

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM
DIFUSÃO NA AVALIAÇÃO DAS
METÁSTASES HEPÁTICAS**

MARIA LUIZA TESTA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

São Paulo

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Testa, Maria Luiza

Ressonância magnética com difusão na avaliação das metástases hepáticas / Maria Luiza Testa – São Paulo, 2012.

65p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. IMAGEM DE DIFUSÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
2. METÁSTASE NEOPLÁSICA. 3. DIFUSÃO. 4. FÍGADO.

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais Waldyr Testa e Britznéa Cardoso Testa (in memoriam),
exemplos de coragem e determinação, ante as adversidades.

Serão sempre minhas fontes de inspiração.

Agradeço o carinho de toda uma vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Rubens Chojniak, orientador deste projeto de Mestrado, pela oportunidade, confiança, apoio e presença constantes.

À Sra. Sonia Regina Lanzone, secretária do Departamento de Imagem do Hospital A.C.Camargo, pela disponibilidade sempre presente.

À Dra. Leticia Silva Sene, médica residente do Departamento de Imagem, pela colaboração na revisão dos laudos de ressonância magnética.

Aos médicos do Departamento de Medicina Nuclear do Hospital A.C.Camargo, Dra. Ivone do Carmo Gonçalves Torres, pela sincera amizade e incentivo, e Dr. Marcelo Cavicchioli, pelo apoio e sugestões para as apresentações do trabalho.

À Aline Santos Damascena, pela grande colaboração na realização da análise estatística dos dados desta pesquisa.

À Sra. Suely Francisco, coordenadora da biblioteca do Hospital A.C.Camargo, e colaboradores, pela orientação e formatação deste manuscrito.

À minha família e em especial à minha querida irmã Alcina Maria Testa Braz da Silva, pelo incentivo e confiança na minha capacidade profissional.

Aos meus filhos do coração André Sérgio, David Alexander e à pequena Helena, pela compreensão nos momentos de ausência física, devido à distância inevitável, e, principalmente, pela valorização pessoal e profissional, lembrando-me sempre de seguir em frente, aceitando os desafios.

Aos nossos pacientes e seus familiares, pelo exemplo de luta diante das dificuldades de lidar com a doença, trazendo, contudo, um incentivo para que nós possamos continuar pesquisando no intuito de amenizar seus sofrimentos.

E, finalmente, porém de igual importância, a tantos amigos de longe e de perto e colegas de trabalho diário, que, acreditando na minha dedicação profissional com admiração e respeito, alguns fazendo com isso, um exemplo nas suas atividades. Com certeza, isso é muito gratificante.

Desse modo, com perseverança e humildade, entusiasmo e talento, caráter e equilíbrio necessários, pretendo continuar lutando dia após dia pela dignidade de suas vidas, dando a minha colaboração, embora talvez pequena, mas igualmente em importância, como médica e na área de ensino e pesquisa.

RESUMO

Testa ML. **Ressonância magnética com difusão na avaliação das metástases hepáticas**. São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente].

O fígado é um órgão comumente acometido por metástases provenientes de tumores primários em outros órgãos. Os exames de imagem são importantes ferramentas para o diagnóstico, planejamento do tratamento e avaliação da resposta. Novas tecnologias de imagem estão sendo desenvolvidas. A ressonância magnética com difusão é uma técnica que mede a mobilidade da água nos tecidos. É um método não invasivo, de realização rápida e com resposta precoce, já bem documentado nas lesões e tumores cerebrais, porém ainda com poucos estudos em outros órgãos.

Objetivos: Determinar os valores de difusão pela ressonância magnética através da medida do coeficiente de difusão aparente (ADC) nas metástases hepáticas e correlacionar com variáveis demográficas, clínicas e radiológicas. **Material e**

Métodos: Foram analisadas 262 lesões metastáticas hepáticas em 59 pacientes adultos que realizaram ressonância magnética do abdome superior com a técnica de difusão. Foi realizada a avaliação quantitativa através da medida do valor do ADC de cada lesão e correlacionado com as dimensões, aspecto das lesões observado na sequência de difusão, padrão de realce após a administração do contraste paramagnético, sítio do tumor primário, tipo histológico e status terapêutico em relação à utilização de quimioterapia, além da variação intra-individual. **Resultados:**

O valor médio de ADC das lesões metastáticas hepáticas foi de $1.1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ ($dp=0.06$). Observou-se correlação entre os valores de ADC das múltiplas lesões de um mesmo paciente (variação intra-individual). Lesões com dimensões menores apresentaram um valor de ADC mais baixo ($p<0.0001$). A maioria das metástases hepáticas apresentou-se com aspecto heterogêneo quando observadas na sequência de difusão e estas lesões apresentaram valores de ADC mais altos ($p<0.0001$). Os padrões predominantes da distribuição do realce nas metástases hepáticas após a administração do contraste foram o periférico e heterogêneo, sendo que as lesões que apresentaram esses padrões demonstraram valores mais altos de ADC em relação às

lesões com padrão de realce nodular homogêneo ($p=0.012$). Não identificamos diferença significativa do ADC para diferentes histologias, sítios primários ou status terapêutico das lesões estudadas. **Conclusões:** Metástases hepáticas apresentam valores de ADC baixos. Lesões metastáticas de menores dimensões, aspecto homogêneo quando observadas tanto na sequência de difusão como após a administração de contraste apresentaram valores de ADC mais baixos.

SUMMARY

Testa ML. [Diffusion weighted MRI in the evaluation of liver metastases]. São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

The liver is an organ frequently affected by metastases from primary tumors in other organs. Imaging studies are important for diagnosis, treatment planning and evaluation of response. New imaging technologies are being developed. Diffusion weighted magnetic resonance imaging is a technique that measures the mobility of the water in the tissues. It is a rapid noninvasive method achieving early response, already well documented in brain lesions and tumors, yet with few studies in other organs. **Objectives:** To determine the apparent diffusion coefficient (ADC) measured by magnetic resonance in liver metastases and to correlate the values with demographic, clinical and radiological data. **Material and Methods:** We analyzed 262 hepatic metastatic lesions identified in 59 adult patients who underwent upper abdominal MRI with diffusion technique. Quantitative evaluation was performed by measuring the ADC value of each lesion. ADC values were correlated with the size of the lesions, homogeneity appearance of the lesions observed on diffusion images and on contrast enhanced images, site of the primary tumor, histological type and prior chemotherapy status. Intra-individual variation was determined for patients with multiple metastasis. **Results:** The mean ADC of metastatic liver lesions was $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (SD=0.06). Good correlation was observed between the ADC values of multiple lesions from the same patient (intra-individual variation). Smaller lesions presented lower ADC values ($p < 0.0001$). Most liver metastases presented with heterogeneous aspect when observed on diffusion images and these lesions showed higher ADC values ($p < 0.0001$). The predominant patterns of distribution of intravenous contrast enhancement were peripheral and heterogeneous and these patterns correlated with higher ADC values compared to lesions with homogeneous nodular enhancement pattern ($p = 0.012$). We have not identified significant differences in ADC for different histology, primary sites or therapeutic status of the metastatic lesions. **Conclusions:** Liver metastases present low ADC values.

Metastatic lesions with smaller size, homogeneous appearance on diffusion and contrast enhanced images present lower ADC values.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mapa de ADC (coeficiente de difusão aparente).....	29
Figura 2	Esquema da Segmentação Hepática de Couinaud.....	34
Figura 3	Lesões hepáticas visualizadas no exame de ressonância magnética. Padrões de realce pós-contraste.....	37
Figura 4	Curva ROC.....	43
Figura 5	Gráfico demonstrando a correlação entre o aspecto das metástases hepáticas visualizadas pela ressonância magnética (RM) com a técnica de difusão e os valores do coeficiente de difusão aparente (ADC).....	44
Figura 6	Gráfico demonstrando a correlação entre as dimensões (mediana=16,5 mm) das metástases hepáticas e os valores do coeficiente de difusão aparente (ADC).....	45
Figura 7	Gráfico demonstrando a correlação entre os tipos histológicos mais freqüentes das metástases hepáticas e os valores do coeficiente de difusão aparente (ADC).....	46
Figura 8	Gráfico demonstrando a correlação entre os sítios de tumor primários mais freqüentes das metástases hepáticas e os valores do coeficiente de difusão aparente (ADC).....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Sítio do tumor primário.....	31
Tabela 2	Tipo histológico.....	31
Tabela 3	Tratamento.....	32
Tabela 4	Classificação clínico-radiológica das lesões.....	33
Tabela 5	Sítio do tumor primário.....	33
Tabela 6	Tipo histológico.....	34
Tabela 7	Localização das lesões.....	35
Tabela 8	Dimensões.....	35
Tabela 9	Aspecto das lesões.....	36
Tabela 10	Padrão de realce.....	36
Tabela 11	Valor de ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) das metástases.....	38
Tabela 12	Estimativa pontual de ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) em relação às dimensões das lesões metastáticas.....	38
Tabela 13	Estimativa pontual de ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) em relação ao aspecto das lesões metastáticas à difusão.....	39
Tabela 14	Estimativa pontual de ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) em relação ao padrão de realce.....	39

Tabela 15	Estimativa pontual de ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) em relação ao tipo histológico.....	40
Tabela 16	Estimativa pontual de ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) em relação ao sítio do tumor primário.....	40
Tabela 17	Estimativa pontual de ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) em relação ao tratamento quimioterápico.....	40
Tabela 18	Estimativa pontual de ADC das lesões benignas e malignas.....	41
Tabela 19	Valores estimados de ADC das metástases, lesões benignas sólidas e dos cistos.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i> – Coeficiente de Difusão Aparente
AUC	<i>Area under a curve</i> - Área sob a curva
CT	<i>Computed Tomography</i> – Tomografia Computadorizada
dp	desvio padrão
DWI-MRI	<i>Diffusion-weighted imaging</i> – Exame de imagem de Ressonância Magnética com Difusão
¹⁸F-FDG	<i>18 fluor deoxi glicose</i>
¹⁸F-FDG-PET	<i>Positron Emission Tomography Imaging of Fluorodeoxyglucose</i> -Tomografia por emissão de pósitrons
GIST	Tumor estromal do trato gastrointestinal
HACC	Hospital A.C.Camargo
HCC/CHC	Hepatocarcinoma ou Carcinoma hepatocelular
HNF	Hiperplasia nodular focal
MPG	<i>Motion-probing gradient</i> – Gradiente de movimento
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> - Imagem por Ressonância Nuclear Magnética
OMS	Organização Mundial de Saúde
QT	Quimioterapia
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> – Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos
ROC	<i>Receiver operating characteristic (ROC) curve</i>
RM	Ressonância Magnética
ROI	<i>Region of interest</i> - Região de interesse
SNR	<i>Signal-to-noise ratio</i> – Relação sinal ruído
TC	Tomografia Computadorizada
UICC	União Internacional contra o Câncer
US	Ultrassonografia
WHO	<i>World Health Organization</i> – Organização Mundial de Saúde

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Critérios e Técnicas de Avaliação de Resposta Tumoral.....	5
1.2	Difusão.....	12
2	OBJETIVOS.....	22
2.1	Objetivo primário.....	22
2.2	Objetivos secundários.....	22
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1	Tipo de estudo.....	23
3.2	Critérios de inclusão/exclusão.....	23
3.2.1	Critérios de inclusão.....	23
3.2.2	Critérios de exclusão.....	23
3.3	Casuística.....	24
3.4	Variáveis demográficas e clínicas.....	24
3.5	Aspectos técnicos.....	25
3.5.1	Protocolo.....	25
3.5.2	Caracterização e análise das lesões metastáticas.....	26
3.6	Análise Estatística.....	27
4	RESULTADOS.....	30
4.1	Análise Descritiva.....	30
4.1.1	Características dos pacientes.....	30
4.1.2	Classificação clínico-radiológica das lesões.....	32
4.1.3	Características das lesões.....	33
4.2	Correlação dos valores de ADC com as variáveis de interesse.....	38
4.2.1	Comparação do valor de ADC das lesões hepáticas benignas e metastáticas....	41
4.2.2	Valor de <i>cutoff</i> do ADC para diferenciação de lesões hepáticas metastáticas e benignas sólidas.....	42

5	DISCUSSÃO.....	48
6	CONCLUSÕES.....	59
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60

ANEXOS

Anexo 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo 2 Ficha de Protocolo

Anexo 3 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HACC

1 INTRODUÇÃO

Desde o início do século, vários avanços na medicina proporcionaram controle de uma série de doenças infecciosas graves como a tuberculose, entre outras. Esses fatos, associados ao aumento da expectativa de vida, são considerados os principais fatores relacionados ao aumento progressivo do número de casos de câncer verificados nos países industrializados (SONG et al. 2008).

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

O fígado é um órgão comumente acometido por metástases provenientes de tumores primários em outros órgãos. Células neoplásicas provenientes de tumores do trato gastrointestinal, melanoma ocular, tumores neuroendócrinos, e outras

histologias alcançam o fígado por via hematogênica (FERRETI e AGUIAR 2006), pela circulação portal ou sistêmica.

Metástases para o fígado são comumente encontradas no câncer colorretal, e esta tendência é provavelmente favorecida pela circulação portal para este órgão. Metástases de outros cânceres tais como mama, melanoma e pulmão geralmente incidem no fígado via circulação sistêmica. Além da tendência para metástases hepáticas pela circulação portal, é evidente que o microambiente do fígado pode ser particularmente favorável para metástases de tumores gastrointestinais. Esta alteração no microambiente como um potencial contribuidor para metástases hepáticas também foi demonstrado para carcinoma hepatocelular, o qual tende a recorrer com metástases intra-hepáticas (MINN et al. 2008).

Os tumores primários que com maior frequência levam às metástases hepáticas são: Cólon 65%, Pâncreas 63%, Mama 61%, Ovário 52%, Reto 47%, Estômago 45%, Pulmão 36% e Rim 27% (PERINA et al. 2006).

