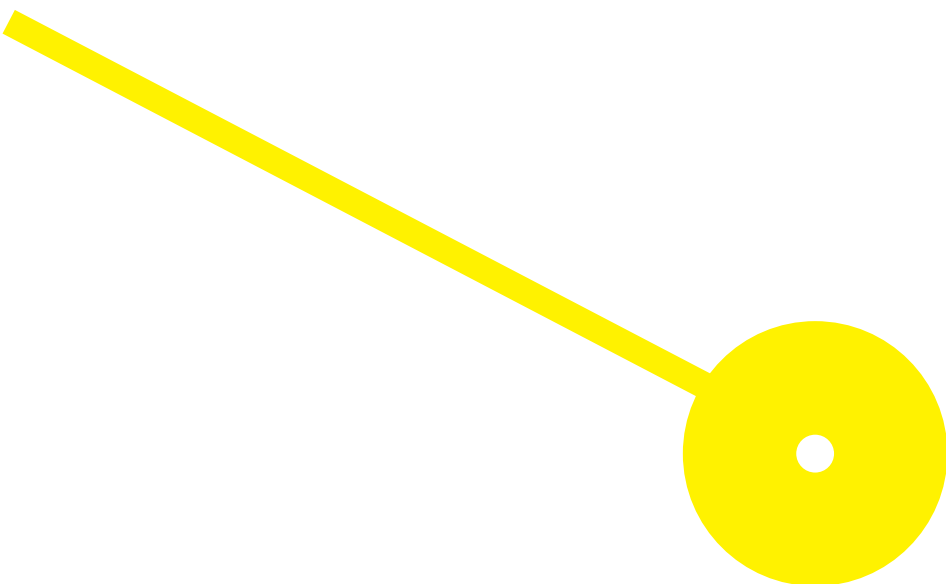




# Papel da DWI na caracterização de lesões hepáticas focais

Miguel Oliveira Soares

09/2024





**ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE**



## **Papel da DWI na caracterização de lesões hepáticas focais**

### **Autor**

Miguel Oliveira Soares

### **Orientadores**

Orientador: Professora Doutora Luísa Nogueira

Professor coordenador / Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Orientador: Mestre José Pereira

Professor Adjunto convidado / Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Supervisor no Centro Hospitalar Universitário de Santo António: Dr. Davide Freitas

Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica / Centro Hospitalar Universitário de Santo António

**Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em **Técnicas Avançadas de Imagem em Radiologia** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.**

## **Agradecimentos**

À Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto, por viabilizar a concretização desta dissertação.

Aos meus orientadores Professora Doutora Luísa Nogueira e Professor José Manuel Pereira pela orientação, críticas, acompanhamento incessante na realização deste estudo, desde o seu esboço à sua concretização.

Ao Professor Davide Freitas pela disponibilidade, orientação, boa disposição e paciência no processo de recolha de dados e análise das imagens para a obtenção dos resultados desta dissertação.

Ao Professor Doutor Nuno Adubeiro, que apesar de não fazer parte da equipa de orientadores, auxiliou de forma incansável no processo de manuseamento dos dados recolhidos.

Ao Diretor do Departamento do Centro Imagiológico de Diagnóstico e Intervenção (CIDI) do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, médico neurorradiologista, Dr. João Xavier e Técnica Diretora Dra. Filomena Oliveira, por terem autorizado o acesso aos dados necessários ao desenvolvimento desta dissertação.

Aos meus colegas de mestrado, pelas amizades criadas, apoio e camaradagem. À Patrícia e ao Zé Miguel pelo alento e espírito de entreajuda.

Um agradecimento especial aos meus pais e à Beatriz pela compreensão, apoio e suporte durante todo o processo.

Um agradecimento especial à tia Lúcia, tio Vitor e primo Rui por todo o apoio e ajuda que deram em todo este processo e período de mestrado.

Um agradecimento aos meus avós que apesar de não estarem entre nós, tudo fizeram para que este momento se tornasse realidade.

## Resumo

**Introdução:** A ressonância magnética é a modalidade mais indicada para caracterizar lesões hepáticas. A imagem ponderada em difusão – DWI, para além da informação qualitativa permite extrair dados quantitativos através do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC), revelando potencialidade para caracterizar lesões hepáticas focais. O objetivo deste trabalho foi avaliar o contributo da DWI no estudo de lesões hepáticas focais com particular enfoque na avaliação dos valores ADC utilizando diferentes metodologias de demarcação de região de interesse (ROI) e avaliar o desempenho diagnóstico dos valores de ADC na diferenciação entre lesões hepáticas malignas e benignas.

**Materiais e Métodos:** Realizou-se um estudo transversal, unicêntrico, com recolha retrospectiva de dados. Foram incluídos na amostra indivíduos que realizaram ressonância magnética abdominal e apresentavam lesões hepáticas focais. O diagnóstico definitivo de lesão maligna foi obtido através do resultado histopatológico e o de lesão benigna por *follow-up* mínimo de dois anos. Foram utilizados dois métodos para a delimitação das ROI nas lesões no mapa ADC: uma ROI fixa, circular com 1 cm<sup>2</sup>, na região com hiposinal marcado; e uma ROI variável que incluiu toda a lesão. No parênquima hepático normal, foram marcadas duas ROI no lobo direito e uma no lobo esquerdo. Para cada ROI, foram extraídos os valores de ADC mínimo, médio e máximo. Foram utilizados testes não paramétricos, para analisar diferenças entre as ROI e valores ADC.

**Resultados:** A amostra incluiu 98 participantes. Entre metodologias de demarcação das ROI existiram diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) nos valores de ADC<sub>min</sub> e ADC<sub>max</sub>, para Quistos; Hiperplasia nodular focal (HNF); Hemangioma (H); Adenoma (A) e Metástases (M). O Carcinoma Hepatocelular (CHC) demonstrou diferenças significativas nos valores de ADC<sub>med</sub> e ADC<sub>max</sub>. Os valores das três métricas de ADC variaram em função do tipo de lesão. No entanto, para o A, CHC e M os valores de ADC revelaram proximidade, independentemente do tipo de ROI. Verificou-se diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre lesões benignas e malignas para as três métricas, independentemente da metodologia da ROI. O desempenho diagnóstico apresentou para a ROI fixa, uma exatidão de 79% para o ADC<sub>med</sub> e ADC<sub>max</sub>, para os valores de *cut-offs* – 0,935 e 1,168 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, respetivamente, sendo superior à ROI variável ( $p < 0,05$ ). O ROI variável apresentou uma exatidão de 77% para o ADC<sub>med</sub> e ADC<sub>max</sub> para os *cut-offs* – 0,988 e 1,253 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, respetivamente.

**Conclusão:** Os valores de ADC permitem diferenciar lesões benignas de malignas. A metodologia utilizada na delimitação da ROI influencia os valores ADC, afetando o desempenho diagnóstico. A metodologia de marcação da ROI fixa revelou um desempenho diagnóstico superior.

**Palavras-chave:** Ressonância Magnética; Imagem ponderada em difusão; lesões hepáticas focais; Coeficiente de Difusão Aparente; Maligno; Benigno.

## Abstract

**Introduction:** Magnetic resonance imaging is the most indicated modality to characterize liver lesions. Diffusion-weighted imaging – DWI, in addition to qualitative information, allows the extraction of quantitative data through the Apparent Diffusion Coefficient (ADC), revealing the potential to characterize focal liver lesions. The objective of this work was to evaluate the contribution of DWI in the study of focal liver lesions with a particular focus on the evaluation of ADC values using different region of interest (ROI) demarcation methodologies and to evaluate the diagnostic performance of ADC values in differentiating between malignant and benign lesions.

**Materials and Methods:** A cross-sectional, single-center study was carried out, with retrospective data collection. Individuals who underwent abdominal MRI and had focal liver lesions were included in the sample. The definitive diagnosis of a malignant lesion was obtained through histopathological results and for benign lesion through a minimum follow-up of two years. Two methods were used to delineate the ROIs in the lesions on the ADC map: a fixed ROI (1 cm<sup>2</sup> circular) in the region with hyposignal and a variable ROI that included the entire lesion. In normal liver parenchyma, two ROIs were marked in the right lobe and one in the left lobe. For each ROI, the minimum, average and maximum ADC values were extracted. Non-parametric tests were used to analyze differences between ROIs and ADC values.

**Results:** The sample included 98 participants. Between ROI demarcation methodologies there were statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) in the ADC<sub>min</sub> and ADC<sub>max</sub> values for Cysts; Focal nodular hyperplasia (FNH); Hemangioma (H); Adenoma (A) and Metastases (M). Hepatocellular Carcinoma (HCC) demonstrated significant differences in ADC<sub>med</sub> and ADC<sub>max</sub> values. The values of the three ADC metrics varied depending on the type of lesion. However, for A, HCC and M the ADC values revealed proximity, regardless of the type of ROI. There were differences ( $p < 0.05$ ) between benign and malignant lesions for the three metrics, independently of the ROI methodology. The diagnostic performance of the fixed ROI presented an accuracy of 79% for ADC<sub>med</sub> and ADC<sub>max</sub>, for the cut-off values –  $0.935 \times 10^{-3}$  and  $1.168 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s, respectively, being superior to the variable ROI ( $p < 0.05$ ). Variable ROI presented an accuracy of 77% for ADC<sub>med</sub> and ADC<sub>max</sub> for the cut-offs –  $0.988 \times 10^{-3}$  and  $1.253 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s, respectively.

**Conclusion:** ADC values allow differentiating benign from malignant lesions. The methodology used in ROI delineation influences the ADC values, affecting diagnostic performance. The fixed ROI marking methodology revealed superior diagnostic performance.

**Keywords:** Magnetic resonance image; Diffusion-weighted imaging; focal liver lesions; Apparent Diffusion Coefficient; Malignant; Benign.

## Índice

Introdução.....	1
Parte I.....	4
1. Fígado .....	5
1.1. Anatomia e Fisiologia hepática .....	5
1.2. Patologia focal hepática .....	7
2. Ressonância Magnética no estudo de lesões hepáticas focais.....	12
2.1. Imagem por RM – considerações técnicas e clínicas.....	12
2.2. Principais indicações clínicas .....	14
2.3. Interpretação da imagem de RM .....	15
3. Imagem ponderada em difusão .....	23
3.1. Princípios físicos.....	23
3.2. Origem da sequência de difusão .....	24
3.3. Sequência de difusão.....	27
3.4. Qualidade de imagem.....	28
3.5. DWI nos tecidos biológicos .....	32
3.6. Avaliação da imagem de difusão.....	33
Parte II .....	39
4. Objetivos.....	40
5. Métodos .....	41
5.1. População em estudo.....	41
5.2. Variáveis em estudo .....	41
5.3. Equipamento e protocolo de aquisição .....	42
5.4. Procedimento do estudo.....	43
5.5. Análise de Imagem .....	44
5.6. Análise estatística.....	47
6. Resultados.....	48
7. Discussão .....	57
8. Conclusão.....	62
Referências Bibliográficas .....	63
Anexos.....	71

## Lista de siglas e abreviaturas

*ACR – American College of Radiology*

*ADC – Apparent diffusion coefficient*

*ADCmax – ADC máximo*

*ADCmed – ADC médio*

*ADCmin – ADC mínimo*

*APHE – Hiperrealce na fase arterial (do inglês, *arterial phase hyperenhancement*)*

*CHC – Carcinoma Hepatocelular*

*cm – Centímetro*

*CNR – Relação Contraste– Ruído (do inglês, *contrast-to-noise ratio*)*

*DCE – Dynamic Contrast Enhancement*

*DWI – Imagem ponderada em difusão (do inglês, *Diffusion Weighted Imaging*)*

*E-THRIVE – Enhanced T1 High Resolution Isotropic Volume Excitation*

*EASL – European Association for the Study of the Liver*

*EPI – Echo-Planar Imaging*

*ETL – Echo Train length*

*FFE – Fast Field Echo*

*FOV – Field of view*

*FSE – Fast Spin Echo*

*GRAPPA – Generalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition*

*GRE – Eco Gradiente (do inglês, *Gradient Echo*)*

*HNF – Hiperplasia Nodular Focal*

*IP – In phase*

*kg – quilograma*

*Li-RADS – Liver Imaging-Reporting and Data System*

*MHz/T – Megahertz por Tesla*

*ml/kg – mililitros por quilograma*

*ml/s – mililitros por segundo*

*mm – milímetros*

*mm<sup>2</sup>/s – Milímetros quadrados por segundo*

*mm<sup>3</sup> – milímetros cúbicos*

*mmol – milimole*

*MPG – Motion Probing Gradient*

*ms – Milissegundos*

*MS – Multi-shot*

*NEX – Number of Excitations*

OP – *Out of phase*

PACS – *Picture Archiving and Communication System*

*PROPELLER- Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction*

RM – Ressonância Magnética

ROI – Região de interesse (do inglês, Region of Interest)

s/mm<sup>2</sup> – Segundos por milímetros quadrados

*SAR- Specific Absorption Rate*

*SENSE- Sensitive Encoding*

SNR – Relação sinal-ruído (do inglês, *signal-to-noise ratio*)

*SPAIR- Spectral Attenuated Inversion Recovery*

*SPIR- Spectral Presaturation with Inversion Recovery*

*SS- Single Shot*

T – *Tesla*

*T1w- Ponderação T1*

*T2w- Ponderação T2*

TC- Tomografia computadorizada

TE – Tempo de eco

TR- Tempo de Recuperação

*TSE- Turbo Spin Eco*

## Índice de Figuras

Figura 1 - Anatomia do Fígado (10).....	5
Figura 2 - Segmentos do fígado (12).....	6
Figura 3 - Segmentos do fígado por RM. a) T1w, axial – GRE-3D fase venosa hepática. b) T1w, axial – GRE-3D fase venosa hepática (36).....	15
Figura 4 - Esquema da sequência de Stejskal e Tanner e a respectiva de leitura de sinal em difusão utilizando uma sequência com a técnica EPI-SS-SE. ....	26
Figura 5 - Representação da difusão das moléculas: (a) Restrição à difusão devido à existência de um tecido com alta celularidade, reduzindo o espaço extracelular e integridade das membranas celulares que atuam como uma barreira; (b) tecido com baixa celularidade e com um aumento do espaço extracelular, permitindo maior difusibilidade entre o espaço intracelular e extracelular. ....	33
Figura 6 - Avaliação qualitativa de imagens de DWI. A aplicação da ponderação de difusão resulta na anulação do sinal proveniente da vasculatura intra-hepática (setas pequenas). Com o aumento do valor b, o contorno do tumor (setas maiores) demonstra preservação relativa da intensidade do sinal em comparação com o centro necrótico (asterisco). ....	34
Figura 7 - Diagrama simplificado do cálculo de ADC de imagens adquiridas em DWI com vários valores de b. Para cada ROI adquirida na mesma posição anatômica com valores de b. ....	36
Figura 8 - Representação da sobreposição de cortes entre sequências. a) Imagem T2w; b) imagem DWI com $b=1000 \text{ s/mm}^2$ .....	45
Figura 9 - Representação das duas metodologias de medição das lesões no mapa ADC. a) Medição com ROI fixa no interior da lesão; b) Medição com ROI variável.....	45
Figura 10 - Representação do processo de medição do parênquima hepático com as três ROI. ....	46
Figura 11 - Diagrama de caixa relativo à distribuição dos valores de ADCmin, ADCmed e ADCmax para ROI fixa, para o tecido normal e cada tipo de lesão.....	49
Figura 12 - Diagrama de caixa relativo à distribuição dos valores de ADCmin, ADCmed e ADCmax para ROI variável, para o tecido normal e cada tipo de lesão.....	49

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Resumo das características de sinal das lesões hepáticas focais nas principais técnicas de imagem de RM .....	20
Tabela 2 - Mecanismo de atribuição de LI-RADS .....	22
Tabela 3 - Resumo da variação do padrão de sinal nas imagens de difusão, mapa ADC e respetiva interpretação diagnóstica .....	38
Tabela 4 - Protocolo de rotina para estudo hepático no CHUdSA .....	42
Tabela 5 - Protocolo de DWI utilizada no estudo hepático no CHUdSA .....	43
Tabela 6 - Características dos participantes .....	48
Tabela 7 - Comparação dos valores do ADC nas várias lesões hepáticas focais para os dois métodos de medição para as respetivas métricas .....	51
Tabela 8 - Comparação das diferenças de valores ADC entre lesões e métodos de medição .....	53
Tabela 9 - Comparação dos valores médios e desvios padrão, das diferentes métricas para tecido normal versus lesão benigna, tecido normal versus lesão maligna e entre lesão benigna versus maligna entre metodologias de marcação das ROI .....	55
Tabela 10 - Desempenho diagnóstico das métricas de ADC na distinção entre lesão benigna e maligna para as duas metodologias de medição .....	56

## Introdução

O fígado é um órgão responsável por inúmeros processos fisiológicos fulcrais para o bom funcionamento do organismo, sendo importante que este se apresente em condições normais, para conseguir desempenhar as funções metabólicas.

É um órgão complexo, no qual podem existir diversas patologias associadas, nomeadamente lesões focais, podendo estas ser benignas ou malignas (1).

O estudo e caracterização de lesões hepáticas focais é por vezes desafiante em radiologia. Geralmente, os achados imagiológicos são analisados em conjunto com as evidências clínicas e analíticas, evitando, muitas vezes, o recurso à biopsia. No entanto, em casos duvidosos ou complexos, a decisão sobre a melhor forma de proceder pode ser difícil de tomar (1,2). A diferenciação entre lesão hepática benigna *versus* maligna é muito importante para a definição do prognóstico do paciente e decisão terapêutica.

As lesões benignas mais frequentes são os quistos, hemangiomas, hiperplasias nodulares focais, adenomas, entre outras. As lesões malignas mais frequentes são o carcinoma hepatocelular (CHC), metástases e o colangiocarcinoma (2).

Com a evolução tecnológica a nível de imagem médica, existe uma diversidade de modalidades que permitem estudar o fígado. A modalidade de eleição é a ressonância magnética (RM), uma vez que apresenta melhor capacidade para caracterizar lesões hepáticas devido à sua elevada sensibilidade, resolução temporal e resolução de contraste (2).

Existe um conjunto de recomendações que devem ser observadas na RM convencional para o estudo hepático, nomeadamente a intensidade de campo magnético, que deverá ser de 1,5 *Tesla* ou 3 *Tesla*, sendo este último preferível devido à melhor qualidade de imagem. As principais ponderações são baseadas em T1 e T2 sem contraste e as técnicas de imagem para a aquisição com contraste. As técnicas de imagem mais específicas que se consideram complementares, variam consoante a instituição, fabricante, cooperação do doente e do próprio objetivo do exame (3).

A técnica de difusão (DWI, do inglês, *diffusion weighted imaging*), é utilizada como uma ferramenta complementar de diagnóstico que permite detetar alterações correspondentes a lesão hepática focal. Esta técnica é baseada na medição do movimento Browniano aleatório das moléculas de água em um voxel localizado no tecido. A DWI para além da informação qualitativa permite extrair informação quantitativa através do coeficiente de difusão aparente (ADC, do inglês, *apparent diffusion coefficient*) (3,4). Este parâmetro, é uma medida da magnitude da difusão das moléculas de água, cujos valores obtidos são calculados autonomamente pelo *software* obtendo-se um mapa paramétrico, resultante do somatório das imagens de difusão adquiridas com diferentes valores de b, que reflete o grau de difusão das moléculas de água dos diferentes tecidos. Utilizando uma estação de processamento de imagem dedicada, os valores da magnitude da difusão numa determinada região são obtidos desenhando regiões de interesse (ROI, do inglês, *region of interest*) no mapa ADC (5). Estes valores são, normalmente, expressos em  $\text{mm}^2/\text{s}$  dependendo do *software*. Atualmente, não existe unanimidade no que respeita ao estabelecimento de um

valor de referência da difusão para cada tipo de tecido normal, na população adulta. No entanto, é utilizado um intervalo de valores ADC padrão estabelecidos para tecido normal que são, geralmente, reconhecidos como indicadores de restrição do movimento das moléculas de água quando o valor se encontra inferiormente ao intervalo. Estes intervalos de valores são específicos para cada órgão e patologia (6).

As quantificações do ADC são clinicamente úteis e versáteis pois apresentam uma série de potencialidades, nomeadamente, na previsão de malignidade das lesões, deteção de lesão, estadiamento, avaliação da agressividade do tumor, orientação de biopsias e até mesmo a avaliação da resposta ao tratamento. Em relação à previsão de malignidade, em muitos casos, os valores de ADC são significativamente menores para as lesões malignas do que para lesões benignas, como resultado da restrição do movimento das moléculas de água associada à alta celularidade das lesões malignas, em sequência da proliferação excessiva das células e resistência à morte celular (4,8). Assim, a capacidade de deteção de lesões nas imagens de DWI e a quantificação do ADC gerou um enorme interesse no ambiente clínico, dado o potencial da DWI diferenciar lesões focais hepáticas malignas de benignas e, ainda, pelo facto de a sua utilização na prática clínica diminuir a necessidade de administração de produto de contraste, fornecendo assim uma nova opção quando o produto de contraste é contra-indicado para o doente (7,8).

Na literatura diferentes autores consideram que a DWI e o valor de ADC não são ferramentas confiáveis na distinção entre lesões malignas e benignas, dado existir sobreposição nos valores de ADC entre lesões benignas focais e lesões malignas, o que não permite diferenciação relativa à natureza das lesões (7,8,9). A celularidade dessas lesões poderá restringir o movimento das moléculas de água em graus semelhantes, resultando numa considerável sobreposição na imagem de DWI e nos valores de ADC. Lesões benignas hepáticas sólidas, tais como, a hiperplasia nodular focal, adenoma hepático e hemangioma, podem demonstrar valores de ADC semelhantes a lesões hepáticas malignas limitando o grau de confiabilidade na discriminação de lesões (8,9). Outro fator, que justifica a baixa confiabilidade, relaciona-se com a possível variabilidade nas medições do mapa ADC que pequenas alterações na localização da ROI podem introduzir, afetando o desempenho diagnóstico (9).

A realização deste trabalho surge enquadrada com estas divergências encontradas na literatura e tem como objetivo geral avaliar o papel da DWI no estudo de lesões hepáticas focais.

Estabeleceram-se como objetivos específicos: avaliar o comportamento dos valores ADC em função de diferentes metodologias de demarcação das ROI e avaliar o desempenho diagnóstico dos valores de ADC na diferenciação entre lesões hepáticas malignas e benignas.

Esta investigação surge no âmbito do Mestrado em Técnicas Avançadas de Imagem em Radiologia, da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto, e denomina-se o "Papel da DWI na caracterização de lesões hepáticas focais".

Estruturalmente, o trabalho divide-se em duas partes. A primeira apresenta o enquadramento teórico, dividido em três capítulos, num contexto de revisão bibliográfica. No primeiro capítulo é abordada a anatomia hepática, a patologia focal hepática e a caracterização das principais lesões hepáticas focais. No segundo capítulo é descrita a importância da RM e da imagem ponderada em difusão aplicada ao estudo das

lesões hepáticas focais, realizando-se a caracterização das lesões por imagem de RM e uma revisão sobre o estado da arte da aplicação da DWI no estudo de lesões hepáticas focais a nível de deteção e diferenciação; o terceiro capítulo aborda conteúdos relativos aos princípios físicos de imagem ponderada em difusão e a sua tradução imagiológica no contexto deste trabalho.

Na segunda parte é descrito o trabalho empírico, com os objetivos do estudo (capítulo 4), metodologia utilizada (capítulo 5), resultados obtidos na investigação (capítulo 6) e a respetiva discussão, onde os resultados obtidos são correlacionados com trabalhos efetuados por outros investigadores. Por fim, é apresentada uma conclusão final do trabalho onde são realçadas as principais descobertas e são efetuadas sugestões para a produção de trabalhos futuros, sobre a utilização da DWI na caracterização de lesões hepáticas focais.

# Parte I

# 1. Fígado

## 1.1. Anatomia e Fisiologia hepática

O fígado é o maior órgão interno do corpo humano, localizando-se no quadrante superior direito do abdômen (10). É constituído por dois lobos principais, o esquerdo e o direito e, por dois lobos menores, o quadrado e o caudado (10).

Este órgão é provido por diversos vasos, canais e nervos que convergem para o hilo hepático. O hilo revela ser uma área muito complexa, pois é a esse nível que a artéria hepática, a veia porta e um pequeno plexo nervoso penetram o fígado. É, ainda, através desta zona que os vasos linfáticos e os dois canais hepáticos (dos lobos direito e esquerdo) que transportam a bÍlis deixam o fígado (10,12).

A nível de aporte vascular, o sangue que entra no fígado tem duas origens distintas: a artéria hepática e a veia porta hepática. O termo portal reflete a finalidade deste vaso, a veia porta hepática conecta duas redes capilares, recebendo sangue dos órgãos digestivos e entregando-o a estruturas semelhantes aos capilares do fígado, denominadas de sinusóides. O sangue portal é abundante em substâncias absorvidas pelo trato gastrointestinal que necessitam ser filtradas antes de reentrarem na circulação sistémica. Além disso, a necessidade de oxigenação das células do fígado é suprida pela artéria hepática, ramo direto da aorta abdominal. Após ser processado pelo fígado, o sangue converge para a veia hepática que o direciona para a veia cava inferior, onde entrará novamente no coração (10, 11).

