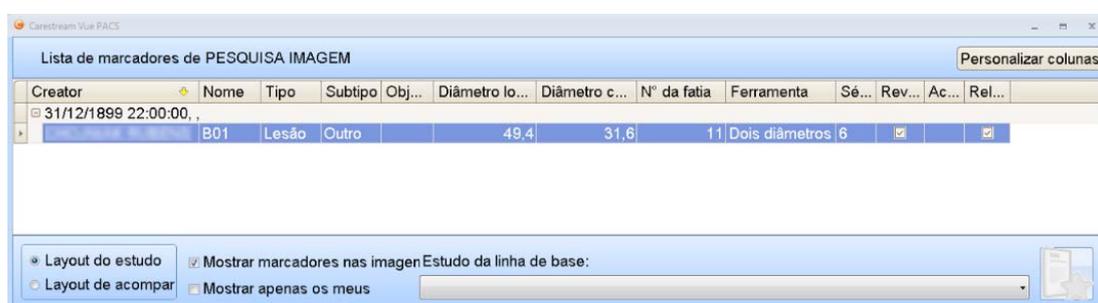


Figura 7 - Ferramenta de gestão de lesões, nativa do sistema Vue PACS da Carestream.

3.7 DADOS COLETADOS PARA AVALIAÇÃO

3.7.1 Dados Clínicos

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

- Sexo;
- Data de nascimento;
- Data do exame de ressonância;
- Data da cirurgia;
- Realização de quimioterapia após o diagnóstico da metástase

hepática e antes da cirurgia;

- Associação de terapia-alvo com Bevacizumabe ou Cetuximabe;
- 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.

3.8 ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada apenas para as lesões hepáticas focais identificadas no padrão de referência, de acordo com os *Critérios Para Definir A Natureza Das Lesões (3.5.5)*.

Quando os Examinadores C ou D registraram uma imagem que não correspondia a uma lesão hepática focal, ela foi definida como "imagem formada" (ou artefactual). Esses eventos foram apresentados de modo descritivo nos resultados.

Para realizar os cálculos de avaliação dos testes diagnósticos utilizamos critérios distintos para definir o total de casos:

- **número de metástases**, para o cálculo da probabilidade de detecção de metástases;
- **número de lesões focais** (metástases e não metástases), para a análise da caracterização das lesões detectadas;
- **número de segmentos hepáticos**, para a avaliação da performance diagnóstica no planejamento pré-operatório.

Essas avaliações são descritas separadamente nos tópicos seguintes, com as suas respectivas definições de "Teste Positivo" e "Teste Negativo".

3.8.1 Avaliação da Probabilidade de Detecção de Metástases

3.8.1.1 Probabilidade de Detecção de Metástases pelos Examinadores

A probabilidade de detecção de metástases pelos examinadores foi calculada como a chance de uma metástase caracterizada pelo padrão de referência ser registrada pelo teste; ou seja, a chance de uma metástase ser vista por um examinador (C ou D).

Neste caso corresponde à sensibilidade por nódulo em uma amostra composta pelas metástases identificadas pelo padrão de referência, calculada como a taxa de verdadeiros positivos, segundo as definições abaixo.

Verdadeiro positivo foi considerado quando o examinador foi capaz de ver o nódulo metastático na sequência avaliada, independentemente de tê-lo classificado como "metástase" ou "não metástase". Ou seja: quando fez o registro de uma metástase - classificando-a como "metástase" ou "não metástase".

Falso negativo foi considerado quando o examinador deixou de ver o nódulo metastático na sequência avaliada, não fazendo qualquer registro de sua existência.

As análises de sensibilidade foram realizadas para as sequências de difusão, pós-contraste e T2 para cada examinador. Também foi calculada a

sensibilidade do conjunto das três sequências para cada examinador.

A especificidade não foi calculada na avaliação por nódulo, pois as lesões benignas adicionais vistas no intraoperatório e anatomia patológica não foram sistematicamente registradas por não serem o objeto deste estudo.

3.8.1.2 Probabilidade de Detecção de Metástases pelo Método

A informação da probabilidade de detecção de metástases pelo método representa o potencial teórico do método - a melhor performance que seria possível a um examinador (C ou D), caso ele tirasse total proveito método.

Foi calculada como a chance de uma metástase caracterizada pelo padrão de referência ser vista nas imagens de ressonância durante os mapeamentos pré-operatório ou pós-operatório (realizados pelos Examinadores A e B, cientes dos dados intraoperatórios e anatomopatológicos); ou seja, a chance de uma metástase produzir alteração de sinal nas sequências de ressonância magnética.

Neste caso corresponde à sensibilidade por nódulo em uma amostra composta apenas pelas metástases identificadas pelo padrão de referência.

As análises de sensibilidade foram realizadas para as sequências de difusão, pós-contraste e T2, e destas três em conjunto.

3.8.1.3 Probabilidade de Detecção Atribuível a uma Sequência de Imagem

É a probabilidade de uma metástase ser detectada exclusivamente por uma das sequências avaliadas. Com ela podemos estimar o quanto o uso de uma sequência de imagem incrementa a sensibilidade de um exame de RM; ou de modo oposto, em quanto seria reduzida a sensibilidade de um exame de RM caso essa sequência não fosse utilizada.

A aplicação prática seria avaliar em quanto seria reduzida a sensibilidade do exame de RM caso deixássemos de utilizar uma das sequências; como por exemplo, se abrissemos mão do uso do contraste.

Sendo M o conjunto de metástases detectadas pelo padrão de referência e Rm o conjunto de metástases detectadas na ressonância, temos que $Rm \subseteq M$; e que $Rm = Dwi \cup Pos \cup T2$, onde Dwi , Pos e $T2$ são os conjuntos de metástases detectadas nas sequências de difusão, pós-contraste e T2, respectivamente (*Figura 8*). O subconjunto h representa as metástases não detectadas pela ressonância magnética.

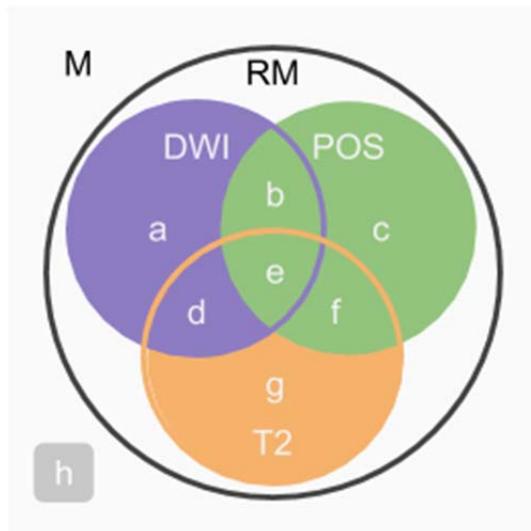


Figura 8 - Diagrama de Venn ilustrando as definições de subconjuntos de metástases analisados para se calcular a probabilidade de detecção atribuível a uma sequência.

No diagrama acima - sendo a, b, c, d, e, f e g subconjuntos de Dwi , Pos e $T2$, conforme ilustrado - temos que $P(a)$, $P(c)$ e $P(g)$ são as probabilidades de que uma metástase seja detectada exclusivamente pelas sequências de difusão, pós-contraste e T2, respectivamente; denominadas neste estudo de *probabilidades de detecção atribuíveis*, calculadas como:

$$P(a) = \frac{|a|}{|M|}$$

$$P(c) = \frac{|c|}{|M|}$$

$$P(g) = \frac{|g|}{|M|}$$

As probabilidades atribuíveis foram calculadas tanto para o mapeamento (Examinadores A e B) quanto para os testes (Examinadores C e D).

3.8.2 Análise da Caracterização das Lesões Detectadas

A caracterização de lesões levou em consideração a aplicação clínica da ressonância na avaliação de um nódulo para distinguir entre "metástase" e "não metástase".

Nesta análise foram incluídas apenas as lesões que foram vistas pelos examinadores, sendo excluídas as lesões não registradas pelo examinador (não discriminadas entre "metástase" e "não metástase").

As análises de sensibilidade e especificidade foram realizadas para as sequências de difusão, pós-contraste e T2 para cada examinador.

3.8.3 Avaliação da Performance Diagnóstica por Segmento Hepático

A performance diagnóstica por segmento hepático levou em consideração a aplicação clínica da ressonância no planejamento pré-operatório das segmentectomias hepáticas; portanto considerou a decisão binária de segmento "comprometido" ou "não comprometido" por metástase.

Foi realizado um resumo (ou sumarização) dos dados coletados das lesões. O número de casos foi considerado como a soma do total de segmentos hepáticos. Os segmentos "comprometidos" foram aqueles em que o padrão de referência identificou uma ou mais lesões metastáticas. Foram considerados como "não comprometidos" os segmentos com lesões benignas ou sem evidência de lesões.

O mesmo critério de segmento "comprometido" e "não comprometido" foi utilizado para resumir os dados coletados pelos Examinadores C e D. Um segmento foi considerado "comprometido" quando o examinador registrou

neste segmento uma ou mais lesões do tipo "metástase", independentemente desta lesão ser de fato uma metástase. Foram considerados segmentos "não comprometidos" aqueles em que o examinador não registrou nenhuma lesão do tipo "metástase".

3.8.4 Análise Estatística

Foi realizada análise exploratória dos dados através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem). A concordância dos testes com o padrão ouro e entre os examinadores por teste foi avaliada através do coeficiente Kappa; a relação da acurácia com o tamanho do tumor e tempo de RM foi avaliada através do teste não paramétrico de Mann-Whitney; a relação da acurácia com a realização de quimioterapia através do teste exato de Fisher. As probabilidades de detecção foram comparadas com o teste McNemar. A sensibilidade dos testes foi comparada usando Generalized Estimating Equations (GEE). O nível de significância adotado foi de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA AMOSTRA

No período entre março de 2012 e dezembro de 2013 foram acompanhados 50 procedimentos cirúrgicos em 49 pacientes. Dezesesseis casos foram excluídos: com mais de 10 metástases ($n = 3$); com ressonância mais antiga que 65 dias ($n = 1$); sem imagem arquivada após migração do PACS ($n = 5$); que não foi tecnicamente possível realizar correlação entre as imagens de RM e achados transoperatórios ($n = 6$); com protocolo de exame diferente do padrão ($n = 1$).

Dos 34 casos selecionados para estudo, um deles não apresentou lesões no intraoperatório, sendo portanto utilizado na avaliação por segmento e desconsiderado na avaliação por nódulos.

4.1.1 Análise Descritiva dos Casos

Foi avaliado um total de 33 pacientes, sendo 17 (51,5%) do sexo feminino e com idades entre 41 e 78 anos, média de 57,91 anos, mediana de 59 anos e desvio padrão de 9,68 anos.

O intervalo máximo entre as datas da ressonância e da cirurgia foi de 60 dias e o intervalo mínimo 0, com média de 17,27 dias, mediana de 10 dias e desvio padrão de 16,21 dias. A *Figura 9* mostra a distribuição do tempo de intervalo entre a data da ressonância e a data da cirurgia.

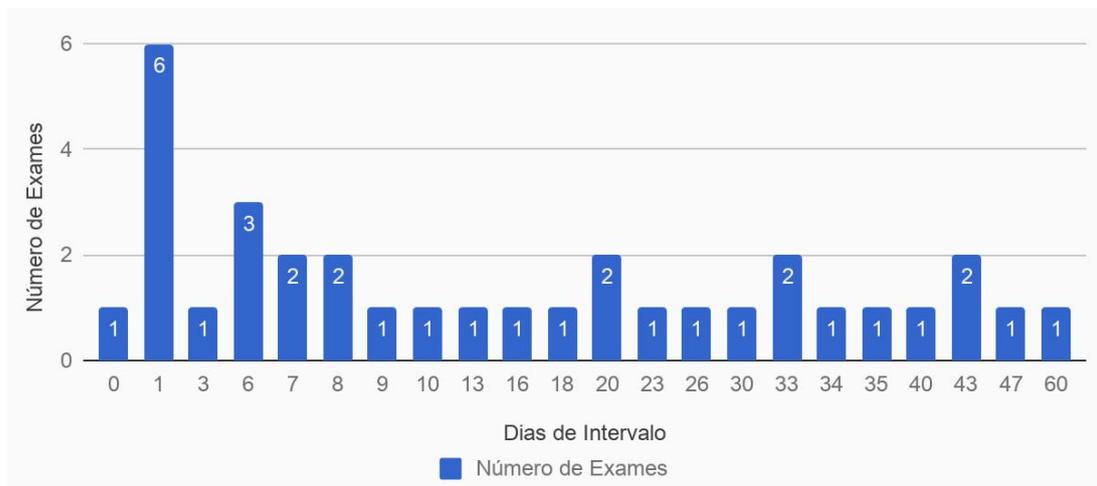


Figura 9 - Distribuição do tempo de intervalo entre a data da realização da ressonância e a data da cirurgia.

A *Tabela 1* mostra a distribuição em frequência e porcentagem das variáveis categóricas que caracterizam a amostra de pacientes dos 33 pacientes.

Tabela 1 - Distribuição em frequência e porcentagem das variáveis categóricas.