Diagnósticos de metástases hepáticas podem ser conseguidos através da realização de exames de imagem, como ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) – antes ou após injeção de contraste intravenoso. Em alguns casos, as metástases podem ser de difícil diferenciação de lesões benignas tais como hemangiomas ou hiperplasia nodular focal, e conseqüentemente um método eficaz de caracterização é necessário para evitar tratamentos desnecessários e ansiedade dos pacientes (TAOULI et al. 2005).

Uma vez estabelecida doença metastática hepática, o prognóstico piora e as chances de cura, até bem pouco tempo, eram consideradas quase nulas (FERRETI e AGUIAR 2006).

A quimioterapia (QT) sistêmica é a principal modalidade de tratamento no manejo de pacientes com doença metastática (CHU e DEVITA JR 2001), sendo também a primeira escolha no caso de metástases irresssecáveis, com a finalidade de tornar a metástase ressecável, denominada quimioterapia neo-adjuvante (FERRETI e AGUIAR 2006).

No caso de metástases hepáticas de tumores colorretal, por exemplo, o uso de quimioterapia neo-adjuvante ou de indução, aplicada diretamente no fígado, via artéria hepática, pode maximizar a exposição hepática à droga. Entretanto, para aumentar a taxa de resposta, cogita-se o uso de quimioterapia intra-arterial hepática associada à sistêmica.

Pacientes cuja sobrevida pode ser limitada primariamente pelo acometimento hepático, assim como aqueles refratários ou que progrediram após o tratamento inicial são candidatos às abordagens regionais. A quimioembolização como tratamento paliativo tem resultado com altas taxas de resposta com toxicidade temporária leve à moderada. O procedimento consiste na infusão de agentes citotóxicos associados a substâncias oclusivas vasculares, que levam à obstrução do fluxo sanguíneo arterial e conseqüentemente, aumento do tempo de ação e metabolismo de primeira passagem, de tal forma a aumentar as chances de difusão da droga dentro da lesão tumoral (ANELLI e ABREU 2002).

Os fatores relacionados a um melhor prognóstico são: metástases únicas x múltiplas, unilobar x bilobar, lesões metacrônicas (aparecem após 1 ano entre o tumor primário e a metástase) x sincrônicas (lesões diagnosticadas no mesmo momento do tumor primário) (HERMAN et al. 2006) e tipo de ressecção (PERINA et al. 2006).

O problema da toxicidade precoce foi se tornando cada vez mais importante na medida em que a QT antineoplásica foi assumindo posição bem definida na terapêutica oncológica. Situações muito freqüentes em pacientes com vômitos acentuados após o tratamento quimioterápico são o desequilíbrio hidroeletrólítico e a subnutrição, também proporcionada pela anorexia induzida. Astenia, mal estar, mialgias/artralgias e outros sintomas podem ser mais freqüentes que os vômitos, e chegam a ser motivo de recusa de tratamento com extraordinária freqüência. Cada sintoma tem uma variabilidade no tempo e na intensidade dependente da droga citostática empregada e de cada indivíduo que a recebe.

Os cuidados de suporte aos pacientes com câncer, que recebem QT, apresentaram grandes aperfeiçoamentos nos últimos anos com a introdução de agentes antieméticos mais eficazes e com menos efeitos colaterais, além da introdução de novos fármacos analgésicos e com a disponibilização comercial dos fatores de crescimento hematológicos (DELGADO 1988), os quais proporcionam melhor defesa contra as possíveis infecções.

Atualmente tem-se preconizado o uso de terapias-alvo com anticorpos monoclonais, objetivando melhorar a ação dos quimioterápicos nas lesões tumorais por mecanismos anti-angiogênicos ou em receptores de crescimento das células neoplásicas, bem como superando a resistência que certos clones tumorais desenvolvem as drogas citostáticas. São agentes que proporcionaram um avanço na terapia, pois permitiram ações altamente seletivas em células alvo-específicas, impedindo a proliferação de células do câncer e poupando as células saudáveis.

Assim, o advento de novas drogas quimioterápicas e com ação em células alvo-específicas, como o Mesilato de Imatinib, são esperanças futuras no manejo de

pacientes com tumores de origem não colorretais (PERINA et al. 2006), por exemplo.

1.1 CRITÉRIOS E TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO DE RESPOSTA TUMORAL

Após quimioterapia, oncologistas avaliam a resposta tumoral pela observação do comportamento do tumor, isto é, crescimento, redução ou estabilidade em suas dimensões (CHOJNIAK et al. 2006).

A avaliação de resposta é importante para verificar o tratamento efetivo das drogas anticancer. Uma padronização também é importante para comparação de resultados de diferentes experiências. Em contraste com os resultados clínicos, os quais podem ser subjetivos, podendo haver divergências entre a melhora clínica e a redução no volume tumoral, o diagnóstico por imagem produz uma grande oportunidade de padronização (SUZUKI et al. 2008).

Os métodos de imagem são frequentemente utilizados para avaliar e monitorar a resposta ao tratamento. A técnica de imagem a ser escolhida para o estadiamento inicial deverá, sempre que possível, ser a mesma utilizada para o seguimento, havendo assim a possibilidade de comparação entre os exames. O tamanho da massa tumoral demonstrado pelos estudos de imagem é comumente utilizado como critério na avaliação de resposta dos pacientes à terapia (LEOPOLDINO et al. 2006). Dessa forma, foi aceito que uma diminuição no tamanho da lesão correlaciona-se com um tratamento eficiente (SUZUKI et al. 2008).

Na década de 1970, a União Internacional contra o Câncer (UICC) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziram um critério para a codificação da avaliação de resposta tumoral (MILLER et al. 1981). Como resultado, o critério de imagem foi adotado para mensuração das lesões em 1979, o *World Health Organization* (WHO) - Organização Mundial de Saúde (OMS). De acordo com o método WHO, devem ser obtidas as duas maiores dimensões perpendiculares de cada lesão. Essas dimensões são então multiplicadas, resultando na área bidimensional do foco tumoral. As medidas de cada área de todos os focos tumorais são somadas, resultando em um número que representa a massa tumoral. Com o tratamento, imagens seriadas são obtidas e os focos são medidos para, então, avaliar a massa tumoral existente. De um modo geral, o crescimento tumoral em 25% ou mais, ou novos focos tumorais são indicativos de falha no tratamento (SUZUKI et al. 2008) e, portanto, progressão da doença; doença estável se a redução for de menos que 50% ou ocorrer um aumento menor que 25% (THERASSE et al. 2000); e regressão da lesão em 50% ou mais é caracterizada como resposta parcial, enquanto que o desaparecimento completo é considerado como resposta total ou remissão (SUZUKI et al. 2008). Existe uma grande dificuldade em monitorar a resposta ao tratamento dos tumores ósseos. O principal problema com a radiologia convencional e a tomografia computadorizada é que na mesma lesão há componentes de destruição e reparo e diferentes padrões radiológicos podem ser encontrados (LEOPOLDINO et al. 2006).

Mais recentemente diversas organizações envolvidas em pesquisa clínica têm revisado estes critérios com base na experiência adquirida desde que eles foram introduzidos e um novo grupo de diretrizes foi desenvolvido (THERASSE et al.

2000). Assim, devido às limitações do método WHO, um novo método denominado *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) - Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos - foi introduzido em 2000 (SUZUKI et al. 2008), com o propósito de revisar o critério anterior e melhor padronizar a avaliação de resposta (THERASSE et al. 2000). Dessa forma, a avaliação de resposta poderia derivar de uma forma de medida unidimensional das lesões tumorais (SUZUKI et al. 2008), considerando o maior diâmetro transverso do tumor, em vez da abordagem bidimensional usada no método WHO (SUZUKI et al. 2008). A vantagem do uso do critério RECIST é a simplicidade da captura de somente uma medida por lesão. O RECIST usa a abordagem unidimensional capturando a soma dos maiores diâmetros em vez da soma das áreas. As categorias para avaliação de resposta tumoral no critério RECIST são: resposta parcial se a redução na maior dimensão linear é de 30% ou mais; doença estável para uma redução de menos do que 30% ou um aumento menor que 20%, e progressão da doença para um aumento de 20% ou mais. O desaparecimento da(s) lesão(ões) é considerado como resposta completa por ambos os critérios que também consideram a presença de algum novo nódulo como progressão da doença, independente do comportamento de qualquer outro nódulo. Também para ambos, um intervalo mínimo de quatro semanas foi necessário para considerar a resposta (THERASSE et al. 2000). Contudo, a simplicidade da técnica contrasta com o aumento da sofisticação dos métodos de imagem. Isso tem feito o RECIST incompleto, com uma concomitante necessidade de modificações (SUZUKI et al. 2008). Adicionalmente, novos agentes moleculares podem causar um importante impacto clínico sem alteração significativa das dimensões do tumor.

Ambos os métodos oferecem abordagens simples para determinar o tamanho anatômico e mudanças da lesão durante a terapêutica como um indicador de resposta. Cada método usa uma técnica simplista dependente do julgamento do observador dos limites das lesões, havendo a necessidade de pesquisa de novas modalidades para avaliação de resposta (JAFFE 2006).

A imagiologia convencional tende a subestimar a extensão tumoral e as áreas de maior malignidade dentro do tumor, fato que pode motivar a instituição de um plano terapêutico insuficiente e inadequado (GRAÇA et al. 2003).

A avaliação de resposta aos tratamentos oncológicos por meio de exames de imagem é um processo que tem evoluído nos últimos 10 anos, devido ao aperfeiçoamento de tecnologias existentes e à introdução de novas modalidades.

Os exames de imagem desempenham uma importante função na conduta de pacientes com tumores sólidos e é crucial para o diagnóstico, planejamento do tratamento e avaliação da resposta ou recorrência. Modalidades de imagem, como a US, TC e RM são capazes de revelar anormalidades anatômicas. Avanços em exames de imagem com estudo transversal e reconstrução tridimensional de TC ou RM têm feito mensurações radiográficas do tamanho tumoral mais precisa e reproduzíveis (HAMSTRA et al. 2007).

Com a introdução de métodos seccionais de imagem, o número de lesões metastáticas mensuráveis detectadas em um único paciente tem aumentado dramaticamente, e a maioria dos oncologistas (tanto quanto protocolos de estudo) recomenda o uso de uma lesão ou algumas lesões características para avaliar a resposta em pacientes individualmente com múltiplos nódulos. Nódulos metastáticos

não são uniformes e consistem de uma população heterogênea de células com comportamento biológico diverso (CHOJNIAK et al. 2006).

No entanto, a interpretação das imagens é complicada pela dificuldade em se identificar a verdadeira extensão da lesão e distinguir entre efeitos do tratamento e progressão do tumor.

Por exemplo, apesar de a tomografia computadorizada demonstrar regressão do volume tumoral, com certa frequência permanece uma massa residual, a qual pode conter áreas de tumor ativo, assim como áreas de necrose, hemorragia e fibrose. Uma das maiores limitações da TC consiste na impossibilidade de caracterizar confiavelmente esta massa residual. Em geral os valores de atenuação não se modificam significativamente em resposta ao tratamento, sendo exceção as metástases retroperitoneais de tumores de células germinativas não seminomatosos, que se tornam císticas com a quimioterapia (LEOPOLDINO et al. 2006).

Simultaneamente com a execução de estratégias ideais para exames de imagem convencionais, novas tecnologias de imagem funcionais estão sendo desenvolvidas que não somente a avaliação do tamanho tumoral, mas também exibir critérios sobre a biologia do tumor. Assim, técnicas de imagem como *Positron Emission Tomography Imaging of Fluorodeoxyglucose* (^{18}F -FDG-PET), ou seja, a tomografia por emissão pósitrons, ou a espectroscopia por RM, que fornecem informações sobre o metabolismo e não somente sobre estruturas anatômicas, podem ser utilizadas. Dessa forma, a finalidade desses testes não pretende ser apenas para medir as características do tumor antes da terapia, a qual pode ter valor prognóstico, mas também avaliar mudanças nos tumores em resposta ao tratamento, o qual pode funcionar como um substituto para avaliação da eficácia clínica, que os exames de

imagem convencionais não podem realizar. A capacidade para usar esses novos marcadores junto com variáveis clínicas estabelecidas torna-se importante no desenvolvimento de testes clínicos e continuará a ganhar importância conforme novas terapias moleculares complementarem os tratamentos citotóxicos tradicionais (HAMSTRA et al. 2007).

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

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

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

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

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

Enquanto que a RM convencional é um método qualitativo, fornecendo informação anatômica e morfológica, as novas técnicas RM, como a espectroscopia de prótons e a difusão, constituem também um método quantitativo, proporcionando dados bioquímicos e funcionais acerca da massa tumoral, permitindo obter um diagnóstico mais precoce e determinar de forma mais exata o grau de malignidade tumoral, o que influencia decisivamente o planejamento terapêutico. Estas técnicas já são utilizadas com sucesso na avaliação diagnóstica e no acompanhamento do tratamento de tumores do Sistema Nervoso Central, permitindo melhorar a identificação e graduação dos gliomas de forma não-invasiva e mais precocemente. Além disso, têm utilidade na determinação das áreas tumorais com maior malignidade, alvos preferenciais para a realização de biópsia estereotáxica e terapêutica. Têm particular interesse na avaliação da recidiva tumoral e necrose de radiação, pois quanto mais precoce a recorrência tumoral for detectada e distinguida da necrose de radiação, mais cedo poderá ser instituída a terapêutica apropriada, o que contribuirá para um melhor prognóstico (GRAÇA et al. 2003).

A Espectroscopia de Prótons de Hidrogênio por RM é um método não-invasivo que permite a detecção de metabólitos como a colina nos tecidos de maior malignidade. Valores elevados de colina indicam potencial para crescimento rápido do tumor (GRAÇA et al. 2003).

Diffusion-weighted imaging (DWI – MRI) - Exame de imagem de ressonância magnética com difusão - é uma técnica que mede a mobilidade da água

dentro dos tecidos (HAMSTRA et al. 2007), a qual constitui o objetivo de pesquisa deste trabalho.