A vesícula biliar é um pequeno “saco” que armazena a bÍlis e está localizada na face inferior do fígado (10).

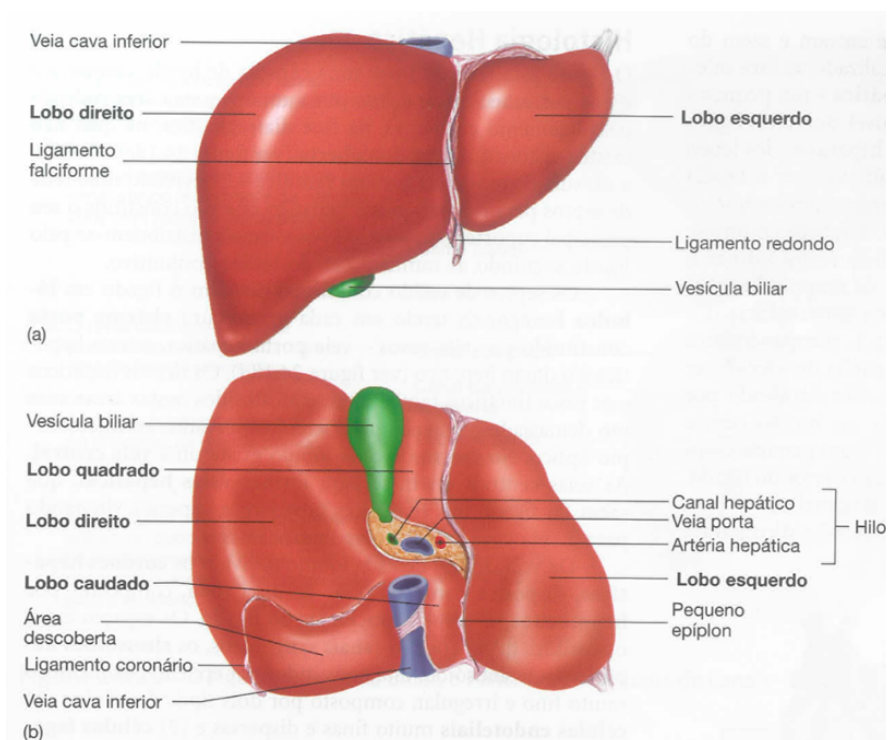
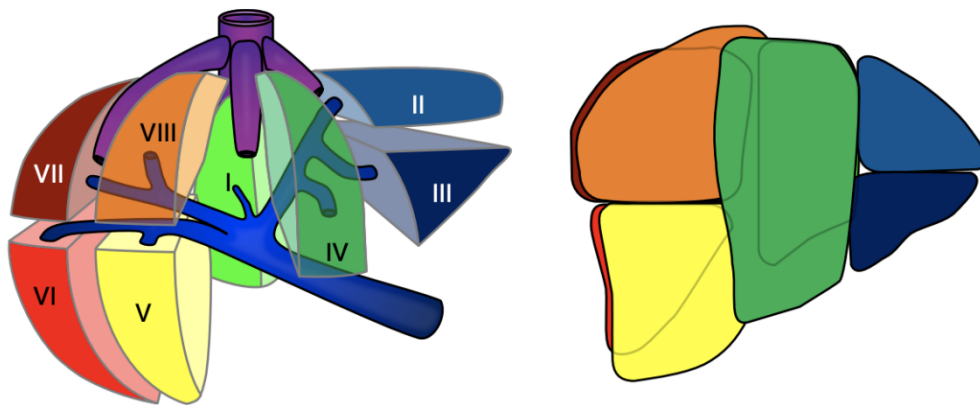


Figura 1- Anatomia do Fígado. a) vista anterior b) face visceral (10).

Foi realizada uma divisão do fígado em oito segmentos, pelo cirurgião e anatomista *Claude Couinaud*, com o objetivo de facilitar a localização e caracterização de lesões na área de imagem médica. Os segmentos são separados por um plano transversal imaginário que passa pela bifurcação da veia porta. Cada segmento é independente e possui fluxo vascular e drenagem biliar individual. Os segmentos são identificados por números, sendo a numeração no sentido anti-horário a partir do Segmento I (lobo caudado). Os segmentos II a IV pertencem ao lobo esquerdo e os segmentos V a VIII pertencem ao lobo direito (11,12).



*Figura 2- Segmentos do fígado (12).*

A denominação de cada segmento varia consoante a sua localização (*Cf.* Figura 2) sendo respectivamente, I - lobo caudado; II - segmento superior lateral esquerdo; III - segmento inferior lateral esquerdo; IVa - segmento superior medial esquerdo; IVb - segmento inferior medial esquerdo; V - segmento ântero-inferior direito. VI - segmento pósteroinferior direito; VII - segmento pósterosuperior direito e VIII - segmento ânterosuperior direito.

O fígado é revestido por tecido conjuntivo, que forma uma cápsula, e por peritôneu visceral, excetuando uma região em torno do ligamento coronário, denominada de área descoberta (*Cf.* Figura 1 - (b)). Na região hilar, a cápsula de tecido conjuntivo ramifica-se, dirigindo uma rede de septos para o parênquima hepático que vão constituir a sua forma principal de suporte. Os inúmeros vasos, nervos e canais apresentam uma distribuição/organização pelo fígado seguindo essas ramificações do tecido conjuntivo (10).

As células funcionais do fígado são os hepatócitos que têm seis funções principais: síntese de biliar, desintoxicação, biotransformação, armazenamento, síntese dos componentes sanguíneos e fagocitose (10).

Desta forma, o fígado é um órgão que desempenha inúmeras funções complexas, nomeadamente digestivas, excretoras, armazenamento, metabolização de nutrientes, síntese de moléculas e processos de purificação de químicos nocivos ao organismo (10).

## **1.2. Patologia focal hepática**

A crescente disponibilidade, evolução e utilização intensiva dos meios complementares de diagnóstico imagiológicos potenciou, naturalmente, um aumento na deteção de lesões hepáticas focais. O diagnóstico deste tipo de lesão pode ocorrer por mero acaso, em indivíduos assintomáticos e saudáveis ou quando associadas a doença hepática crónica ou patologia neoplásica (13).

Apesar de existirem várias modalidades de imagem que permitem estudar o fígado, a de eleição é a RM, visto que a sua elevada sensibilidade, resolução temporal e resolução de contraste lhe conferem uma capacidade aprimorada de caracterizar o tecido hepático (tecido mole), nomeadamente as lesões hepáticas (2).

O diagnóstico diferencial entre as patologias na origem da lesão hepática focal continua a ser desafiante na medida em que existe uma grande variedade de patologias, benignas e malignas, a ter em consideração (11).

As lesões hepáticas focais benignas podem ser quistos, hemangioma, hiperplasia nodular focal (HNF) e adenoma (2), ao passo que as lesões hepáticas focais malignas podem ser carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma e metástases (2). No processo de diagnóstico diferencial destas lesões os exames de imagem desempenham um papel preponderante, excluindo, por vezes, a biopsia do algoritmo diagnóstico. No entanto, nos casos duvidosos, principalmente quando há suspeita de malignidade, a biopsia torna-se imperativa para a obtenção de um diagnóstico correto (13). A definição do diagnóstico final é realizada considerando o exame clínico, resultados dos meios complementares diagnósticos incluindo a RM e nos casos mais complexos do resultado histológico (13).

### **1.2.1. Caracterização de lesões hepáticas focais**

#### **Quisto hepático**

Os quistos hepáticos representam a lesão hepática focal benigna mais frequente com uma prevalência estimada entre 2,5 e 18% (13). Os tipos mais frequentes são os quistos hepáticos simples, quistos hidáticos e os cistoadenomas hepáticos (14). Os quistos não infecciosos são mais prevalentes no sexo feminino e tem tendência a aumentar com a idade (13).

Os quistos simples podem ser solitários ou múltiplos, quando associados a doença hepática poliquística, e afetam cerca de 2,5% da população (14). Apesar de comuns, a sua etiologia ainda não está totalmente esclarecida, suspeitando-se que possam resultar da exclusão de porções dos ductos hepatobiliares hiperplásicos que deixam de comunicar com o sistema ductal. Quando inferiores a 1 cm, são geralmente assintomáticos, mas podem atingir até cerca de 30 cm associando-se a sintomas como dor abdominal ou saciedade precoce. A sua deteção imagiológica é normalmente acidental aquando da realização de estudos abdominais. Não existe evidência de que os quistos hepáticos simples apresentem risco de degeneração maligna, pelo que a abordagem terapêutica, geralmente, é conservadora (15).

Os cistoadenomas hepáticos constituem 1-5% de todos os quistos hepáticos e apresentam geralmente dimensões superiores a 4 cm. Dividem-se no tipo seroso e mucionoso, sendo este último o mais comum. A localização de eleição é intra-hepática, localizando-se os restantes nas vias biliares extra-hepáticas. São consideradas lesões antecessoras de cistoadenocarcinomas, no entanto, ainda não se identificaram características lesionais exclusivas e preditoras de tal evolução. Ainda assim, está recomendada a sua excisão cirúrgica (16).

Os quistos hidáticos ocorrem como consequência da infeção por *Echinococcus granulosus*. Esta lesão é mais comum na sua região geográfica endémica que inclui a América do Sul, Médio Oriente e o Mediterrâneo oriental (17). Estas lesões, por se tratarem de processos infecciosos, estão sob grande tensão pelo que rompem facilmente. Nos casos com grandes dimensões podem originar uma resposta inflamatória grave. Em oposição, nos casos com dimensão reduzida, podem revelar-se assintomáticos (18).

## **Hemangioma**

Os hemangiomas são considerados um dos tipos de lesão hepática focal benigna mais frequente, com uma prevalência estimada de 5% na população em geral (19). Ocorrem em qualquer faixa etária, verificando-se um predomínio em doentes do sexo feminino entre os 30 e 50 anos. Embora predominantemente assintomático, pode ocorrer dor abdominal e trombocitopenia quando apresenta dimensão superior a 10 cm (14). Embora a sua etiologia não seja totalmente conhecida, pressupõe-se que resulta do processo de malformação vascular, previamente existente, com um padrão de crescimento secundário à ectasia, culminando numa lesão com múltiplos canais vasculares revestidos por células endoteliais (20). Na maioria dos doentes a abordagem terapêutica é conservadora, sem necessidade de *follow-up* prolongado. Aquando da presença de sintomatologia, a ressecção cirúrgica, enucleação da lesão, ablação percutânea com radiofrequência são opções que devem ser adaptadas consoante as condições do doente (21).

## **Hiperplasia nodular Focal**

A HNF é considerada uma lesão benigna relativamente comum, com uma prevalência estimada entre 0,4% a 3%, com um predomínio no sexo feminino (22).

A fisiopatologia destas lesões ainda é alvo de estudo, no entanto, atualmente não é definida como uma verdadeira neoplasia, mas sim uma reação hiperplásica do hepatócito proveniente de uma malformação vascular hepática (congénita ou adquirida) acompanhada de alterações na perfusão (22).

O diagnóstico, normalmente, é acidental, porém em alguns casos podem revelar sintomatologia. Ao estudar este tipo de lesão o princípio fundamental consiste em diferenciá-la de outras lesões hepáticas hipervasculares (adenoma, metástases hipervasculares ou carcinoma hepatocelular) (13).

A abordagem terapêutica mais comum é do tipo conservador dispensando *follow-up*. Excetuando os casos em que a lesão apresenta um crescimento progressivo, dimensões superiores a 10 cm ou associada a efeitos compressivos, em que a resseção cirúrgica poderá ser a terapêutica mais indicada (22).

### **Adenoma Hepatocelular**

O adenoma hepatocelular é uma lesão incomum, com uma prevalência cerca de dez vezes inferior à da HNF. Similarmente ao HNF é mais prevalente em mulheres jovens, com idade compreendidas entre os 35 e os 40 anos (13, 22).

Opostamente, quando equiparado às outras lesões hepáticas benignas, existe associação relativa à utilização consistente de contraceptivos orais ou outras hormonas esteroides e o seu aparecimento (22). O adenoma hepatocelular está frequentemente associado ao aparecimento de complicações hemorrágicas e apresenta potencial de transformação para malignidade, devido ao suprimento vascular limitado à superfície da lesão. No entanto, através da sua análise histológica conhecem-se quatro subtipos de adenomas, variando as complicações descritas entre eles. Esses subtipos são: adenoma inflamatório; adenoma associado a inativação de HNF-1 $\alpha$ ; adenoma associado a ativação de  $\beta$ -catenina, subtipo mais prejudicial pelo facto de apresentar maior propensão hemorrágica e de evoluir para lesão maligna; e adenoma não classificado (22). De forma a simplificar o estudo destes quatro subtipos, a *European Association for the Study of the Liver* (EASL), em 2016, publicou *guidelines* com o objetivo de reforçar o papel da RM no diagnóstico de adenomas hepatocelulares (22). Através da utilização deste mecanismo facilitador, a RM apresenta uma especificidade superior a 90% na identificação correta de adenomas associados a inativação de HNF-1 $\alpha$  e adenomas inflamatórios. No entanto, estes resultados apesar de animadores, não são suficientes visto que ainda está presente a dificuldade na identificação imagiológica de outros subtipos de adenomas e na distinção entre verdadeiros adenomas hepatocelulares e lesões malignas (22).

A nível terapêutico, esta lesão apresenta um carácter mais agressivo, comparativamente às mencionadas anteriormente, devido à propensão hemorrágica e degeneração maligna. Quando a dimensão é superior a 5 cm a resseção cirúrgica é mais indicada, existindo, contudo, terapêuticas menos invasivas, tal como a ablação percutânea, procedimento este bastante realizado. Por sua vez, adenomas com dimensões mais reduzidas podem ser abordados de forma conservadora, desde que assegurado um *follow-up* continuado durante pelo menos 2 anos. Independentemente da sua dimensão, perante a identificação de um adenoma num indivíduo do sexo masculino a cirurgia revela ser o melhor curso de ação, em virtude do elevado potencial de malignidade (13, 21).

## **Carcinoma Hepatocelular**

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a quinta patologia mais comum e a segunda causa de morte relacionada com o cancro no mundo (13, 18). Corresponde à neoplasia hepática primária mais frequente e a sua prevalência está a aumentar (18). É a causa mais comum de morte em doentes com cirrose (18). A incidência varia geograficamente, dependendo da prevalência das principais causas, nomeadamente, doença hepática crónica devido a hepatite viral crónica (hepatite B e C) ou outra doença hepática crónica (doença hepática gordurosa, álcool, hemocromatose). Ocorre com mais frequência em indivíduos mais velhos do que em jovens e afeta mais os homens do que as mulheres, numa proporção de 2:1 a 4:1 (18).

O CHC é um tumor maligno dos hepatócitos. As características citológicas dependem da diferenciação dos hepatócitos, sendo este o fator que define a diferenciação do CHC. O padrão estrutural trabecular é o mais comum. Outros padrões incluem pseudoacinar, compacto e sarcomatóide. Pode-se apresentar como lesão solitária, multifocal ou difusamente infiltrativa (23).

Em doentes cirróticos, o diagnóstico é realizado exclusivamente com base em achados imagiológicos devido à reestruturação vascular característica que ocorre na carcinogénese hepática e a alta probabilidade pré-teste de CHC nestes doentes (24). Por outro lado, no fígado não cirrótico, a especificidade dos exames de imagem é inferior na medida em que existem diagnósticos alternativos mais eficientes, nomeadamente a elaboração de estudo anatomopatológico (13, 24).

Os doentes de alto risco para CHC são normalmente monitorizados através de exames de imagem e estudo dos marcadores tumorais, nomeadamente a  $\alpha$ -fetoproteína (24). Devido à particularidade que este tipo de lesão apresenta, quanto ao seu aspeto imagiológico heterogéneo, o processo de identificação de um novo foco ou de uma lesão em expansão (superior a 1 cm) deve incitar a realização de um exame de imagem contrastado (25). Outras motivações que incentivam a realização de novos exames de imagem são a identificação de alterações dos níveis séricos de  $\alpha$ -fetoproteína e a própria suspeita clínica (13, 24).

Esta lesão, geralmente, está associada a um prognóstico menos favorável, com uma taxa de sobrevivência de 15% a 5 anos, no entanto, em estadios precoces há a possibilidade de intervir de forma eficiente mediante o procedimento de resseção local, ablação percutânea ou transplante (13).

## **Colangiocarcinoma**

Esta patologia apresenta uma taxa de incidência e mortalidade que tem vindo a aumentar, sendo considerada a segunda patologia maligna mais comum a nível hepático, afetando predominantemente o sexo masculino (13,18). O prognóstico associado a esta neoplasia é pouco favorável, apresentando uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 10% (26). Apesar de não apresentar uma etiologia definida, é conhecido que está relacionado com os processos infecciosos e inflamatórios crónicos, no epitélio da vesícula (13,18). No entanto, sabe-se que estão associados alguns fatores de risco, nomeadamente a cirrose, tabagismo, álcool, infeções parasitárias, colangite esclerosante primária, doença de *Caroli*, cistoadenomas biliares (18).

O estabelecimento de diagnóstico de colangiocarcinoma é uma tarefa com elevado grau de dificuldade tanto para o radiologista como para o patologista. Isto porque o colangiocarcinoma apresenta uma elevada variedade morfológica e histológica. Pode ser uma lesão constrictiva ou em expansão, dependendo do tipo de estroma fibroso ou glandular. Pode estar localizado em qualquer secção dos ductos biliares intra-hepáticos ou do ducto biliar comum (extra-hepático). No entanto, apesar da elevada dificuldade no estudo desta patologia, é importante localizar adequadamente a lesão, devido à ambiguidade morfológica e histológica, para que a terapêutica seja o mais eficiente possível (18). As terapêuticas mais utilizadas consistem na excisão cirúrgica ou transplante de fígado após quimiorradioterapia neoadjuvante, embora esta última, seja preferível por apresentar uma menor taxa de recorrência (13).

## **Metástases**

As metástases hepáticas são muito comuns, sendo, inclusive, mais frequentes que os tumores hepáticos primários. O fígado é considerado um hospedeiro preferencial para as células tumorais, devido à sua composição celular, arquitetura única e diversificada (27).

De uma forma lógica, as neoplasias dos órgãos cujo sistema venoso drena para o sistema porta têm mais condições de originar metástases hepáticas. Assim, as neoplasias que mais comumente se associam a metástases hepáticas são as neoplasias colorretais, da mama, do pâncreas, pulmão e tumores neuroendócrinos (13, 28).

As manifestações clínicas variam desde o estado assintomático até à falência hepática aguda, sendo estas diretamente dependentes do número e do volume de metástases. Aquando da presença de sintomatologia, pode surgir dor abdominal, icterícia ou sintomatologia não específica (por exemplo, febre, perda de apetite) (13). Analiticamente, o quadro de colestase está regularmente associado, sendo menos frequente o de bilirrubina. Para o caso de tumores do trato gastrointestinal é frequente a verificação de uma elevação discreta do nível da  $\alpha$ -fetoproteína (29).

A análise imagiológica tem um papel importante no diagnóstico das metástases hepáticas, variando o aspeto imagiológico em função do tumor primitivo. A hipervascularidade e a hipovascularidade são um fator importante a determinar na metástase, dada a possível sobreposição que pode ocorrer com o CHC, nomeadamente quando o estado de cirrose é desconhecido (2).

Atualmente, é consensual que doentes com carcinomas primários conhecidos e metastização hepática apresentam um pior prognóstico, no entanto, é expectável que com o aparecimento de novas modalidades terapêuticas possa haver uma alteração desta realidade (13).

## Capítulo II

### 2. Ressonância Magnética no estudo de lesões hepáticas focais

Neste capítulo são apresentadas as principais considerações técnicas sobre a aplicação da RM no estudo abdominal hepático, sequências e protocolo de aquisição a utilizar. É também abordado a anatomia imagiológica hepática, principais indicações clínicas para a realização e avaliação das diferentes lesões hepáticas focais por RM.

#### 2.1. Imagem por RM – considerações técnicas e clínicas

Atualmente, um protocolo de RM convencional para o estudo hepático inclui as sequências convencionais, que fornecem as imagens ponderadas em T1w e T2w, sendo utilizadas para obter informação morfológica. As sequências avançadas, nomeadamente a DWI, a *dynamic contrast enhancement* (DCE), as sequências *in-phase* (IP) / *out-of-phase* (OP) e sequência de quantificação de gordura (PDDF) permitem obter informações funcionais. A combinação destes dois tipos de informação, morfológica e funcional, permite aumentar o leque de patologias que se pode estudar, bem como, aumentar o nível de confiança na atribuição do diagnóstico (30).

As técnicas avançadas que são aplicadas ao estudo hepático têm estado em constante investigação, devido à incessante evolução tecnológica que se tem verificado na área da RM, desencadeando constantes melhorias a nível técnico para posterior implementação no ambiente clínico.

Segundo as orientações atuais, um protocolo de RM dirigido ao estudo hepático deve permitir estudar o fígado no plano axial, sendo obtidas imagens no plano coronal conforme necessário para melhor visualização da cúpula hepática, da vasculatura, dos ductos biliares e para facilitar planeamento intervencionista/cirúrgico (30).

Aspetos relacionados com a intensidade de campo magnético, o tipo de antena a utilizar e parâmetros associados às sequências, afetam naturalmente a qualidade do estudo (31).

Embora o estudo hepático possa ser realizado em equipamento de 1,5T ou 3T, a principal vantagem de utilizar um equipamento de 3T reside no aumento da relação sinal-ruído (SNR, do inglês, *signal-to-noise ratio*), podendo ser utilizado para aumentar a resolução espacial e a resolução temporal. No entanto, em equipamentos de 3T, os artefactos de suscetibilidade magnética e heterogeneidade de sinal são mais intensos, comparativamente a equipamentos de campo magnético mais baixo (31).

Embora os equipamentos de 1,5T e 3T apresentem as respetivas limitações, estas são minimizáveis e superáveis. Há vários fatores que afetam a qualidade de imagem para além do campo magnético. Equipamentos de campo magnético de 1,5T e 3T permitem obter exames de diagnóstico adequados e confiáveis, quando os parâmetros de aquisição são otimizados, as sequências mais indicadas são utilizadas e a tecnologia apropriada está disponível no equipamento e é corretamente utilizada (32). Desta forma, é recomendado em pacientes normais a utilização de equipamentos de 3T para se obter

melhor desempenho no estudo abdominal, mais especificamente para o fígado, pois permite maximizar a detecção e estudo de lesões hepáticas. Em pacientes obesos, com ascite ou cirrose, a RM de 1,5T pode ser considerada, dado que o campo de 3T provoca efeitos de onda estacionária aumentando os artefactos dielétricos (31,32).

A nível de antena, é recomendado antena de superfície *phased-array*, a menos que seja contraindicado pela estrutura corporal do paciente ou pela indicação do exame. O *field of view* (FOV) deve ser selecionado de modo a incluir todo o fígado sem introduzir artefactos indesejáveis (30).

O protocolo da RM abdominal para estudo hepático pode variar em função do objetivo do exame (exemplos: detecção, *follow-up*, avaliar resposta à terapêutica) e da instituição. No entanto, existem sequências e parâmetros que são referidos como essenciais, consideradas pela *American College of Radiology* (ACR), na revisão 27 (revista em 2020) (30,33). As principais ponderações, sequências e parâmetros técnicos recomendados são:

- Imagens ponderadas em T2w devem ser adquiridas no plano axial e coronal, incluindo todo o fígado, utilizando sequências de aquisição rápida (exemplo: *Fast spin echo-FSE*). Pode ser utilizada técnica de apneia ou não. Quando não é utilizada deve-se usar mecanismo de redução de artefacto de movimento (exemplos: *Number of Excitations - NEX, triggering*). O FOV deverá englobar todo o fígado. A supressão de gordura é útil para avaliar a presença de líquidos, inflamação e para melhorar a gama dinâmica de contraste da imagem (30, 33).
- Imagens ponderadas em T1w com gradiente de desvio químico IP/ OP, no plano axial as quais devem ser obtidas antes da administração de contraste. O TE fora de fase é mais curto que o TE em fase. Valores de TE para as imagens IP e OP em 3T, são aproximadamente metade dos utilizados em 1,5T (30,33).
- DWI: Plano axial; sequências *Echo-Planar-Imaging- EPI (Single Shot- SS)*; espessura de corte idêntica ao T2w; pode ser usada apneia, respiração livre ou técnicas de controlo de respiração; utilização de pelo menos dois valores de b; valor de b mínimo entre 20-50 s/mm<sup>2</sup> e valor de b máximo entre 400-1000 s/mm<sup>2</sup>. O Mapa ADC deve ser calculado para auxiliar na detecção e caracterização de lesões hepáticas (30,33).
- DCE: plano axial; utilização de técnicas de supressão de gordura; sequências T1w- *Echo Gradient - GRE 2D* ou 3D (preferencial); Espessura de corte e FOV idêntico ao T2w; aquisição antes da injeção de contraste, na fase arterial hepática tardia (tempo de *delay* definido consoante a técnica de *Test Bolus* ou *Bolus Tracking*), fase portal (45 a 75 segundos pós injeção de contraste) e fases tardias de 2 a 5 minutos pós injeção. Para

casos específicos (exemplo: caracterização de doença maligna) é realizada a fase hepatobiliar nos 45 minutos a 3 horas após injeção para contraste genérico (Gadobenato de dimeglumina) ou 20 minutos após injeção no caso de contraste hepatoespecífico (Gadoxetato dissódico). Para as quantidades de contraste, é recomendado uma dose de 0,025 mmol/kg para o contraste hepatoespecífico e para o não específico de 0,1 mmol/kg (30, 33, 34).