Variável	Categoria	Frequência	Porcentagem
Sexo	F	17	51,52
	M	16	48,48
Fez QT	Não	7	21,21
	Sim	26	78,79
Anticorpo	Bevacizumabe	8	30,77
	Cetuximabe	10	38,46
	Não	8	30,77

4.1.2 Análise Descritiva das Lesões

Foram registradas 178 lesões, sendo 129 (72,4%) de natureza metastática. Dentre as metástases, 87 (67,4%) tiveram diagnóstico baseado na avaliação anatomopatológica e as demais na avaliação intraoperatória.

Quinze lesões metastáticas (15/129, 11,62%) não puderam ser identificadas em qualquer uma das três sequências de ressonância avaliadas, mesmo após revisão das imagens no *Mapeamento Pós-Operatório das Lesões* (3.5.4), sendo denominadas "lesões adicionais". Dentre as lesões adicionais, 9 (60,00%) tiveram diagnóstico baseado na avaliação anatomopatológica e as demais na avaliação intraoperatória. A *Figura 10* apresenta a síntese destas informações.

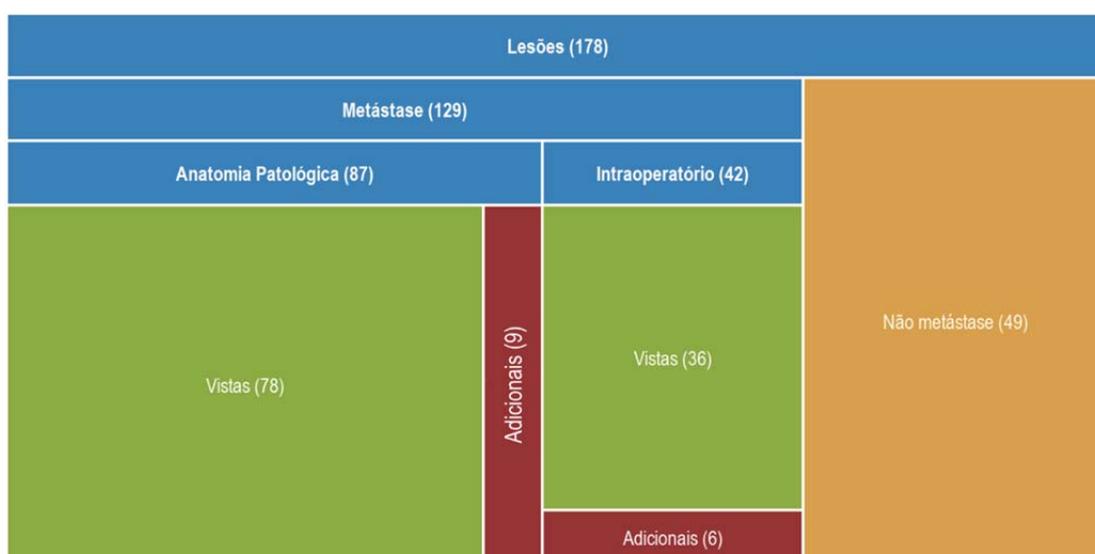


Figura 10 - Mapa de árvore das metástases detectadas pelo padrão de referência.

Dos 34 casos, 7 (20,58%) apresentaram "lesões adicionais". A *Figura 11* mostra a frequência de "lesões adicionais" observadas em cada um desses sete casos.

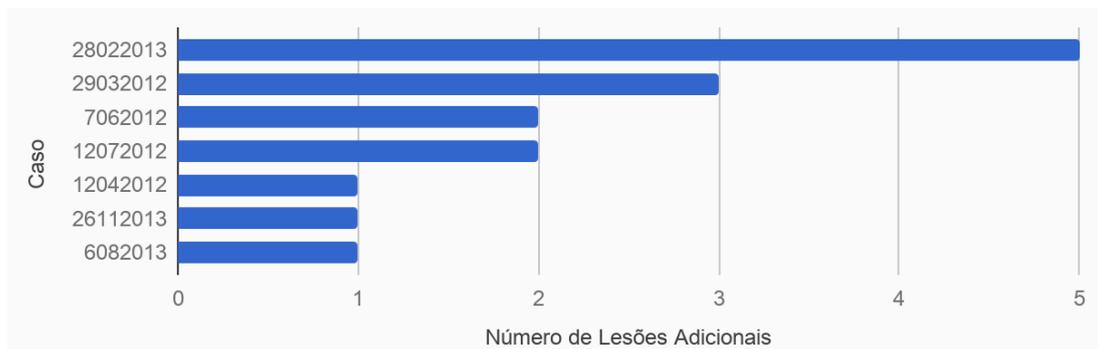


Figura 11 - Número de lesões adicionais por casos em que foram identificadas.

Do total de 15 "lesões adicionais", 13 (92,85%) são menores ou iguais a 10 mm. A maior destas lesões mediu 19 mm e estava localizada na região subfrênica da transição entre os segmentos IVa e VIII. A *Figura 12* apresenta a distribuição do tamanho das lesões adicionais.

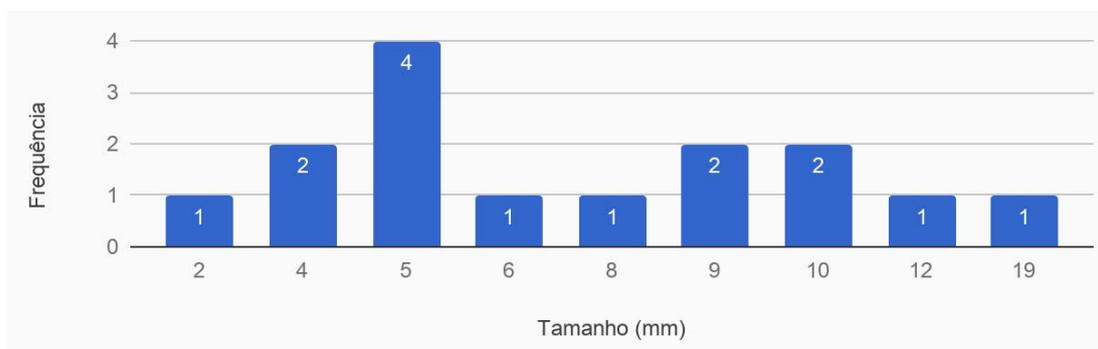


Figura 12 - Distribuição do tamanho das lesões adicionais.

O tamanho das lesões variou de 2 mm a 88 mm, com média de 15,5 mm, mediana de 12 mm e desvio padrão de 12,99 mm. A *Figura 13* mostra a distribuição do tamanho das lesões.

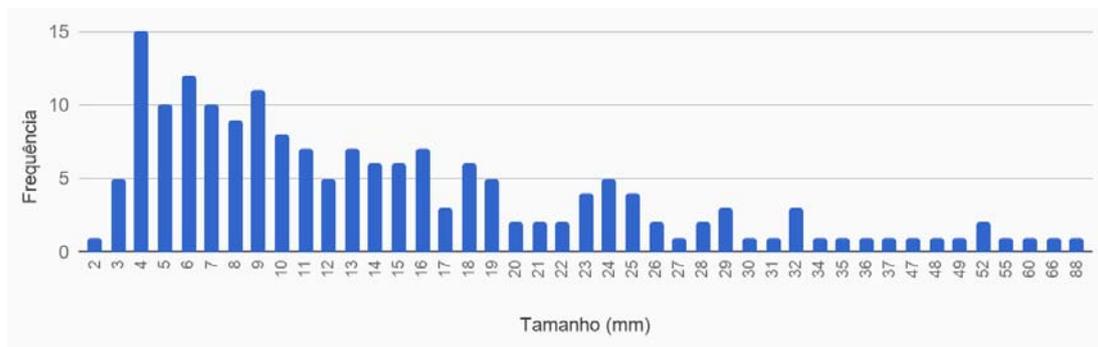


Figura 13 - Distribuição do tamanho das lesões.

As lesões localizaram-se predominantemente no lobo direito ($n = 110$). A *Figura 14* mostra a frequência com que as lesões foram observadas em cada um dos segmentos hepáticos.

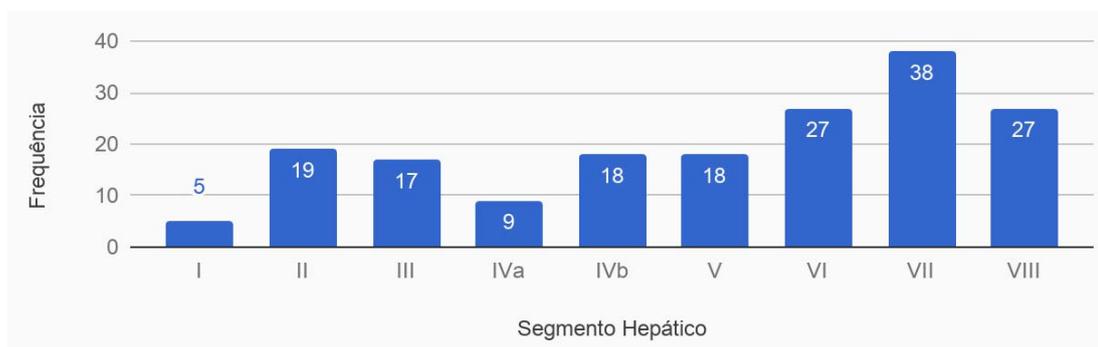


Figura 14 - Frequência da localização dos nódulos hepáticos de acordo com o segmento hepático.

Durante o mapeamento, a sequência que mais identificou lesões foi a difusão ($n = 111$), seguida pela sequência pós-contraste ($n = 110$). Quatro (4) lesões foram identificadas apenas na sequência ponderada em difusão e três (3) das lesões, apenas na sequência pós-contraste, conforme ilustra a *Figura 15*.

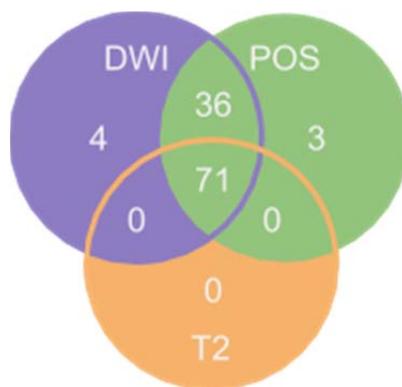


Figura 15 - Diagrama de Venn com a frequência com que as metástases foram identificadas em uma ou mais sequências durante o mapeamento.

A sequência ponderada em T2 foi a que mais frequentemente deixou de identificar lesões ($n = 58$), seguida pela sequência pós-contraste ($n = 19$) e difusão ($n = 18$). As lesões denominadas adicionais, são as 15 lesões não identificadas em nenhuma das três sequências, conforme ilustra a *Figura 16*.

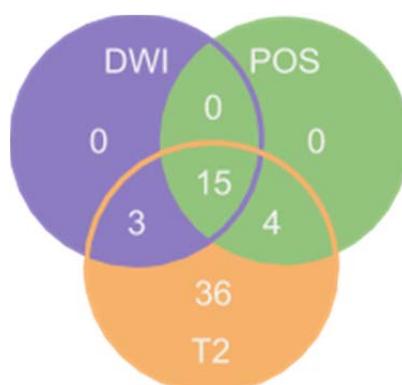


Figura 16 - Diagrama de Venn com a frequência com que as metástases *deixaram* de ser identificadas em uma ou mais sequências durante o mapeamento.

4.1.3 Análise Descritiva da Avaliação das Imagens pelos Examinadores

Os examinadores realizaram um total de 517 registros de lesões, sendo 266 (51,4%) realizadas pelo Examinador C. Do total de registros, 407 (77,7%) foram categorizados como "metástase". A *Figura 17* demonstra a frequência de registro para cada sequência avaliada por cada examinador e a frequência das categorizações como "metástase" e "não metástase".

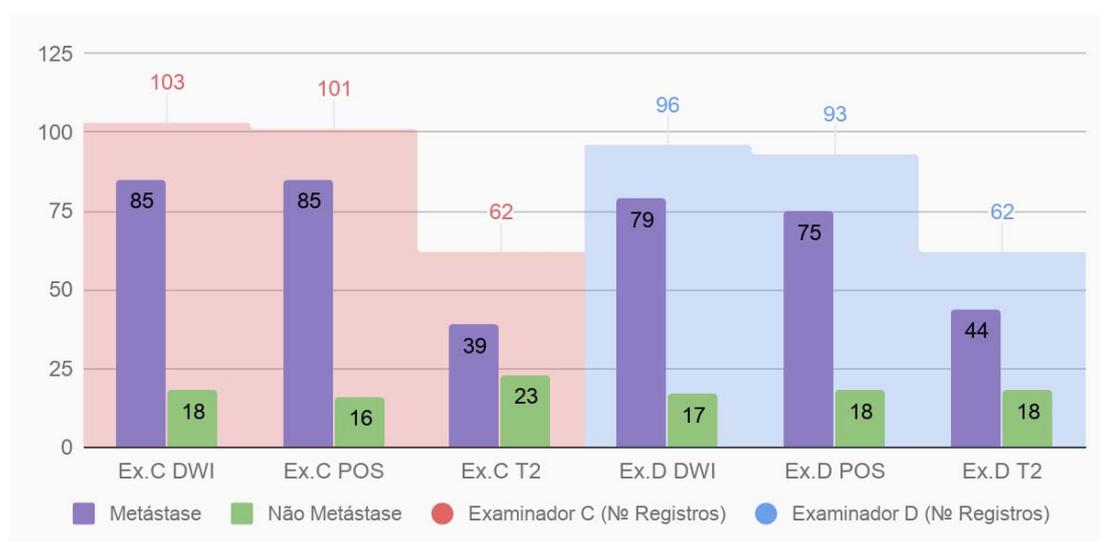


Figura 17 - Frequência do registro de nódulos de acordo com examinador e sequência de ressonância avaliada.