1.2 DIFUSÃO

Difusão é o movimento induzido de moléculas de água em tecidos biológicos, chamado movimento Browniano. Com a adição de pulsos (vibrações) de gradiente de movimento (MPG - *motion-probing gradient*), exame de Imagem por Ressonância Nuclear Magnética (MRI – *Magnetic Resonance Imaging*) – por meio da medida do coeficiente de difusão aparente (ADC - *apparent diffusion coefficient*) – é geralmente a melhor técnica de aquisição de imagens para quantificação in vivo com efeitos combinados de perfusão capilar e difusão (TAOULI et al. 2005).

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

DWI é essencialmente uma imagem que é sensível ao movimento randômico (aleatório) das moléculas de água, como elas difundem através do espaço extracelular. Em regiões de alta mobilidade (difusão rápida), a intensidade do sinal é baixa (preta), e em regiões de baixa mobilidade (difusão lenta), a imagem é brilhante (OLIVEIRA 2009).

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

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

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

marcador precoce de resposta tumoral à terapia, desse modo induzindo interesse para imagens de difusão em metástases hepáticas.

Devido à alta concentração da água dentro dos tecidos biológicos, ressonância magnética com difusão tem sido enfocada primariamente na avaliação da difusão de prótons presentes dentro das moléculas de água. Com o uso desta técnica, o movimento das moléculas de água dentro de uma célula pode ser diferenciado daquele do espaço extracelular; contudo, porque a água extracelular tem uma maior liberdade para difundir do que a água intracelular, ele é frequentemente o sinal predominante na maioria dos sistemas biológicos. Por exemplo, ressonância magnética com difusão pode corretamente diferenciar um cisto cheio de fluido de uma massa celular que teria mais movimentos restringidos de moléculas de água.

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

A análise do ADC é um processo automatizado, disponível como uma aplicação na maioria dos *scanners* ou *workstations*. O cálculo do ADC é feito para cada amostra de uma imagem e pode ser exibido como um mapa paramétrico. As medidas do ADC são então registradas para uma dada região por regiões de interesse

(ROI) no mapa de ADC. Baixos valores de ADC significam restrição à difusão, portanto em tecidos que são altamente celulares. Valores de ADC altos são observados em áreas com difusão livre, ou seja, em tecidos com baixa celularidade (KELE e van der JAGT 2010).

Os valores de ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) são calculados através de gradientes tri-direcionais (valores de b (sec/mm^2)), fornecendo uma variável quantificável refletindo igualmente difusão e perfusão (FOWLER et al. 2011).

O coeficiente de difusão aparente (ADC) é adquirido através do mapa de ADC, o qual é derivado automaticamente de uma base de “pixel-by pixel” (unidade de imagem) da ressonância magnética com difusão de acordo com a seguinte equação: $\text{ADC} = [\ln(SI) - \ln(S0)] / (b1 - b0)$, onde $b0$ e $b1$ representam valores de b baixo e alto, respectivamente, e $S0$ e SI são as intensidades de sinal (SI) para estes valores de b (NAMIMOTO et al. 2009).

O exame de RM com a técnica de difusão pode ser usada para a detecção de lesões hepáticas usando valores de b baixos (abaixo de $100 \text{ sec}/\text{mm}^2$), com alto contraste tecidual. Para aplicações no fígado, a sequência de difusão proporciona sensibilidade mais alta para a detecção de lesões em comparação com a sequência ponderada em T2. Além disso, a RM com difusão tem sido usada para a caracterização de lesões com o uso de valores de b mais altos ($\geq 500 \text{ sec}/\text{mm}^2$), fornecendo avaliação qualitativa da intensidade de sinal, como também mudanças dessa intensidade de sinal, em comparação com o parênquima hepático normal, além da avaliação quantitativa através da mensuração do ADC, usando o mapa de ADC, o qual é obtido automaticamente atualmente na maioria dos sistemas de RM (TAOULI 2012).

Estando diminuída a movimentação aleatória das moléculas de água, quantificam-se como baixos os valores de ADC. Na prática, seria como se considerássemos as moléculas de água como várias esferas que se movimentam randomicamente em um meio. Se contidas por fronteiras que as agrupam e não permitem sua passagem, sua movimentação está restrita; se fossem colocadas em um grande meio sem limites à movimentação randômica, sua difusibilidade está aumentada. É o que acontece em tecidos isquêmicos devido à falência das bombas iônicas, ou até mesmo em tecidos altamente celulares, em que o meio extracelular é proporcionalmente menos representativo do que o celular altamente denso – como nos linfomas e outros tumores, ou nos abscessos, onde a alta viscosidade impede que as moléculas de água se movimentem facilmente. Todas essas apresentações, por apresentarem restrição à difusão, podem mostrar um hipsinal na sequência de difusão e baixos valores de ADC (KOH et al. 2007).

O exame de ressonância magnética com difusão é sensível e pode ser usado para detectar e quantificar valores de difusão da água nos tecidos, avaliando a proporção entre a água intracelular e extracelular; desse modo, mudanças no ADC são inversamente correlacionadas com mudanças na celularidade. Assim, aumentos no ADC refletiriam um aumento na mobilidade da água, ou através da perda da integridade da membrana ou em um aumento na proporção do fluido extracelular total com uma diminuição correspondente no tamanho ou número celular, como observado com necrose ou apoptose. Em contraste, diminuições no ADC refletem uma diminuição na água extracelular livre, ou por meio de um aumento no tamanho ou número celular total, como pode ser notado com progressão tumoral, fibrose, ou edema (HAMSTRA et al. 2007). Outra observação é que valores baixos do ADC

(indicativos de lesões altamente celulares) medidos anteriormente ao início do tratamento correspondem a uma subsequente boa resposta terapêutica (CHARLES-EDWARDS e DE SOUZA 2006), indicando uma maior redução no volume tumoral após QT (VOLPATO 2009). Assim, um alto ADC pode ser indicativo de necrose tumoral e conseqüentemente maior resistência ao tratamento. Mudanças não significativas no ADC foram observadas em lesões que não responderam à QT ou no parênquima hepático normal (CHARLES-EDWARDS e DE SOUZA 2006). Lesões metastáticas e carcinomas hepatocelulares têm o ADC mais baixo, provavelmente devido à sua alta celularidade, restringindo a difusão da água. Estes resultados sugerem que o ADC pode ser útil para prever a resposta ao tratamento das metástases hepáticas à quimioterapia (THEILMANN et al. 2004).

Uma dificuldade para a realização de DWI é que a alta sensibilidade do movimento molecular também causa alta sensibilidade a todos os tipos de movimento (pulsatilidade, fluxo sanguíneo, movimento do corpo do paciente) (OLIVEIRA 2009). Porém, com o advento de novas técnicas de processamento, a avaliação da difusão pela ressonância magnética do abdome tem sido possível com imagens rápidas, minimizando o efeito de movimentos fisiológicos respiratórios e cardíacos. Hoje em dia, DWI pode ser usada para detectar e caracterizar lesões hepáticas (incluindo lesões malignas) e acompanhamento do tratamento (TAOULI et al. 2005).

Um significativo aumento no valor do ADC pré-tratamento foi encontrado em lesões metastáticas que responderam à quimioterapia, o qual pode ter implicações no futuro desenvolvimento de terapias individualizadas (GRAÇA et al. 2003). Em estudos clínicos de tumores de mama e fígado, valores de ADC também aumentaram

precocemente em bons respondedores e são potencialmente válidos na identificação da resposta dentro de uma escala de tempo muito menor do que mudanças no volume tumoral, medidas pelas técnicas de imagem convencionais (VOLPATO 2009).

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

Aplicações da difusão também incluem diferenciação de lesões benignas e malignas no fígado, mama e próstata, onde o aumento da celularidade das lesões malignas restringe o movimento da água com a redução do espaço extracelular. A direcionalidade da difusão dentro dos tecidos também tem sido usada para investigar infiltração e invasão tumoral (ROSS e REHEMTULLA 2008). Devido às mudanças moleculares e celulares do tratamento que precedem mudanças macroscópicas no tamanho tumoral, a ressonância com difusão pode ser usada para detectar mudanças precoces na estrutura da lesão, desse modo fornecendo a possibilidade do uso deste marcador de exame de imagem como um indicador de resposta precoce em estudos oncológicos pré-clínicos e clínicos. Em adição, isto também pode proporcionar uma medida de resposta não invasiva em áreas anatômicas ou subtipos histológicos, ou após novas terapias moleculares, que não têm sido acessíveis pela avaliação da radiografia convencional (HAMSTRA et al. 2007).

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

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

DW-MRI tem o potencial para investigar as características biológicas e estruturais dos tecidos. Ela tem um grande potencial na avaliação do estado funcional de diferentes órgãos, na diferenciação entre lesões benignas e malignas, na monitorização de várias estratégias de tratamento e até na predição do resultado. Contudo, uma intensa colaboração entre radiologistas, físicos e clínicos é o pré-requisito para o sucesso da aplicação extracraniana da DW-MRI (THOENY e DE KEYZER 2007).

A acurácia diagnóstica das metástases hepáticas é essencial para o manejo apropriado dos pacientes. Várias modalidades de exame de imagem, incluindo US, TC, PET-CT e RM são úteis para a avaliação de pacientes com suspeita ou em acompanhamento de metástases hepáticas (CHANDARANA e TAOULI 2010).

O exame de ressonância magnética com difusão é um método de introdução relativamente recente na prática clínico-radiológica e ainda com poucos trabalhos descritos na literatura. Mostra-se como ferramenta de potencial valor diagnóstico, pois além de auxiliar na diferenciação de lesões, como de tumores benignos e malignos, também poderá contribuir na avaliação de resposta ao tratamento quimioterápico e radioterápico, havendo assim a possibilidade de mudança do esquema de terapêutico precocemente e melhorando o prognóstico. É uma técnica não-invasiva, não necessitando o uso de contraste; de realização rápida, com duração de máximo de dois minutos; já utilizada em neurorradiologia, porém ainda com poucos estudos nos outros órgãos.

O Hospital A.C.Camargo - SP, referência em Oncologia, tem uma demanda importante de várias partes do país e uma tecnologia avançada de diagnóstico por imagem. São muitos casos em acompanhamento, necessitando de tratamentos

especializados, sendo que grande parte dos pacientes oncológicos podem evoluir, em algum momento da sua doença, com metástases hepáticas, necessitando de avaliação rápida de resposta. No Departamento de Imagem do Hospital são realizadas em média cerca de 10 exames de ressonância magnética do abdome superior por dia, para a avaliação de lesões hepáticas metastáticas. Essa experiência constitui uma oportunidade para a determinação dos valores do ADC através da RM com difusão, e sua correlação com variáveis radiológicas, como dimensões e padrões de realce pós-contraste, avaliação intra-individual, e com variáveis clínicas, como tipo histológico e sítio do tumor primário, além do status terapêutico.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar os valores de Difusão pela Ressonância Magnética através da medida do ADC nas metástases hepáticas.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1 Avaliar a variação intra-individual do ADC em portadores de múltiplas metástases hepáticas.
- 2 Correlacionar os valores de ADC com variáveis radiológicas como dimensões e padrão de realce pós-contraste.
- 3 Correlacionar os valores de ADC de metástases hepáticas com o tipo histológico da neoplasia primária.
- 4 Correlacionar os valores de ADC com o status terapêutico (lesões tratadas e não tratadas).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo prospectivo, observacional de corte transversal, utilizando os resultados dos exames de RM do abdome superior de pacientes em acompanhamento oncológico, a nível ambulatorial ou de internação, do Hospital A.C.Camargo (HACC).

O trabalho em questão foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital A.C.Camargo em 13/04/2010, sob o protocolo 1384/10 (Anexo 3).

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO

3.2.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes adultos com idade igual ou superior a 18 anos.
- Apresentar antecedente de patologias oncológicas e terem sido encaminhados ao Departamento de Imagem do HACC para a realização de RM de abdome superior, para investigação ou acompanhamento de metástases hepáticas.

3.2.2 Critérios de Exclusão

- Não houve.

3.3 CASUÍSTICA

Foram analisados os exames durante um período de um ano e quatro meses (agosto de 2010 a dezembro de 2011).

A sequência de difusão foi realizada como parte do protocolo de rotina do exame de RM do abdome superior para a avaliação do fígado, em pacientes encaminhados ao Departamento de Imagem do HACC, a nível ambulatorial ou de internação.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1) foi elaborado na eventualidade do uso em pacientes que não tivessem indicação formal do exame na rotina.

3.4 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

Para cada paciente foi coletado os dados do prontuário como sexo, idade na época da realização do exame, tipo histológico e sítio do tumor primário, como também a realização de quimioterapia prévia.

Outros dados constaram da realização de procedimentos terapêuticos, como quimioterapia sistêmica, radioterapia e cirurgias prévias, como também a pesquisa de procedimentos específicos como quimioembolização, direcionados para o fígado.

3.5 ASPECTOS TÉCNICOS

3.5.1 Protocolo

O equipamento utilizado para a aquisição das imagens foi o HDxt, da General Electric-GE, de 1,5 Tesla. Foi realizado o exame de ressonância magnética do abdome, seguindo o protocolo, com seqüências pré e pós-contraste paramagnético, assim discriminadas: Coronal T2 com saturação de gordura; Axial T2 com saturação de gordura; aquisições de Difusão (b 0-200 sec/mm^2 e b 0-600 sec/mm^2); Axial T1 em fase e fora de fase; Lava com seqüências T1 – gradiente eco dinâmico e volumétrico com saturação de gordura, e após a administração do contraste: fluoro (programação) para monitorar o fluxo de contraste na área de interesse, fase arterial (1ª fase do Lava), fase veno-portal (2ª fase do Lava), fase de equilíbrio (3ª fase do Lava) e fase tardia (4ª e última fase do Lava). O contraste utilizado foi o Gadoversetamida (Optimark®) 500 micromol/ml, solução injetável em seringa preenchida, com um volume de 20 ml e fluxo de infusão de 2 ml/segundo.

A seqüência de Difusão tem um tempo de cerca de um minuto e 15 segundos de duração (1'15"), com espessura de cortes de 7 mm (sete) e espaçamento de 1 (um). Não há necessidade de utilização de meio de contraste oral e/ou endovenoso, podendo ser realizada com aquisição das imagens com manutenção do padrão respiratório normal/sincronizado (*respiratory-triggered* ou *free-breathing*), não havendo nenhuma contra-indicação, como também não há efeitos adversos.