## 2.2. Principais indicações clínicas

A RM hepática é utilizada para o estudo de diversas patologias, desde doenças crônicas até às lesões nodulares. É considerada uma modalidade ideal para estudar grande parte das patologias hepáticas por apresentar uma elevada sensibilidade e elevada resolução temporal e de contraste (2,33,34,35). No entanto, as modalidades de ultrassom e tomografia computadorizada (TC) são normalmente os exames de primeira linha por estarem mais disponíveis e apresentarem menor custo (2).

Apesar da RM não ser considerada exame de primeira linha para estudo hepático, esta é utilizada principalmente para estudo de lesões hepáticas focais e doença difusa do fígado, sendo também utilizada noutras indicações clínicas (30,37,39,41), nomeadamente:

- Detecção e caracterização de lesões hepáticas focais;
- Avaliação da patência vascular;
- Avaliação e quantificação de ferro, gordura e fibrose;
- Cirrose e vigilância de CHC;
- Esclarecimento de achados dúbios de outros exames (modalidades de imagem ou exames laboratoriais);
- Estadiamento;
- Avaliação de infeções;
- Avaliação de potenciais transplantes, resseções e complicações pós-cirúrgicas;
- Avaliação da resposta à terapêutica;
- Anomalias congénitas conhecidas ou suspeitas;
- Planeamento terapêutico.

Apesar das diversas indicações clínicas da RM hepática, a mais frequente é no estabelecimento de um diagnóstico de CHC em pacientes cirróticos. A TC e a RM podem ser utilizadas, individualmente ou em conjunto, para interpretar os achados visíveis nas lesões suspeitas que utilizando algoritmos de diagnóstico por imagem, através *do Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS), permite realizar o diagnóstico de CHC (41).

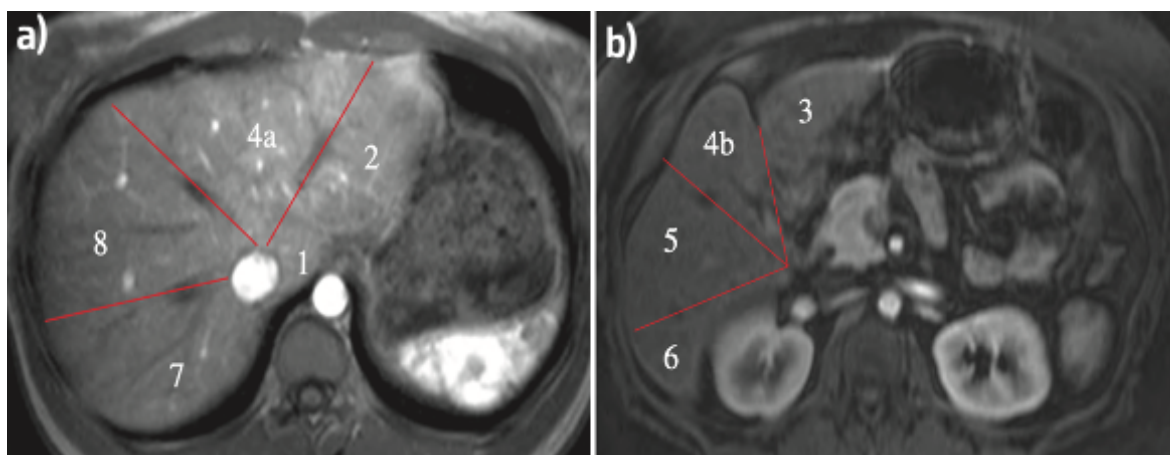
A biopsia à lesão pode ser realizada para obter diagnóstico definitivo quando o exame de imagem permanece dúbio ou em pacientes que não apresentam quadro cirrótico. Desta forma, ao contrário da generalidade dos tumores sólidos, o diagnóstico de CHC pode ser feito com base em estudos TC e/ou RM sem necessitar de confirmação histológica.

A seleção da modalidade varia consoante as condições do paciente, no qual a RM é menos aconselhável para doentes com elevado nível de ascite ou pouco colaborantes (exemplo: dificuldade em realizar técnicas de respiração) (30, 41).

### 2.3. Interpretação da imagem de RM

A nível imagiológico, o tecido hepático apresenta aspeto visual e sinal variável consoante a sequência, ponderação e alterações a nível do parênquima hepático. As alterações do parênquima hepático, normalmente, estão associadas à presença de patologia hepática difusa (exemplos: hemocromatose, esteatose), presença de lesões focais ou alterações resultantes de intervenções terapêuticas (3, 36).

Para facilitar a localização das alterações no fígado, a divisão segmentar existente na anatomia hepática é também utilizada no âmbito radiológico (*Cf.* Figura 3).



*Figura 3 - Segmentos do fígado por RM. a) T1w, axial – GRE-3D fase venosa hepática. b) T1w, axial – GRE-3D fase venosa hepática. 1 - Lobo caudado; 2 - Segmento superior lateral esquerdo; 3 - Segmento inferior lateral esquerdo; 4a - Segmento superior medial esquerdo; 4b - Segmento inferior medial esquerdo; 5 - Segmento ântero-inferior direito. 6 - Segmento pósterio-inferior direito. 7 - Segmento pósterio-superior direito e 8 - Segmento ântero-superior direito (36).*

Em T2w, o fígado apresenta um sinal reduzido, enquanto a maioria das lesões hepáticas têm um sinal mais elevado, devido ao seu conteúdo rico em fluido ou ao aumento de água livre correspondente a inflamação ou edema de lesões sólidas (35).

Em T1w, são normalmente utilizadas sequências GRE, sendo estas sensíveis a artefactos de suscetibilidade e de desvio químico. Este fator tem potencial para ser utilizado na deteção e quantificação

da deposição de ferro e gordura no parênquima hepático ou lesões hepáticas focais. As imagens IP e OP são normalmente utilizadas. De uma forma simplista, esta dupla de imagens permite aferir se a lesão (exemplo: quisto) ou o próprio parênquima (exemplo: esteatose) apresenta deposição de gordura. Quando ocorre, provoca na imagem IP, um aumento de sinal – adição de água com a gordura. Por outro lado, na imagem OP ocorre uma redução de sinal – subtração de água com a gordura (35).

A DWI é considerada complementar para a deteção e caracterização de lesões. Apresenta uma elevada sensibilidade na deteção de pequenas lesões hepáticas, permitindo obter diferença de contraste na imagem entre lesões malignas e parênquima hepático normal. As lesões malignas apresentam, geralmente, alta celularidade e, portanto, difusão restrita. Este tipo de tecido quando exposto aos gradientes de difusão gera uma preservação de sinal que se traduz numa baixa atenuação quando comparada com estruturas menos complexas, surgindo com hipersinal relativamente ao parênquima normal (35). Apesar de não substituir a necessidade de realizar estudos com produto de contraste e exame histológico, permite aumentar a confiança na caracterização das lesões quando utilizada em combinação com outras sequências (35, 36).

Em imagens ponderadas em T1w com contraste (T1-DCE), realizam-se até cinco fases nomeadamente, a aquisição pré-contraste, fase arterial, fase venosa portal, fase tardia e a fase hepato-específica. As fases a adquirir variam consoante a informação clínica e o objetivo do estudo.

A aquisição pré-contraste tem como objetivo garantir qualidade nos parâmetros técnicos e a cobertura correta do fígado. Serve também como imagem de referência a utilizar para avaliar o comportamento de realce do parênquima e das lesões focais (3, 35, 36).

A fase arterial é importante para detetar e caracterizar lesões com vascularização arterial (exemplos: HNF, CHC), bem como, avaliar a resposta terapêutica do CHC. Nesta fase, pode-se realizar uma fase arterial precoce ou fase arterial tardia. A precoce corresponde à aquisição quando a veia porta não tem realce, enquanto a tardia apresenta realce nos ramos portais, sendo esta última mais importante para avaliar lesões hepáticas que tenham realce arterial (35, 36).

Na fase venosa portal, o parênquima hepático encontra-se no pico de realce. Os ramos da veia porta e as veias hepáticas estão totalmente realçados. Esta fase é essencial para a deteção e caracterização das lesões, principalmente, para as lesões malignas que apresentem vascularização arterial e fluxo portal ausente, apresentando um sinal inferior ao parênquima (35).

A fase tardia, é caracterizada pelo realce dos ramos portais, parênquima e veias hepáticas, com menor intensidade e de forma mais homogénea que a fase portal. É útil para estudo do *washout* de lesões com hiperrealce (exemplo: CHC) ou para estudar o "*efeito pooling*" do componente estromal de lesões (exemplo: hemangiomas, cicatriz do HNF, colangiocarcinoma) (35, 36).

A fase hepato-específica, é caracterizada pelo sinal elevado do parênquima hepático, comparativamente aos vasos intra-hepáticos, acompanhado de excreção biliar do produto de contraste (35).

Através do uso de um protocolo que respeita as *guidelines* internacionais, a RM consegue fornecer de forma eficiente uma caracterização de lesões hepáticas focais (33). Ao avaliar o comportamento de uma lesão hepática focal nas diferentes sequências, é possível distinguir entre lesão benigna e maligna (3, 30, 35, 36).

Em termos imagiológicos as principais características e comportamento de sinal nas imagens de RM das lesões hepáticas são as seguintes (3, 30, 35, 36).

#### **Patologia Benigna:**

- **Quisto hepático:** Geralmente são lesões bem definidas e homogêneas que se apresentam com baixa intensidade de sinal em T1w e com alta intensidade de sinal nas imagens T2w. Os quistos não realçam quando é administrado gadolínio nas imagens de RM, as imagens pós-gadolínio tardias (até 5 min) podem ser úteis para confirmar que as lesões são quísticas e não metástases pouco vascularizadas, que mostram realce gradual. Quando o quisto apresenta componente hemorrágica (raro), as imagens ponderadas em T1 e T2 podem apresentar achados variáveis de acordo com a janela temporal da hemorragia. É frequentemente observado a presença de líquido no interior do quisto, espessamento irregular da parede do quisto hemorrágico. O realce, insignificante, das paredes do quisto geralmente está presente quando os quistos não apresentam alterações inflamatórias ou fibróticas (3, 36).
- **Hemangioma:** Apresentam alta intensidade de sinal em T2w e baixa intensidade de sinal em T1w, mantendo a intensidade do sinal em TE's mais longos (por exemplo, > 120 ms). Em imagens dinâmicas pós-contraste, normalmente realçam de forma nodular periférica, que aumentam, coalescem e progridem lentamente de forma centrípeta para completar ou quase completar o preenchimento de toda a lesão em 10 minutos. Os hemangiomas podem alterar a intensidade do sinal em direção à isointensidade do parênquima ao longo do tempo, mas de forma homogênea. A característica de maior distinção dos hemangiomas é a demonstração de um anel descontínuo de nódulos imediatamente após a administração do contraste. O realce nodular é mais, frequentemente, de localização excêntrica e pode originar-se da face superior ou inferior do hemangioma, simulando realce central nas imagens transversais. De ressaltar, que este tipo de lesão pode variar o padrão de realce consoante a dimensão. Os de pequena e média dimensão, inferior a 1,5 cm e até 5 cm, respetivamente, apresentam realce nodular circundante com progressão centrípeta para intensidade de sinal elevada e uniforme. Os gigantes, com dimensões superiores a 5 cm, apresentam um realce nodular circundante com progressão centrípeta e cicatriz central persistente. Os hemangiomas gigantes geralmente diferem a nível de características com os restantes tipos. Têm uma aparência multiloculada com intensidade de sinal heterogêneo nas imagens ponderadas em T2, com filamentos de baixo sinal (reflete a rede interna de estroma

fibroso). DWI pode auxiliar a discernir entre hemangioma e outras lesões sólidas. O valor ADC dos hemangiomas simples é significativamente maior (tipicamente superior  $1,70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) do que lesões malignas sólidas (3, 36).

- **HNF:** Nas imagens T1w e T2w, apresentam intensidade de sinal similar ao parênquima hepático normal, podendo apresentar ligeiro aumento de sinal em T2w e ligeira redução de sinal em T1w. Quando utilizado contraste, demonstra realce homogêneo e intenso nas imagens imediatamente pós-contraste que rapidamente se torna isoíntenso na fase venosa portal. A cicatriz característica desta lesão, apresenta tamanho relativamente pequeno, com margens angulares acentuadas. Esta cicatriz pode apresentar elevada intensidade de sinal em T2w (10–49 % dos doentes). Aquando da utilização de contraste a cicatriz central apresenta ausência de realce nas imagens, imediatamente após administração de gadolínio. A maioria apresenta realce gradual até ao sinal hiperintenso, ao longo do tempo. Aquando do uso de contraste hepatoespecífico, este tipo de lesão demonstra realce nas imagens tardias. Na fase hepatobiliar, a cicatriz central não capta e a lesão no seu geral apresenta sinal moderado a elevado, em relação ao parênquima hepático (3, 36).
- **Adenoma hepatocelular:** As características de imagem são heterogêneas e variadas e dependem do subtipo. São frequentemente hipervasculares, podendo demonstrar heterogeneidade devido à presença de gordura, necrose ou hemorragia. De uma forma geral, este tipo de lesão apresenta sinal elevado e homogêneo em T2w e redução de sinal a moderado, homogeneamente, em T1w. Aquando do uso de contraste é visível um realce homogêneo, mas transitório que desaparece uniformemente e de forma homogênea tornando-se isoíntenso relativamente ao parênquima hepático em um minuto. No caso do contraste hepatoespecífico, os adenomas não captam/realçam ou surgem com menor sinal em comparação ao parênquima hepático na fase hepatobiliar, mas no caso do subtipo inflamatório pode surgir um realce periférico na borda da lesão (3, 36).

#### **Patologia maligna:**

- **Colangiocarcinoma:** Normalmente apresenta grandes dimensões, com sinal moderadamente elevado em T2w e baixa intensidade de sinal em T1w. O realce com gadolínio varia de um realce heterogêneo difuso e mínimo (mais comum) ao intenso, imediatamente após a administração. O realce persistente nas aquisições tardias é relativamente comum. Por vezes, pode ocorrer a presença de CHC- colangiocarcinoma misto, sendo que a aparência deles nesse caso é normalmente indistinguível (3, 36).

- **Metástases:** Naturalmente o estudo deste tipo de lesões é muito difícil, pois existem diferentes tipos de metástases, pelo que o principal objetivo é diferenciá-las de lesões benignas. No entanto, existem comportamentos que podem auxiliar a identificação, embora com pouca confiança. Normalmente, apresentam sinal moderadamente elevado em T2w e sinal reduzido em T1w. O edema peritumoral característico, pode aparentar uma dimensão maior do que a real em T2w. No caso da lesão primária ser um melanoma, a lesão tem sinal elevado em T1w. Algumas lesões poderão apresentar uma região central de sinal elevado em T2w. Essa característica corresponde a uma área de necrose central. A DWI é muito útil na deteção de pequenas metástases, que poderiam passar despercebidas. A utilização de contraste faz com que normalmente as lesões demonstrem uma borda de baixo sinal, em comparação ao centro da lesão (sinal de *washout* periférico), nas imagens tardias. Na metastização hepática com foco primário colorretal, a combinação da DWI e contraste hepatoespecífico resulta num diagnóstico mais preciso na sua deteção. A utilização de contraste hepatoespecífico ainda é alvo de discussão quanto à sua importância, no entanto é importante para o planeamento terapêutico (3, 36).
- **Carcinoma Hepatocelular:** Há uma grande variedade de aparências de CHC nas imagens. Um CHC precoce é normalmente pequeno (inferior a 3 cm) e tem aparência homogénea. Em contrapartida, num estado avançado é caracterizado por apresentar um aspeto heterogéneo e maior dimensão. Os nódulos de menor dimensão apresentam intensidade moderada, podendo ter aumento de sinal em T2w. A intensidade do sinal em T1w varia de moderadamente baixo a alto. Elevada intensidade de sinal em T1w pode refletir a presença de gordura ou proteína, embora seja raro. Quando utilizado contraste, a fase sem contraste é importante para identificar nódulos sideróticos densos e para detetar gordura intra-tumoral. Também é útil para o acompanhamento após terapêuticas (quimioembolização ou ablação tumoral). A lesão apresenta realce na fase arterial tardia e é ideal para detetar lesão que possa ter passado despercebida. Na fase tardia (2-3 minutos) é a fase ideal para detetar o padrão *washout* típico (redução do sinal da lesão em relação ao parênquima hepático e o realce da cápsula). Lesões de maiores dimensões, apresentam sinal elevado em T2w. Em T1w pode apresentar uma intensidade de sinal variável em relação ao parênquima hepático, sendo visível a cápsula tumoral. Na aquisição com contraste, esta apresenta um comportamento idêntico às lesões pequenas, sendo visível o aspeto mosaico (áreas nodulares intercaladas com áreas de fibrose, hemorragia e necrose). Uso do agente hepatoespecífico é vantajoso pois, normalmente, o CHC não mostra captação do produto de contraste específico na fase hepatobiliar, permitindo adicionar confiança na deteção e caracterização. A DWI pode auxiliar na definição da diferenciação da lesão. Os CHC pouco diferenciados são mais propensos a ter valores mais baixos de ADC (difusão impedida) em comparação a um CHC bem diferenciado (3, 35, 36, 38).

Tabela 1 - Resumo das características de sinal das lesões hepáticas focais nas principais técnicas de imagem de RM

Tipo de lesão	Técnicas de imagem								Outras características
	T1w	T2w	DCE- fase arterial	DCE- fase portal	IP	OP	DWI	ADC	
1	↓↓	↑↑	○	○	↓↓	↓↓	↑↑	↑↑	Bem definido
2	↓↓	↑↑	Nódulos periféricos	Nódulos coalescentes, retenção contraste	↓↓	↓↓	↑	↑	<1,5 cm, podem realçar homogeneamente
3	↓ - ∅	∅ - ↑	Realce homogéneo	Washout homogéneo, realce tardio da cicatriz	∅	∅	∅	∅	Cicatriz central
4	↓	↑	Realce homogéneo	Washout homogéneo	∅	↓↓	↑↑	∅-↓	
5	↓ - ↑	∅ - ↑	Realce difuso e heterogéneo	Realce capsular, washout tardio e heterogéneo	↓	↓	↑↑	↓ - ↓↓	<1,5 cm, podem realçar homogeneamente
6	↓↓	↑↑	Realce difuso e heterogéneo	Realce persistente	↓	↓	↑ - ↑↑	↓ - ↓↓	Pode ter realce intenso na fase arterial (raro)
7	↓	↑	Realce em anel	Washout progressivo e heterogéneo	↓	↓	↑↑	↓↓	<1,5 cm, podem realçar homogeneamente

Legenda: 1 - Quisto; 2 - Hemangioma; 3 - HNF; 4 - Adenoma; 5 - CHC; 6 - CC; 7 - Metástase; ↓↓ - Hiposinal moderado; ↓ - Ligeiro Hiposinal; ∅ - isointenso; ↑ - Ligeiro Hipersinal; ↑↑ - Hipersinal moderado; ○ - Sem realce.

Fonte: Adaptado de (36, 40).

A Tabela 1 apresenta o resumo das características gerais de sinal das lesões hepáticas focais em diferentes ponderações utilizadas num protocolo que segue as *guidelines* internacionais (36, 40). Através da observação da tabela, pode-se depreender a existência de lesões difíceis de diferenciar apenas nas imagens ponderadas em T1w, T2w e DCE. Desta forma, as sequências complementares (DWI, IP e OP) são fundamentais para auxiliar na distinção (3, 36). No entanto, na técnica de DWI, mais especificamente o mapa ADC, destaca-se por apresentar uma redução de intensidade de sinal, no conteúdo lesional, moderada para lesões malignas, comparativamente, às lesões benignas (40), o que permite auxiliar na distinção de lesões

(36). A variação da intensidade de sinal na DWI, também permite auxiliar na distinção de lesões dentro da mesma classe de lesões, como por exemplo, diferenciar Hemangioma (intensidade sinal ligeiramente alta) de HNF (isointenso na DWI) (3, 36, 40).

O CHC corresponde à neoplasia hepática primária mais frequente, estando normalmente associado a fígados cirróticos (18). Existe uma grande sobreposição nas características de imagem em todo o espectro de nódulos cirróticos que pode ser desde os nódulos regenerativos até ao CHC pouco diferenciado. Esta abrangência dificulta a obtenção de um diagnóstico definitivo da lesão. Por outro lado, é utilizada uma grande variedade de nomenclatura das características de imagem dos nódulos. Para minimizar estas dificuldades, foi desenvolvido pela ACR o sistema LI-RADS (36, 38).

O LI-RADS é um sistema de classificação para interpretação e relato padronizado de imagens de TC e RM realizados em pacientes em risco de CHC (36). No entanto, a utilização deste algoritmo só é aplicável em pacientes adultos (maiores de 18 anos), com cirrose hepática ou hepatite-B crónica, dado que até ao momento, não há dados suficientes e existem resultados falsos-positivos, que permitam incluir outras indicações clínicas (41).

As lesões hepáticas são avaliadas quanto ao risco de serem CHC. De uma forma geral, as lesões hepáticas focais são categorizadas como LR-1 a LR-5, dependendo da probabilidade de serem CHC (41).

A avaliação consiste na deteção de cinco características sugestivas de CHC:

- Hiper - realce na fase arterial excluindo o formato "anel";
- *Washout* não-periférico, *washout* venoso ou de fase tardia;
- Aparência da cápsula (Contornos suave e uniforme);
- Dimensão mínima de 1 cm;
- Taxa de crescimento superior a 50% em menos de 6 meses.

Com base na presença/ausência das principais características, bem como vários recursos auxiliares adicionais (exemplo: difusão restrita, arquitetura em mosaico), à lesão é atribuída uma categoria de LI-RADS. O LI-RADS está estruturado em cinco categorias as quais refletem a probabilidade do CHC, nomeadamente:

- LI-RADS 1: Características de imagem diagnósticas de uma lesão benigna;
- LI-RADS 2: Provavelmente benignas, como um hemangioma com padrão de realce atípico ou um nódulo cirrótico provavelmente benigno;
- LI-RADS 3: Probabilidade indeterminada de CHC;
- LI-RADS 4: Provavelmente CHC;
- LI-RADS 5: Lesão definitivamente CHC.

Apesar da classificação LI-RADS ser específico para a estudo do CHC, esta estabelece nomenclatura adicional para categorizar outras lesões. Para lesões provavelmente ou definitivamente

malignas, excluindo o CHC, é aplicado a categoria de LR-M (*Malignant*). Para tumores malignos que atingem as veias hepáticas é atribuído LR-TIV (*Tumor in Veins*). As lesões que não podem ser categorizadas devido à degradação da imagem ou omissão é LR-NC (*Non categorizable*). Quando se trata de um CHC que já foi tratado, corresponde ao LR-TR (*Treated*) (41).

Tabela 2- Mecanismo de atribuição de LI-RADS

APHE?		Sem APHE		Non - rim APHE		
Dimensão (mm)		<20	≥20	<10	10 a 19	≥ 20
Caraterísticas principais adicionais: <i>Washout</i> não periférico, Aparência da cápsula, taxa de crescimento ...	Nenhuma	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	1	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ 2	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

Legenda: APHE - *arterial phase hyperenhancement*; mm - milímetros.

Fonte: Adaptado de (41).

O mecanismo de atribuição do LI-RADS tem como objetivo simplificar a categorização da lesão, sendo apresentado na Tabela 2. O primeiro passo é determinar se há realce na lesão e verificar se está presente o hiperrealce na fase arterial (APHE), excluindo o realce em "anel" (*Non-rim*). O segundo passo é observar a dimensão da lesão e por último, enumerar as caraterísticas principais adicionais (41). Com base na presença ou ausência dessas caraterísticas é atribuído a categoria LI-RADS à lesão (41).

## Capítulo III

### 3. Imagem ponderada em difusão

#### 3.1. Princípios físicos

A difusão consiste no movimento natural de partículas de um meio de maior concentração para um de menor concentração, através do movimento aleatório molecular. Este processo é considerado “natural” pois não exige aporte de energia. Este fenómeno ocorre segundo os princípios básicos do movimento aleatório das partículas. É possível entender através da Lei de *Fick*, que o fluxo de moléculas é diretamente proporcional ao gradiente de concentração (42).

