

Resumo

Objectivos: Avaliar retrospectivamente a utilidade da medição do ADC (coeficiente aparente de difusão) obtido com a Ressonância Magnética de Difusão na caracterização de massas renais, com o resultado anatomo-patológico servindo como referência para as lesões malignas, tendo sido as lesões benignas diagnosticadas com base nos aspectos imagiológicos de benignidade universalmente aceites. Procurou-se, também, avaliar os padrões de realce dos subtipos papilar e células claras dos Carcinomas de Células Renais (CCRs) na Ressonância Magnética (RM) após contraste e avaliar se é possível através desta técnica distinguir de forma precisa os dois subtipos.

Materiais e Métodos: Um total de 32 lesões foram avaliadas em 20 doentes (17 homens e 3 mulheres; idade média 66.4 anos) com a Ressonância Magnética Contrastada e RM de Difusão com sincronização respiratória e valores de b de 50 e 700 seg/mm². Foram medidos os ADCs totais de todas as lesões e o ADC das porções sólidas e quísticas/necróticas dos tumores.

Para as lesões malignas foi adicionalmente calculada a percentagem de realce na fase cortico-medular. A análise de curvas ROC foi realizada para a comparação entre a percentagem de realce dos CCRs de células claras e papilares.

Foram aplicados testes não paramétricos para comparação entre as variáveis, tendo sido estabelecido um nível de significância estatística de 5%.

Resultados: Um total de 32 lesões (diâmetro médio de 4.49cm±2.76), incluindo 23 quistos benignos (12 quistos simples e 11 quistos complicados) e 9 CCRs(5 células claras e 4 papilares) foram avaliadas. Os CCRs têm um ADC significativamente menor que os quistos benignos ($[1.63\pm 0.43] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $[2.62\pm 0.58] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) $p < 0.001$. Os CCRs têm um

ADC significativamente menor que os quistos complicados ($P=0.037$) os quais, por sua vez, têm um valor de ADC significativamente inferior ao dos quistos simples ($[2.14\pm 0.45] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $[3.06\pm 0.22] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ($P<0.001$). O ADC das áreas quísticas/necróticas tumorais é estatisticamente superior ao ADC das áreas sólidas tumorais ($[1.13\pm 0.40] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $[2.13\pm 0.50] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ($p=0.008$).

Os carcinomas de células claras mostraram maior percentagem de realce na fase cortico-medular que os carcinomas papilares (valores médios de 140.14% e 36.33% respectivamente). Apesar de não se comprovar a significância estatística na percentagem de realce entre os subgrupos, o valor-p encontrado é de 0.05004 ou seja, aproximadamente igual a 0.050, o que mostra uma tendência para que a percentagem de realce que se obtém em cada subtipo seja diferente. O limiar de realce de 75.92% permite a distinção dos subtipos (AUC=0.900; $p<0.001$) com uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 100%.

Conclusões: Lesões renais com diferentes componentes teciduais apresentam diferentes valores de ADC. Esta informação pode ser utilizada como um parâmetro adicional para avaliação e seguimento das massas renais.

Os dois subtipos mais comuns de CCRs exibem diferentes padrões de realce. A análise quantitativa do estudo dinâmico dos tumores renais apresenta-se como um meio não invasivo possível na distinção dos subtipos histológicos de CCRs.

Palavras Chave: Ressonância Magnética(RM), difusão, gadolínio, tumores renais, massas renais

Abstract

Purpose: To retrospectively evaluate the performance of apparent diffusion coefficient (ADC) measurement obtained with diffusion-weighted (DW) magnetic resonance imaging (MRI) in the characterization of renal masses, with histopathologic analysis as the reference standard; benign lesions were diagnosed based on imaging features universally accepted as benignity criteria.

We also evaluate whether the enhancement of pathologically proved clear cell and papillary renal cell carcinomas (RCCs) measured on clinical dynamic contrast agent-enhanced magnetic resonance (MR) images permit accurate diagnosis of tumoral subtype.

Materials and Methods: A total of 32 lesions in 20 patients (17 men, 3 women; mean age 66.4 years) were evaluated with CE MR imaging and respiratory triggered DW imaging performed with b values of 50 and 700 sec/mm². Regions of interest were placed on renal lesions to measure the ADC of whole lesions, enhancing viable soft tissue, and nonenhancing necrotic or cystic areas. We compared the ADC values of the various types of lesions and areas.

Region-of-interest (ROI) measurements within the malignant tumor on corticomedullary phase were used to calculate percentage signal intensity change. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed for the comparison of clear cell and papillary RCCs.

Results: A total of 32 lesions (mean diameter, 4.49 cm \pm 2.76), including 23 benign cysts (1 simple cysts and 11 complicated cysts) and 9 RCCs (5 clear cell and 4 papillary) were assessed. Mean ADCs of RCCs were significantly lower than those of benign cysts

($[1.63 \pm 0.43] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $[2.62 \pm 0.58] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Mean ADCs of complicated cysts were in turn lower than those of benign cysts ($[2.14 \pm 0.45] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $[3.06 \pm 0.22] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). ADCs of solid and cystic portions of complex cystic RCCs were significantly different ($[1.13 \pm 0.40] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $[2.13 \pm 0.50] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

On corticomedullary phase images, clear cell RCCs showed greater signal intensity change (140.14%) than did papillary RCCs (36.33%). Although there was not a statistically difference between the subgroups, the p-value found is 0.05004 or roughly equal to 0050, which shows that there is a tendency for the enhancement ratio that is obtained in each subtype to be different. The threshold of 75.92% permitted the distinction of subtypes (AUC = 0,900, p <0.001) with 80% sensitivity and a 100% of specificity

Conclusion: Renal lesions with different tissue components have different ADC values .This information can be used as an additional parameter for assessment and monitoring of renal masses. The two most common subtypes of RCCs exhibit different enhancement patterns. Quantitative analysis of the dynamic study of renal tumors can be a non-invasive method to distinguish between histologic subtypes of RCCs.

INTRODUÇÃO

A Ressonância Magnética de difusão (RMD) é uma técnica imagiológica universalmente aceita como um poderoso método diagnóstico em neuroradiologia, incluindo o diagnóstico de AVC isquémico e a avaliação de tumores cerebrais[1].

A partir dos anos 90, avanços técnicos tornaram possível a transposição da RMD a localizações extracranianas, incluindo o abdómen e pelvis[2].

A RMD explora o movimento aleatório das moléculas de água nos tecidos, movimento esse que é limitado pela interação com membranas celulares e macromoléculas[3]. O grau desse movimento, conhecido como difusão, está relacionado com a distância percorrida pelas moléculas de água num intervalo específico de tempo[4]. A RMD é uma técnica de RM que obtém o seu contraste de imagem com base nas diferenças da mobilidade das moléculas de água entre os diversos tecidos[5]. O movimento das moléculas de água é mais restringido em tecidos com alta celularidade, com numerosas membranas celulares intactas (tecido tumoral) que actuam como barreiras ao movimento das moléculas de água[6]. Em contraste, tecidos quísticos ou necróticos não oferecem grande restrição à difusão aparente dos prótons de água[5].

O rim é um órgão particularmente interessante para estudar com a RMD devido à alta taxa de fluxo sanguíneo e às suas funções de transporte de água[7]. No rim a estrutura e a função estão intimamente ligadas; é um órgão no qual 83% dos seus componentes são feitos de água, é altamente vascularizado e a sua função depende do fluxo de água[8].

Alguns estudos têm sido realizados para investigar o papel da RMD na avaliação da função renal nos rins nativo e transplantados[9]. Outros estudos mostraram que a RMD pode ser usada para avaliar várias doenças renais tais como infecção, isquémia e doença do parênquima[6]. Há contudo, dados limitados a respeito da utilização da RMD na caracterização de massas renais focais [6, 8-15].

A caracterização precisa de lesões renais complexas é “baseada primariamente” na presença ou ausência de realce após contraste na TAC ou RM. Quando o realce está presente, geralmente indica o diagnóstico de carcinoma de células renais (excluindo angiomiolipomas e oncocitomas)[11]. O carcinoma de células renais (CCR) é o tumor renal mais comum em adultos, sendo os subtipos carcinoma de células claras e carcinoma papilar os mais frequentes, correspondendo a 65-80% e 10-15% respectivamente[16]. Estes subtipos histopatológicos diferem no seu prognóstico e comportamento biológico, assim como na sua resposta às terapêuticas disponíveis, daí a importância do seu diagnóstico diferencial[17]. Um estudo recente [17] demonstrou diferentes padrões de realce pós-contraste na RM contrastada, permitindo a diferenciação destes subtipos com alta sensibilidade e especificidade.