Ao longo da avaliação das séries, os examinadores deixaram de relatar metástases que estavam presentes nas imagens de ressonância. A informação da frequência de "metástases perdidas" pelos examinadores está resumida na *Figura 18*.

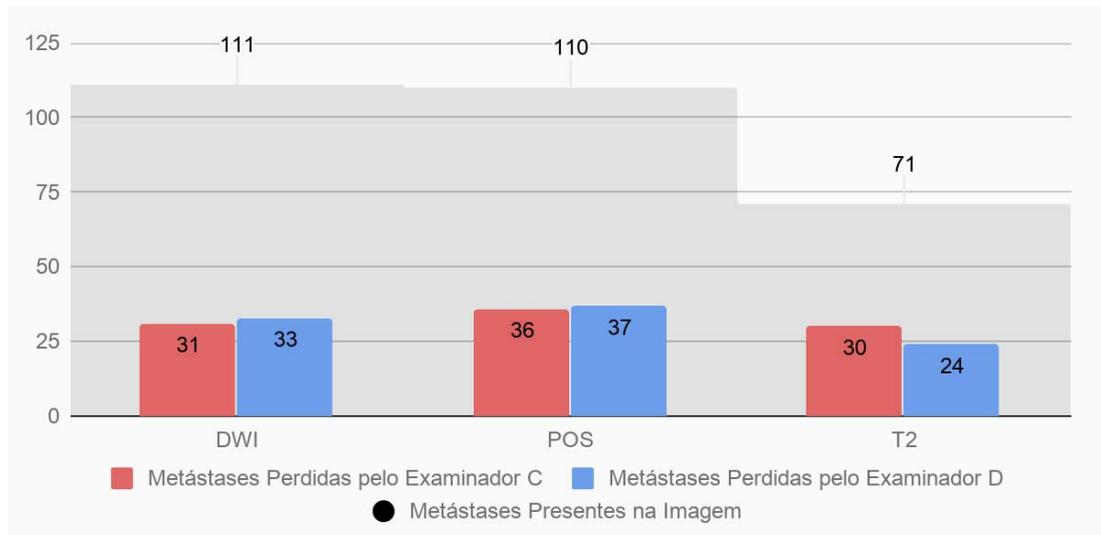


Figura 18 - Número de metástases presentes nas imagens e a frequência com que deixaram de ser relatadas pelos examinadores.

Os Examinadores C e D categorizam como "metástase" um total de 20 imagens que não correspondiam a lesões hepáticas focais, mas sim a "imagens formadas" (ou artefatuais). O Examinador C registrou 17 imagens artefatuais e o Examinador D cinco. Duas dessas imagens artefatuais foram registradas por ambos, o que é ilustrado na *Figura 19*.

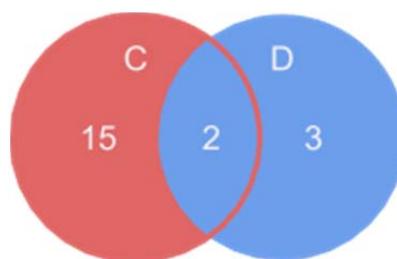


Figura 19 - Diagrama de Venn com a frequência com que imagens artefatuais foram categorizadas como metástases.

O registro de imagens artefatuais ocorreu com maior frequência na sequência ponderada em T2, quando avaliada pelo Examinador C; ao passo

que este evento não ocorreu na avaliação das séries pós-contraste pelo Examinador D, conforme ilustrado na *Figura 20*.

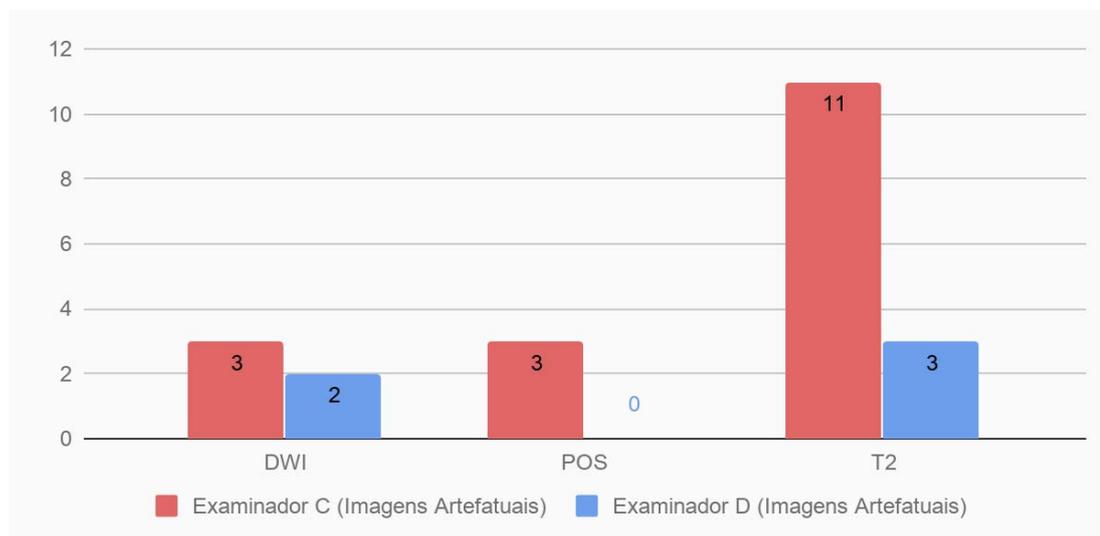


Figura 20 - Frequência com que imagens artefatuais foram registradas pelos examinadores de acordo com a sequência avaliada.

Durante a avaliação das séries, a sequência que mais identificou metástases foi a difusão quando avaliada pelo Examinador C ($n = 80$), seguida pela sequência difusão quando avaliada pelo Examinador D ($n = 78$). Os nódulos detectados por apenas uma sequência foram mais frequentemente detectados pela difusão, tanto para o Examinador C ($n = 18$) quanto para o Examinador D ($n = 13$), conforme ilustra a *Figura 21*.

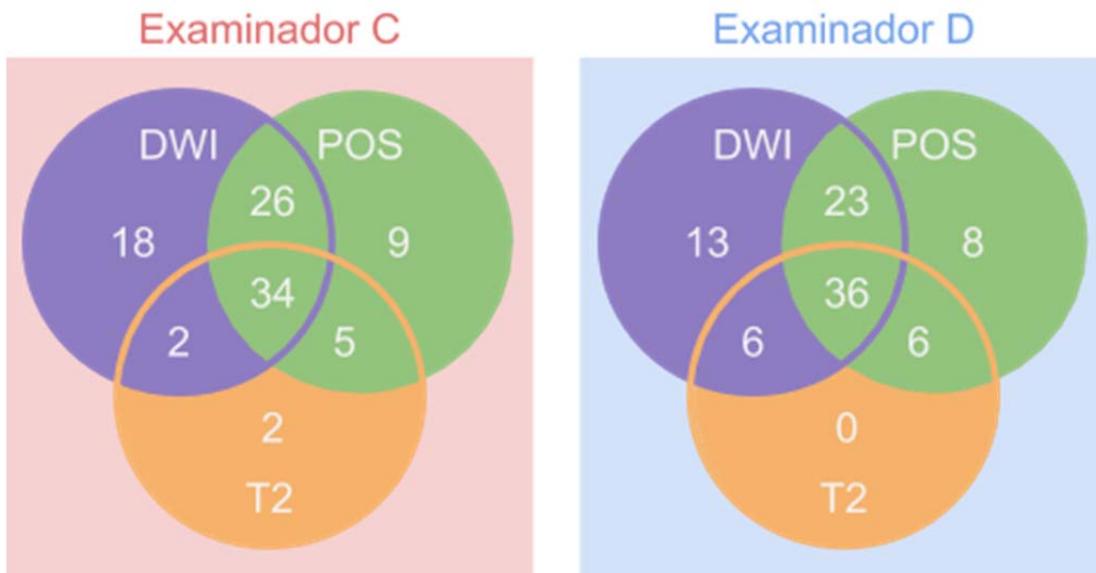


Figura 21 - Diagrama de Venn com a frequência com que as lesões foram identificadas em uma ou mais seqüências durante a avaliação das séries.

A seqüência que mais frequentemente deixou de identificar lesões foi a seqüência T2 quando avaliada pelo Examinador C ($n = 80$) e pelo Examinador D ($n = 74$); seguida pela seqüência pós-contraste quando avaliada pelo Examinador D ($n = 53$) e pelo Examinador C ($n = 50$). A *Figura 22* apresenta o diagrama de Venn com a frequência com que as lesões deixaram de ser identificadas em uma ou mais seqüências pelos Examinadores C ou D.

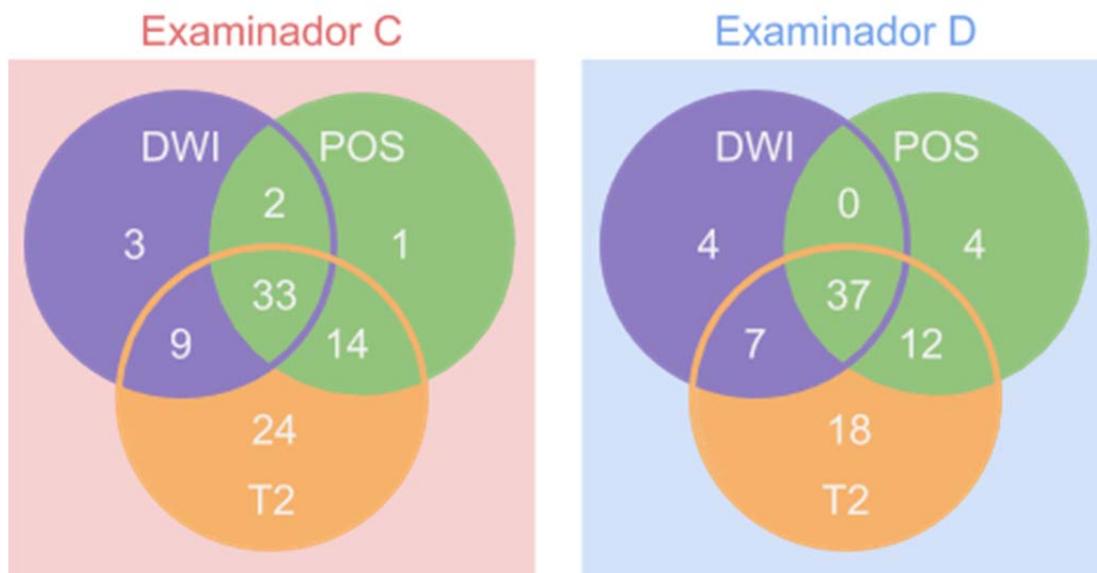


Figura 22 - Diagrama de Venn com a frequência com que as lesões *deixaram* de ser identificadas em uma ou mais sequências durante a avaliação das séries.

4.2 ANÁLISE DA SENSIBILIDADE COMO PROBABILIDADE DE DETECÇÃO DE METÁSTASES

4.2.1 Análise da Concordância Entre as Sequências para cada Examinador

A *Tabela 2* e a *Tabela 3* mostram a concordância entre as séries ponderadas em difusão (DWI), pós-contraste (POS) e ponderadas em T2 para os Examinadores C e D, respectivamente. Destas tabelas nota-se concordância fraca entre a avaliação das séries tanto para o Examinador C (Kappa = 0,32 e 59,39% de concordância) quanto para o Examinador D (Kappa = 0,31 e 55,04% de concordância).

Tabela 2 - Concordância entre os exames para o Examinador C.

Ex.C DWI	Ex.C POS	Ex.C T2	n	%
0	0	0	31	24,03
0	0	1	4	3,10
0	1	0	9	6,98
0	1	1	5	3,88
1	0	0	18	13,95
1	0	1	2	1,55
1	1	0	26	20,16
1	1	1	34	26,36
Concordante			65	50,39
Discordante			64	49,61
Kappa 0,3188 (0,1751–0,4624)				

Tabela 3 - Concordância entre os exames para o Examinador D.

Ex.D DWI	Ex.D POS	Ex.D T2	n	%
0	0	0	35	27,13
0	0	1	0	0,00
0	1	0	10	7,75
0	1	1	6	4,65
1	0	0	13	10,08
1	0	1	6	4,65
1	1	0	23	17,83
1	1	1	36	27,91
Concordante			71	55,04
Discordante			58	44,96
Kappa 0,3097 (0,1544–0,4650)				

4.2.2 Análise da Sensibilidade como Probabilidade de Detecção de Metástases

A *Tabela 4* mostra a porcentagem de verdadeiro positivo e falso negativo por exame e examinador, comparando com a frequência de lesões presentes no mapeamento (pré e pós-operatório). A maior porcentagem de verdadeiro positivo foi observada na avaliação das sequências de difusão realizada pelo Examinador C (Ex.C DWI), seguida pela avaliação de difusão

realizadas pelo Examinador D (Ex.D DWI). Quando as sequências avaliadas pelos examinadores foram analisadas em conjunto, o Examinador C (Ex.C conjunto) obteve maior porcentagem de verdadeiros positivos.

