

**AVALIAÇÃO DA DWI POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA NA CARACTERIZAÇÃO DE LESÕES
HEPÁTICAS EM PACIENTES PORTADORES DE
HEPATOCARCINOMA**

MELISSA GONÇALVES DA SILVA

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

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Marcos Duarte Guimarães

**Co-Orientadora: Dra. Maria Fernanda Arruda
Almeida**

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Silva, Melissa Gonçalves da

Avaliação da difusão por ressonância magnética na caracterização de lesões hepáticas em pacientes portadores de hepatocarcinoma / Melissa Gonçalves da Silva - São Paulo, 2019.

66p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Marcos Duarte Guimarães

Descritores: 1. Carcinoma Hepatocelular/Carcinoma, Hepatocellular. 2. Imagem de Difusão por Ressonância Magnética/métodos/Diffusion Magnetic Resonance Imaging/methods. 3. Neoplasias Hepáticas/diagnóstico por imagem/Liver Neoplasms/diagnostic Imaging. 4. Estudos Retrospectivos/Retrospective Studies

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais pelo apoio, amor, dedicação, incentivo ao longo dessa jornada, sem eles teria sido impossível ter chegado até aqui.

Aos pacientes e seus familiares, pelo exemplo de luta diante das dificuldades encontrada no começo, meio e fim da doença, trazendo, contudo, um incentivo que nos motiva a dedicar na área da pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ele ter colocado pessoas especiais na minha vida.

Ao Dr. Marcos Duarte Guimarães, orientador desta dissertação de mestrado, pela oportunidade, confiança, apoio, carinho, conhecimento, competência e respeito com que conduziu este trabalho.

À Dra. Maria Fernanda Arruda Almeida, pela excelência como coorientou este projeto de mestrado, pelo conhecimento apoio e confiança.

À Enfermeira de apoio e pesquisa, Juliana de Oliveira Souza, pela sua competência, dedicação, colaboração, incentivo que foram cruciais nesta longa caminhada.

À todos biomédicos do setor de Ressonância Magnética pela atenção, em especial a Cecília Zotta pela oportunidade de poder fazer parte da equipe de biomédicos da instituição.

As biomédicas Greyce e Mirella pelo apoio e ensinamento ao longo dessa jornada.

À Bárbara Beltrame Bettim e a Jéssica Guerra Caldato pela grande colaboração na realização da análise estatística dos dados deste trabalho.

E a todos os funcionários da secretaria e da biblioteca aos amigos de longe e de perto e colegas de trabalho diário, que, acreditaram na minha dedicação profissional com admiração e respeito.

RESUMO

Silva MG. **Avaliação da difusão por ressonância magnética na caracterização de lesões hepáticas em pacientes portadores de hepatocarcinoma.** São Paulo; 2019. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

O hepatocarcinoma (HCC) representa 80% das neoplasias maligna primárias do fígado e está associado, principalmente, aos pacientes cirróticos pelo o vírus da hepatite B e C é a doença hepática gordurosa não alcoólica. A Ressonância Magnética (RM) ponderada por Difusão (DWI) é útil para estimar o grau de malignidade, pois diferencia o parênquima hepático saudável do tumoral ao avaliar o movimento das moléculas de água e proporciona uma análise quantitativa por meio do cálculo do coeficiente aparente de difusão (ADC), podendo ser uma ferramenta auxiliar para a caracterização das neoplasias do fígado. **OBJETIVO:** Avaliar o papel da DWI por RM na caracterização de lesões focais hepáticas em pacientes portadores de HCC. **METODOLOGIA:** Estudo retrospectivo, quantitativo e qualitativo realizado através da análise dos exames de RM do abdome no período de 2015 a 2018 totalizando 51 lesões sugestivas de HCC. A análise quantitativa da lesão foi realizada na DWI b 600 e b 200 através da medida dos ADCs com 3 ROIs similares medindo 50% a lesão. O primeiro ROI quantificou 50% da área da lesão, o segundo foi colocado no tecido adjacente e o terceiro quantificou o tecido paravertebral. **RESULTADOS:** A média de restrição à difusão em b 600 em LI-RADS 4 e LI-RADS 5 foram respectivamente $1,32 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $1,36 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. E em b 200 os LI-RADS 4 e LI-RADS 5 foram respectivamente $1,61 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $1,54 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. A média do ponto de corte foi de $1,67 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, AUC 82% com taxas de sensibilidade 86% e especificidade de 43% capaz de caracterizar lesões focais hepáticas de alta probabilidade para malignidade (LI-RADS 4 e 5). **CONCLUSÃO:** A sequência DWI foi capaz de caracterizar lesões focais hepáticas de alta probabilidade para malignidade (LI-RADS 4 e 5). Para lesões LI-RADS 4 e 5 predominou alto sinal em T2, realce arterial, *washout*, cápsula/pseudocápsula e restrição à DWI com média de tamanho de 2,8 cm na fase pós contraste. No presente

estudo a DWI demonstrou AUC de 82% com taxa de 86% de sensibilidade e 43% de especificidade para o diagnóstico do HCC.

Descritores: Carcinoma Hepatocelular. Imagem de Difusão por Ressonância Magnética/métodos. Neoplasias Hepáticas/diagnóstico por imagem. Estudos Retrospectivos.

SUMMARY

Silva MG. [Evaluation of diffusion by magnetic resonance imaging in characterization of hepatic lesions in patients with hepatocarcinoma]. São Paulo; 2019. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Hepatocarcinoma (HCC) accounts for 80% of primary liver neoplasms and is mainly related to cirrhotic patients, hepatitis B and C virus, and non-alcoholic fatty liver disease. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) is useful for assessing the degree of malignancy by differentiating the healthy liver parenchyma from the tumor by examining the movement of the water molecules and providing a quantitative analysis by calculating the apparent diffusion coefficient. The DWI may be an auxiliary tool for the characterization of liver neoplasms. **OBJECTIVE:** To evaluate the role of DWI by MRI in the characterization of hepatic focal lesions in patients with HCC **METHODS:** A retrospective, quantitative and qualitative study was carried out through evaluation of MRI examinations of the abdomen in the period from 2015 to 2018 totaling 51 lesions suggestive of HCC. The quantitative analysis of the lesion was performed in DWI b 600 and b 200 by measuring the ADC values using 3 ROIs identical to 50% of the lesion area. The first ROI quantified 50% of the lesion area, the second assessed the adjacent hepatic tissue and the third quantified paravertebral tissue. **RESULTS:** The mean diffusion restriction for b 600 the LI-RADS 4 and LI-RADS 5 were respectively $1.32 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ / s and $1.36 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. And for b 200 the LI-RADS 4 and LI-RADS 5 were respectively $1,61 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $1,54 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. The mean score was $1.67 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, AUC 82% with 86% and specificity of 43%. **CONCLUSION:** The sequence DWI was able to characterize focal hepatic lesions of high probability for malignancy (LI-RADS 4 and 5). For lesions LI-RADS 4 and 5 predominated, hyperintense signal on T2, arterial enhancement, washout, capsule/Pseudocapsule and restriction on DWI with an average size of 2.8 cm in the postoperative phase contrast. In the present study the DWI showed AUC of 82% with a rate of 86% sensitivity and 43% specificity for the diagnosis of HCC.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular. Diffusion Magnetic Resonance Imaging/methods. Liver Neoplasms/diagnostic Imaging. Retrospective Studies

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Algoritmo diagnóstico e política de recordação no fígado cirrótico. ...	5
Figura 2	Sistema de estadiamento BCLC modificado e estratégia de tratamento	9
Figura 3	Retorno da magnetização longitudinal (M_z) ao alinhamento.....	12
Figura 4	Decaimento da magnetização transversal.....	13
Figura 5	Paciente do sexo masculino de 66 anos de idade	17
Figura 6	Segmentação hepática dividido em duas partes e composto na sua totalidade por oito segmentos numerados por algarismos romanos	24
Figura 7	Quantificação das lesões.....	25
Figura 8	Fluxograma de pacientes do estudo.....	33
Figura 9	Correlação de Pearson com DWI b 600 e o tecido adjacente b 600....	45
Figura 10	Correlação de Pearson com DWI b 600 e o tecido paravertebral b 600	45
Figura 11	Correlação de Pearson para o tecido adjacente b 600 e o tecido paravertebral em b 600	46
Figura 12	Correlação de Pearson com DWI b 200 e o tecido adjacente b 200....	46

Figura 13 Correlação de Pearson com DWI <i>b</i> 200 e o tecido paravertebral <i>b</i> 200	47
Figura 14 Correlação de Pearson com tecido adjacente <i>b</i> 200 e o tecido paravertebral <i>b</i> 200	47
Figura 15 Curva ROC para os valores de ADC em <i>b</i> 600 LI-RADS 4 e 5 e os hemangiomas	48
Figura 16 Curva ROC para os valores de ADC em <i>b</i> 200 LI-RADS 4 e 5 e os hemangiomas	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição da frequência de acordo com sexo	33
Tabela 2	Média e mediana de idade dos pacientes distribuídas por sexo.....	34
Tabela 3	Distribuição da frequência das lesões de acordo com o sexo	34
Tabela 4	Medidas do diâmetro das lesões após a administração do contraste.....	35
Tabela 5	Distribuição das lesões de acordo com segmento hepático	36
Tabela 6	Distribuição da frequência de acordo com os sinais nas imagens ponderadas em T1 (n=51).....	36
Tabela 7	Distribuição da frequência de acordo com os sinais nas imagens ponderadas em T2 (n=51).....	37
Tabela 8	Distribuição da frequência das lesões que realçaram na fase arterial.....	37
Tabela 9	Distribuição da frequência das lesões que tiveram o <i>Washout</i> (n=51)	38

Tabela 10	Distribuição da frequência das lesões que apresentaram pseudocapsula	38
Tabela 11	Distribuição da frequência das lesões que restringiram à DWI (n=51)	39
Tabela 12	Distribuição da frequência das lesões de acordo com a classificação <i>LI-RADS</i> (n=51)	39
Tabela 13	Média e mediana de <i>LI-RADS</i> 3, 4 e 5 considerando o ROI-50% pelo mapa de coeficiente aparente de DWI <i>b</i> -600.....	40
Tabela 14	Medidas dos cistos e hemangiomas com ROI-50% pelo mapa de coeficiente aparente DWI (n=32)	41
Tabela 15	Medidas de posição e dispersão das lesões que restringiram em DWI <i>b</i> 600 de acordo com <i>LI-RADS</i> (n=51)	42
Tabela 16	Medidas de posição e dispersão das lesões que restringiram em DWI <i>b</i> 200 de acordo com <i>LI-RADS</i>	42
Tabela 17	Teste de Kruskal-Wallis entre <i>LI-RADS</i> 1, 3, 4 e 5 em <i>b</i> 600	43
Tabela 18	Teste de Bonferroni entre <i>LI-RADS</i> 1, 2, 3, 4 e 5 em <i>b</i> 600	44

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

%	Porcentagem
=	Igual
>	Maior que
<	Menor que
ACR	<i>American College of Radiology</i> (Colégio Americano de Radiologia)
ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i> (Coeficiente Aparente de Difusão)
AFP	Alfa-fetoproteína
AUC	<i>Area Under Curve</i> (Área sob a curva)
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CAD	Coeficiente aparente de difusão
CIV	Contraste intravenoso
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i> (Imagem ponderada por Difusão)
DWSS-EPI	<i>Fat suppressed diffusion-weighted single-shot echoplanar</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i> (Associação Europeia para o Estudo do Fígado)
FIESTA	<i>Fast imaging employing steady state acquisition</i> (Imagem rápida empregando a aquisição em estado estacionário)
FSE	Sequência <i>fast-spin-eco</i>
Gd	Gadolínio
GRE	<i>Gradiente recalled echo</i> (sequencia gradiente eco)
HCC	Hepatocarcinoma
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LAVA	<i>Fat-suppressed spoiled gradient-recalled-echo</i>
LI-RADS	<i>Liver Imaging Reporting and Data System</i>
Mm	Milímetros
OMS	Organização Mundial de Saúde
PACS	<i>Picture Archival and Communication System</i>
PSEUDOCAPSULA	Falsa cápsula fibrosa

RM	Ressonância Magnética
RX	Radiologia simples
ROI	<i>Region of Interest</i> (Região de interesse)
TC	Tomografia Computadorizada
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de relaxamento
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Diagnósticos por imagem para o HCC	3
1.1.1	Diagnóstico do HCC de acordo com as diretrizes existentes (EASL) (AASLD) (APASL)	3
1.2	Estadiamento	6
1.2.1	O sistema <i>child-pugh</i>	7
1.3	<i>Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)</i>	9
1.4	Princípios físicos da ressonância magnética	11
1.5	Ponderações básicas em ressonância magnética.....	12
1.5.1	Tempo de relaxação longitudinal – T1	12
1.5.2	Tempo de relaxação transversal – T2	12
1.5.3	Parâmetros TR e TE.....	13
1.6	Ressonância magnética ponderada por DWI	14
1.6.1	Princípio.....	14
1.6.2	Análise quantitativa.....	15
1.7	DWI na avaliação do HCC.....	16
1.7.1	Detecção das lesões.....	16
1.7.2	Características radiológicas de lesões sugestivas de HCC por ressonância magnética.....	18
2	JUSTIFICATIVA	20
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivo Geral.....	21
3.2	Objetivos Específicos.....	21
4	ASPECTOS ÉTICOS	22
5	METODOLOGIA	23
5.1	Desenho do estudo	23
5.2	Protocolo do aparelho GE.....	25
5.3	Descrições da análise das lesões quanto ao LI-RADS.....	26

5.4	Descrições da análise das lesões quanto a DWI	27
5.5	Seleções de pacientes	28
5.5.1	Critérios de inclusão.....	28
5.5.2	Critérios de exclusão.....	29
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
7	RESULTADOS	32
7.2	Análise descritiva das amostras	32
7.2	Características radiológicas.....	35
7.3	Análise descritiva dos achados na DWI.....	38
7.4	Análise descritiva dos achados correlacionados com a classificação LI-RADS.....	39
7.5	Análise quantitativa das lesões para os ADC <i>b</i> 600 e <i>b</i> 200.....	40
7.6	Análise quantitativa de acordo com o LI-RADS	41
7.7	Correlação DWI x tecido adjacente e o tecido paravertebral.....	44
7.8	Sensibilidade e especificidade da DWI no diagnóstico de HCC	48
8	DISCUSSÃO.....	50
9	CONCLUSÕES	58
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59

ANEXO

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

APÊNDICE

Apêndice 1 Ficha de Coleta

1 INTRODUÇÃO

O hepatocarcinoma (HCC) é o quinto tumor mais comum e a terceira principal causa mais frequente de morte por câncer no mundo com 854.000 novos casos e 810.000 mortes por ano (BRAY et al. 2018). O prognóstico ruim associado à doença proporciona aos pacientes oncológicos uma taxa de sobrevida em cinco anos de apenas 7% (WHITE et al. 2017).