A ressonância magnética de difusão fornece caracterização tecidual quantitativa e qualitativa sem necessidade de administração de contraste endovenoso. Devido ao risco de desenvolvimento de fibrose sistêmica nefrogénica nos pacientes submetidos a RM contrastada com gadolínio[18] e ao risco de nefropatia induzida pelo contraste iodado da TAC[19], há um crescente interesse nas modalidades não contrastadas que podem ser úteis na caracterização das lesões renais.

O objectivo do nosso estudo foi avaliar retrospectivamente a utilidade da medição do ADC (coeficiente de difusão aparente) obtido com a RMD na caracterização de massas renais, com o resultado anatomo-patológico servindo como referência para as lesões malignas e, uma vez que o período temporal decorrido foi bastante restrito não permitindo o seguimento imagiológico das lesões benignas, estas foram diagnosticadas com base nos aspectos imagiológicos de benignidade universalmente aceites. Procurou-se, também, avaliar os padrões de realce dos subtipos papilar e células claras dos CCRs na RM após contraste e determinar a possibilidade de diferenciação dos dois subtipos por esta técnica.

MATERIAL E MÉTODOS

Grupo de Estudo

Retrospectivamente procurámos na nossa base de dados por registos de pacientes que foram submetidos a Ressonância Magnética para estudo de massas renais, entre Setembro de 2009 e Dezembro de 2010 e para os quais estavam disponíveis imagens de difusão.

Foram excluídos do estudo: um doente com carcinoma papilar comprovado histologicamente devido ao facto de não estarem disponíveis imagens de difusão; um doente com um tumor do rim esquerdo devido à ausência de resultado histopatológico; dois doentes com um angiomiolipoma; um doente com um oncocitoma comprovado histologicamente e um doente com o diagnóstico de adenoma papilar.

A nossa amostra de estudo final incluiu 20 doentes (idade média, 66.4 anos; com idades compreendidas entre 47-81 anos) 17 dos quais homens(idade média 67.9 anos, com idades compreendidas entre os 47-81 anos) e 3 dos quais mulheres(idade média 58 anos, com idades compreendidas entre os 51-68 anos). Desses 20 doentes, 9 tinham o diagnóstico histopatológico (obtido por nefrectomia total ou parcial) de CCRs.

Técnica de RM

A ressonância magnética foi realizada com um sistema de ressonância magnética clínico 1.5-T (Symphony, Siemens, Erlangen, Alemanha) com uma antena phased array com 4 elementos. A força dos gradientes dos magnetos foram 33 mT/m.

A sequência de difusão com supressão de gordura single-shot echo planar (Tabela I) foi realizada no plano axial usando gradientes de difusão tri-direccionais e valores de b de 50 e 700 seg/mm^2 na mesma aquisição e com sincronização respiratória. Os mapas de ADC foram obtidos automaticamente.

O protocolo de rotina da RM das massas renais incluiu a utilização de uma sequência HASTE no plano coronal ponderada em T2; uma sequência ponderada em T1, GRE em fase e oposição de fase (com dois ciclos de apneia de 20 segundos) no plano axial, uma sequência turbo spin echo ponderada em T2 com saturação de gordura no plano axial e uma sequência tridimensional com saturação de gordura ponderada em foi realizada antes e em 2 tempos (fase corticomedular e nefrográfica) depois da injeção intravenosa de gadolínio (0,1 mmol/kg de peso) seguido por 20ml de soro, ambos a uma velocidade de 2mL/s com a utilização de um injetor. Para determinar o tempo da fase corticomedular o realce na aorta no nível da artéria renal foi avaliada por técnica fluoroscópica e a fase nefrográfica foi obtida 20 segundos após a fase arterial corticomedular.

Tabela I – Parâmetros de Aquisição de Imagem

Parâmetro	Difusão	Estudo dinâmico
Tempo de repetição (mseg)	2300	4.91
Tempo de eco (mseg)	71	2.4
Flip angle (graus)	90	10
Espessura de corte	6	3
Matriz	160/120	256/179
Campo (mm)	300-400	360/87.5

Análise de imagem

Ressonância magnética de difusão

Os ADCs médios(\pm desvios padrão) das lesões identificadas nas imagens obtidas com valores b 50 e 700 s/mm² foram medidas no mapa de ADC correspondente com ROIs circulares.

Dois investigadores, sem conhecimento acerca do relato prévio imagiológico das lesões benignas e do resultado histopatológico das malignas, definiram regiões de interesse (ROIs) circulares em consenso. Para lesões homogêneas, as ROIs foram desenhadas com o maior tamanho possível no centro da lesão. Para lesões heterogêneas foi desenhada uma ROI

central ou excêntrica de modo a abranger a área de ADC mais baixo. O tamanho médio das ROIs foi $10.8 \pm 10.7 \text{cm}^2 (0.25-42.25)$.

Adicionalmente, os ADCs das áreas quísticas/necóticas e sólidas dos CCRs foram medidas com as imagens contrastadas servindo de referências anatómicas para a colocação das ROIs. As dimensões médias das ROIs das áreas quísticas/necróticas foi $1.27 \pm 0.97 \text{cm}^2 (0.25-3.03)$ e das áreas sólidas $1.02 \pm 1.12 \text{cm}^2 (0.25-3.44)$.

Porcentagem de realce

Os mesmos investigadores, trabalharam em consenso para definir ROIs circulares nas imagens não contrastadas e após contraste (ponderadas em T1) dos CCRs. Uma ROI circular intratumoral foi colocada na região do tumor com maior efeito de realce após contraste intravenoso durante a fase cortico-medular ($1.96 \pm 1.92 \text{cm}^2 (0.1-6.23)$). Uma ROI de tamanho semelhante foi colocada na região correspondente da imagem não contrastada. ($1.91 \pm 1.56 \text{cm}^2 (0.18-4.9)$)

Para cada lesão a porcentagem de realce foi calculada através da seguinte fórmula: $[(SI_{\text{pós}} - SI_{\text{pré}}) / SI_{\text{pré}}] \times 100\%$, onde $SI_{\text{pós}}$ é a intensidade de sinal após contraste intra-venoso e $SI_{\text{pré}}$ a intensidade de sinal na imagem não contrastada.

Metodologia Estatística

A caracterização da amostra foi feita pelo cálculo de medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão). Dada a reduzida dimensão da amostra utilizada, e ainda que as variáveis em estudo sejam quantitativas e com distribuição normal em cada um dos grupos considerados, confirmada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, a decisão foi de aplicar testes estatísticos não paramétricos. Assim sendo, usou-se o teste de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas à posteriori corrigidas por Bonferroni, para comparar os valores de ADC total entre tumores, quistos simples e quistos complicados;

utilizou-se o teste de Mann-Whitney para comparar os valores de ADC total entre tumores e quistos, ou a percentagem de realce entre os subtipos histológicos células claras e papilares. A análise dos dados emparelhados (comparação da área sólida com área quística) nos tumores foi feita através do teste de Wilcoxon.

A determinação do ponto de corte para a % de realce que permite diferenciar células claras de papilares foi feita com recurso a análise de curvas ROC, apesar das limitações inerentes à dimensão da amostra.

Todos os testes foram avaliados ao nível de significância de 5%, tendo sido obtidos, bem como a análise descritiva numérica e gráfica no SPSS, versão 18.

Resultados

Características das lesões

Um total de 32 lesões (diâmetro médio de $4.49\text{cm} \pm 2.76$; compreendidos entre 1,3-11,8 cm) foram avaliadas em 21 doentes. Dez doentes tinham mais que uma lesão. Quatro doentes tinham ambas lesões benignas e malignas: um CCR e um quisto simples em todos os pacientes. Um total de 9 (28%) das 32 lesões (diâmetro médio $6.9\text{cm} \pm 3.4$, compreendidos 1.7-11.8cm) tinham o diagnóstico histopatológico (confirmado após nefrectomia total ou parcial) de CCRs(5 carcinomas de células claras e 4 papilares).

Com base nos aspectos imagiológicos de benignidade universalmente aceites, 23(72%) das 32 lesões(diâmetro médio $3.6 \pm 1.8\text{cm}$, compreendidas entre 1.3-7.26) foram consideradas quistos benignos, incluindo 12 quistos simples e 11 quistos complicados.

ADC DAS LESÕES RENAIAS

Os CCRs têm um ADC significativamente menor que os quistos benignos (simples+complicados)($P < 0.001$). (Tabela II e IV; Fig.1, Fig.6, Fig.7 e Fig.8)

Tabela II – ADCs dos CCRs e dos Quistos benignos

Tipo de lesão	Nº de Lesões	Mediana do ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	ADC Médio ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)
CCR	9	1.59(1.08-2.59)	1.63±0.43
Quistos benignos	23	2.68 (1.14-3.52)	2.62±0.58

Os valores em parêntesis representam os valores mínimo e máximo

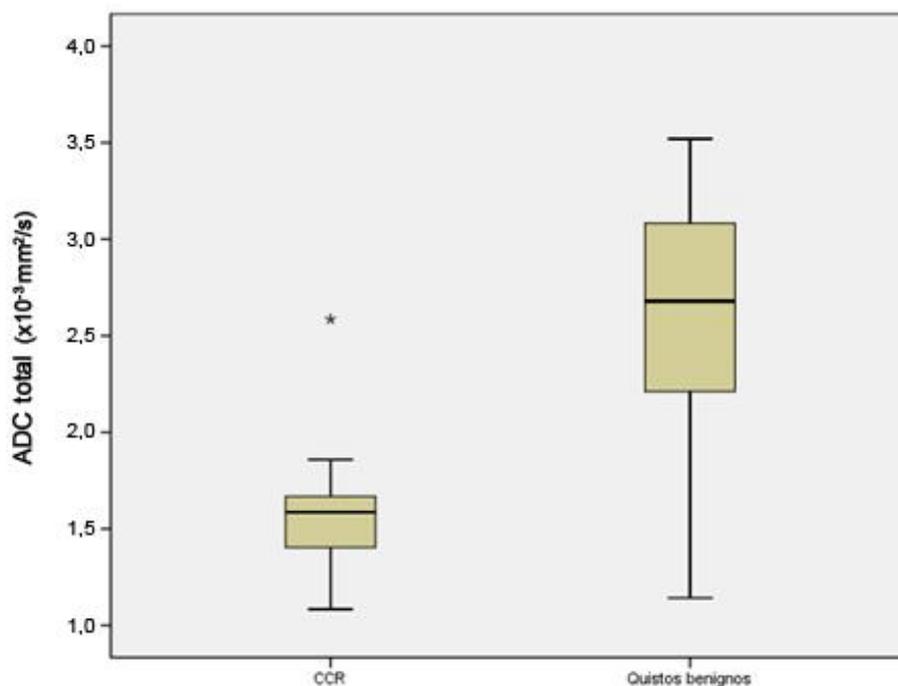


Figura 1 – Diagrama representativo dos valores de ADC dos CCRs e dos Quistos Benignos que diferem significativamente. As caixas representam os valores do percentil 25 ao 75, a linha horizontal dentro das das caixas representa a mediana. As linhas estendem-se das caixas até aos valores mínimo e máximo excluindo valores aberrantes. *- representa valor aberrante.

Os CCRs têm um ADC significativamente menor que os complicados (P=0.037). Por sua vez o ADC dos quistos complicados é significativamente inferior ao dos quistos simples(P<0.001). Os quistos simples apresentam os maiores valores de ADC sendo significativamente superiores ao dos CCRs(P<0.001)(Tabela III e V; Fig.2, Fig.6, Fig.7, Fig.8)

Tabela III – ADCs dos CCRs, Quistos simples e Quistos Complicados

Tipo de lesão	Nº de Lesões	Mediana do ADC (x10 ⁻³ mm ² /s)	ADC Médio (x10 ⁻³ mm ² /s)
CCR	9	1.59 (1.08-2.58)	1.63±0.43
Quistos simples	12	3.08(2.67-3.52)	3.01±0.22
Quistos complicados	11	2.14(1.14-2.78)	2.14±0.45

Os valores em parêntesis representam os valores mínimo e máximo

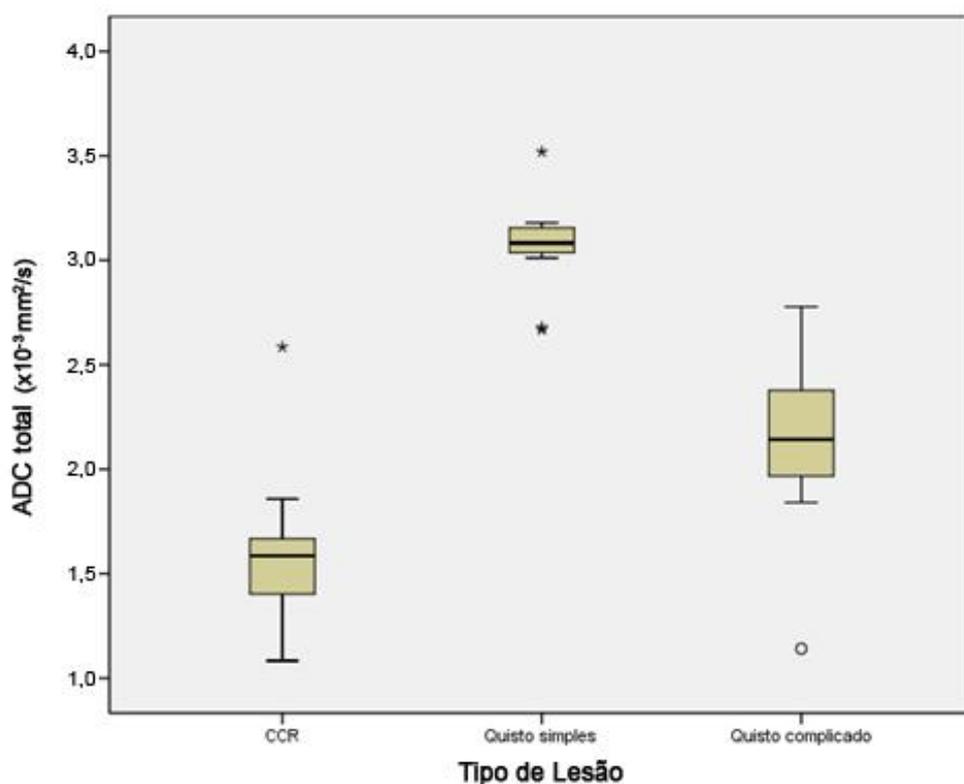


Figura 2 - Diagrama representativo dos valores de ADC dos CCRs , quistos simples e quistos complicados que diferem significativamente. As caixas representam os valores do percentil 25 ao 75, a linha horizontal dentro das das caixas representa a mediana. As linhas estendem-se das caixas até aos valores mínimo e máximo, excluindo valores aberrantes. * e °- representam valores aberrantes.

O ADC das áreas quísticas/necróticas tumorais é estatisticamente superior ao ADC das áreas sólidas tumorais (P=0.008).(Tabela IV e V, Fig.9)

Tabela IV – ADCs das Áreas Sólidas e Quísticas/Necróticas Tumorais

Tipo de lesão	Mediana do ADC (x10⁻³ mm²/s)	ADC Médio (x10⁻³ mm²/s)
CCR	1.59 (1.08-2.59)	1.63±0.43
Áreas sólidas tumorais	0.98(0.57-1.71)	1.13±0.40
Áreas quísticas/necróticas tumorais	2.06(1.50-3.11)	2.13±0.50

Os valores em parêntesis representam os valores mínimo e máximo

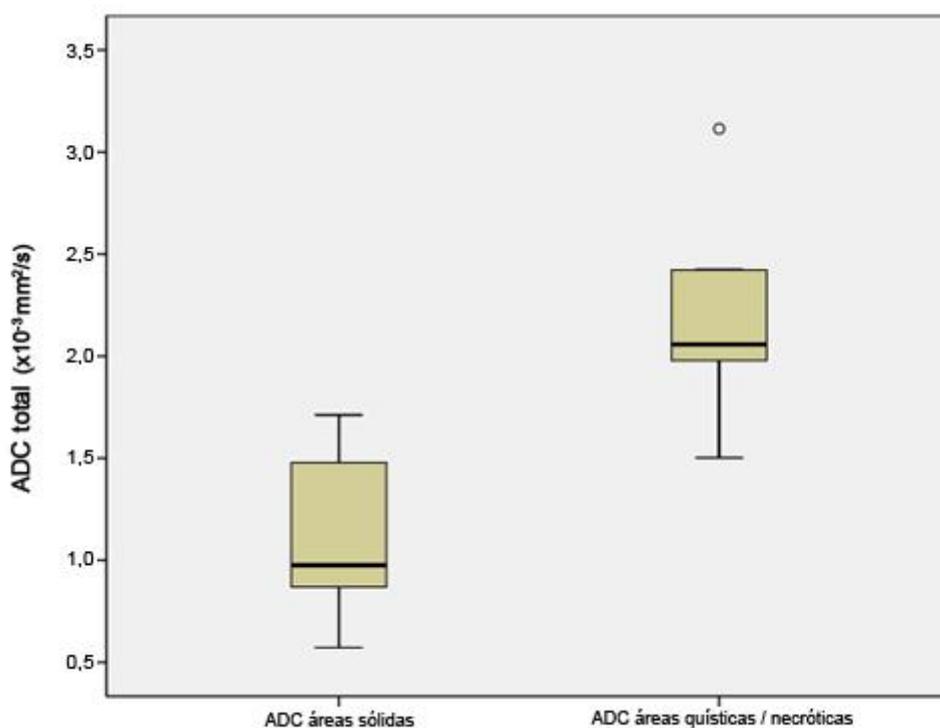


Figura 3 - Diagrama representativo dos valores de ADC das Áreas sólidas e Quísticas/Necróticas Tumorais que diferem significativamente. As caixas representam os valores do percentil 25 ao 75, a linha horizontal dentro das das caixas representa a mediana. As linhas estendem-se das caixas até aos valores mínimo e máximo excluindo valores aberrantes. °- representa valor aberrante.

Tabela V – ADCs de Todas as Lesões e Áreas

Tipo de lesão	Mediana do ADC (x10⁻³ mm²/s)	ADC Médio (x10⁻³ mm²/s)
RCC	158.59(108.38-258.54)	162.70±42.62
Áreas sólidas tumorais	97.52(57.20-171.20)	113.15±39.52
Áreas quísticas/necróticas tumorais	205.71(150.22-311.43)	213.32±49.60
Quistos benignos	267.97(114.14-351.95)	262.35±58.15
Quistos simples	308.28(266.80-351.95)	306.46±22.32
Quistos complicados	214.24(114.14-277.78)	214.22±44.80

Os valores em parêntesis representam os valores mínimo e máximo

Estudo Dinâmico

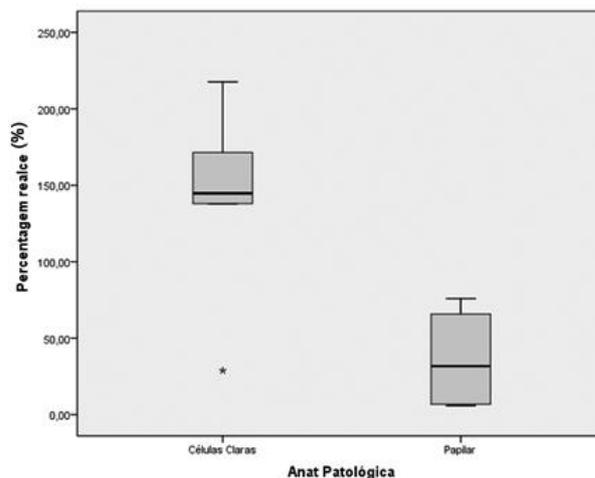
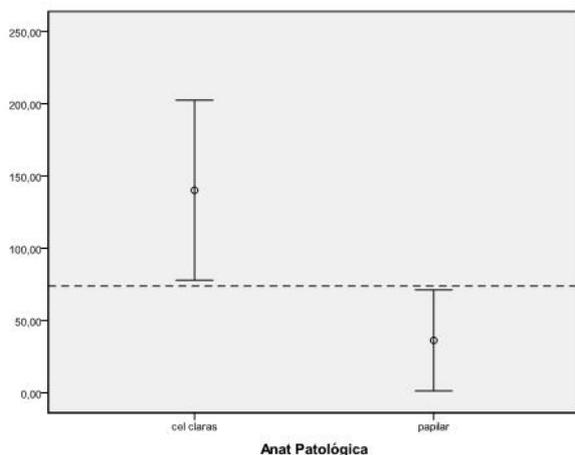
Todos os CCRs (Fig.6 e 9) mostraram intensidade de sinal aumentada na fase cortico-medular em comparação com as imagens obtidas antes da administração de contraste. A percentagem média de realce para todos os tumores na fase cortico-medular é 94,0%. A percentagem de realce para os dois subtipos é mostrada na tabela VI.

Tabela VI – Percentagem de realce dos Subtipos Histológicos de CCRs

Subtipo Histológico	Alteração da Intensidade de Sinal(%)	
Células Claras	Média: 140.14±69.62	Mediana: 144.76(28,87-217.61)
Papilar	Média: 36.33±35.01	Mediana: 31.76(5.86-75.92)

Os valores em parêntesis representam os valores mínimo e máximo

Os carcinomas de células claras mostraram maior percentagem realce na fase cortico-medular que os carcinomas papilares(Fig.6 e 9). Apesar de não se comprovar a significância estatística na percentagem de realce entre os subgrupos, o valor-p encontrado é de 0,05004 ou seja, aproximadamente igual a 0.050, o que mostra que existe uma tendência para que a % de realce que se obtém em cada subtipo de CCR seja diferente; estudos futuros, com mais casos, deverão comprovar a existência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos, conforme sugere o gráfico seguinte (Fig.4) representativo da média + 2 erros-padrão da % de realce em cada grupo:



(a)

(b)

Figura 4 – a)Gráfico representativo da da média + 2 erros-padrão da % de realce em cada grupo. Apesar de não se provar a existência de significância estatística entre grupos o gráfico mostra que existe uma tendência para que a % de realce que se obtém em cada subtipo de CCR seja diferente. b) Diagrama representativo dos valores de percentagem de realce.

Através da análise das curvas ROC para fazer a comparação entre os padrões de realce, foi possível estabelecer um limiar de realce a partir do qual se pode fazer a diferenciação entre os subtipos histológicos com uma área sobre a curva de 0.900($p < 0.001$). O ponto de corte ótimo é atingido em 75.92%, permitindo a distinção dos subtipos com uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 100%.(Fig.5).

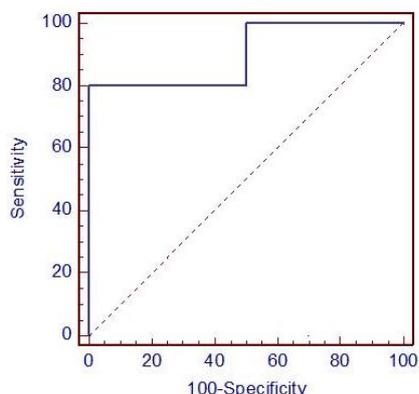
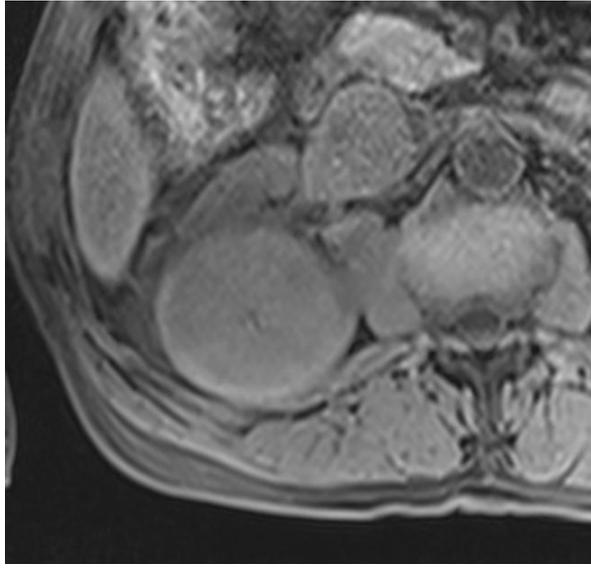
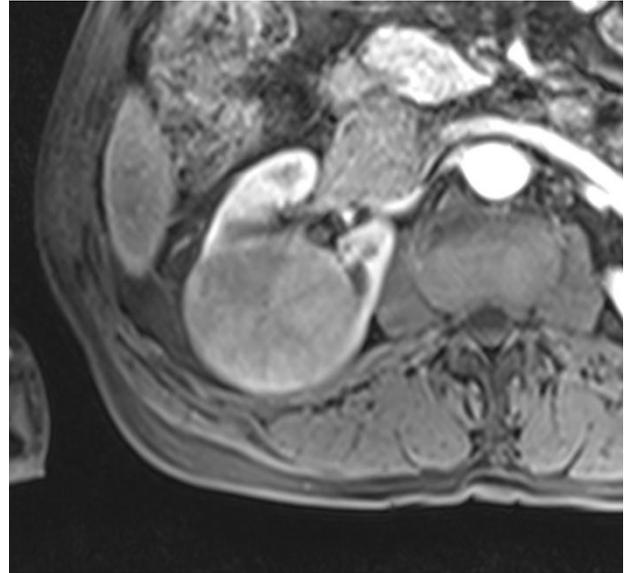