As menores porcentagens foram observadas nas sequências T2. A sensibilidade da sequência T2 é significativamente menor do que as sensibilidades da difusão (DWI) e pós-contraste (POS), tanto para o Examinador C quanto para o Examinador D (GEE; p -valor $<0,001$).

Tabela 4 - Avaliação da probabilidade de detecção de metástases.

Variável	Verdadeiro Positivo (Sensibilidade)		Falso Negativo	
	n	% (IC _{95%})	n	%
Ex.C DWI	80	62,02 (53,64–70,39)	49	37,98
Ex.C POS	74	57,36 (48,83–65,90)	55	42,64
Ex.C T2	43	33,33 (25,28–42,17)	86	66,67
Ex.D DWI	78	60,47 (52,03–68,90)	51	39,53
Ex.D POS	73	56,59 (47,58–65,29)	56	43,41
Ex.D T2	48	37,21 (28,87–45,55)	81	62,79
Mapeamento DWI	111	86,05 (78,85–91,52)	18	13,95
Mapeamento POS	110	85,27 (79,16–91,39)	19	14,73
Mapeamento T2	71	55,04 (46,04–63,80)	58	44,96
Ex.C (conjunto)	96	74,42 (65,99–81,69)	33	25,58
Ex.D (conjunto)	92	71,32 (62,70–78,93)	37	28,68
Mapeamento (conjunto)	114	88,37 (82,84–93,90)	15	11,63

Os mesmos dados da *Tabela 4* são apresentados na *Figura 23* de modo a facilitar a comparação entre os Examinadores C e D. A melhor performance que se poderia esperar de um examinador está representada pelos dados do Mapeamento (probabilidade de detecção de metástases pelo método).

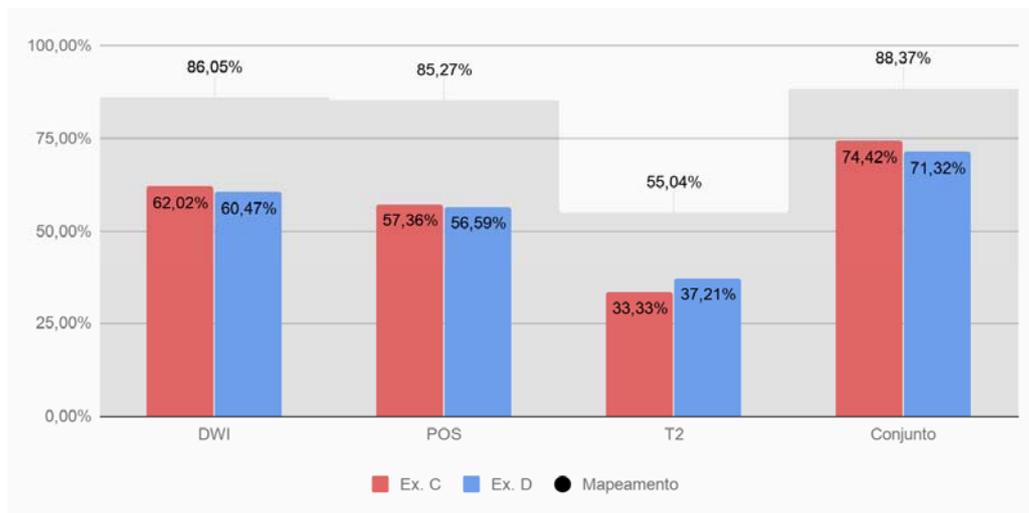


Figura 23 - Sensibilidade como Probabilidade de Detecção de Metástases.

4.2.3 Análise da Probabilidade de Detecção Atribuível a uma Sequência de Imagem

Para tornar mais claro o cálculo da *probabilidade de detecção atribuível a uma sequência*, a *Figura 24* reapresenta o diagrama de Venn com a nomenclatura dos subconjuntos que serão avaliados na *Tabela 5*.

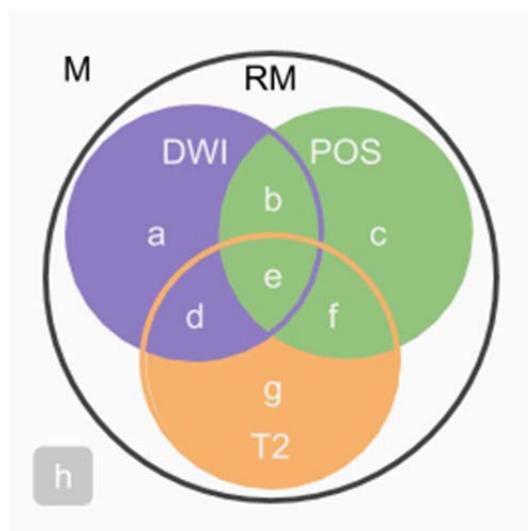


Figura 24 - Representação do diagrama de Venn esquemático com a nomenclatura dos subconjuntos para o cálculo das probabilidades de detecção de metástases.

Para cada um dos subconjuntos a, b, c, d, e, f e g (assim denominados na metodologia, no item 3.8.1.3), a *Tabela 5* apresenta o número cardinal ($\#$), o cardinal do complemento ($|\bar{a}|$) e a probabilidade ($P(a)$) de um nódulo estar contido no subconjunto. O interesse é comparar $P(a)$, $P(c)$ e $P(g)$, que são as probabilidades de detecção atribuíveis a difusão, pós-contraste e T2, respectivamente; e apenas para completude das informações, são apresentadas também as probabilidades dos demais subconjuntos.

A *Tabela 5* mostra que T2 pouco contribui para aumentar a sensibilidade do exame de ressonância, já que apenas dois nódulos foram detectados exclusivamente na sequência T2 pelo Examinador C [$P(g) = 1,55\%$].

Tabela 5 - Frequências absoluta (#) e relativa (□) com metástases hepáticas foram vistas por uma ou mais sequências, por cada examinador.

Subgrupo	Examinador	#	C	□
		n	n	%
DWI (□)	Examinador C	18	111	13,95%
	Examinador D	13	116	10,08%
	Mapeamento	4	125	3,10%
DWI e POS (□)	Examinador C	26	103	20,16%
	Examinador D	23	106	17,83%
	Mapeamento	36	93	27,91%
POS (□)	Examinador C	9	120	6,98%
	Examinador D	8	121	6,20%
	Mapeamento	3	126	2,33%
DWI e T2 (□)	Examinador C	2	127	1,55%
	Examinador D	6	123	4,65%
	Mapeamento	0	129	0,00%
DWI, POS e T2 (□)	Examinador C	34	95	26,36%
	Examinador D	36	93	27,91%
	Mapeamento	71	58	55,04%
POS e T2 (□)	Examinador C	5	124	3,88%
	Examinador D	6	123	4,65%
	Mapeamento	0	129	0,00%
T2 (□)	Examinador C	2	127	1,55%
	Examinador D	0	129	0,00%
	Mapeamento	0	129	0,00%

Para avaliar o quanto cada uma das três sequências incrementa a sensibilidade da RM, a *Tabela 6* apresenta a comparação entre a sensibilidade da RM com duas e três sequências em conjunto. Para os Examinadores C e D, tanto a sequência de difusão quanto pós-contraste aumentam de forma significativa a sensibilidade conjunta da RM, o que não se observa para a sequência T2.

Tabela 6 - Comparação entre as sensibilidades do exame de ressonância com duas e três sequências em conjunto, para cada examinador (teste de McNemar).

Sequência Dispensada	Examinador	RM (duas sequências)			RM (três sequências)			p-valor
		VP	FN	SEN	VP	FN	SEN	
		n	n	%	n	n	%	
Sem Difusão	Ex. C	78	51	60,47%	96	33	74,42%	<,0001
	Ex. D	79	50	61,24%	92	37	71,32%	0,0002
	Map.	110	19	85,27%	114	15	88,37%	0,1250
Sem Pós-contraste	Ex. C	87	42	67,44%	96	33	74,42%	0,0039
	Ex. D	84	45	65,12%	92	37	71,32%	0,0078
	Map.	111	18	86,05%	114	15	88,37%	0,2500
Sem T2	Ex. C	94	35	72,87%	96	33	74,42%	0,5000
	Ex. D	92	37	71,32%	92	37	71,32%	-
	Map.	114	15	88,37%	114	15	88,37%	-

A *Tabela 7* compara as probabilidades de detecção atribuíveis às sequências de difusão [$P(a)$] e pós-contraste [$P(c)$] para cada um dos examinadores. Não há diferença significativa na frequência com que nódulos foram detectados exclusivamente em uma dessas duas sequências por qualquer dos examinadores.

Tabela 7 - Comparação das probabilidades de detecção atribuíveis às sequências de difusão e pós-contraste (teste de McNemar).

Variável	Difusão			Pós-contraste			p-valor
	□	□□	□(□)	□	□□	□(□)	
	n	n	%	n	n	%	
Examinador C	18	111	13,95%	9	120	6,98%	0,1221
Examinador D	13	116	10,08%	8	121	6,20%	0,3833
Mapeamento	4	125	3,10%	3	126	2,33%	1,0000

4.2.4 Análise da Probabilidade de Detecção de Metástases em Relação ao Tamanho das Nódulos e ao Tempo de Ressonância

No *Quadro 2* são apresentadas as medidas descritivas do tamanho da metástase (MEDIDA) e do tempo de ressonância (DeltaRM) separando os grupos em verdadeiros positivos e falsos negativos. Deste quadro conclui-se que o tamanho da metástase influencia a sua detecção (p-valores <0,05); para todos os testes e examinadores o tamanho da metástase é maior entre os verdadeiros positivos quando comparados com os falsos negativos. O tempo de ressonância parece não interferir na detecção das metástases uma vez que não foram encontradas diferenças significativas entre verdadeiros positivos e falsos negativos para a maioria das análises, sendo exceção apenas a difusão para o Examinador D (Ex.D DWI), em que o tempo de ressonância entre os falsos negativos foi significativamente maior que o tempo de ressonância entre os verdadeiros positivos.

Quadro 2 - Comparação do tamanho do tumor e tempo de ressonância entre verdadeiros positivos (1) e falsos negativos (0) (Teste de Mann-Whitney).

Ex.C DWI	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
0	MEDIDA	49	11,43	6,98	2,00	10,00	35,00	<,0001
	DeltaRM	49	20,67	16,58	0,00	20,00	60,00	0,0092
1	MEDIDA	80	21,79	15,56	5,00	18,00	88,00	
	DeltaRM	80	13,40	14,46	0,00	7,00	43,00	

Ex.C POS	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
0	MEDIDA	55	11,11	6,98	2,00	9,00	35,00	<,0001
	DeltaRM	55	16,91	14,31	0,00	9,00	47,00	0,3541
1	MEDIDA	74	22,86	15,59	4,00	18,50	88,00	
	DeltaRM	74	15,61	16,64	0,00	8,00	60,00	

Ex.C T2	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
0	MEDIDA	86	14,41	10,31	2,00	11,50	52,00	<,0001
	DeltaRM	86	17,50	16,08	0,00	9,00	60,00	0,0938
1	MEDIDA	43	24,74	17,35	4,00	20,00	88,00	
	DeltaRM	43	13,49	14,54	0,00	7,00	43,00	

Ex.D DWI	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
0	MEDIDA	51	11,65	7,62	2,00	10,00	35,00	<,0001
	DeltaRM	51	19,96	15,87	0,00	20,00	60,00	0,0175
1	MEDIDA	78	21,91	15,54	4,00	18,00	88,00	
	DeltaRM	78	13,68	15,09	0,00	7,00	60,00	

Ex.D POS	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
0	MEDIDA	56	10,13	5,86	2,00	9,00	35,00	<,0001
	DeltaRM	56	17,38	16,01	0,00	9,00	60,00	0,6794
1	MEDIDA	73	23,78	15,34	5,00	20,00	88,00	
	DeltaRM	73	15,23	15,41	0,00	8,00	60,00	

Ex.D T2	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
0	MEDIDA	81	13,32	8,85	2,00	11,00	52,00	<,0001
	DeltaRM	81	17,77	16,38	0,00	9,00	60,00	0,1282
1	MEDIDA	48	25,50	17,26	4,00	20,50	88,00	
	DeltaRM	48	13,46	14,07	0,00	7,00	43,00	

Map. DWI	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
0	MEDIDA	18	8,56	4,53	2,00	8,50	19,00	<,0001
	DeltaRM	18	18,11	13,40	1,00	16,00	43,00	0,2712
1	MEDIDA	111	19,36	14,33	4,00	16,00	88,00	
	DeltaRM	111	15,85	16,01	0,00	9,00	60,00	

Map. POS	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
0	MEDIDA	19	7,26	3,78	2,00	6,00	19,00	<,0001
	DeltaRM	19	19,84	12,83	0,00	23,00	43,00	0,1080

1	MEDIDA	110	19,68	14,20	4,00	16,00	88,00	
	DeltaARM	110	15,53	16,05	0,00	8,00	60,00	

Map. T2	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor

0	MEDIDA	58	11,28	6,39	2,00	9,00	36,00	<,0001
	DeltaARM	58	18,47	16,46	0,00	9,00	60,00	0,0823
1	MEDIDA	71	23,23	15,97	4,00	20,00	88,00	
	DeltaARM	71	14,28	14,79	0,00	8,00	43,00	

Ex.C (conj)	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor

0	MEDIDA	33	10,61	7,58	2,00	8,00	35,00	<,0001
	DeltaARM	33	19,45	14,33	0,00	20,00	47,00	0,0678
1	MEDIDA	96	20,34	14,71	4,00	16,00	88,00	
	DeltaARM	96	15,03	15,99	0,00	8,00	60,00	

Ex.D (conj)	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor

0	MEDIDA	37	10,03	6,63	2,00	8,00	35,00	<,0001
	DeltaARM	37	19,65	16,01	0,00	20,00	60,00	0,0799
1	MEDIDA	92	21,00	14,82	4,00	18,00	88,00	
	DeltaARM	92	14,76	15,36	0,00	8,00	60,00	

Map. (conj)	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor

0	MEDIDA	15	7,53	4,24	2,00	6,00	19,00	<,0001
	DeltaARM	15	19,27	12,43	7,00	23,00	43,00	0,1415
1	MEDIDA	114	19,21	14,17	4,00	16,00	88,00	
	DeltaARM	114	15,75	16,02	0,00	8,50	60,00	

A probabilidade de detecção de metástase para o Examinador C, Examinador D e pelo método (Mapeamento), estratificadas de acordo com o tamanho das metástases são apresentadas para difusão (*Figura 25*), pós-contraste (*Figura 26*) e T2 (*Figura 27*); o que ilustra a influência do tamanho do nódulo sobre a chance de ser detectado.