3.5.2 Caracterização e análise das lesões metastáticas

As lesões hepáticas foram classificadas em benignas e malignas conforme o diagnóstico pelo exame de ressonância magnética convencional, sendo analisadas por dois observadores do Departamento de Imagem do HACC. Quando houve dúvida quanto ao diagnóstico, o mesmo foi revisto por um terceiro observador do Departamento de Imagem da Instituição, sendo definido por consenso.

Foram consideradas como metástases as lesões hepáticas novas ou em progressão, observadas em pacientes oncológicos, com características morfológicas e de realce sugestivas de metástases. Eventualmente identificamos pacientes portadores também de lesões consideradas benignas, sendo estas igualmente registradas e analisadas para comparação com as lesões malignas (metástases). Lesões de pacientes com hepatocarcinomas (HCC) foram somente registradas.

Lesões de pequenas dimensões ou que tiveram um diagnóstico indeterminado pelos critérios clínico-radiológicos foram excluídas do estudo.

Todas as lesões foram analisadas pela ressonância magnética com a sequência de difusão, com um valor de b igual a 600 sec/mm^2 ($0\text{-}600 \text{ sec/mm}^2$), considerando ser este um valor de b mais apropriado para o cálculo do ADC do fígado e para a caracterização de lesões hepáticas.

Após este procedimento, foi realizada a avaliação quantitativa através do mapa de ADC e para cada lesão foi mensurado o coeficiente de difusão aparente colocando-se um marcador, denominado região de interesse (ROI - *Region of Interest*), posicionado centralmente e ocupando cerca de 50% da lesão (Figura 1).

As variáveis radiológicas analisadas foram dimensões, aspecto e padrão de realce pós contraste.

A dimensão de cada lesão foi definida como o maior diâmetro em milímetros (*mm*), sendo o tamanho mínimo mensurado de 5.0 (cinco) mm.

O aspecto das lesões foi classificado em homogêneo ou heterogêneo, conforme a visualização pelo observador na seqüência de difusão. As lesões homogêneas mantiveram-se com aspecto inalterado à difusão, mantendo características como coloração e brilho de modo uniforme, e as heterogêneas apresentaram-se com um padrão variável, adquirindo aspectos indefinidos, sendo visualizados mais de um aspecto à observação, como coloração clara e escura.

O padrão de realce pós-contraste paramagnético foi classificado conforme observado na ressonância magnética convencional, nas seqüências de RM nas fases arterial, veno-portal, tardia e de equilíbrio, em relação à sua distribuição na lesão, podendo ser anelar ou periférico, quando a concentração foi marginal à lesão, heterogêneo, no qual não havia um padrão de realce definido, com preenchimento da lesão pelo contraste de modo aleatório, e nodular homogêneo, quando o realce preencheu a lesão de modo uniforme.

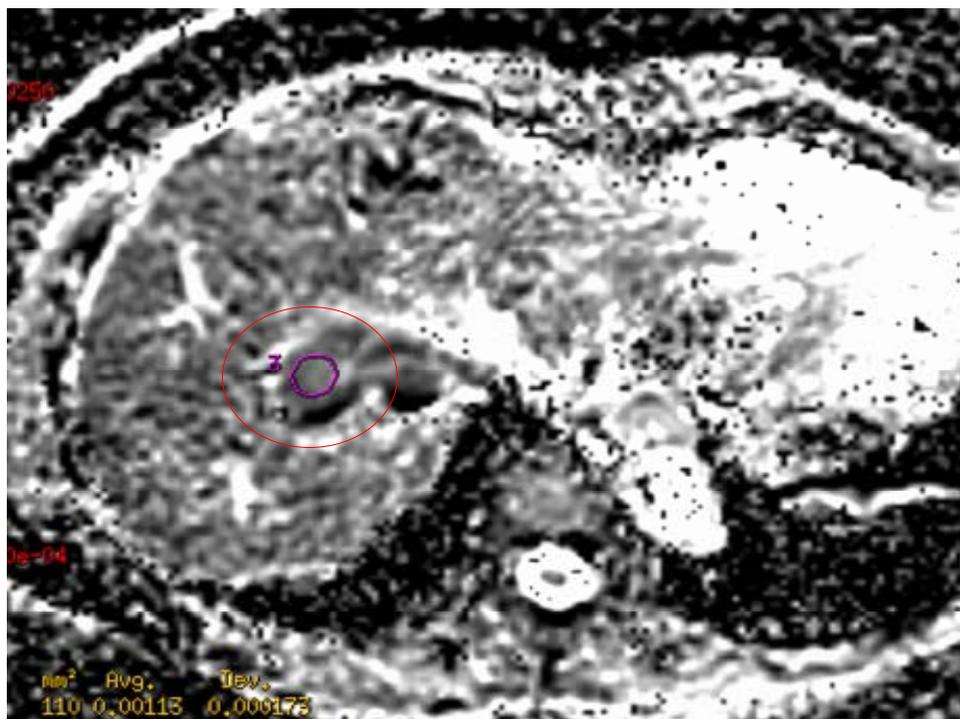
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados da ressonância magnética com a técnica de difusão e respectivos valores de ADC das lesões hepáticas metastáticas foram correlacionados com os dados demográficos e clínicos, constantes do Anexo 2 (Ficha de Protocolo), como também com os dados radiológicos, e analisados estatisticamente com posterior comparação com outros estudos da literatura.

Descrições das variáveis estudadas foram apresentadas por meio de distribuições de frequências absolutas e relativas ou por meio das principais medidas resumo (média, mediana, desvio padrão e valores de mínimo e máximo)

Modelos de Análise de Variância com Medidas Repetidas (PINHEIRO e BATES 2000a, b e c; NETER et al. 2005), que contemplam a estrutura de dependência entre as observações geradas por um mesmo paciente devido às suas múltiplas lesões, foram utilizados para correlacionar o coeficiente de difusão aparente (ADC) com a dimensão, aspecto, padrão de realce, tipo histológico e sítio do tumor primário.

O software estatístico livre R (www.-project.org) foi empregado nas análises e o nível de significância adotado foi o de 5%.



ROI (*Region of Interest* - região de interesse), posicionado centralmente e ocupando cerca de 50% da lesão. Lesão hepática metastática com $ADC=1.1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$.

Figura 1 – Mapa de ADC (coeficiente de difusão aparente ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$)).

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA

4.1.1 Características dos pacientes

Todos os pacientes fizeram o exame de ressonância magnética do abdome superior a partir de solicitação médica de rotina. Todos os exames foram conduzidos de acordo com o protocolo do Departamento de Imagem do HACC, o qual inclui a sequência de difusão. Nenhum paciente realizou a RM a partir de recrutamento específico para a realização deste estudo.

Neste estudo foram analisadas 119 pacientes com um total de 381 lesões hepáticas, dos quais 59 pacientes apresentaram 262 lesões que foram classificadas como metástases pela ressonância magnética convencional.

A idade média dos pacientes com lesões hepáticas metastáticas foi de 56 anos (dp=13), sendo a mínima de 24 e a máxima de 84 anos. Houve uma predominância do sexo feminino perfazendo um total de 33 pacientes (56%), sendo os outros 26 pacientes (44%) do sexo masculino.

A Sítio do tumor primário:

Houve uma grande variedade de sítios primários, sendo os tumores colorretais e de mamas de maior frequência nos pacientes com lesões hepáticas metastáticas.

Tabela 1 – Sítio do tumor primário

Sítio do tumor primário	n
colorretal	22
mama	6
endométrio	4
ovário	4
intestino delgado	3
coróide	2
esôfago	2
pâncreas	2
estômago	2
nasofaringe/rinofaringe	2
corpociliar	1
cutâneo	1
apêndice	1
colo do útero	1
retroperitônio	1
supra-renal	1
tuba uterina	1
vagina	1
vesícula biliar	1

B Tipo histológico:

Observamos uma variedade de tipos histológicos e os mais frequentemente encontrados na maioria dos pacientes com lesões hepáticas metastáticas foram adenocarcinomas e carcinomas.

Tabela 2 - Tipo histológico

Tipo histológico	n
adenocarcinoma	32
carcinoma	16
melanoma	5
gist	3
feocromocitoma	1
leiomiossarcoma	1
tumor neuroendócrino	1

GIST: Tumor estromal do trato gastrointestinal

C Tratamentos:

Foram pesquisados os tipos de tratamentos realizados, tais como quimioterapia sistêmica, radioterapia, cirurgias e outros procedimentos específicos para o fígado, como quimioembolização. A quimioterapia foi o alvo da pesquisa para correlação. De acordo com o tipo histológico e estadió tumoral, a terapêutica foi realizada, e, portanto, houve variações. A maioria dos pacientes com lesões metastáticas realizou quimioterapia (88%).

Tabela 3 – Tratamento

Tratamento	categoria	n	(%)
QT	não	7	12
	sim	52	88

QT: quimioterapia

D Número de lesões por paciente:

O número de lesões observadas em um mesmo paciente variou de 1 (uma) até 16 lesões. Na maioria dos pacientes foi detectada até 4 (quatro) lesões hepáticas caracterizadas como metástases.

4.1.2 Classificação clínico-radiológica das lesões

As lesões benignas, quando presentes, foram registradas e somaram 105 (28%) em 57 pacientes, constando de 59 hemangiomas (15%), 42 cistos (11%), 2 (dois) adenomas (1%) e 2 (duas) hiperplasias nodulares focais (1%).

As lesões de pacientes que tiveram diagnóstico de carcinoma hepatocelular (HCC), no total de 14 lesões (4%) observadas em quatro pacientes, não foram incluídas no estudo, devido a este ser um tumor primário do fígado.

Obtivemos um total de 262 lesões metastáticas (69%), sendo estas o alvo deste estudo.

Tabela 4 – Classificação clínico-radiológica das lesões

Diagnóstico	n	(%)
metástase	262	69
hemangioma	59	15
cisto	42	11
HCC	14	4
adenoma	2	1
HNF	2	1

HCC: Hepatocarcinoma; HNF: Hiperplasia nodular focal

4.1.3 Características das lesões

A Sítio do tumor primário:

As lesões metastáticas hepáticas foram provenientes na grande maioria de tumores colorretal (26%) e de mama (17%).

Tabela 5 – Sítio do tumor primário

Variável	categoria	n	(%)
Sítio do tumor primário	colorretal	67	26
	mama	45	17
	outros	150	57

B Tipo histológico:

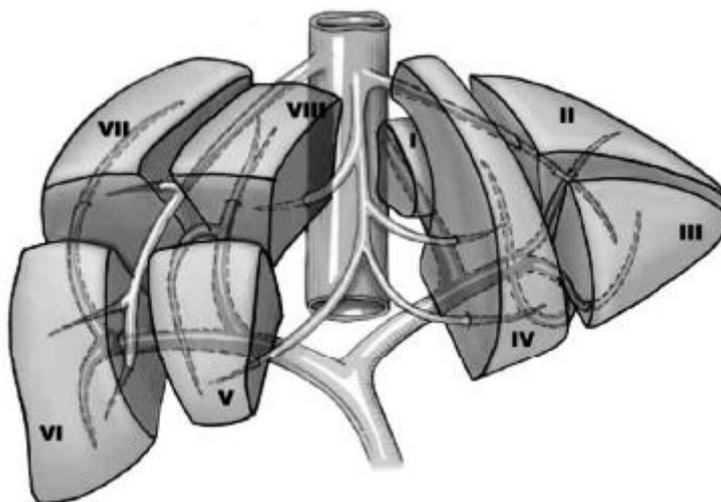
As lesões metastáticas hepáticas foram provenientes de uma grande variedade de tipos histológicos, sendo os mais comuns adenocarcinomas (44%), carcinomas (37%) e melanomas (10%).

Tabela 6 – Tipo histológico

Variável	categoria	n	(%)
Tipo histológico	adenocarcinoma	116	44
	carcinoma	97	37
	melanoma	26	10
	outros	23	9

C Localização das lesões:

As lesões hepáticas metastáticas foram analisadas quanto à localização, segundo a classificação segmentar hepática de Couinaud (Figura 2), sendo que a maioria foi evidenciada nos segmentos VII (29%), VI (20%) e VIII (15%), os quais fazem parte do lobo direito hepático.



Fonte: MARTINS e MACHADO (2008)

Figura 2 - Esquema da Segmentação Hepática segundo Couinaud.

Tabela 7 – Localização das lesões

Segmento	n	(%)
VII	75	29
VI	51	20
VIII	38	15
V	33	13
IV	28	11
II	21	8
I	11	4
III	5	2

D Dimensões:

Cada lesão hepática metastática foi mensurada no maior diâmetro em milímetros, sendo a mediana de 16,5 mm.

Tabela 8 – Dimensões

	média (dp)	19.8 (13.6)
Tamanho	mediana	16.5
	mín - máx	5.0 - 104.8

dp: desvio padrão; dimensões (*mm*)

E Aspecto das lesões:

As metástases foram classificadas, conforme análise subjetiva do observador, em relação ao aspecto na sequência de difusão, sendo definidas como homogênea ou heterogênea. A maioria das lesões metastáticas hepáticas apresentou-se com aspecto heterogêneo à difusão (76%).