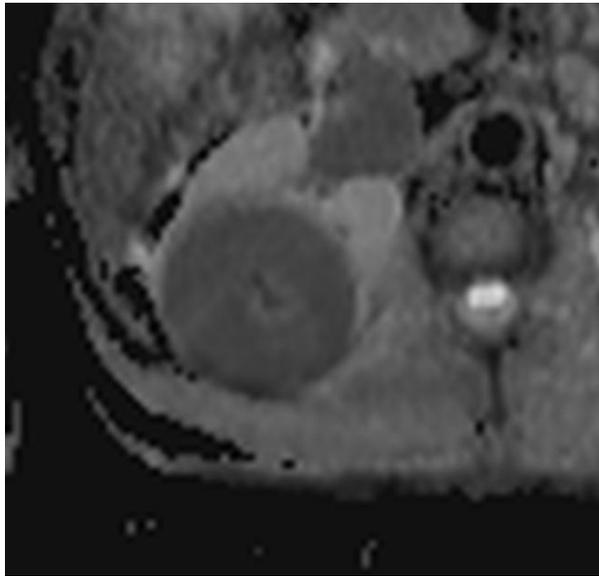
Figura 5 – A curva ROC mostra a comparação entre os padrões de realce dos carcinomas papilares e de células claras, com uma área sobre a curva de 0.900.



(a)

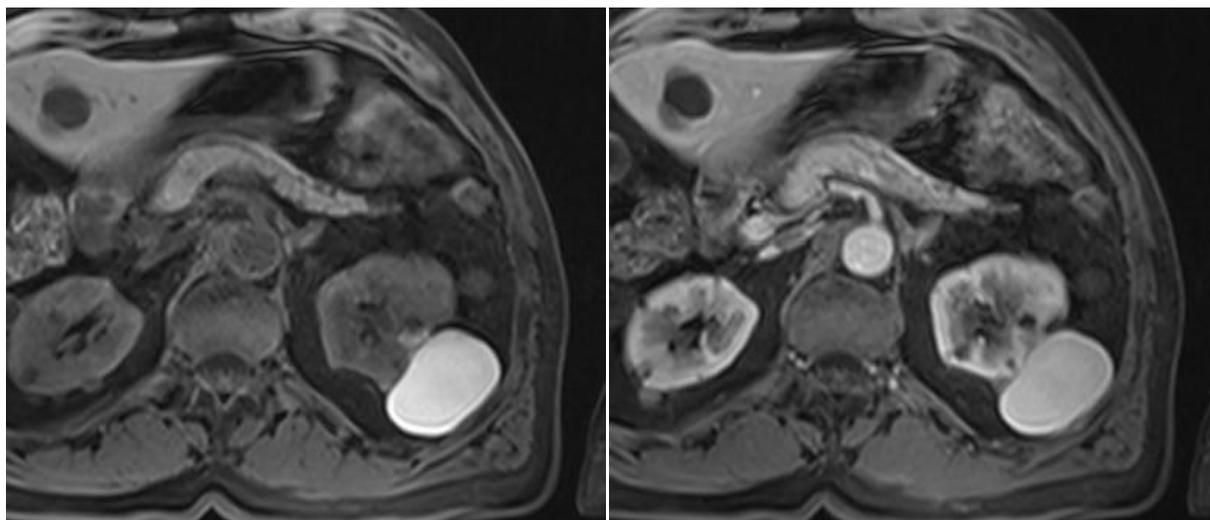


(b)



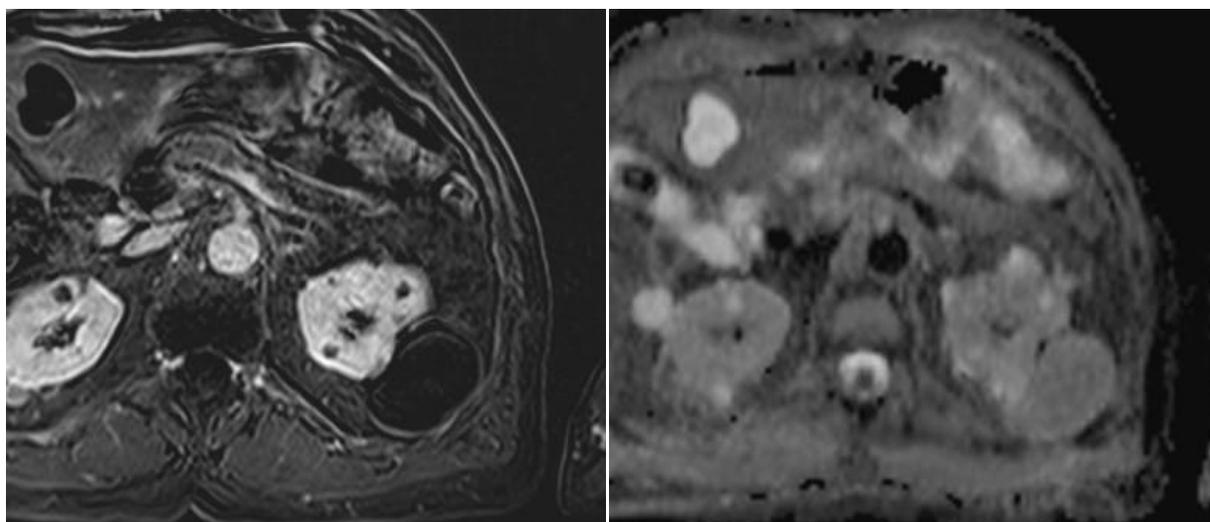
(c)

Figura 6 - Imagens axiais obtidas num doente do sexo masculino de 67 anos com o diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar do rim direito. (a) Sequência com saturação de gordura ponderada em T1 mostra uma massa homogénea, com intensidade de sinal semelhante à do parênquima renal. (b) Na imagem com saturação de gordura ponderada em T1 após o contraste, o tumor realça de forma homogénea e em menor grau que o parênquima renal adjacente. A percentagem de realce calculada foi de 55.63% (c) Mapa de ADC correspondente mostra uma lesão com um valor de ADC baixo de $1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.



(a)

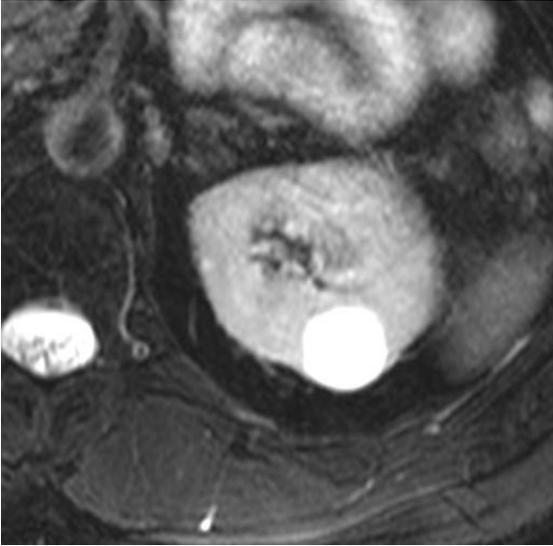
(b)



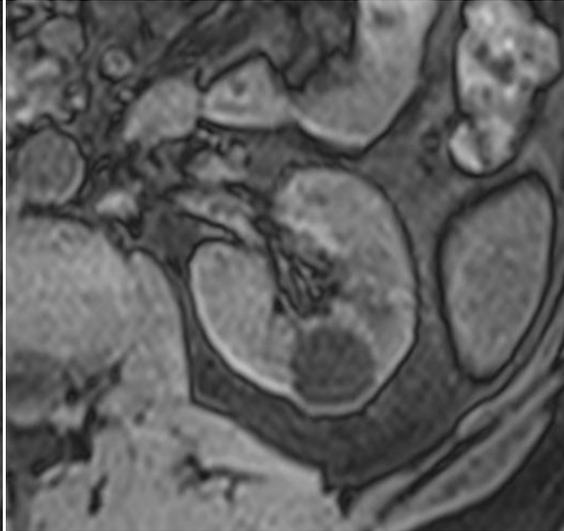
(c)

(d)

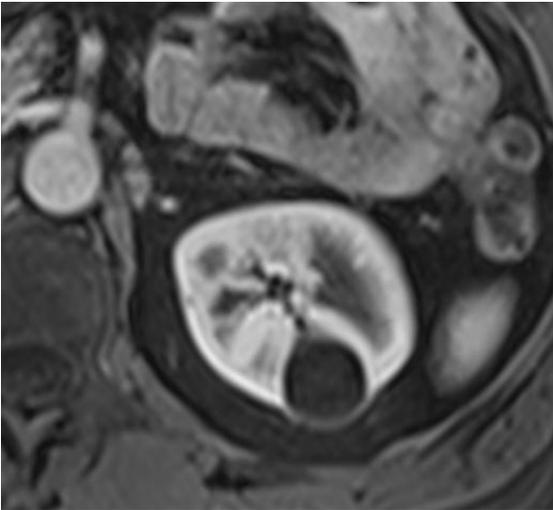
Figura 7 - Imagens axiais obtidas num doente de sexo masculino de 77 anos, com um quisto complicado (hemorrágico) no rim esquerdo. (a) A sequência com saturação de gordura ponderada em T1 mostra uma massa com hiperintensidade de sinal (b) Sequência com saturação de gordura ponderada em T1 após a administração de contraste (c) Imagem de subtração mostra ausência de realce na lesão. (d) Mapa de ADC correspondente mostra uma lesão com ADC de $1.87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.



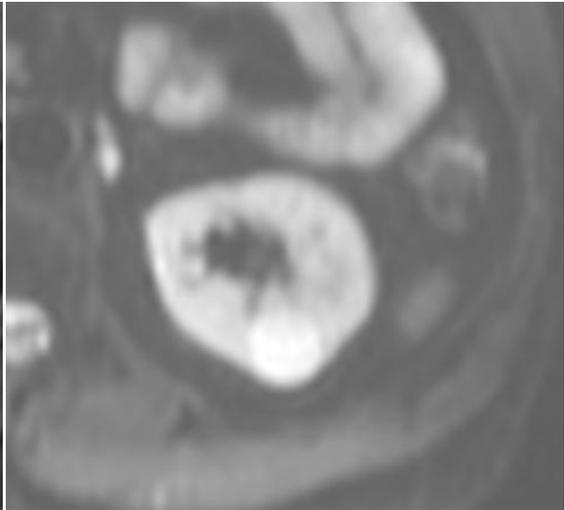
(a)



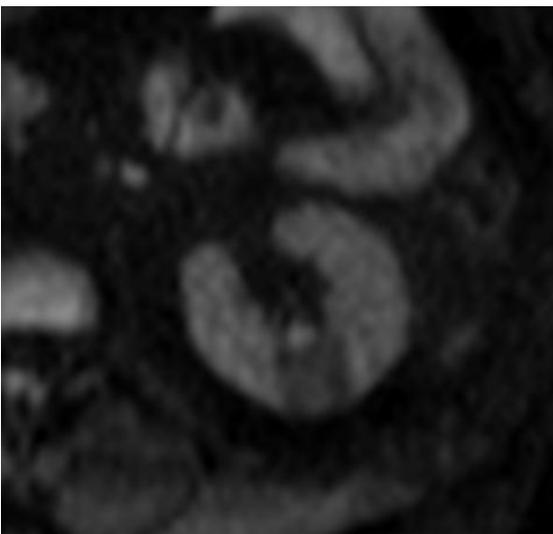
(b)



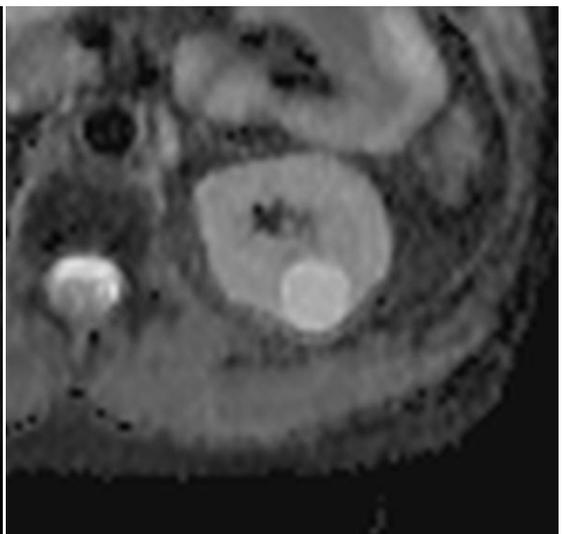
(c)



(d)

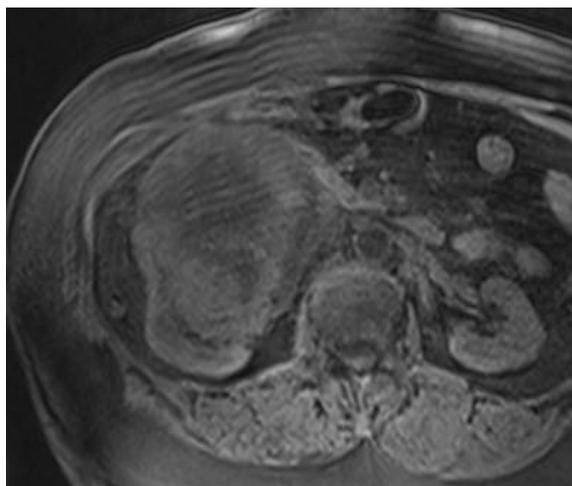


(e)

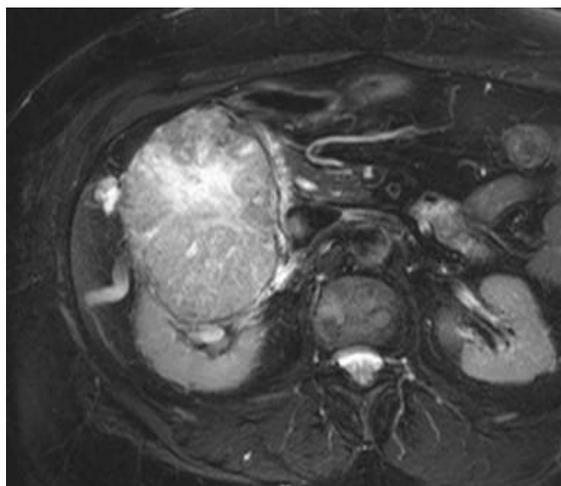


(f)

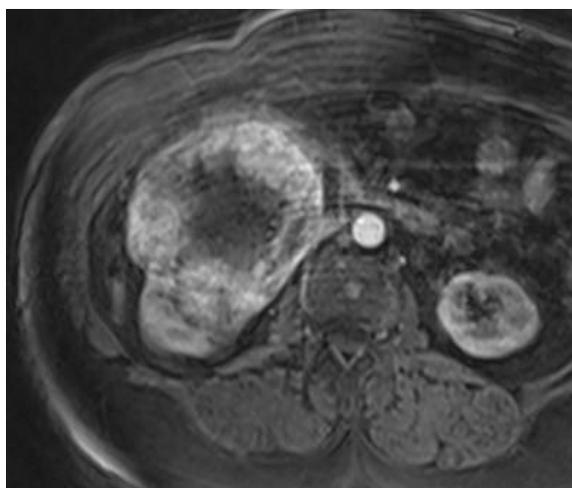
Figura 8 - Imagens axiais obtidas num doente do sexo masculino de 55 anos com um quisto simples no rim esquerdo. (a) Sequência ponderada em T2 turbo spin echo mostra uma lesão hiperintensa. (b) Sequência com saturação de gordura ponderada em T1 mostra uma lesão hipointensa. (c) Sequência ponderada em T1 após a administração de gadolínio com saturação de gordura mostra ausência de realce. (d) Imagem de difusão com valor de b 50 s/mm² mostra uma massa com hiperintensidade de sinal. (e) Na imagem de difusão com valor de b 700 s/mm² verifica-se um decréscimo acentuado da intensidade de sinal o que é indicativo de ausência de restrição à difusão. (d) Mapa de ADC correspondente mostra uma lesão com ADC elevado 3.11×10^{-3} mm²/s.



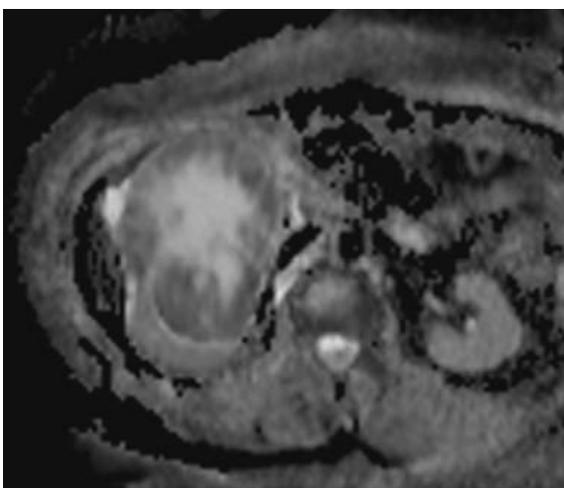
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 9 - Imagens axiais obtidas num doente do sexo feminino de 68 anos com o diagnóstico histopatológico de carcinoma de células claras do rim direito. (a) Sequência não contrastada com saturação de gordura ponderada em T1 mostra uma massa heterogénea com intensidade de sinal semelhante à do parênquima renal, com uma área central hipointensa. (b) Na imagem ponderada em T2 turbo spin echo há uma área central com elevada intensidade de sinal. (c) Imagem contrastada com saturação de gordura ponderada em T1 mostra um realce heterogéneo da lesão, com uma área central não captante, correspondendo à área hiperintensa em T2 (necrose). (d) Mapa de ADC correspondente mostra uma área central com ADC elevado, o que indica baixa restrição à difusão dos prótons de água, comparativamente com as áreas de ADC baixo que correspondem às áreas de tumor viável que sofreu realce. O ADC correspondente à área necrótica é $3.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; o ADC correspondente às áreas de tecido viável que sofreu realce é $1.71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. A percentagem de realce calculada foi 171,46 %.

Discussão

Difusão

Os resultados do nosso estudo demonstram que lesões renais com diferentes conteúdos teciduais podem ter características de difusão diferentes. Os quistos simples apresentam os valores de ADC mais elevados (significativamente mais elevados que os dos CCRs e quistos complicados) o que reflecte que a natureza do seu conteúdo oferece baixa restrição à difusão das moléculas de água. Os quistos complicados apresentam valores de ADC significativamente mais baixos que os quistos simples, o que é provavelmente relacionado com múltiplos factores incluindo a difusão restrita na hemorragia ou alto conteúdo proteico, como foi descrito nos pacientes com hematomas cerebrais[6]. Os RCCs apresentam os valores mais baixos de ADC (significativamente inferiores ao dos quistos simples e ao dos quistos complicados) indicativo de maior restrição à difusão aparente dos prótons de água pelo tecido tumoral.

Encontrámos, também, diferença significativamente estatística entre o ADC das áreas sólidas tumorais viáveis e as áreas quísticas/necróticas. Esta informação poderá ser útil para seleccionar locais de biopsia e detectar a presença de tumor viável no seguimento de doentes que realizaram radioterapia ou quimioterapia[4]. O seguimento dos doentes com massas renais através da RMD é especialmente útil em pacientes com doença renal crónica, devido ao risco de desenvolvimento de fibrose sistémica nefrogénica nos pacientes submetidos a RM contrastada com gadolínio[18] e ao risco de nefropatia induzida pelo contraste iodado da TAC[19].

Squillaci et al[8] demonstraram ADCs significativamente mais baixos (com valores de b de 0 e 500 s/mm^2) em tumores sólidos ($n=19$, incluindo 12 RCC) que em quistos simples ($n=20$). Yoshikawa et al[10] utilizaram valores de b de 0 e 600 s/mm^2 para avaliar 67 lesões renais, incluindo 42 quistos simples, 5 quistos complicados, 12 CCRs, 8

angiomiolipomas encontrando à semelhança do estudo obtido por Squillaci et al um ADC significativamente superior nos quistos simples comparativamente com os CCRs. À semelhança do nosso estudo, no estudo de Yoshikawa et al os valores de ADC para os quistos simples foram significativamente superiores aos dos quistos complicados, contudo, ao contrário de nós, não obtiveram diferença estatisticamente significativa entre o valor do ADC dos quistos complicados comparativamente com o ADC dos CCRs.

Zhang et al[9] avaliaram massas renais sólidas e parcialmente quísticas. O seu método de medição de ADC incluía em primeiro lugar colocar ROIs que abrangessem a lesão inteira e depois segmentar as lesões em componentes necróticos/quísticos e sólidos com base nas imagens contrastadas (metodologia de colocação das ROIs semelhante à nossa). Os ADCs dos tumores (26 tumores incluindo 20 CCR, 3 outros tipos de tumores malignos renais, 2 oncocitomas e um angiomiolipoma) eram estatisticamente inferiores aos dos quistos benignos (simples+complicados) ($P < 0.001$) resultado semelhante ao nosso estudo. Tal como nós, encontraram diferença estatisticamente significativa entre as áreas sólidas tumorais (ADCs significativamente mais baixos) e as áreas quísticas. Embora os quistos hiperintensos em T1 presumivelmente devido ao seu conteúdo hemorrágico ou proteináceo, tivessem ADC mais baixo comparativamente com os quistos hipointensos em T1 essa diferença não foi significativa ($P = 0.15$), contrariamente ao nosso estudo. Adicionalmente encontraram ADCs significativamente mais baixos nas áreas quísticas/necróticas tumorais que nos quistos benignos.

Utilizando uma metodologia semelhante de colocação das ROIs, Tauli et al[11] encontraram uma diferença significativamente estatística entre os CCRs e lesões benignas, entre os RCC e os quistos simples e entre os RCC e os quistos complicados, resultados concordantes com o nosso estudo. Tal como o estudo de Zhang et al encontraram diferença significativamente estatística entre as áreas quísticas/necróticas tumorais comparativamente a

áreas sólidas tumorais (tal como no nosso estudo), contudo não encontraram diferenças significativamente estatística entre as porções quísticas dos CCR quísticos e os quistos benignos.

No estudo de Kim et al[6] que avaliou lesões renais hiperintensas em T1, o ADC dos CCR foi estatisticamente inferior ao dos quistos complicados (hemorrágicos e proteináceos), resultado concordante com o nosso estudo. Também verificaram diferença significativamente estatística entre as áreas sólidas e quísticas tumorais.

Kilickesmez et al[13] (avaliaram lesões adrenais e renais) encontraram, tal como nós, uma diferença significativamente estatística entre o ADC dos quistos hemorrágicos e dos CCR. Verificaram, à nossa semelhança, que os quistos hemorrágicos tinham ADCs mais baixos que os quistos simples.

Sandrasegaram et al[12] no seu estudo, encontraram uma diferença significativamente estatística entre quistos benignos e lesões malignas, e, separando os quistos benignos com base na intensidade de sinal em T1, verificaram valores de ADC estatisticamente inferiores nos quistos hiperintensos em T1, resultados concordantes com o nosso estudo. Mostraram, adicionalmente, que o ADC das lesões quísticas benignas é significativamente superior que o ADC dos CCRs quísticos.

Doganay et al[14] encontraram diferença significativamente estatística entre o ADC das lesões benignas e malignas. As lesões quísticas benignas têm ADC mais alto que as lesões quísticas malignas (tal como Zhang et al e Sandrasegaram et al) embora essa diferença não seja estatisticamente significativa. O facto das lesões quísticas benignas terem um ADC superior ao das malignas pode ser usado como um parâmetro adicional para diferenciar as lesões quísticas benignas e malignas.