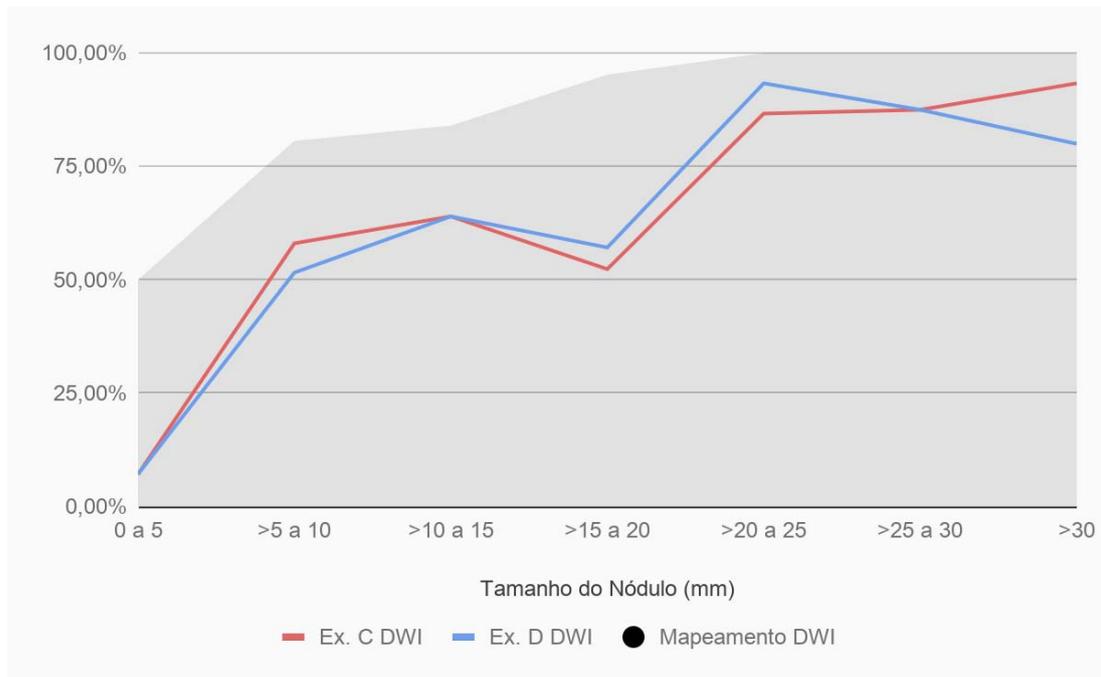


Figura 25 - Probabilidade de detecção de metástase da sequência ponderada em difusão de acordo com o tamanho dos nódulos.



Figura 26 - Probabilidade de detecção de metástase da sequência pós-contraste de acordo com o tamanho dos nódulos.

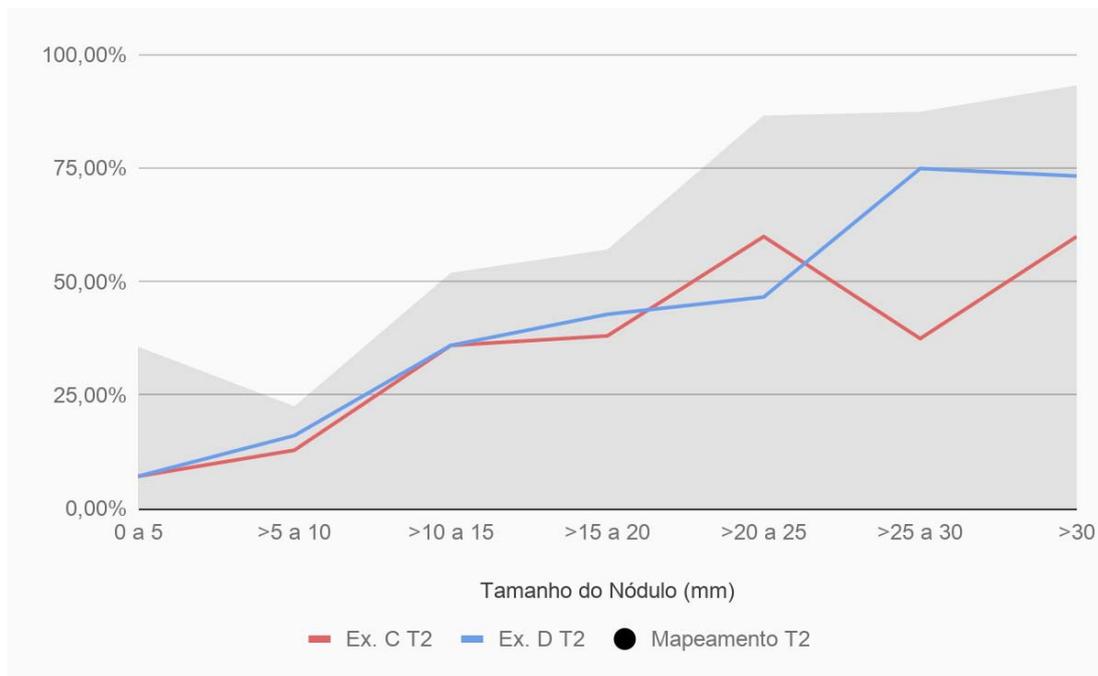


Figura 27 - Probabilidade de detecção de metástase da sequência ponderada em T2 de acordo com o tamanho dos nódulos.

4.2.5 Análise da Probabilidade de Detecção de Metástases em Relação ao Uso de Quimioterapia

A *Tabela 8* compara as sensibilidades obtidas na avaliação das "metástases com quimioterapia" e das "metástases sem quimioterapia". Assim como o tempo de ressonância, a quimioterapia também parece não interferir na detecção de metástases, visto que não há associação significativa entre sensibilidade e quimioterapia em nenhuma das avaliações realizadas pelos examinadores.

Tabela 8 - Comparação das sensibilidades entre grupos com quimioterapia e sem quimioterapia (teste exato de Fisher).

Variável	Sem QT			Com QT			p-valor
	VP	FN	SEN	VP	FN	SEN	
	n	n	%	n	n	%	
Ex.C DWI	5	6	45,45%	75	43	63,56%	0,3308
Ex.C POS	6	5	54,55%	68	50	57,63%	1,0000
Ex.C T2	5	6	45,45%	38	80	32,20%	0,5046
Ex.D DWI	5	6	45,45%	73	45	61,86%	0,3415
Ex.D POS	5	6	45,45%	68	50	57,63%	0,5306
Ex.D T2	4	7	36,36%	44	74	37,29%	1,0000
Mapeamento DWI	9	2	81,82%	102	16	86,44%	0,6513
Mapeamento POS	8	3	72,73%	102	16	86,44%	0,2063
Mapeamento T2	6	5	54,55%	65	53	55,08%	1,0000
Ex.C (conjunto)	6	5	54,55%	90	28	76,27%	0,1475
Ex.D (conjunto)	6	5	54,55%	86	32	72,88%	0,2932
Map. (conjunto)	9	2	81,82%	105	13	88,98%	0,6163

4.2.6 Análise da Probabilidade de Detecção de Metástases em Relação ao Segmentos Hepáticos

A *Tabela 9* apresenta a comparação de acertos entre os segmentos infracardíacos (II e III agrupados) versus o conjunto dos demais (I, IVa, IVb, V, VI, VII, VIII). Desta tabela nota-se que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de segmentos para nenhum dos parâmetros avaliados.

Tabela 9 - Porcentagem de acertos (sensibilidade) por grupo de segmentos.

Parâmetro	Segmento	Acerto		Erro		Total		p-valor
		n	%	n	%	n	%	
Ex.C DWI	Outros	197	82,77	41	17,23	238	100,0	0,0901
	II e III	62	91,18	6	8,82	68	100,0	
Ex.C POS	Outros	190	79,83	48	20,17	238	100,0	0,0138
	II e III	63	92,65	5	7,35	68	100,0	
Ex.C T2	Outros	173	72,69	65	27,31	238	100,0	0,3847
	II e III	53	77,94	15	22,06	68	100,0	
Ex.D DWI	Outros	196	82,35	42	17,65	238	100,0	0,0777
	II e III	62	91,18	6	8,82	68	100,0	
Ex.D POS	Outros	197	82,77	41	17,23	238	100,0	0,0901
	II e III	62	91,18	6	8,82	68	100,0	
Ex.D T2	Outros	181	76,05	57	23,95	238	100,0	0,1040
	II e III	58	85,29	10	14,71	68	100,0	

4.3 ANÁLISE DA CARACTERIZAÇÃO DE LESÕES

4.3.1 Análise da Concordância Entre as Sequências para cada Examinador

A *Tabela 10* e a *Tabela 11* mostram a concordância entre as séries avaliadas (difusão, pós-contraste e T2) para os Examinadores C e D, respectivamente. Para a *Tabela 10* o coeficiente Kappa não foi calculado devida a distribuição dos dados. Da *Tabela 11* nota-se concordância moderada entre a avaliação das séries (Kappa = 0,52 e 72,34% de concordância).

Tabela 10 - Concordância entre os exames para o Examinador C.

Ex.C DWI	Ex.C POS	Ex.C T2	n	%
0	0	0	4	8,70
0	0	1	0	0,00
0	1	0	0	0,00
0	1	1	0	0,00
1	0	0	3	6,52
1	0	1	0	0,00
1	1	0	7	15,22
1	1	1	32	69,57
Concordante			36	78,26
Discordante			10	21,74

Tabela 11 - Concordância entre os exames para o Examinador D.

Ex. D DWI	Ex.D POS	Ex.D T2	n	%
0	0	0	2	4,26
0	0	1	0	0,00
0	1	0	2	4,26
0	1	1	1	2,13
1	0	0	5	10,64
1	0	1	1	2,13
1	1	0	4	8,51
1	1	1	32	68,09
Concordante			34	72,34
Discordante			13	27,66
Kappa 0,5185 (0,2482–0,7889)				

4.3.2 Análise da Performance Diagnóstica na Caracterização das Lesões

A *Tabela 12* apresenta o valor preditivo negativo (VPN), a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), a sensibilidade, o valor de Kappa e o intervalo de 95% de confiança para o Kappa na comparação de cada avaliação das séries com o padrão ouro. Nota-se, no geral, valores de

Kappa moderado.

A comparação das sensibilidades não foi realizada, visto que a performance do GEE é prejudicada na comparação de testes com n e amostras diferentes - o que ocorre neste caso, já que são considerados apenas os nódulos registrados por cada examinador.

Tabela 12 - Acurácia em relação ao padrão ouro.

Variável	VPN	Espe	VPP	Sens	IC _{95%} (Sens)	N
Ex.C DWI	72,22	56,52	88,24	93,75	89,08–98,42	103
Ex.C POS	87,50	51,85	84,71	97,30	94,14–100,00	101
Ex.C T2	78,26	94,74	97,44	88,37	82,06–94,48	62
Ex.D DWI	64,71	61,11	91,14	92,31	86,98–97,64	96
Ex.D POS	66,67	60,00	89,33	91,78	86,20–97,36	93
Ex.D T2	61,11	78,57	93,18	85,42	76,64–94,20	62

Os mesmos dados da *Tabela 12* são apresentados na *Figura 28* e *Figura 29* de modo a facilitar a comparação entre os Examinadores C e D.

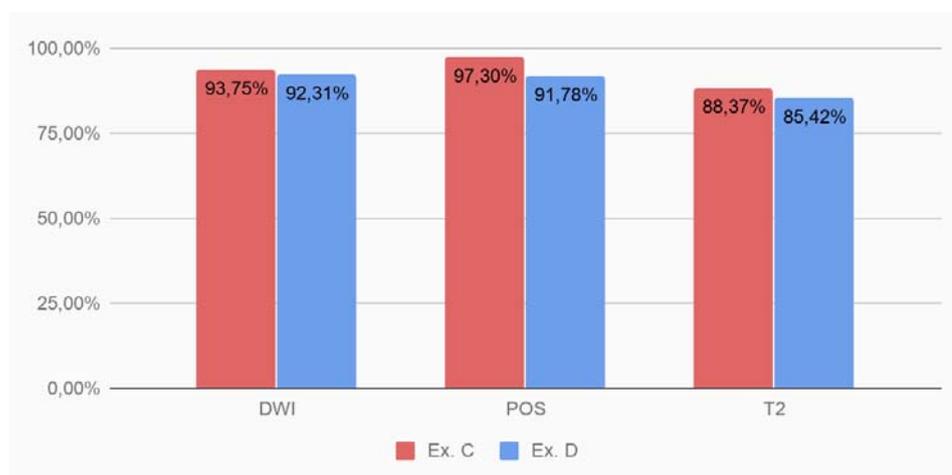


Figura 28 - Sensibilidade na caracterização das lesões detectadas.

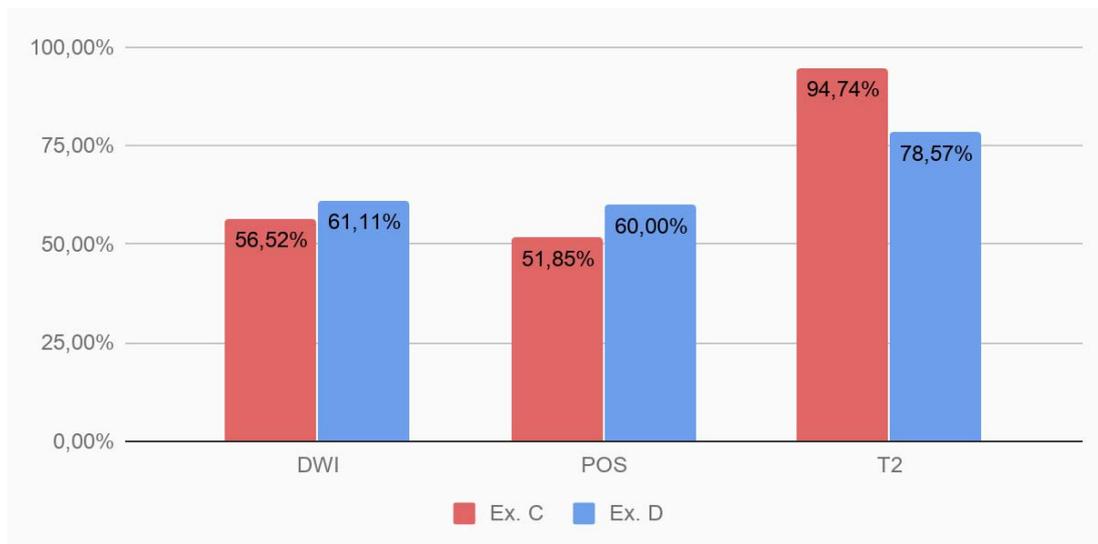


Figura 29 - Especificidade na caracterização das lesões detectadas.

4.3.3 Análise da Caracterização das Lesões em Relação ao Tamanho e ao Tempo de Ressonância

No *Quadro 3* são apresentadas as medidas descritivas do tamanho da lesão (MEDIDA) e do tempo de ressonância (DeltaRM) separando os grupos em acerto e erro do diagnóstico em comparação com o padrão ouro. Deste quadro conclui-se que o tamanho da lesão pode influenciar a sua caracterização (p -valores $<0,05$); para todos os testes e examinadores o tamanho da lesão é maior entre os acertos quando comparados com os erros, excetuando-se T2 quando avaliado pelo Examinador C (Ex. C T2).

O tempo de ressonância parece não interferir na caracterização das lesões, uma vez que não foram encontradas diferenças significativas entre acertos e erros para todas as análises.

Quadro 3 - Comparação do tamanho do tumor e tempo de ressonância entre acerto e erro do diagnóstico (Teste de Mann-Whitney).

Ex. C DWI	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Acerto	MEDIDA	88	20,27	15,63	3,00	16,00	88,00	0,0224
	DeltaRM	88	14,16	15,59	0,00	7,50	60,00	0,6195
Erro	MEDIDA	15	11,73	7,85	4,00	9,00	32,00	
	DeltaRM	15	12,60	17,36	1,00	6,00	60,00	

Ex. C POS	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Acerto	MEDIDA	86	21,20	15,30	3,00	17,00	88,00	0,0082
	DeltaRM	86	16,44	17,42	0,00	8,00	60,00	0,4519
Erro	MEDIDA	15	12,00	9,52	4,00	10,00	32,00	
	DeltaRM	15	12,87	14,34	1,00	6,00	43,00	

Ex. C T2	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Acerto	MEDIDA	56	21,61	16,78	3,00	18,00	88,00	0,0799
	DeltaRM	56	14,23	16,63	0,00	7,00	60,00	0,1205
Erro	MEDIDA	6	11,33	7,58	4,00	9,50	26,00	
	DeltaRM	6	23,67	16,18	6,00	25,00	47,00	

Ex. D DWI	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Acerto	MEDIDA	83	21,22	15,36	4,00	17,00	88,00	0,0367
	DeltaRM	83	14,36	16,30	0,00	7,00	60,00	0,6733
Erro	MEDIDA	13	13,31	9,12	4,00	10,00	32,00	
	DeltaRM	13	15,85	16,04	1,00	8,00	43,00	

Ex. D POS	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Acerto	MEDIDA	79	23,18	15,15	5,00	20,00	88,00	0,0001
	DeltaRM	79	13,81	15,14	0,00	8,00	60,00	0,1039
Erro	MEDIDA	14	10,21	6,03	4,00	9,00	26,00	
	DeltaRM	14	24,43	20,96	1,00	26,50	60,00	

Ex. D T2	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Acerto	MEDIDA	52	23,77	16,11	5,00	19,50	88,00	0,0395
	DeltaRM	52	14,37	16,53	0,00	7,00	60,00	0,3479
Erro	MEDIDA	10	17,70	18,39	4,00	9,00	52,00	
	DeltaRM	10	17,60	15,12	1,00	13,50	47,00	

4.3.4 Análise da Caracterização das Lesões em Relação ao Uso de Quimioterapia

A *Tabela 13* compara as sensibilidades obtidas na caracterização das "metástases com quimioterapia" e das "metástases sem quimioterapia". Não foi observada associação significativa entre sensibilidade e quimioterapia em nenhuma das avaliações realizadas pelos examinadores.

Tabela 13 - Comparação das sensibilidades na caracterização de metástases entre grupos com quimioterapia e sem quimioterapia (teste exato de Fisher).

Variável	Sem QT			Com QT			p-valor
	VP	FN	SEN	VP	FN	SEN	
	n	n	%	n	n	%	
Ex.C DWI	5	0	100,00%	70	5	93,33%	1,0000
Ex.C POS	5	1	83,33%	67	1	98,53%	0,1566
Ex.C T2	3	2	60,00%	35	3	92,11%	0,0951
Ex. D DWI	4	1	80,00%	68	5	93,15%	0,3372
Ex.D POS	5	0	100,00%	62	6	91,18%	1,0000
Ex.D T2	3	1	75,00%	38	6	86,36%	0,4795

4.4 ANÁLISE DA PERFORMANCE DIAGNÓSTICA POR SEGMENTO HEPÁTICO

4.4.1 Análise da Concordância Entre as Sequências para cada Examinador

A *Tabela 14* e a *Tabela 15* mostram a concordância entre as séries avaliadas (difusão, pós-contraste e T2) para os Examinadores C e D, respectivamente. Destas tabelas nota-se concordância fraca entre a avaliação das séries tanto para o Examinador C (Kappa = 0,18 e 77,78% de

concordância) quanto para o Examinador D (Kappa = 0,27 e 80,72% de concordância).

Tabela 14 - Concordância entre os exames para o Examinador C.

Ex.C DWI	Ex.C POS	Ex.C T2	n	%
0	0	0	208	67,97
0	0	1	9	2,94
0	1	0	15	4,90
0	1	1	2	0,65
1	0	0	13	4,25
1	0	1	2	0,65
1	1	0	27	8,82
1	1	1	30	9,80
Concordante			238	77,78
Discordante			68	22,22
Kappa 0,1755 (0,0537–0,2972)				

Tabela 15 - Concordância entre os exames para o Examinador D.

Ex.D DWI	Ex.D POS	Ex.D T2	n	%
0	0	0	219	71,57
0	0	1	2	0,65
0	1	0	13	4,25
0	1	1	4	1,31
1	0	0	14	4,58
1	0	1	6	1,96
1	1	0	20	6,54
1	1	1	28	9,15
Concordante			247	80,72
Discordante			59	19,28
Kappa 0,2715 (0,1103–0,4326)				

4.4.2 Análise da Performance Diagnósticas na Avaliação dos Segmentos Hepáticos

A *Tabela 16* apresenta o valor preditivo negativo (VPN), a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), a sensibilidade, o valor de Kappa e o intervalo de 95% de confiança para o Kappa na comparação de cada avaliação das séries com o padrão ouro. Nota-se, no geral, valores de Kappa moderado, ou seja, concordância moderada dos testes com o padrão ouro, sendo o T2 com menor concordância.

A sensibilidade da sequência T2, é significativamente menor do que as sensibilidades da difusão (DWI) e pós-contraste (POS), tanto para o Examinador C quanto para o Examinador D (GEE; p-valor<0,001).

Tabela 16 - Acurácia em relação ao padrão ouro.

Variável	VPN	Espe	VPP	Sens	IC _{95%} (Sens)	Kappa	IC _{95%} (Kappa)
Ex.C DWI	85,04	96,60	90,28	65,00	59,66–70,34	0,6638	0,5725–0,7552
Ex.C POS	84,91	95,63	87,84	65,00	59,66–70,34	0,6498	0,5569–0,7426
Ex.C T2	74,90	95,63	79,07	34,00	28,69–39,31	0,3472	0,2403–0,4542
Ex. D DWI	83,61	96,60	89,71	61,00	55,53–66,47	0,6277	0,5327–0,7227
Ex.D POS	83,40	97,57	92,31	60,00	54,51–65,49	0,6327	0,5384–0,7270
Ex.D T2	75,94	98,06	90,00	36,00	30,62–41,38	0,4028	0,2983–0,5072

Os mesmos dados da *Tabela 16* são apresentados nas *Figura 30* e *Figura 31* de modo a facilitar a comparação entre os Examinadores C e D.

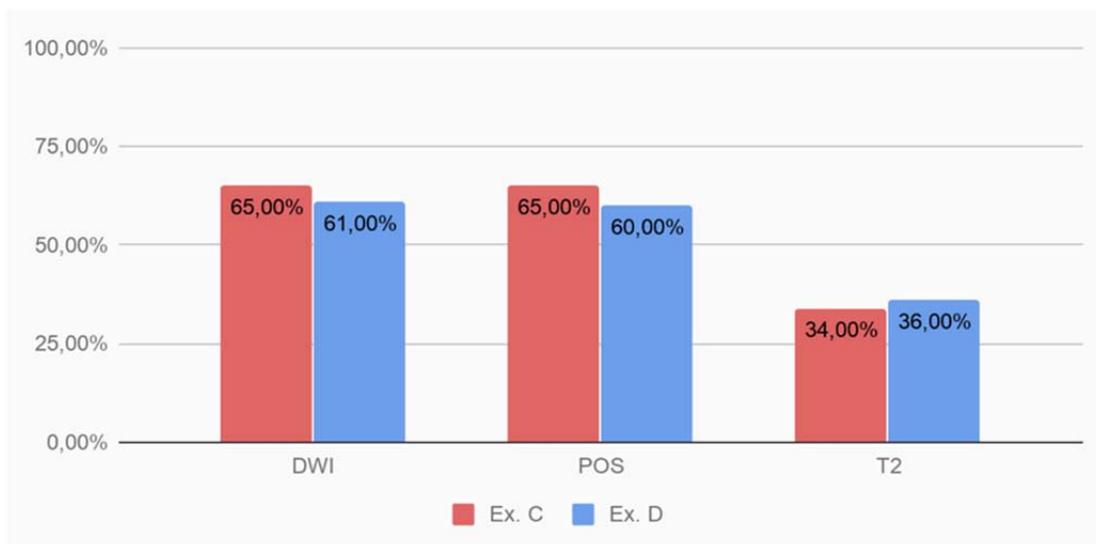


Figura 30 - Sensibilidade na caracterização de segmentos comprometidos.