Tabela 9 - Aspecto das lesões

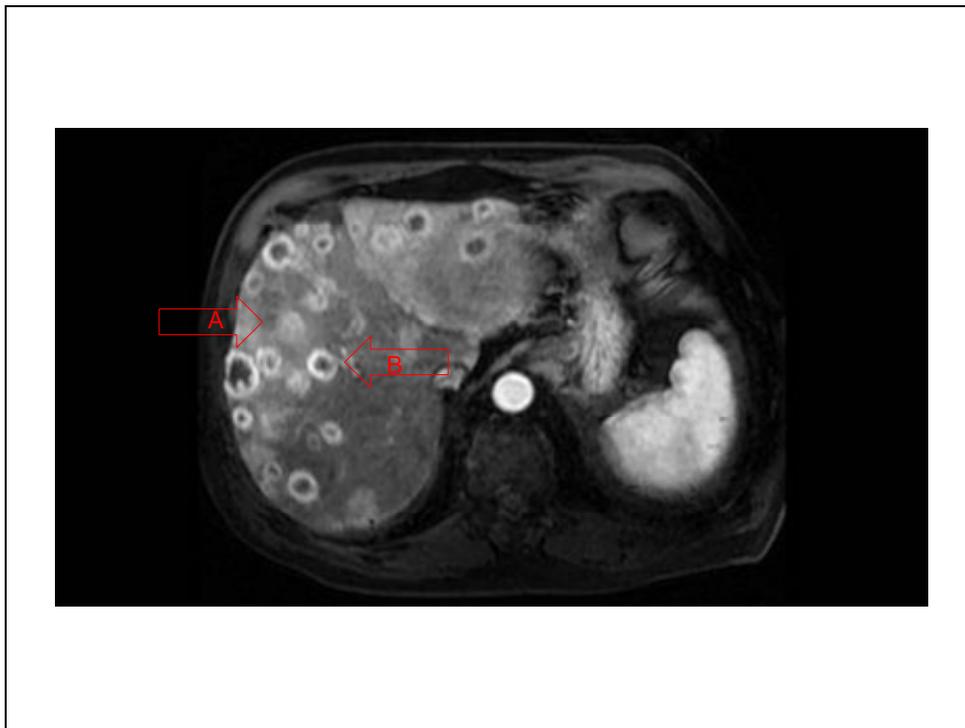
Variável	categoria	n	(%)
Aspecto da lesão	heterogêneo	200	76
	homogêneo	62	24

F Padrão de realce:

As lesões metastáticas foram avaliadas quanto ao padrão de realce após a realização do contraste paramagnético endovenoso (Figura 3). A maioria das metástases apresentou padrão de distribuição do realce periférico ou anelar (46%) e heterogêneo (41%). Em uma pequena parte das lesões metastáticas (13%) foi observado padrão de realce nodular homogêneo. Houve um paciente que realizou o exame de ressonância magnética do abdome, porém foi contra-indicado o uso do contraste. Como para a realização da sequência de difusão não há a necessidade do uso de contraste, foi possível a avaliação das lesões metastáticas e quantificação do ADC, perfazendo um total de 13 lesões hepáticas.

Tabela 10 – Padrão de realce

Variável	categoria	n	(%)
Padrão de realce	anelar/periférico	115	46
	heterogêneo	101	41
	nodular homogêneo	33	13
	não informado	13	



A - lesão com padrão de realce nodular homogêneo.

B - lesão com padrão de realce anelar ou periférico.

Figura 3 – Lesões hepáticas visualizadas no exame de ressonância magnética.

Padrões de realce pós-contraste paramagnético (setas).

4.2 CORRELAÇÃO DOS VALORES DE ADC COM AS VARIÁVEIS DE INTERESSE

O valor médio de ADC das lesões metastáticas hepáticas foi de $1.1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ (IC 95%: 1.0 – 1.2) sendo que a correlação entre os valores de ADC em um mesmo paciente (intra-individual) foi estimada em 65% ($p < 0.001$).

Tabela 11 – Valor de ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) das metástases

Estimativa	EP	IC(95%)	
1.1	0.06	1.0	1.2

IC: intervalo de confiança; EP: erro padrão

As dimensões das lesões foram divididas em duas categorias: lesões com dimensões menores de 16.5 mm e lesões com dimensões maiores ou iguais a 16.5 mm, sendo considerado 16.5 mm o valor mediano. Desse modo, observou-se que lesões com dimensões maiores de 16.5 mm apresentaram, em média, valores maiores de ADC quando comparados com os valores de ADC das lesões menores de 16.5 mm ($p < 0.0001$).

Tabela 12 - Estimativa pontual de ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) em relação às dimensões das lesões metastáticas

Dimensão	Estimativa	EP	IC(95%)		p
<16.5	1.0	0.1	0.9	1.1	<0.0001
≥ 16.5	1.2	0.1	1.1	1.4	

IC: intervalo de confiança; EP: erro padrão

Quanto ao aspecto das lesões observado na sequência de difusão, as lesões com aspecto heterogêneo apresentaram, em média, valores maiores de ADC em relação às lesões com aspecto homogêneo ($p < 0.0001$).

Tabela 13 Estimativa pontual de ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) em relação ao aspecto das lesões metastáticas à difusão.

Aspecto	Estimativa	EP	IC(95%)		p
heterogêneo	1.2	0.1	1.1	1.4	<0.0001
homogêneo	0.9	0.1	0.7	1.1	

IC: intervalo de confiança; EP: erro padrão

Lesões com padrão de realce nodular homogêneo apresentaram em média os menores valores de ADC ($p=0.01$). Lesões com padrão de realce anelar ou periférico e heterogêneo mostraram-se semelhantes em relação aos valores médios de ADC ($p=0.21$).

Tabela 14 Estimativa pontual de ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) em relação ao padrão de realce

Padrão de Realce	Estimativa	EP	IC(95%)		p
anelar/periférico	1.2	0.1	1.1	1.4	0.01
heterogêneo	1.1	0.1	1.0	1.3	
nodular homogêneo	0.8	0.1	0.5	1.1	

IC: intervalo de confiança; EP: erro padrão

Em relação aos tipos histológicos analisados não houve diferença estatística ($p=0.237$).

Tabela 15 - Estimativa pontual de ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) em relação ao tipo histológico

Tipo Histológico	Estimativa	EP	IC(95%)		p
adenocarcinoma	1.2	0.1	1.0	1.3	0.237
carcinoma	1.0	0.1	0.8	1.3	
melanoma	0.9	0.2	0.5	1.3	
outros	1.4	0.2	1.0	1.7	

IC: intervalo de confiança; EP: erro padrão

Em relação aos tipos sítios de tumor primários analisados não houve diferença estatística ($p=0.479$).

Tabela 16 - Estimativa pontual de ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) em relação ao sítio do tumor primário

Sítio do tumor primário	Estimativa	EP	IC(95%)		p
colorretal	1.2	0.1	1.0	1.4	0.479
mama	1.2	0.2	0.9	1.5	
outros	1.1	0.1	0.9	1.2	

IC: intervalo de confiança; EP: erro padrão

Em relação ao status terapêutico quimioterápico não houve diferença estatística ($p=0.278$).

Tabela 17 - Estimativa pontual de ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) em relação ao tratamento quimioterápico

QT	Estimativa	EP	IC(95%)		p
não	1.0	0.2	0.6	1.3	0.278
sim	1.2	0.1	1.0	1.3	

QT: quimioterapia; IC: intervalo de confiança; EP: erro padrão

4.2.1 Comparação do valor de ADC das lesões hepáticas benignas e metastáticas

O valor esperado de ADC de uma lesão benigna foi de $1.8 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$. Quando a lesão é uma metástase estima-se que esse valor médio seja de $1.1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$, sendo essa diferença significativa do ponto de vista estatístico ($p < 0.0001$).

Tabela 18 - Estimativa pontual de ADC das lesões benignas e malignas

Lesão	Estimativa	IC(95%)		p
benigna	1.8	1.6	2.0	<0.0001
metástase	1.1	0.9	1.3	

IC: intervalo de confiança

Não houve diferença estatística significativa entre os valores de ADC das metástases e das lesões benignas sólidas ($p = 0.096$).

Quando a lesão é um cisto, comparado com o valor de ADC da metástase, o ADC aumenta em média $1.2 \text{mm}^2/\text{s}$, sendo essa diferença significativa ($p < 0.001$).

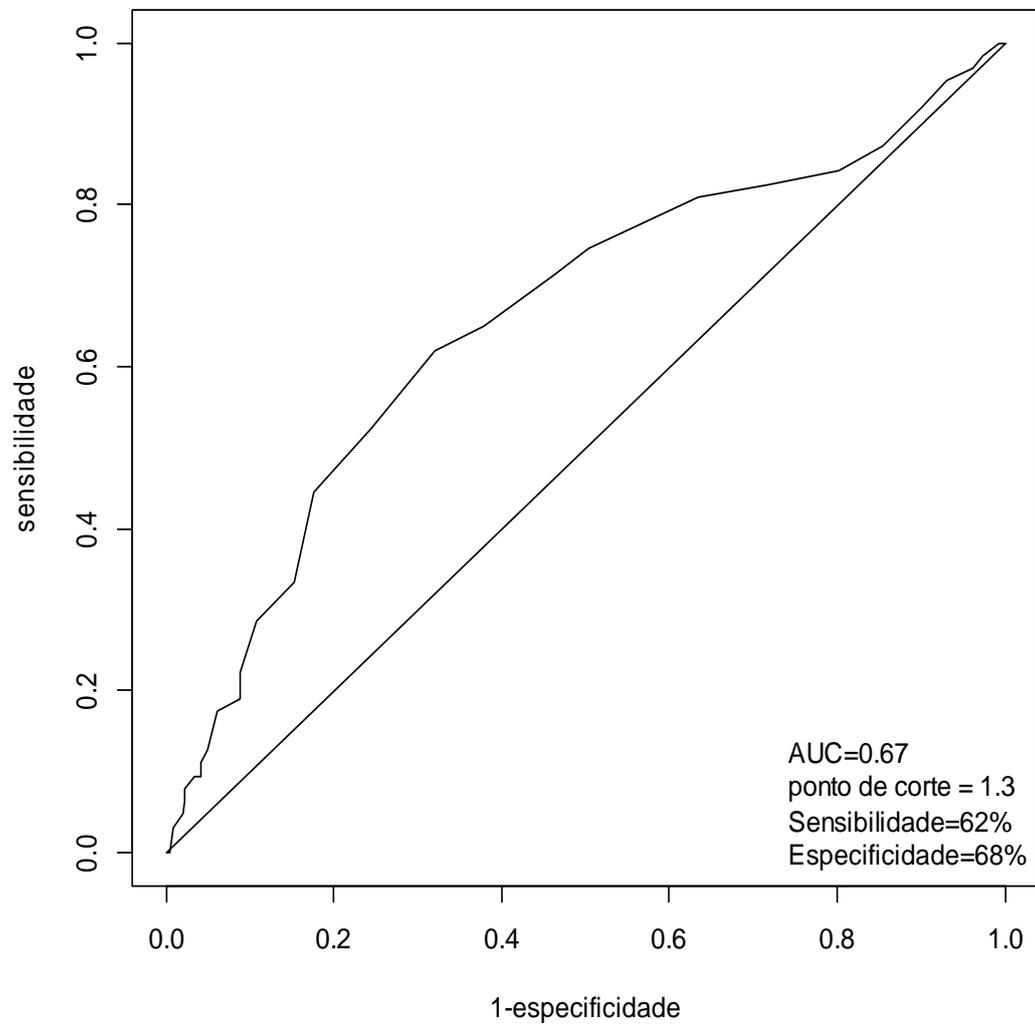
Tabela 19 - Valores estimados de ADC das metástases, lesões benignas sólidas e dos cistos

Lesão	Estimativa	IC(95%)	
metástase	1.1	1.0	1.3
benigna sólida	1.4	1.2	1.6
cisto	2.3	2.1	2.6

IC: intervalo de confiança

4.2.2 Valor de *cutoff* do ADC para diferenciação de lesões hepáticas metastáticas e benignas sólidas

A sensibilidade é a taxa de classificação correta dentro das metástases e a especificidade é a taxa de classificação correta dentro das lesões não cistos. Quanto maior área sob a curva – (AUC - *area under a curve*), que pode variar entre zero e um, melhor seria o poder de discriminação do ADC. O ponto de 1.3 foi o valor de ADC que melhor conseguiu classificar as lesões. Lesões com valores de ADC estritamente menores que 1.3 foram classificadas como metástases e lesões com valores de ADC maior ou igual a 1.3 foram classificadas como não cistos.



ADC: coeficiente de difusão aparente ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$), AUC: *area under a curve* (área sob a curva).

Figura 4 - Curva ROC (*Receiver operating characteristic (ROC) curve*) para determinar o ponto de corte (*cutoff*) que melhor classifica as lesões em malignas (metástases) e benignas, com exclusão dos cistos.

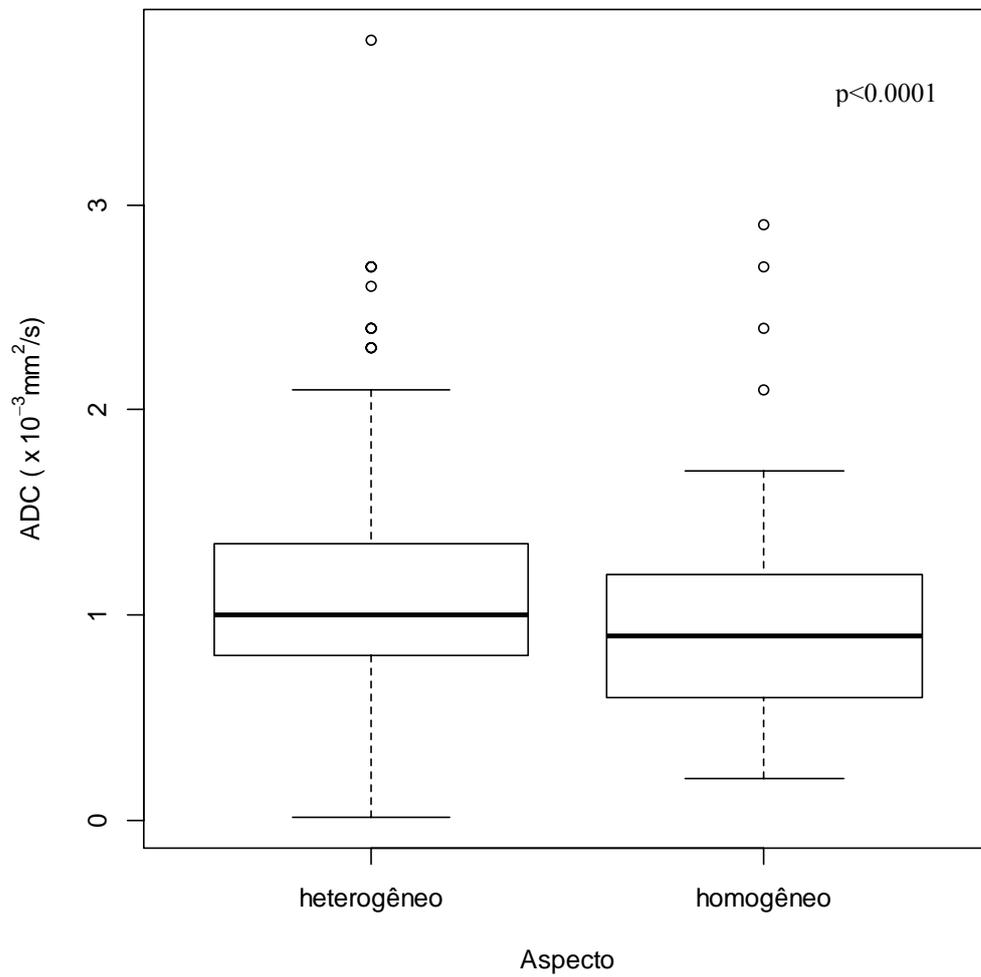


Figura 5 - Gráfico demonstrando a correlação entre o aspecto das metástases hepáticas visualizado pela ressonância magnética (RM) com a técnica de difusão e os valores do coeficiente de difusão aparente (ADC).