De acordo o artigo de MCGLYNN (2015), o HCC possui forte preponderância no sexo masculino, é a quinta neoplasia mais frequente para o sexo masculino e o sétimo tipo de tumor para o sexo feminino. A sua incidência aumenta progressivamente com o avançar da idade para ambos os sexos, a média está entre 70 e 79 anos (GOMES et al. 2013; WHITE et al. 2017). De acordo com o levantamento de 2018 do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva-INCA, o número de óbito no Brasil em 2015 foi de 9.711, sendo 5.647 homens e 4.063 mulheres por ano (Ministério da Saúde 2018).

Os fatores de risco associados ao HCC são bastante conhecidos, sendo a cirrose encontrada em até 80% dos pacientes, hepatite crônica pelo vírus B e C e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Atualmente tem sido valorizado o papel da doença hepática gordurosa não alcoólica DHGNA na gênese do tumor (WHITE et al. 2017).

Os dados epidemiológicos referentes ao HCC possuem uma clara distribuição geográfica, com as maiores taxas de incidência na Ásia Oriental com cerca de 85% dos casos e na África com 60% de casos atribuídos ao HCC (JEMAL et al. 2011;

GOMES et al. 2013). Na África o HCC está relacionado ao vírus da hepatite B (VHB) que já infectou cerca de 2 bilhões de pessoas, mais de 350 milhões são portadores crônicos deste vírus. Já na Ásia Oriental é atribuída ao vírus da hepatite C (VHC) e nas últimas décadas com as taxas crescentes de obesidade vem sendo associado à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (JEMAL et al. 2011; GOMES et al. 2013).

No Brasil, a maior incidência é observada nos estados Espírito Santo e na Bahia. Em São Paulo, o HCC é o quinto tumor maligno mais frequente, segundo a Associação Brasileira dos Transplantados de Fígado e Portadores de Doenças Hepáticas (GOMES et al. 2013).

O HCC possui a possibilidade de prevenção, sendo essa classificada em primária e secundária. A prevenção primária é baseada principalmente na profilaxia da transmissão do vírus da hepatite B, através da utilização de vacinas. A prevenção secundária depende da detecção precoce do tumor, que pode ocorrer através da dosagem da fração no sangue do marcador tumoral chamado alfa feto proteína (AFP), que é uma proteína a qual seus níveis se elevam em 40% a 70% dos pacientes portadores de HCC (CHANG et al. 2009).

Outra forma de prevenção secundária é através do rastreamento com o Ultrassonografia (US) de abdome, método por imagem amplamente utilizado para a vigilância de pacientes de alto risco (BRUIX et al. 2011).

1.1 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM PARA O HCC

1.1.1 Diagnóstico do HCC de acordo com as diretrizes existentes (EASL) (AASLD) (APASL)

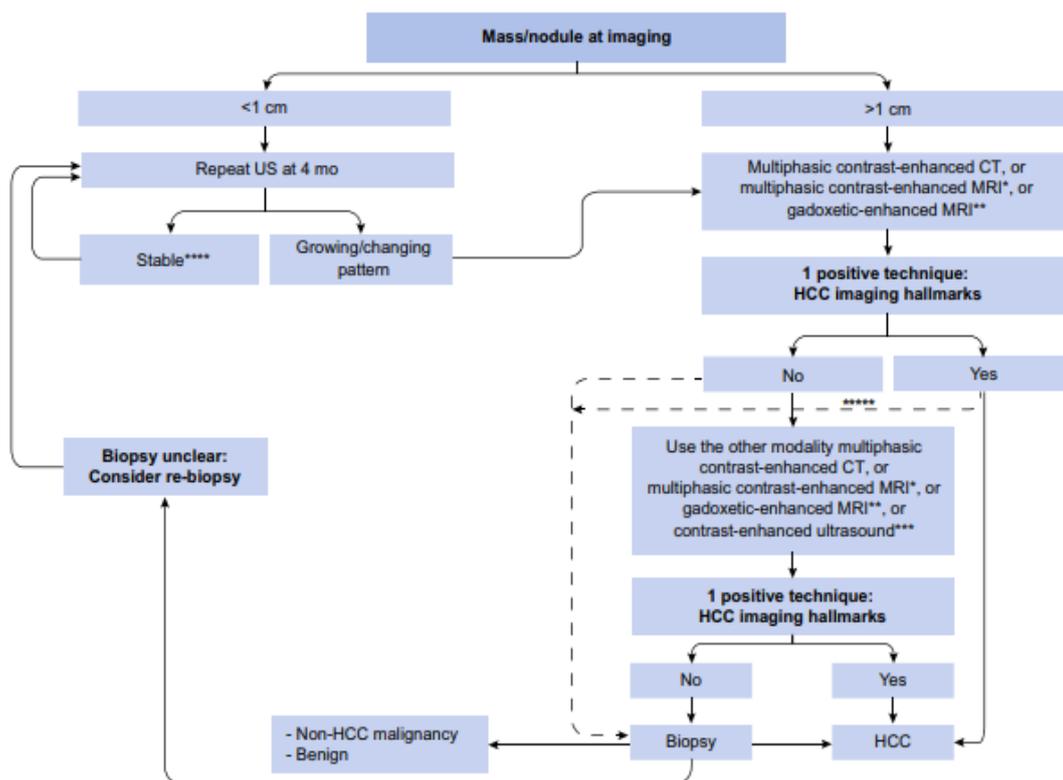
Até o ano 2000, o diagnóstico de nódulos hepáticos era baseado na biópsia. Esta abordagem tinha algumas limitações associada à localização e ao risco de complicações como hemorragia ou a disseminação no trajeto da agulha. Além disso, até para um patologista com experiência, a diferenciação entre nódulos displásicos de alto grau e HCC precoce eram complexa (LLOVET et al. 2006; ROSKAMS et al. 2010).

As diretrizes amplamente usadas para o diagnóstico do HCC são definidas pela Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), Associação Americana para o Estudo da Doença do Fígado (AASLD) e a Sociedade do Pacífico Asiático para o Estudo do Fígado (APASL) (MARRERO et al. 2005; FORNER et al. 2008). Em 2001, especialistas em HCC foram convocados pela EASL em Barcelona onde descreveram pela primeira vez os critérios não invasivos para o HCC baseados na combinação dos achados radiológicos e laboratoriais (BRUIX et al. 2001).

De acordo com o recente *guidelines* da AASDL (2018) recomenda-se que a AFP é considerada positiva se o seu valor for > 20 ng / ml e negativo se for menor, no contexto de nódulo hepático:

- A) Nódulos menores que 1 cm identificados por ultrassonografia devem ser acompanhados em intervalos de quatro meses e não havendo evidência de crescimento em um ano, o acompanhando passa a ser feito em intervalos de seis meses, considera-se como nódulo regenerativo;

- B) Nódulos maiores que 1 cm devem ser avaliados por estudo dinâmico contrastado - TC ou RM - no intuito de identificar características típicas, como impregnação marcada nas fases arteriais com lavagem do meio de contraste em fase venosa (*Washout*);
- B1) Se as características típicas forem identificadas, não há necessidade de métodos adicionais e está estabelecido o diagnóstico de HCC;
- B2) Caso não haja as características típicas ao estudo dinâmico, pode ser considerada a realização de um segundo estudo dinâmico ou mesmo biópsia (MARRERO et al. 2018) Figura 1.



Fonte: Adaptado de European Association for the Study of the Liver; European Organization for Research and Treatment of Cancer (2018)

Figura 1 - Algoritmo diagnóstico e política de recordação no fígado cirrótico.

*Usando agentes de contraste MR extracelular ou gadobenato dimeglumina.**Marca radiológica do HCC: hipervascularização arterial e Washout nas fases venosa/tardia.

*** Utilizando os seguintes critérios diagnósticos: fase arterial e *washout* após 60 segundos.

**** Lesão <1 cm estável por 12 meses (três controles após quatro meses) pode ser alterada para vigilância em seis meses.

***** Opcional para programas baseados em centros.

1.2 ESTADIAMENTO

Até o momento, mais de 10 sistemas de estadiamento foram propostos para o HCC, as opções para o tratamento aos pacientes com HCC dependem não apenas do estágio do tumor, mas também da reserva funcional do fígado (ZHOU et al. 2017).

Para que o estadiamento do HCC seja mais apropriado, deve-se considerar não apenas o estágio da neoplasia, mas também o grau da função hepática, a extensão do tumor, pressão portal e o estado de como se encontra o paciente *ECOG-Performance Status (PS)* facilitando assim a escolha da terapia mais adequada (ZHOU et al. 2017).

O sistema de estadiamento do câncer de fígado *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* é amplamente aceito pela EASL Figura 2, possui uma excelente estratificação prognóstica e é recomendado como uma das melhores diretrizes de alocação de tratamento (ZHOU et al. 2017).

Atualmente, o sistema de estadiamento BCLC estratifica os pacientes com HCC em 5 estágios:

- BCLC 0: Muito precoce;
- BCLC A: Precoce;
- BCLC B: Intermediário;
- BCLC C: Avançado;
- BCLC D: Terminal.

1.2.1 O Sistema *Child-Pugh*

O grau *Child-Pugh* foi inscrito no sistema de estadiamento BCLC para a seleção de modalidades de tratamento, os escores *Child-Pugh* são amplamente aplicados para estimar a reserva funcional hepática em muitos sistemas de estadiamento do HCC. As taxas de sobrevivência são diferentes em cada grau de *Child-Pugh* e é associada a diferentes modalidades de tratamento (DIAZ-GONZÁLEZ et al. 2016).

O sistema *Child-Pugh* considera 5 análises bioquímicas para estimar o estado de funcionamento do fígado:

- Níveis de bilirrubina no sangue;
- Níveis de albumina no sangue;
- Tempo de protrombina;
- Ascite;
- Função cerebral.

Cada um recebe uma pontuação numérica e com base nessa pontuação, os pacientes são alocados em três classes:

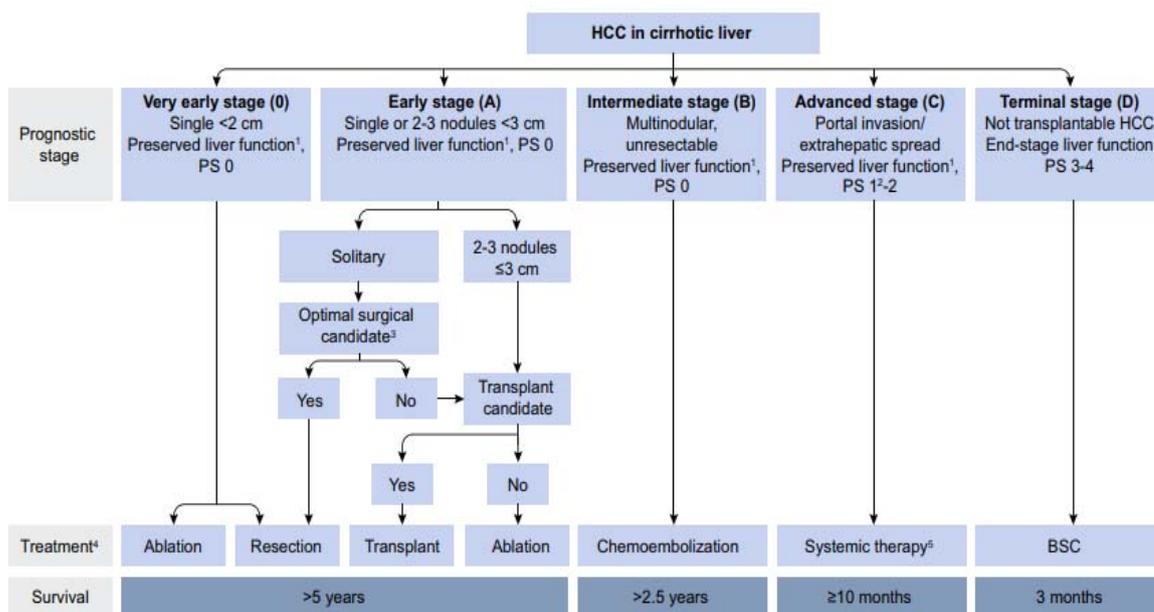
- Classe A: Significa que o fígado está funcionando normalmente;
- Classe B: Significa que o estágio da doença é leve a moderada e podendo ser tratados cirurgicamente ou submeter os pacientes a quimioembolização;
- Classe C: Significa que há danos graves ao fígado. Infelizmente, a perspectiva de vida baixa.

Com isso, os pacientes são classificados de acordo com o prognóstico e estágio da doença com uma abordagem de tratamento baseada em evidências a serem consideradas. Os pacientes que correspondem ao estágio 0 da BCLC (muito precoce)

ocorre quando a carga tumoral é responsável por apenas um nódulo podendo medir 2 cm ou menos. O estágio A da BCLC inclui pacientes com apenas um nódulo ou 3 nódulos com menos de 3 cm. Ambos os estágios 0 e A reúnem pacientes com função hepática preservada de acordo com a pontuação de Child-Pugh, sendo Child-Pugh A. Os pacientes no estágio BCLC B (estágio intermediário) geralmente são pacientes com lesões multinodular, sem doença extra-hepática ECOG- PS 0 e função hepática preservada (Child-Pugh A ou B). Pacientes com invasão venosa portal, doença extra-hepática ou sintomas relacionados ao câncer medidos por PS e ainda com função hepática preservada correspondem ao estágio BCLC C (avançado).

Os pacientes classificados no estágio D da BCLC são aqueles com alteração grave da função hepática (*Child-Pugh C*) ou sintomas graves relacionados ao câncer com PS acima de 2. Em estágios muito precoces e iniciais (BCLC 0 e A), as opções de tratamento incluem tratamento cirúrgico, ablação e transplante de fígado. Pacientes em estágio intermediário (BCLC B) devem ser considerados para quimioembolização transarterial.