O fenómeno de difusão é a consequência do movimento aleatório microscópico, denominado de movimento browniano. Este nome foi atribuído ao botânico Robert Brown, que, em 1827, descreveu que as sementes de pólen suspensas na água se moviam irregularmente, devido à colisão com outras partículas no meio (43).

Em 1905, Albert Einstein publicou um modelo matemático detalhado acerca do movimento browniano relativo a partículas suspensas num fluido ou gás. Este modelo estabelece a relação estatística entre a distância média que as partículas viajam ao longo de um intervalo de tempo, bem como fatores funcionais que a fazem variar, nomeadamente a dimensão das partículas, viscosidade média do meio e temperatura. A equação que traduz este fenómeno é a seguinte (42):

$$\langle \Delta r^2 \rangle = 6D \Delta t, \text{Equação 1}$$

Em que  $\langle \Delta r^2 \rangle$  representa o deslocamento quadrático médio de uma partícula, ou conjunto de partículas, que se pode difundir livremente em três dimensões ao longo do intervalo de tempo,  $\Delta t$ , e  $D$  é o coeficiente de difusão que considera a temperatura e viscosidade do meio (42).

O coeficiente de difusão ( $D$ ) é uma propriedade característica do meio que indica a proporcionalidade entre o fluxo difusional e o gradiente de concentração. O seu valor depende apenas da dimensão e massa das moléculas, temperatura e da sua natureza (viscosidade). A relação entre as variáveis que influenciam  $D$  é descrita por *Stokes-Einstein*, segundo a equação (44):

$$D = kT / 6\pi\eta r, \text{Equação 2}$$

Onde  $k$  representa a constante de *Boltzmann*,  $T$  a temperatura,  $\eta$  a viscosidade do meio e  $r$  o raio das partículas (44).

Quando as partículas e o meio são semelhantes, como por exemplo as moléculas de água em água pura,  $D$  também é conhecido como coeficiente de autodifusão. É instrutivo considerar a escala do deslocamento molecular ao longo de um determinado intervalo para um sistema simples de autodifusão.

Por exemplo, a água pura a uma temperatura de 37°C (temperatura média corporal), é conhecida por ter um coeficiente de autodifusão de aproximadamente  $3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (42).

Porém, nos tecidos biológicos, a difusão não é verdadeiramente aleatória devido à estrutura do tecido. As membranas celulares ou estruturas vasculares são exemplos de estruturas que restringem a quantidade de difusão (45). Ao compreender a influência das restrições, pode-se extrair informações não apenas sobre os movimentos das moléculas, mas também sobre a geometria dos limites e sobre a morfologia do meio circundante (46).

### 3.2. Origem da sequência de difusão

Em 1965, foi introduzida uma sequência de RM sensível ao movimento browniano da molécula de água em aplicações *in vivo* (45). *Stejskale Tanner* ao desenvolver esta abordagem, não só proporcionaram um controlo superior do que existia até ao momento (abordagem de campo constante) sobre o que é realmente medido, como também conseguiram o método mais adequado a utilizar na RM (46).

Esta sequência consiste na aplicação de dois gradientes que introduzem desfaseamento nos *spins* em movimento originando uma redução do sinal. Após a excitação com um pulso de radiofrequência, o primeiro gradiente é aplicado, causando um desfaseamento em todos os *spins*, de forma proporcional à área do gradiente ( $G\delta$ ). Posteriormente à aplicação do gradiente, os *spins* circulam livremente, nos quais os estáticos permanecem na mesma posição enquanto os *spins* móveis mudam de posição relativa. Ao mesmo tempo, um pulso de 180° é aplicado mudando a fase de todos os *spins* em 180°. Quando aplicado o segundo gradiente com a mesma intensidade e polaridade do primeiro, os *spins* estáticos permanecem na mesma condição no pulso de 90°, desprezando qualquer efeito T2. Em contraste, os *spins* em movimento não recuperam a fase após o gradiente porque mudaram de posição. Além disso, esses gradientes introduzem um desfaseamento mais elevado entre os *spins*, traduzindo-se no sinal adquirido uma redução de sinal nos *spins* em movimento, comparativamente aos dos *spins* estáticos (45).

A redução de sinal característico desta sequência, resultante do desfaseamento dos spins em movimento, pode ser controlada por um fator de difusão denominado de "valor b". Este fator é traduzido pela seguinte equação (45):

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3), \text{ equação 3}$$

onde  $\gamma$  é a razão giromagnética (42,57 MHz/T, para o protão de hidrogénio); G representa a intensidade do gradiente;  $\delta$  representa o tempo de aplicação dos gradientes e o  $\Delta$  representa a separação entre os gradientes aplicados (45). Ao interpretar a equação 3, o valor de b é afetado principalmente pela área do gradiente ( $G\delta$ ). Exemplificando, um aumento por um fator de 2 da área do gradiente representa um aumento num fator de 4 no valor de b. Portanto, um gradiente com uma área mais alta, faz com que os *spins* sejam mais desfasados, originando um maior decaimento do sinal devido ao seu movimento. Por outro lado,

o valor de  $b$  é menos afetado pelo tempo de evolução entre os gradientes ( $\Delta$ ). Esta relação representa o efeito da mudança aleatória de posição dos *spins* em movimento entre os dois gradientes. Esta variação, causa desfasamento dos *spins* após o segundo gradiente, produzindo uma perda de sinal na imagem final adquirida (45). Por outro lado, e tendo em conta toda a sequência, é desejável reduzir tanto quanto possível o TE para reduzir a perda de sinal devido ao decaimento T2. A solução para reduzir o TE é compactar ao máximo a parte da preparação da sequência ponderada em difusão, aumentando a intensidade do gradiente, a fim de atingir o valor de  $b$  desejado no menor tempo de sequência. A variação do valor de  $b$  é diretamente proporcional à sensibilidade de difusão na sequência de difusão (45).

Atualmente, a sequência de DWI utiliza como princípio básico, a abordagem desenvolvida por Stejskal e Tanner, o *Pulsed Gradient Spin Echo* (PGSE). Na figura 4 é apresentado o esquema da sequência utilizada para sensibilizar o sinal de RM à difusão e o processo mais comum utilizado na leitura de sinal (45).

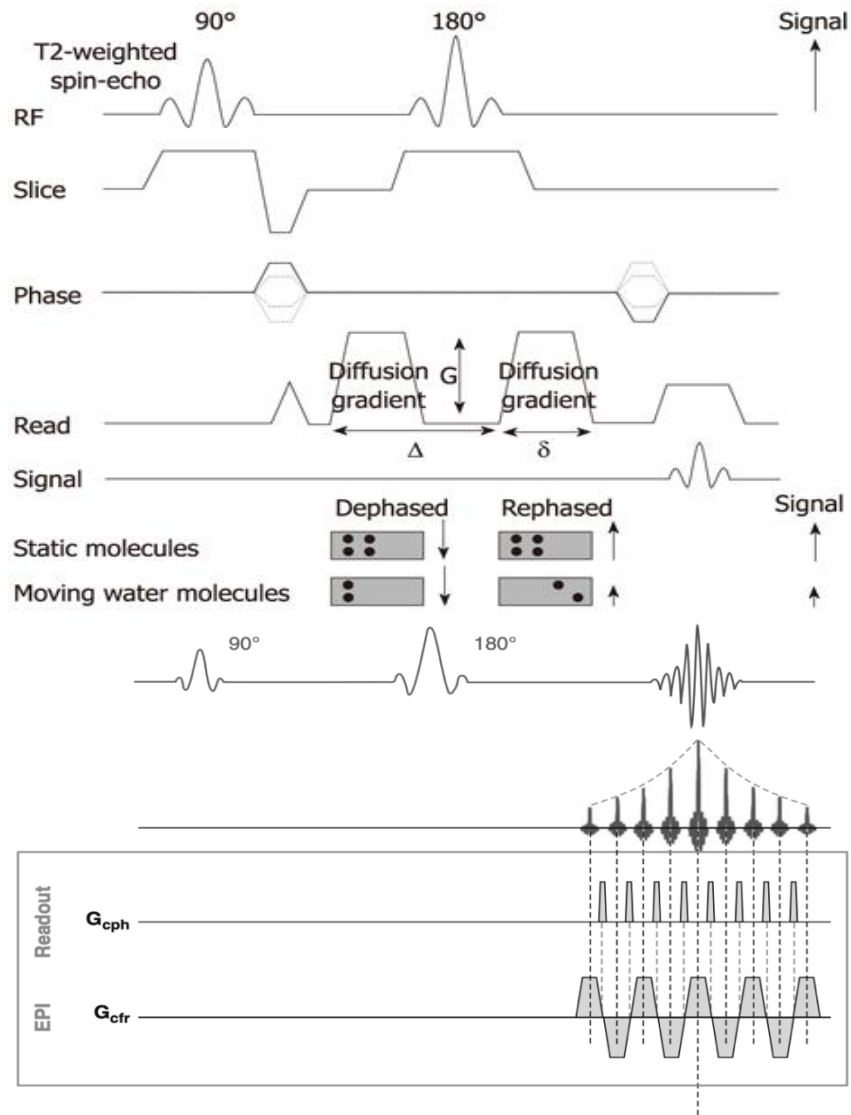


Figura 4 - Esquema da seqüência de Stejskal e Tanner e a respetiva de leitura de sinal em difusão utilizando a técnica EPI-SS-SE. A DWI é baseada na seqüência spin-eco ponderado em T2 com aplicação de dois gradientes iguais (um gradiente de desfasagem e um de refasamento) em cada lado do pulso de 180°. As moléculas estáticas são desfasadas pelo primeiro gradiente de difusão e refasadas pelo segundo gradiente de difusão; portanto, a alta intensidade do sinal medida é preservada. Opostamente, as moléculas em movimento sofrem desfasamento, mas não são totalmente refasadas pelo segundo gradiente devido ao seu movimento, resultando assim na perda de sinal.

Legenda: RF, Radiofrequência;  $\Delta$ , representa a separação entre os gradientes aplicados;  $\delta$ , representa o tempo de aplicação dos gradientes;  $G$ , representa a intensidade do gradiente.

Fonte: Adaptado de (45, 47).

Os gradientes de difusão provocam atenuação de sinal. Esta consequência, é definida como a razão do sinal medido com a aplicação de gradientes e o sinal medido sem aplicação dos gradientes ( $S_0$ ) e depende do coeficiente de difusão ( $D$ ) e do valor de  $b$ . Esta razão, apresenta um comportamento monoexponencial, que é visto na seguinte forma (42, 48):

$$S(b) = S_0 e^{-Db}, \text{ equação 4}$$

Onde  $S(b)$  corresponde à intensidade de sinal quando os gradientes de difusão são utilizados com o respetivo valor de  $b$ ,  $S_0$  a intensidade de sinal na ausência dos gradientes de difusão,  $D$  o coeficiente de difusão do tecido ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) e  $b$  o fator de sensibilização à difusão ( $\text{s}/\text{mm}^2$ ) (42, 48).

Sintetizando, na prática clínica, para se obter sinal do processo de difusão é necessário aplicar ao esquema de uma sequência de pulsos normal, gradientes adicionais de difusão. O valor de  $b$  (fator de atenuação) depende dos gradientes de difusão, mais especificamente da sua intensidade, duração e intervalo de tempo entre eles (42, 45, 48).

### 3.3. Sequência de difusão

Aplicando os gradientes de difusão, é obtido o contraste na imagem de DWI resultante da atenuação de sinal. Estes gradientes, permitem fazer com que esta sequência seja sensível a movimentos microscópicos das moléculas de água. No entanto, a aplicação dos gradientes torna também sensível a sequência a outro tipo de movimentos macroscópicos que acabam por degradar a imagem, nomeadamente, a respiração, batimento cardíaco ou o fluxo cinético. Este tipo de movimento degrada a imagem, devido à indução de mudanças de fase na magnetização do *spin*, em que esta pode ser temporal e espacialmente heterogénea. Esta heterogeneidade pode causar anomalias no preenchimento do espaço K (segmentado) e assim induzir artefactos de imagem (45, 48).

A imagem eco - planar (EPI, do inglês, *echo planar imaging*) de disparo único (SS, do inglês, *single shot*) é o protocolo comum para estudo hepático, pois permite a aquisição de dados rapidamente o que demonstra robustez ao movimento do paciente. Possibilitando a aquisição de todos os dados necessários para reconstruir a imagem de DWI após uma única excitação e sensibilização por difusão, em vez de repetir a sensibilização à difusão múltiplas vezes (42, 48).

A EPI consiste num modo de aquisição onde são gerados ecos para preencher todas as linhas do espaço K antes que ocorra o decaimento total da magnetização transversal, devido a efeitos  $T2^*$ . Os ecos gerados são obtidos por impulsos de restituição de fase  $180^\circ$ , sendo estes denominados de EPI spin-eco (EPI-SE), ou por gradientes, EPI gradiente-eco (EPI-GE). Independentemente do processo de obtenção dos ecos, para preencher o espaço K num único tempo de repetição (TR), os gradientes de leitura e de codificação de fase têm de ser rapidamente ativados e desativados, devendo apresentar uma elevada amplitude para preencher todo espaço K num só TR (42, 48).

A utilização de SS permite amostrar todos os dados do espaço K necessários para reconstruir a imagem usando uma única sequência de eco gradiente após um único par de pulsos de radiofrequência (90° e 180°). No entanto, como os dados são obtidos em apenas um único *shot* para preenchimento do espaço K, a EPI-SS é propensa a distorção geométrica devido a diferenças de suscetibilidade, bem como de decaimento T2\* do tecido. Desta forma, a EPI-SS revela limitações em termos de resolução espacial e SNR (42, 49). Estas limitações podem ser minimizadas através do uso de técnicas de imagem paralela, nomeadamente, a *Sensitive Encoding* - SENSE e *Generalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition* - GRAPPA. Embora estas apresentem detalhes técnicos consideravelmente diferentes, apresentam objetivos semelhantes relativos à redução do número de etapas de codificação de fase durante a aquisição, utilizando as informações da bobina de sensibilidade para recuperá-las durante o processo de reconstrução (45). Relativamente às diferenças de suscetibilidade magnética, estas podem ser minimizadas através da aplicação de técnicas de supressão de gordura na fase de aquisição, nomeadamente, *Spectral Attenuated Inversion Recovery* - SPAIR ou *Spectral Presaturation with Inversion Recovery* - SPIR.

Em comparação com a EPI-SS, a EPI *multi-shot* (MS) divide o espaço K em vários segmentos a serem cobertos por vários impulsos. A EPI segmentada, na técnica EPI *multi-shot*, divide o espaço K ao longo da direção de codificação de fase intercaladamente. Como o espaço K é acelerado por segmentos em cada disparo, a EPI segmentada pode fornecer maior resolução, menor distorção, bem como uma melhor SNR em comparação com a EPI-SS. No entanto, as variações de fase entre disparos causadas pelo movimento do sujeito podem degradar a qualidade da imagem na EPI segmentada, o que é um grande obstáculo na DWI abdominal (42, 48, 50).

Outra sequência que também é, habitualmente, utilizada na DWI é a *Turbo Spin Eco* (TSE). Esta utiliza um pulso de 180° para cada eco medido, preenchendo uma linha do espaço K de cada vez. A aquisição deve ser realizada em modo *multi-shot*, de forma a reduzir as distorções geométricas resultantes da heterogeneidade do campo magnético principal. O método de preenchimento do espaço K é segmentado para reduzir artefactos produzidos pelas variações de fase. Apesar desta sequência ser menos sujeita a artefactos de suscetibilidade magnética e distorção de imagem, apresenta limitações como o *blurring*, maior taxa de absorção específica (SAR, do inglês, *Specific Absorption Rate*) e menor SNR, comparativamente à sequência EPI (48, 51).

### **3.4. Qualidade de imagem**

A técnica DWI é realizada, preferencialmente, em campos magnéticos de 1,5 T ou 3 T com gradientes de alto desempenho, mais frequentemente utilizando a sequência EPI-SS. Desta forma, a qualidade de imagem está associada às características desta sequência bem como também à presença os artefactos (45, 46).

O contraste da imagem em DWI, depende de diferenças intrínsecas na difusão das moléculas de água entre os tecidos. Os parâmetros de aquisição devem ser otimizados para aumentar a SNR e a relação contraste ruído (CNR, do inglês, *contrast-to-noise ratio*) (46).

A DWI é uma sequência muito sensível, logo, propensa a artefactos de movimento e suscetibilidade magnética. Por regra, a DWI convencional possui resolução espacial limitada, o que é mais evidente no fígado (45). Para contornar a limitação, a EPI-SS é relativamente insensível ao movimento macroscópico do paciente devido à sua leitura muito rápida dos dados completos da imagem. Opcionalmente, podem ser utilizadas as sequências *multi-shot* (sequência de lâmina) e *Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction* (PROPELLER). Esta última, apesar de melhorar a qualidade da imagem, através da redução de distorções geométricas e artefactos, aumenta os valores de ADC dos órgãos abdominais em comparação com a EPI-SE. Portanto, é importante encontrar o equilíbrio ideal entre o tempo de aquisição e a resolução espacial (45).

Para aumentar a qualidade da DWI, vários fatores devem ser tidos em conta (45):

- Supressão de gordura: o sinal proveniente do tecido adiposo tem um coeficiente de difusão muito baixo, o que se torna relevante para valores de  $b$  elevados. Além disso, a diferença na frequência de precessão entre as moléculas de água e a gordura produz um deslocamento água-gordura de vários vóxeis na direção da codificação de fase na leitura da EPI. O sinal da gordura, geralmente, sobrepõe-se à anatomia estudada, tornando obrigatória a aplicação de técnicas de supressão de gordura. Este recurso, diminui o efeito "*ghosting*" induzido pelo desvio químico. Para o fígado o uso de saturação química seletiva de gordura (SPIR, SPAIR, CHESS, etc.) é mais apropriado, por apresentar SNR superior.
- TR e TE: O TR deve ser longo o suficiente para evitar efeitos de saturação T1, que podem resultar em valores de ADC falsamente baixos. Geralmente, é recomendado um TR acima de 2500 ms. Opostamente, o TE deve ser o mais curto possível, para melhorar o CNR e a SNR. Estas exigências são alcançáveis, através do aumento da largura de banda e uso de técnicas de imagem paralela.
- Resolução espacial: Deve ser suficiente para permitir a detecção de pequenas lesões hepáticas focais. Pode ser melhorada aumentando o número de aquisições (NEX), embora exija aumento do tempo de aquisição. O FOV deve ser reduzido ao mínimo na direção da codificação de fase e a resolução no plano deve ser mantida em níveis onde o ruído não aumente severamente, de forma a não prejudicar a qualidade dos mapas ADC.
- Técnica de codificação: A difusão das moléculas de água no parênquima hepático e nos tumores é isotrópica (presença de poucos obstáculos para as moléculas de água circularem). O gradiente de "*motion probing*" (MPG) pode ser aplicado monodirecionalmente. No entanto, alguns fabricantes

aconselham, para melhorar a SNR da DWI no fígado, o aumento do número de direções de difusão. Deve-se ter em conta que a técnica de codificação de difusão afeta as medições do ADC.

- Meio de contraste: A utilização da técnica de DWI antes ou depois da injeção de contraste, como o gadobenato dimeglumina, não induz diferenças nos valores de ADC hepático. No entanto, é preferível realizar antes da injeção do quelato de gadolínio (45).
- Intensidade de campo 3T: A DWI beneficia do aumento no sinal em campos magnéticos elevados, devido à intensidade de sinal inerente ao aumento da intensidade do campo. No entanto, a utilização destes campos de 3T aumenta a suscetibilidade magnética e a variação da homogeneidade de campo magnético, tornando a DWI ainda mais propensa a artefactos e a distorções de imagem. As técnicas de imagem paralela são cruciais para reduzir o tempo de exame e diminuir os efeitos de suscetibilidade.
- Seleção dos valores de b: A DWI pode ser utilizada no fígado para deteção e/ou caracterização de lesões. A aplicação de um valor b baixo é útil para a deteção de lesões hepáticas focais, pois surge o efeito *Black blood* (tornando os vasos sanguíneos escuros) permitindo realçar as lesões hepáticas focais (surgem com hipersinal), o que facilita e incrementa a deteção de lesões hepáticas de menores dimensões. O valor baixo ideal de b para deteção de lesões ainda está em debate, embora seja considerado de interesse um valor de b entre 20 e 50 s/mm<sup>2</sup>. Para caracterização, é necessário adquirir pelo menos um valor b baixo e outro elevado, o que permite realizar as medições de ADC. O valor ideal de b elevado, deve variar entre 600 e 1000 s/mm<sup>2</sup> para manter uma SNR suficiente. Quanto mais valores de b forem utilizados, mais preciso será o cálculo do valor de ADC. Porém, cada valor de b adquirido, aumenta o tempo de aquisição. Até à data, o conjunto ideal de valores de b para a DWI do fígado ainda está por definir.
- Sincronização: O movimento macroscópico produzido pelo movimento respiratório e pelos batimentos cardíacos são críticos nas aquisições hepáticas. As aquisições em apneia única são a abordagem mais comum para a DWI no fígado. Se o paciente for colaborante, as sequências de apneia são preferíveis, pois é evitado o registo incorreto, o tempo de exame é reduzido e a sensibilidade ao movimento diminui. O pulso de "trigger" cardíaco pode reduzir o artefacto pulsátil cardíaco sobre o lobo esquerdo, mas aumenta o tempo de exame, o número de apneias necessárias e provavelmente os artefactos de movimento. A aquisição de valores de b é limitada com esta abordagem, reduzindo o cálculo correto dos mapas ADC. A DWI com "trigger" respiratório permite examinar um maior volume de tecido e evita a suspensão da respiração, o que pode ser eficiente para pacientes não colaborantes.

Ao nível dos artefactos, a EPI está associada a vários tipos, nomeadamente: desvio químico, suscetibilidade magnética, artefacto de *Nyquist* e distorção geométrica (45, 48).

O artefacto de desvio químico surge devido à mudança local da frequência de ressonância entre dois ambientes químicos, nos tecidos biológicos (água - lípidos). Esta diferença traduz-se num mapeamento espacial erróneo, no eixo de codificação de fase que, conseqüentemente, provoca na imagem, o deslocamento do sinal da gordura em vários píxéis na direção da codificação de fase. A forma mais simples de minimizar este artefacto é através da aplicação de uma banda de recepção de sinal larga e um FOV reduzido. Contudo, é necessário ter em consideração as conseqüências que causa na imagem, nomeadamente na SNR e no tempo de aquisição. Desta forma, as técnicas de supressão gordura são uma boa solução (45, 46, 48).

A nível de artefactos derivados da suscetibilidade magnética, existe formas de minimizar o seu impacto na imagem, nomeadamente, a utilização de técnicas de imagem paralela, como a GRAPPA e a SENSE. O objetivo principal da sua aplicação é o encurtamento do tempo de aquisição, embora com redução da SNR (45, 46, 48).

O artefacto de *Nyquist* é originado por um erro no gradiente de codificação de fase durante a aquisição de imagem, resultando numa imagem "fantasma" deslocada da imagem original pela metade do FOV na direção de codificação de fase. Este erro de codificação ocorre quando a frequência de amostragem não é alta o suficiente, causando *aliasing*, onde as altas frequências espaciais são representadas incorretamente como baixas frequências espaciais. As formas de minimizar este artefacto são através da diminuição do *echo train length (ETL)*, uso de *shimming* correto, utilização de técnicas de imagem paralela e ajuste da orientação do corte (afastar artefactos da zona de interesse) (45, 46, 48).

Por último, os artefactos de distorção geométrica podem surgir da presença de correntes turbulentas/parasitárias (*Eddy currents*) e devido às heterogeneidades do campo magnético. As *Eddy currents* são correntes induzidas pelos gradientes nas estruturas condutoras do equipamento de RM, que causam distorção geométrica. Na EPI, tem origem na rápida ativação/desativação dos gradientes. Como este tipo de sequência apresenta uma banda de recepção muito baixa no eixo de codificação de fase, é altamente predisposto à existência de *Eddy currents*. As formas de combater este artefacto são a correção no pós-processamento e reestruturação dos pulsos da sequência (45, 46, 48). Por sua vez, as heterogeneidades do campo magnético que resultam de fenómenos de suscetibilidade magnética induzem erros de sinal que se traduzem na direção de codificação de fase. Estas heterogeneidades são mais evidentes e intensificadas quando são utilizadas larguras de banda de recepção de sinal inferiores, devido à janela mais longa de aquisição. Utilizando este tipo de janela, maior será o intervalo temporal para aquisição de diferenças de fase na magnetização face às heterogeneidades do campo magnético principal. Ao entender este mecanismo, a forma mais eficiente de diminuir este efeito é reduzir a janela temporal de aquisição, através da redução do ETL, pois este parâmetro reduz o tempo entre a aquisição de linhas de codificação de fase adjacentes (45, 46, 48).

### 3.5. DWI nos tecidos biológicos

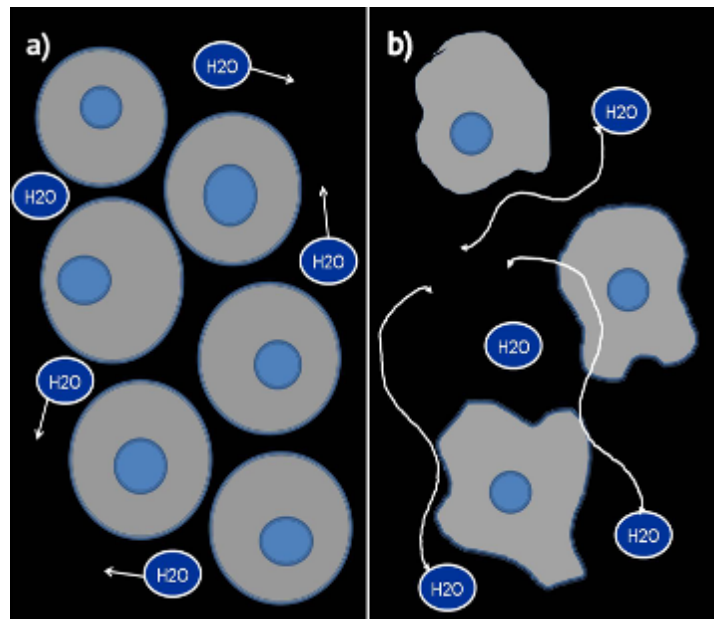
A DWI é uma técnica magna para avaliar diferenças de restrição das moléculas de água, o que permite obter informação acerca da estrutura, organização, densidade celular e microcirculação, refletindo as propriedades microestruturais dos tecidos biológicos. No entanto, o termo “diferenças” não é sinónimo de patológico, pois a difusão molecular da água no corpo humano difere consoante o compartimento e o respetivo microambiente. Importa então, contextualizar o tecido a analisar, de forma a que a deteção de patologias associadas a variações mínimas de difusão, possam ser consideradas características de distinção (48, 52). A contextualização provém do princípio de que as moléculas de água nos tecidos biológicos apresentam como característica, um grau limitado de liberdade no espaço intracelular, extracelular e vascular. Fatores indutores que causam variação quanto ao grau de “liberdade” são a organização estrutural (tortuosidade), composição, densidade, microcirculação, viscosidade do meio e as próprias interações entre macromoléculas, como também entre superfícies (inter- e intracelulares) (42, 48).

Naturalmente, o grau de restrição depende diretamente da dimensão e do número de obstáculos a que as moléculas de água irão estar sujeitas, o que se reflete num coeficiente de difusão característico. Esta sujeição, é resultado das interações do deslocamento da molécula de água entre os espaços intra e extracelulares, o que reduz a distância média percorrida por unidade de tempo, resultando na atenuação de sinal correspondente (48).

Na presença de patologia, como o aumento da densidade celular, edema intracelular e abscesso, ocorre alterações na arquitetura do tecido (volume e propriedades físicas). Estas alterações estão fortemente associadas ao processo de proliferação celular, que por sua vez induz alteração celular, tortuosidade e alteração na arquitetura dos tecidos, o que condiciona a difusibilidade das moléculas de água (45).

Patologias que apresentam celularidade elevada, normalmente exibem processos de divisão e crescimento celular rápido. Esta característica, está associada a um tipo de tecido mais compacto, o que por si só aumenta a restrição à difusão, comparativamente, ao tecido normal de origem. Adicionalmente, uma celularidade elevada conduz ao aumento da tortuosidade, sendo também um fator condicionador da difusibilidade (maior distância percorrida). Opostamente, patologias que apresentam baixa celularidade, estão associados a processos de divisão celular lenta, apresentando menor compactação tecidular e consequentemente um aumento da difusibilidade molecular da água, como resultado do aumento do espaço intra- e extracelular (42, 45, 48, 52).

A figura 5, demonstra de forma sucinta o que foi explicado, anteriormente, entre uma área tecidular com uma alta celularidade (a) e baixa (b), com a devida representação da difusão.



*Figura 5 - Representação da difusão das moléculas: (a) Restrição à difusão devido à existência de um tecido com alta celularidade, reduzindo o espaço extracelular e integridade das membranas celulares que atuam como uma barreira; (b) tecido com baixa celularidade e com um aumento do espaço extracelular, permitindo maior difusibilidade entre o espaço intracelular e extracelular.*

*Fonte: Adaptado de (53).*

### **3.6. Avaliação da imagem de difusão**

A DWI oferece a capacidade de realizar uma dupla análise, através da interpretação de dados de forma qualitativa e quantitativa. A análise qualitativa consiste na interpretação visual da variação do sinal nas imagens (atenuação de sinal), enquanto a quantitativa consiste em medir o grau de restrição. Esta possibilidade de medição de sinal torna possível a caracterização de lesões. Embora a DWI ofereça esta bivalência, é importante considerar a informação clínica, para minimizar possíveis erros de análise (42, 48, 49, 54).

#### **3.6.1. Análise qualitativa**

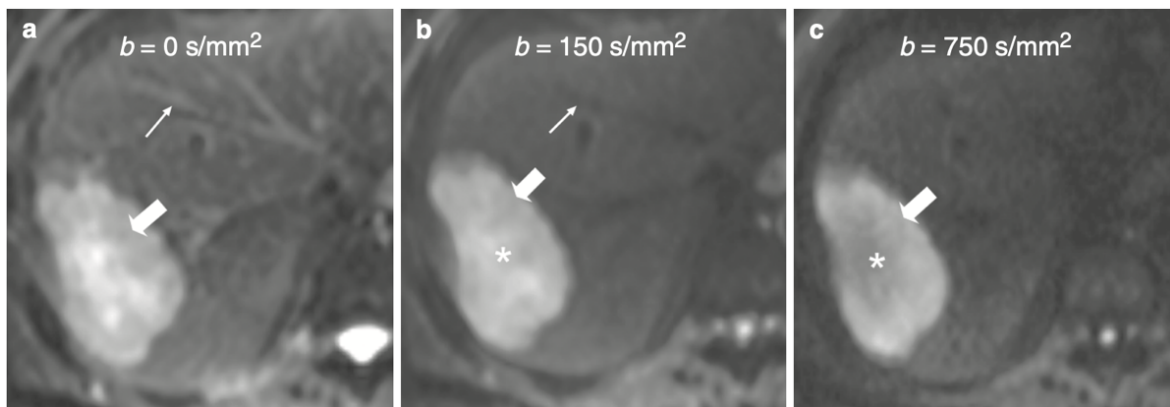
A imagem de difusão tem como fundamento a variação da intensidade de sinal consoante a presença de patologia. Esta variação de sinal está diretamente dependente dos valores de  $b$  utilizados, sendo que a utilização de valores de  $b$  distintos fazem variar a atenuação de sinal entre tecido normal e patológico, permitindo a diferenciação.

Tradicionalmente para valores de  $b$  elevados ( $> 500 \text{ s/mm}^2$ ), uma lesão que apresente baixa celularidade, como os quistos ou áreas necróticas, os *spins* apresentam uma maior liberdade de movimento

o que, conseqüentemente, se traduz numa redução da intensidade de sinal. Por outro lado, os tumores sólidos, que apresentam elevada densidade celular, restringem a difusão dos *spins* traduzindo-se num aumento da intensidade de sinal. Este comportamento da variação de sinal é então dependente das características de celularidade, tortuosidade, espaço extracelular e integridade das membranas celulares dos tecidos em estudo (42, 48, 54).

A nível do comportamento da intensidade de sinal, as estruturas vasculares apresentam uma queda de sinal rápida. Comparativamente, estruturas que apresentem tecido sólido, apresentam maior preservação de sinal à medida que o valor de *b* aumenta. O tecido necrótico e fluidos (livres) apresentam sinal intermédio.

Na figura 6 apresenta-se um conjunto de três imagens que demonstram a variação do sinal de uma lesão hepática adquirida com diferentes valores de *b*.



*Figura 6 - Avaliação qualitativa de imagens de DWI. Ao utilizar diferentes valores de *b*, a caracterização tecidual é possível com base na atenuação diferencial do sinal entre os tecidos. Neste exemplo de um homem com metástase no lobo direito do fígado derivada de tumor primário colorretal, a DWI foi realizada usando 3 valores de *b* de 0, 150 e 750 s/mm<sup>2</sup>, respetivamente (figura a – c). A aplicação da ponderação de difusão resulta na anulação do sinal proveniente da vasculatura intra-hepática (setas pequenas). Com o aumento do valor *b*, o contorno do tumor (setas maiores) demonstra preservação relativa da intensidade do sinal em comparação com o centro necrótico (asterisco).*

*Fonte: Adaptado de (42).*

Ao visualizar as imagens, depreende-se que à medida que o valor de *b* vai aumentando, estruturas com maior celularidade, e, portanto, mais complexas, demonstram uma intensidade de sinal preservada, sendo este um indicador de restrição à difusão. Este indicador permite aferir uma baixa atenuação de sinal, comparativamente a tecidos menos complexos. Pelo contrário, estruturas com menor celularidade demonstram uma atenuação de sinal mais elevada, quanto maior for o valor de *b*. Este comportamento pode prejudicar a deteção de lesões nas imagens adquiridas com valores de *b* mais elevados. Desta forma, para o estudo hepático, a aquisição da DWI deve utilizar pelo menos dois valores de *b*, sendo um baixo e outro elevado (42, 48).

À medida que aumenta a sensibilização à difusão, através do aumento dos valores de  $b$ , verifica-se que há menor intensidade de sinal na imagem, excetuando o tecido com elevada complexidade que normalmente está associado a lesões malignas. No entanto, esta promissora capacidade apresenta um custo que consiste na redução do SNR, o que significa que o valor de  $b$  pode ser aumentado até a um limiar que não coloque em causa a correta identificação de lesões. Este limiar é variável e está dependente das características do equipamento, sequência utilizada, órgão a estudar e até das condições do próprio doente (42, 48).

### 3.6.2. Análise quantitativa

A maioria das ferramentas radiológicas para o estudo de alterações patológicas são qualitativas, e baseiam-se na interpretação visual das características presentes na imagem. No entanto, o surgimento da vertente quantitativa revelou novas possibilidades na interpretação de imagens principalmente na área oncológica (54).

A DWI apresenta a capacidade de quantificação do grau de restrição através de cálculos matemáticos baseados em diferentes métricas logarítmicas de difusão (42, 48). Atualmente, o modelo mais utilizado para medir o grau de restrição à difusão baseia-se na análise monoexponencial do decaimento do sinal para estimar o valor de ADC. Este modelo é o mais utilizado por apresentar maior simplicidade no ajuste e nos requisitos de aquisição (42, 48).

O mapa ADC é um mapa paramétrico e consiste numa imagem calculada, que resulta da soma das imagens adquiridas com diferentes valores de  $b$ , o que permite assim aceder a informação verdadeira sobre a difusibilidade molecular (42, 48). Este mapa assume uma distribuição de deslocamento gaussiano uniforme das moléculas de água correspondente a um decaimento do sinal monoexponencial. Na sua forma mais simples, a inclinação da função que descreve a relação entre o algoritmo da intensidade do sinal e o valor  $b$  é o ADC, o qual é expresso em unidades de  $\text{mm}^2/\text{s}$  (Equação 5) (49):

$$\text{ADC} = \ln(S_{I_{b_1}} / S_{I_{b_2}}) / (b_2 - b_1), \text{ equação 5}$$

Onde  $S_{I_{b_1}}$  e  $S_{I_{b_2}}$  correspondem à intensidade de sinal adquirida com o valor do fator  $b$  de  $b = b_1$  e  $b = b_2$   $\text{s}/\text{mm}^2$ , respetivamente. Como o coeficiente de difusão calculado pode ser influenciado pela perfusão tecidual, é designado por coeficiente de difusão aparente (ADC). (49)

Embora o mapa ADC possa ser obtido utilizando dois valores de  $b$ , é notório que a utilização de mais valores de  $b$  na sequência de DWI, aumenta a precisão dos valores de ADC e melhora a reprodutibilidade das medições (Cf. Figura 7) (49).

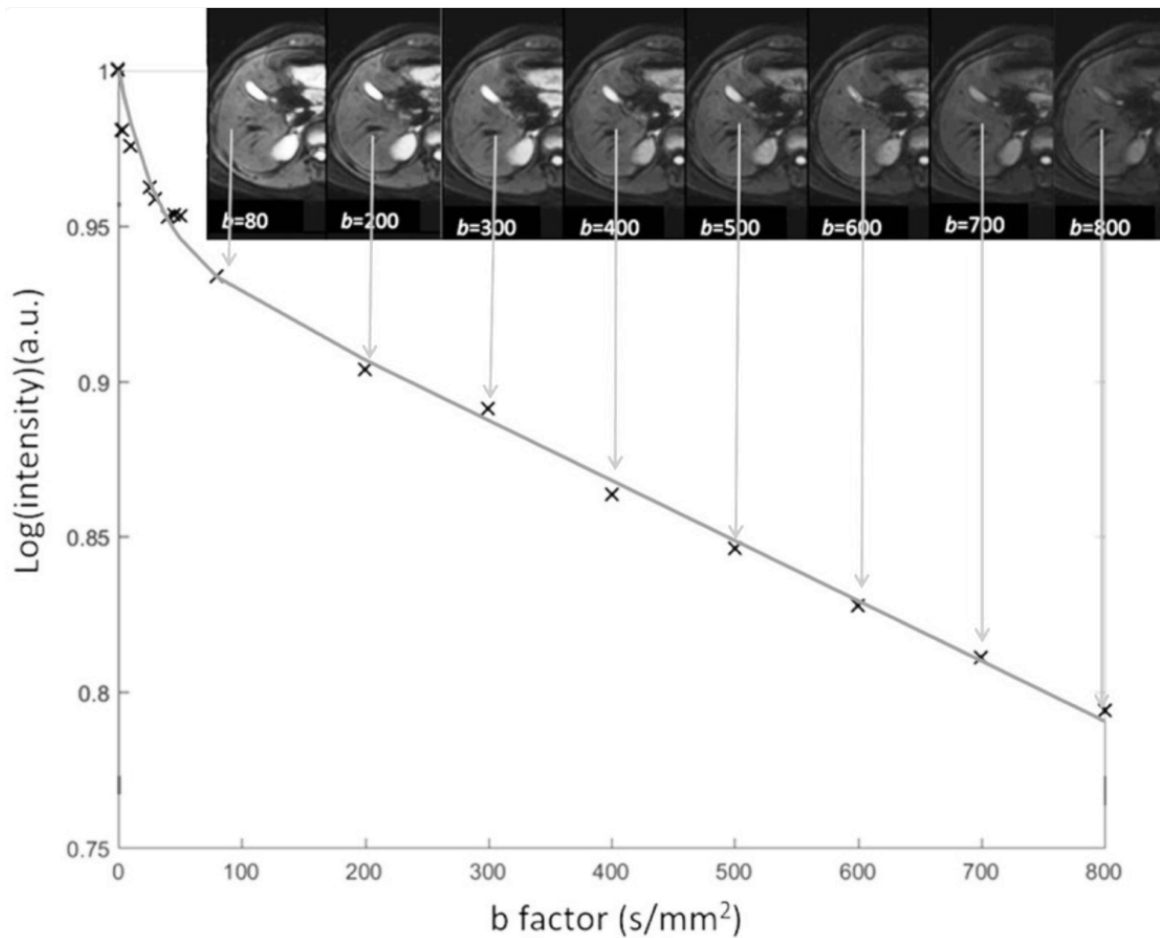


Figura 7 - Diagrama simplificado do cálculo de ADC de imagens adquiridas em DWI com vários valores de  $b$ . Para cada ROI adquirida na mesma posição anatômica com valores de  $b$  crescentes, observa-se o comportamento do algoritmo da intensidade de sinal relativa em função dos valores de  $b$ . A inclinação da linha (com devido ajuste monoexponencial) é o ADC da ROI na imagem.

Fonte: Adaptado de (49).

A avaliação quantitativa do ADC requer a demarcação de uma ROI, o que pode ser efetuado utilizando formas geométricas pré-definidas pelo *software*, por exemplo uma circunferência, ou através da delimitação dos contornos da lesão, excluindo tecido que não pertença à estrutura em estudo. Por vezes, o processo de definição da área a medir pode ser desafiante pelo que é necessário estabelecer uma metodologia precisa e reprodutível. Exemplificando, delimitar a área a medir na DWI e transferir para o mapa ADC ou imagens morfológicas T1w e T2w que apresentam melhor resolução espacial. No entanto, nas imagens morfológicas é necessário realizar a sobreposição de cortes para haver a correta equivalência.

Após a delimitação da ROI, é calculado um conjunto de valores, nomeadamente, o ADC mínimo, médio e máximo e respetivos desvios padrões (dependendo do *software*), permitindo a avaliação e caracterização da estrutura ou lesão (42, 48). Estes valores acrescentam informação para o diagnóstico diferencial entre tecido normal e patológico. Salienta-se que os valores de ADC não são indicadores diretos da existência ou ausência de patologia, no entanto permitem entender a celularidade tecidual presente

naquela área. Por conseguinte, há casos em que o valor de ADC de uma patologia benigna poderá assemelhar-se a valores de patologia maligna (42). De uma forma geral, quando a lesão apresenta difusão restrita – associado a patologia maligna – o valor de ADC é mais baixo. Caso a lesão apresente difusão facilitada – associado a patologia benigna – o valor de ADC é mais elevado (55).

Os valores de ADC diferem consoante o protocolo de DWI utilizado, o tipo de tecido, a metodologia no processo de delimitação da ROI e da seleção dos próprios valores de b, podendo ser um fator limitativo a falta de reprodutibilidade do valor de ADC. No entanto, esta limitação é minimizada com a definição prévia de metodologia precisa para a delimitação da ROI (42, 49, 54).

### **3.6.3. Interpretação entre DWI e mapa ADC**

As imagens de DWI devem ser sempre conjugadas com o mapa ADC para realizar uma avaliação correta. Observa-se, ao nível do contraste, uma relação inversa entre as imagens de DWI e do mapa de ADC, que deriva da diminuição de atenuação da intensidade de sinal entre estruturas mais compactas e tecido normal (48).

As imagens de DWI adquiridas com diferentes valores b devem ser primeiro analisadas visualmente para identificar áreas de atenuação de sinal, o que auxilia na deteção e caracterização das lesões (42, 48).

Apesar de em regra, ocorrer a inversão da intensidade de sinal entre a DWI e o mapa de ADC, há situações em que é visível na DWI um aumento de sinal, que mimetiza restrição, mas não é identificável no mapa ADC. Esta situação resulta de um artefacto denominado de T2 *shine-through effect*. Este artefacto ocorre devido à dependência que a intensidade de sinal tem de fatores intrínsecos ao tecido, mais especificamente ao tempo de relaxamento T2. Desta forma, o sinal elevado na DWI pode não representar a restrição, mas sim traduzir longo tempo de relaxação T2 da estrutura. Uma forma de reduzir este artefacto é através do uso de valores de b mais elevados, pois obriga a TE mais longos. Assim, sinal aumentado visualizado nas imagens de difusão deve ser sempre verificado pela presença de sinal reduzido no mapa de ADC, de modo a afastar a presença do artefacto de T2 *shine-through* (42, 48).

Importa destacar que a DWI e os mapas ADC em contexto clínico não devem ser analisados isoladamente. O ideal é que a avaliação englobe as imagens morfológicas convencionais, a DWI, bem como os mapas ADC para permitir a melhor interpretação da imagem (42, 45).

A avaliação visual das imagens DWI e do mapa ADC também pode ser útil para avaliar a resposta dos tumores ao tratamento. Quando o tratamento se revela eficaz, resulta na diminuição da celularidade tumoral, traduzindo-se normalmente numa redução da intensidade de sinal na DWI e num aumento de sinal nos mapas ADC em comparação com a imagem pré-tratamento (42, 45).

A tabela 3 resume a variação do padrão de sinal nas imagens de difusão adquiridas em valores de b elevados, mapa ADC e o princípio de interpretação, de forma generalizada (sem qualquer contexto clínico, específico).

*Tabela 3 – Resumo da variação do padrão de sinal nas imagens de difusão, mapa ADC e respetiva interpretação diagnóstica*

Intensidade de sinal na DWI (valor de b alto)	ADC	Interpretação
↑	↓	Tecido celular, Tumor
↓	↑	Quisto ou tecido necrosado
↑	↑	Artefacto T2 <i>Shine-Through</i>
↓	↓	Artefacto, gordura

Legenda: ↑ - indica valores elevados de intensidade de sinal/ADC; ↓ - indica valores de baixa intensidade de sinal/ADC.

Fonte: Adaptado de (42).

# Parte II

#### **4. Objetivos**

O objetivo principal do estudo é avaliar o contributo da técnica de difusão no estudo de lesões hepáticas focais.

Estabeleceram-se como objetivos específicos:

- Avaliar o comportamento dos valores ADC utilizando diferentes metodologias de demarcação das regiões de interesse;
- Avaliar o desempenho diagnóstico dos valores de ADC na diferenciação entre lesões hepáticas malignas e benignas.

## 5. Métodos

### 5.1. População em estudo

Realizou-se um estudo institucional, observacional, transversal, com recolha retrospectiva de dados secundários.

Os participantes foram recrutados no Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA). O estudo foi previamente submetido a autorização institucional para a sua realização [2023.320(274-DEFI/269-CE)], tendo sido aprovado (Cf. anexo I). A Comissão de Ética da instituição autorizou a dispensa de consentimento informado aos participantes no estudo.

A população em estudo consistiu nos pacientes diagnosticados com lesão hepática focal sólida que realizaram um exame de RM abdominal com estudo hepático no CHUdSA.

Definiram-se como critérios de inclusão: a) indivíduos que realizaram RM abdominal entre setembro de 2019 e janeiro de 2024; b) diagnóstico da lesão hepática confirmada anatomopatologicamente ou radiologicamente, sendo neste caso o diagnóstico realizado através do *follow-up*, para avaliar a estabilidade da lesão hepática focal, no mínimo de 2 anos; c) lesões com dimensão mínima de 0,6 centímetros, devido à baixa resolução espacial da DWI; d) idade igual ou superior a 18 anos; e) exames de RM realizado no equipamento de 3 *Tesla Achieva TX Multi Transmit technology, Philips Healthcare*; f) protocolo utilizado em RM abdominal incluía a sequência DWI e mapa ADC; g) exame devidamente relatado e validado imagiologicamente.

Definiram-se como critérios de exclusão: a) divergência dos parâmetros de aquisição na técnica DWI entre participantes; b) imagem com artefactos presentes na área de interesse; c) participantes diagnosticados com anormalidades do parênquima hepático (esteatose, cirrose, hepatite crónica), excetuando na presença de CHC; d) indivíduos submetidos, previamente, a terapêuticas ou algum tipo de intervenção hepática, nomeadamente quimioterapia ou termoablação, respetivamente, devido às alterações que induzem no parênquima hepático e nas próprias lesões; e) diagnóstico indefinido ou em que exista dúvida no diagnóstico final.

### 5.2. Variáveis em estudo

As variáveis em estudo foram: sexo, idade, diagnóstico da lesão e tipo de diagnóstico (histológico/radiológico). Para a análise das imagens de cada participante foram recolhidos os valores de ADC mínimo (ADC<sub>min</sub>), médio (ADC<sub>med</sub>) e máximo (ADC<sub>max</sub>) para cada um dos métodos de medição, nomeadamente, ROI fixa e variável em cada lesão. Foi recolhido ainda ADC<sub>min</sub>, ADC<sub>med</sub> e ADC<sub>max</sub> do parênquima hepático utilizando apenas a ROI fixa.

### 5.3. Equipamento e protocolo de aquisição

Os exames analisados foram realizados num equipamento de ressonância magnética com campo magnético de 3T *Achieva Tx Multi Transmit technology* da *Philips Medical Systems*, com uma antena de superfície de 16 canais. Os gradientes utilizados são de elevado desempenho. O protocolo hepático habitual utilizado na instituição é apresentado na tabela 4.

Tabela 4 - Protocolo de rotina para estudo hepático no CHUdSA

Sequências
T2W- TSE- Coronal
T2W- TSE- Axial
T2W- SPAIR
DWI - EPI- Axial
T1w FFE- In Phase/ Out Phase
T1 FFE- Fat Fraction
DCE- eTHRIVE

Legenda: T2W, imagem ponderada em T2; TSE, *Turbo Spin-Eco*; SPAIR, *spectral attenuated inversion recovery*; EPI, imagem eco-planar; T1w, imagem ponderada em T1; FFE, *fast field echo*; DCE, *dynamic contrast enhanced*; eTHRIVE, *enhanced T1-Weighted High-resolution isotropic volume excitation*.

Geralmente, o protocolo pode variar ligeiramente consoante o intuito da patologia a estudar, nomeadamente;

- Estudos em que a administração de produto de contraste é desnecessária ou limitada pela função renal do paciente;
- Avaliação da concentração de ferro no fígado;
- Aquisição de fases tardias após administração de contraste endovenoso, particularmente, a fase hepatobiliar nos estudos com gadoxetato dissódico.
- Para a sequência DCE pode existir variação do tipo de contraste utilizado: O *Primovist* (contraste hepatoespecífico) ou o *Gadovist* – 1mmol/ml (contraste *standard*). O contraste hepatoespecífico é normalmente utilizado para o estudo de lesões hepáticas focais. A quantidade administrada é equivalente a 0,1 mL/kg de peso, com velocidade de injeção de 2-3 ml/s. O contraste não específico é administrado 0,1 mL/kg de peso, com uma velocidade de injeção de 3 ml/s. A maioria dos exames incluídos foram realizados com a administração de contraste hepatoespecífico.

- A técnica de DWI é sempre utilizada no estudo abdominal, com variação mínima a nível paramétrico entre doentes.

Relativamente à DWI, na tabela 5 apresentam-se os parâmetros de aquisição da sequência de difusão utilizado no estudo hepático.

*Tabela 5 - Protocolo de DWI utilizada no estudo hepático no CHUdSA*

Parâmetros técnicos da imagem ponderada em difusão (DWI)	
Plano	Axial
Sequência	<i>SS- SE- EPI</i>
Modo	2D
TR (ms)	Varia entre: 1850- 2200
TE (ms)	66
Supressão de Gordura	<i>SPAIR</i>
Fator <i>SENSE</i>	2
FOV (mm)	375
Matriz	124 x 105
Espessura de corte (mm)	5
<i>Gap</i> (mm)	0,5
Vóxel (mm <sup>3</sup> )	3 x 3 x 5
Valor de b (s/mm <sup>2</sup> )	200, 1000
Tempo de aquisição	3 min e 45 s
Técnica de respiração	Respiração livre

Legenda: SS-SE-EPI, *single shot- spin eco* - imagem eco planar; TR, tempo de repetição; TE, tempo de eco; SENSE, *sensivity encoding*; SPAIR, *spectral attenuated inversion recovery*; FOV, *field of view*.

#### **5.4. Procedimento do estudo**

Os participantes foram selecionados a partir do sistema de comunicação e arquivo de imagens (PACS, do inglês *Picture Archiving and Communication System*) do CHUdSA, limitando-se a pesquisa aos exames de RM abdominal, realizados no equipamento 3 *Tesla Achieva TX Multi Transmit technology, Philips Healthcare* para estudo hepático, no período em análise. A partir da lista gerada por esta pesquisa foram conferidos os critérios de seleção e incluídos na amostra todos os indivíduos que cumpriam os critérios de inclusão e não apresentavam nenhum critério de exclusão.

O número e tipo de lesão para cada participante (malignidade/benignidade) e subtipo da lesão, foram aferidos a partir da leitura dos relatórios do exame de RM e a inspeção visual das imagens. Foram, ainda, consultados exames de tomografia computadorizada, quando disponíveis, para auxílio de localização das lesões. Recolheram-se os resultados histológicos das lesões alvo de biopsia, a partir dos relatórios de exame.

As lesões malignas, normalmente, estavam acompanhadas de resultado histológico que confirmava a histopatologia da lesão. No entanto, o mesmo não aconteceu com as lesões benignas. Nestes casos, foram considerados os doentes que apresentavam um *follow-up* de pelo menos dois anos, embora as *guidelines* internacionais considerem um ano como suficiente (56). Considerou-se o período de dois anos dado ser a janela temporal que garantia, aos médicos radiologistas, maior segurança no diagnóstico (57). No caso de lesões malignas sem resultado histopatológico, foi analisada a mesma janela temporal de *follow-up*. Foram excluídos todos os doentes em que não foi possível aferir o tipo de lesão.

## **5.5. Análise de Imagem**

A aplicação utilizada para visualizar as imagens e realização das medições no presente trabalho foi a do PACS pertencente à empresa SECTRA.

Para cada participante foi selecionada a lesão de maior dimensão, a partir da consulta do relatório de RM e inspeção visual das imagens morfológicas, da DCE e da DWI.

A avaliação do valor ADC iniciou-se pela seleção do corte em que a lesão apresentava maior dimensão e contornos bem definidos. No caso da presença de múltiplas lesões, como por exemplo metástases, foi considerada a lesão de maior dimensão, com diâmetro máximo até 6 cm, para evitar heterogeneidades acentuadas. Para a seleção do corte ideal recorreu-se à visualização das várias sequências presentes no protocolo, sendo que a mais indicada variou consoante o tipo de lesão e normalmente estava indicada no relatório médico. Após a seleção do corte, este foi transposto para o corte respetivo da imagem de DWI e só depois para o mapa ADC, pois a imagem de DWI apresenta uma resolução espacial mais elevada, o que facilitou a localização da lesão. Importa referir que há diferença entre as técnicas de imagem, nomeadamente, nas espessuras de corte entre a DCE e a DWI, como também na técnica respiratória onde na DWI, a aquisição foi realizada em respiração livre enquanto a DCE foi adquirida em apneia respiratória. Estas variações causaram ligeiras diferenças anatómicas. No entanto, não foram consideradas suficientes para afetar a precisão da medição (*Cf.* figura 8).

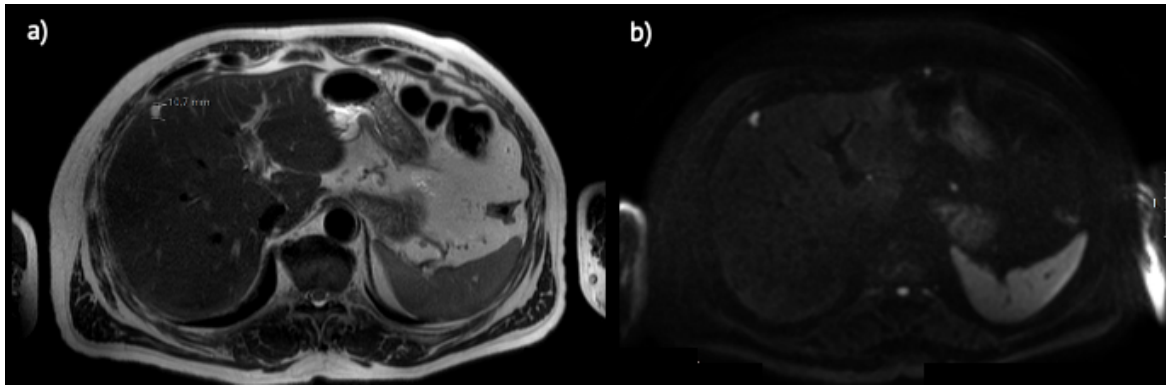


Figura 8 - Representação do processo de correspondência de cortes entre sequências. a) Imagem T2w; b) imagem DWI com  $b=1000 \text{ s/mm}^2$ .

Após a seleção do corte no mapa ADC, foi calculado o valor de ADC mínimo, médio e máximo para cada lesão, utilizando dois métodos distintos de marcação das ROI, com o intuito de avaliar possíveis diferenças entre metodologias de demarcação das ROI.

No primeiro método utilizou-se uma ROI esférica com uma área fixa de aproximadamente  $1 \text{ cm}^2 (\pm 0,2 \text{ cm}^2)$ , que apenas incluiu a lesão de interesse, não ultrapassando os seus contornos (Cf. figura 9-a). Desta forma, o *software* calculou automaticamente os valores ADC na ROI. De modo a diminuir a probabilidade de erros de medição e aumentar a consistência dos resultados, foram realizadas três medições para cada lesão, sendo o valor final resultante da média das três repetições.

No segundo método a ROI, denominada de variável, foi desenhada contornando toda a lesão (Cf. figura 9-b), excluindo as áreas de necrose (exemplo, hemangioma), quando presentes no seu interior. Devido à baixa resolução espacial, que o mapa ADC apresenta, foi necessário utilizar uma ferramenta do *software* que fornece uma "cross-air" que permite extrapolar, em tempo real, a localização exata do conjunto de pixels de interesse correspondentes na imagem DWI para o mapa ADC e vice-versa. A utilização desta ferramenta permitiu delimitar os contornos com elevada precisão. Este procedimento é exato, visto que o mapa ADC é proveniente, matematicamente, das imagens DWI.

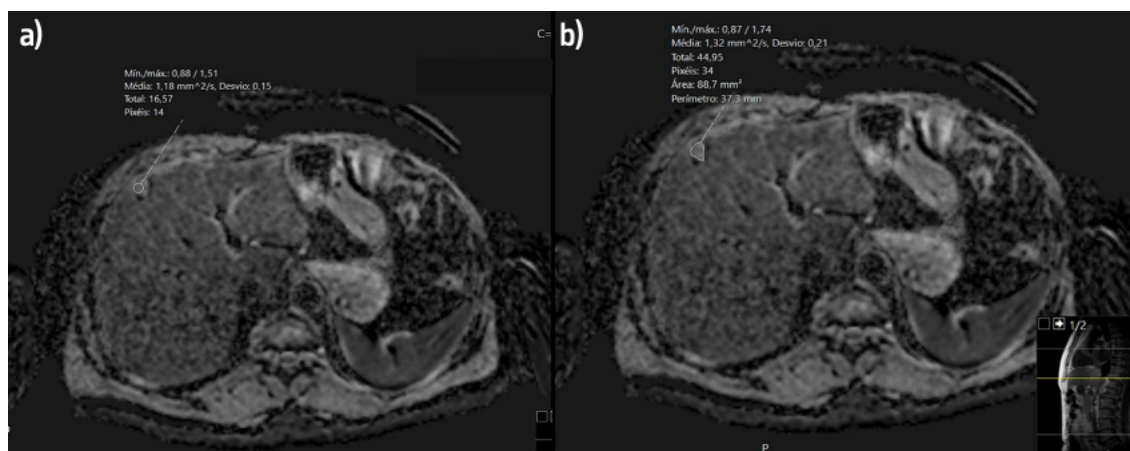
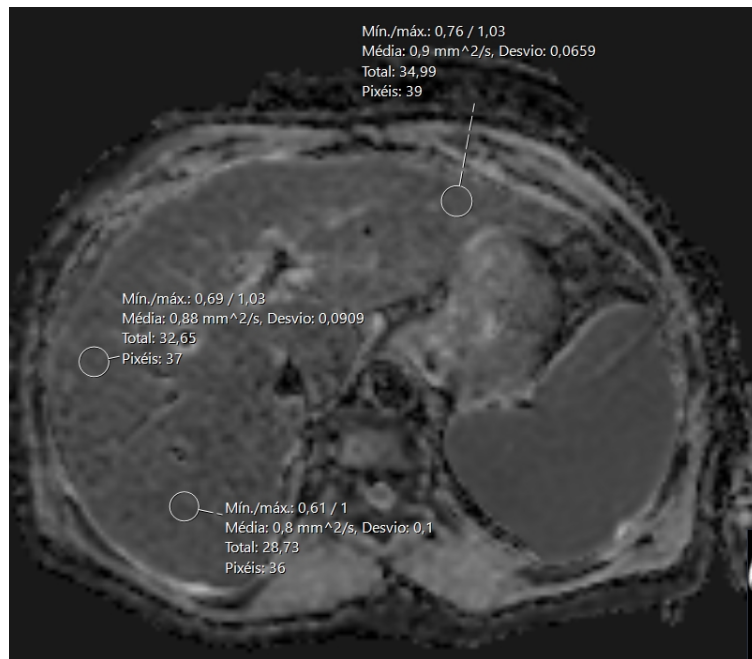


Figura 9 - Representação das duas metodologias de medição das lesões no mapa ADC. a) Medição com ROI fixa no interior da lesão; b) Medição com ROI variável.

Foi calculado o ADC mínimo, médio e máximo do parênquima hepático normal, delineando três ROI com uma área compreendida entre os 3,2 e os 3,5 cm<sup>2</sup> (correspondente ao intervalo de 36 a 39 pixéis), tendo sido colocadas numa posição semelhante, sempre que possível, em todos os participantes para evitar discrepâncias de medição e aumentar a reprodutibilidade.

Duas ROI foram demarcadas no lobo direito e uma no lobo esquerdo com o objetivo de aferir os valores normais de ADC do parênquima hepático normal (Cf. figura 10). Cada ROI foi demarcada evitando a inclusão de regiões próximas dos limites dos contornos, prevenindo possíveis artefactos de movimento, e regiões próximas de grandes vasos, nomeadamente, artérias e veias hepáticas.



*Figura 10 - Representação do processo de medição do parênquima hepático com as três ROI.*

Todos os cortes em que foram realizadas as medições, nas lesões e parênquima hepático normal, foram gravados e pseudoanonimizadas, com o objetivo de ressaltar possível necessidade futura de repetir medições e confirmar valores que se afigurassem anómalos. As restantes variáveis foram recolhidas a partir da consulta dos processos clínicos e relatórios de exames.

## 5.6. Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao *software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, USA)*, versão 29.0.

Precedeu-se à análise descritiva da distribuição das variáveis pela amostra. As variáveis categóricas foram descritas de acordo com o seu valor absoluto e relativo. A idade dos participantes foi descrita de acordo com a média, desvio padrão e valor mínimos e máximos. As restantes variáveis quantitativas foram descritas através da média e o respetivo desvio padrão. A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada através do teste Kolmogorov-Smirnov.

Para aferir a existência de diferenças entre os dois métodos de medição utilizados no estudo, tendo por base os valores de ADC obtidos para cada métrica, foi utilizado o teste não paramétrico de *Wilcoxon*.

Para avaliar diferenças nas várias métricas de ADC entre cada tipo de lesão tendo em conta a metodologia de medição, foi utilizado o teste estatístico não paramétrico de *Mann-Whitney* para amostras independentes. Utilizando o mesmo teste foram avaliadas as diferenças entre os valores de ADC, por tipo de lesão, nomeadamente lesões malignas, benignas e tecido hepático normal.

O desempenho diagnóstico dos valores ADC, foram avaliados através da *Area under the curve (AUC)* derivadas das curvas ROC (do inglês, *Receiver Operating Characteristics*) para cada uma das métricas de ADC e respetivo método de medição e estabeleceram-se os valores ideais de *cut-off* de ADC que permitem distinguir lesões benignas de malignas.

Para todos os testes, foi assumido um erro de  $\alpha = 0,05$  e definido um valor de significância estatística de  $p < 0,05$ .

## 6. Resultados

Foram selecionados 122 potenciais participantes no período em estudo. Destes, 24 foram excluídos por: a) falta de caracterização patológica (n = 7), b) baixa qualidade de imagem que impedia a correta medição no mapa ADC – presença de artefacto de movimento e má qualidade geral (n=8), c) exame realizado em outro equipamento (n=2), d) lesão demasiado reduzida para realizar medição (n=2), e) alterações no parênquima hepático por cirrose, poliquístico ou esteatose (n= 4), f) ausência de sequência DWI (n= 1).

A amostra final incluiu 98 participantes com uma idade média, de 54,27(± 13,33) anos, tendo o mais jovem 24 anos e o mais idoso 85 anos.

As características dos participantes e lesões estão sumariadas na tabela 6.

*Tabela 6 - Características dos participantes*

Caraterísticas dos participantes	n (%)
<b>Sexo (%)</b>	
Masculino	36 (36,7%)
Feminino	62 (63,3%)
<b>Tipo diagnóstico (%)</b>	
Follow-up de 2 anos	66 (67,3%)
Biopsia	32 (32,7%)
<b>Tipo de Lesões (%)</b>	
Quisto	12 (12,2%)
HNF	17 (17,3%)
Hemangioma	23(23,5%)
Adenoma	19 (19,4%)
CHC	18 (18,4%)
Colangiocarcinoma	2 (2,1%)
Metástase	7 (7,1%)

Legenda: n – número de participantes; % – percentagem; HNF – hiperplasia nodular focal; CHC – Carcinoma Hepatocelular.

Na figura 11 e 12 apresentam-se os valores de ADC (ADCmin, ADCmed, ADCmax) do tecido normal e de cada tipo de lesão, para os dois métodos de delineação de ROI.

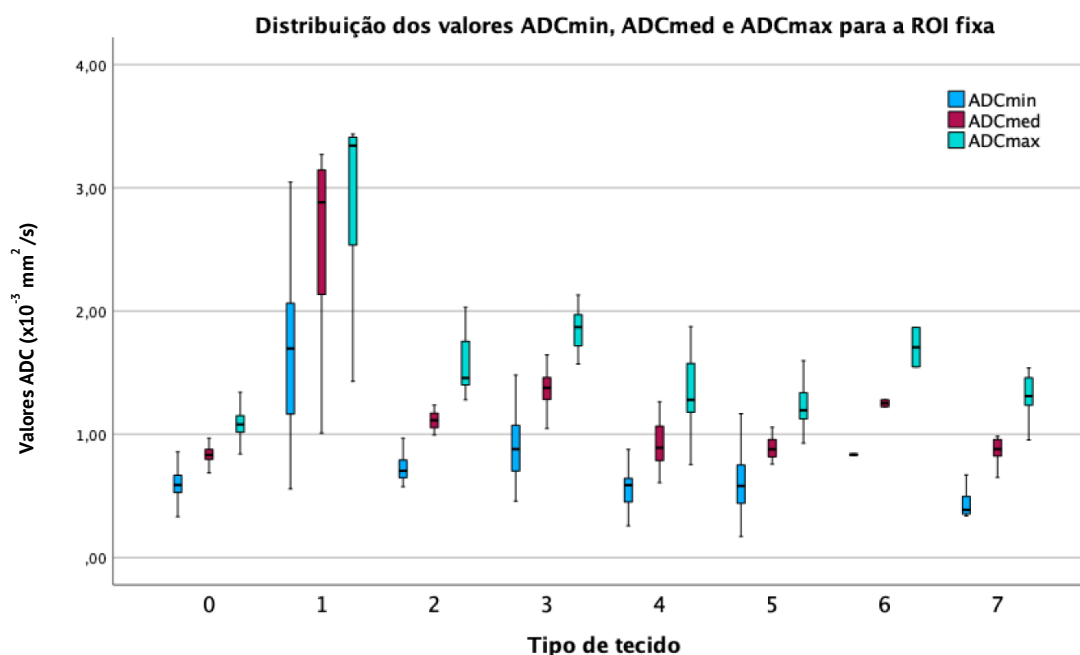


Figura 11 – Diagrama de caixa relativo à distribuição dos valores de ADCmin, ADCmed e ADCmax para ROI fixa, para o tecido normal e cada tipo de lesão. ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; ROI – Região de interesse; mm<sup>2</sup>/s – milímetros quadrados por segundo. 0 – Tecido Normal; 1 – Quisto; 2 – HNF; 3 – Hemangioma; 4 – Adenoma; 5 – CHC; 6 – CC; 7 – Metástase.

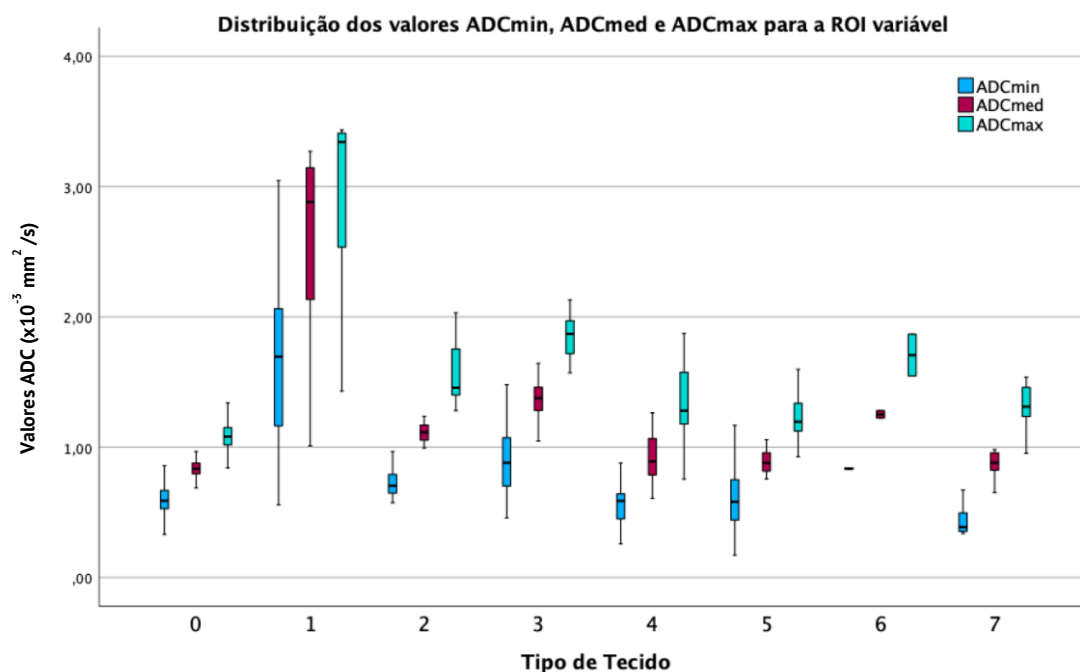


Figura 12 – Diagrama de caixa relativo à distribuição dos valores de ADCmin, ADCmed e ADCmax para ROI variável, para o tecido normal e cada tipo de lesão. ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; ROI – Região de interesse; mm<sup>2</sup>/s – milímetros quadrados por segundo. 0 – Tecido Normal; 1 – Quisto; 2 – HNF; 3 – Hemangioma; 4 – Adenoma; 5 – CHC; 6 – CC; 7 – Metástase.

## Comparação entre metodologias de medição da ROI na estimativa dos valores de ADC

Calcularam-se os valores de ADC mínimo, médio e máximo, bem como, as respectivas médias e desvios padrão para cada tipo de lesão, utilizando as duas metodologias de medição, nomeadamente ROI de tamanho fixo e ROI variável. Realizou-se o teste de *Wilcoxon* para avaliar a diferença dos valores de ADC entre metodologias de demarcação das ROI. Os resultados obtidos são apresentados na tabela 7.

Na tabela 7 observa-se que entre metodologias de demarcação das ROI, existem diferenças estatisticamente significativas para os valores de ADCmin e ADCmax nosquistos ( $p = 0,008$ ,  $p = 0,005$ ); HNF ( $p = 0,005$ ,  $p < 0,001$ ); H ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ ); A ( $p = 0,004$ ,  $p < 0,001$ ) e metástases ( $p = 0,018$ ,  $p = 0,018$ ).

O CHC demonstrou diferenças estatisticamente significativas, entre metodologias de demarcação de ROI, nos valores de ADCmed e ADCmax ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,004$ ), respetivamente.

Na mesma tabela, observa-se que os valores de ADCmin, ADCmed e ADCmax variam em função do tipo de lesão. Os valores de ADC, nos Adenomas, CHC e metástases demonstraram uma proximidade considerável. Este padrão é observado nas duas metodologias de delimitação da ROI, ainda que os valores absolutos sejam diferentes e se observe maior amplitude entre os valores de ADCmin e ADCmax, quando utilizada a ROI variável.

Tabela 7 - Comparação dos valores do ADC nas várias lesões hepáticas focais para os dois métodos de medição para as respetivas métricas

Tipo de lesão (n)	Demarcação de ROI						p-value #		
	ROI fixa <sup>1</sup>			ROI variável <sup>2</sup>			ROI fixa Vs ROI variável		
	ADC min Média ± DP	ADC med Média ± DP	ADC max Média ± DP	ADC min Média ± DP	ADC med Média ± DP	ADC max Média ± DP	ADC min	ADC med	ADC max
Q (12)	2,266 ± 0,785	2,540 ± 0,796	2,767 ± 0,789	1,657 ± 0,720	2,543 ± 0,773	2,923 ± 0,754	<b>0,008</b>	0,875	<b>0,005</b>
HNF (17)	0,947 ± 0,447	1,197 ± 0,445	1,453 ± 0,450	0,779 ± 0,263	1,221 ± 0,416	1,663 ± 0,471	<b>0,005</b>	0,925	<b>&lt;0,001</b>
H (23)	1,226 ± 0,182	1,440 ± 0,179	1,658 ± 0,211	0,884 ± 0,248	1,409 ± 0,206	1,882 ± 0,344	<b>&lt;0,001</b>	0,088	<b>0,001</b>
A (19)	0,665 ± 0,201	0,894 ± 0,186	1,132 ± 0,211	0,549 ± 0,190	0,917 ± 0,188	1,329 ± 0,312	<b>0,004</b>	0,398	<b>&lt;0,001</b>
CHC (18)	0,608 ± 0,196	0,840 ± 0,189	1,057 ± 0,199	0,599 ± 0,242	0,892 ± 0,181	1,231 ± 0,203	0,776	<b>0,006</b>	<b>0,004</b>
CC (2)	0,878 ± 0,040	1,145 ± 0,007	1,395 ± 0,035	0,835 ± 0,007	1,252 ± 0,040	1,707 ± 0,226	*	*	*
M (7)	0,645 ± 0,164	0,858 ± 0,172	1,107 ± 0,199	0,441 ± 0,130	0,868 ± 0,119	1,312 ± 0,199	0,018	0,672	<b>0,018</b>

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; DP – Desvio Padrão; Q – Quisto; HNF – Hiperplasia Nodular Focal; H – Hemangioma; A – Adenoma; CHC- Carcinoma Hepatocelular; CC – Colangiocarcinoma; M – Metástase.