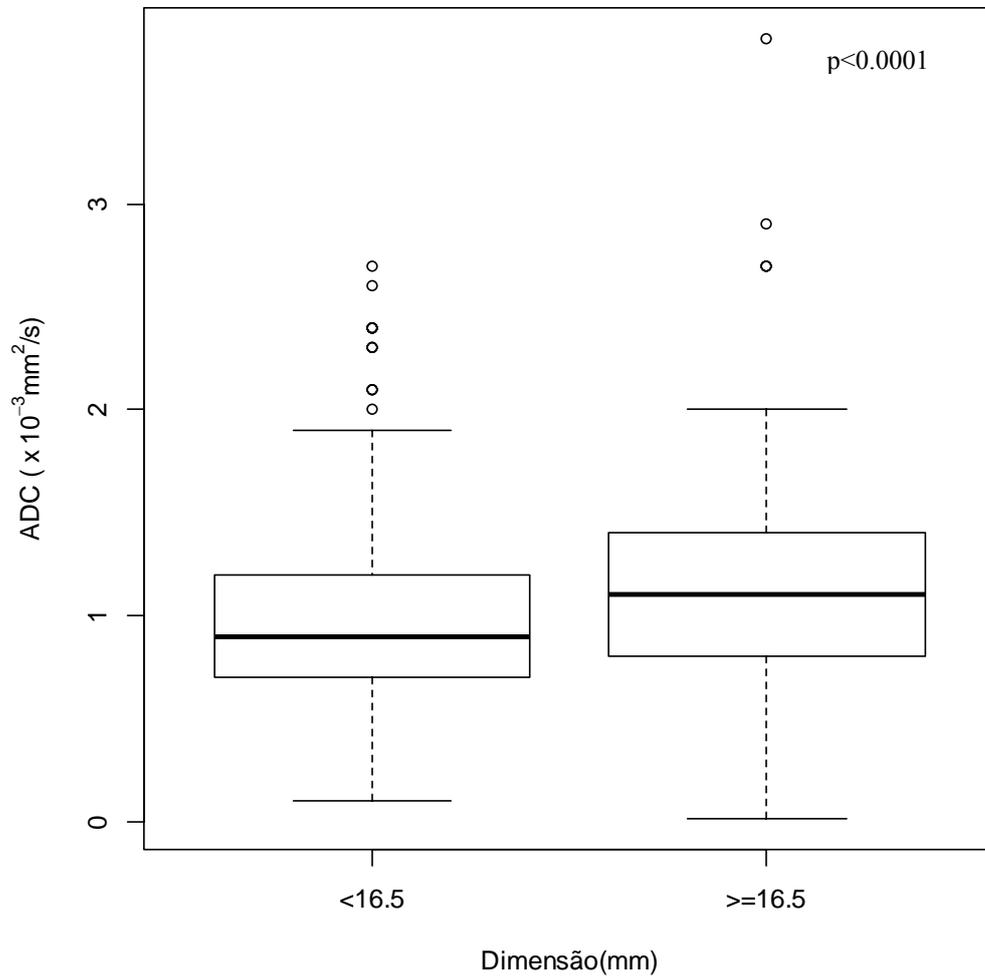


Figura 6 - Gráfico demonstrando a correlação entre as dimensões (mediana=16,5 mm) das metástases hepáticas e os valores do coeficiente de difusão aparente (ADC).

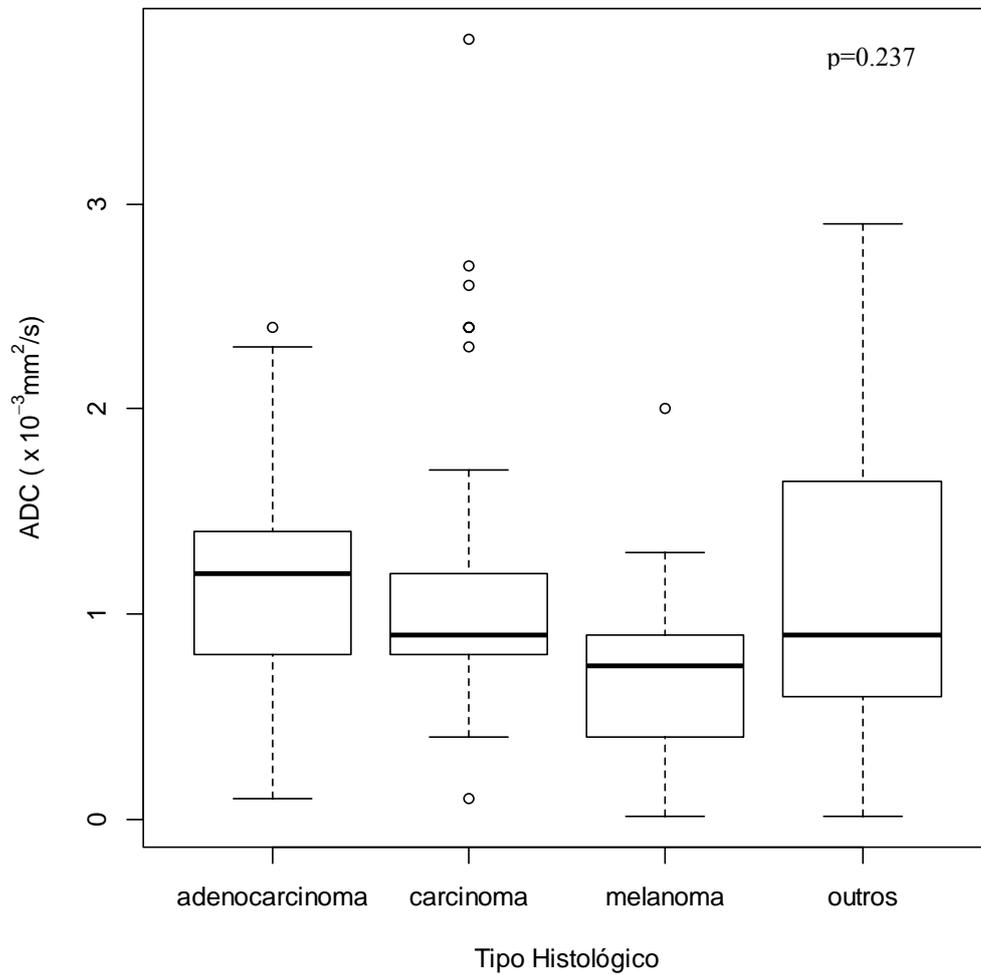


Figura 7 – Gráfico demonstrando a correlação entre os tipos histológicos mais frequentes das metástases hepáticas e os valores do coeficiente de difusão aparente (ADC).

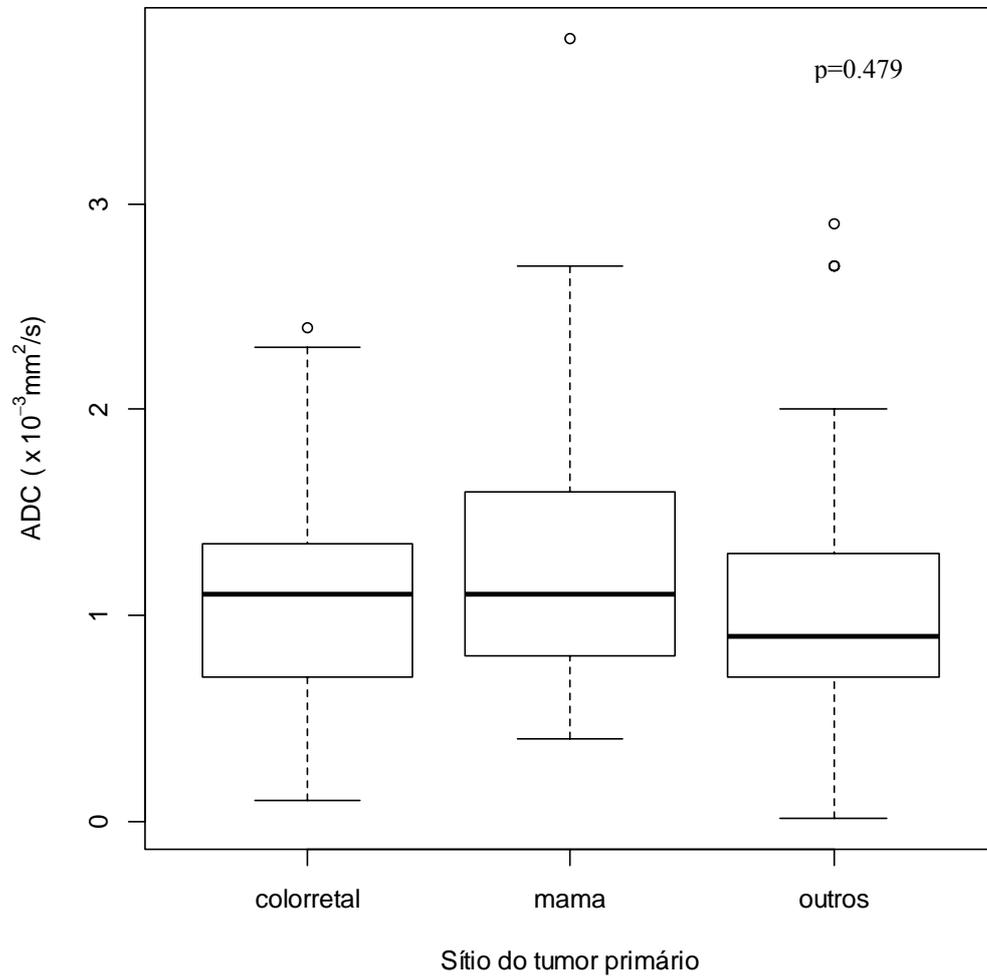


Figura 8 - Gráfico demonstrando a correlação entre os sítios de tumor primários mais freqüentes das metástases hepáticas e os valores do coeficiente de difusão aparente (ADC).

5 DISCUSSÃO

Ressonância magnética com difusão (DWI) é uma técnica de imagem a qual proporciona contraste tecidual através da medida das propriedades da difusão das moléculas de água no interior dos tecidos. A difusão é expressa pelo coeficiente de difusão aparente (ADC), o qual reflete as propriedades da difusão de cada tipo de tecido.

A difusão da água intracelular é mais dificultada do que aquela no espaço extracelular, o qual não tem barreiras naturais. Restrição à difusão é observada em tecidos com alta celularidade, como tumores, abscessos, tecidos fibróticos e com edema citotóxico. Difusão relativamente livre ou não impedida é encontrada em tecidos com baixa celularidade ou com membranas celulares interrompidas, como por exemplo, em cistos e tecidos necróticos (KELE e VAN DER JAGT 2010).

Vários autores têm sugerido que a mensuração dos valores de ADC é útil na caracterização de lesões hepáticas focais (KELE e VAN DER JAGT 2010).

Em resumo, é importante lembrar que a difusão é um marcador de celularidade. Lesões malignas tais como metástases hepáticas frequentemente mostram baixos valores de ADC, exceto quando tratadas ou necróticas. Metástases hepáticas que demonstram necrose central substancial podem ter ADCs altos (TAOULI e KOH 2010).

Abscessos também apresentam valores de ADCs baixos, porque seu conteúdo viscoso com bactérias, células inflamatórias, muco de proteínas e debris de células resultam em restrição à difusão. Lesões benignas como cistos simples e

hemangiomas mostram valores altos de ADC devido ao seu conteúdo líquido e amplo espaço extracelular (KELE e VAN DER JAGT 2010).

Este estudo teve por objetivo a avaliação das metástases hepáticas através da ressonância magnética com a técnica de difusão, com a utilização de uma medida quantitativa denominada coeficiente de difusão aparente (ADC).

Correlacionamos o ADC das lesões metastáticas com variáveis qualitativas, em relação a variáveis clínicas, como tipo histológico, sítio do tumor primário e status terapêutico em relação ao tratamento quimioterápico, como também a correlação do ADC das metástases presentes no fígado de um mesmo paciente. Também avaliamos o ADC quanto às variáveis radiológicas tais como dimensões, aspecto das lesões na sequência de difusão e padrão de realce pós-contraste paramagnético.

Ainda existem poucos estudos realizados sobre este assunto, porém os que já foram publicados são na maior parte retrospectivos e constam de uma amostra ainda pequena, com no máximo 59 (PARIKH et al. 2008) e 82 lesões metastáticas estudadas (BRUEGEL et al. 2008). Neste trabalho obtivemos um total de 381 lesões em 119 pacientes, onde 262 foram classificadas como metástases em 59 pacientes. Algumas lesões foram excluídas, como as de hepatocarcinomas (HCC) e lesões benignas, tais como hemangiomas, cistos, adenomas e hiperplasias nodulares focais.