No estágio avançado (BCLC C) o tratamento recomendado é o sorafenib. E no estágio final (BCLC D) o tratamento sintomático é a opção sugerida. O conceito de migração do estágio do tratamento refere-se a pacientes que à primeira vista seriam tratados com a opção correspondente ao estágio BCLC C, mas devido a comorbidade existente, problema técnico ou mesmo falha / progressão do tratamento, mas ainda dentro do estágio original não podem ser tratados com o tratamento inicial sugerido Figura 2 (DIAZ-GONZÁLEZ et al. 2016; ZHOU et al. 2017).



Fonte: European Association for the Study of the Liver (2018)

Figura 2 - Sistema de estadiamento BCLC modificado e estratégia de tratamento.

1.3 LIVER IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (LI-RADS)

O diagnóstico por imagem desempenha um papel importante no tratamento dos pacientes com ou em alto risco de HCC. Várias organizações e sociedades científicas em todo o mundo têm emitido diretrizes para os critérios de imagem diagnóstico do HCC (OMATA et al. 2010). Devido às limitações dos sistemas anteriores incluindo a falta de consenso estabelecido sobre as definições exatas da categorização dos recursos de imagem, o Colégio Americano de Radiologia (ACR) ajudou a desenvolver o *Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)* com o objetivo de padronizar a interpretação, relatórios e a coleta dos achados das lesões hepática com baixo e alto de risco de malignidade para HCC (MITCHELL et al. 2015).

O LI-RADS é um sistema que consiste em critérios para classificar as imagens originadas da RM E TC do fígado em pacientes com alto risco de HCC. O critério para a atribuição de categorias para o LI-RADS vai depender principalmente do tamanho da lesão e a presença de quatro características principais, particularmente úteis para diferenciar as lesões sugestivas de malignidade ou benignas (LEE et al. 2014). Sendo elas:

- Realce na fase arterial;
- *Washout* (lavagem nas fases portal ou tardia);
- Cápsula de realce na fase tardia;
- Crescimento em comparação com medida de imagem anterior.

O LI-RADS também foi importante para padronizar a comunicação entre radiologistas, hepatologistas, cirurgiões e patologistas, podendo assim eles, aplicar uma terminologia consistente facilitando o processo de tomada de decisões e reduzindo omissões de informações relevantes para futuros direcionamentos possíveis como transplante, terapia ablativa e/ou quimioterapia (LEE et al. 2014).

O LI-RADS classifica as lesões hepáticas focais em cinco categorias: (LR-1) definitivamente benigno, (LR-2) provavelmente benigno, (LR-3) probabilidade intermediária de malignidade, (LR-4) provavelmente HCC e o (LR-5) definitivamente HCC (American College of Radiology-ACR 2018).

Na nova atualização a ACR (2018) propôs critérios um pouco menos rigorosos para o LI-RADS 5 (faixa de tamanho 10-19 mm) e a nova definição para o crescimento de limiar foram alterados pensando em simplificar critérios da AASLD.

1.4 PRINCÍPIOS FÍSICOS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

O núcleo ativo do corpo humano difere da frequência de precessão do hidrogênio (63,85 MHz, tratando-se de um magneto de 1,5 T) por isso, é necessário aplicar ao campo magnético no qual os núcleos se encontram um pulso de radiofrequência exatamente igual ao do hidrogênio ou frequência de precessão do hidrogênio (WESTBROOK et al. 2013).

O valor da frequência de precessão de cada átomo é obtido por meio da equação de Larmor expressa em Mhz/T (WESTBROOK et al. 2013):

$$W_o = B_o \cdot \gamma \text{ [Mhz/T]}$$

Onde:

W_o = Frequência de precessão

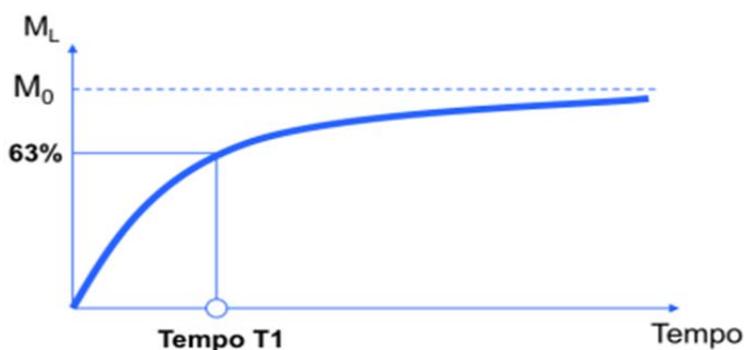
B_o = Potência do campo magnético

O processo por meio do qual o núcleo excitado retorna ao equilíbrio devido à liberação de energia para o ambiente é conhecido como relaxação. As quais são definidas por duas constantes exponenciais de tempo T1 e T2 respectivamente (THOMSON et al. 1993). Os VME passam a induzir o sinal de RM. As bobinas receptoras presentes no magneto do aparelho captam as informações que os núcleos emitiram, o sinal é adquirido e após uma transformação de dados, o sinal de RM é processado por meio da transformada de *Fourier* as imagens serão formadas ponto a ponto numa matriz gerando assim, as imagens em RM (WESTBROOK e ROTH 2000).

1.5 PONDERAÇÕES BÁSICAS EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

1.5.1 Tempo De Relaxação Longitudinal - T1

O T1 está relacionado com o tempo que os *spins* demoram a dar sua energia em excesso ao ambiente que os rodeia. A energia libertada faz com que os núcleos recuperem a sua magnetização no plano longitudinal. A razão da recuperação é um processo exponencial, com tempo de recuperação constante. Este é o tempo necessário para recuperar 63% da magnetização longitudinal T1 Figura 3 (WESTBROOK e ROTH 2000).

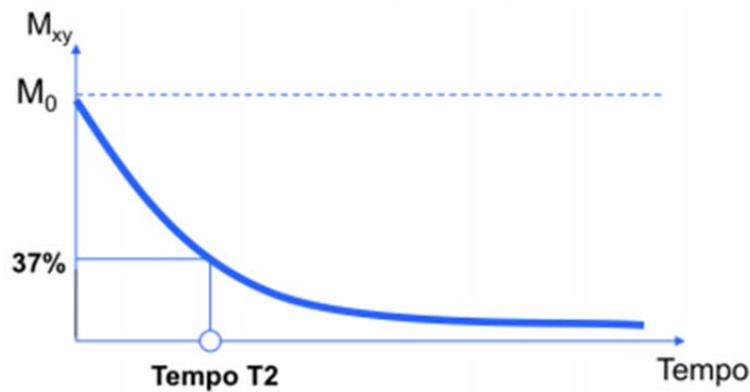


Fonte: MAZZOLA (2009)

Figura 3 - Retorno da magnetização longitudinal (Mz) ao alinhamento.

1.5.2 Tempo de Relaxação Transversal - T2

O T2 está relacionado com a troca de energia entre núcleos vizinhos. A razão do declínio também é um processo exponencial, de modo que o tempo de relaxamento T2 de um tecido é a sua constante de tempo de declínio. E o tempo necessário é de 37% da magnetização transversa, após a aplicação de um pulso de RF de 90° Figura 4 (WESTBROOK e ROTH 2000).



Fonte: MAZZOLA (2009)

Figura 4 - Decaimento da magnetização transversal.

1.5.3 Parâmetros TR e TE

A forma como o pulso de RF é aplicado caracterizado por dois parâmetros:

Tempo de repetição (TR): é o tempo dado em milissegundos (ms) entre dois pulsos de RF. É caracterizado pelo intervalo de tempo que vai desde aplicação de um pulso de RF à aplicação do pulso de RF seguinte. O TR determina o grau de relaxamento que pode ocorrer entre o fim de um pulso de RF e a aplicação do pulso seguinte, ou seja, o TR influencia o grau de relaxamento T1 (WESTBROOK e ROTH 2000).

O tempo de eco (TE): é o tempo de eco medido entre a aplicação de um pulso de RF inicial e a amplitude máxima do sinal induzido, sendo também medido em milissegundos (ms). O TE determina o grau de declínio da magnetização transversa que pode ocorrer antes de ter o sinal, ou seja, o TE determina o grau de relaxamento T2 (WESTBROOK e ROTH 2000).

1.6 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PONDERADA POR DWI

1.6.1 Princípio

O mecanismo funcional das imagens de RM ponderadas por DWI tem como princípio o movimento térmico dos prótons das moléculas de água através dos tecidos biológicos (movimento browniano). Esse movimento causa dispersão dos spins, resultando em perda do sinal na sequência sensível à difusão (GUIMARÃES et al. 2014).

O grau de restrição à difusão da água nos tecidos biológicos é diretamente proporcional à celularidade tecidual e à integridade das membranas celulares. Em tecidos com alta densidade celular e membranas celulares intactas, como tumores malignos, o movimento das moléculas de água é mais restrito do que em tecidos menos celulares (GLUSKIN et al. 2016).

Do ponto de vista técnico, a DWI é uma sequência ponderada em T2 *Eco Planar Imaging* (EPI) adquiridas com técnica de disparo único e *fat-saturation* (FS), possui dois gradientes simétricos, o primeiro pulso de 90° RF (radiofrequência) seguido por um pulso de 180° RF, com o decaimento T2 relacionado ao relaxamento transversal (PADHANI 2011).

A medição da difusão da água é possível devido à aplicação de dois gradientes, o primeiro desorganiza as moléculas estáticas chamado de defasagem (gradiente de sensibilização à difusão). E o segundo gradiente reorganiza os vetores magnético das moléculas de água chamado de refocagem que é aplicado após o pulso de 180° RF. A realocação das moléculas de água entre defasagem e refocagem resulta em uma redução da intensidade do sinal na DWI (PADHANI 2011).

A DWI proporciona diversas vantagens uma delas por ser uma técnica não invasiva adquirida de forma rápida durante a respiração, representando um grande avanço na evolução de sequências capazes de estudar a estrutura de tecidos biológicos (RUBESOVA et al. 2010; PADHANI 2011). Além disso, fornece uma caracterização nova ou diferente dos processos patológicos e tecidos saudáveis, não requer exposição à radiação ionizante nem injeção de contraste e não causa desconforto ao paciente além de proporcionar informações qualitativas e quantitativas como um complemento às sequências convencionais (SUJITA et al. 2010).

1.6.2 Análise Quantitativa

A análise quantitativa da DWI é realizada com base no cálculo do mapa do coeficiente aparente de difusão (ADC). O ADC é uma importante ferramenta de pós-processamento das imagens em DWI e é calculado a partir de duas ou mais imagens com valores de b diferentes (QAYYUM et al. 2009).

O mapa ADC é representado através do logaritmo dos valores de intensidade de sinal na DWI e suas medidas podem discriminar entre lesões benignas e malignas. Os valores baixos de ADC significam DWI restrita, valores altos de ADC significam DWI livre ou não impedida. O tecido maligno mostra hipersinal na DWI e sinalizam a hipossinal no mapa de ADC (JIANG et al. 2018).

O valor de b é a força/intensidade do gradiente de DWI. É proporcional à amplitude e duração do gradiente, o intervalo de tempo entre os gradientes é expresso em s/mm^2 . Os valores de b alternam de tecido para tecido e quanto mais b forem utilizados, mais fidedigno será o mapa de ADC (QAYYUM et al. 2009).

Nas imagens com valores de b -baixo ($b = 0$) não há influência da DWI, observar-se imagens mais “anatômicas” com atenuação dos efeitos da perfusão, ou seja, com atenuação dos vasos e do liquor (TESTA et al. 2013).

Entretanto, valores de b -alto ($b = 800$) as imagens são mais sensíveis à difusão, com maior contraste lesão-figado sendo assim mais importantes para a caracterização da lesão hepática apresentam-se com hipersinal. Em aplicações clínicas, dois ou mais valores de b devem ser aplicados por duas razões principais: 1) para avaliar qualitativamente as alterações de intensidade de sinal em tecidos, e 2) para calcular o mapa de ADC (GLUSKIN et al. 2016).

1.7 DWI NA AVALIAÇÃO DO HCC

1.7.1 Detecção das lesões

A detecção dos tumores malignos do fígado baseia-se na crença do aumento da densidade celular em comparação com o parênquima hepático de fundo, e consequentemente, maior intensidade de sinal na DWI criando mais barreiras para a difusão das moléculas extracelulares de água, reduzindo os valores de ADC resultando assim, na queda de sinal no mapa de ADC, como demonstrado na Figura 5 (PARIKH et al. 2008).

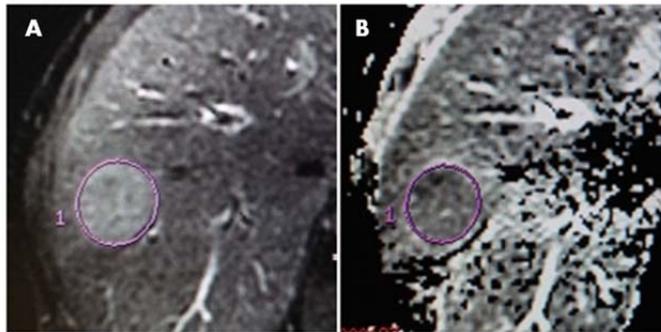


Figura 5 - Paciente do sexo masculino de 66 anos de idade. Lesão hepática HCC. ROI-ROXO no segmento VIII/VII posicionado em grande parte da lesão. Em A, imagem ponderada em difusão b 600 s/mm² demonstra hipersinal. Em B, mapa de ADC demonstra restrição à DWI. ($1,34 \times 10^{-3}$ mm²/s).

A DWI é particularmente útil no rastreamento em pacientes cirróticos, cerca de 70-95% de HCC são detectados. As imagens de DWI com valores de b -alto são mais valiosas para a detecção das lesões, devido à supressão do fluxo vascular, produzindo imagens de "sangue negro" resultando em melhor visualização para lesões localizadas perto dos vasos. Em comparação com imagens com valores de b -baixo, relativamente tem maior contraste-ruído e relações sinal-ruído das imagens (VAN DEN BOS et al. 2008).

A DWI está sendo cada vez uma ferramenta auxiliar para o planejamento do pré e pós-tratamento de pacientes com tumores hepáticos primários e metastáticos, especialmente na seleção de pacientes que podem ser submetidos à ressecção hepática, a terapias locorregionais ou sistêmicas (HISTED et al. 2012).

No parênquima hepático fibroso, o HCC terá diminuição de sinal em comparação ao tecido hepático adjacente. Portanto, se a lesão é suspeita de HCC nas sequências de RM, a ausência de difusão restrita não exclui necessariamente esta lesão sugestiva de malignidade especialmente se o parênquima de base for fibrótico. A fibrose hepática e a presença de nódulos regenerativos e displásicos, são um fator

de confusão bem conhecido para a detecção de HCC por DWI, bem como em outras sequências de RM e outras modalidades de imagem (KHATRI et al. 2010).

Os nódulos regenerativos e displásicos tendem a acumular ferro, resultando na diminuição da intensidade do sinal em DWI, é mais proeminente em valores b mais altos. A diminuição da relação sinal-ruído no DWI ocorre por que a deposição de ferro tem um forte efeito de encurtamento T2 e cria inomogeneidades no campo magnético (KHATRI et al. 2010).

1.7.2 Características radiológicas de lesões sugestivas de HCC por Ressonância Magnética

Na RM, o HCC geralmente apresenta-se com hipossinal nas sequências ponderadas em T2, devido à presença de ferro no seu interior. Nas sequências ponderadas em T1 costuma-se apresentar discreto hipossinal ou isossinal ao parênquima hepático circunjacente, restrição à DWI e, menos frequentemente, hipersinal em T2 (KRINSKY et al. 2001).

As características de imagem do HCC também podem variar se a lesão foi previamente tratada (GONZÁLEZ HERNANDO et al. 2010). Outras características úteis são a presença de gordura focal dentro da lesão, aparência de mosaico interno, invasão vascular, particularmente da veia porta com formação de trombo tumoral e o crescimento com o intervalo de 50% ou mais na avaliação de seguimento de imagem obtida em um intervalo de menos de 6 meses (PIANA et al. 2011).

O desenvolvimento do HCC geralmente acontece a partir de nódulos displásicos. É caracterizado pelo aumento da vascularização arterial e perda progressiva do suprimento sanguíneo venoso porta que presente nos nódulos

regenerativos e displásicos. Essas características produzem um padrão característico de intensa impregnação na fase arterial seguido de *Washout* de fase venosa portal ou tardia (*Washout* refere-se à perda relativa de realce do contraste em comparação com o parênquima hepático circundante), com certa frequência, apresenta cápsula/pseudocapsula que se realça tardiamente (D'IPPOLITO et al. 2006; PIANA et al. 2011).

2 JUSTIFICATIVA

A classificação LI-RADS estratificada as lesões focais hepáticas de alto risco para HCC de acordo com suas características de malignidades entre outros achados na imagem como intensa impregnação na fase arterial, *Washout*, pseudocapsula e o crescimento do limiar. Muitos autores relatam que a DWI em tumores tem sido relatado como um indicador de celularidade tecidual, proporcionando informações de extrema importância na área da oncologia.

Este presente estudo teve como proposta avaliar se a DWI se correlaciona com a estratificação de risco da classificação LI-RADS.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o papel da DWI por RM na caracterização de lesões focais hepáticas em pacientes portadores de HCC.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 Avaliar o perfil radiológico das lesões suspeitas para HCC;
- 2 Correlacionar os achados de DWI das lesões focais hepáticas com a classificação LI-RADS;
- 3 Determinar sensibilidade e especificidade da DWI no diagnóstico do HCC.

4 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center nº 2333/17. Antes do início da coleta dos dados foi solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), pois trata-se de um trabalho retrospectivo, baseado na revisão de exames de imagens e prontuários médicos. As informações coletadas foram utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão e somente foram divulgadas de forma anônima, sendo preservada a privacidade dos sujeitos de pesquisa cujos dados foram coletados (Anexo 1).

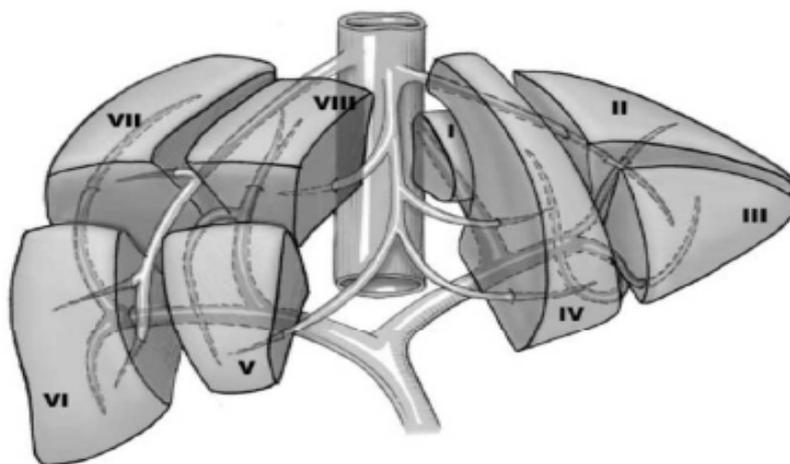
5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, quantitativo, qualitativo e unicêntrico, realizado através da análise dos exames de RM do abdome com emprego do meio de contraste intravenoso (CIV) paramagnético gadolínio e a sequência de DWI. O estudo quantificou oitenta e três lesões (51 sugestiva para HCC, 16 cistos hepático e 16 hemangiomas).

A lista de pacientes para compor este estudo foi oferecida pelo setor de cirurgia abdominal e o acesso aos prontuários destes pacientes foram através do programa H2tc da instituição A.C.Camargo Cancer Center. As imagens foram recuperadas através do Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens-PACS, e os laudos dos exames foram encontrados disponíveis no Sistema de Informação em Radiologia-RIS.

A classificação segmentar hepática adotada foi a de *Couinaud* demonstrada na Figura 6.



Fonte: COUINAUD (1957).

Figura 6 - Segmentação hepática dividido em duas partes e composto na sua totalidade por oito segmentos numerados por algarismos romanos

A análise quantitativa foi realizada utilizando os valores encontrados para o b_{600} e b_{200} . As lesões com alta suspeita de malignidade foram quantificadas três vezes em dias diferentes e a média dos valores foi considerado para predizer a real quantificação que estariam sendo realizada, para quê, com essa metodologia fortalecesse ainda mais os resultados desta pesquisa.

Com o intuito de determinar a área tumoral com o maior sinal de restrição à DWI as medidas dos ADCs contaram com 3 ROIs similares deixando 1- 2 mm ao redor das margens da lesão. O tecido adjacente e a musculatura paravertebral representaram o controle positivo neste estudo. O primeiro ROI quantificou 50% a área da lesão Figura 7 (A e B). O segundo foi colocado no tecido adjacente (C) e o terceiro na musculatura paravertebral (D).



Figura 7 - Quantificação das lesões. A = ROI verde na área da lesão DWI em b 600. B = ROI roxo na área da lesão $ADC = 1,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. C =ROI roxo no tecido adjacente DWI em b 600. D = ROI roxo no tecido paravertebral DWI em b 600

Para diferenciar lesões focais hepáticas de alto risco para HCC de lesões benignas, a curva *Receiver Operating Characteristic Curve*-ROC foi usada para prever qual melhor ponto de corte para sensibilidade e especificidade do diagnóstico do HCC destacando-se os valores da média e a mediana, para comparação com os dados da literatura. Foram consideradas as variáveis LI-RADS 1 e 2 (cistos e hemangiomas) e LI-RADS 4 e 5.

5.2 PROTOCOLO DO APARELHO GE

As imagens foram obtidas no equipamento de RM de campo fechado Signa HDx 1.5T (GE *Healthcare*) com 16 canais receptores, amplitude de gradiente de 33mT/m e rampa de gradiente de 120T/m/s. Todos os exames seguiram as especificações do protocolo de avaliação de HCC da instituição, incluindo sequências convencionais ponderadas em T1 e T2, estudo dinâmico pós-contraste e sequências de DWI.

O estudo dinâmico foi realizado em sequência ponderada em T1 com saturação de gordura (*fat-suppressed spoiled gradient-recalled-echo - LAVA*), em

aquisição volumétrica tridimensional reconstruída no plano axial. O CIV utilizado foi a *gadoversetamida*, administrada em *bolus* através de bomba injetora na dose de 0,2 mL/kg (0,1 mmol/kg) e fluxo de 1 a 2 mL/s seguido de 20 ml de solução salina. Três aquisições pós-contraste são realizadas de forma dinâmica, as duas primeiras (arterial e portal) disparadas por controle automático baseado no pico de sinal identificado na aorta ao nível do fígado (Fluoro-GE). A última aquisição (tardia) é iniciada 80 segundos após o início da injeção endovenosa do meio de contraste.

Para a sequência de DWI é utilizada técnica de aquisição *fat suppressed diffusion-weighted single-shot echoplanar* (DWSS-EPI), em duas aquisições com diferentes valores de b - 0-200 mm²/s (DWI b200) e b 0-600 mm²/s (DWI b600).

A aquisição adquirida foi bidimensional no plano axial, com os seguintes parâmetros: FOV 36 cm, matriz 192 x 192, espessura de corte de 7 mm, intervalo entre os cortes de 0 mm, TR 1000, TE 73.2, NEX 4. Uma imagem de pós-processamento foi realizada para criação do mapa paramétrico de ADC, através do cálculo automatizado de ADC em todos os *voxels* da imagem.

5.3 DESCRIÇÕES DA ANÁLISE DAS LESÕES QUANTO AO LI-RADS

As lesões analisadas foram classificadas de acordo com aos critérios LI-RADS do ACR (2018) que considera o tamanho da lesão e padrão de impregnação pelo meio de CIV, tanto por TC como para RM, sendo capaz de diferenciar lesões malignas de benignas (LEE et al. 2014). Sendo elas:

- Realce na fase arterial;

- *Washout* (lavagem nas fases portal ou tardia);
- Cápsula de realce na fase tardia;
- Crescimento em comparação com medida de imagem anterior.

O LI-RADS classifica as lesões hepáticas em cinco categorias: (LR-1) definitivamente benigno, (LR-2) provavelmente benigno, (LR-3) probabilidade intermediária de malignidade, (LR-4) provavelmente HCC e o (LR-5) definitivamente HCC (ACR 2018).

As lesões classificadas como **LR – 3** foram aquelas que mediam < 2 cm sem a presença do realce na fase arterial o *washout* e a capsula/pseudocapsula.

As lesões hepáticas classificadas como **LR – 4** foram aquelas que mediam ≥ 2 cm sem a presença do realce na fase arterial porém com apenas um critério sendo ele o *washout* ou a presença da capsula/pseudocapsula ou somente com a presença do realce na fase arterial medindo ≥ 20 cm.

E as lesões hepáticas **LR – 5** foram lesões que mediam ≥ 20 cm com a presença do realce na fase arterial com um ou mais de dois dos critérios principais para o HCC.

5.4 DESCRIÇÕES DA ANÁLISE DAS LESÕES QUANTO A DWI

As imagens de RM foram analisadas através do acesso aos exames arquivados no sistema PACS do departamento de imagem da instituição no período de março de 2015 a novembro de 2018. As lesões analisadas em DWI exibiam alto sinal nas sequências DWI *b*-200 e *b*-600. O achado de baixo sinal no mapa de ADC foi usado para reforçar a suspeita de malignidade.

A DWI foi pós-processada com software comercial (*Functool 7.4.01d*; GE *Healthcare*), sendo realizadas avaliações qualitativa e quantitativa por meio do cálculo do ADC.

Para avaliação qualitativa foi utilizado mapa ADC em escala de cinza, com nível de confiança de 0,005 no qual as lesões com alto sinal em DWI e queda do sinal no mapa ADC foram classificadas como restrição presente.

Para análise quantitativa, foi calculado o valor do ADC das lesões em *b*-600 e *b*-200 através da medida com 3 ROIs (*Region of interest*) similares medindo 50% da área da lesão, evitando áreas necróticas ou císticas, deixando 1 a 2 mm de lesão ao redor das margens, de forma de determinar a área tumoral com o maior sinal de restrição à difusão. O primeiro ROI quantificou 50% da área da lesão, o segundo foi colocado no tecido hepático adjacente e o terceiro quantificou o tecido paravertebral.

Os valores do ADC foram calculados segundo a fórmula:

- $ADC = -(1/b) \ln (S2/S1)$
- Onde: S2 e S1 são as intensidades de sinal dos valores de *b*-200 e *b*-600, respectivamente.

5.5 SELEÇÃO DE PACIENTES

5.5.1 Critérios de inclusão

Idade igual ou maior de 18 anos com diagnóstico clínico-radiológico de HCC

Ter realizado ressonância magnética na avaliação pré-operatória, no equipamento Signa HDx (GE *Healthcare*) do Departamento de Imagem da instituição.

Pacientes que realizaram ressonância magnética de abdome com contraste

(gadolínio) e sequência de difusão no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center durante o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018.

5.5.2 Critérios de exclusão

- Exames incompletos;
- Exames com artefatos que tenham dificultado a análise /interpretação das lesões focais hepáticas;
- Exames realizados no aparelho 1,5 T (*Ingenia; PHILIPS Healthcare, Best, the Netherlands*) do Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center;
- Pacientes que passaram por qualquer modalidade terapêutica para HCC antes da realização do exame.

A partir destes critérios, as informações adquiridas foram descritas em uma planilha padronizada no Excel e do programa SPSS 2.0. Após avaliação por RM das lesões focais hepáticas, foram realizadas as seguintes análises:

- Sexo
- Idade
- Medida do tamanho da lesão em seu maior eixo no plano axial ponderado em T1 após administração de CIV
- Presença de realce precoce (arterial);
- Lavagem precoce em relação ao parênquima hepático (*Washout*);
- Presença de cápsula/pseudocapsula (fase tardia);
- Crescimento da lesão.
- Presença de hipersinal em DWI

- Quantificação do ADC das lesões em DWI *b*-600 e DWI *b* -200.

A partir dessa descrição, as informações adquiridas foram padronizadas no Excel e no programa SPSS 2.5.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as variáveis qualitativas, foram calculadas medidas de frequência e porcentagem e associação através de tabelas cruzadas entre as variáveis.

A descrição das variáveis quantitativa foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo da média, desvio padrão e mediana. Para a correlação entre duas variáveis quantitativas, o teste de coeficiente de correlação de Pearson foi usado. E para comparar variáveis quantitativas dependentes, o teste não paramétrico de *Wilcoxon* foi aplicado aos dados.

A diferença significativa das variáveis quantitativas com relação ao LI-RADS foi realizada através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e os testes de comparações múltiplas foram ajustados pela correção de Bonferroni. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (PPV) e valor preditivo negativo (NPV) de malignidade foram calculados em DWI *b* 200 e *b* 600 usando a Curva ROC. A análise foi feita para LIRADS 4 e 5, cistos, hemangiomas.

A análise estatística foi realizada com o programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Science, versão 25, SPSS Inc. Chicago, IL, EUA). O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

7 RESULTADOS

7.1 ANÁLISE DESCRITIVA DAS AMOSTRAS

A amostra total do estudo contou com 410 pacientes, duzentos e oitenta e sete não puderam fazer parte, pois já tinham lesões tratadas. Trinta e nove pacientes foram excluídos da pesquisa, pois tinham feito o exame em equipamento de RM diferente do escolhido para esta pesquisa. Dezesete pacientes foram excluídos por motivo de artefatos de movimento. Quatro pacientes foram excluídos por não terem realizado o exame com contraste gadolínio.

Sessenta e três pacientes foram compatíveis com os critérios propostos para o trabalho. Dos 63, trinta e três pacientes tinham lesões com alta suspeita de malignidade para o HCC. O estudo quantificou oitenta e três lesões (51 sugestivas para HCC, 16 cistos hepático e 16 hemangiomas) conforme demonstrado na Figura 8.

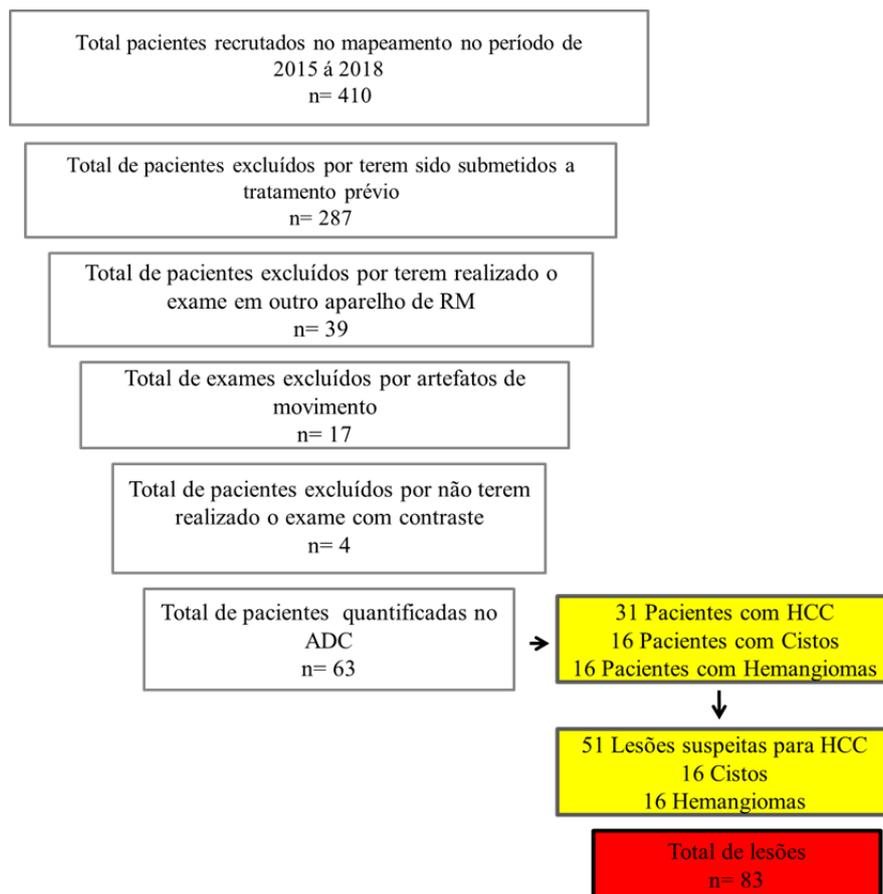


Figura 8 - Fluxograma de pacientes do estudo.

Foram analisados 24 (77%) pacientes do sexo masculino e 7 (23 %) pacientes do sexo feminino, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição da frequência de acordo com sexo (n=31)

Sexo	n	(%)
Masculino	24	77
Feminino	7	23
Total	31	100

A média de idade no sexo masculino foi de $67 \pm 8,36$ anos e no sexo feminino foi de $72 \pm 7,35$ anos de idade, a mediana no sexo masculino foi de 66 anos e no sexo feminino a mediana foi de 69 anos, diferença estatisticamente significativa ($p= 0,001$), conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Média e mediana de idade dos pacientes distribuídas por sexo (n=31)

Sexo	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-value
Masculino	24	67	8,36	52	66	83	0,001
Feminino	7	72	7,35	63	69	82	

Idade em anos

Dentre as 51 lesões analisadas 43 (86%) foram identificadas em pacientes do sexo masculino e 8 (14%) foram identificadas em pacientes do sexo feminino, conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição da frequência das lesões de acordo com o sexo (n= 51)

Sexo	n	(%)
Masculino	43	86
Feminino	8	14
Total	51	100

7.2 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

A média do maior diâmetro da lesão na fase pós-contraste foi de $2,8 \pm 1,1$ cm e o menor diâmetro foi de $2,2 \pm 1,0$ cm. A mediana do maior diâmetro da lesão foi de 2,5 cm e a mediana do menor diâmetro foi de 1,9 cm, o menor diâmetro da lesão foi de 2,0 cm e o maior diâmetro foi de 7,0 cm demonstrando diferença estatisticamente significativa ($p= 0,001$), conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Medidas do diâmetro das lesões após a administração do contraste (n=51)

Variável	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Maior diâmetro	2,8	1,1	2,1	2,5	7,0	0,001
Menor diâmetro	2,2	1,0	2,0	1,9	6,8	

A distribuição das lesões hepáticas de acordo com a classificação segmentar de *Couinaud* foi de uma (2%) lesões no segmento I, oito (16%) lesões no segmento II, cinco (10%) lesões no segmento III, oito (16%) lesões no segmento IV, cinco (10%) lesões no segmento V, cinco (10%) lesões no segmento VI, dez (19%) lesões no segmento VII, nove (17%) segmento VIII, conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição das lesões de acordo com o segmento hepático (n=51)

Segmento	n	(%)
I	1	2
II	8	16
III	5	10
IV	8	16
V	5	10
VI	5	10
VII	10	19
VIII	9	17
Total	51	100

Dentre as 51 lesões analisadas, considerando a ponderação T1, 23 (45%) lesões apresentaram hipossinal, vinte e sete (53%) apresentaram hiperssinal, uma (2%) apresentou isossinal e 20, conforme demonstrado na Tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição da frequência de acordo com os sinais nas imagens ponderadas em T1 (n=51)

Variável	n	(%)
Hipossinal	23	45
Hiperssinal	27	53
Isossinal	1	2
Total	51	100

Considerando a ponderação T2, 35 (58%) lesões apresentaram hipossinal na ponderação em T2, treze (34%) apresentaram hiperssinal, três (8%) apresentaram isossinal, conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição da frequência de acordo com os sinais nas imagens ponderadas em T2 (n=51)

Variável	n	(%)
Hipossinal	35	58
Hiperssinal	13	34
Isossinal	3	8
Total	51	100

Quarenta (79%) lesões apresentaram realce na fase arterial e 11 (21%) não demonstraram esse padrão de realce, conforme demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição da frequência das lesões que realçaram na fase arterial

Fase arterial	n	(%)
Sim	40	79
Não	11	21
Total	51	100

Trinta (59%) lesões apresentaram lavagem (*Washout*) na fase tardia (portal e/ou equilíbrio) após o uso de CIV e em 21 (41%) lesões esse padrão não foi observado, conforme demonstrado na Tabela 9.

Tabela 9 - Distribuição da frequência das lesões que tiveram o *Washout* (n=51)

<i>Washout</i>	n	(%)
Sim	30	59
Não	21	41
Total	51	100

Em quarenta (58%) lesões foi observada à presença da cápsula/pseudocapsula. Em 11 (42%) lesões essa presença não foi observada, conforme demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição da frequência das lesões que apresentaram pseudocapsula (n=51)

Pseudocapsula	n	(%)
Sim	40	58
Não	11	42
Total	51	100

7.3 ANÁLISE DESCRITIVA DOS ACHADOS NA DWI

Em 32 (63%) lesões focais hepáticas houve restrição à DWI e em 19 (37%) não houve restrição à difusão, conforme demonstrado na Tabela 11.

Tabela 11 - Distribuição da frequência das lesões que restringiram à DWI (n=51)

Restrição à DWI	n	(%)
Sim	32	63
Não	19	37
Total	51	100

7.4 ANÁLISE DESCRITIVAS DOS ACHADOS CORRELACIONADOS COM A CLASSIFICAÇÃO LI-RADS

Dentre as 51 lesões analisadas oito (16%) foram classificadas como *LI -RADS* 3, 19 (37%) foram classificadas como *LI -RADS* 4 e 24 (47%) foram classificadas como *LI - RADS* 5, conforme demonstrado na Tabela 12.

Tabela 12 - Distribuição da frequência das lesões de acordo com a classificação LI-RADS (n=51)

<i>LI-RADS</i>	n	(%)
3	8	16
4	19	37
5	24	47
Total	51	100

7.5 ANÁLISE QUANTITATIVA DAS LESÕES PARA OS ADC *b* 600 E *b* 200

A média para o ADC *b* 600 para as 51 lesões analisadas foi de $1,35 \pm 0,23 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, o mínimo foi de $10 \times 10^{-4} \text{mm}^2/\text{s}$, a mediana foi de $1,30 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, e o máximo foi de $1,85 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. E para o ADC *b* 200 a média foi de $1,42 \pm 0,31 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, o mínimo foi de $9 \times 10^{-4} \text{mm}^2/\text{s}$, a mediana foi de $1,57 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, e o máximo foi de $2,35 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, demonstrado diferença estatisticamente significativa ($p= 0,001$), conforme demonstrado na Tabela 13.

Tabela 13 - Média e mediana de LI-RADS 3, 4 e 5 considerando o ROI-50% pelo mapa de coeficiente aparente de DWI *b*-600 (n=51)

ADC	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	P-valor
b 600	1,35	0,23	0,01	1,30	1,85	0,001
b 200	1,42	0,31	0,09	1,57	2,35	

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

A média para os 16 cistos foi de $3,35 \pm 0,47 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, o mínimo foi de $2,70 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, mediana foi de $3,30 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e o máximo foi de $3,72 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. E a média para os 16 hemangiomas foi de $2,62 \pm 0,19 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, o mínimo foi de $1,99 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, mediana foi de $2,57 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e o máximo foi de $2,95 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, demonstrado diferença estatisticamente significativa ($p= 0,001$), conforme demonstrado na Tabela 14.

Tabela 14 - Medidas dos cistos e hemangiomas com ROI-50% pelo mapa de coeficiente aparente DWI $b=600$ (n=32)

Variáveis	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Cistos	3,35	0,47	2,70	3,30	3,72	0,0001
Hemangiomas	2,62	0,19	1,99	2,57	2,95	

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

7.6 ANÁLISE QUANTITATIVA DE ACORDO COM LI-RADS

A média para o ADC $b=600$ das lesões distribuídas para o **LI-RADS 3** foi de $1,39 \pm 0,18 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, o mínimo foi de $1,16 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, a mediana foi de $1,39 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ e o máximo foi de $1,67 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$. E para o **LI-RADS 4** a média foi de $1,32 \pm 0,23 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, o mínimo foi de $1,03 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, a mediana foi de $1,29 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ e o máximo foi de $1,85 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$. E para o **LI-RADS 5** a média foi de $1,36 \pm 0,24 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, o mínimo foi de $1,00 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, a mediana foi de $1,37 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ e o máximo foi de $1,83 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, sem demonstrar diferença estatisticamente significativa ($p\text{-valor}=0,628$), conforme demonstrado na Tabela 15.

Tabela 15 - Medidas de posição e dispersão das lesões que restringiram à DWI *b* 600 de acordo com *LI-RADS* (n=51)

<i>LI-RADS</i>	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	P-valor
3	8	1,39	0,18	1,16	1,39	1,67	0,628
4	19	1,32	0,23	1,03	1,29	1,85	
5	24	1,36	0,24	1,00	1,37	1,83	

DWI: $10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$
Desvio Padrão: 10^{-3}

A média para o ADC *b* 200 para o **LI-RADS 3** foi de $1,64 \pm 0,36 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, o mínimo foi de $1,14 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, a mediana foi de $1,73 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ e o máximo foi de $2,12 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$. E para **LI-RADS 4** a média foi de $1,61 \pm 0,31 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, o mínimo foi de $1,14 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, a mediana foi de $1,60 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ e o máximo foi de $2,35 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$. E para o **LI-RADS 5** a média foi de $1,54 \pm 0,29 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, o mínimo foi de $1,08 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, a mediana foi de $1,56 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ e o máximo foi de $2,08 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$, sem demonstrar diferença estatisticamente significativa ($p\text{-valor}=0,667$), conforme demonstrado na Tabela 16.

Tabela 16 - Medidas de posição e dispersão das lesões que restringiram à DWI *b* 200 de acordo com *LI-RADS*

<i>LI-RADS</i>	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
3	8	1,64	0,36	1,14	1,73	2,12	0,667
4	19	1,61	0,31	1,20	1,60	2,35	
5	24	1,54	0,29	1,08	1,56	2,08	

DWI: $10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$
Desvio Padrão: 10^{-3}

O teste de Kruskal-Wallis avaliou a variância entre os LI-RADS 1, 3, 4 e 5, demonstrado diferença estatística ($p= 0,001$) conforme a Tabela 17.

Tabela 17 - Teste de Kruskal-Wallis entre LI-RADS 1,3,4,5 em *b* 600

	LI-RADS <i>b</i> 600	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	P-valor
	1	32	2,15	0,88	1,23	1,85	3,84	*0,001
Hemangioma <i>b</i> 600	3	9	1,39	0,17	1,16	1,40	1,67	
	4	19	1,32	0,23	1,03	1,29	1,85	
	5	24	1,36	0,24	1,00	1,37	1,83	
	Total	84	1,66	0,68	1,00	1,40	3,84	

* Demonstrou ter diferença estatística significativa

Em *b* 600 os LI-RADS 4 e 1 demonstraram significância estatística ($p=0,001$). O LI-RADS 4 e 3 não demonstraram ter significância estatística ($p=0,389$). O LI-RADS 4 e 5 não demonstraram ter significância estatística ($p=0,594$). O LI-RADS 5 e 1 demonstraram ter significância estatística ($p=0,001$). O LIRADS 5 e 3 não demonstraram ter significância estatística ($p= 0,636$). O LIRADS 3 e 1 não demonstraram ter significância estatística ($p= 0,018$), conforme demonstrado na Tabela 18.

Tabela 18 - Teste de Bonferroni entre *LI-RADS* 1, 2,3,4 e 5 em *b-600*

LI-RADS	P-valor
1-2	0,001*
4-1	0,001*
4-2	0,001*
4-3	0,389
4-5	0,594
5-1	0,001*
5-2	0,001*
5-3	0,636
3-1	0,018
3-2	0,001*

* Demonstrou ter diferença estatística significativa

7.7 CORRELAÇÃO DWI x TECIDO ADJACENTE E O TECIDO PARAVERTEBRAL

De acordo com a correlação de Pearson, o tecido adjacente quando correlacionado com a DWI em *b* 600 demonstrou ter correlação fraca negativa não significativa ($r = - 0,074$ $p = 0,606$), conforme demonstrado na Figura 9.

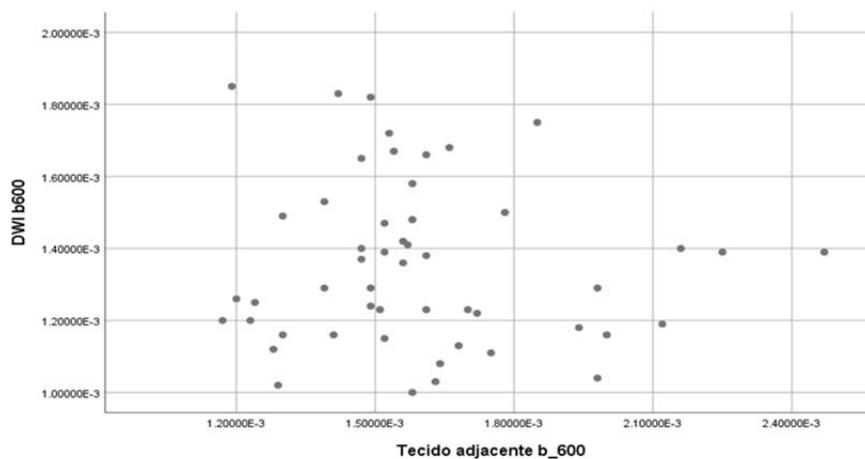


Figura 9 - Correlação de Pearson com DWI *b* 600 e o tecido adjacente *b* 600

De acordo com a correlação de Pearson, o tecido paravertebral quando correlacionado com a DWI em *b* 600 demonstrou ter correlação fraca negativa significativa ($r = -0,300$ $p=0,032$), conforme demonstrado na Figura 10.

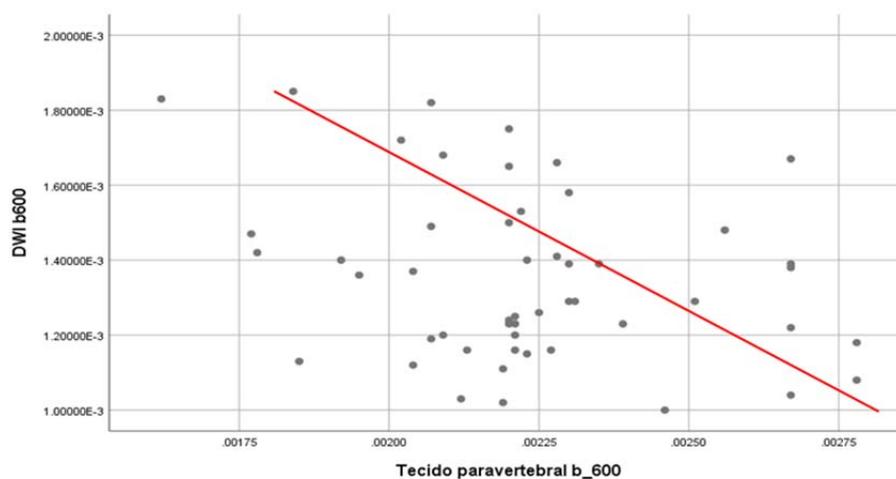


Figura 10 - Correlação de Pearson com DWI *b* 600 e o tecido paravertebral *b* 600

De acordo com a correlação de Pearson, o tecido paravertebral quando correlacionado com o tecido adjacente em *b* 600 demonstrou ter correlação fraca

positiva significativa ($r = 0,279$ $p = 0,047$), conforme demonstrado na Figura 11.

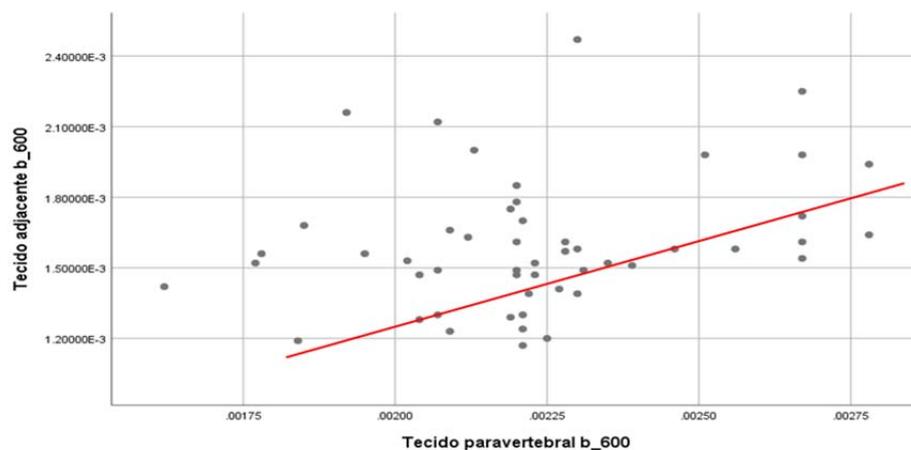


Figura 11 - Correlação de Pearson com tecido adjacente b 600 e o tecido paravertebral b 600

De acordo com a correlação de Pearson, o tecido adjacente quando correlacionado com a DWI em b 200 demonstrou ter correlação fraca positiva não significativa, ($r = 0,051$ $p = 0,723$) conforme demonstrado na Figura 12.

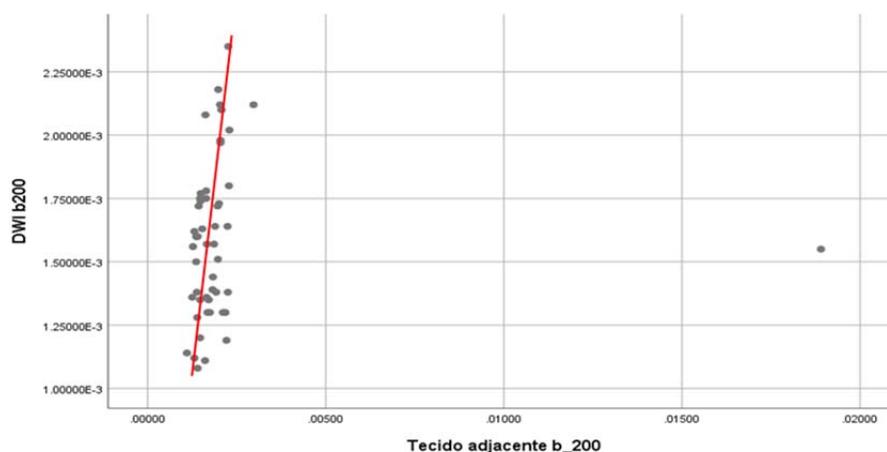


Figura 12 - Correlação de Pearson com DWI b 200 e o tecido adjacente b 200

De acordo com a correlação de Pearson, o tecido paravertebral quando correlacionado com a DWI *b* 200 demonstrou ter correlação fraca negativa significativa ($r = -0,277$ $p = 0,049$), conforme demonstrado na Figura 13.

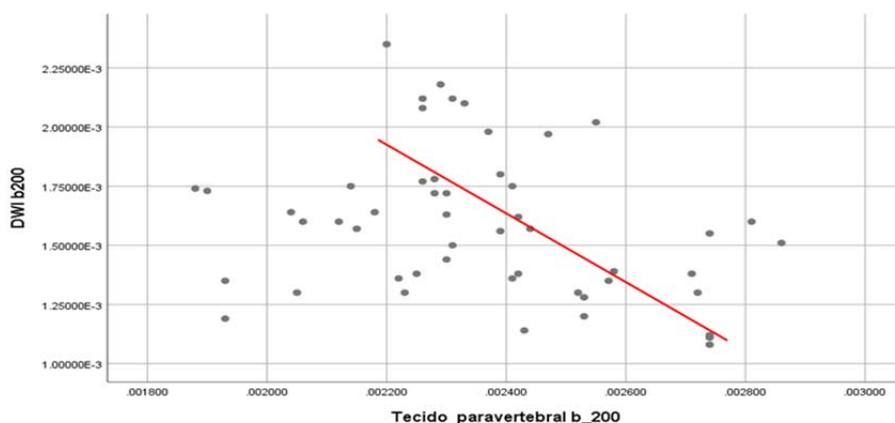


Figura 13 - Correlação de Pearson com DWI *b* 200 e o tecido paravertebral *b* 200

De acordo com a correlação de Pearson, o tecido adjacente quando correlacionado com o tecido paravertebral demonstrou ter correlação fraca positiva não significativa ($r = 0,202$ $p = 0,156$), conforme demonstrado na Figura 14.

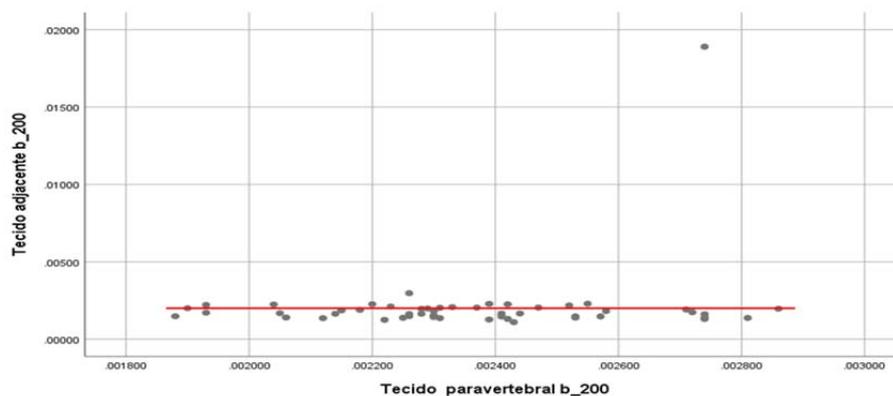


Figura 14 - Correlação de Pearson com tecido adjacente *b* 200 e o tecido paravertebral *b* 200

7.8 SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA DWI NO DIAGNÓSTICO DE HCC

Quando realizada a análise de lesões focais hepáticas LI-RADS 4 e 5 e hemangiomas para o ADC b 600, o melhor ponto de corte na curva ROC foi de $1.78 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ com sensibilidade de 93% e a especificidade 50% (área sob curva AUC de 82 %). Quando considerado a média ($1,67 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) dos valores para o ponto de corte a sensibilidade foi de 86% e a especificidade foi de 43%. Quando considerado a mediana ($1,40 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) como ponto de corte a sensibilidade foi de 67% e especificidade foi de 25%, conforme demonstrado na Figura 15.

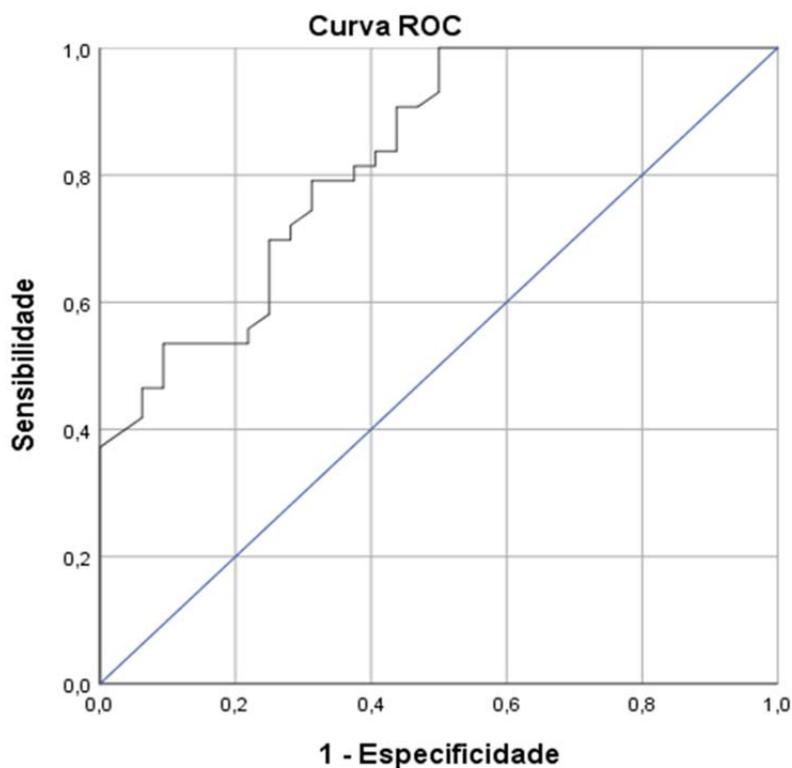


Figura 15 - Curvas ROC para valores de ADC em b 600 LI-RADS 4 e 5 e os hemangiomas

Quando realizada a análise de lesões focais hepáticas LI-RADS 4 e 5 e hemangiomas para o ADC b 200, o melhor ponto de corte foi de $2.10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ com sensibilidade de 91% e a especificidade 31% (área sob a curva AUC de 80%). Quando considerada a média ($1,87 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) do ponto de corte a sensibilidade foi de 83% e a especificidade de 25%. Quando considerada a mediana ($1,74 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) do ponto de corte a sensibilidade foi de 75% e a especificidade de 21%, conforme demonstrado na Figura 16.

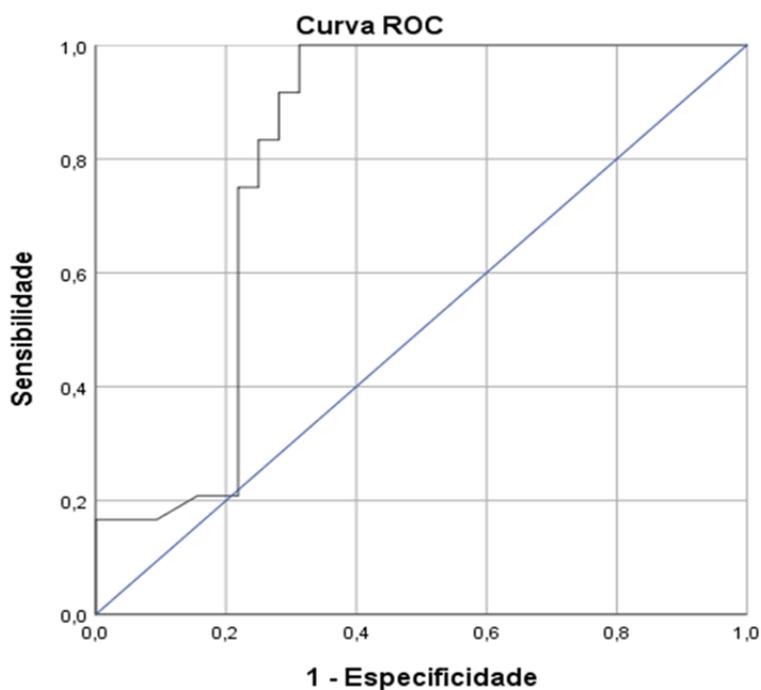


Figura 16 - Curvas ROC para valores de ADC em b 200 LI-RADS 4 e 5 e os hemangiomas

8 DISCUSSÃO

Os dados demográficos deste presente estudo tais como, sexo e idade coincidiram com outros trabalhos encontrados na literatura como do GOMES et al. (2003), BRUIX et al. (2011), MCGLYNN (2015), BRAY et al. (2018) onde citam que o HCC é predominantemente para o sexo masculino. A porcentagem da predominância neste estudo foi de 86% no sexo masculino com média de idade de 67 anos para o sexo masculino e de 72 para o sexo feminino.

A European Association for the Study of the Liver (2018) consideram lesões com alta suspeita de malignidade ≥ 1 cm com alta suspeita de HCC. O menor diâmetro das lesões na fase pós-contraste mediu no menor diâmetro 2,0 cm o maior eixo mediu 7,0 cm. Diante dessas medições, as lesões deste estudo foram compatíveis com os critérios propostas para as lesões quantificadas serem suspeitas de malignidade para o HCC.

As principais características das lesões focais hepáticas de alto risco para HCC (realce na fase arterial, *washout*, cápsula/pseudocapsula e o crescimento do limiar) estiveram de acordo com os quatro critérios propostos pelo relatório da ACR e a AASLD (2018) para classificação LI-RADS. Das 51 lesões analisadas 40 (79%) apresentaram realce na fase arterial, 30 (59%) apresentaram nas fases tardias *washout* e 37 (52%) apresentaram cápsula/pseudocapsula. Estes achados característicos de HCC reforçam a confiabilidade das lesões que fizeram parte deste estudo.

O resultado encontrado na análise quantitativa deste estudo para as lesões em b 600 foi de $1,35 \pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a $1,85 \pm 0,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Esteve de acordo com trabalhos encontrados na literatura, como o de XU et al. (2009) em seu artigo avaliou 147 lesões em b 700, a média do HCC foi de $1,28 \pm 0,39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a $1,53 \pm 0,48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. YOON et al. (2013) avaliaram 120 lesões em b 800, a média do HCC foi de $1,28 \pm 0,44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a $1,60 \pm 0,41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. MILLER et al. (2010) avaliaram 542 lesões em b 700, a média do HCC foi de $1,31 \pm 0,57 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a $1,54 \pm 0,38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. MILLER et al. (2010) avaliaram 112 lesões em b 600, a média do HCC foi de $1,39 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a $1,79 \pm 0,81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Os resultados mencionados acima demonstram proximidade com os deste estudo, contudo, as divergências encontradas possam ser explicadas pela heterogeneidade do protocolo de aquisição desde as características dos aparelhos de RM (magnetos de 1,5T vs 3.0T) as diferenças entre a metodologia de quantificação do ADC e a heterogeneidade das populações estudadas histórico do parênquima hepático uma vez que, o tecido hepático fibroso tem maior propensão à restrição das moléculas de água resultando na queda de sinal no ADC, valores de b diferentes utilizados nas sequências de DWI (b 600 x b 700 x b 800). JIANG et al. (2018) em seu estudo também chamou a atenção em relação aos diferentes valores de b aplicado uma vez que o valor de b interfere na intensidade do gradiente.

De acordo com a proposta de correlacionar os valores encontrados na quantificação com a classificação LI-RADS, os valores quantificados no ADC demonstraram ser concordantes com os dados encontrado na literatura.

Em b 600 a média para as lesões classificadas como LI-RADS 3 neste estudo

foi de $1,40 \pm 1,89 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. HICKS et al. (2016) também quantificou lesões dadas como LI-RADS 3 e encontrou o valor de $1,35 \pm 0,38 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. MILLER et al. (2010) para as lesões dadas como LI-RADS 3 foi de $1,31 \pm 0,57 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Em comparação com a média encontrada nos trabalhos mencionado acima, o valor de LI-RADS 3 deste estudo esteve próximo, porém MILLER et al. (2010) em seu estudo só quantificou lesões dadas como LI-RADS 4 e 5, a média para as lesões classificadas como LI-RADS 4 foi de $1,39 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. CHOI et al. (2016), ABD ALKHALIK BASHA et al. (2017) e KIM et al. (2018); em seus artigos dizem que o LI-RADS 3 possuem 33% de chance para HCC, porém o que implica é que as lesões classificadas como LI-RADS 3 como visto neste estudo podem ter valores de ADC iguais as lesões focais hepáticas de alto risco de malignidade, pois MILLER et al. (2010) só quantificou lesões dadas como LI-RADS 4 e 5.

A média encontrada na quantificação deste estudo para o LI-RADS 4 em b_600 foi de $1,32 \pm 2,33 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, HICKS et al. (2016) obteve através de sua quantificação a média do ADC para o LI-RADS 4 de $1,21 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. A diferença dos ADC nos trabalhos pode ser explicada de acordo com o estado do parênquima hepático cirrótico, uma vez que quanto maior o grau da cirrose hepática menor será a quantificação do ADC. LIU et al. (2017) KIM et al. (2018) citam que a probabilidade de lesões classificadas como LI-RADS 4 tem 80% - 87% de chance para HCC. MARRERO et al. (2018) em seu artigo citam que 80% das lesões hepáticas classificadas como LI-RADS 4 até 68% senão tratadas, eventualmente se tornam LI-RADS 5 dentro de 2 anos de acompanhamento. Com isso, a DWI pode auxiliar através do acompanhamento da quantificação no ADC de lesões com alta suspeita de HCC especialmente em grupos de pacientes portadores de insuficiência

renal crônica os quais são contra indicados a administração do meio de contraste.

Já a média encontrada na quantificação deste estudo para o LI-RADS 5 em b 600 foi de $1,36 \pm 2,40 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. HICKS et al (2016) obteve em sua quantificação para o LI-RADS 5 o valor de $1,21 \pm 0,41 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Ao comparar as quantificações a diferença pode observada devido ao histórico do parênquima hepático podendo ser um fator determinante. Em contra partida, em relação ao valor de ADC GLUSKIN et al. (2016) em seu estudo defende que os melhores valores para a média do ADC para o HCC são a partir de $1.35 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, com isso, a quantificação do LI-RADS 5 deste estudo esteve de acordo com valores de ADC recomendados na literatura.

A quantificação do ADC em b 200 deste respectivo estudo, encontrou a média de restrição à difusão para as lesões LI-RADS 3 foi de $1,65 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ para o LI-RADS 4 foi de $1,62 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e a média de restrição à difusão para o LI-RADS 5 foi de $1,65 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Em seus artigos TAOULI e KOH (2010); KELE e VAN DER JAGT (2011) citam que os melhores valores de b para avaliação das lesões malignas hepáticas são aqueles $\geq b$ 500 s/mm^2 , pois valores baixos podem sofrer influência do fluxo e/ou efeito da perfusão e os valores de b 200 não são adequados para quantificar as lesões com alta suspeita de malignidade.

KIM et al. (2012) em seu estudo avaliou DWI para seleção dos melhores valores de b 50 200, 500 e 1000 para reprodutibilidade da medição dos tumores hepáticos malignos. Os valores de b 50 e 200 foram considerados ruins em comparação ao b 500 uma vez que já foi demonstrado que os melhores valores de b seriam ≥ 500 com o valor da quantificação esperado de $1,35 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. De acordo com estes trabalhos citados. Essa observação e diante ao trabalho de KIM et al.

(2012), poder explicar o motivo dos valores quantificados em *b* 200 deste estudo terem sido elevados.

Para análise da variância entre os LI-RADS quantificados neste estudo. O teste Kruskal-Wallis avaliou se houve variância entre os LI-RADS 1, 3, 4 e 5 onde demonstrou ter diferença estatística significativa $p = 0,001$ entre os LI-RADS. E para demonstrar quais grupos dos LI-RADS houve diferença estatística o teste de comparação de Bonferroni foi utilizado.

De acordo com o Teste de Bonferroni o LI-RADS 1 e 2 (cistos e hemangiomas) demonstraram ter significância estatística $p=0,001$ entre si e os demais LI-RADS 3, 4 e 5. O LI-RADS 3 demonstrou ter significância estatística $p=0,004$ apenas com os LI-RADS 1 e 2 (cistos e hemangioma). O LI-RADS 4 demonstrou ter significância estatística $p=0,001$ com apenas o LI-RADS 1 e 2. O LI-RADS 5 demonstrou ter significância estatística $p=0,001$ com apenas o LI-RADS 1 e 2. Os LI-RADS 3, 4 e 5 não demonstraram ter significância estatística entre eles, acredita-se que o número insuficiente de lesões principalmente do LI-RADS 3 o qual foram atribuído 8 lesões quantificadas influenciaram neste estudo.

Segundo a correlação de Pearson, a DWI quando correlacionada com o parênquima hepático adjacente não demonstrou ter diferença estatística significativa ($r = - 0,074$ $p = 0,606$), mas já o tecido paravertebral mostrou ter correlação significativa fraca negativa ($r = -0,300$ $p = 0,032$). TAKAYAMA et al. (2017) em seu estudo também correlacionou lesões hepáticas de alto risco para HCC com o tecido adjacente, também não encontrou diferença estatística significativa em sua correlação, acredita-se que a correlação não ocorreu pela dificuldade de diferenciar o parênquima hepático cirrótico das lesões focais hepáticas sugestivas de alto risco

para HCC. Essa informação é importante para um trabalho como este quantitativo, pois demonstrou que só foi quantificado somente a lesão neoplásica e não a região do tecido adjacente a lesão.

Com o intuito de predizer se a DWI qualifica lesões benignas das malignas, os LI-RADS 1 e 2 os (cistos, hemangioma) foram quantificados em b 600 e em b 200. A média do valor quantificado deste estudo para os cistos foi de $3,35 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s} \pm 0,47$ e a média para o hemangioma foi de $2,62 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s} \pm 0,19$. TAOULI e KOH (2010) analisaram em b 600 cistos o valor foi de $3,63 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e para os hemangiomas $2,95 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

De acordo com os valores do trabalho mencionado demonstrou que a quantificação para as lesões benignas deste estudo estiveram de acordo com trabalho já consolidado na literatura reforçando a veracidade da análise quantitativa deste estudo. Os cistos demonstram valores muito altos de ADC, pois são ricos em conteúdo fluido em sua composição dessa forma, não restringe à DWI já os hemangiomas não são lesões puramente líquidas, são compostos por tecido endotelial vascular, septos fibrosos e sangue TAOULI e KOH (2010). Esses elementos não fluidos restringem ao movimento das moléculas de água e, portanto, os valores de ADC para os hemangiomas são menores do que os dos cistos hepáticos como visto neste presente estudo.

O presente estudo avaliou se a DWI é um bom preditor de malignidade para o HCC a procura de determinar o ponto de corte mais confiável para classificar as lesões hepáticas malignas das benignas (cistos e hemangiomas) a Curva ROC foi usada para predizer qual melhor ponto de corte para sensibilidade e especificidade do diagnóstico do HCC.

A Curva *ROC* foi utilizada para classificar as taxas de sensibilidade e especificidade com intervalo de confiança de 95%. Em *b* 600 a AUC foi de 82% com taxa de sensibilidade 86% e de especificidade de 43% o *cutoffs* foi de $1,67 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. E em *b* 200 demonstrou AUC de 80% com taxas de 91% de sensibilidade e 25% de especificidade e o *cutoffs* foi de $1,87 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ para o diagnóstico de HCC.

TAOULI e KOH (2010) citam que diferentes valores de *cutoffs* de ADC têm sido descritos na literatura com variação de 1.65 a $1.68 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, com sensibilidade de 74% a 100% e especificidade de 77% a 100%. De acordo com o *cutoffs* deste estudo o ponto de corte da Curva *ROC* esteve próximo ao trabalho citado.

CERNY et al. (2018) em seu estudo avaliou 113 HCCs as taxas de sensibilidade foi de 88,5%, e especificidade de 43,8%. MILLER et al. (2010) em seu estudo a sensibilidade foi de 88% e a especificidade foi de 63.5%. A taxa de sensibilidade foi de 82% e de especificidade de 43% estando de acordo com dados encontrados na literatura.

De acordo com as taxas de sensibilidade e especificidade encontrado neste presente estudo pode-se concluir que a DWI é um bom preditor de malignidade, pois conseguiu classificar bem os LI-RADS 4 e 5 em relação ao LI-RADS 1 e 2 $p=0,001$. A grande variação de pontos de corte entre os estudos pode ser explicada pela heterogeneidade de protocolos de aquisição desde as características dos aparelhos de RM (magnetos de 1,5T vs 3.0T).

A maior limitação deste trabalho foi em relação ao número de pacientes para compor este estudo. A amostra inicial foi composta predominantemente por

pacientes submetidos a tratamento prévio da doença outro fator foi pelo estudo ter sido quantificado por um único observador. Informações incompletas sobre o estadiamento da doença, por terem realizado o exame em equipamento diferente e a falta de informações sobre o crescimento limiar da lesão.

Em relação à DWI ser um biomarcador com a possibilidade de sua utilização na avaliação da resposta e acompanhamento do paciente oncológico. Com os pacientes deste estudo não foi possível fazer essa análise quantitativa e nem o acompanhamento do crescimento da lesão, pois grande dos pacientes realizaram o exame de acompanhamento em outro equipamento, ou já haviam passado por cirurgia ou por Qt a qual subestima os valores de ADC e em outros casos não foi possível por motivo de falecimento.

E por fim, é válido ressaltar que todas as lesões hepáticas deste estudo foram quantificadas a partir de seus valores de ADC obtidos nas sequências DWI após criteriosa análise. O resultado deste trabalho esteve de acordo com diversos trabalhos encontrados na literatura onde podemos concluir que a DWI em b 600 foi capaz de correlacionar os achados com a classificação LI-RADS.

9 CONCLUSÕES

- 1 A sequência DWI foi capaz de caracterizar lesões focais hepáticas de alta probabilidade para malignidade LI-RADS 4 e 5.
- 2 A média DWI b -600 mostrou ter diferença estatística para lesões classificadas como LI-RADS 4 e 5 quando comparado com lesões classificadas como LI-RADS 1 e 2 (p-valor= 0,004).
- 3 A média DWI b -200 mostrou ter diferença estatística para caracterização de lesões classificadas como LI-RADS 4 e 5 quando comparado com lesões classificadas como LI-RADS 1 e 2 (p-valor= 0,001).
- 4 Para lesões LI-RADS 4 e 5 predominou alto sinal em T2, realce arterial, *washout*, restrição na DWI, pseudocápsula com média de tamanho de 2,8 cm na fase pós contraste.
- 5 Os valores da média e mediana do CAD não foram bons para discriminar as taxas de sensibilidade e especificidade. O ponto de corte da Curva ROC demonstrou ser melhor.
- 6 No presente estudo o DWI em b - 600 demonstrou AUC de 82% com o *cut off* de $1,97 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ com taxa de 86% de sensibilidade e 43% de especificidade para o diagnóstico de HCC.
- 7 No presente estudo o DWI em b - 200 demonstrou AUC 80% com o *cut off* de $1,67 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ com taxas de 91% de sensibilidade e 25% de especificidade para o diagnóstico de HCC.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abd Alkhalik Basha M, Abd El Aziz El Sammak D, El Sammak AA. Diagnostic efficacy of the Liver Imaging-Reporting and Data System (LI-RADS) with CT imaging in categorising small nodules (10-20 mm) detected in the cirrhotic liver at screening ultrasound. **Clin Radiol** 2017; 72:901.e1-901.e11.

[ACR] American College of Radiology. **Liver imaging reporting and data system**. Available from: <URL:<https://bit.ly/2N9cRyh>> [2018 abr 2].

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin** 2018; 68:394-424.

Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. **J Hepatol** 2001; 35:421-30.

Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. **Hepatology** 2011; 53:1020-2.

Cerny M, Bergeron C, Billiard JS, et al. LI-RADS for MR imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: performance of major and ancillary features. **Radiology** 2018; 288:118-28.

Couinaud C. **Le foie: études anatomiques et chirurgicales**. Paris: Masson; 1957. L'artère hépatique; p.146-86.

Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. **J Natl Cancer Inst** 2009; 101:1348-55.

Choi SH, Byun JH, Kim SY, et al. Liver Imaging Reporting and Data System v2014 with gadoxetate disodium-enhanced magnetic resonance imaging. **Invest Radiol** 2016; 51:483-90.

Diaz-González A, Reig H, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. **Dig Dis** 2016; 34:597-602.

D'Ippolito G, Abreu L, Borri ML, et al. Apresentações incomuns do hepatocarcinoma: ensaio iconográfico. **Radiol Bras** 2006; 39:137-43.

European Association for the Study of the Liver; European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. **J Hepatol** 2012; 56:908-43.

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. **J Hepatol** 2018; 69:182-236.

Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. **Gastroenterology** 2004; 127(5 Suppl 1):35-50.

Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 2008; 47:97-104.

Gomes AM, Priolli GD, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Rev Assoc Med Bras** 2013; 59:514-24.

González Hernando C, Esteban L, Cañas T, Van den Brule E, Pastrana M. The role of magnetic resonance imaging in oncology. **Clin Transl Oncol** 2010; 12:606-13.

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

Gluskin JS, Chegai F, Monti S, Squillaci E, Mannelli L. Hepatocellular carcinoma and diffusion-Weighted MRI: detection and evaluation of treatment response. **J Cancer** 2016; 7:1565-70.

Hicks RM, Yee J, Ohliger MA, et al Comparison of diffusion-weighted imaging and T2-weighted single shot fast spin-echo: implications for LI-RADS characterization of hepatocellular carcinoma. **Magn Reson Imaging** 2016; 34:915-21.

Histed SN, Lindenberg ML, Mena E, et al. Review of functional/anatomical imaging in oncology. **Nucl Med Commun** 2012; 33:349-61.

Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. **Radiology** 1999; 213:352-61.

Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. **Carcinogenesis**. 2011; 61:69-90.

Jiang HY, Chen J, Xia CC, Cao LK, Duan T, Song B. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis. **World J Gastroenterol** 2018; 24:2348-62.

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

Kim YK, Lee WJ, Park MJ, Kim SH, Rhim H, Choi D. Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoteric acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC. **Radiology** 2012; 265:104-14.

Kim Y-Y, An C, Kim S, Kim M-J. Diagnostic accuracy of prospective application of the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) in gadoteric acid-enhanced MRI. **Eur Radiol** 2018; 28:2038-46.

Kumar V, Abbas Ak, Fausto N. **Robbins e Coltran: patologia - bases patológicas das doenças**. 9ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. O fígado e as vias biliares. p.968-72.

Khatri G, Merrick L, Miller FH. MR imaging of hepatocellular carcinoma. **Magn Reson Imaging Clin N Am** 2010; 18:421-50.

Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. **Radiology** 2001; 219:445-54.

Lee JM, Park JW, Choi BI. KLCSSG-NCC Korea Practice Guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: HCC diagnostic algorithm. **Dig Dis** 2014; 32:764-77.

Liu W, Qin J, Guo R, et al. Accuracy of the diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma with LI-RADS. **Acta Radiol** 2017; 59:140-6.

Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. **Gastroenterology** 2006; 131:1758-67.

Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, Umar R, Fontana RJ, Lok AS. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. **LiverTranspl** 2005; 11:281-9.

Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology** 2018; 68:723-50.

Mazzola AA. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Rev Bras Física Médica** 2009; 3:117-29.

McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. **Clin Liver Dis** 2015; 19:223-38.

Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ, et al. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions. **J Magn Reson Imaging** 2010; 32:138-47.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva-INCA. **Tipos de cancer: fígado**. Rio de Janeiro; 2018: Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2G2xV7x>> [2018 jan 15]

Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. **Hepatology** 2015; 61:1056-65.

Nakagawa H, Shibata T. Sequenciamento abrangente do genoma do genoma do câncer de fígado. **Cancer Lett** 2013; 340:234-40.

Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. **Hepatol Int** 2010; 4:439-74.

Padhani AR. Diffusion magnetic resonance imaging in cancer patient management. **Semin Radiat Oncol** 2011; 21:119-40.

Park HS, Jang KY, Kim YK, Cho BH, Moon WS. Hepatocellular carcinoma with massive lymphoid infiltration: a regressing phenomenon. **Pathol Res Pract** 2009; 205:648-52.

Parikh T, Drew SJ, Lee VS, et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. **Radiology** 2008; 246:812-22.

Piana G, Trinquart L, Meskine N, Barrau V, Beers BV, Vilgrain V. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. **J Hepatol** 2011; 55:126-32.

Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. **Radiographics** 2009; 29:1797-810.

Roncalli M. Hepatocellular nodules in cirrhosis: focus on diagnostic criteria on liver biopsy: a Western experience. **Liver Transpl** 2004; 10(2 Suppl 1):S9-15.

Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, Metens T, Chao SL, Lemort M. Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. **J Magn Reson Imaging** 2006; 24:319-24.

Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. **Semin Liver Dis** 2010; 30:17-25.

Sujita R, Ito K, Fujita N, Takahashi S. Diffusion-weighted MRI in abdominal oncology: clinical applications **World J Gastroenterol** 2010; 16:832-6.

Taouli B, Koh DM. Imagem de RM ponderada por difusão do fígado. **Radiologia** 2010; 254:47-66.

Takayama Y, Nishie A, Asayama Y, et al. Three-dimensional T2-weighted imaging for liver MRI: clinical values of tissue-specific variable refocusing flip-angle turbo spin echo imaging. **J Magn Reson Imaging** 2015; 41:339-46.

Testa ML, Chojniak R, Sene LS, Damascena AS. Ressonância magnética com difusão: biomarcador de resposta terapêutica em oncologia. **Radiol Bras** 2013; 46:178-80.

Thomson CE, Kornegay JN, Burn RA, et al. Magnetic resonance imaging - a general overview of principles and examples in veterinary neurodiagnosis. **Rev Radiol Ultrasound Raleigh** 1993; 34:2-17.

Van Eyken P, Sciort R, Brock P, Casteels-Van Daele M, Ramaekers FC, Desmet VJ. Abundant expression of cytokeratin in fibrolamellar carcinoma of the liver. **Histopathology** 1990; 17:101-7.

Van den Bos IC, Hussain SM, Krestin GP, Wielopolski PA. Liver imaging at 3.0 T: diffusion-induced black-blood echo-planar imaging with large anatomic volumetric coverage as an alternative for specific absorption rate-intensive echo-train spin-echo sequences: feasibility study. **Radiology** 2008; 248:264-71.

Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Lin J, Ji Y. Added value of breathhold diffusion-weighted MRI in detection of small hepatocellular carcinoma lesions compared with dynamic contrast-enhanced MRI alone using receiver operating characteristic curve analysis. **J Magn Reson Imaging** 2009; 29:341-9.

Yamaguchi R, Nakashima O, Yano H, Kutami R, Kusaba A, Kojiro M. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. **Oncol Rep** 1997; 4:525-9.

Yoon JH, Lee JM, Yu MH, Kiefer B, Han JK, Choi BI. Evaluation of hepatic focal lesions using diffusion-weighted MR imaging: Comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion-derived parameters. *Journal of magnetic resonance imaging*: **J Magn Reson Imaging** 2014; 39:276-85.

Westbrook C, Roth CK. Ponderações em ressonância magnética. In: Westbrook C, Kaut C, editores. **Ressonância magnética prática**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.37-41.

Westbrook C. Princípios básicos em ressonância magnética. In: Westbrook C, Roth CK, Talbot J, editores. **Ressonância magnética: aplicações práticas**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2013. p.7-13.

White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of hepatocellular carcinoma in all 50 United States, from 2000 through 2012. **Gastroenterology** 2017; 152:812-820, e5.

Zhou ZR, Liu M, Lu HR, Li YF, Liang SX, Zhang CY. Validation of different staging systems for hepatocellular carcinoma in a cohort of 249 patients undergoing radiotherapy. **Oncotarget** 2017; 8:46523-31.

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



**A.C. Camargo
Cancer Center**

Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de 07/03/2017, aprovaram a realização do projeto nº 2333/17 intitulado: “Avaliação em Hepatocarcinoma, Classificação LI-RADS e Difusão”.

Pesquisador responsável: Marcos Duarte Guimarães.
Aluna: Melissa Gonçalves da Silva (Mestrado).

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

São Paulo, 09 de março de 2017.

Atenciosamente,

Dr. Jefferson Luiz Gross
1º. Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Apêndice 1 – Ficha de Coleta

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS		
Nome:		
Sexo:		
RGH:		
Idade:		
Data do exame: ____/____/____		
História Familiar de Câncer: () SIM-1 () NÃO-2		
Qual:		
Grau de Parentesco:		
DADOS CLINICOS		
FATORES ETIOLOGICOS:	SIM-1	NÃO-2
Círose	()	()
Hepatite b	()	()
Hepatite c	()	()
Hemocromatose	()	()
D.H gordurosa não alcóolica	()	()
Dosagem sérica da glicoproteína Alfa-fetoproteína: _____ ng/ml		
CLASSIFICAÇÃO HISTOLOGICA		
TIPOS:	SIM-1	NÃO-2
Carcinoma Hepatoceular Esclerosante;	()	()
Carcinoma Fibrolamelar;	()	()
Carcinoma Colangioceular;	()	()
ACHADOS NAS IMAGENS RM		
Tipo da lesão: ()-1 Nódulo Regeneração ()- 2 Nódulos Displásicos		
()- 3 HCC ()- 4 Quantidade de nódulos ()- 5 Outro: _____		
Localização:		
LOBO DO FÍGADO: () Direito () Esquerdo		
() SEGMENTO I: () SEGMENTO II: () SEGMENTO III: () SEGMENTO IV:		
() SEGMENTO V: () SEGMENTO VI: () SEGMENTO VII: () SEGMENTO VIII		
Realce não nodular: Distribuição: () Área focal () Linear () Segmentar () Regional		
() Múltiplas regiões () Difuso Padrão de reake interno: () Homogêneo () Heterogêneo		
LESAO MENOR EIXO		
RESSONANCIA MAGNETICA T1		
RESSONANCIA MAGNETICA T2		
CRESCIMENTO DA LESÃO		
APARENCIA NA FASE ARTERIAL		
APARENCIA WASHOUT		
PSEUDOCAPSULA		
RESTRIÇÃO DWI		
ADC_b600		
ADC_b200		
TECIDO ADJACENTE		
CLASSIFICAÇÃO LIRADS		