Estudo dinâmico

No nosso estudo encontramos diferença nos padrões de realce dos 2 subtipos histológicos mais comuns de CCRs. A percentagem de alteração da intensidade de sinal entre os subtipos histológicos foi significativamente diferente na fase cortico-medular.

Apesar de não se comprovar a significância estatística na percentagem de realce entre os subgrupos, o valor-p encontrado é de 0,05004 ou seja, aproximadamente igual a 0.050, o que mostra que existe uma tendência para que a % de realce que se obtém em cada subtipo de CCR seja diferente; uma amostra de maior dimensão deveria comprovar a existência de diferença estatisticamente significativa.

O limiar de alteração da intensidade de sinal de 75.92% que obtivemos na fase corticomedular, permitindo a distinção dos subtipos células-claras dos papilares com uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 100%, está de acordo resultados de Scialpi et al[20] e Sun et al[17] que demonstraram um padrão de realce hipervasculares nos carcinomas de células claras em contraste com um padrão de realce hipovasculares nos carcinomas papilares. Contudo, o limiar que encontramos difere do observado nos estudo de Sun et al[17] (75 carcinomas de células claras; 28 papilares), no qual um limiar de percentagem de realce de 84% permitiu a distinção dos dois subtipos com uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 96%. É necessário ter em conta que a nossa amostra é reduzida com apenas 5 carcinomas de células claras e 4 papilares, e que a metodologia estatística utilizada deve ser aplicada em amostras de pelo menos 100 casos para haver alguma garantia acerca do ponto de corte; no entanto estes resultados poderão ser considerados como um pré teste, tendo de ser confirmados por amostras de dimensão superior.

O carcinoma de células renais é o tumor maligno primário mais comum do rim, sendo responsável por 2-3% de todos os casos de cancro em adultos e é a sexta causa de morte por cancro no mundo[21]. É uma doença heterogénea que inclui múltiplos subtipos que diferem

nas características histopatológicas, padrão de expressão genético e comportamento clínico. Descobertas recentes nos mecanismos genéticos dos CCRs, levaram ao aparecimento de terapias moleculares dirigidas nos pacientes com carcinoma metastático, incluindo imunoterapia e terapias antiangiogénicas, cujo sucesso se baseia no diagnóstico preciso do subtipo de tumor[22]. Imunoterapia com inibidores da tirosina quinase como o sorafenibe é provável que seja mais eficaz em doentes com carcinoma de células claras do que em doentes com carcinoma papilar[23]. Em contraste, o agente temsirolimus é mais eficaz contra o carcinoma papilar[24]. A biopsia percutânea pode fornecer um diagnóstico pré-cirúrgico em pacientes seleccionados, contudo a percentagem de erros de distinção entre os subtipos pode atingir os 26%[22]. Assim sendo, se os resultados do nosso estudo forem comprovados por estudos de maior porte, a análise quantitativa do estudo dinâmico por RM poderá ser um método que eficazmente caracterize o subtipo de massa renal de forma precisa, não invasiva e insensível a erros de amostragem, com utilidade na prática clínica.

Limitações

O nosso estudo teve várias limitações. Em primeiro lugar a amostra de pacientes era pequena. O tempo de follow-up para as lesões benignas também é pequeno o que pode enviesar os resultados. As lesões benignas avaliadas foram somente lesões quísticas e o nosso estudo não incluiu o espectro inteiro de CCRs.

Conclusões

Lesões renais com diferentes componentes teciduais apresentam diferentes valores de ADC. A informação fornecida pelo estudo ponderado em difusão das massas renais pode ser utilizada como um parâmetro adicional para avaliação e seguimento das massas renais, particularmente nos doentes com insuficiência renal.

Os dois subtipos mais comuns de CCRs exibem diferentes padrões de realce. A análise quantitativa do estudo dinâmico dos tumores renais apresenta-se como um meio não invasivo possível de distinção dos subtipos histológicos de CCRs.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Prof. Doutor Filipe Caseiro Alves por ter aceite a orientação da minha dissertação de mestrado, assim como à Dra. Maria Cristina Brito Marques por ter aceite ser minha co-orientadora neste trabalho. Agradeço pela supervisão, disponibilidade e dedicação, ao longo do percurso de execução deste trabalho. Gostaria de agradecer, também, à Dra. Lara Rodrigues pela ajuda, preocupação e paciência, sem as quais seria mais difícil a realização deste trabalho. Uma palavra especial de apreço à Dra. Bárbara Oliveiros e ao Dr. João Casalta pela ajuda com o tratamento estatístico dos dados.

Referências Bibliográficas

1. Schaefer, P.W., P.E. Grant, and R.G. Gonzalez, *Diffusion-weighted MR imaging of the brain*. Radiology, 2000. **217**(2): p. 331-45.
2. Qayyum, A., *Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications*. Radiographics, 2009. **29**(6): p. 1797-810.
3. Koh, D.M. and D.J. Collins, *Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **188**(6): p. 1622-35.
4. Saremi, F., et al., *Characterization of genitourinary lesions with diffusion-weighted imaging*. Radiographics, 2009. **29**(5): p. 1295-317.
5. Taouli, B. and D.M. Koh, *Diffusion-weighted MR imaging of the liver*. Radiology, 2010. **254**(1): p. 47-66.
6. Kim, S., et al., *T1 hyperintense renal lesions: characterization with diffusion-weighted MR imaging versus contrast-enhanced MR imaging*. Radiology, 2009. **251**(3): p. 796-807.
7. Wang, H., et al., *Renal cell carcinoma: diffusion-weighted MR imaging for subtype differentiation at 3.0 T*. Radiology, 2010. **257**(1): p. 135-43.
8. Squillaci, E., et al., *Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal tumours*. J Exp Clin Cancer Res, 2004. **23**(1): p. 39-45.
9. Zhang, J., et al., *Renal masses: characterization with diffusion-weighted MR imaging--a preliminary experience*. Radiology, 2008. **247**(2): p. 458-64.
10. Yoshikawa, T., et al., *ADC measurement of abdominal organs and lesions using parallel imaging technique*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **187**(6): p. 1521-30.
11. Taouli, B., et al., *Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging*. Radiology, 2009. **251**(2): p. 398-407.
12. Sandrasegaran, K., et al., *Usefulness of diffusion-weighted imaging in the evaluation of renal masses*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(2): p. 438-45.
13. Kilickesmez, O., et al., *Diffusion-weighted imaging of the renal and adrenal lesions*. J Comput Assist Tomogr, 2009. **33**(6): p. 828-33.
14. Doganay, S., et al., *Ability and utility of diffusion-weighted MRI with different b values in the evaluation of benign and malignant renal lesions*. Clin Radiol, 2011.
15. Cova, M., et al., *Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results*. Br J Radiol, 2004. **77**(922): p. 851-7.
16. Pedrosa, I., et al., *MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis*. Radiographics, 2008. **28**(4): p. 985-1003.
17. Sun, M.R., et al., *Renal cell carcinoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation of tumor subtypes--correlation with pathologic findings*. Radiology, 2009. **250**(3): p. 793-802.
18. Abujudeh, H.H., et al., *Nephrogenic systemic fibrosis after gadopentetate dimeglumine exposure: case series of 36 patients*. Radiology, 2009. **253**(1): p. 81-9.
19. Mehran, R. and E. Nikolsky, *Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk*. Kidney Int Suppl, 2006(100): p. S11-5.
20. Scialpi, M., et al., *Small renal masses: assessment of lesion characterization and vascularity on dynamic contrast-enhanced MR imaging with fat suppression*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **175**(3): p. 751-7.
21. Paudyal, B., et al., *The role of the ADC value in the characterisation of renal carcinoma by diffusion-weighted MRI*. Br J Radiol, 2010. **83**(988): p. 336-43.

22. Pedrosa, I., D.C. Alsop, and N.M. Rofsky, *Magnetic resonance imaging as a biomarker in renal cell carcinoma*. *Cancer*, 2009. **115**(10 Suppl): p. 2334-45.
23. Schrader, A.J., et al., *Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: current therapeutic options*. *BJU Int*, 2008. **101**(11): p. 1343-5.
24. Choueiri, T.K., et al., *Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(1): p. 127-31.