Neste estudo, encontramos um valor médio de ADC nas metástases hepáticas, usando o valor de b igual a 600 sec/mm^2 ($0\text{-}600 \text{ sec/mm}^2$), de $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (1.0 a $1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$). A variação intra-individual entre os valores de ADC das metástases hepáticas presentes em um mesmo paciente foi estimada em 65%, indicando que houve uma correlação entre esses valores com significância estatística

($p < 0.001$). No trabalho de BRUEGEL et al. (2008) onde foram analisadas 82 lesões metastáticas o valor de ADC foi de $1.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$, e no outro estudo de PARIKH et al. (2008) com 59 metástases analisadas, foi encontrado um valor de $1.5 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$, porém nestes dois estudos foi usado diferentes valores de b . Não existem dados descritos na literatura sobre a variação do ADC de lesões em um mesmo paciente.

Em relação às dimensões das lesões metastáticas não existem estudos que realizaram essa correlação. Na nossa casuística observamos que o valor esperado de ADC de uma lesão com dimensão inferior à mediana de 16,5 mm é de $1.0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$. Quando a lesão tem dimensão superior ou igual a 16,5 mm, esse valor é de 1.2, sendo esta diferença significativa do ponto de vista estatístico ($p < 0.0001$). Dessa forma, observamos que as lesões com dimensões pequenas têm um valor de ADC menor em comparação com lesões maiores, podendo este fato ser devido a algum grau de necrose.

A maioria das lesões apresentou-se com aspecto heterogêneo quando visualizada pelo observador na sequência de difusão, perfazendo um total de 200 lesões (76%). A estimativa de ADC foi de $0.9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ para as lesões homogêneas e de $1.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ para as lesões heterogêneas, sendo essa diferença significativa estatisticamente ($p < 0.0001$ e IC=95%). Assim, lesões com aspecto heterogêneo apresentam um valor de ADC maior, provavelmente devido à possibilidade de haver algum grau de necrose e, conseqüentemente, elevando o valor de ADC.

Em relação a essa hipótese, ou seja, de que na presença de necrose o valor de ADC da lesão tende a ser maior, CHAN et al. (2001) realizaram um estudo onde foi

feita a avaliação do ADC através da RM com a técnica de difusão para diferenciar abscessos hepáticos e cistos ou tumores necróticos do fígado. O ADC médio encontrado nos abscessos hepáticos foi de $0.7 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$, $2.7 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ nos cistos ou tumores necróticos e de $2.9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ nas lesões císticas. Sendo assim, foi concluído que a RM com difusão, com a ajuda da mensuração do ADC, pode ser útil como técnica de imagem não invasiva na diferenciação entre abscessos hepáticos e cistos ou tumores no fígado que sofreram necrose.

Na avaliação das metástases hepáticas quanto à localização, encontramos que a maioria foi evidenciada nos segmentos que fazem parte do lobo direito hepático (segmentos VII, VI e VII) segundo a classificação segmentar hepática de Couinaud. Porém este consiste no maior lobo do fígado, não tendo sido, portanto, esta uma variável significativa, e assim, não foi avaliada estatisticamente.

Neste estudo também avaliamos o padrão de realce das lesões metastáticas e observamos lesões com padrão de realce anelar ou periférico, heterogêneo e nodular homogêneo e correlacionamos o ADC com os padrões de realce das metástases hepáticas. Os padrões de realce anelares ou periféricos e heterogêneos foram os mais frequentes nas metástases hepáticas analisadas, com 46% e 41% respectivamente, e mostraram-se semelhantes em relação aos valores médios de ADC, não havendo diferença estatística significativa ($p=0.21$). Em uma menor parte das lesões metastáticas (13%) observamos um padrão de realce de nodular homogêneo. Essas lesões apresentaram em média os menores valores de ADC, com diferença estatística significante ($p=0.01$).

No trabalho de MILOT et al. (2010) foi realizado um estudo para analisar a relação direta entre os padrões de intensidade de sinal da RM observados em

metástases hepáticas de câncer colorretal e suas características microscópicas teciduais. Um patologista identificou as regiões de interesse para necrose intracinar, fibrose densa ou indefinida, e células moderadamente e pobremente diferenciadas no interior das metástases, e estas regiões foram combinadas para a imagem de RM correspondente. A presença de necrose se correlacionou com áreas de maior realce pelo meio de contraste.

Dessa forma, a possibilidade de haver necrose nas lesões que apresentaram um padrão de realce heterogêneo ou anelar poderia ser responsável pela facilitação da difusão gerando valores mais altos de ADC. Entretanto, não há estudos para comparação correlacionando o padrão de realce com o ADC.

Os tipos histológicos predominantes nas lesões metastáticas foram os adenocarcinomas e carcinomas e os sítios primários mais freqüentes foram os de colorretal e mama. Não verificamos diferença estatística nestas avaliações, com valores de $p=0.237$ para os tipos histológicos e de $p=0.479$ para os sítios primários, como também não há relatos na literatura relacionados a esta variável. Porém havia uma grande variedade de tipos histológicos e sítios primários na nossa casuística, não havendo este estudo focado em determinada patologia, tendo sido agrupados os de maior freqüência. Portanto não temos parâmetros suficientes para sabermos se realmente haveria alguma diferença estatística, com este estudo.

Houve uma tentativa de correlacionar o ADC antes e após o tratamento quimioterápico, porém não obtivemos um resultado satisfatório, devido aos vários esquemas terapêuticos empregados e o não enfoque inicialmente em determinada histologia, não havendo um parâmetro adequado para estudo. Assim, obtivemos um valor de $p=0.278$, não sendo, portanto, significativo do ponto de vista estatístico.

Em um estudo de THEILMANN et al. (2004) foi avaliado um total de 13 pacientes com câncer de mama metastático e 60 lesões hepáticas mensuradas foram monitoradas através da ressonância magnética com difusão após o início de novos ciclos de QT. A maior concordância foi observada em lesões tumorais com volume menor que 8 cm³. Estas análises sugerem que tumores menores respondem mais rapidamente e, conseqüentemente, o tempo ideal para avaliação pode ser dependente do tamanho das lesões.

Em outro estudo de KOH et al. (2007) foram analisados 20 pacientes com 40 lesões hepáticas potencialmente operáveis, maiores que 1.0 (um) cm de diâmetro, de carcinoma colorretal, prospectivamente avaliadas com a técnica de difusão, antes e após QT. As lesões que não responderam tinham um ADC significativamente maior pré tratamento do que as lesões que responderam.($p < 0.002$). Após QT, lesões que responderam tiveram um significativo aumento de ADC. Mudanças não significativas foram observadas em lesões metastáticas que não responderam ao tratamento. Eles concluíram que um ADC alto pré tratamento de lesões hepáticas metastáticas de câncer colorretal foram preditivas de pobre resposta à QT. Um significativo aumento no valor de ADC foi observado em lesões metastáticas que responderam à QT.

CUI et al. (2008) analisaram 87 metástases hepáticas em 23 pacientes com câncer colorretal e gástrico, das quais 38 lesões responderam e 49 não responderam. O valor de ADC pré tratamento em lesões que responderam foi significativamente menor do que aquelas das lesões que não responderam ($p = 0.003$). Um aumento precoce no ADC (no dia 3 (três) ou 7 (sete)) foi observado em lesões que responderam, mas não nas que não responderam ($p = 0.002$). Significante correlação foi encontrada entre a redução final do tamanho tumoral e valor do ADC pré

tratamento ($p=0.006$), além de mudanças no ADC precocemente (dia 3, $p=0.004$; dia 7, $p<0.001$).

Neste trabalho observamos um caso onde uma paciente com câncer de mama recidivado, apresentava várias lesões hepáticas metastáticas e uma lesão classificada como hemangioma. Obtivemos o ADC de todas as lesões antes e após o início da QT. Após cerca de 1 (um) mês de tratamento, os valores de ADC das metástases aumentaram significativamente, sinalizando a eficácia do tratamento. Uma das lesões teve uma queda no valor de ADC no exame seqüencial e então foi observado que essa lesão recidivou logo após. A lesão benigna (hemangioma) manteve-se com os valores de ADC estáveis. Neste estudo, embora não possamos tirar conclusões concretas, devido a ser somente um caso isolado a princípio, observamos que a eficácia do tratamento quimioterápico foi comprovada precocemente, além de sinalizar a recidiva de uma lesão metastática com a queda do valor de ADC, durante o tratamento, sendo concordante com os dados dos outros autores. E, dessa forma, salientando a possibilidade futura do uso da difusão no monitoramento de resposta oncológica, através da mensuração do ADC.

O aumento do valor de ADC pós tratamento é esperado devido à redução da celularidade. Não existem ainda muitos artigos específicos para comparação, porém existem alguns estudos avaliando a difusão como ferramenta para o monitoramento da terapêutica quimioterápica, podendo este ser um importante instrumento para prognóstico. Existe a necessidade de pesquisas mais aprofundadas sobre este tema, o qual requer um tempo maior para o acompanhamento das lesões pré e pós tratamento, além de direcionar o estudo para um tipo histológico determinado.

Vários autores têm sugerido valores limítrofes de ADC para diferenciar malignidade de benignidade, com variação de 1.2 a 1.6 ($1.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ a $1.6 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$), produzindo especificidades de 80 a 90% (FOWLER et al. 2011), ou seja, valores de corte (*cutoff*), os quais separariam as lesões benignas das malignas, porém ainda existe muita controvérsia.

Em um estudo de FOWLER et al. (2011), onde foram avaliados 68 pacientes com 192 lesões hepáticas, incluindo metástases e lesões benignas, a RM com difusão combinada com a RM contrastada demonstrou uma acurácia diagnóstica de aproximadamente 93%. Embora estudos iniciais mostrem uma promessa na diferenciação de lesões benignas e malignas, estes resultados frequentemente incluíram cistos e hemangiomas, lesões conhecidas por demonstrar altos valores de ADC. Consequentemente é necessário promover investigação para melhor delinear o papel da RM com difusão na caracterização das lesões hepáticas focais (FOWLER et al. 2011).

TAOULI e KOH (2010) citam que diferentes valores de *cutoffs* de ADC têm sido descritos na literatura com variação de 1.4 a $1.6 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ com sensibilidade de 74% a 100% e especificidade de 77% a 100%. A variação nos *cutoffs* de ADC é devido a diferenças nas técnicas de aquisição de imagem com a difusão aplicada, a escolha de valores de *b* e na avaliação das lesões hepáticas.

KELE e VAN DER JAGT (2010) também relatam que estas divergências estão frequentemente associadas com a escolha de valores de *b* e outros parâmetros técnicos. Valores baixos de *b* conduzem à superestimação do ADC devido à contribuição da perfusão. Valores maiores de *b* subestimam o ADC devido à relação sinal ruído (SNR – Signal-to-noise ratio). Variação nas técnicas para a aquisição de

imagem na sequência de difusão, como apnéia ou respiração sincronizada (*respiratory-triggered*), podem também produzir diferenças nos valores de ADC. Existe a necessidade de um protocolo de exame uniformemente aplicável a fim de eliminar discrepâncias nos valores de ADC causados por diferentes parâmetros.

Neste estudo procuramos fazer essa avaliação, pesquisando o ponto de corte do valor de ADC mais confiável que classifica as lesões hepáticas malignas e as benignas, com exclusão dos cistos, pois estes não apresentam realce pós-contraste, e, portanto, não apresentam dificuldade diagnóstica a nível radiológico. Utilizamos somente um valor de b igual a 600 sec/mm² (0-600 sec/mm²), e a aquisição das imagens foi realizada somente com padrão respiratório sincronizado (*respiratory-triggered*).

O ponto de 1.3×10^{-3} mm²/sec foi o valor de ADC que melhor conseguiu classificar as lesões. Lesões com valores de ADC estritamente menores que 1.3×10^{-3} mm²/sec foram classificadas como metástases e lesões com valores de ADC maior ou igual a 1.3×10^{-3} mm²/sec foram classificadas como não cistos.

Nossa amostra identificou tendência para valores maiores de ADC nas lesões sólidas benignas, porém na curva ROC não identificamos valores de *cutoffs* que aumentem a acurácia nesta diferenciação, obtendo, neste estudo, 62% de sensibilidade e 68% de especificidade e uma acurácia de 67%.

Em outros estudos os cistos foram incluídos nas amostras de lesões benignas, elevando assim a média dos ADCs neste grupo. Obtivemos um valor estimado de ADC para as lesões císticas de 2.3 (dp=0.2) $\times 10^{-3}$ mm²/sec. Este dado gera valores de *cutoffs* que podem ser pouco confiáveis na diferenciação das lesões sólidas.

Neste trabalho encontramos que os valores de ADC diferem significativamente entre as metástases e os cistos ($p < 0.001$), porém não diferem entre as metástases e as lesões benignas sólidas ($p = 0.096$).

Assim, como os outros autores relataram, o ADC é significativamente diferente para as lesões benignas, porém acreditamos ser mais útil clinicamente na diferenciação entre as lesões sólidas benignas e as metástases, pois os cistos são facilmente caracterizados com as técnicas de imagem convencionais e de RM.

Houve algumas limitações neste estudo, como o não enfoque em determinada histologia para a avaliação das metástases hepáticas e a correlação com o ADC, como também quanto à correlação com o tratamento quimioterápico para a avaliação de resposta (status terapêutico), devido à necessidade de um tempo maior para rever as lesões ao longo da realização da terapêutica.

Por outro lado, utilizamos uma amostra grande com 381 lesões, das quais 262 eram metástases e obtivemos dados relevantes alguns ainda não relatados na literatura, como variação em relação à análise dos padrões radiológicos, como dimensões e aspecto das lesões, padrão de realce pós-contraste, além da avaliação intra-individual do ADC em pacientes que apresentaram múltiplas metástases hepáticas, sendo todos também correlacionados com uma variável quantitativa - coeficiente de difusão aparente (ADC).