1-Delineação da lesão com uma ROI fixa, com uma área fixa de aproximadamente 1 cm<sup>2</sup>;

2-Delineação da ROI através do contorno da lesão;

\*- Não se calculou, visto que só se obteve 2 lesões de colangiocarcinoma;

#- Teste de *Willcoxon*.

Realizou-se a análise comparativa dos valores de ADC por tipo de lesão utilizando as duas metodologias, cujos resultados se encontram na tabela 8.

Tabela 8 – Comparação das diferenças de valores ADC entre lesões e métodos de medição

Comparação entre tipo de lesões (n)	P-value*					
	ROI fixa <sup>1</sup>			ROI variável <sup>2</sup>		
	ADC min	ADC med	ADC max	ADC min	ADC med	ADC max
Q (12) vs HNF (17)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Q (12) vs H (23)	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Q (12) vs A (19)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Q (12) vs CHC (18)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Q (12) vs M (7)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
HNF (17) vs H (23)	<0,001	<0,001	<0,001	0,061	<0,001	0,012
HNF (17) vs A (19)	0,004	0,002	0,003	0,001	0,002	0,015
HNF (17) vs CHC (18)	<0,001	<0,001	<0,001	0,031	<0,001	<0,001
HNF (17) vs M (7)	0,013	0,004	0,007	<0,001	<0,001	0,045
H (23) vs A (19)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
H (23) vs CHC (18)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
H (23) vs M (7)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
A (19) vs CHC (18)	0,514	0,627	0,242	0,659	0,727	0,202
A (19) vs M (7)	0,954	0,750	0,862	0,125	0,686	0,977
CHC (18) vs M (7)	0,565	0,505	0,431	0,102	0,928	0,226

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; Q – Quisto; HNF – Hiperplasia Nodular Focal; H – Hemangioma; A – Adenoma; CHC – Carcinoma Hepatocelular; CC – Colangiocarcinoma; M – Metástase.

1 - Delineação da lesão com uma ROI fixa, com uma área fixa de aproximadamente 1 cm<sup>2</sup>;

2 - Delineação da ROI através do contorno da lesão;

\*- Teste de *Mann-Whitney* não paramétrico para amostras independentes.

Verifica-se que os valores de ADC apresentam diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre vários subtipos de lesões benignas. Excetua-se o ADCmin na comparação entre a HNF e o hemangioma ( $p = 0,061$ ), quando calculado a partir da ROI variável.

No que respeita às lesões malignas, o grupo de CC é composto por apenas duas lesões o que faz com que a sua comparação com os outros tipos não produza resultados suficientemente robustos para serem

considerados. Os valores de ADC quando comparados entre adenoma e CHC, adenoma e metástases e entre CHC e as metástases não apresentaram diferenças significativas ( $p > 0,05$ ).

Quando comparados os valores de ADC entre lesões benignas e malignas, observa-se diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ), com exceção do adenoma ( $p > 0,05$ ) quando comparado com CHC e metástases, para todas as métricas independentemente da metodologia de delimitação de ROI.

### **Comparação entre tecido hepático normal e tipos de lesão e entre lesões benignas e malignas**

Com o objetivo de realizar uma análise comparativa, mais aprofundada, dividiram-se os participantes em dois subgrupos: a) lesões benignas – composto pelos participantes com diagnóstico de HNF, hemangiomas e adenomas; b) lesões malignas – composto pelos participantes com diagnóstico de CHC e metástases. Excluíram-se intencionalmente os quistos hepáticos do grupo das lesões benignas, uma vez que apresentam valores de ADC elevados, o que poderia contribuir para introduzir um viés considerável nas conclusões obtidas. De igual forma, foram removidos os colangiocarcinomas do grupo das lesões malignas devido ao baixo número de lesões recolhidas.

Na tabela 9 apresenta-se os resultados da análise comparativa dos valores de ADCmin, ADCmed e ADCmax entre o tecido hepático normal e os tipos de lesão, bem como, entre as lesões benignas e malignas.

Observam-se diferenças estatisticamente significativas entre os valores de ADC do tecido hepático normal e o subgrupo das lesões benignas (todas as métricas demonstraram  $p < 0,05$ ). O valor de ADC no tecido hepático normal, apresenta sempre valores significativamente mais baixos que o das lesões benignas, para ambas as metodologias de delimitação de ROI (ADC min  $p < 0,001$ ; ADC med  $p < 0,001$  e ADC max  $p < 0,001$ ).

Constata-se, ainda, a existência de diferenças estatisticamente significativas nos valores de ADCmin, ADCmed e ADCmax entre lesões benignas e malignas (ADCmin  $p < 0,05$ , ADCmed  $p < 0,05$  e ADCmax  $p < 0,05$ ), independentemente da metodologia de definição da ROI utilizada. Observam-se diferenças estatisticamente significativas nos valores de ADCmed ( $p = 0,016$ ) e ADCmax ( $p < 0,001$ ) entre tecido hepático normal e lesões malignas ao utilizar a ROI variável. O ADCmin ( $p < 0,460$ ) e as restantes métricas, aquando do uso de ROI fixa, não demonstraram diferenças estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

Tabela 9 – Comparação dos valores médios e desvios padrão, das diferentes métricas para tecido normal versus lesão benigna, tecido normal versus lesão maligna e entre lesão benigna versus maligna entre metodologias de marcação das ROI

	ADC (x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	Benigno			Maligno			Benigno			Maligno		
		Tecido Normal Média ± DP	Média ± DP	p-value*	Tecido Normal Média ± DP	Média ± DP	p-value*	Média ± DP	Média ± DP	p-value*	Média ± DP	Média ± DP	p-value*
ROI fixa <sup>1</sup>	ADC min	0,622 ± 0,308	0,965 ± 0,369	<0,001	0,622 ± 0,308	0,638 ± 0,191	0,139	0,965 ± 0,369	0,638 ± 0,191	<0,001			
	ADC med	0,836 ± 0,092	1,194 ± 0,362	<0,001	0,836 ± 0,092	0,867 ± 0,192	0,338	1,194 ± 0,362	0,867 ± 0,192	<0,001			
	ADC max	1,085 ± 0,099	1,430 ± 0,370	<0,001	1,085 ± 0,099	1,095 ± 0,208	0,375	1,430 ± 0,370	1,095 ± 0,208	<0,001			
ROI variável <sup>2</sup>	ADC min	0,622 ± 0,309	0,746 ± 0,273	<0,001	0,622 ± 0,309	0,575 ± 0,229	0,460	0,746 ± 0,273	0,575 ± 0,229	0,005			
	ADC med	0,836 ± 0,092	1,196 ± 0,345	<0,001	0,836 ± 0,092	0,912 ± 0,186	0,016	1,196 ± 0,345	0,912 ± 0,186	<0,001			
	ADC max	1,085 ± 0,099	1,641 ± 0,438	<0,001	1,085 ± 0,099	1,288 ± 0,232	<0,001	1,641 ± 0,438	1,288 ± 0,232	<0,001			

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; DP – Desvio Padrão; min – mínimo; med – médio; max – máximo;

<sup>1</sup> – Delineação da lesão com uma ROI fixa, com uma área fixa de aproximadamente 1 cm<sup>2</sup>;

<sup>2</sup> – Delineação da ROI através do contorno da lesão;

\* – Teste de *Mann-Whitney* não paramétrico para amostras independentes.

## Desempenho diagnóstico na distinção entre lesão benigna e maligna

Na tabela 10 apresenta-se o desempenho diagnóstico das diferentes métricas de ADC na distinção entre lesões benignas e malignas para cada uma das metodologias de demarcação das ROI.

Verifica-se que, quando utilizada uma ROI fixa a exatidão diagnóstica para as métricas ADCmed e ADCmax (79%, em ambas) é ligeiramente superior quando comparado com a medição utilizando uma ROI variável. No entanto, apenas o método de medição com ROI fixa, apresentou as *AUC*, para as três métricas, com um *p-value* < 0,05.

Tabela 10 – Desempenho diagnóstico das métricas de ADC na distinção entre lesão benigna e maligna para as duas metodologias de medição

	ADC ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)**	<i>AUC</i>	<i>ADC cut-off</i>	Sensibilidade	Especificidade	Exatidão
ROI fixa <sup>1</sup>	ADC min	0,790	0,723**	0,763	0,704	0,740
	ADC med	0,796	0,935**	0,797	0,778	0,790
	ADC max	0,803	1,168**	0,814	0,741	0,790
ROI variável <sup>2</sup>	ADC min	0,689	0,458**	0,898	0,407	0,740
	ADC med	0,787	0,988**	0,763	0,778	0,770
	ADC max	0,782	1,253**	0,881	0,519	0,770

Legenda: ROI – Região de Interesse; ADC – Coeficiente de Difusão Aparente; min – mínimo; med – médio; max – máximo; *AUC* – *Area under the curve*;

<sup>1</sup>- Delineação da lesão com uma ROI fixa, com uma área fixa de aproximadamente 1 cm<sup>2</sup>;

<sup>2</sup>- Delineação da ROI através do contorno da lesão;

\*\*-  $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s.

## 7. Discussão

A técnica de difusão é utilizada amplamente como uma ferramenta complementar de diagnóstico que permite detetar alterações hepáticas focais, sendo por vezes a técnica diferenciadora (3, 4).

No nosso estudo, verificou-se que a metodologia de definição das ROI influencia os valores de ADC, sendo que a ROI fixa demonstrou um desempenho diagnóstico superior. A DWI demonstrou capacidade na diferenciação entre lesões hepáticas focais benignas e malignas, apesar de apontar dificuldades na classificação entre subtipos, através da utilização das três métricas de ADC. Desta forma, o desempenho diagnóstico na distinção de lesão benigna e lesão maligna indicou resultados promissores, tendo sido possível estabelecer-se valores *cut-off*.

No presente estudo foram utilizadas duas metodologias de delimitação de ROI para quantificação do ADC e comparados os seus resultados. Observou-se que os valores de ADC<sub>min</sub> e ADC<sub>max</sub> apresentaram diferenças significativas entre as duas metodologias para todos os subtipos de lesão em estudo, exceto para o CHC. Este resultado indica que o intervalo entre a range de valores de ADC mínimo e máximo é mais estreito quando extraídos a partir da ROI fixa, mas que os valores médios não se alteram significativamente, com a exceção do CHC. Esta tendência para aumentar o intervalo de valores de ADC medidos, com ROI variável pode ser explicada pela heterogeneidade característica das lesões hepáticas, o que resulta em diferenças substanciais na estimativa do ADC. A utilização de ROI fixa permite selecionar a região que apresenta maior restrição, correspondente à porção mais viável e celular da lesão, permitindo uma estimativa precisa na diferenciação de lesões. Além disso, a utilização de ROI fixa facilita a exclusão de áreas necróticas e hemorrágicas (42, 45).

Filipe *et al.* (58) realizaram um estudo, utilizando um equipamento 1,5T, cujo objetivo foi avaliar a utilidade do ADC no diagnóstico diferencial da doença hepática, a partir da quantificação do ADC<sub>med</sub> em lesões hepáticas focais e parênquima hepático normal, bem como, determinar a influência, nas quantificações, do método de seleção da ROI. Nesse estudo, foram utilizadas duas metodologias de delimitação das ROI. A primeira consistiu na delimitação de três ROI circulares com 1 cm<sup>2</sup>, colocadas, aleatoriamente, no interior da lesão, nos casos em que as lesões apresentavam um diâmetro axial superior a 20 mm. A segunda metodologia consistiu na utilização de uma ROI circular colocada de forma a englobar o máximo de área da lesão. Em lesões com diâmetro inferior a 20 mm apenas utilizou este segundo método. Comparativamente ao nosso estudo, a primeira metodologia difere na aleatoriedade da seleção das ROI, uma vez que no nosso estudo apenas se utilizou uma ROI de 1 cm<sup>2</sup>, aplicada na região com maior hiposinal. No segundo método, os autores utilizam ROI circular, devido a limitações de *software* enquanto este estudo utiliza ROI que contorna toda a lesão. Os autores não observaram diferenças com significância estatística entre as duas metodologias de demarcação de ROI, para o valor de ADC<sub>med</sub>, para todas as patologias em estudo, nomeadamente para os quistos, hemangioma, HNF, adenoma, CHC e metástases.

À semelhança do estudo desenvolvido por Filipe *et al.* (58), no nosso estudo também não se observaram diferenças significativas no valor de ADC<sub>med</sub>, entre as duas metodologias de medição da ROI, para

os diferentes tipos de lesão, com exceção do CHC. Ainda, que no nosso estudo se observem diferenças significativas nos valores de ADCmin e ADCmax, entre metodologias, não é possível a comparação com o autor uma vez que apenas foi quantificado o ADCmed. Para além disso, ressalva-se que os estudos foram realizados em equipamentos com campos magnéticos diferentes, o que pode constituir um viés.

Relativamente ao potencial do ADCmin e ADCmed na diferenciação entre lesões hepáticas focais, Namimoto *et al.* (61), realizou um estudo, com um equipamento de 3T, que teve como objetivo determinar os valores de ADCmin e ADCmed em lesões hepáticas benignas e malignas e comparar o seu desempenho diagnóstico. O ADC foi quantificado através da delimitação de uma ROI variável, com metodologia semelhante à ROI variável utilizada no nosso estudo. Nesse estudo, os valores de ADCmin e ADCmed variaram em função do tipo de lesão. Para as lesões benignas em estudo, HNF e hemangioma, os valores de ADC mínimo e médio revelaram-se mais elevados que no nosso estudo: HNF - ADCmin de  $1,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  e ADCmed de  $1,52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , *versus*  $0,779 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  e  $1,221 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ; hemangioma - ADCmin de  $1,66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  e ADCmed de  $2,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  *versus*  $0,884 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  e  $1,409 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . O CHC apresentou valores de ADC mínimo e médio de  $0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  e  $1,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , respetivamente, enquanto o nosso estudo revelou ADCmin de  $0,599 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  e médio de  $0,892 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Relativamente ao CC, o autor obteve um valor de ADC mínimo e médio de  $0,91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  e  $1,51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , enquanto os nossos resultados foram de  $0,835 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  e  $1,252 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , respetivamente. Por último, os valores de ADC mínimo e médio das metástases mostraram-se a mesma tendência [ $0,81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  e  $1,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , *versus*  $0,441 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  e  $0,868 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ].

Comparando os valores de ADC mínimo e ADC médio obtidos no nosso estudo com os de Namimoto *et al.* (61), as lesões demonstraram baixa concordância para as métricas analisadas. As divergências identificadas estão provavelmente relacionadas com a eficiência da delimitação da ROI, dado que Namimoto *et al.* (61) utilizou uma ferramenta que permitia a delimitação manual em qualquer sequência do protocolo e a posterior transferência para o mapa ADC, permitindo a exclusão de áreas necróticas e hemorrágicas dificilmente detetáveis na DWI (61). Outro fator adicional resultou do baixo número de lesões dos CC no nosso estudo (2 *versus* 14) e de HNF por parte do autor (8 *versus* 17). Relativamente aos adenomas e quistos, o autor não os englobou no estudo, pelo que não é possível realizar comparações.

Para além do ADC mínimo e médio, avaliamos o potencial do ADC máximo, no entanto, pela ausência de estudos em equipamentos de 3T e de metodologias precisas de medição, não foi possível realizar comparações.

Na avaliação da capacidade do ADC para diferenciar as lesões hepáticas focais, o nosso estudo identificou a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as lesões benignas em estudo, excetuando o ADCmin entre o HNF e o hemangioma ( $p = 0,061$ ), quando utilizada a ROI variável. Quando utilizado uma ROI fixa, todas as lesões benignas demonstraram diferenças entre si. Rybczynska *et al.* (59), realizaram um estudo que teve como objetivo avaliar as características quantitativas que permitiam diferenciar lesões benignas de malignas, num equipamento de 1,5 T. Utilizaram uma metodologia semelhante à da ROI variável para quantificação do ADC, delimitando uma ROI que incluía toda a lesão, a partir da imagem de DWI em que melhor era observada, copiando-a para o mapa ADC. Os autores obtiveram resultados concordantes com o nosso

estudo para o ADC médio, nomeadamente para o hemangioma, HNF e os adenomas (59). Ressalva-se que a análise recai apenas no comportamento dos valores medidos nos estudos e não nos valores absolutos, visto que se tratam de equipamentos com campos magnéticos distintos (1,5 *versus* 3T).

No nosso estudo não se encontraram diferenças significativas entre os valores de ADC das metástases e dos CHC, independentemente da métrica e método de delimitação de ROI. Este mesmo resultado foi obtido por Wang *et al.* (62), num estudo realizado com o objetivo de comparar o valor diagnóstico da imagem ponderada em T1w e DWI na diferenciação de lesões hepáticas focais benignas e malignas, num equipamento de 3T. Os valores de ADC foram quantificados a partir da demarcação das lesões com uma ROI esférica no mapa ADC. Os autores verificaram, tal como no nosso estudo, que os valores de ADC eram similares entre os dois tipos de lesão, o que pode ser justificado pela presença de componentes complexos no interior das lesões, nomeadamente conteúdo hemorrágico e necrótico (62).

O estudo comparativo realizado por nós, verificou que os vários tipos de lesões benignas apresentavam diferenças significativas entre si e entre lesões malignas. Excetuando o adenoma, cujas métricas de ADC não o diferenciavam do CHC e das metástases. Na mesma linha, o estudo desenvolvido por Rybczynska *et al.* (59) também obteve valores do ADCmed para o adenoma próximos das lesões malignas (59). Em ambos os estudos, o adenoma revelou ser uma lesão difícil de caracterizar demonstrando elevada complexidade. A complexidade é justificada pelo facto do adenoma corresponder a uma neoplasia hepatocelular heterogénea que varia consoante o subtipo, podendo apresentar características diversas, tais como, espessamento ténue, placas de células hepáticas irregulares e ausência de ductos biliares ou tríades portais (64).

Comparando os valores de ADC entre tecido hepático normal, lesão benigna (HNF, hemangiomas e adenomas) e lesão maligna (CHC e metástases) verificamos que os valores de ADC de tecido hepático normal apresentaram valores significativamente mais baixos que o das lesões benignas, independentemente do tipo de metodologia de medição utilizado. Estes achados estão de acordo com estudos desenvolvidos por outros autores (7, 8, 63, 64, 65, 66). Também Hu *et al.* (67), realizou um estudo, num equipamento de 3T, com o objetivo de comparar o valor de vários modelos exponenciais com múltiplos valores de b, na DWI, para a diferenciação entre lesões hepáticas focais benignas e malignas. Para quantificar o valor de ADC, o autor colocou três ROI com dimensão mínima de 1 cm no interior de cada lesão, realizando a média das três medições e no parênquima hepático normal, colocou uma ROI com pelo menos 1 cm. Os autores, verificaram que o valor de ADCmed do parênquima hepático normal foi significativamente mais baixo do que nas lesões benignas ( $p < 0.001$ ) (67). Por outro lado, os valores obtidos para parênquima hepático normal divergiram com o nosso estudo (ADCmed de  $1,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  *versus* ADCmed  $0,836 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), bem como os das lesões benignas ( $1,67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  *versus*  $1,194 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ). As diferenças nos valores de ADCmed, entre estudos, para o parênquima hepático normal, resultaram possivelmente, da falta de reprodutibilidade da medição, visto que Hu *et al.* (67) apenas utilizou ROI não inferior a 1 cm e tendo como único cuidado a exclusão de regiões que apresentassem vasos principais. Dado que o fígado apresenta zonas diferentes de restrição à difusão, é importante ser rigoroso e reprodutível no local onde é realizada a medição. Exemplificando, o lobo esquerdo

apresenta valores de ADC mais elevados que o restante fígado, causados por perdas de sinal induzidas pelo movimento cardíaco, comparativamente, ao lobo direito (68). A nível de diferenças observadas nos valores de ADC das lesões benignas entre ambos os estudos, estas poderão resultar de um desequilíbrio no número de lesões no estudo de Hu *et al.* (53 hemangiomas, 25 lesões inflamatórias focais, 5 HNF e 3 adenomas). Outro fator a ter em consideração, reside na diferença de valores de b utilizados no nosso estudo face à investigação conduzida por Hu *et al.* (67). No nosso estudo foram utilizados dois valores de b (200 e 1000 s/mm<sup>2</sup>), enquanto o autor utilizou 12 valores de b (0, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 e 1000 s/mm<sup>2</sup>), o que pode induzir variações dos valores de ADC e justificar as diferenças de ADC no mesmo tipo de tecido (42, 49).

O nosso estudo constata-se a existência de diferenças estatisticamente significativas, nos valores de ADC das três métricas em estudo, entre lesões benignas e malignas, independentemente da metodologia de definição da ROI utilizada. Estudos prévios desenvolvidos por Pankaj *et al.* (8) e Li *et al.* (65) apresentaram resultados concordantes com o nosso estudo. O primeiro estudo tinha como objetivo avaliar a utilidade do valor absoluto e *ratio* do ADC da lesão hepática para discriminar entre lesão benigna e maligna, num equipamento de 1,5 ou 3 T, utilizando ROI fixa entre 50 e 60 mm<sup>2</sup>. No estudo de Li *et al.* (65) o objetivo foi investigar a significância da DWI e os seus valores, em equipamento 3T, para a obtenção de um diagnóstico diferencial entre lesões hepáticas benignas e malignas. Os autores utilizaram uma ROI com comportamento variável, com dimensão entre 100 e 540 mm<sup>2</sup>. Ambos os autores apresentaram resultados em linha com os nossos, independentemente da metodologia de medição da ROI utilizada, assumindo que o valor de ADC permite diferenciar entre a malignidade e a benignidade das lesões.

De modo a determinar o desempenho diagnóstico das métricas em estudo, calcularam-se as respetivas curvas ROC. No nosso estudo, as métricas que mostraram maior capacidade para diferenciar lesões benignas de malignas foram o ADCmed (*cut-off* = 0,935 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) e ADCmax (*cut-off* = 1,168 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) utilizando a ROI fixa, uma vez que apresentaram maior *AUC* (79,6% e 80,3%, respetivamente). Para o valor de ADCmed e ADCmax a sensibilidade foi de 79,7 % e 81,4%, a especificidade de 77,8% e 74,1%, respetivamente, e a exatidão diagnóstica de 79% para ambas as métricas.

Estudos prévios utilizando as 2 metodologias de medição da ROI, avaliaram o desempenho diagnóstico da DWI na caracterização de lesões hepáticas focais (8, 61).

Pankaj *et al.* (8) utilizando a metodologia de ROI fixa, obteve um *cut-off* para o ADC médio de 1,260 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, com uma *AUC* de 89%, sensibilidade de 92%, especificidade de 80% e exatidão de 89% (8). Apesar dos resultados de Pankaj *et al.* (8) terem sido superiores aos encontrados no nosso estudo, os autores não incluíram metástases nem adenomas. Os doentes incluídos tinham realizado terapia prévia, o que por si só introduz possíveis vieses nos valores de ADC, superiorizando, assim, os resultados que obteve.

Relativamente ao desempenho diagnóstico da ROI variável, as métricas que mostraram melhor desempenho foram o ADCmed (*cut-off* = 0,988 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s) e ADCmax (*cut-off* = 1,253 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s), uma vez que apresentaram maior *AUC* (78,7% e 78,2%, respetivamente). Para o valor de ADCmed e ADCmax a sensibilidade foi de 76,3 % e 88,1%, a especificidade de 77,8% e 51,9%, respetivamente, e exatidão diagnóstica de 77% para ambas as métricas. Mencionando novamente o estudo de Namimoto *et al.* (61), o qual avaliou o

desempenho diagnóstico das métricas de ADC<sub>min</sub> e ADC<sub>med</sub>, através de medições com ROI variável realizadas por dois observadores, verificou-se que o observador 1 obteve para o ADC<sub>min</sub> um *cut-off* de  $1,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  que resultou uma *AUC* de 98,4%, sensibilidade de 92,3% e uma especificidade de 97,8%, enquanto o observador 2 obteve para o *cut-off*  $1,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , uma *AUC* de 98,3%, sensibilidade de 94,9% e uma especificidade de 97,8% (61). Para o ADC<sub>med</sub>, o observador 1 obteve para o *cut-off*  $1,49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , uma *AUC* de 94,2%, sensibilidade de 86,2% e uma especificidade de 86,7%, enquanto o observador 2 obteve uma *AUC* de 93,9%, sensibilidade de 88,7% e uma especificidade de 88,9% para um *cut-off* de  $1,52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (61).

Embora os valores de desempenho diagnóstico e *cut-off* estabelecidos por estes autores tenham sido mais elevados do que os encontrados no nosso estudo, esta oscilação pode ser justificada pelo facto de apresentarem variações a nível protocolar e diferentes lesões analisadas, nomeadamente, diferenças entre antenas utilizadas, a própria ausência de padronização dos parâmetros de aquisição e ausência de adenomas como também de um número equilibrado de cada lesão nos estudos mencionados (69). Apesar dos autores incidirem apenas no ADC<sub>min</sub> e ADC<sub>med</sub>, o nosso estudo demonstrou que o ADC<sub>max</sub> pode ser uma ferramenta com potencial.

O presente estudo apresentou várias limitações para além das intrínsecas a um estudo de natureza retrospectiva. Aponta-se como principal limitação o número limitado de participantes, lesões e de diferentes subtipos histológicos, resultantes dos critérios de inclusão/ exclusão usados.

Outra limitação diz respeito à delimitação das ROI. Embora tenham sido utilizados critérios rígidos e indutores de reprodutibilidade na medição das lesões e parênquima hepático normal, existe sempre risco de viés devido à dependência do operador neste processo. A aplicação SECTRA, não integra a ferramenta que permite o co-registo de imagens que apresentam melhor qualidade, nomeadamente T1w, DCE e IP/OP com o mapa ADC, existindo a possibilidade da colocação incorreta ou dimensões inadequadas das ROI. Apesar desta limitação, os resultados do estudo demonstram que esses possíveis vieses nos valores de ADC, terão sido evitados. De forma, a contornar este obstáculo seria útil efetuar uma análise inter-observador e utilizar aplicativos com ferramentas "*user-friendly*", que permitisse o co-registo das imagens.

Outro fator considerado como limitação, foi o protocolo de aquisição de RM, utilizado na instituição. O facto da DWI não estar totalmente otimizada para estudo hepático, dificultou a comparação de resultados com outros estudos. Considerando a variabilidade entre protocolos de aquisição, é urgente a padronização dos protocolos de RM em estudos futuros.

Por fim, salienta-se como limitação, a ausência de estudos comparativos, efetuados com recurso a equipamentos de 3T. A predominância dos estudos publicados recorreu a equipamentos de 1,5T uma vez que foram realizados até 2015 (58, 60, 62, 63). Estudos posteriores a esse ano, apesar de terem predominância em equipamentos de 3T, são muito reduzidos e com metodologias de demarcação das ROI divergentes entre eles e com a utilizada neste estudo. Adicionalmente, a maior parte dos estudos cingiam-se aos valores de ADC<sub>med</sub> e o seu potencial preditivo e/ou discriminador. No entanto, o presente estudo demonstrou que existe potencial dos valores de ADC<sub>min</sub> e ADC<sub>max</sub> na discriminação de lesões.

## 8. Conclusão

Com a realização deste estudo demonstrou-se o contributo que a DWI pode fornecer no estudo de lesões hepáticas focais, avaliando o comportamento dos valores ADC em função de diferentes metodologias de demarcação das ROI e avaliando o desempenho diagnóstico dos valores de ADC na diferenciação entre lesões hepáticas malignas e benignas. Desta forma, foi possível chegar às seguintes conclusões:

- A metodologia de definição das ROI é um fator a ter em consideração que influencia os valores de ADC;
- A ROI de dimensões fixas revelou superioridade a nível de desempenho diagnóstico;
- A DWI é uma técnica com capacidade na diferenciação entre lesões hepáticas focais benignas e malignas, apesar de demonstrar alguma dificuldade na classificação entre subtipos histológicos, nas três métricas avaliadas;
- Relativamente à distinção entre tecido normal/ lesões avaliadas, a DWI demonstrou utilidade na diferenciação entre tecido hepático normal e lesões benignas. No entanto, não demonstrou capacidade na diferenciação entre tecido hepático normal e lesões malignas;
- A nível de desempenho diagnóstico na distinção de lesão benigna e lesão maligna verificaram-se resultados promissores, tendo sido possível estabelecer-se valores *cut-off*, para as duas metodologias de medição da ROI.

O estudo demonstrou a potencialidade do ADC como uma ferramenta que auxilia a diferenciação entre lesão benigna e maligna.

Estudos futuros devem procurar desenvolver uma metodologia de delimitação da ROI reproduzível e o menos dependente do operador possível. Para tal, esses estudos futuros deverão ser prospetivos o que reduzirá potenciais fatores confundidores, devem adotar um protocolo que integre aquisições com vários valores de b e incluir um número considerável de participantes para se obter um número superior de lesões e subtipo histológicos.

## Referências Bibliográficas

1. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017; 27(21): R1147–R1151. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>
2. Pang EHT, Harris AC, Chang SD. Approach to the Solitary Liver Lesion: Imaging and When to Biopsy. *Can Assoc Radiol J*. 2016;67(2):130–148. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carj.2015.07.005>
3. Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, von Schulthess Editors GK. IDKD Springer Series Series Editors [Internet]. 2018. Available from: <http://www.springer.com/series/15856>
4. Nakanishi M, Chuma M, Hige S, Omatsu T, Yokoo H, Nakanishi K, et al. Relationship between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and histological tumor grading of hepatocellular carcinoma. *Annsurgoncol*. 2012 Apr; 19(4):1302–9. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2066-8>
5. el Kady RM, Choudhary AK, Tappouni R. Accuracy of apparent diffusion coefficient value measurement on PACS workstation: A comparative analysis. *Am J Roentgenology*. 2011 Mar; 196(3):W280–W284.
6. Cameron RB, Gage DL, Olevsky O. Modern Thoracic Oncology [Internet]. *World Scientific*; 2018. Available from: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9828-vol2>
7. Nalaini F, Shahbazi F, Mousavinezhad SM, Ansari A, Salehi M. Diagnostic accuracy of apparent diffusion coefficient (ADC) value in differentiating malignant from benign solid liver lesions: a systematic review and meta-analysis. *Brit J Radio*[Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Jun 15]; 94(1123):20210059. Available from: <https://doi.org/10.1259/bjr.20210059>
8. Pankaj Jain T, Kan W ter, Edward S, Fernon H, Kansan Naider R. Evaluation of ADCratio on liver MRI diffusion to discriminate benign versus malignant solid liver lesions. *Euro J Radio*[Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Apr 13]; 5:209–14. Available from: <http://www.ejropean.com/article/S2352047718300315/fulltext>
9. Schmeel FC. Variability in quantitative diffusion-weighted MR imaging (DWI) across different scanners and imaging sites: is there a potential consensus that can help reducing the limits of expected bias?. *Eur Radiol*. 2019;29(5):2243–2245; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5866-4>

10. Seeley RR, Stephens TD, Tate P, Maria Teresa Leal, Maria Cândida Durão, Abecasis L. Anatomia & fisiologia. Loures Portugal: Lusociência; 2008.
11. Sharma M, Somani P, Rameshbabu CS, Sunkara T, Rai P. Stepwise evaluation of liver sectors and liver segments by endoscopic ultrasound. *World J Gastrointest Endosc.* 2018;10(11):326-339. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6247100/>
12. Chernyak V, Fowler KJ, San UC, Claude D, Sirlin B. LI-RADS ® v2018 CT/MRI Manual Liver Anatomy Primary Author Contributing Authors.
13. Hepáticas L, Filipa F, Baptista M, Furtado L. Lesões Hepáticas Focais [Dissertation]. [Porto]: Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 2022 [cited 2023 Nov 19]; Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/141644/2/567527.pdf>
14. Windon AL, Shroff SG. My approach to cystic hepatic lesions. *Diagn Histopathol.* 2022 Feb 1;28(2):103-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2021.11.004>
15. Tsuruya K, Nishizaki Y, Tatemichi M, Mishima Y, Shimma Y, Arase Y, et al. The prevalence and natural history of hepatic cysts examined by ultrasound: a health checkup population retrospective cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Nov 20];12(1):12797. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9329350/>
16. Marrero JA, Ahn J, Rajender RK, Gastroenterology on behalf of the PPC of the AC of. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol*[Internet]. 2014 Sep; 109(9):1328-47. Available from: [https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2014/09000/acg\\_clinical\\_guideline\\_the\\_diagnosis\\_and.7.aspx](https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2014/09000/acg_clinical_guideline_the_diagnosis_and.7.aspx)
17. Bernshteyn MA, Masood U. Hepatic Cyst (Archived) [Updated 2023 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526052/>
18. Suriawinata AA, Thung SN. Liver pathology an atlas and concise guide. 1st ed. New York: Demos Medical; 2011.
19. Bajenaru N, Balaban V, Săvulescu F, Campeanu I, Patrascu T. Hepatic hemangioma -review-. *J Med Life* [Internet]. 2015 [cited 2023 Nov 20]; 8(Spec Issue): 4-11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4564031/>

20. Perri M, Lencioni R. Haemangioma, Hepatic. In: Baert AL, editor. *Encyclopedia of Diagnostic Imaging* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 809–13. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-35280-8\\_1079](https://doi.org/10.1007/978-3-540-35280-8_1079)
21. Carnevale A, Pellegrino F, Cossu A, Ierardi AM, Parenti GC, Carrafiello G, et al. Current concepts in ablative procedures for primary benign liver lesions: a step forward to minimize the invasiveness of treatment when deemed necessary. *Med Oncol*(Northwood, London, England) [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Nov 20]; 37(4):31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102179/>
22. Colombo M, Forner A, Ijzermans. Jan, Paradis V, Reeves H, Vilgrain V, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*[Internet]. 2016 Aug; 65(2):386–98. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>
23. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. [Updated 2023 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559177/>
24. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*[Internet]. 2018 Jul 1; 69(1): 182–236. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
25. Clark T, Maximin S, Meier J, Pokharel S, Bhargava P. Hepatocellular Carcinoma: Review of Epidemiology, Screening, Imaging Diagnosis, Response Assessment, and Treatment. *Curr probl diagn radiol*[Internet]. 2015 Nov –Dec [cited 2023 Nov 20]; 44(6):479–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979220/>
26. Ilyas S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Nov 20]; 145(6):1215–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24140396/>
27. Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Dawson LA, Tchelebi L, Gusani NJ, et al. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2020 Aug; 67:101760. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782120300941>

28. Conzelmann M, Linnemann U, Berger MR. Detection of disseminated tumour cells in the liver of cancer patients. *Eur J Surg Onco* [Internet]. 2005 Nov; 31(9):977–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2005.07.011>
29. Rodríguez de Lope C, Reig ME, Darnell A, Forner A. Approach of the patient with a liver mass. *Frontline Gastroenterol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Dec 19]; 3(4):252–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369839/>
30. ACR Commission on Body Imaging. ACR practice parameter for performing and interpreting magnetic resonance imaging [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 23]. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Perf-Interpret.pdf>
31. Pavlides M, Banerjee R, Sellwood J, Kelly CJ, Robson MD, Booth JC, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging predicts clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *J Hepato*. 2016 Feb; 64(2):308–15. Available from: [10.1016/j.jhep.2015.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.009)
32. Ramalho M, Altun E, Herédia V, Zapparoli M, Semelka R. Liver MR Imaging: 1.5T versus 3T. *Magn Reson Imag Clin N Am* [Internet]. 2007 Aug; 15(3):321–47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064968907000785>
33. Kambadakone A, Chandarana H, Chernyak, et al. LI-RADS ® Technique [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 5]. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/LIRADS/Chapter-12-Technique.pdf>
34. Thian YL, Riddell AM, Koh DM. Liver-specific agents for contrast-enhanced MRI: role in oncological imaging. *Cancer Imaging* [Internet]. 2013 Dec 30 [cited 2023 Nov 22]; 13(4):567–79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893895/>
35. Agostini A, Kircher MF, Do RKG, Borgheresi A, Monti S, Giovagnoni A, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Liver (Including Biliary Contrast Agents)—Part 2: Protocols for Liver Magnetic Resonance Imaging and Characterization of Common Focal Liver Lesions. *Semin Roentgenol* [Internet]. 2016 Oct [cited 2023 Dec 5];51(4):317–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5117432/>

36. Braga L, Altun E, Armao D, Semelka RC. Liver. In: Abdominal-Pelvic MRI [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. 39–393. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119012979.ch2>
37. Taouli B, Ehman RL, Reeder SB. Advanced MRI Methods for Assessment of Chronic Liver Disease. *Am J Roentgenology* [Internet]. 2009 Jul 1; 193(1):14–27. Available from: <https://doi.org/10.2214/AJR.09.2601>
38. Horvat N, Monti S, Oliveira BC, Rocha CCT, Giancipoli RG, Mannelli L. State of the art in magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Radiol Oncol*. 2018;52(4):353–364 . Available from: [10.2478/raon-2018-0044](https://doi.org/10.2478/raon-2018-0044)
39. Colombo M. EASL Clinical Practice Guidelines on the Management of Benign Liver Tumors. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2020 Apr; 15(4):133–5. Available from: [https://journals.lww.com/cld/fulltext/2020/04000/easl\\_clinical\\_practice\\_guidelines\\_on\\_the.1.aspx](https://journals.lww.com/cld/fulltext/2020/04000/easl_clinical_practice_guidelines_on_the.1.aspx)
40. Schalekamp S, Heggelman B. G. F., Schaefer C. Focal lesions on Gadoxetate disodium enhanced and diffusion weighted liver MRI: a guidance for differential diagnosis. EPOS [Internet]. Euro Cong Radiol, 2011 March 3–7; Viena, Austria. ESR; 2011 [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2011/C-1956>
41. Lee Y, Wang JJ, Zhu Y, Agopian VG, Tseng H, Yang JD. Diagnostic Criteria and LI-RADS for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2021 Jun; 17(6):409–13. Available from: <https://doi.org/10.1002/cld.1075>
42. Koh DM, Thoeny HC. Diffusion-Weighted MR Imaging: Applications in the Body. 1st ed. Springer Berlin Heidelberg; 2009. (*Med Radio*). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-78576-7>
43. Bian X, Kim C, Karniadakis GE. 111 years of Brownian motion. *Soft Matter*. 2016; 12(30):6331–46. Available from: [10.1039/c6sm01153e](https://doi.org/10.1039/c6sm01153e)
44. Schiller R. The Stokes–Einstein law by macroscopic arguments. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation Part C Radiation Physics and Chemistry* [Internet]. 1991; 37(3):549–50.

45. Luna A, Ribes R, Soto JA. Diffusion MRI Outside the Brain: A Case-Based Review and Clinical Applications. 1st ed. Springer Berlin Heidelberg; 2011. 400 p.
46. Derek K. Jones. Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2011. 1–784.
47. Lee NK, Kim S, Kim GH, Kim DU, Seo HU, Kim TU, et al. Diffusion-weighted imaging of biliopancreatic disorders: Correlation with conventional magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol*. 2012 Aug 21; [cited 2024 Feb 5]; 18(31):4102–17. Available from: [10.3748/wjg.v18.i31.4102](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i31.4102)
48. Adubeiro N. O Contributo Diagnóstico da Imagem Ponderada em Difusão no Estudo da Próstata [Master's Thesis]. [Porto]; Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 2018 [cited 2024 Feb 6]. 192 p. Available from: <https://hdl.handle.net/10216/115911>
49. Xiang Y, Wang J, Huang H, Zheng CJ, Xiao BH, Chevallier O, et al. Diffusion-weighted MRI of the liver: challenges and some solutions for the quantification of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion. *Am J of Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 5]; 11(2):107–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165724/>
50. Kim YY, Kim MJ, Gho SM, Seo N. Comparison of multiplexed sensitivity encoding and single-shot echo-planar imaging for diffusion-weighted imaging of the liver. *Eur J Radiol*. 2020;132:109292. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109292>
51. Mori N, Mugikura S, Miyashita M, Mori Y, Maekawa Y, Nagasaka T, et al. Turbo Spin-echo Diffusion-weighted Imaging Compared with Single-shot Echo-planar Diffusion-weighted Imaging: Image Quality and Diagnostic Performance When Differentiating between Ductal Carcinoma in situ and Invasive Ductal Carcinoma. *Magn Reson Med Sci*. 2021;20(1):60–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7952202/>
52. Borlinhas F, Ferreira HA. Quantificação por imagem ponderada em difusão (DWI) das lesões tumorais da mama. *Saúde & Tecnologia* [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Feb 4]; (T1):24–30. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.21/1896>
53. M. Anzidei, A. Napoli, B. Marincola, L. Molisso. Diffusion-weighted imaging of focal liver lesions: Technique, clinical applications and correlation with conventional imaging. EPOS [Internet]. *Euro Cong Radiol*, 2010 Feb 27–3; Viena, Austria. ESR; 2010 [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://dx.doi.org/10.1594/ecr2010/C-0088>

54. Cannella R, Sartoris R, Grégory J, Garzelli L, Vilgrain V, Ronot M, et al. Quantitative magnetic resonance imaging for focal liver lesions: bridging the gap between research and clinical practice. *Br J Radiol*. 2021 Jun 1 [cited 2024 Feb 5]; 94(1122). Available from: [10.1259/bjr.20210220](https://doi.org/10.1259/bjr.20210220)
  
55. Vallejo Desviat P, Martínez De Vega V, Recio Rodríguez M, Jiménez De La Peña M, Carrascoso Arranz J. Diffusion MRI in the Study of Hepatic Lesions. *Cirugía Española* (English Edition) [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Feb 5]; 91(1):9–16. Available from: [10.1016/j.cireng.2011.10.001](https://doi.org/10.1016/j.cireng.2011.10.001)
  
56. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepato*[Internet]. 2016 Aug; 65(2):386–98. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>
  
57. Amico E, Alves J, Souza D, Salviano F, João S, Liguori A. Hypervascular Liver Lesions in Radiologically Normal Liver. *Arq Bras Cir Dig*. 2017 Mar; 30(1):21–6. Available from: [10.1590/0102-6720201700010007](https://doi.org/10.1590/0102-6720201700010007)
  
58. Filipe JP, Curvo-Semedo L, Casalta-Lopes J, Marques MC, Caseiro-Alves F. Diffusion-weighted imaging of the liver: Usefulness of ADC values in the differential diagnosis of focal lesions and effect of ROI methods on ADC measurements. *Magn Reson Mater Phy*. 2013 Jun; 26(3):303–12. Available from: [10.1007/s10334-012-0348-1](https://doi.org/10.1007/s10334-012-0348-1)
  
59. Rybczynska DN, Markiet KE, Pienkowska JM, Szurowska E, Frydrychowski A. To assess the quantitative features of focal liver lesions in gadoteric acid enhanced MRI and to determine whether these features can accurately differentiate benign from malignant lesions. *Euro J Radiol* [Internet]. 2024 Feb [cited 2024 Jun 15]; 171: 111288. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2024.111288>
  
60. Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ, Shroff S, Khatri G, Wang Y, et al. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2010 Jul; 32(1):138–47. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmri.22235>
  
61. Nanimoto T, Nakagawa M, Kizaki Y, Itatani R, Kidoh M, Utsunomiya D, et al. Characterization of Liver Tumors by Diffusion-Weighted Imaging: Comparison of Diagnostic Performance Using the Mean and Minimum Apparent Diffusion Coefficient. *J of comput assist tomogr* [Internet]. 2015 Jul [cited 2024 Jul 26]; 39(4):453–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25836022/>

62. Wang F, Yang Q, Zhang Y, Liu J, Liu M, Zhu J. 3D variable flip angle T1 mapping for differentiating benign and malignant liver lesions at 3T: comparison with diffusion weighted imaging. *BMC Med Imaging* [Internet]. 2022 Aug 18 [cited 2024 Jun 15]; 22(1): 146. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9389795/>
63. Parsai A, Zerizer I, Roche O, Gkoutzios P, Miquel ME. Assessment of diffusion-weighted imaging for characterizing focal liver lesions. *Clin Imaging*. 2015 Mar; 39(2):278–84. Available from: [10.1016/j.clinimag.2014.09.016](https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2014.09.016)
64. Agnello F, Ronot M, Valla DC, Sinkus R, van Beers BE, Vilgrain V. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: Quantitative and qualitative analysis. *Radiology* [Internet]. 2012 Feb [cited 2024 Jun 15]; 262(2):511–9. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.11110922>
65. Li R, Wu G, Wang R. Application values of 3.0T magnetic resonance diffusion weighted imaging for distinguishing liver malignant tumors and benign lesions. *Onco lett*[Internet]. 2018 Feb [cited 2024 Jun 15];15(2):2091–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29434910/>
66. Chen X, Cai Q, Xia J, Huang H, Li Z, Song K, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) v2018: differential diagnostic value of ADC values for benign and malignant nodules with moderate probability (LR-3). *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 15]; 13:1186290. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10478080/>
67. Hu Y, Tang H, Li H, Li A, Li J, Hu D, et al. Assessment of different mathematical models for diffusion-weighted imaging as quantitative biomarkers for differentiating benign from malignant solid hepatic lesions. *Cancer Med* [Internet]. 2018 Jul [cited 2024 Jun 15]; 7(7):3501–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6051139/>
68. Son JS, Park HS, Park S, Kim YJ, Yu MH, Jung S il, et al. Motion-Corrected versus Conventional Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Liver Using Non-Rigid Registration. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2023 Mar [cited 2024 Jun 15]; 13(6):1008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10047344/>
69. Werner JM, Stoffels G, Lichtenstein T, Borggreffe J, Lohmann P, Ceccon G, et al. Differentiation of treatment-related changes from tumour progression: a direct comparison between dynamic FET PET and ADC values obtained from DWI MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*[Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2024 Jun 15]; 46(9):1889–1901. Available from: [10.1007/s00259-019-04384-7](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04384-7)

## Anexos

### Anexo I



Exmo. Sr. Dr. Miguel Soares  
Aluno da ESS | IPP

**ASSUNTO:** TRABALHO ACADÉMICO - MESTRADO “O PAPEL DA DWI NA DETEÇÃO E CARATERIZAÇÃO DE LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS” – N/ REF.º 2023.320(274-DEFI/269-CE)

O Conselho de Administração da ULS Santo António em reunião a 28 de junho de 2024 emitiu a seguinte deliberação: “Autorizado (Proposta 4919-2024)”, para a realização do estudo acima mencionado após a implementação das recomendações elaboradas pela Encarregada de Proteção de Dados, a realizar no Clínica de Imagiologia Diagnóstica e de Intervenção (CIDI) desta Instituição e tendo como Investigador o Dr. Miguel Soares, Aluno da ESS | IPP.

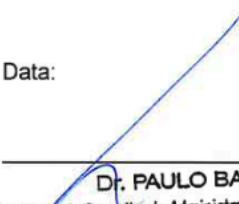
O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética da ULS Santo António | ICBAS, pelo Gabinete de Projetos de Investigação do CAC, pela Direção do Centro Académico Clínico ICBAS-CHP e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,

Assinado por: **Paulo Fernando Ribeiro da Silva**  
Num. de Identificação: 10331994  
Data: 2024.07.05 10:08:55+01'00'

APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE TRABALHO ACADÉMICO - MESTRADO

Título: "O PAPEL DA DWI NA DETEÇÃO E CARATERIZAÇÃO DE LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS"		Ref.º: 2023.320(274-DEFI/269-CE)
Protocolo:	Promotor:	Investigador: Dr. Miguel Soares Aluno da ESS   IPP


<p>DIREÇÃO DE ENFERMAGEM:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA</p> <p><input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL</p> <p><input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL</p> <p>Data:</p> <hr/>	<p>PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO:</p> <p><input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL</p> <p><input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL</p> <p>Data:</p>  <p>Dr. PAULO BARBOSA Presidente do Conselho de Administração da ULS de Santo António</p>
---	---

Em conformidade. Pode ser autorizado.

**PARECER FAVORÁVEL**



**Dr. SEVERO TORRES**  
Assessor do Presidente do Conselho de Administração



Mário Santos  
Diretor do CAC ICBAS|CHP

COMISSÃO DE ÉTICA CHUdSA / ICBAS

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 24 JAN 2024	Órgão: Reunião Plenária
Título: "O PAPEL DA DWI NA DETEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS"		Ref.ª: 2023.320(274-DEFI/269-CE)
Protocolo/Versão: <b>TA-Mestrado</b>	Promotor: <b>o(a) próprio(a)</b>	Investigador / Local: <b>Miguel Soares / Davide Freitas Serviço de CIDI - CHUdSA</b>

A Comissão de Ética CHUdSA / ICBAS, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do **TA-Mestrado** acima referenciado:

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da Comissão de Ética CHUdSA / ICBAS presentes:

Presidente: Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão

Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Dr. Aníbal Albuquerque, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Prof.ª Doutora Cármen de Carvalho, Dr.ª Fernanda Manuela Costa, Prof. Doutor José António Pinho, Prof.ª ~~Doutora Margarida Araújo~~, Prof.ª Doutora Maria Strecht, Prof.ª ~~Doutora Susana Magalhães~~, Mestre Virgínio Costa Ribeiro.

Resultado da votação:

**PARECER FAVORÁVEL**

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior.

Data 24 JAN 2024

O Presidente da Comissão de Ética CHUdSA / ICBAS

  
Prof. Doutor João Nuno Melo Beirão