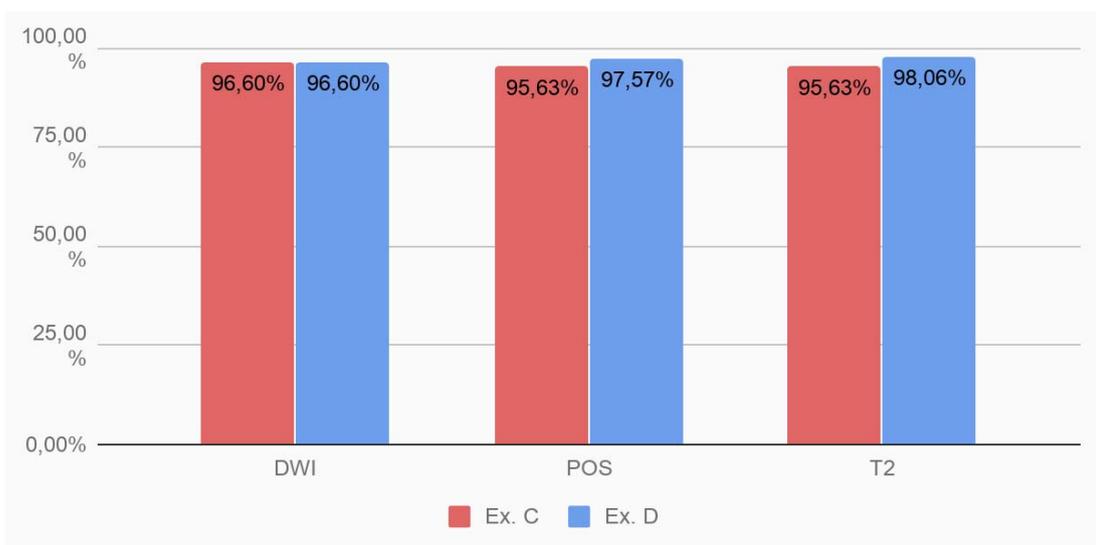


Figura 31 - Especificidade na caracterização de segmentos comprometidos.

4.4.3 Análise da Performance Diagnóstica em Relação ao Tamanho das Lesões e ao Tempo de Ressonância

No *Quadro 4* são apresentadas as medidas descritivas do tamanho da maior lesão no segmento (MEDIDA) e do tempo de ressonância (DeltaRM) separando os grupos em acerto e erro do diagnóstico em comparação com o padrão ouro. Deste quadro conclui-se que o tamanho da

maior lesão influencia a avaliação do comprometimento de um segmento hepático para difusão e pós-contraste com diferença significativa, p-valores $<0,05$; o tamanho máximo das lesões no segmento é maior entre os acertos quando comparados com os erros. Não foi observada diferença significativa para o T2 tanto do Examinador C (p-valor = 0,4006) quanto para o Examinador D (p-valor = 0,1336).

O tempo de ressonância parece não interferir na detecção das lesões uma vez que não foram encontradas diferenças significativas entre acertos e erros para todas as análises.

Quadro 4 - Comparação do tamanho do tumor e tempo de ressonância entre acerto e erro do diagnóstico (Teste de Mann-Whitney).

Ex.C DWI	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Acerto	MEDIDA	91	19,96	15,59	3,00	15,00	88,00	0,0175
	DeltaRM	264	17,27	15,91	0,00	10,00	60,00	0,1130
Erro	MEDIDA	42	13,00	7,33	4,00	11,00	32,00	
	DeltaRM	42	22,17	17,59	0,00	23,00	60,00	
Ex.C POS	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Acerto	MEDIDA	90	20,60	15,41	3,00	15,50	88,00	0,0003
	DeltaRM	262	17,98	16,43	0,00	11,50	60,00	0,9676
Erro	MEDIDA	43	11,81	7,05	4,00	9,00	32,00	
	DeltaRM	44	17,70	15,02	0,00	11,00	47,00	
Ex.C T2	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Acerto	MEDIDA	61	19,80	16,88	3,00	15,00	88,00	0,4006
	DeltaRM	231	17,72	16,41	0,00	10,00	60,00	0,4277
Erro	MEDIDA	72	16,03	10,55	4,00	13,00	52,00	
	DeltaRM	75	18,61	15,68	0,00	13,00	60,00	
Ex. D DWI	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Acerto	MEDIDA	88	19,95	15,55	3,00	15,00	88,00	0,0136
	DeltaRM	260	17,30	16,26	0,00	10,00	60,00	0,0627
Erro	MEDIDA	45	13,47	8,48	4,00	10,00	32,00	
	DeltaRM	46	21,59	15,58	0,00	23,00	47,00	
Ex.D POS	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Acerto	MEDIDA	89	20,83	15,48	3,00	18,00	88,00	0,0001
	DeltaRM	261	17,16	15,90	0,00	10,00	60,00	0,1196
Erro	MEDIDA	44	11,55	6,57	4,00	9,00	35,00	
	DeltaRM	45	22,47	17,43	0,00	23,00	60,00	
Ex.D T2	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Acerto	MEDIDA	65	19,98	16,23	3,00	15,00	88,00	0,1336
	DeltaRM	238	17,62	16,24	0,00	10,00	60,00	0,4363
Erro	MEDIDA	68	15,63	10,92	4,00	12,50	52,00	
	DeltaRM	68	19,07	16,18	0,00	15,50	60,00	

4.4.4 Análise da Sensibilidade por Segmento Hepático em Relação ao Uso de Quimioterapia

A Tabela 17 compara as sensibilidades obtidas na avaliação dos segmentos hepáticos entre os grupos com e sem quimioterapia. Em nenhum dos testes realizados pelos examinadores foi observada associação significativa entre o uso de quimioterapia e as sensibilidades por segmento

hepático.

Tabela 17 - Comparação das sensibilidades por segmento hepático entre grupos com quimioterapia e sem quimioterapia (teste exato de Fisher).

Variável	Sem QT			Com QT			p-valor
	VP	FN	SEN	VP	FN	SEN	
	n	n	%	n	n	%	
Ex.C DWI	5	6	45,45%	60	29	67,42%	0,1857
Ex.C POS	5	6	45,45%	60	29	67,42%	0,1857
Ex.C T2	3	8	27,27%	31	58	34,83%	0,7450
Ex. D DWI	4	7	36,36%	57	32	64,04%	0,1031
Ex.D POS	5	6	45,45%	55	34	61,80%	0,3397
Ex.D T2	3	8	27,27%	33	56	37,08%	0,7416

5 DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos a sensibilidade da ressonância magnética com sequências ponderadas em difusão quanto ao seu potencial de detecção e caracterização de metástases. Além disso, comparamos a performance diagnóstica da difusão com as sequências pós-contraste e ponderada em T2. Estas avaliações foram realizadas por nódulo e por segmento hepático.

Verificamos que a sensibilidade das sequências pós-contraste e ponderada difusão são superiores à sensibilidade de T2, tanto para detecção quanto para caracterização de lesões - seja do ponto de vista da avaliação por lesão ou por segmento. Estes dados são consoantes com o conceito atual de que a difusão é mais sensível que T2 (PARIKH et al. 2008; SOYER et al. 2011).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as sensibilidades das sequências ponderada em difusão e pós-contraste, o que corrobora os resultados apresentados por SOYER et al. (2011) e HARDIE et al. (2010).

5.1 DETECÇÃO E CARACTERIZAÇÃO COMO DOIS EVENTOS DISTINTOS

De forma geral os estudos de sensibilidade da RM avaliam de modo conjunto detecção e caracterização de lesões (ELIAS et al. 2010; HARDIE et al. 2010; SOYER et al. 2011; D'ASSIGNIES et al. 2013), ao definir como verdadeiro positivo a ocorrência concomitante de dois eventos: detecção da lesão e correta classificação como metástase.

Optamos por realizar separadamente as análises de detecção e caracterização porque são informações diferentes e com aplicação prática distinta. Como exemplo, temos a hipótese de que uma sequência com alta taxa de detecção poderia ser utilizada para afastar a possibilidade de doença metastática, mesmo que fosse inútil para caracterização de lesões.

Além disso, tendo os valores calculados separadamente é possível - por meio de simples multiplicação de porcentagens - obter a sensibilidade como “detecção e caracterização”, o que facilita a comparação dos resultados deste trabalho com outros estudos.

5.2 VALORES DA SENSIBILIDADE DA DIFUSÃO

É notório que os valores de sensibilidade relatados por SOYER et al. (2011) são consideravelmente maiores que os obtidos por este estudo. Enquanto ele relata uma sensibilidade de 84,37% (54/64) para difusão, a melhor taxa de detecção da difusão entre os examinadores foi de 62,02%

(80/129), para o Examinador C. O mesmo ocorre para a sequência pós-contraste, 79,68% (51/64) vs 58,14% (75/129, Examinador D); e sequência ponderada em T2, 68,75% (44/64) vs 37,21% (48/129, Examinador D).

Essas disparidades talvez possam ser explicadas pelas diferenças metodológicas na avaliação das imagens. Enquanto neste estudo os Examinadores C e D realizaram avaliações únicas e independentes umas das outras, na condução do estudo de SOYER et al. (2011) o teste de sensibilidade foi baseado na composição da avaliação de dois examinadores. Nesse estudo os examinadores realizaram um maior número de avaliações, pois cada vez que havia divergência entre eles era realizada uma avaliação adicional e conjunta para se estabelecer consenso.

Outra possível justificativa para as diferenças entre os estudos é a frequência de lesões adicionais observadas neste trabalho. Como esperado, a ultrassonografia intraoperatória e anatomia patológica detectaram lesões que simplesmente não aparecem nas imagens de ressonância. Diferentemente do estudo de SOYER et al. (2011), este estudo traz a informação de quantas lesões adicionais (15/129, 11,62%) foram detectadas pelo padrão de referência. O mapeamento (pré e pós-operatório) realizado em conjunto pelos Examinadores A e B (cientes dos dados intraoperatórios e anatomopatológicos), identificou apenas 111 (86,05%) metástases nas imagens de difusão - dentre as 129 metástases detectadas ao longo das avaliações do transoperatório. Se considerarmos o mapeamento das três sequências em conjunto, apenas 114 (88,37%) metástases podem ser identificadas nas imagens.

Apesar de SOYER et al. (2011) referirem cortes anatomopatológicos com espessura de 4 mm, é mais difícil garantir uma avaliação criteriosa em um estudo retrospectivo. E de fato, ELIAS et al. (2010) - em estudo prospectivo com avaliação anatomopatológica semelhante à deste estudo - verificaram em seus resultados que a RM (sem difusão) detectou apenas 32% do total de metástases de tumores neuroendócrinos identificadas aos cortes anatomopatológicos.

Também é possível que valores menores de sensibilidade estejam relacionados a uma pior performance dos próprios examinadores; e propositadamente o desenho deste estudo busca com isso aproximar os valores de sensibilidade dos que poderiam ser observados na prática clínica.

Portanto, os valores de sensibilidade do Mapeamento (Examinadores A e B) podem ser considerados como o potencial teórico de cada sequência na detecção de metástases; ao passo que os valores de sensibilidade dos Examinadores C e D expressam resultados práticos.

5.3 DIFUSÃO COMO UMA ALTERNATIVA AO CONTRASTE

A difusão pode ser uma alternativa ao uso do contraste em alguns contextos clínicos, já que os dados deste trabalho e da literatura (HARDIE et al. 2010; SOYER et al. 2011) sugerem que não há diferença estatisticamente significativa entre as taxas de detecção das sequências de difusão e contrastadas por gadolínio.

Uma possível aplicação, por exemplo, seria o uso de um protocolo

com difusão, sem uso do contraste, *para afastar doença metastática hepática* em pacientes em seguimento de câncer colorretal. As principais vantagens desta abordagem são reduzir custos e poupar o paciente das morbidades relacionadas ao uso do contraste.

Com base nos dados das avaliações independentes realizadas pelos Examinadores C e D, as taxas de detecção atribuíveis ao pós-contraste [$P(c)^C = 6,98\%$; $P(c)^D = 6,20\%$] aumentam de forma significativa a sensibilidade da RM (*Tabela 6*).

Por outro lado, de acordo com os dados do mapeamento de lesões - realizado pelos Examinadores A e B - a detecção atribuível às sequências pós-contraste é de 2,33%; somente três das 129 metástases detectadas pelo padrão de referência produziram alteração de sinal exclusivamente nas sequências pós-contraste. Essas três metástases (visíveis nas imagens pós-contraste e inaparentes nas imagens de difusão) podem ser vistas nas imagens T1 pré-contraste. Ou seja, é possível que com um protocolo com difusão e imagens T1 *sem contraste*, fossem detectadas tantas metástases quanto poderiam ser detectadas com o uso do contraste; e o uso do contraste (ou de outro método de imagem) poderia ficar reservado para a necessidade de caracterização de lesões detectadas.

É também necessário considerar a possibilidade de que a avaliação conjunta das sequências *não seja igual à soma das avaliações isoladas*; isto é, que as sequências - quando avaliadas em conjunto - possam ter entre si um efeito coadjuvante ou mesmo sinérgico.

No primeiro caso, o *efeito coadjuvante* ocorreria, por exemplo,

quando uma lesão evidente em uma sequência, passasse a ser detectada em outra sequência (na qual não teria sido detectada se avaliada isoladamente), aumentando a sensibilidade desta última. Isto pode explicar por que as metástases foram detectadas mais frequentemente *nas três sequências* na avaliação dos Examinadores A e B (avaliação conjunta, $P(e) = 55,04\%$) do que na avaliação dos Examinadores C e D (avaliações independentes, $P(e)^C = 26,36\%$; $P(e)^D = 27,91\%$) - Teste de McNemar; p-valor^(C) = 0,0078 e p-valor^(D) = 0,0020.

Ou no segundo caso, um *efeito sinérgico* ocorreria quando uma lesão com imagem duvidosa (que não seria detectada nas avaliações independentes) passasse a ser detectada em ambas por aparecer consistentemente em mais de uma sequência. Esse efeito não foi avaliado por este trabalho e portanto são necessários estudos com desenho distinto deste - em que os examinadores realizam também avaliações das sequências em um mesmo tempo - devendo-se considerar também o uso da sequência T1 sem contraste.

Se este for o caso, a proposta de um protocolo de RM sem contraste para seguimento de pacientes com câncer colorretal deve aguardar e permanecer restrita aos pacientes com contraindicação ao uso do gadolínio.

5.4 UMA SEQUÊNCIA IMPRESCINDÍVEL

Embora não se possa propor abrir mão do uso do contraste, os dados deste trabalho sugerem que a difusão é uma sequência imprescindível para

a detecção de metástases hepáticas de câncer colorretal; e que portanto deve ser utilizada *sempre* que disponível.

As taxas de detecção atribuíveis à difusão [$P(a)^C = 13,95\%$; $P(a)^D = 10,08\%$; $P(a)^{AB} = 3,10\%$] são maiores que as taxas atribuíveis ao pós-contraste, porém não de forma significativa (*Tabela 7*).

Ao passo que as sequências de difusão e pós-contraste não apresentem diferenças significativas quanto às suas sensibilidades e taxas de detecção atribuíveis, ambas as sequências *promovem aumento significativo da sensibilidade da ressonância* (*Tabela 6*).

Isso torna evidente o fato de que nas avaliações independentes, realizadas pelos Examinadores C e D, essas sequências detectaram lesões distintas; e que portanto são sequências coadjuvantes na pesquisa de metástases hepáticas.

5.5 SENSIBILIDADE E A NATUREZA DO TUMOR PRIMÁRIO

É possível que a sensibilidade das sequências de RM na detecção de metástases hepáticas dependa da natureza do tumor primário. Avaliando exclusivamente metástases de tumores neuroendócrinos, ELIAS et al. (2010) e D'ASSIGNIES et al. (2013) obtiveram baixas taxas de detecção para a RM sem difusão. No estudo de ELIAS et al. (2010) a RM sem difusão detectou 32,60% (89/273) das metástases, com média de sensibilidades de 48,8%; posteriormente D'ASSIGNIES et al. (2013) também obtiveram baixa sensibilidade para T2 (57,23%; 87/152) e para sequência pós-contraste de

48,02%; 73/152), entretanto concluíram que a sequência ponderada em difusão (72,36%; 110/152) é mais sensível que as duas primeiras.

Uma possibilidade que estabelece coerência entre os estudos até aqui discutidos é a de que, para tumores neuroendócrinos, a sequência ponderada em difusão é superior à sequência pós-contraste; e que, portanto, as sensibilidades das sequências dependem da natureza do tumor primário.

Outra possibilidade é a de que a baixa sensibilidade da sequência pós-contraste no estudo de D'ASSIGNIES et al. (2013) se deva à escolha do “padrão hipervascular” como um *critério estrito* para caracterizar metástases - o que os próprios autores reconhecem. Se este for o caso, é possível que a sequência pós-contraste tenha taxa de detecção tão boa quanto da difusão, a despeito de seu potencial de caracterizar metástases de tumores neuroendócrinos com base em um padrão de realce específico.

Diferenciar entre uma e outra possibilidade poderia ser motivação para um estudo com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal e de tumores neuroendócrinos, comparando a sensibilidade das sequências entre os tipos de primário.

5.6 SENSIBILIDADE E O TAMANHO DAS LESÕES

Como naturalmente esperado, o tamanho das lesões é um fator que tem influência sobre as taxas de detecção. Este aspecto foi evidenciado de forma descritiva em estudos anteriores por meio de estratificação da

amostra com base no tamanho das lesões (PARIKH et al. 2008; SOYER et al. 2011). Os dados deste estudo confirmam essa expectativa ao mostrar diferença estatisticamente significativa no tamanho das lesões corretamente e incorretamente identificadas.

Além disso, 13 (92,85%) das 15 lesões adicionais mediam 10 mm ou menos; o que se aproxima dos dados obtidos por D'ASSIGNIES et al. (2013), quando relatam que 80–89% das lesões não detectadas eram menores que 10 mm.

5.7 SENSIBILIDADE E O USO DE QUIMIOTERAPIA

O uso de quimioterapia não parece ter influência sobre as taxas de sensibilidade das sequências avaliadas. Em estudo de metanálise, VAN KESSEL et al. (2012) avaliaram a influência da quimioterapia sobre a sensibilidade de métodos de imagem para detecção de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal. Os autores verificaram que FDG-PET, FDG-PET/CT e TC têm suas taxas de sensibilidade reduzidas após o uso de quimioterápico. Como nenhum estudo da metanálise informou a performance diagnóstica da RM em pacientes não tratados com quimioterapia, os autores não puderam avaliar o impacto do tratamento sobre a sensibilidade da RM; mas sugeriram que este seria o método de escolha para avaliação pré-operatória de pacientes tratados com quimioterapia, por apresentar alta sensibilidade (85,7%) na detecção de metástases tratadas.

E de fato YU et al. (2015), estudando especificamente este tema, não observaram diferença estatisticamente significativa entre as taxas de sensibilidade da RM nos grupos com e sem quimioterapia, relatando altas taxas de sensibilidade (>90%) independentemente do uso de quimioterápico.

Os dados obtidos no presente estudo apontam para conclusões semelhantes, já que não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as sensibilidades nos grupos com metástases tratadas e não tratadas com quimioterapia em nenhuma das avaliações realizadas pelos examinadores.

5.8 CORRELAÇÕES COM OUTRAS VARIÁVEIS

O tempo de ressonância de até 60 dias não foi um fator de influência sobre as taxas de sensibilidade das sequências avaliadas.

A localização das lesões também não parece ter influências nas taxas de detecção. Apesar de a pulsatilidade cardíaca, ao gerar artefatos de movimento, ser um possível fator de redução da sensibilidade da difusão (NASU et al. 2006), os segmentos localizados abaixo do coração (II e III) não apresentaram diferenças na proporção de acertos e erros para qualquer uma das três sequências avaliadas. Também não houve diferença das sensibilidades quando comparados os segmentos individualmente.

5.9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Talvez a principal crítica ao desenho metodológico deste trabalho seja o *viés de seleção da amostra* - tanto da amostra de pacientes quanto dos segmentos enviados para anatomia patológica. Em primeiro lugar, houve o viés de seleção de candidatos cirúrgicos, visto que este tipo de seleção parte da premissa de que já tenham sido observadas lesões nas imagens de RM. Isso tende a aumentar artificialmente a sensibilidade, já que ignoramos as possíveis lesões hepáticas não detectadas no seguimento oncológico. Em segundo lugar, a sensibilidade tende a ser superestimada nos segmentos hepáticos preservados, já que não foram avaliados com os cortes anatomopatológicos.

Também é possível que os valores de sensibilidade e especificidade na avaliação da caracterização de lesões apresentem um viés pelo fato de os examinadores terem ciência de que as imagens se tratavam de exames pré-operatórios de pacientes com metástases de adenocarcinoma colorretal. Essa informação pode tê-los influenciado a considerar um maior número de lesões como metástases e portanto superestimar a sensibilidade e subestimar a especificidade das sequências na caracterização de lesões.

5.10 EM SÍNTESE

A sensibilidade da ressonância magnética ponderada em difusão para detecção pré-operatória de metástases hepáticas de adenocarcinoma

colorretal é 86,05%. Esta taxa de detecção representa o potencial teórico do método e corresponde à frequência com que as metástases puderam ser identificadas nas imagens ponderadas em difusão durante o mapeamento das lesões.

Quando utilizada isoladamente como única ferramenta para detecção de metástases, a sequência ponderada em difusão apresentou média de sensibilidade de 61,24% (Examinadores C e D). Este valor de sensibilidade expressa os resultados que podemos esperar na prática clínica e corresponde à média da frequência com que os examinadores puderam identificar metástases durante os testes de sensibilidade.

A comparação com as sequências convencionais mostra que não há diferença estatisticamente significativa entre as taxas de sensibilidade da difusão e da sequência pós-contraste; e que essas duas técnicas são significativamente mais sensíveis que a sequência T2.

Não podemos afirmar, com base apenas nos dados deste estudo, que a difusão possa substituir as sequências pós-contraste na detecção pré-operatória de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal; são necessários estudos desenhados especificamente para comparar a sensibilidade da RM com e sem o uso do gadolínio.

Em contrapartida, os dados deste trabalho demonstram que a difusão é imprescindível e deve ser *sempre utilizada quando disponível*; já que contribui de forma significativa para aumentar a sensibilidade da RM para detecção de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal.

6 CONCLUSÃO

A sensibilidade da ressonância magnética ponderada em difusão no contexto pré-operatório de metástases hepáticas colorretais foi de 61,24%; sendo superior à de T2 (35,27%) e semelhante à da sequência contrastada por gadolínio (56,97%).

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. **Ann Surg Oncol** 2001; 8:347-53.

Cohen MP, Herman P, Chojniak R, Poli MR, Barbosa PN, Bitencourt AG. Focused abdominal ultrasound in preoperative liver surgery staging: a prospective study. **World J Surg Oncol** 2013; 11:138.

Cohen MP, Machado MAC, Herman P. Impacto da ultra-sonografia intra-operatória nas cirurgias para ressecção de metástases hepáticas. **Arq Gastroenterol** 2005; 42:206-12.

Conlon R, Jacobs M, Dasgupta D, Lodge JPA. The value of intraoperative ultrasound during hepatic resection compared with improved preoperative magnetic resonance imaging. **Eur J Ultrasound** 2003; 16:211-6.

Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, et al. Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors With a “Thin Slice” Pathological Examination. **Ann Surg** 2010; 251:307-10.

Floriani I, Torri V, Rulli E, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **J Magn Reson Imaging** 2010; 31:19-31.

Foley WD. Liver: surgical planning. **Eur Radiol Suppl** 2005; 15:d89-d95.

Gaitini D, Kopelman D, Soudak M, et al. Impact of intraoperative sonography on resection and cryoablation of liver tumors. **J Clin Ultrasound** 2001; 29:265-72.

Garden OJ, Rees M, Poston GJ, et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. **Gut** 2006; 55 Suppl 3:iii1-8.

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

Hardie AD, Naik M, Hecht EM, et al. Diagnosis of liver metastases: Value of diffusion-weighted MRI compared with gadolinium-enhanced MRI. **Eur Radiol** 2010; 20:1431-41.

Labianca R, Beretta GD, Kildani B, et al. Colon cancer. **Crit Rev Oncol Hematol** 2010; 74:106-33.

Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. **J Magn Reson Imaging** 2001; 13:534-46.

Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Estimativa/2018 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2018.

Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, et al. Hepatic Metastases: Diffusion-weighted Sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR Imaging. **Radiology** 2006; 239:122-30.

[NCCN] Clinical Practice Guidelines in Oncology. **(NCCN Guidelines™) Colorectal Cancer Screening (Version 1.2018)**. Mar 2018. Available from: <URL:<https://bit.ly/2MrqHOY>> [2018a mai 10].

[NCCN] Clinical Practice Guidelines in Oncology. **(NCCN Guidelines™) Colon Cancer (Version 2.2018)**. Mar 2018. Available from: <URL:<https://bit.ly/2mCS0rT>> [2018b mai 10].

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.

Parikh T, Drew SJ, Lee VS, et al. Focal Liver Lesion Detection and Characterization with Diffusion-weighted MR Imaging: Comparison with Standard Breath-hold T2-weighted Imaging¹. **Radiology** 2008; 246:812-22.

Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevicius A. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. **Medicina (Kaunas)** 2006; 42:98-106.

Sahani D V., Kalva SP, Tanabe KK, et al. Intraoperative US in Patients Undergoing Surgery for Liver Neoplasms: Comparison with MR Imaging. **Radiology** 2004; 232:810-4.

Sietses C, Meijerink MR, Meijer S, Van den Tol MP. The impact of intraoperative ultrasonography on the surgical treatment of patients with colorectal liver metastases. **Surg Endosc** 2010; 24:1917-22.

Soyer P, Boudiaf M, Placé V, et al. Preoperative detection of hepatic metastases: Comparison of diffusion-weighted, T2-weighted fast spin echo and gadolinium-enhanced MR imaging using surgical and histopathologic findings as standard of reference. **Eur J Radiol** 2011; 80:245-52.

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

Tsoulfas G, Pramateftakis MG, Kanellos I. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. **World J Gastrointest Oncol** 2011; 3:1-9.

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

São Paulo, 12 de Dezembro de 2011.

Ao
Dr. Rubens Chojniak

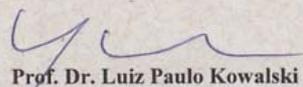
Ref.: Projeto de Pesquisa n°. 1625/11
“Diagnóstico pré-operatório de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal: avaliação da sensibilidade da ressonância magnética ponderada em difusão”.

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 29/11/2011, **aprovaram** a realização do estudo em referência, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração sobre o Plano de recrutamento dos Sujeitos de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis pela obtenção do TCLE;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Orçamento Financeiro Detalhado;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Diagnóstico por Imagem;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia do Abdômen;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Diagnóstico por Imagem.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 6 meses.

Atenciosamente,


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

1/1