Embora não tenha sido o enfoque deste trabalho, demonstramos que não há um valor de ADC adequado que delimite as lesões malignas das benignas (com exclusão dos cistos, pois estes não apresentam restrição à difusão tendo assim ADCs altos), como os estudos tentam indicar. Também avaliamos e comparamos estatisticamente as lesões benignas sólidas com as malignas, analisando de modo

diferente dos outros autores, que incluíram cistos nos seus estudos. Igualmente quantificamos os valores de ADC na nossa amostra, e identificamos os parâmetros indispensáveis que fazem parte da pesquisa e possível seguimento de metástases hepáticas. Além disso, enfatizamos a necessidade de estudos criteriosos para o uso da difusão e do ADC como um biomarcador, com a possibilidade da sua utilização na avaliação de resposta e acompanhamento do paciente oncológico.

6 CONCLUSÕES

- 1 O valor médio de ADC das metástases hepáticas foi de $1.1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ ($1.0 - 1.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$).
- 2 Não houve variação intra-individual significativa do ADC nas metástases de pacientes que apresentaram múltiplas lesões.
- 3 Lesões metastáticas de menores dimensões, aspecto homogêneo observado na sequência de difusão e com padrão de realce pós contraste homogêneo apresentam valores de ADC mais baixos.
- 4 Em relação ao tipo histológico os predominantes foram os carcinomas, adenocarcinomas e melanomas, e os sítios do tumor primário os de colorretal e de mama, não havendo diferença estatística dos respectivos valores de ADC.
- 5 Não houve diferença estatística dos valores de ADC para metástases hepáticas tratadas e não tratadas.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anelli A, Abreu CM. Tratamento das metástases hepáticas. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 2ª ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2002. p.507-8.

Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J, et al. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. **Eur Radiol** 2008; 18:477-85.

Chan JHM, Tsui EYK, Luk SH, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the liver: distinguishing hepatic abscess from cystic or necrotic tumor. **Abdom Imaging** 2001; 26:161-5.

Chandarana H, Taouli B. Diffusion-weighted MRI and liver metastases. **Magn Reson Imaging Clin N Am** 2010; 18:451-64.

Charles-Edwards EM, de Souza NM. Diffusion-weighted magnetic resonance and its application to cancer. **Cancer Imaging** 2006; 6:135-43.

Chojniak R, Yu LS, Younes RN. Response to chemotherapy in patients with lung metastases: how many nodules should be measured? **Cancer Imaging** 2006; 6:107-12.

Chu E, DeVita Jr VT. Principles of cancer management: chemotherapy. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. **DeVita, Hellman and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology**. 6ª ed. Philadelphia: Lippincott; 2001. p.289-306.

Cui Y, Zhang XP, Sun YS, Tang L, Shen L. Apparent diffusion coefficient: potencial imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metástases. **Radiology** 2008; 248:894-900.

Delgado GL. **Síndrome da toxicidade precoce: induzida por quimioterapia antineoplásica**. São Paulo: Laborterápica-Bristol S/A; 1988. Introdução; p.11-3.

Ferreti MF, Aguiar KDC. Tratamento quimioterápico de metástases de origem colorretal. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3ª ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2006. p.545-7.

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

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

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

Herman P, Diniz AL, Machado MAC, Coimbra FJ, Sallum RAA, Montagnini AL. Tratamento cirúrgico das metástases hepáticas do câncer colorretal. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3ª ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2006. p.532-6.

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

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

Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. **J Clin Oncol** 2006; 24:3245-51.

Leopoldino DD, Marques EF, Chojniak R. Imagem em oncologia, In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3ª ed. São Paulo. Âmbito Editores; 2006. p.67-71.

Martins ACA, Machado MAC. O acesso glissoniano intra-hepático nas ressecções do fígado. **Rev Col Bras Cir** 2008; 35:45-50.

Miller AB, Hogestraeten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. **Cancer** 1981; 47:207-14.

Milot L, Guindi M, Gallinger S, et al. MR imaging correlates of intratumoral tissue types within colorectal liver metastases: a high-spatial-resolution fresh ex vivo radiologic-pathologic correlation study. **Radiology** 2010; 254:747-54.

Minn AJ, Massagué J. Invasion and metastasis. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg AS, editors. **De Vita Hellman and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology**. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott; 2008. p.117-34.

Mori S, Baker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. **The Anatomical Record (New Anat)** 1999; 257:102-9.

Namimoto T, Yamashita Y, Awai K, et al. Combined use of T2-weighted and diffusion-weighted 3-T MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. **Eur Radiol** 2009; 19:2756-64.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, et al. **Applied linear statistical models**. 5th ed. Chicago: Homewood; 2005. Random and mixed effects models; p.1030-86.

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

Parikh T, Drew SJ, Lee VS, et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging. **Radiology** 2008; 246:812-22.

Perina ALF, Coimbra FJF, Herman P, Montagnini AL. Metástases hepáticas de tumores não-colorretais: o papel do cirurgião. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3^a ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2006. p.540-4.

Pinheiro JC, Bates DM. **Mixed-effects models in S and S-PLUS**. New York: Springer; 2000a. Linear mixed-effects models; p.3-56.

Pinheiro JC, Bates DM. **Mixed-effects models in S and S-PLUS**. New York: Springer; 2000b. Theory and computacional methods for MLE models; p.57-96.

Pinheiro JC, Bates DM. **Mixed-effects models in S and S-PLUS**. New York: Springer; 2000c. Fitting linear mixed-effects models; p.133-99.

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

Suzuki C, Jacobson H, Hatschek T, et al. Radiologic Measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. **Radiographics** 2008; 28:329-44.

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

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

Taouli B, Ichiba N, Fukuda K. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. [serial on line] **Science Magnetic Resonance Imaging** 2005. Available from: <URL:http://www.medical.siemens.com/siemens/en_GB/rg_marcom_FBAs/files/brochures/magazin_2_2005/P91-95_Science_MRI_e.pdf> [2009 jun 12].

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

Taouli B. Diffusion-weighted MR imaging for liver lesion characterization: a critical look. **Radiology** 2012; 262:378-80.

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

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. **J Natl Cancer Inst** 2000; 92:205-16.

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

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

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Hospital A.C.Camargo
Fundação Antônio Prudente
Escola de Cancerologia Celestino Bourroul

1. Dados de identificação do sujeito da pesquisa:

Nome: _____

RG: _____

Número do Prontuário: _____

Data de Nascimento: _____

Endereço: _____

Telefone: () _____

2. Dados sobre a pesquisa:

a) Título do Projeto de Pesquisa: Ressonância Magnética com Difusão na Avaliação das Metástases Hepáticas.

b) Pesquisadores: Dr. Rubens Chojniak

Dra. Maria Luiza Testa

3. Avaliação do risco da pesquisa:

Todos os pacientes irão submeter-se a exame de Ressonância Magnética conforme solicitação clínica. Os riscos são os mesmos inerentes a qualquer outro exame de Ressonância Magnética, sem riscos adicionais relacionados ao estudo.

4. Custo da pesquisa:

NÃO haverá nenhum custo adicional para o paciente ou para o serviço.

5. Informações ao paciente:

A avaliação de lesões no fígado por meio de exames de imagem é imprescindível para o acompanhamento do paciente oncológico, já que este órgão é vital e pode ser acometido por lesões secundárias. Essas lesões, denominadas metástases, se diagnosticadas e tratadas precocemente podem alterar o curso da doença. A identificação de metástases é muito importante para se efetuar decisões terapêuticas e no prognóstico a longo prazo. A Ressonância Magnética é um exame sensível para o diagnóstico dessas lesões. O exame de ressonância com Difusão é um novo método diagnóstico, não-invasivo, que se baseia no movimento das moléculas de água nos tecidos. O movimento de moléculas de água no interior de uma metástase hepática pode estar relacionado com a atividade da doença e pode se alterar após o tratamento antes mesmo que o tumor possa ter seu volume reduzido, avaliado pelas técnicas de imagem convencionais. O exame dura em média menos de 2 minutos, não há necessidade do uso de contraste e não oferece nenhum risco adicional ao paciente. Com isso, existe a possibilidade de que no futuro, possamos saber, com maior rapidez, se o tratamento está sendo eficaz, modificando-o, se necessário, ou mesmo abreviá-lo, evitando assim tratamentos desnecessários, diminuindo os efeitos colaterais dos medicamentos e causando menos ansiedade aos pacientes.

A não participação ou desistência da pesquisa não causará interferência no seu tratamento. A participação neste estudo é totalmente voluntária e sua autorização pode ser retirada a qualquer momento, sem nenhum prejuízo.

6. Confidencialidade:

As informações que forem coletadas neste estudo serão compartilhadas entre médicos e pesquisadores. No entanto, o paciente não será identificado em quaisquer relatórios. Serão mantidos como confidenciais sua identidade e outros registros pessoais do paciente.

7. Consentimento do paciente:

Declaro que, após convincentemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, ____/____/____.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador

Em caso de dúvida contactar:

Dr. Rubens Chojniak

Departamento de Imagem do Hospital A.C.Camargo-Tel: (11) 2189-5000 Ramal: 1048.

“Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente - Hospital do Câncer – A.C.Camargo/SP, pelo telefone 2189-5020”.

Anexo 2 – Ficha de Protocolo

1. Nome: _____
2. Sexo: M () F ()
3. Data de nascimento: _____
4. RGH: _____
5. Tipo histológico do tumor primário: _____
6. Sítio primário do tumor: _____
7. Estadio no momento da pesquisa: _____
8. Exames realizados para avaliar metástases hepáticas: US () TC () RM ()
Número de lesões: 1-única () 2-duas () 3-três () 4-múltiplas ()
...Localização da(s) lesões: _____
Tamanho da(s) lesão(ões): _____
Aspecto da(s) lesão(ões): _____
Padrão de realce: _____
9. Cirurgia(s): Sim () Não ()
Qual(ais): _____
10. Quimioterapia: Sim () Não ()
Esquema de tratamento: _____
Data/Duração: _____
11. Radioterapia: Sim () Não ()
Dose: _____
Data/Duração: _____
12. Outros tratamentos: _____

13. Data da coleta de dados: _____

Anexo 3 - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HACC



Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

São Paulo, 03 de Maio de 2010.

Ao
Dr. Rubens Chojniak

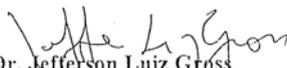
Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1384/10⁴
"Ressonância Magnética com Difusão na Avaliação das Metástases Hepáticas".

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 13/04/2010, aprovaram a realização do projeto em referência, datado de 26/03/2010, 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 de infra-estrutura e instalações;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Orçamento Financeiro Detalhado;
- Ficha de Coleta de Dados;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Imagem.

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

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross

1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

PARECER CONSUBSTANCIADO

Projeto: 1384/010

Título: "Ressonância Magnética com Difusão na Avaliação das Metástases Hepáticas"

Pesquisador Responsável: Dr. Rubens Chojniak (Departamental)

Co-Pesquisador: Maria Luiza Testa

Patrocinador: N/A

Comentários gerais:

O projeto é interessante e envolve a introdução de um novo método na avaliação de metástases hepáticas.

Adequação do título: Adequado

Adequação da revisão de literatura: Atualizada e adequada ao plano de estudo

Adequação dos objetivos frente à literatura: Adequados

Desenho e metodologia do projeto (grupos experimentais, procedimentos, indicadores de resultado, tipo de estudo, fase da pesquisa):

Estudo prospectivo, com pacientes adultos, internados e ambulatoriais, para investigação e/ou re-estadiamento de metástases hepáticas.

O presente projeto tem como objetivo determinar os valores de Difusão pela ressonância magnética através da medida do ADC nas metástases hepáticas.

Será realizado exame de Ressonância Magnética convencional do abdome e sequencialmente exame específico do fígado com a medida do ADC de cada lesão.

Será realizada a análise descritiva dos dados e será usado inicialmente o Coeficiente Kappa para as medidas qualitativas e o Teste de Correlação de Spearman para as medidas quantitativas.

Critérios de inclusão:

- Ser maior de 18 anos de idade;
- Apresentar antecedente de patologias oncológicas com metástases hepáticas, avaliadas por exames de imagem como ultra-sonografia, Tomografia Computadorizada e/ou Ressonância Nuclear Magnética.

Critérios de exclusão:

- Não assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Riscos aos sujeitos:

Os riscos são os mesmos inerentes a qualquer exame de Ressonância Magnética, sem riscos adicionais relacionados ao estudo.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

Redigido de acordo com as exigências regulatórias brasileira.

Duração total da pesquisa: Adequada – 24 meses

Explicitação das responsabilidades: Adequada

Local de pesquisa:

- Departamento de Imagem.

Fonte financeira: Não há

Análise da Comissão de Pesquisa: Aprovado

Trata-se de estudo que tem por finalidade usar a imagem de Difusão por Ressonância Magnética para avaliar metástases hepáticas, com mais agilidade do que usando os métodos convencionais.

A população da amostra será composta por pacientes adultos, internados e ambulatoriais, em tratamento/acompanhamento na Instituição, encaminhados para a realização de exame de Ressonância Magnética de abdome, com o propósito de investigação e/ou re-estadiamento de metástases hepáticas, no Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo.

Estima-se a realização de 10 exames de ressonância magnética de abdome superior por dia, sendo que a maioria deles tem por objetivo avaliar a presença de metástases hepáticas. Na avaliação do fígado do paciente oncológico, encontram-se geralmente múltiplas lesões metastáticas. Portanto, estima-se cerca de 600 lesões hepáticas a serem estudadas. Serão analisados os exames no período de 1 ano, a partir de agosto de 2010.

Comentários:

O estudo está bem delineado, com objetivo claro e pertinente, com ampla revisão de literatura e justificativas adequadas. Os exames serão realizados de maneira rotineira diante da necessidade de avaliação hepática, não implicando em custos adicionais ao paciente e a Instituição.

Comentários Finais:

Do ponto de vista ético, o projeto não apresenta nenhuma característica que o inviabilize. Portanto decidimos pela aprovação do projeto em referência.

Parecer Final:

Projeto Aprovado


FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE
Hospital A. C. Camargo
Comitê de Ética em Pesquisa
Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador