

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA**

DANILO TADAO WADA

Caracterização de nódulos e massas pulmonares na ressonância magnética utilizando novas técnicas de imagem: correlação com a avaliação clínica, patológica e tomográfica

**Ribeirão Preto
2021**

DANILO TADAO WADA

Caracterização de nódulos e massas pulmonares na ressonância magnética utilizando novas técnicas de imagem: correlação com a avaliação clínica, patológica e tomográfica

Versão corrigida

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Marcel Koenigkam Santos

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Wada, Danilo Tadao

Caracterização de nódulos e massas pulmonares na ressonância magnética utilizando novas técnicas de imagem: correlação com a avaliação clínica, patológica e tomográfica – Ribeirão Preto, 2021.

121 p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Orientador: Koenigkam-Santos, Marcel

1. Nódulo pulmonar. 2. Ressonância magnética.
3. Análise quantitativa e funcional.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Danilo Tadao Wada

Título: "Caracterização de nódulos e massas pulmonares na ressonância magnética utilizando novas técnicas de imagem: correlação com a avaliação clínica, patológica e tomográfica."

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Marcel Koenigkam Santos

Aprovado em: 17 / 12 / 2021

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Cláudio Emanoel Trad

Instituição: _____ Assinatura: [Assinatura]

Prof(a). Dr(a). Alcides José Bodini

Instituição: FMRP-USP Assinatura: [Assinatura]

Prof(a). Dr(a). WAGNER DINIZ DE PAULA

Instituição: UnB Assinatura: [Assinatura]

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A meus pais, Luiz e Claudia, que são responsáveis pela formação de meus valores pessoais. A dedicação e o apreço que tiveram pela minha formação, com madrugadas perdidas me acordando e me levando para a escola, mesmo sob chuvas torrenciais e geadas foram inestimáveis. São exemplos do que torço um dia conseguir ser para meus filhos.

A minha esposa Li Siyuan, que se tornou Wada ao longo desse trabalho, com todo amor, carinho, admiração e gratidão por sua compreensão e pelas noites de sono perdidas, me auxiliando a rever este texto. A você e ao nosso Moti, meu amor eterno.

AGRADECIMENTOS

Ao *ESR/ESTI certificated* prof. Dr. Marcel Koenigkam Santos, mentor, chefe, parceiro e um exemplo do que um dia gostaria de me tornar na vida pessoal e profissional. Agradeço pela dedicação e empenho no projeto, que é fruto de uma avançada criatividade científica com ânsia pelo pioneirismo e eterna busca pela vanguarda. Sem você não existiria a possibilidade de pleitear um título como esse.

Ao Prof. Dr. Jorge Elias Júnior, por toda a importância na minha formação como radiologista e cientista. Figura presente em quase todas as minhas arguições científicas no campo acadêmico.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e ao Hospital das Clínicas, por me mostrar o que é ciência e medicina de qualidade. Foram o meu “campo de batalha” e minha segunda casa durante todo esse tempo.

A todos os funcionários da radiologia, residentes e ex-residentes do tórax (Dr. Ricardo Haddad Auada Oliveira, Dr. Mateus Repolês Lourenço e principalmente Dra Camila Vilas Boas Machado) que se envolveram no projeto. Tive ajuda desde o recrutamento dos pacientes até a criação dos protocolos de exame de ressonância magnética. Sem vocês este trabalho não seria possível.

Aos meus amigos Daniel An Cho, Carlos Eduardo Kameki Sato, Gustavo Melges Cabrera, Marcelo Vesoloski, Gabriela Benedini. Obrigado pelos momentos de apoio e por aguentarem tantas faltas com eventos combinados. Este projeto me foi muito custoso, pois foram infinitos momentos não vividos com vocês.

À família Simão e à família Trad, professores natos e exemplos da radiologia com uma veia empreendedora de primeira linha, por toda a parceria profissional e pela liberdade que sempre me deram para praticar não só radiologia, mas medicina. Sem a compreensão de vocês, esta etapa acadêmica seria inviável.

Os agradecimentos aqui terminam, mas são apenas uma ponta de um iceberg. Muitos outros contribuíram e a todos esses, o meu sincero agradecimento. Hoje sei que são muitas pequenas peças que precisam se encaixar perfeitamente para que um projeto desse tamanho não se perca.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

RESUMO

WADA, D. T. **Caracterização de nódulos e massas pulmonares na ressonância magnética utilizando novas técnicas de imagem: correlação com a avaliação clínica, patológica e tomográfica.** 2021. 121f. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Introdução: As lesões pulmonares focais (LPF) representadas principalmente por nódulos e massas. Dessas, os nódulos são achados de alta prevalência em exames de imagem do tórax. Apesar de frequentemente representarem alteração benigna, podem representar lesões malignas como o câncer primário pulmonar ou metástase, desta maneira, muitas vezes necessitando prosseguir a investigação. A ressonância magnética (RM) por seu caráter multiparamétrico tem potencial para agregar especificidade na avaliação de LPFs. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar de forma prospectiva a viabilidade da realização de novas técnicas de imagem por RM na avaliação de nódulos e massas pulmonares. **Método:** Foram realizados, de maneira prospectiva, exames de RM do tórax com protocolo focado à avaliação de LPF, incluindo a aquisição de uma sequência morfológica com imagens ponderadas em T2 de alta resolução (T2HR), e uma sequência quantitativa de caracterização tecidual, a relaxometria T1 Look-Locker (T1LL), além das sequências já utilizadas na rotina clínica. Adicionalmente, estudamos as características das lesões na tomografia computadorizada e na RM, correlacionado com o diagnóstico clínico e histopatológico, tentando diferenciar lesões benignas de malignas por ambas as técnicas. **Resultados:** Foram realizadas RM de tórax em 39 pacientes. Em 8 pacientes, a técnica de T1LL foi considerada inadequada para avaliação, enquanto em 3 pacientes as imagens de T2HR foram excluídas. A exclusão dos casos se deveu a falhas técnicas relacionadas principalmente à programação das aquisições. A sequência T2HR foi considerada útil na caracterização morfológica das lesões, enquanto a relaxometria T1LL mostrou potencial de distinguir lesões benignas de malignas ao avaliarmos o primeiro tempo de inversão. **Conclusão:** As novas técnicas propostas são aplicáveis aos estudos de RM do tórax e têm potencial para auxiliar na caracterização dos nódulos e massas pulmonares, inclusive na distinção entre lesões benignas e malignas.

Palavras-chave: Nódulo pulmonar; Ressonância magnética; Análise quantitativa e funcional.

ABSTRACT

WADA, D. T. **Characterization of pulmonary nodules and masses by T1 Look-Locker relaxometry and high-resolution T2 sequence in magnetic resonance imaging.** 2021. 121p. Thesis (Doctoral). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Introduction: Focal lung lesions (FLL) represented mainly by nodules and masses. Lung nodules are highly prevalent findings on chest imaging. Although being almost always a benign finding, they can represent malignant lesions such as primary lung cancer or metastasis, thus often requiring further investigation. Magnetic resonance imaging (MRI) has the potential to increase specificity in the evaluation of FLLs. **Objectives:** This study aimed to prospectively assess the feasibility of employing new magnetic resonance imaging (MRI) sequences to evaluate pulmonary nodules and masses. **Method:** Chest MRI scans were prospectively performed with a dedicated protocol focused on the assessment of FLL, including the acquisition of a morphological sequence with high-resolution T2-weighted images (T2HR) and a quantitative sequence of tissue characterization, T1 Look-Locker relaxometry (T1LL), in addition to the sequences already used in clinical routine. Additionally, we studied the characteristics of lesions on computed tomography and MRI, correlated with clinical and histopathological diagnosis, trying to differentiate benign from malignant lesions by both techniques. **Results:** Chest MRI was performed in 39 patients. In 8 patients, the T1LL technique was considered inadequate for evaluation, while in 3 patients, the T2HR images were excluded from the analysis. The exclusion of cases was due to technical failures related mainly to the sequences acquisition programming. The T2HR sequence was considered helpful in the morphological characterization of the lesions, while the T1LL relaxometry showed the potential to distinguish benign from malignant lesions when evaluating the first inversion time. **Conclusion:** The proposed new techniques are feasible at chest MRI studies and have the potential to help in the characterization of pulmonary nodules and masses, including the distinction between benign and malignant lesions.

Keywords: Lung nodule; Magnetic resonance imaging; Quantitative and functional imaging.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos diferentes estádios clínicos do câncer de pulmão, baseado na oitava edição. 27
- Figura 2** – Exemplo de avaliação quantitativa de sequência de relaxometria T1 Look-Locker (esquerda). O gráfico à direita representa a variação da intensidade de sinal da aorta (vermelho), da musculatura da cintura escapular esquerda (azul) e da lesão pulmonar focal avaliada (verde) em cada um dos diferentes tempos de inversão da sequência. 44
- Figura 3** - Fluxograma da realização dos exames de ressonância magnética. 51
- Figura 4** - Fluxograma de exames com sequência T2 de alta resolução (T2HR)..... 53
- Figura 5** - Fluxograma dos casos avaliados pela sequência de relaxometria T1 Look-Locker (T1LL). FC: frequência cardíaca. 54
- Figura 6** – Fluxograma dos casos avaliados por sequência de realce dinâmico pós-contraste (DCE)..... 55
- Figura 7** – Exemplo de imagem na sequência T2 de alta resolução (esquerda) no qual é possível identificar correspondente para o componente em vidro fosco visto na tomografia computadorizada (direita)..... 56
- Figura 8** - Exemplo de medida de intensidade de sinal na sequência de relaxometria T1 Look-Locker (T1LL) de uma lesão pulmonar do grupo maligno no tempo de inversão de 160 ms. 66
- Figura 9** - Exemplo de medida de intensidade de sinal na sequência de relaxometria T1 Look-Locker (T1LL) de uma lesão pulmonar do grupo benigno no tempo de inversão de 160 ms. 67
- Figura 10** - Quadro radiológico suspeito para neoplasia primária (esquerda) e metastática (direita)..... 75

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Exemplos de curvas de realce dinâmico pós-contraste (DCE) de pacientes do estudo. Curva com washout nas fases tardias (A), curva com realce em platô (B), curva com realce progressivo (C) e curva sem realce significativo (D). Note que a intensidade de sinal das lesões pode ser maior na imagem pré-contraste pela característica relativa da intensidade de sinal das reconstruções baseadas em magnitude.47
- Gráfico 2** - Boxplot do tamanho das lesões pulmonares no grupo maligno e no grupo benigno, mensuradas pela ressonância magnética.64
- Gráfico 3** - Dispersão das médias da média das intensidades de sinal das lesões pulmonares com os respectivos tempos de inversão.....65
- Gráfico 4** - Boxplot das intensidades de sinal na sequência T1 Look-Locker (T1LL) com tempo de inversão de 160 ms (A), 184 ms (B) e 353 ms (C).65
- Gráfico 5** - Curva característica de operação do receptor (ROC) da intensidade de sinal na sequência de relaxometria T1 Look-Locker (T1LL) no tempo de inversão de 160 ms.66
- Gráfico 6** - Boxplot das medidas dos tamanhos das lesões à ressonância magnética (RM) e à tomografia computadorizada (TC).69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estadiamento T do câncer de pulmão na oitava edição.....	23
Tabela 2 – Estadiamento N do câncer de pulmão na oitava edição.	24
Tabela 3 – Estadiamento M do câncer de pulmão na oitava edição.....	25
Tabela 4 – Estadiamento clínico do câncer de pulmão na oitava edição.....	26
Tabela 5 – Resumo dos parâmetros utilizados nas sequências T1 Look-Locker e T2 de alta resolução.....	41
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes recrutados por cada um dos modos.....	51
Tabela 7 - Distribuição das lesões focais pelos segmentos pulmonares.....	52
Tabela 8 - Prevalência de lesões com características morfológicas específicas e a sequência de ressonância magnética considerada melhor para sua caracterização.....	56
Tabela 9 – Resultados dos casos submetidos a biópsia.	58
Tabela 10 - Diagnóstico final dos casos incluídos no estudo.....	59
Tabela 11 - Distribuição dos diferentes tipos de neoplasia primária pulmonar.	61
Tabela 12 - Distribuição dos sítios primários dos casos de metástases pulmonares. CEC: carcinoma espinocelular.....	62
Tabela 13 - Distribuição por segmento pulmonar das lesões do grupo maligno.....	62
Tabela 14 - Distribuição por segmento pulmonar das lesões do grupo benigno.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

BALT	Tecido linfoide associado a brônquios, do inglês <i>Bronchus-Associated Lymphoid Tissue</i>
CEC	Carcinoma espinocelular
CP	Câncer de pulmão
DCE	Realce dinâmico pós-contraste, do inglês <i>Dynamic Contrast Enhancement</i>
DIPNECH	Hiperplasia idiopática difusa de células neuroendócrinas pulmonares, do inglês <i>Diffuse Idiopathic Neuroendocrine Cells Hyperplasia</i>
DWI	Imagem ponderada em difusão, do inglês <i>Diffusion Weighted Imaging</i> .
EC	Estadiamento clínico
ECG	Eletrocardiograma
FA	Ângulo de inclinação, do inglês <i>Flip-angle</i> .
FOV	Campo de visão, do inglês <i>Field Of View</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IR	Inversão e recuperação, do inglês <i>inversion recovery</i>
LPF	Lesão pulmonar focal
MIP	Projeção de máxima intensidade, do inglês <i>Maximum Intensity Projection</i>
NCCN	Rede nacional abrangente de câncer, do inglês <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NELSON	Estudo batavo-belgo de rastreamento de câncer de pulmão, do holandês <i>NEderlands–Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek</i>
NLST	Ensaio nacional de rastreamento de câncer de pulmão, do inglês <i>National Lung Cancer Screening Trial</i>
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada, do inglês <i>Positron Emitting Tomography with Computed Tomography</i>

PPU	Pulso periférico, do inglês <i>Peripheral PUlse</i>
RM	Ressonância magnética
RMC	Ressonância magnética cardíaca
ROI	Região de interesse, do inglês <i>Region Of Interest</i>
RT	Realce tardio pós-contraste.
SCLC	Câncer pulmonar de células pequenas, do inglês <i>Small-cell Lung Cancer</i>
SI%	Relação de intensidade de sinal em porcentagem
SNC	Sistema nervoso central
SPN	Síndrome paraneoplásica
T1*	Tempo T1 aparente
T1LL	Sequência de relaxometria T1 de ressonância magnética com técnica de inversão e recuperação Look-Locker.
T2HR	Sequência de ressonância magnética ponderada em T2 com técnica de alta resolução, do inglês <i>High-resolution</i>
TC	Tomografia computadorizada
TI	Tempo de inversão
TNM	Tumor, linfonodos e metástases, do inglês <i>Tumor, Nodes and Metastasis</i>
TSE	Sequência <i>Turbo Spin-Eco</i> .
UTE	Tempos de eco ultracurtos, do inglês <i>Ultrashort Time Echo</i>
VCG	Vetocardiograma

LISTA DE TERMOS EM OUTRAS LINGUAS

<i>Fitting</i>	Ajuste
<i>Guidelines</i>	Guia, diretriz
<i>Tag pleural</i>	Cauda pleural
<i>Trials</i>	Ensaaios
<i>Washout</i>	Lavagem ou depuração – quando há um realce inicial da lesão após a injeção de meio de contraste endovenoso, tornando-se menos realçante que o parênquima nas fases mais tardias

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Generalidades	17
1.2 Lesões pulmonares	17
1.3 Câncer de pulmão	19
1.4 Condução diagnóstica de LPFs.....	21
1.5 Prognóstico de neoplasia primária pulmonar	22
1.6 Avaliação por imagem do pulmão	27
1.7 RM: sequências de relaxometria, de alta resolução e avaliação dinâmica pós-contraste.....	31
2 OBJETIVOS	34
2.1 Objetivo geral	35
2.2 Objetivos específicos	35
3 MATERIAIS E MÉTODOS	36
3.1 Recrutamento de pacientes.....	37
3.2 Critérios de inclusão	37
3.3 Critérios de exclusão	38
3.4 Dados clínicos	38
3.5 TC de tórax.....	38
3.6 RM de tórax.....	39
3.7 Avaliação das imagens.....	41
3.8 Análise quantitativa da RM.....	43
3.9 Correlação com dados clínicos e histopatológicos.....	47
3.10 Análise estatística	48
4 RESULTADOS	49
4.1 Pacientes.....	50
4.2 Lesões.....	52
4.3 Viabilidade do protocolo e das sequências	52
4.4 Caracterização morfológica.....	56
4.5 Diagnóstico das lesões.....	57
4.6 Grupo maligno.....	60

4.7 Grupo benigno	63
4.8 Acurácia da RM na caracterização de malignidade	63
4.9 Acurácia da TC na caracterização das lesões	68
5 DISCUSSÃO	71
5.1 Nódulos e neoplasia pulmonar	72
5.2 Detecção e caracterização por imagem	74
5.3 RM de tórax com protocolo focado em LPFs	76
5.4 As novas sequências testadas	78
5.5 Limitações e dificuldades	81
6 CONCLUSÃO	83
7 REFERÊNCIAS.....	85
APÊNDICE.....	107
APÊNDICE - Termo de Consentimento Livre e esclarecido.....	108
ANEXOS	111
ANEXO A - Parecer do comitê de ética em pesquisa.	112
ANEXO B - Aprovação do orçamento pela Unidade de Pesquisas Clínicas.....	116
ANEXO C - Resultados parciais da tese apresentados na forma de Tema Livre durante o Congresso Brasileiro de Radiologia – CBR 2021.....	117
ANEXO D - Artigo derivado da análise secundária de dados da tese.....	118
ANEXO E - Publicação de resumo de congresso derivado da análise secundária de dados da tese.....	119
ANEXO F- Publicação de resumo de congresso derivado da análise secundária de dados da tese.....	120
ANEXO G - Artigo com os resultados dos experimentos da tese, submetido para avaliação para publicação na revista <i>Journal of Magnetic Resonance Imaging</i>	121

1 INTRODUÇÃO

1.1 Generalidades

Nódulos pulmonares são achados de alta prevalência em exames de radiografia simples e tomografia computadorizada (TC) do tórax¹⁻⁴. Como demonstrado previamente por *trials* como do *National Lung Cancer Screening Trial* (NLST)⁵, o *Nederlands–Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek* (NELSON)⁶, ou pelos estudos de Davis SD⁷ e de Hirakata K⁸, também são as principais lesões pelas quais as neoplasias malignas, sejam primárias ou metastáticas se apresentam radiologica e histologicamente nos pulmões. Desta forma, a diferenciação entre as lesões pulmonares que representam alterações benignas das malignas é de grande importância na prática clínica.

Apesar dos primeiros ensaios bem-sucedidos na mensuração do momento magnético em 1946 por Felix Bloch e Edward Purcell⁹ e após a criação dos primeiros equipamentos de emprego clínico na década em 1980 por Damadian RV¹⁰, Lauterbur PC¹¹⁻¹³ e Mansfield P^{14,15}, o emprego da ressonância magnética (RM) na caracterização das estruturas torácicas sempre foi um desafio, como demonstrado por Muller CJ e colaboradores¹⁶. A baixa densidade de prótons das estruturas pulmonares, os artefatos de susceptibilidade magnética decorrentes das diferenças entre os tecidos e o ar, além dos movimentos fisiológicos (decorrentes da respiração e de batimentos cardíacos) sempre foram grandes limitantes para a sua utilização. No entanto, o desenvolvimento de técnicas de aquisição de imagens e de máquinas mais modernas têm elevado o seu potencial emprego para diversos cenários¹⁷, inclusive na caracterização de nódulos pulmonares, como recomendado pela sociedade Fleischner¹⁸, servindo de método complementar à Rx e à TC.

1.2 Lesões pulmonares

No ano de 2008, visando padronizar os descritores empregados na descrição de alterações pulmonares aos exames de imagem e conseqüentemente reduzir a variabilidade das interpretações, a sociedade Fleischner propôs a utilização de um glossário, compilado com base na opinião de membros da sociedade¹⁹. A Fleischner é uma respeitada sociedade multidisciplinar fundada no ano de 1969 inicialmente por 8 radiologistas que tinham particular interesse em patologias torácicas. Atualmente é composta por pesquisadores de diferentes especialidades, entre pneumologistas,

radiologistas, patologistas e cirurgiões torácicos de grande respeito no meio acadêmico. O nome da sociedade é uma homenagem a Felix Fleischner²⁰, um educador, clínico e pesquisador que fez inúmeras contribuições para o campo da radiologia torácica. Nesse glossário, encontramos a definição radiográfica e tomográfica mais aceita de nódulo. Trata-se de um tipo específico de opacidade (área que atenua com mais intensidade os feixes de raios-x e como consequência aparece mais opaca do que a região adjacente), com contornos bem ou mal definidos, de forma arredondada, medindo até 3 cm¹⁹. Também definem o conceito de massa: lesões pulmonares, pleurais ou mediastinais que radiologicamente se apresentam como opacidades arredondadas, medindo mais de 3 cm (independente das características de contornos, bordas ou densidade); e de micronódulos: opacidade focal discreta, pequena e arredondada com menos de 3 mm¹⁹.

Quando usamos o termo lesão pulmonar focal (LPF), estamos nos referindo de uma forma genérica às alterações localizadas, em contraste com aquelas de cunho difuso (acometendo diferentes segmentos e lobos do pulmão). Podemos dividi-las em dois grandes grupos: aquelas com aumento da atenuação do feixe de raio-x (hiperatenuantes/hiperdensas), mais opacas, de tom mais claro do que as estruturas adjacentes nas imagens de radiografia e TC; e aquelas com redução (hipoatenuantes/hipodensas), mais radiotransparentes, de tom mais escuro do que as estruturas adjacentes nas imagens de radiografia e TC.

As principais lesões pulmonares com aumento da atenuação são as opacidades alveolares, intersticiais, os nódulos e as massas. Das lesões de redução da atenuação, são incluídos os cistos, os diferentes tipos de enfisema, e o faveolamento.

Quando analisamos o grupo dos nódulos e massas, temos um cenário clínico desafiante. Dentre as possíveis causas dessas lesões no pulmão, muitas são clinicamente irrelevantes, porém também podem representar doenças com potencial significativo de morbidade e mortalidade (como tuberculose, doenças ocupacionais ou sarcoidose) e até mesmo neoplasias malignas²¹⁻²⁴.

O diagnóstico diferencial de patologias que cursam com LPFs é extenso. De uma forma didática, pode-se dividi-los em cinco principais categorias^{1,25,26}: congênitas, inflamatórias, neoplásicas, vasculares e miscelânea.

As principais causas de lesões pulmonares congênitas são: sequestro pulmonar; cisto broncogênico; e atresia brônquica. As lesões pulmonares

inflamatórias podem ser divididas em dois grandes grupos: causa infecciosa (como uma pneumonia, abscesso e os granulomas (fúngicos ou micobacterianos), causa não infecciosa (como a sarcoidose, artrite reumatoide, amiloidose e a granulomatose com poliangeíte).

As causas neoplásicas incluem lesões benignas e com baixo potencial de repercussão clínica como o hamartoma, condroma e o fibroma; e as malignas, que muitas vezes apresentam alta mortalidade²⁷ como os carcinomas. Os principais tipos histológicos de carcinomas pulmonares são as metástases, seguidas das lesões primárias pulmonares como o carcinoma espinocelular (CEC), o adenocarcinoma, o carcinoma neuroendócrino de pequenas células (SCLC), o linfoma e os tumores de linhagem neuroendócrina, como os carcinoides.

No grupo de lesões pulmonares vasculares encontram-se os hematomas, os infartos pulmonares e as malformações arteriovenosas. O grupo das miscelâneas inclui diagnósticos variados e com repercussões clínicas variáveis a depender de sua etiologia. Entre esses, pode-se citar as pseudolesões pulmonares (como derrames interfissurais), os tumores fibrosos solitários pleurais ou placas pleurais e lesões verdadeiramente pulmonares como as atelectasias redondas.

1.3 Câncer de pulmão

A classificação mundialmente mais aceita é a decorrente de um consenso da Organização Mundial da Saúde²⁸. Ela apresenta alterações marcantes em relação às suas precedentes de 1967, 1981, 1999 e 2004, por apresentar a incorporação de avanços de estudos genéticos e das terapias desenvolvidas na última década²⁹. A maior parte das neoplasias malignas primárias pulmonares são do tipo epitelial. Cerca de 90% são broncogênicos, ou seja, originadas de células brônquicas, sobretudo as de revestimento (CEC) e as glandulares (adenocarcinomas). Ainda na mesma linha de tumores epiteliais encontram-se as neoplasias neuroendócrinas, com espectro amplo de apresentação clínica, compreendendo desde tumores de baixo potencial metastático (os carcinoides típicos) até tumores cuja apresentação mais frequente é doença disseminada ao diagnóstico (os SCLC). A linhagem neuroendócrina também pode causar síndromes paraneoplásicas (SPN)³⁰⁻³².

A apresentação mais frequente do câncer de pulmão (CP) é a de nódulos ou massas, no entanto, há um vasto pleomorfismo nas possíveis apresentações de uma

neoplasia primária em exames de imagem³³. Os adenocarcinomas costumam se apresentar como nódulos, geralmente sólidos, homogêneos e periféricos^{34,35}. Também podem ser representados por nódulos parcialmente sólidos ou até mesmo não sólidos, em vidro fosco, que tem uma boa correlação com o tipo de crescimento lepidico, que se dá pelo crescimento das células tumorais ao longo das superfícies de paredes alveolares (atapetando os alvéolos)³⁶⁻³⁸. Esse subtipo de lesão pode ter apresentações focais ou até mesmo difusas, com disseminação tumoral através de vias aéreas³⁸⁻⁴⁰. Outra forma de apresentação é a de consolidações^{41,42}, em geral heterogêneas e persistentes, que faz diagnóstico diferencial com o linfoma primário pulmonar⁴²⁻⁴⁴. Nos adenocarcinomas, também é conhecida a relação entre o quadro de apresentação e diferentes mutações genéticas^{45,46}, como nos casos com alteração ALK, que frequentemente são jovens e costumam cursar com derrames pleurais^{45,47}. A mutação KRAS em geral é vista em pacientes com rápida e progressiva evolução da doença oncológica^{48,49}.

As lesões em crescimento em áreas de dano pulmonar (como na periferia de uma cicatriz cirúrgica ou de uma alteração cística) também são mais frequentemente do tipo adenocarcinoma⁵⁰. Dessa forma, em casos de concomitâncias com injúrias pulmonares crônicas (como sequelas de tuberculose, doença ocupacional, doença intersticial pulmonar, etc.) são mais prevalentes⁵¹⁻⁵⁵. Outra característica de imagem que acrescenta especificidade para esse subtipo de câncer é a presença de pseudocavidades^{19,56}, áreas internas de densidade semelhante ao ar que podem representar um brônquio, parênquima preservado, um foco de enfisema ou até mesmo uma pequena cavidade^{19,57,58}.

Os CECs, por sua vez, frequentemente são representados por lesões centrais, muitas vezes apresentando componente endobrônquico^{34,59}. Também são lesões que apresentam mais necrose. Essas áreas centrais de necrose aparecem como regiões sem realce pós-contraste que não infrequentemente evoluem com escavações⁶⁰.

Tumores carcinoides costumam ter duas apresentações principais: a de lesões endobrônquicas hipervasculares em pacientes mais jovens e a de lesões mais heterogêneas e por vezes até mesmo parcialmente calcificadas, mais vistas em pacientes de maior idade. Podemos ter associação desses tumores com quadros de proliferação idiopática difusa de células neuroendócrinas pulmonares (DIPNECH), nas quais encontramos lesões pulmonares disseminadas, com diferentes graus de

atipias⁶¹. Em geral, também se associam com importante doença de pequenas vias aéreas (traduzida pela presença de áreas de retenção aérea em imagens em expiração) pela parcial redução luminal de bronquíolos⁶².

Ainda no espectro das lesões neuroendócrinas, podemos encontrar os carcinomas neuroendócrinos de pequenas células, cujas apresentações mais típicas são a de lesões pulmonares menores ou indefinidas com importante doença linfonodal mediastinal e metástases à distância, ou as lesões centrais metastáticas cuja lesão principal pode dar dúvida se tem origem no mediastino ou no pulmão⁶³.

O linfoma primário pulmonar está relacionado à proliferação neoplásica de células linfoides peribrônquicas (BALT) e tem como principal apresentação a forma de consolidação pulmonar crônica, por vezes associada a linfonodomegalias⁴²⁻⁴⁴.

1.4 Condução diagnóstica de LPFs

A condução da abordagem diagnóstica para os pacientes com lesões pulmonares suspeitas para neoplasia não é simples. Preconiza-se a preferência por métodos menos invasivos como a broncoscopia e a biópsia percutânea guiada por TC em detrimento de procedimentos cirúrgicos^{23,64}. No entanto, a decisão pela melhor forma de abordagem diagnóstica envolve muitos fatores, e é mais bem trabalhada de forma multidisciplinar.

Devido à predominância de subtipos broncogênicos, não é infrequente a concomitância de alterações obstrutivas a partir do local onde se localiza o tumor^{65,66}. Partindo desse pressuposto, a biópsia percutânea de regiões periféricas pode acabar por amostrar áreas não tumorais, compostas pelas alterações atelectásicas ou inflamatórias decorrentes da obstrução^{64,67}. Dessa forma, a maneira mais eficaz de obtenção de material seria por uma biópsia broncoscópica. No caso de impossibilidade de se submeter o paciente a este tipo de procedimento por eventuais contraindicações, exames como a tomografia de emissão de pósitrons com TC (PET-CT) ou até mesmo a RM podem auxiliar a escolher a melhor região a ser biopsiada em procedimentos percutâneos guiados por TC, buscando áreas de maior metabolismo⁶⁸⁻⁷⁰ ou de maior expressão de marcadores tumorais⁷¹ no caso do PET-CT; ou áreas de maior restrição à movimentação de moléculas de água em sequências de RM ponderadas em difusão (DWI)^{72,73}.

As lesões periféricas e as lesões de lobos superiores têm uma menor chance de serem alcançadas por via broncoscópica por características intrínsecas ao procedimento, principalmente devido à distância da lesão com um brônquio que comporte o calibre do aparelho ou a curvatura impraticável pelos aparelhos atuais para atingir lesões apicais. Nessas situações, a abordagem mais efetiva seria a percutânea, guiada por algum método de imagem como a TC⁷⁴. No entanto, o procedimento tem peculiaridades. Como exemplo, alguns pacientes podem não colaborar (por movimentos involuntários, fobias ou até mesmo incapacidade de realizar apneias), lesões mais basais podem ter excessiva mobilidade devido à movimentação diafragmática e necessidade de atravessar fissuras ou áreas de enfisema (colocando o paciente em um risco aumentado de pneumotórax)⁷⁴⁻⁷⁷. Hemorragias pulmonares também são frequentes, quase sempre autolimitadas, mas podendo causar obstruções da via aérea e descompensar clinicamente o paciente, à depender da sua função pulmonar^{74,77}. Algumas lesões também podem apresentar localização de risco para a realização do procedimento, como em casos de proximidade com estruturas cardiovasculares, sendo até mais seguro a realização de uma biópsia cirúrgica.

Em suma, diversos fatores pesam na tomada de decisão pelo método de investigação de uma lesão pulmonar suspeita para neoplasia e o conhecimento da peculiaridade de cada um dos procedimentos diagnósticos, acrescenta segurança e efetividade para o paciente.

1.5 Prognóstico de neoplasia primária pulmonar

O estadiamento do CP é feito através da classificação TNM da OMS, atualmente na sua oitava edição^{78,79}. TNM é uma abreviação em inglês para *Tumor*, *Nodes* e *Metastasis*, que leva em conta características de tamanho e invasão de estruturas adjacentes pela lesão primária (critério T), a presença ou não de linfonodos acometidos (critério N) e de lesões metastáticas à distância (critério M).

No estadiamento do câncer primário pulmonar, o critério T é empregado a depender do tamanho da lesão conforme a tabela 1. Há situações específicas na classificação desse critério para situações não usuais, como as listadas na última coluna direita da tabela 1.

Tabela 1 – Estadiamento T do câncer de pulmão na oitava edição.

Critério T		
T1a (mi)		Adenocarcinoma minimamente invasivo
T1a	≤ 1 cm	Margeado por pulmão ou pleura visceral, sem invasão de brônquio principal
T1b	1,1 – 2 cm	
T1c	2,1 – 3 cm	
T2a	3,1 – 4 cm	Envolvimento do brônquio fonte, pleura visceral, com pneumonia ou atelectasia obstrutiva até a região hilar
T2b	4,1 – 5 cm	
T3	5,1 – 7 cm	Invasão da parede torácica, nervo frênico, pericárdio parietal, com nódulo tumoral no mesmo lobo
T4	> 7 cm	Invasão do diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral, carina, com nódulo tumoral em outro lobo do mesmo pulmão

Fonte: Frank C. Detterbeck, Daniel J. Boffa, Anthony W. Kim, Lynn T. Tanoue. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203.

O exame de imagem padrão para a avaliação clínica do critério T é a TC feita com injeção de meio de contraste endovenoso^{80,81}. O contraste auxilia na caracterização de necrose, alterações pleurais e mediastinais, além de permitir a avaliação de invasão de estruturas vasculares⁸¹.

Cabe ressaltar que a RM possui papel complementar à TC no estadiamento T, permitindo uma melhor avaliação de invasão de estruturas de partes moles da parede torácica, do mediastino e do diafragma^{81,82}. A melhora dos equipamentos e das técnicas de aquisição de imagens de RM também permitiram o desenvolvimento de sequências rápidas, permitindo até a avaliação dinâmica com imagens de cinerressonância que nos permitem avaliar a aderência de lesões neoplásicas com estruturas adjacentes pela movimentação em relação a respiração e até mesmo os batimentos cardíacos^{17,83,84}.

Linfonodos acometidos no nível intrapulmonar ou hilar pulmonar classificam a doença como N1^{78,79}. Quando há presença de linfonodos acometidos (pelo menos 1) mediastinais ipsilaterais ou de estações centrais como a pré-vascular (3A), retrotraqueal (3P), subcarinal (7) e periesofágica (8), a doença é considerada como N2. Na presença de acometimento de linfonodos na região supraclavicular ou de linfonodos de estações mediastinais ou hilares pulmonares contralaterais à lesão primária, a doença passa a ser considerada como N3. Diferentemente do que ocorre no estadiamento de neoplasias primárias do esôfago, a presença de linfonodos abdominais acometidos não entra no critério N, sendo considerado como doença metastática à distância (critério M). A classificação N pode ser resumida conforme a tabela 2.

Tabela 2 – Estadiamento N do câncer de pulmão na oitava edição.

Critério N		
N0	≤ 10 mm	Sem linfonodos suspeitos (medir menor diâmetro)
N1	> 10 mm	Linfonodo ipsilateral peribronquial ou hilar
N2	> 10 mm	Linfonodo mediastinal ipsilateral ou subcarinal
N3	> 10 mm	Linfonodo contralateral, supraclavicular ou escaleno

Fonte: Frank C. Detterbeck, Daniel J. Boffa, Anthony W. Kim, Lynn T. Tanoue. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017;151(1):193-203.

Atualmente, o exame de PET-CT se destaca na prática clínica como uma importante ferramenta no estadiamento linfonodal mediastinal em casos de CP^{70,85}. Enquanto apresenta sensibilidade alta, a sua especificidade é comprometida por falsos positivos decorrentes de alterações inflamatórias, principalmente as granulomatosas, como em casos de sarcoidose, tuberculose e silicose⁸⁶⁻⁸⁹. Muitos dos consensos oncológicos ainda recomendam a amostragem linfonodal quando de um resultado positivo de PET-CT^{80,90,91}.

Correspondem a classificação da doença segundo a presença ou não de metástases à distância. A presença de lesões secundárias intratorácicas como pulmonares contralaterais, nas pleuras ou no pericárdio, são consideradas como doença M1a⁷⁹. Quando há presença de metástases extratorácicas, a doença recebe a classificação M1b nos casos de lesão única e M1c quando as lesões são múltiplas

(podendo ser mais de uma metástase num mesmo órgão ou metástases esparsas em diferentes órgãos). Na presença de doença M1b ou M1c, essas denominações se superpõem à classificação M1a pelo seu pior prognóstico (tabela 3).

Tabela 3 – Estadiamento M do câncer de pulmão na oitava edição.

Critério M	
M1a	Derrame pleural ou pericárdico maligno; metástase(s) no pulmão contralateral
M1b	Metástase extratorácica única (inclui coluna e arcos)
M1c	Múltiplas metástases extratorácicas

Fonte: Frank C. Detterbeck, Daniel J. Boffa, Anthony W. Kim, Lynn T. Tanoue. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017;151(1):193-203.

Para a correta avaliação do critério M, o PET-CT também vem ganhando espaço na prática clínica^{80,81}. Apesar da alta sensibilidade para metástases à distância, a diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) afirma que as lesões positivas no PET-CT ainda devem ser confirmadas por características de exames radiológicos ou amostragem tecidual. Dada a alta prevalência de metástases para o sistema nervoso central (SNC) e a baixa sensibilidade tanto da TC quanto do PET (decorrente de um alto metabolismo glicolítico intrínseco das células cerebrais mascarando lesões focais), os principais consensos recomendam a complementação com RM de crânio^{80,81}. No caso da indisponibilidade de PET-CT, o estadiamento também pode ser complementado por outros exames como a cintilografia óssea, RM ou TC de abdome e pelve.

Estabelecidos os achados dos critérios T, N e M, um estadiamento clínico final é atribuído ao caso em questão (tabela 4). O prognóstico das neoplasias primárias pulmonares tem direta relação com o seu estadiamento inicial. A doença de EC I tem melhor prognóstico quando comparado ao EC II e assim, sucessivamente, até a doença de EC IV, representada por casos metastáticos^{92,93} (figura 1). Disso deriva a importância de um rápido diagnóstico, levando, em contramão, a gerar ansiedade por parte de médicos e pacientes em tentar se obter diagnósticos de LPFs muitas vezes de baixo risco para malignidade. Gera-se então uma grande demanda por exames de controle por imagem e biópsias, que poderiam ser suprimidas, evitando-

se aumento de exposição à radiação ionizante e a procedimentos e complicações de alto custo para o sistema de saúde.

Tabela 4 – Estadiamento clínico do câncer de pulmão na oitava edição.

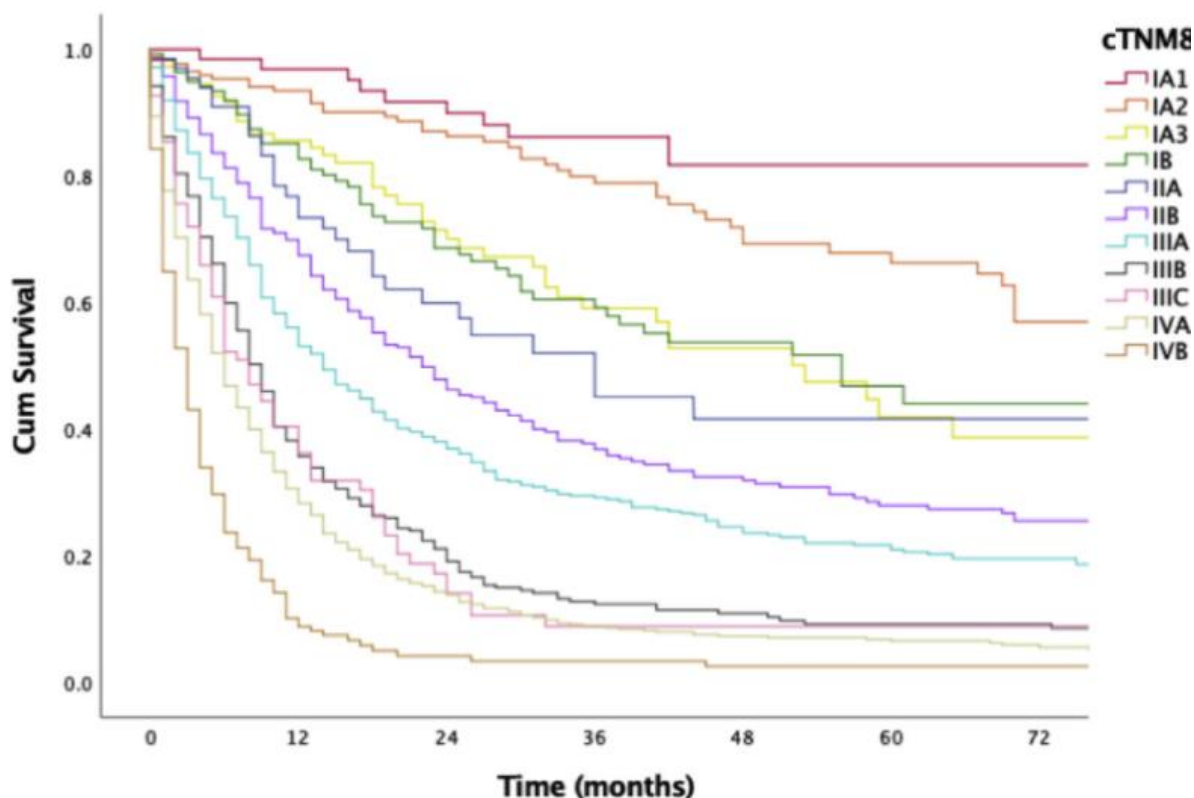
Câncer de pulmão 8ª edição TNM			Sobrevida em 5 anos	Tratamento
NSCLC estádio clínico Ia	T1a-b N0	M0	47-50%	Ressecção cirúrgica (lobectomia)
Ib	T2a N0	M0		
IIa	T1-2a N1, T2b N0	M0	26-36%	Ressecção cirúrgica + quimio adjuvante
IIb	T2b N1, T3 N0	M0		
IIIa	T1-2 N2, T3 N1-2, T4 N0-1	M0	19%	Terapia neoadjuvante (quimioterapia e/ou radioterapia) + cirurgia
IIIb	T4 N2, T1-4 N3	M0	7%	Radioterapia e/ou quimioterapia
IV	M1a-c		2%	Quimioterapia
SCLC doença limitada	M0		<5%	Quimio e radioterapia (opção de cirurgia se doença muito limitada T1-2, N0-1)
SCLC doença avançada	M1		<5%	Quimioterapia

NSCLC: câncer de pulmão não pequenas células. Doença local = N0-1; Doença infiltrativa = N2-3; Doença avançada = M1; Tumores não ressecáveis = EC IIIb e IV; ressecção sublobar = paciente não tolera lobectomia, lesão <2 cm com predomínio de vidro fosco.

SCLC: câncer de pulmão de pequenas células.

Fonte: Frank C. Detterbeck, Daniel J. Boffa, Anthony W. Kim, Lynn T. Tanoue. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017;151(1):193-203.

Figura 1 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos diferentes estádios clínicos do câncer de pulmão, baseado na oitava edição.



Fonte: Hwang, Joseph K. et al. Validation of the Eighth Edition TNM Lung Cancer Staging System. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):649-654.

1.6 Avaliação por imagem do pulmão

A radiografia foi um dos primeiros métodos a permitir o estudo de estruturas internas do corpo humano e suas variações patológicas, sem a necessidade de uma intervenção cirúrgica⁹⁴. Atualmente possui um papel mais limitado, ficando muitas vezes como uma triagem inicial de diagnósticos. Apesar de possuir limitada sensibilidade e especificidade quando comparada à TC ou até mesmo à RM⁹⁵, é um método muito disponível, de baixo custo, bem tolerada pelos pacientes e com baixa exposição à radiação ionizante, capaz de elucidar uma boa gama de diagnósticos (como pneumonias lobares e edema pulmonar por insuficiência cardíaca). Há de se lembrar que a despeito de todas essas limitações, ainda hoje, a maior parte das neoplasias pulmonares são inicialmente identificadas em exames de radiografia⁹⁶.

A sobreposição das estruturas é fator importante para a queda da acurácia do método. Lesões peri-hilares, retrocardíacas e retrodiafragmáticas são algumas das

principais causas de falso-negativos à procura por lesões pulmonares malignas, pois a projeção dessas estruturas (hilos pulmonares, coração e cúpulas diafragmáticas) pode obscurecer uma lesão. Neoplasias primárias de estruturas do mediastino também têm difícil diagnóstico à radiografia. Por vezes, o sutil deslocamento de uma linha anatômica pode ser o fator determinante para a suspeita de uma lesão expansiva nesse compartimento. A grande sobreposição de estruturas tridimensionais numa projeção bidimensional também é causa de frequentes falso-positivos, sobretudo nas regiões peri-hilares e justamediastinais. Vasos pulmonares projetados nas regiões peri-hilares são frequente confundidos com nódulos pulmonares.

A capacidade de discernir lesões benignas de malignas é limitada ao método⁹⁷. A presença de calcificações ou estabilidade de dimensões das lesões por mais de 2 anos são alguns dos principais critérios que favorecem etiologia benigna das lesões pulmonares.

Quando comparada à radiografia, a TC acrescenta tanto em sensibilidade quanto em especificidade, sendo um método de maior acurácia. A evolução dos equipamentos de TC permitiu a aquisição de exames com curtos períodos de apneia, atualmente sendo possível obter imagens com boa capacidade diagnóstica, mesmo em caso de pacientes pouco colaborativos.

A TC é o método mais avaliado e mais empregado no estudo de doenças torácicas. Possui uma alta sensibilidade para detecção de LPFs, principalmente com o advento de cortes finos e volumétricos⁹⁸, associado à possibilidade de reconstruções com técnicas de valorização dos pixels de maior intensidade, conhecidas como reconstruções MIP (do inglês *maximum intensity projection*). Desde seu advento, o diagnóstico de pequenos nódulos pulmonares aumentou sobremaneira, levando a um excessivo número de exames de seguimento e consequentemente a uma desnecessária exposição à alta dose de radiação. Daí decorre a necessidade do desenvolvimento de diretrizes para nódulos pulmonares^{97,99}.

Apesar de ser o padrão ouro para a avaliação pulmonar pela elevada sensibilidade, a possibilidade de um diminuto nódulo representar uma neoplasia maligna levou a um aumento substancial no número de exames de seguimento. Consequentemente, estudos vêm tentando refinar a especificidade do método

através de diretrizes baseadas em evidências de quando é necessário a avaliação evolutiva ou não dessas lesões¹³⁰.

O aumento da disponibilidade de equipamentos e a redução no custo de exames de TC nas últimas décadas também foi fator determinante para a sua popularização entre os médicos solicitantes. Não é raro que muitos dos demais profissionais atuantes em áreas relacionadas a patologias do tórax saibam identificar o mínimo de alterações nos exames de imagem que fazem parte de seu dia-a-dia¹⁰⁰⁻¹⁰², mostrando que apesar de mais complexa do que a radiografia, ainda assim é um método que representa a anatomia de forma relativamente intuitiva.

Em contraste, na aquisição de exames de RM é necessária uma maior colaboração do paciente com diversas apneias e por vezes maior desconforto em seu posicionamento no equipamento. O exame também é mais demorado, levando em torno de 15-30 minutos.

No quesito de detecção de lesões pulmonares focais, devido aos cortes finos e ao menor número de artefatos quando comparado com a RM, a TC aumenta a sensibilidade, principalmente para lesões com menos de 10 mm^{103,104}. A avaliação de doenças intersticiais também é inicial no campo da RM, com poucas publicações sobre o assunto, enquanto há numerosos artigos publicados sobre sua avaliação por TC na última década¹⁰⁵. Dada a sua velocidade de aquisição, maior disponibilidade, menor custo e menor susceptibilidade a artefatos em pacientes pouco colaborativos, a TC é um excelente método para a avaliação em casos de urgências como na suspeita de um tromboembolismo pulmonar, sendo atualmente considerado um exame de alta acurácia.

A RM exerce papel complementar à avaliação por TC em várias situações. As principais características que a diferem dos demais métodos são a ausência de exposição à radiação ionizante, o uso de um meio de contraste menos nocivo à base de gadolínio, a capacidade de avaliação multiparamétrica e o maior contraste entre diferentes estruturas ou tecidos. Com a RM, pode-se verificar diversas características das lesões pulmonares que ajudam a filtrar os prováveis diagnósticos diferenciais. Por exemplo, através de sequências específicas, é possível caracterizar de forma assertiva a presença de gordura macroscópica ou microscópica, avaliar diferentes características da perfusão da lesão e até mesmo verificar a difusibilidade das moléculas de água livre no tecido da lesão (reduzida em casos de maior celularidade ou em líquidos viscosos como o conteúdo purulento de abscessos)¹⁸.

A avaliação por ambos os métodos vem evoluindo com o desenvolvimento de novos equipamentos e novas técnicas^{83,106}. Quando utilizadas de forma consciente, as diferentes informações trazidas por cada um dos métodos agregam acurácia, trazendo melhor capacidade diagnóstica ao radiologista e conseqüentemente um diagnóstico mais preciso para o médico solicitante e para o paciente. A principal característica que distingue a RM da TC é a maior capacidade de contraste entre diferentes tecidos no primeiro. As densidades medidas pela atenuação dos feixes de raio-x acabam por gerar imagens nas quais as diferentes estruturas de tecidos de partes moles têm densidades muito semelhantes, dificultando dessa forma a sua distinção, o que acaba por reduzir a especificidade nas análises de exames de TC, quando comparadas à RM. Lesões metastáticas interpostas entre estruturas com densidade de partes moles podem ter uma densidade muito semelhante na TC, sobretudo em exames sem injeção de meio de contraste. Na avaliação por RM, parte dessa distinção dos tecidos é suplantada pelo contraste tecidual intrínseco ao método, melhorando-se assim a sensibilidade em exames sem a injeção de meio de contraste endovenoso.

Por se tratar de um método multiparamétrico, é possível extrair informações específicas através da realização de aquisições de diferentes sequências. Assim como ocorre em outros segmentos do corpo, os exames de RM de tórax podem ser refinados ou encurtados através do emprego de protocolos de exames (uma lista de aquisições pré-determinadas), específicos para a doença em avaliação. No entanto, a vasta gama de sequências disponíveis e o tempo de máquina limitado pelo seu alto custo acabam por fazer com que exames realizados em clínicas diferentes tenham protocolos muito destoantes. Ademais, o alto preço dos aparelhos também faz com que as máquinas disponíveis nos serviços distantes dos grandes centros sejam antigas e com capacidades variadas em gerar imagens de sequências mais modernas. O conjunto desses fatores resulta em exames tecnicamente diferentes e conseqüentemente laudos destoantes e muitas vezes conflitantes.

Todas essas peculiaridades associadas ao uso de conhecimentos de física mais complexos em comparação aos demais métodos, faz com que a RM seja uma poderosa ferramenta diagnóstica. No entanto, a característica de múltiplos parâmetros torna as imagens menos intuitivas e de interpretação mais difícil para não especialistas. Concordante com isso, a literatura existente sobre a avaliação de lesões pulmonares focais por RM é bem mais escassa, quando comparada à da TC.

No entanto, mostra que trata-se de um método com capacidade de oferecer informações que favorecem a distinção entre lesões benignas e malignas^{18,83}. Dentre as diferentes técnicas empregadas para essa finalidade, as mais estudadas são as que envolvem a injeção de meio de contraste endovenoso como a avaliação da perfusão de primeira passagem do meio de contraste^{107,108} e do realce dinâmico das lesões¹⁰⁹⁻¹¹¹.

1.7 RM: sequências de relaxometria, de alta resolução e avaliação dinâmica pós-contraste

A cada década que passa, as inovações tecnológicas permitem que os métodos de imagem avancem em direção a um diagnóstico mais preciso por técnicas menos invasivas. A característica multiparamétrica da RM, traz complexidade, mas também agrega em termos de capacidade de expandir de forma acelerada o arsenal que podemos utilizar para avaliar lesões de diferentes órgãos.

Sequências de relaxometria já são bastante conhecidas na radiologia, no entanto, são muitas vezes limitadas pela falta de uma padronização e pela dificuldade de obtenção de um resultado consistente em diferentes sequências máquinas e situações¹¹², dificultando a parametrização de valores de normalidade pelo método. Apesar dessa dificuldade, elas têm se mostrado promissoras na avaliação de muitas patologias, sobretudo as que envolvem o coração^{113,114}. Uma sequência bastante disponível e com potencial de extrair informações de relaxometria T1 é a T1 Look-Locker (T1LL), parte fundamental de qualquer pacote de avaliação cardíaca por RM.

De forma análoga, sequências T2 de alta resolução espacial (T2HR) são bastante difundidas e têm sido empregadas de forma rotineira na avaliação de patologias de outros órgãos, como a próstata¹¹⁵, testículos^{116,117} e o reto^{118,119}. Na avaliação torácica, no entanto, são escassos os dados sobre o seu emprego. Com espessuras de cortes menores e com a maior resolução, há potencial para melhora na caracterização morfológica de LPFs, também podendo agregar na avaliação textural das lesões.

A perfusão é uma técnica na qual são feitas imagens da lesão numa fase antecedendo a injeção do meio de contraste endovenoso, seguida da aquisição de imagens pós-contraste com intervalos bem curtos (com alta resolução temporal)¹²⁰.

Em geral, essa técnica é empregada para avaliar o progressivo realce dos tecidos da lesão durante a primeira passagem após a injeção¹²¹. O seu uso é bem estabelecido em lesões focais de outros órgãos, como mama¹²² e próstata¹²³, nas quais as lesões que apresentam um realce mais intenso e precoce têm uma maior chance de representarem lesões malignas, enquanto aquelas com realce de caráter lento e progressivo, se correlacionam mais com alterações de etiologia benigna.

A maior especificidade para malignidade ocorre nos casos nos quais há uma perfusão rápida e exuberante numa fase inicial com o abrupto decaimento nas imagens seguintes, a chamada depuração pós-contraste (do inglês *washout*)¹²⁴. Matematicamente, para caracterizar esse tipo de curva, algumas sociedades propõem uma queda da intensidade de sinal da lesão de mais de 10% nas imagens que sucedem o seu pico.

O segundo padrão que mais se correlaciona com malignidade é o denominado "platô", no qual há uma perfusão inicial exuberante, com manutenção de sua intensidade de sinal à medida que o tempo passa. Habitualmente, a definição de platô mais aceita é que a variação de intensidade de sinal em relação ao pico não exceda 10%, contrastando com o padrão de "lavagem". As lesões benignas frequentemente demonstram uma perfusão mais lenta, com elevação progressiva da intensidade de sinal mensurada e um pico de realce mais tardio. Tal fato provavelmente se correlaciona com presença de tecidos com características de fibrose no interior lesão, que dificultam a entrada do meio de contraste, levando ao seu acúmulo progressivo, com pico mais tardio.

O realce dinâmico pós-contraste é feito com a aquisição de imagens previamente à injeção do meio de contraste, seguida de aquisições seriadas a cada minuto após a injeção. Essa técnica é consagrada no estudo de nódulos pulmonares por TC, conhecida como protocolo de Swensen (técnica descrita por Stephen J Swensen)¹²⁵⁻¹²⁸, no qual são adquiridas imagens da lesão previamente à injeção do meio de contraste endovenoso e após 1, 2, 3 e 4 minutos. Quando não é possível caracterizar realce pós-contraste da lesão em nenhum desses tempos, o teste é considerado negativo, o que tem um alto valor preditivo negativo para malignidade, ou seja, uma lesão com resultado negativo no protocolo de Swensen possui uma alta chance de representar alteração benigna. O resultado é considerado negativo quando não se consegue mensurar um aumento de densidade de mais de 15 UH em nenhuma das fases após a administração de meio de contraste. Diferentemente do

resultado negativo, um resultado positivo para uma lesão não indica necessariamente uma lesão maligna, podendo ainda representar alteração de natureza inflamatória. Alguns trabalhos avaliaram a extrapolação da técnica por exames de RM, encontrando resultados semelhantes¹¹¹.

Apesar de não constar nas recomendações da sociedade Fleischner de 2005¹²⁹ e 2017¹³⁰, o documento sobre RM de 2020 da mesma sociedade traz uma atualização de seu papel, sendo considerada uma boa ferramenta para a detecção de LPFs e também para a diferenciação entre lesões benignas e malignas⁸³. Mesmo com as atualizações ampliando as recomendações formais do emprego de RM, há uma escassez de dados sobre a capacidade de caracterização de várias técnicas avançadas para avaliações de LPFs.

Quando comparadas às sequências com o emprego de meio de contraste endovenoso, as imagens em T1LL e T2HR não foram amplamente testadas na avaliação de patologias torácicas, principalmente de LPFs. Nesse estudo, tentamos, de forma prospectiva, verificar a capacidade de serem realizadas imagens de LPFs nessas ponderações.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O estudo foi feito de forma prospectiva, com o objetivo de:

1) Avaliar a aplicabilidade clínica da aquisição de imagens T2HR e de relaxometria T1LL em exames de RM de tórax para estudo de nódulos e massas.

2.2 Objetivos específicos

2) Descrever a técnica de aquisição e processamento das imagens destas novas sequências no tórax.

3) Validar seu emprego na avaliação de lesões pulmonares focais.

4) Avaliar a qualidade de imagem através de análise de sinal-ruído e a capacidade de adição de caracterização morfológica de lesões pulmonares focais nessas sequências.

5) Analisar um possível papel diagnóstico na diferenciação de lesões benignas e malignas, em comparação com as demais sequências habitualmente realizadas num protocolo de RM de tórax.

6) Avaliar a capacidade da RM em adicionar informação na caracterização de lesões em relação a exames de TC.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Recrutamento de pacientes

Para o estudo, recrutamos de maneira consecutiva pacientes com lesões pulmonares focais através de três abordagens:

1) Pacientes encaminhados para realização de biópsias pulmonares guiadas por TC. Neste caso, para os pacientes que aceitaram participar de forma voluntária, os exames foram realizados na mesma data, previamente ao procedimento invasivo.

2) Pacientes avaliados em discussão multidisciplinar com as equipes da oncologia, cirurgia torácica, radiologia e patologia. Os exames foram realizados conforme agendamento habitual do serviço, independente de diagnóstico clínico ou histológico conhecido. Os exames não foram indicados primariamente para pesquisa, mas sim como parte da investigação diagnóstica do paciente

3) Pacientes encaminhados para a realização de TC de tórax com protocolo de Swensen para estudo de nódulo pulmonar solitário. Os pacientes eram abordados no dia ou após a realização do exame de TC. Os exames de RM foram realizados em datas posteriores, agendadas conforme a disponibilidade de vagas.

Foi aplicado um termo de consentimento livre e esclarecido aos pacientes que aceitaram participar. Todos os pacientes realizaram os exames de forma voluntária, sem ajuda de custo e sem interferências quanto a condução de seus casos. Os exames foram agendados durante a investigação das lesões dos pacientes de forma a não atrasar o diagnóstico.

3.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Paciente com lesão pulmonar focal;
- Investigação / seguimento / tratamento realizado no HCFMRP-USP;
- Idade entre 18 e 80 anos;
- Exames de TC de tórax realizados em aparelho de multidetectores com técnica e qualidade adequados;
- Compreender e concordar com o termo de consentimento livre e esclarecido (paciente ou responsável).

3.3 Critérios de exclusão

Foram critérios de exclusão para este estudo:

- Lesões com 5 cm ou mais (por se tratar de lesões com alta probabilidade de representar malignidade e por ter um prognóstico pior por estágio T mais avançado em casos de neoplasias primárias);
- Uso de aparelhos incompatíveis com o alto campo magnético (ex.: marcapasso cardíaco, implante coclear);
- Contra-indicação à injeção de meio de contraste endovenoso baseado em gadolínio (ex.: insuficiência renal);
- Exames de imagens (TC ou RM) de com artefatos, que não permitam a segura análise das imagens (ex.: acentuados artefatos de movimentos respiratórios durante a aquisição).

3.4 Dados clínicos

Dados clínicos e laboratoriais foram obtidos através do sistema de prontuário eletrônico do paciente. Foram anotados o sexo, a data de nascimento, a idade, a altura, o peso, a suspeita clínica, a história tabágica, história de neoplasias conhecidas e eventuais histórias de exposição ocupacional dos pacientes. Além disso, os resultados de estudos histopatológicos dos pacientes submetidos a procedimentos de biópsia ou ressecção cirúrgica foram coletados para correlação. Também foram coletados dados sobre óbitos dos pacientes e os diagnósticos finais atribuídos pelas especialidades responsáveis pelos pacientes.

3.5 TC de tórax

Para correlação com a RM de tórax utilizamos os exames de TC de tórax já realizados na rotina clínica, desta maneira, o estudo não gerou exames de tomografias adicionais e conseqüentemente não gerou exposição adicional à radiação ionizante para os pacientes. Estes exames foram realizados em um de três aparelhos de TC de multidetectores:

- a) Na divisão de Radiologia do HCFMRP-USP: Brilliance CT Big Bore 16 (Phillips, Amsterdã, Holanda do Norte, Holanda), em atividade no serviço desde 2010;
- b) Na divisão de Radiologia do HCFMRP-USP: Aquillion Prime CT 160 (Toshiba, Minato, Tóquio, Japão), em atividade no serviço desde 2017;
- c) Na divisão de Radiologia da Unidade de Emergência do HCFMRP-USP: Somatom Sensation 64 (Siemens, Erlangen, Baviera, Alemanha), funcionamento iniciado em 2013.

Utilizou-se preferencialmente exames realizados com a administração do meio de contraste iodado endovenoso. Alguns dos exames de TC realizados incluíram a realização de protocolo dinâmico pós-contraste (Swensen), com aquisições pré e pós-contraste após 1, 2, 3 e 4 minutos. A aquisição é volumétrica com 1,0 mm de espessura de corte em imagens obtidas durante a inspiração plena. Outros parâmetros típicos da aquisição são: kVp de 120, mAs referência de 150-200, rotação do gantry de 0,3 a 0,7 segundos, almejando uma exposição à radiação menor que 5 mSv. As aquisições volumétricas são reconstruídas com kernel para partes moles e kernel duro, com janelas para mediastino e pulmão, respectivamente, também com 1 mm de espessura e intervalo de reconstrução de 1 mm.

3.6 RM de tórax

Os exames foram realizados na divisão de Radiologia do HCFMRP-USP, em aparelho de 1,5T (Achieva, Phillips, Holanda), com paciente posicionado em decúbito dorsal e utilizando bobina de superfície do corpo (“torso”), com arranjo de fase. As sequências do protocolo padrão de RM são feitas com auxílio da apneia do paciente quando necessário, utilizando as técnicas de aceleração de aquisição de imagem, como o uso da imagem paralela associado a preenchimento parcial do espaço K (ex.: “SENSE”), interpolação volumétrica (ex.: “THRIVE”), sequências de gradiente-eco rápidas com tempos de eco e repetição curtos, com ou sem balanceamento (ex.: “FFE” e “bFFE”), além de sequências eco-planar de mensuração da difusibilidade das moléculas de líquido (ex.: “DWI”). As sequências pós-contraste também foram realizadas de rotina, após a administração endovenosa de meio de contraste a base de quelato de gadolínio, com dose adequada ao peso do paciente

(0,01 mmol/kg). Não foram realizados preparos específicos anteriormente à realização dos exames.

Para as novas sequências avançadas empregadas no projeto de pesquisa utilizou-se mecanismos de sincronização com os movimentos respiratórios (deflagrador externo de pressão) e com o pulso periférico (deflagrador de pulso periférico de dedo). Além disto, o protocolo de imagens pós contraste foi adaptado para avaliação de lesões focais pulmonares, diferindo um pouco do aplicado na rotina clínica de exames de RM de tórax com contraste. Desta maneira, foram incluídas ou adaptadas para o protocolo de pesquisa as seguintes sequências:

- a) Sequência de IR ponderada em T1 com múltiplos TIs (Look-Locker) na região do nódulo, plano axial, previamente à injeção de meio de contraste paramagnético, para cálculo do T1 por relaxometria;
- b) Sequência ponderada em T2HR na região do nódulo, plano axial, previamente à injeção de meio de contraste endovenoso, para avaliação morfológica e tecidual;
- c) Sequência de perfusão dinâmica pós-contraste, quadridimensional ponderada em T1, com técnica de aquisição radial e interpolação temporal para aceleração da imagem, plano coronal, com cortes de 10 mm, na melhor resolução temporal possível em cada caso, para análise do realce do nódulo nos primeiros 30 segundos;
- d) Sequências dinâmicas pós-contraste (DCE), com imagens obtidas com 1, 2, 3 e 4 minutos após a injeção do meio de contraste paramagnético, volumétricas, com cortes de 4 mm, ponderadas em T1 com supressão de gordura e interpolação no eixo z.

Os principais parâmetros utilizados nas sequências T1LL e na T2HR são resumidos na tabela 5.

Tabela 5 – Resumo dos parâmetros utilizados nas sequências T1 Look-Locker e T2 de alta resolução.

	T1 Look-Locker	T2 alta resolução
TE (ms)	2,9	90
TR (ms)	8	1600
FA (°)	12	90
NSA	1	5
TI (ms)	160; 184; 208; 232; 256; 281; 305; 329; 353; 377; 401; 425; 450; 474; 498; 522; 546; 570; 595; 619; 643; 667; 691	-
Sincronização	Cardíaca (PPU)	Respiratória (faixa)
Plano	Axial	Axial
FOV (mm)	350	400
Espessura (mm)	10	3,5
Espaçamento (mm)	-	0,3
Cortes	Único sobre a lesão	15, centrados na lesão
Matriz aquisição	144 x 141	584 x 289
Matriz reconstrução	256 x 256	640 x 640
Ventilação	Apneia em inspiração profunda, suspensa na capacidade pulmonar	Livre em volume corrente
Tempo de aquisição (s)	16	330

TE: tempo de eco; TR: tempo de repetição; FA: ângulo de giro; NSA: número de médias de sinal; FOV: campo de visão; PPU: detector de pulso periférico.

3.7 Avaliação das imagens

As imagens foram transferidas para um servidor de armazenamento e distribuição de imagens e analisadas em estação dedicada baseado em sistema operacional MacOs v10.13.6 (Apple, Cupertino, Califórnia, Estados Unidos), através

do software livre de visualização de imagens médicas Horos v3.3.6. Horos é um software gratuito de código aberto, distribuído sem custos sob licença de software livre LGPL através do site Horosproject.org, patrocinado pela Nimble Co LLC d/b/a Pureview (Pureview, Annapolis, Maryland, Estados Unidos).

Os exames de TC e de RM dos pacientes foram avaliados de forma independente por dois radiologistas especialistas em doenças torácicas e cardiovasculares com 5 e 15 anos de experiência, o mais experiente certificado pela Sociedade Europeia de Imagem Torácica e Sociedade Europeia de Radiologia (ESTI / ESR). A avaliação das imagens de RM foi feita de forma cega para a avaliação do outro observador e aos da TC, resultados histopatológicos e para os diagnósticos finais dos pacientes.

Das lesões, foram anotadas as localizações (conforme segmentação pulmonar modificada de Boyden), características morfológicas (tamanho, natureza, morfologia, contornos, tipo de realce, intensidade de sinal em T1 e em T2, sinal na sequência DWI, coeficiente de difusão aparente e o padrão de perfusão pós-contraste) e presença de achados adicionais (presença ou ausência de pseudocavidade, broncogramas aéreos e *tag* pleural). A classificação morfológica das lesões, foi feita utilizando descritores propostos pela sociedade Fleischner^{19,130}, categorizando as lesões entre os possíveis descritores abaixo:

-Natureza: sólida, vidro fosco, parcialmente sólida (quando apresentava lesão sólida associada a componente de vidro fosco);

-Morfologias: nódulo, massa, consolidação ou opacidade;

-Contornos: regulares, lobulados, espiculados e irregulares.

Na análise qualitativa das características morfológicas das lesões, foi escolhida por consenso entre os radiologistas, qual era a sequência que melhor demonstrava os contornos e a presença das seguintes características: componentes de vidro fosco, pseudocavidade, broncogramas aéreos, *tag* pleurais.

Para os parâmetros quantitativos, o tamanho da lesão foi considerado como o maior valor mensurável de forma linear no plano axial, sem incluir áreas de irregularidade de contornos ou espiculações, conforme sugerido em *guideline* da sociedade Fleischner¹³¹. A intensidade de sinal das lesões foi obtida através do desenho de uma região de interesse (ROI) com formato elíptico, que englobasse mais da metade da lesão, e foram anotados o valor médio dos pixels no seu interior. Tal procedimento foi realizado nas sequências ponderadas em T1 antes e após o

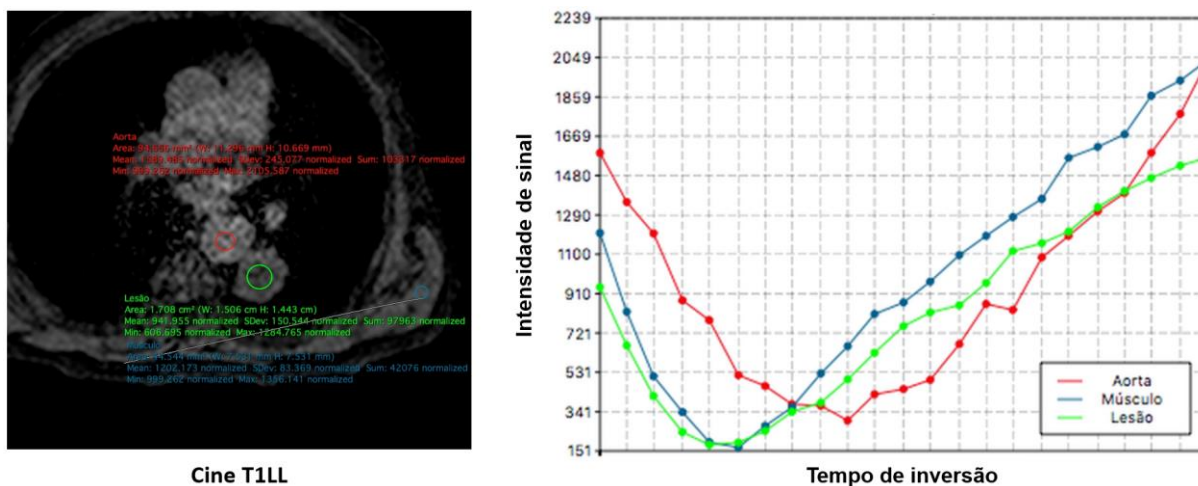
primeiro, segundo, terceiro e quarto minuto do início da injeção de meio de contraste endovenoso. Mensurações semelhantes foram feitas na musculatura regional, para realização de medidas relativas das intensidades de sinal. Também foram analisados parâmetros de desvios padrão e intensidade de sinal mensurado no ar, visando a avaliação da qualidade das sequências através de índices de sinal/ruído¹³². Após a avaliação das imagens em todas as sequências, as lesões foram classificadas de acordo com o grau de suspeição para etiologia neoplásica nas seguintes categorias: 1- provavelmente benigno; 2- não tipicamente benigno/indeterminado.

Na avaliação das imagens de TC, de forma análoga, foram anotadas as localizações, características morfológicas (tamanho, densidade, morfologia, contornos, tipo de realce) e presença de achados adicionais (presença ou ausência de pseudocavidade, broncogramas aéreos e *tag* pleural). Foi realizada avaliação de presença e a quantificação do volume de enfisema pulmonar nas imagens de TC através do software automático dedicado YACTA v2.9.0 (Universidade de Heidelberg, Heidelberg, Baden-Württemberg, Alemanha), utilizado em parceria com a universidade de Heidelberg.

3.8 Análise quantitativa da RM

Relaxometria T1: utilizando a sequência Look-Locker (T1LL) antes da administração do meio de contraste, foi calculado o tempo de relaxação T1 do nódulo. Para tanto, utilizamos uma ferramenta de desenho de uma ROI com formato elíptico no software de avaliação de imagens, com propagação para os demais cortes da série (figura 2). Algumas correções foram feitas de forma manual pelo radiologista, para garantir o posicionamento do ROI sobre a porção mais significativa do nódulo em cada uma das imagens. Foram então anotados os valores da média das intensidades de sinal no interior de cada região de interesse e os valores de T1 nativo médio de cada uma das lesões foram calculados a partir do *fitting* da curva destes valores. O cálculo foi baseado na equação $M = M_0 (1 - 2 A e^{-TI/T1} + e^{-TR/T1})$, utilizando uma calculadora baseada em web, disponível no site mritoolbox.com.

Figura 2 – Exemplo de avaliação quantitativa de sequência de relaxometria T1 Look-Locker (esquerda). O gráfico à direita representa a variação da intensidade de sinal da aorta (vermelho), da musculatura da cintura escapular esquerda (azul) e da lesão pulmonar focal avaliada (verde) em cada um dos diferentes tempos de inversão da sequência.



Fonte: própria do autor.

O princípio geral de uma sequência de relaxometria T1 se baseia na aquisição de múltiplas imagens com diferentes variações na ponderação, seguida do cálculo de coeficientes que permitam que o sinal medido em cada uma das imagens se adequem numa equação de relaxometria T1. A medida do tempo T1, pode ser realizada através de técnicas que empregam tempos de inversão (TI) ou pulsos de saturação para alterar a magnetização, seguida da aquisição de imagens em diferentes tempos após a estimulação¹¹⁴. Cada pixel gerado nas imagens é então ajustado para se encaixar numa equação no formato $A \cdot B \cdot \exp(-t/T1)$, na qual A e B são parâmetros de adequação relacionadas ao equilíbrio da magnetização e ao tipo de preparo (pulso de inversão ou de saturação), t é o tempo decorrido após o preparo (tempo após o pulso de inversão ou de saturação a depender da técnica empregada) e T1 é o tempo de relaxamento T1. As variáveis A e B variam conforme a técnica empregada para o cálculo do tempo T1. Através da adequação à equação, é possível calcular os tempos T1 de regiões de interesse.

Apesar do estudo de técnicas de mapa T1 para vários órgãos do corpo, nos últimos anos seu emprego tem sido bastante valorizado nos exames de RM cardíaca (RMC)^{114,133}. Nesse tipo de exame, a sequência que mudou o paradigma da avaliação de patologias que acometem o miocárdio foi a de realce tardio (RT), na qual imagens do coração são adquiridas tardiamente (pelo menos 10 minutos) após

a injeção de meio de contraste por via endovenosa^{134,135}. Do ponto de vista de física de RM, a técnica de RT se baseia numa sequência de inversão e recuperação na qual um pré-pulso é aplicado para inverter o sinal do miocárdio. Ao utilizar o TI no qual o sinal do miocárdio é nulo, as imagens adquiridas conseguem demonstrar, com grande contraste tecidual, áreas que retém tardiamente o meio de contraste, como em casos de fibrose ou infiltração miocárdica.

O TI de anulação do sinal do miocárdio varia com parâmetros relacionadas à sequência utilizada, às características intrínsecas do paciente e de seu miocárdio, além de aumentar progressivamente à medida que o tempo passa após a injeção do meio de contraste endovenoso. Dessa forma, é necessário determinar o TI adequado em cada exame. Atualmente, isso pode ser feito através do emprego de sequências que de inversão e recuperação com múltiplos ecos, que permite o mapeamento desses tempos. Uma das sequências mais empregadas para a mensuração do TI de anulação miocárdico é a sequência T1LL, que pela sua característica de múltiplos ecos, também nos permite realizar quantificações de relaxometria em T1.

Nessa técnica, imagens são adquiridas de forma repetida, sucessivamente após um pulso inicial de inversão utilizado para criar uma curva de recuperação¹¹⁴. Cada uma das imagens adquiridas tem um TI bem definido. Uma das características positivas da sequência é a geração de múltiplas imagens, permitindo o *fitting* mais preciso para o cálculo de T1. Entretanto, a sequência também tem desvantagens. O pulso de RF utilizado para adquirir os dados também afeta a curva de recuperação T1, gerando um T1 aparente (T1*), que não é o mesmo que T1 sem o distúrbio para inversão e recuperação. O tempo de relaxamento T1 pode ser estimado através de aproximações do tipo $T1 = (B/A - 1) \cdot T1^*$. Outro detalhe é que se não houver relaxamento completo entre os diferentes ciclos de aquisição da sequência, aparecem artefatos de mensuração do tempo T1 relacionados à frequência cardíaca (FC). Nessa situação, os tecidos com T1 mais longos terão medidas mais imprecisas, que pioram à medida em que FCs ficam mais altas, a não ser que a variação seja compensada na hora do *fitting*.

Tecnicamente, a aquisição demanda a sincronização com batimentos cardíacos, que pode ser feita através de monitorização por eletrocardiograma (ECG) ou por detecção de pulsos periféricos (PPU - do inglês *Peripheral Pulse*). A sincronização por PPU é comumente utilizada para realização de angiorressonância

magnética de vasos periféricos e para o estudo de fluxo de líquido cerebroespinal¹³⁶, sendo de simples aplicação.

Caracterização em T2 alta resolução: na sequência T2 de alta resolução, as características morfológicas foram classificadas de maneira semelhante ao realizado nos exames de TC, acrescido da análise de intensidade de sinal no interior das lesões. Por serem imagens com cortes mais finos, de espessura mais próxima à das imagens de TC, esta análise morfológica e de intensidade de sinal será usada de referência na comparação com a análise morfológica e de atenuação do nódulo pela TC. A intensidade de sinal (unidades arbitrárias) foi anotada em forma de relação sinal-ruído e relação contraste-ruído. Nestas imagens, foi dada especial atenção a possível componente não-sólida da lesão, além de alterações usualmente hipodensas na TC, como a presença de broncograma aéreo, pseudocavidade e cavidade.

Por serem sequências de TE e TR altos, a aquisição de imagens ponderadas em T2 demanda apneias mais divididas e mais prolongadas, quando comparadas às imagens ponderadas em T1. Na maior parte dos protocolos comumente empregado no estudo das características da ponderação T2 no tórax, normalmente são utilizadas sequências rápidas, com alto índice de ruído. Existem técnicas variadas de compensação de movimento que podem ser empregadas (como a sincronização com movimentos respiratórios, já citada previamente), permitindo uma melhora da qualidade, por vezes à custa de perda das características de nitidez de bordas das lesões.

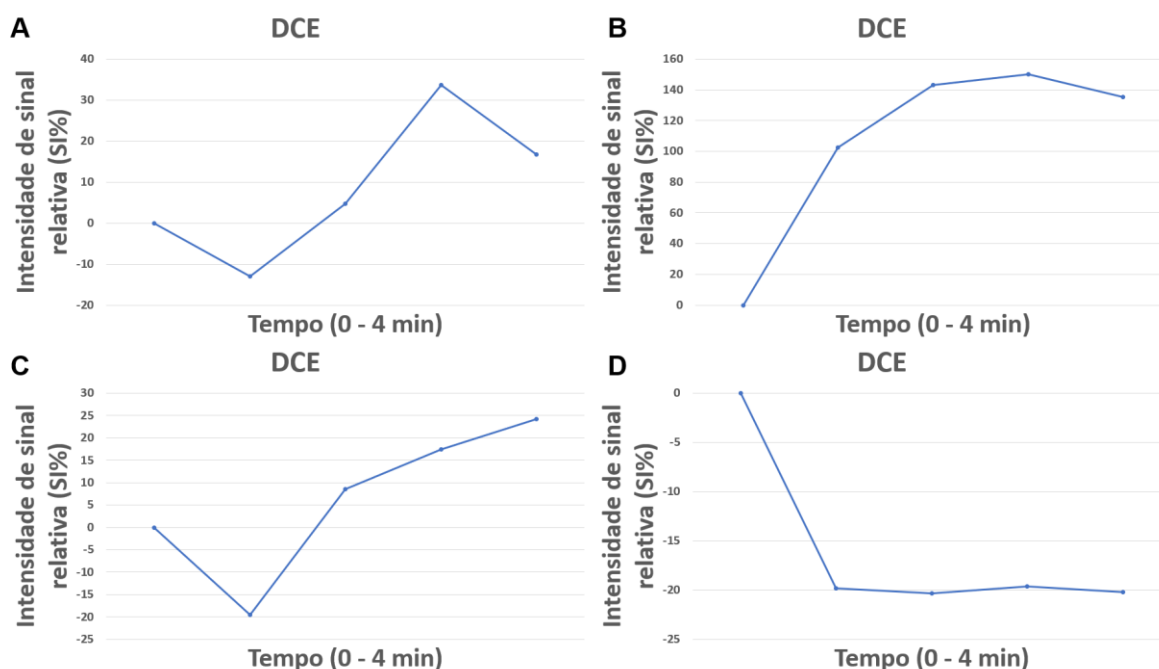
Neste estudo empregamos uma sequência ponderada em T2 com um campo de visão (FOV - do inglês Field of View) pequeno e matriz de pixels aumentada (alta resolução), baseada em sequência de Turbo Spin Eco (TSE), tentando extrair dados mais precisos da lesão.

Perfusão e DCE: em ambas as sequências 4D pós-contraste, foi utilizado uma ferramenta de desenho de ROI elíptico sobre as lesões, com análise temporal do realce pós contraste (variação da intensidade de sinal ao longo do tempo), foram construídas curvas de perfusão dos 30 segundos iniciais após a injeção de meio de contraste endovenoso. Logo após a sequência de perfusão, foram realizadas aquisições DCE das lesões com imagens ponderadas em T1 com saturação de gordura com 1, 2, 3 e 4 minutos, numa analogia ao teste de Swensen na RM.

Para avaliar as lesões na sequência de DCE, foi utilizada a mesma metodologia com desenho de ROI elíptico sobre as lesões, para obter os valores de intensidade de sinal. Como na RM as unidades são arbitrárias, diferentemente da TC, realizamos medidas de relação de intensidade de sinal em porcentagem (SI%) entre as diferentes fases pós-contraste (de 1,2, 3 e 4 min), em relação ao sinal medido na fase pré-contraste¹³⁷.

Analisamos o padrão de curva, classificando-a em: tipo A, com realce precoce intenso seguido de depuração rápida; tipo B, com realce precoce intenso sem lavagem (platô); tipo C, com realce progressivo lento leve a moderado; e tipo D, sem realce significativo.

Gráfico 1 – Exemplos de curvas de realce dinâmico pós-contraste (DCE) de pacientes do estudo. Curva com washout nas fases tardias (A), curva com realce em platô (B), curva com realce progressivo (C) e curva sem realce significativo (D). Note que a intensidade de sinal das lesões pode ser maior na imagem pré-contraste pela característica relativa da intensidade de sinal das reconstruções baseadas em magnitude.



Fonte: própria do autor.

3.9 Correlação com dados clínicos e histopatológicos

Para a análise da correlação com os dados clínicos, dividimos os pacientes em dois grupos principais: um composto por pacientes cujo diagnóstico final da lesão

pulmonar foi de etiologia benigna e outro de pacientes com diagnóstico de malignidade.

A classificação de benignidade ou malignidade foi baseada no diagnóstico atribuído pela clínica responsável pelo paciente através de consulta ao prontuário eletrônico. Foram consideradas como benignas as lesões que apresentaram estabilidade em exames de imagem por um tempo maior ou igual a 24 meses. As lesões com quadro de imagem altamente suspeito para doença oncológica metastática ou que apresentava progressão (aumento do número e das dimensões de lesões ou aumento de marcadores séricos tumorais concomitante a aumento de dimensões de lesões suspeitas para acometimento secundário) foram consideradas como doença neoplásica maligna no seguimento.

3.10 Análise estatística

Todos os dados foram organizados e analisados em computador pessoal, utilizando programa de planilhas eletrônicas Excel 2019 (Microsoft, Redmond, Washington, Estados Unidos da América) e de análise estatística Graphpad Prism v7.0.5 (GraphPad Software, San Diego, California, Estados Unidos da América). O teste de normalidade de D'Agostino-Pearson foi utilizado para verificar a normalidade da distribuição das diferentes variáveis. Para comparar parâmetros de distribuição normal entre dois grupos independentes usamos o teste t não pareado, e as comparações de múltiplos grupos foram realizadas usando análise de variância (ANOVA). Na comparação entre os grupos com dados sem distribuição normal, usamos os testes não paramétricos U de Mann-Whitney para variáveis contínuas e Qui-quadrado para variáveis categóricas. As comparações entre as características morfológicas específicas detectadas à TC e à RM foram testadas pelo teste de Wilcoxon. Para quantificar a associação entre variáveis, usamos o coeficiente de correlação de Pearson para as grandezas quantitativas e coeficiente de correlação de Spearman para as grandezas qualitativas ordinais. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

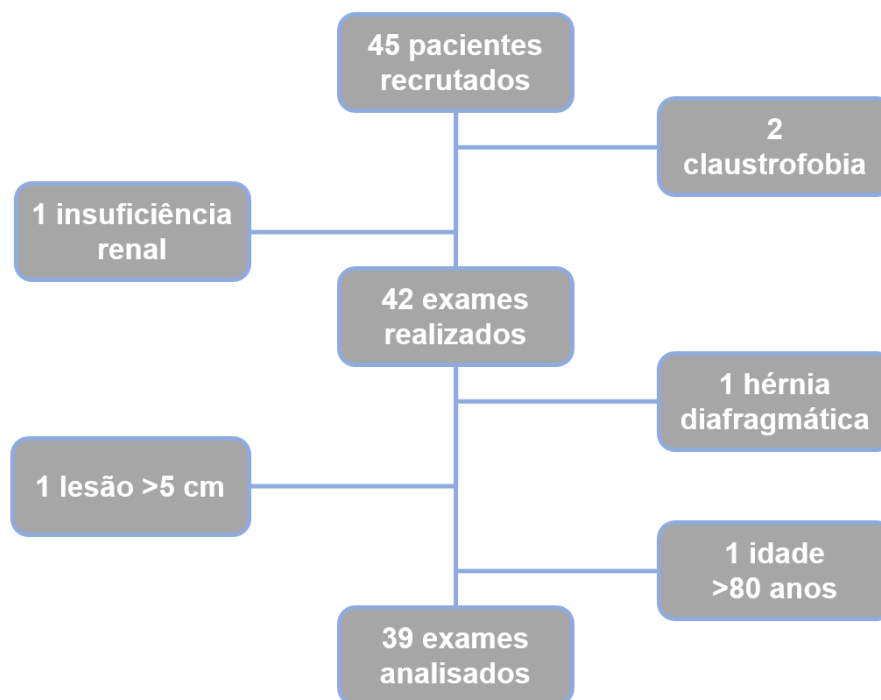
4 RESULTADOS

4.1 Pacientes

No total, foram realizados 45 exames de RM com o protocolo dedicado à avaliação de lesões pulmonares focais no período de 04 de outubro de 2017 a 08 de janeiro de 2020.

Do total inicial, 27 tiveram exames solicitados diretamente por alguma clínica assistente, 16 foram recrutados no dia em que compareceram para realização de biópsia percutânea guiada por TC e 2 foram abordados durante a realização de exame de TC com protocolo de Swensen. Conforme ilustrado no fluxograma da figura 3, dois dos pacientes não conseguiram terminar a realização do exame por claustrofobia, e, em um dos pacientes não foi possível a injeção de meio de contraste endovenoso por insuficiência renal. Os exames foram realizados sem intercorrências e não obtivemos reações adversas relacionadas a injeções de meio de contraste endovenoso.

Um dos pacientes, encaminhado de outras especialidades, realizou o exame com o protocolo, porém foi excluído do estudo pela idade (83 anos à data da realização da RM). Após a análise dos exames, excluímos mais dois pacientes: a lesão motivo da investigação de um dos pacientes era na verdade uma protrusão focal de conteúdo adiposo abdominal por uma descontinuidade diafragmática (hérnia de Bochdalek) e o outro possuía uma lesão pulmonar que media mais de 5 cm no exame de RM, dessa forma preenchendo critério de exclusão estabelecido no projeto. Obtivemos dessa forma, 39 exames de RM para proceder a avaliação técnica das sequências. Numeramos sucessivamente os casos baseados na cronologia da realização do exame de RM do paciente (exemplo: primeiro caso realizado – caso 1; segundo caso realizado – caso 2).

Figura 3 - Fluxograma da realização dos exames de ressonância magnética.

Fonte: própria do autor.

Entre os pacientes com diagnóstico, a idade variou de 19 a 80 anos, com uma média de 61,7 anos e um desvio padrão de 13 anos. Foram no total 22 pacientes masculinos e 17 mulheres. Dezoito dos pacientes já seguiam alguma neoplasia maligna conhecida, apenas um deles primário pulmonar (tumor carcinoide). Em um dos prontuários não foi encontrado relato nenhum sobre tabagismo, enquanto dos demais, 24 pacientes eram tabagistas (carga tabágica média de 60,5 anos-maço, com desvio padrão de 63,8).

Deste grupo, 24 (61,5%) tiveram exames solicitados diretamente por alguma clínica assistente, 13 (33,3%) foram recrutados no dia em que compareceram para realização de biópsia percutânea guiada por TC e 2 (5,2%) foram abordados durante a realização de exame de TC com protocolo de Swensen.

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes recrutados por cada um dos modos.

Modo de recrutamento	n (%)
Pedido da clínica assistente	24 (61,5%)
Data de realização de biópsia	13 (33,3%)
Exame protocolo Swensen	2 (5,2%)

4.2 Lesões

O tamanho médio das lesões avaliadas foi de 18 mm à RM e 18 mm à TC, com desvios padrões de 8 e 8 mm, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa na mensuração pela RM, quando comparada com a TC. A média das diferenças de medidas foi de 0,08 mm e o coeficiente de correlação (r) de 0,86.

Ao avaliarmos a lateralidade, 23 das lesões eram localizadas no pulmão direito e 16 no esquerdo. A distribuição das lesões quanto aos segmentos é mostrada na tabela 7. Houve predomínio de lesões nos campos pulmonares inferiores (lobos inferiores, médio e língula) em detrimento dos superiores (n= 21 versus n= 18, respectivamente).

Tabela 7 - Distribuição das lesões focais pelos segmentos pulmonares.

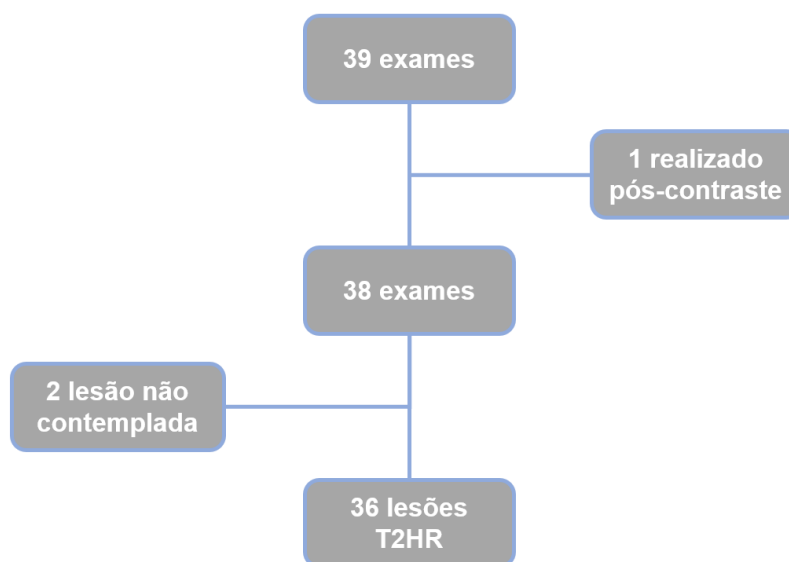
Segmento	Pulmão D (n)	Pulmão E (n)
S1	5	2
S2	4	3
S3	2	2
S4	1	2
S5	3	0
S6	2	1
S7	0	1
S8	2	1
S9	0	1
S10	4	3

4.3 Viabilidade do protocolo e das sequências

Na avaliação das imagens T2HR, em dois casos as lesões não foram contempladas (Figura 4) no bloco de imagens programado pelo operador da RM, pelo limitado número de cortes, focados sobre a lesão. Em um dos exames realizados no início do período de ajuste do protocolo, a sequência T2HR foi acidentalmente realizada após a injeção do meio de contraste endovenoso e dessa forma, também foi excluída da análise. Ao analisar a cronologia dos erros técnicos, verifica-se que ocorreram no primeiro, décimo nono e vigésimo sétimo exames realizados. Ao final, foi possível realizar a avaliação das lesões na sequência em 36 dos 39 exames realizados (92,3%); e a avaliação de ruído da sequência através da intensidade de sinal média do ar foi

possível em 38 dos 39 (97,4%) exames (apenas o caso na qual a sequência foi adquirida após a injeção de meio de contraste endovenoso foi excluída). Na sequência T2HR, tivemos um índice de sinal-ruído de 11,6; contra 883,3 na sequência T2 convencional, mostrando maior ruído nas imagens de alta resolução.

Figura 4 - Fluxograma de exames com sequência T2 de alta resolução (T2HR).

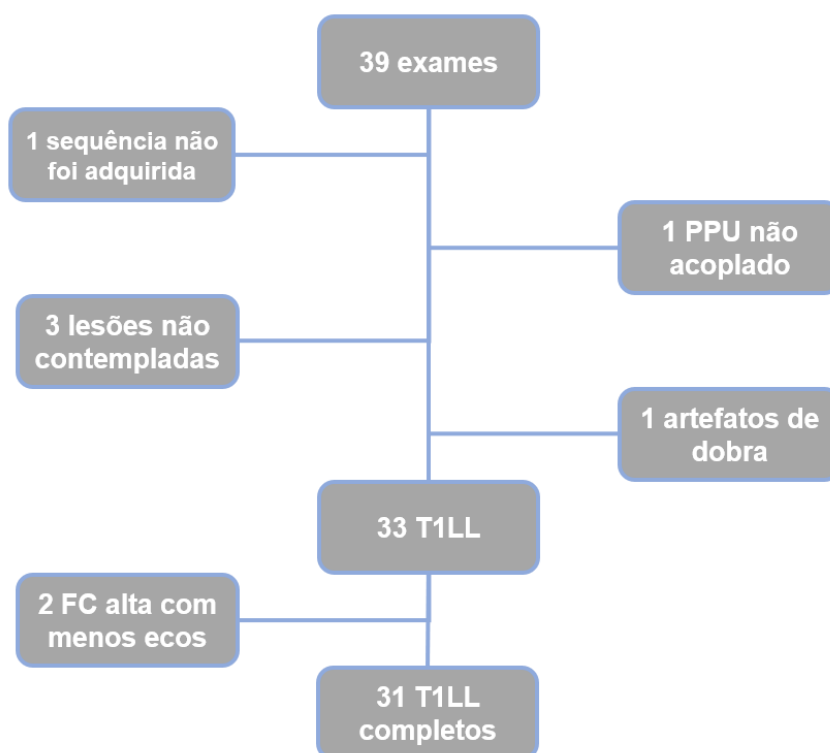


Fonte: própria do autor.

A aquisição das imagens de relaxometria T1LL apresentou maior dificuldade técnica na sua implementação. No total, 6 pacientes foram excluídos das análises por erros técnicos ou artefatos que impediram a avaliação das lesões. Conforme ilustra a figura 5, em um dos casos, a sequência não foi adquirida pelo operador realizando o exame, em 2 dos exames as lesões não foram contempladas nas imagens, provavelmente por erro na hora de programar o campo de aquisição ou por nível de apneia irregular às manobras de inspiração do paciente; uma das aquisições foi feita sem a utilização de PPU, fazendo com que não fosse possível a sincronização com os batimentos cardíacos; em um dos caso a apneia não foi satisfatória, fazendo que o nódulo não fosse contemplado nas últimas imagens da aquisição; e no último caso tivemos artefatos de dobras na imagem, coincidindo com a localização dos nódulos e dessa forma, também foi optado por excluir esse exame da avaliação. O tamanho médio das lesões nas quais ocorreram os erros foi de 15 mm, em linha com a média dos tamanhos de todas as lesões (18 mm). Em ordem cronológica, os exames nos quais a avaliação da sequência de relaxometria T1LL foi excluída da análise foram os de número 1, 3, 13, 17, 28 e 34, mostrando uma distribuição uniforme durante todo o

período de coleta de dados. No total, tivemos a possibilidade de analisar a relaxometria T1LL de 33 pacientes de um total de 39 aquisições (79,5%). Devido a frequência cardíaca mais alta, em dois dos casos tivemos a aquisição de um número menor de tempos de inversão, situação conhecida na qual a precisão das mensurações de tempos de tecidos com T1 mais longos fica comprometida.

Figura 5 - Fluxograma dos casos avaliados pela sequência de relaxometria T1 Look-Locker (T1LL). FC: frequência cardíaca.



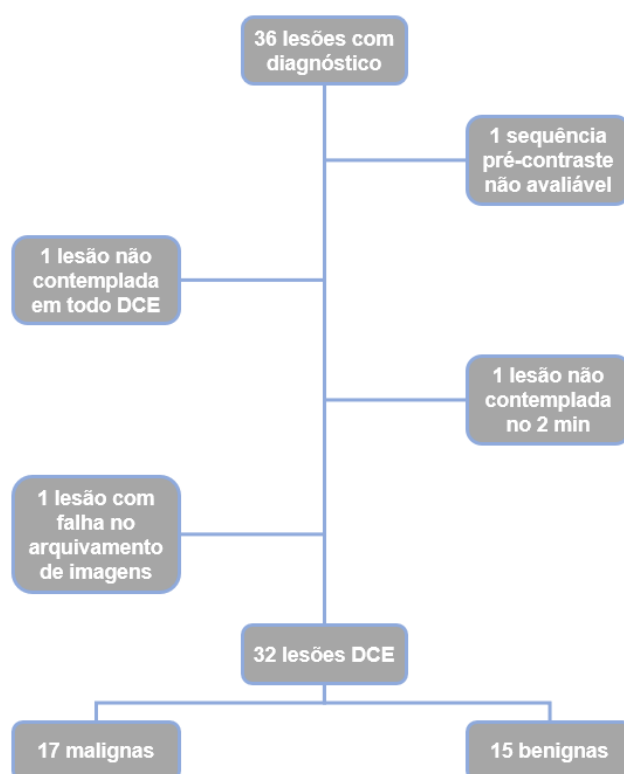
Fonte: própria do autor.

Nas imagens DWI, não se encontrou com confiança correspondente focal para a lesão pulmonar estudada em dois casos (números 3 e 19, medindo 16 e 19 mm, respectivamente).

Já a sequência de imagens de perfusão pulmonar se mostrou robusta quanto a realização, tendo sido adquirida em todos os exames. Vinte dos casos (51,3%) foram considerados inadequados para a avaliação da lesão focal à perfusão. Em todos esses casos, houve algum grau de dificuldade para caracterizar as lesões provavelmente por artefatos de volume parcial e pelo ruído de imagem inerente à técnica utilizada. Dos 19 casos considerados adequados, em 8 foi notado *washout*, em 6 realce precoce mantido e 5 com preenchimento progressivo pós-contraste.

Apesar do protocolo menos complexo e já bem estabelecido, também encontramos algumas dificuldades na avaliação dinâmica pós-contraste por RM. Quatro casos foram excluídos da análise por impossibilidade de análise da curva de DCE: No primeiro caso, a lesão apical no lobo superior direito não foi contemplada na aquisição programada em nenhuma fase pós-contraste; no segundo caso, a aquisição da sequência pré-contraste não foi realizada por descuido; no terceiro, a lesão não foi contemplada no segundo minuto pós-contraste; e no último caso as imagens do terceiro e do quarto minuto pós-contraste foram perdidas no arquivamento (figura 6). Tivemos, portanto, um total de 32 casos avaliados. Dos erros, três são atribuíveis a falhas na programação das aquisições e uma se deveu a falha no arquivamento de algumas das imagens do exame.

Figura 6 – Fluxograma dos casos avaliados por sequência de realce dinâmico pós-contraste (DCE).



Fonte: própria do autor.

Não tivemos perdas de caracterização das lesões nas imagens ponderadas em T1 em fase e fora de fase, T1 volumétrico com supressão de gordura pós-contraste no 1º minuto, T2, T2 STIR e de DWI.

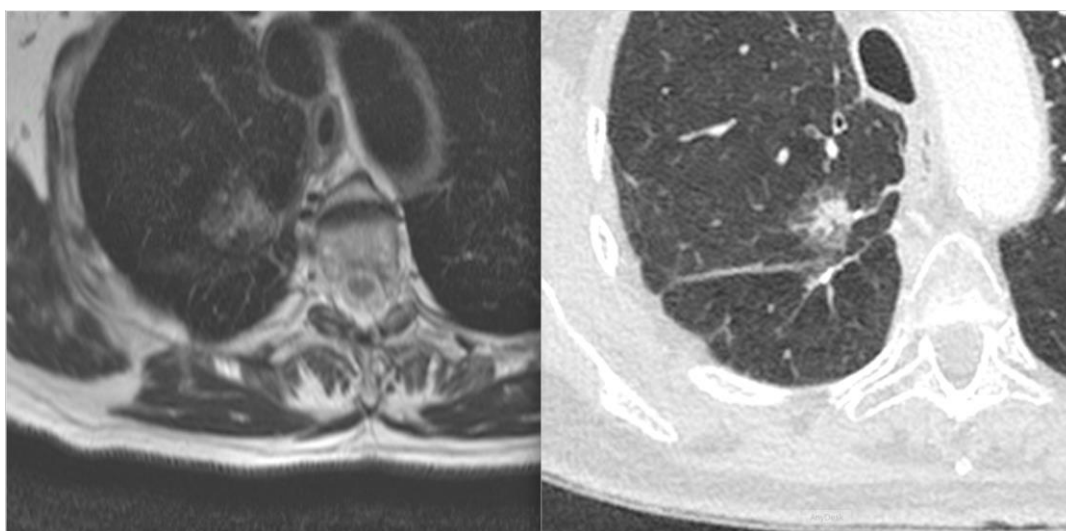
4.4 Caracterização morfológica

Na avaliação qualitativa dos contornos das lesões pulmonares, a sequência subjetivamente considerada como melhor para a sua caracterização foi a T2HR em 32 dos casos (82%), seguida das imagens T1 pós-contraste em 7 casos (18%). Na avaliação da detecção de características específicas das lesões, encontramos um caso de lesão com componente de vidro fosco, um caso com pseudocavidade, 3 lesões com broncogramas aéreos e 7 lesões com *tag* pleural. As características foram mais bem avaliadas na sequência T2HR em 1, 1, 0 e 6 casos, respectivamente, com os demais casos considerados como mais bem caracterizados na sequência T1 pós-contraste, como ilustrado na tabela 8 e na figura 7.

Tabela 8 - Prevalência de lesões com características morfológicas específicas e a sequência de ressonância magnética considerada melhor para sua caracterização.

Característica	n	T2HR	T1 pós-contraste
Componente de vidro fosco	1	1	0
Pseudocavidade	1	1	0
Broncograma aéreo	3	0	3
Tag pleural	7	6	1

Figura 7 – Exemplo de imagem na sequência T2 de alta resolução (esquerda) no qual é possível identificar correspondente para o componente em vidro fosco visto na tomografia computadorizada (direita)



Fonte: própria do autor.

4.5 Diagnóstico das lesões

Foram realizadas ao todo biópsias de 24 lesões. Em dois casos (uma realizada por via transbrônquica e outra por via percutânea) a amostragem não foi suficiente para um diagnóstico histopatológico – a biópsia transbrônquica provavelmente não amostrou a região da lesão; na outra, o fragmento era constituído apenas por necrose, não sendo possível um diagnóstico mais preciso. Nesse último caso a paciente apresentava pesquisa e cultura de uma amostra de escarro negativa para fungos e micobactérias e se optou por não repetir o procedimento de biópsia ou prosseguir a investigação de sua lesão pulmonar.

Restaram então 22 (56,4%) dos 39 pacientes com confirmação histopatológica. O tempo médio entre o primeiro exame de imagem analisado e a biópsia foi de 86,2 dias (desvio padrão de 66,7 dias), enquanto o tempo médio entre a realização da RM e a biópsia foi de 35 dias (desvio padrão de 54,4 dias). Dezesseis das biópsias foram realizadas de forma percutânea guiadas por TC (72,7%), quatro foram feitas de forma cirúrgica (18,2%) e 2 broncoscópicas transbrônquicas (9,1%).

O diagnóstico histológico dos casos biopsiados é demonstrado na tabela 9. Ao todo, tivemos comprovação de malignidade em 17 (77,3%) casos, com mais 5 (21%) lesões de cunho benigno.

Tabela 9 – Resultados dos casos submetidos a biópsia.

Caso	Tipo	Diagnóstico histopatológico
2	Benigno	Nódulo inflamatório crônico fibroplásico hialinizante
3	Maligno	Carcinoma espinocelular
4	Maligno	Tumor carcinoide típico
6	Benigno	Bronquiolite reparativa fibro-inflamatórias hialinizante
7	Benigno	Nódulo inflamatório crônico granulomatoso necrotizante
8	Benigno	Nódulo inflamatório crônico granulomatoso necrotizante
9	Maligno	Metástase de adenocarcinoma colorretal
12	Maligno	Carcinoma espinocelular
13	Maligno	Carcinoma espinocelular
14	Maligno	Metástase de adenocarcinoma colorretal
15	Maligno	Metástase de sarcoma mioepitelióide
18	Maligno	Carcinoma espinocelular
21	Maligno	Tumor carcinoide típico
22	Maligno	Tumor carcinoide típico
23	Maligno	Carcinoma espinocelular
24	N/D	Necrose
25	Maligno	Tumor carcinoide típico
26	Maligno	Metástase de mixofibrosarcoma
27	N/D	Parênquima pulmonar habitual
30	Maligno	Adenocarcinoma pulmonar
31	Maligno	Tumor carcinoide atípico
32	Maligno	Adenocarcinoma pulmonar
37	Benigno	Aspergilose pulmonar invasiva
39	Maligno	Metástase de neoplasia de mama

Para as análises de acurácia das diferentes sequências estudadas, separamos os pacientes em 2 grupos, um com os pacientes com diagnóstico de benignidade (grupo Benigno) e outro com o diagnóstico de malignidade (grupo Maligno). Para esta análise, foram excluídos os casos ainda sem um diagnóstico definitivo de confiança (casos 24, 27 e 33). Dos três pacientes ainda sem diagnóstico, uma optou por não mais investigar a lesão pulmonar, um (paciente com adenocarcinoma colorretal avançado) perdeu seguimento na instituição e o outro

(paciente com adenocarcinoma de próstata e de transição esofagogástrica) mantem seguimento por imagem da lesão, considerada de baixo risco em reunião multidisciplinar.

Desta maneira, 19 (52,8%) foram incluídos no grupo maligno e 17 (47,2%) no grupo benigno, totalizando 36 lesões. Dentre os 19 malignos, 5 (26% dos malignos ou 13,9% do total de lesões com diagnóstico) eram tumores carcinoides. Deve-se lembrar que mesmo o tumor carcinóide típico é considerado maligno, apesar do baixo potencial metastático e o tratamento indicado é cirúrgico sempre que possível.

Do grupo de pacientes com doença maligna, só não tivemos diagnóstico histológico em dois casos e ambos os pacientes foram à óbito. Um com diagnóstico de neoplasia renal (caso 1) e nódulos pulmonares em progressão (interpretados como metástases após discussão multidisciplinar) e outro caso com lesão pulmonar suspeita para neoplasia primária pulmonar (caso 10), associada a linfonomegalia mediastinal, lesões ósseas, cerebrais e adrenais suspeitas para acometimento secundário. Nesta última, não foi possível realizar a biópsia pelo estado clínico da paciente, que faleceu horas após a tentativa de realização do procedimento.

Tabela 10 - Diagnóstico final dos casos incluídos no estudo.

Caso	Tipo	Diagnóstico Final
1	Maligno	Metástase de neoplasia renal de células claras
2	Benigno	Alterações cicatriciais
3	Maligno	Carcinoma espinocelular pulmonar
4	Maligno	Tumor carcinóide - DIPNECH
5	Benigno	Nódulo benigno por estabilidade
6	Benigno	Alterações cicatriciais
7	Benigno	Granuloma
8	Benigno	Granuloma
9	Maligno	Metástase de reto
10	Maligno	Neoplasia primária pulmonar
11	Benigno	Nódulo benigno por estabilidade
12	Maligno	Carcinoma espinocelular pulmonar
13	Maligno	Carcinoma espinocelular pulmonar
14	Maligno	Metástase de cólon ascendente

continua

continuação

Caso	Tipo	Diagnóstico Final
15	Maligno	Metástase sarcoma mioepitelióide
16	Benigno	Nódulo benigno por estabilidade
17	Benigno	Nódulo benigno por estabilidade
18	Maligno	Metástase de CEC de esôfago
19	Benigno	Hamartoma
20	Benigno	Alterações cicatriciais de Pb micose
21	Maligno	Tumor carcinoide
22	Maligno	Tumor carcinoide
23	Maligno	Carcinoma espinocelular pulmonar
24	N/D	-
25	Maligno	Tumor carcinoide
26	Maligno	Metástase de mixofibrossarcoma
27	N/D	-
28	Benigno	Hamartoma
29	Benigno	Cisto broncogênico
30	Maligno	Adenocarcinoma pulmonar
31	Maligno	Tumor carcinoide - DIPNECH
32	Maligno	Adenocarcinoma pulmonar
33	N/D	-
34	Benigno	Hamartoma
35	Benigno	Nódulo benigno por estabilidade
36	Benigno	Cisto broncogênico
37	Benigno	Aspergilose pulmonar
38	Benigno	Alterações cicatriciais
39	Maligno	Metástase de Mama

4.6 Grupo maligno

Em dois casos de CEC, dado um diagnóstico de CEC prévio já conhecido (primário de esôfago no caso 18 e primário pulmonar no caso 23), não foi possível definir se representavam novos tumores de sítio primário pulmonar ou metástases. Após discussões em reuniões multidisciplinares, o caso 18 ficou como sendo mais provavelmente metastático e o caso 23 provavelmente primário.

Dos pacientes com neoplasia primária pulmonar em nosso estudo, todos tinham mais de 50 anos (intervalo de 57 a 76 anos). Na nossa análise, 3 dos 11 pacientes com neoplasia primária pulmonar não tinham enfisema detectável à avaliação quantitativa automática (casos 12, 25 e 31 – CEC, tumor carcinóide e tumor carcinóide, respectivamente). Nenhum dos pacientes avaliados apresentavam sinais de doença intersticial pulmonar (DIP) significativa.

No grupo maligno, tivemos como resultado 12 lesões primárias pulmonares (33,3% de todos os 36 casos com diagnósticos; 63,1% das 19 lesões malignas), sendo 5 tumores carcinóides, 2 adenocarcinomas, 3 CECs e um paciente com quadro neoplásico avançado sem resultado histopatológico (caso 10), conforme mostra a tabela 11. Em dois dos casos de tumores carcinóide (casos 4 e 31), havia outras lesões neuroendócrinas concomitantes, com quadro clínico e radiológico compatível com diagnóstico de hiperplasia idiopática difusa de células neuroendócrinas pulmonares (DIPNECH – do acrônimo em inglês para Diffuse Idiopathic Pulmonary NeuroEndocrine Cell Hyperplasia).

Do ponto de vista de hábitos, apenas 2 dos pacientes com neoplasia primária não tinham o tabagismo como hábito (ambos com o diagnóstico de tumor carcinóide), nos demais, a carga tabágica era de mais de 20 anos-maço (mediana de 42,0 anos-maço; faixa interquartil de 47,5 anos-maço). Nenhum dos 5 casos de tumores neuroendócrinos havia relato de SPN.

Tabela 11 - Distribuição dos diferentes tipos de neoplasia primária pulmonar.

Tipo histológico das lesões primárias pulmonares	n
Carcinóides	5
Adenocarcinomas	2
Carcinoma de células escamosas	4
Sem diagnóstico histológico	1
Total	12

Sete dos casos (19,4% de todos os diagnósticos; 31,6% das lesões malignas) representavam lesões metastáticas e tinham como sítio primário: sarcoma

musculoesquelético (n= 2), carcinoma colorretal (n= 2), mama (n= 1), rim (n= 1) e esôfago (n= 1).

Tabela 12 - Distribuição dos sítios primários dos casos de metástases pulmonares. CEC: carcinoma espinocelular.

Sítio primário das metástases	n
Sarcoma epitelióide de costela	1
Mixofibrossarcoma de coxa	1
Adenocarcinoma de cólon ascendente	1
Adenocarcinoma de reto	1
Carcinoma ductal invasivo de mama	1
Carcinoma de células claras renal	1
CEC de esôfago	1
Total	7

Quanto à distribuição das lesões malignas, foram 11 lesões de pulmão direito e 8 no esquerdo. Houve predomínio de lesões nos lobos inferiores (n=11) em detrimento dos superiores(n=8). Das lesões metastáticas, foram 3 em campos superiores e 4 em campos inferiores.

Tabela 13 - Distribuição por segmento pulmonar das lesões do grupo maligno.

Segmento	Pulmão D (n)	Pulmão E (n)
S1	3	0
S2	2	2
S3	0	1
S4	0	1
S5	3	0
S6	1	1
S7	0	1
S8	1	0
S9	0	0
S10	1	2
Total	11	8

Ao analisarmos o subgrupo de pacientes com neoplasia maligna prévia conhecida (n=16), seis tiveram diagnósticos benignos (casos 1, 5, 8, 9, 10 e 18), em 5 foram confirmadas lesões metastáticas da neoplasia conhecida.

4.7 Grupo benigno

Foram diagnosticadas 3 lesões granulomatosas, 3 hamartomas e 2 cistos broncogênicos. Quatro das lesões foram consideradas benignas pela estabilidade por um período acima de 2 anos, conforme recomendação da Sociedade Fleischner. Duas lesões tinham origem infecciosa (uma aspergilose invasiva e outra relacionada a paracoccidioidomicose).

Quanto à distribuição das lesões benignas, foram 10 lesões de pulmão direito e 7 no esquerdo. Houve um discreto predomínio na distribuição de lesões nos lobos superiores (n=9) em detrimento dos inferiores (n=8).

Tabela 14 - Distribuição por segmento pulmonar das lesões do grupo benigno.

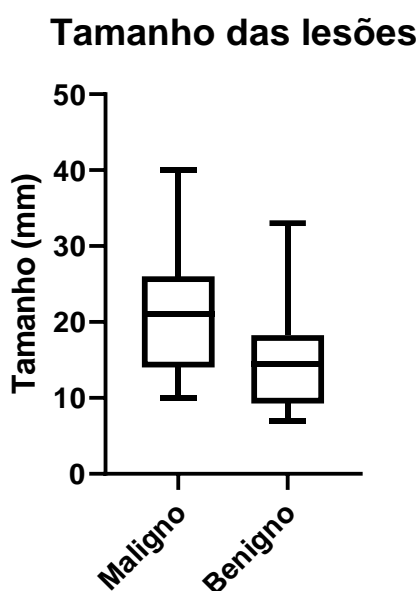
Segmento	Pulmão D (n)	Pulmão E (n)
S1	1	2
S2	2	1
S3	2	1
S4	0	0
S5	0	0
S6	1	0
S7	0	0
S8	1	1
S9	0	1
S10	3	1
Total	10	7

4.8 Acurácia da RM na caracterização de malignidade

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para a intensidade média de sinal (P = 0,1196), para os desvios padrões (P = 0,7525) e para a

qualidade das imagens mensurada pela relação sinal-ruído ($P = 0,8056$) quando comparado o grupo de lesões benignas contra as malignas nas imagens T2HR. Houve diferença estatisticamente significativa entre as dimensões das lesões entre os grupos ($P = 0,0191$), com tamanho médio das lesões de 21 mm com desvio padrão de 7,8 mm no grupo maligno; e de 15 mm com desvio padrão de 7,1 mm no grupo benigno (Gráfico 2).

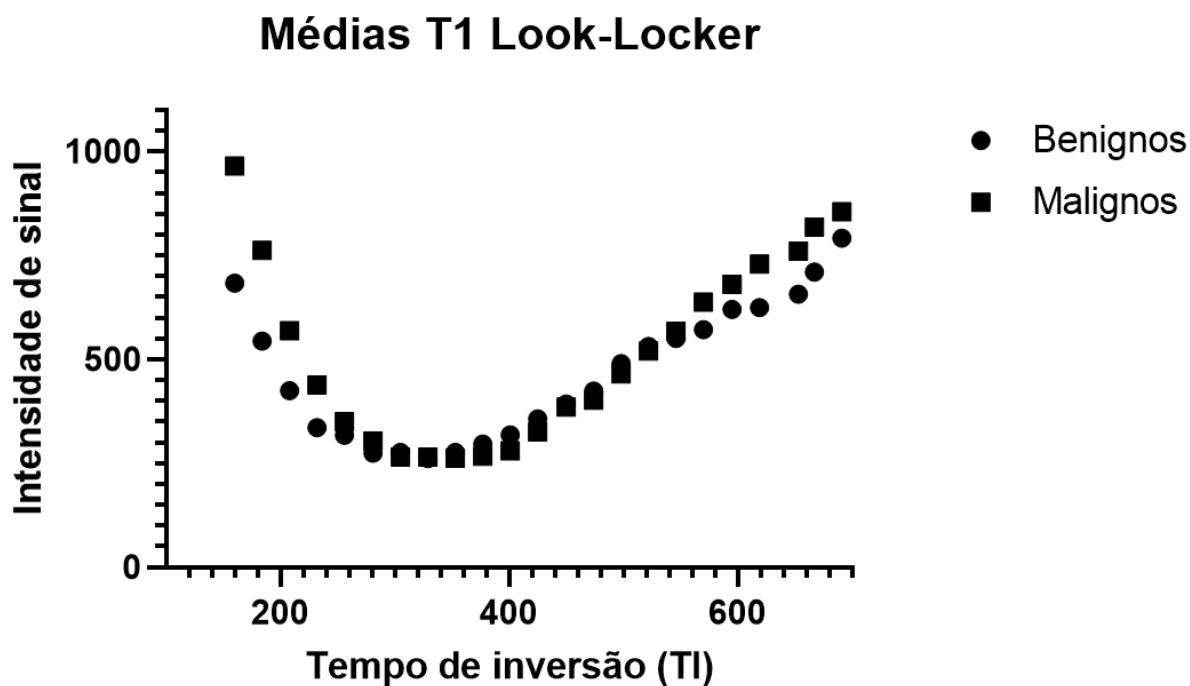
Gráfico 2 - Boxplot do tamanho das lesões pulmonares no grupo maligno e no grupo benigno, mensuradas pela ressonância magnética.



Fonte: própria do autor.

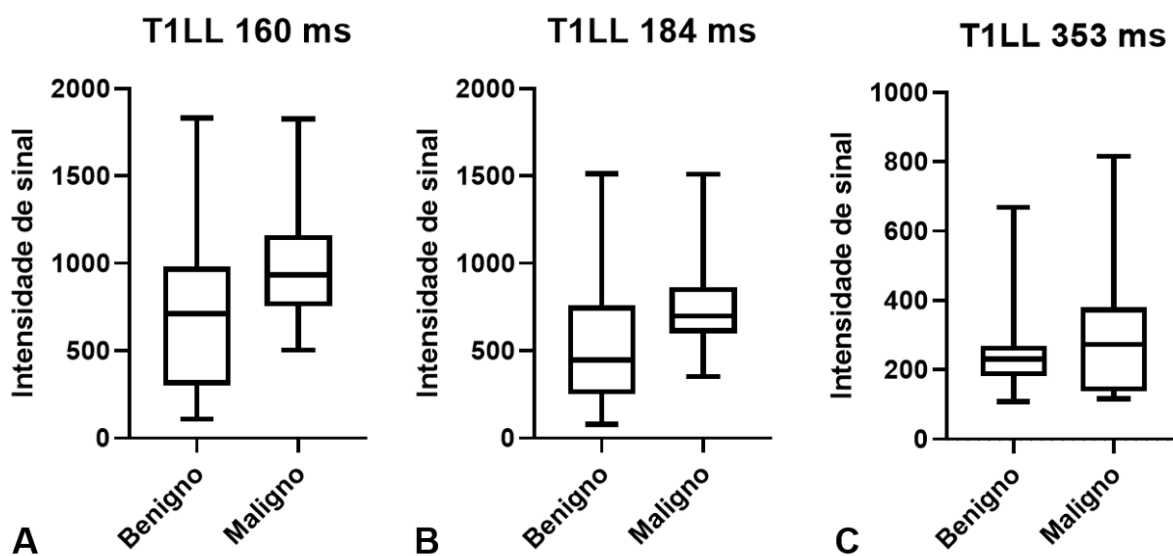
Os valores de relaxometria T1 não apresentaram diferença estatística entre os grupos ($P = 0,3006$), no entanto, na avaliação gráfica da distribuição das médias dos valores de intensidade de sinal mensurados nos diferentes tempos de inversão na sequência T1LL, foi possível observar uma diferença discreta entre os grupos nas extremidades dos tempos de inversão estudados (gráfico 3). Essa subanálise dos tempos de inversão individualmente, demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0481$) no tempo de inversão mais curto de 160 ms (gráfico 4). Nos demais tempos de inversão adquiridos, não foi identificada diferença entre os grupos (variação do valor de $P = 0,0715$ para 184 ms; até $P = 0,9671$ para 498 ms).

Gráfico 3 - Dispersão das médias da média das intensidades de sinal das lesões pulmonares com os respectivos tempos de inversão.



Fonte: própria do autor.

Gráfico 4 - Boxplot das intensidades de sinal na sequência T1 Look-Locker (T1LL) com tempo de inversão de 160 ms (A), 184 ms (B) e 353 ms (C).

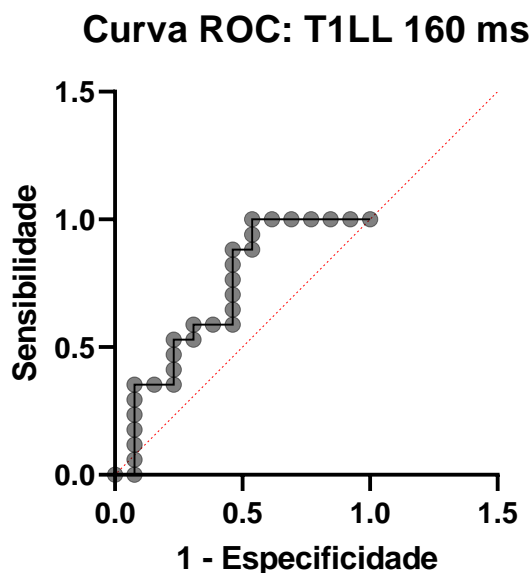


Fonte: própria do autor.

Através de análise de curva ROC (gráfico 5) para os valores da intensidade de sinal das lesões na sequência T1LL no TI de 160 ms, temos uma área sob a

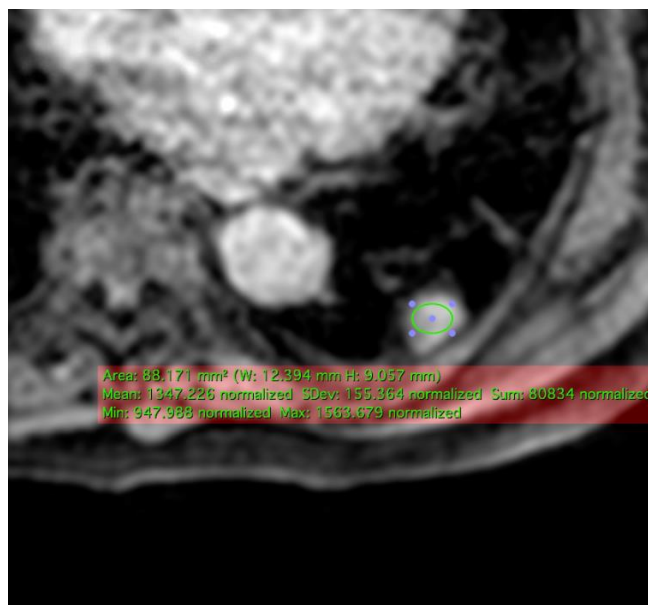
curva de 0,71, com intervalo de confiança de 95% (IC95%): 0,52 a 0,91 (P: <0,05). Para uma intensidade de sinal acima de 1102, a especificidade para malignidade de uma lesão encontrada foi de cerca de 92% (IC95%: 0,67 a 0,99).

Gráfico 5 - Curva característica de operação do receptor (ROC) da intensidade de sinal na sequência de relaxometria T1 Look-Locker (T1LL) no tempo de inversão de 160 ms.



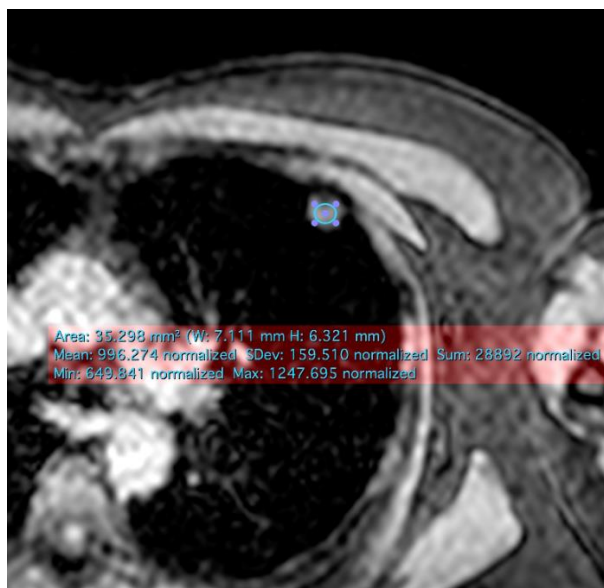
Fonte: própria do autor.

Figura 8 - Exemplo de medida de intensidade de sinal na sequência de relaxometria T1 Look-Locker (T1LL) de uma lesão pulmonar do grupo maligno no tempo de inversão de 160 ms.



Fonte: própria do autor.

Figura 9 - Exemplo de medida de intensidade de sinal na sequência de relaxometria T1 Look-Locker (T1LL) de uma lesão pulmonar do grupo benigno no tempo de inversão de 160 ms.



Fonte: própria do autor.

Na análise das lesões na sequência DWI, 9 apresentavam franca restrição à difusão das moléculas de água. À avaliação do poder diagnóstico, obtivemos uma sensibilidade de 31,6%, com especificidade de 84,3%, valor preditivo positivo de 66,7%, valor preditivo negativo de 50% e acurácia de 54,3%.

Na sequência de perfusão dinâmica pós-contraste, apenas 18 das 35 lesões foram caracterizáveis. Nas demais 17, dado o ruído de imagem e o corte espesso da sequência, não foi possível distinguir a lesão das demais estruturas adjacentes. Nesses 18 casos, tivemos 8 curvas com realce precoce e *washout*, 6 casos com realce precoce e platô, com as demais 4 lesões com realce progressivo. O *washout* foi mais prevalente entre lesões malignas (6 das 8), assim como na curva em platô (4 de 6). A curva progressiva não teve diferença de distribuição entre os grupos (2 lesões benignas e 2 malignas).

No grupo de lesões benignas, 3 apresentaram curvas de DCE do tipo A, em 2 o padrão era do tipo B, em 6 do tipo C e em 4 do tipo D. Dessa forma, em analogia ao teste de Swensen, teríamos apenas 4 lesões caracterizadas como benignas pelo padrão de realce. Já no grupo de lesões malignas, foram caracterizadas curvas de DCE do tipo A em 5 casos, tipo B em 5 casos, tipo C em 5 casos e tipo D em 2 casos.

Quanto a categorização das lesões em lesões benignas e malignas à análise do exame completo de RM incluindo todas as sequências, nenhuma das lesões malignas foi taxada como benigna. A especificidade foi de 68,7%, com valor preditivo positivo de 79,2% e uma acurácia de 85,7%. A concordância entre os observadores na avaliação da RM foi de $\kappa=0,351$; com erro padrão de 0,154 (intervalo de confiança: 0,050 a 0,652).

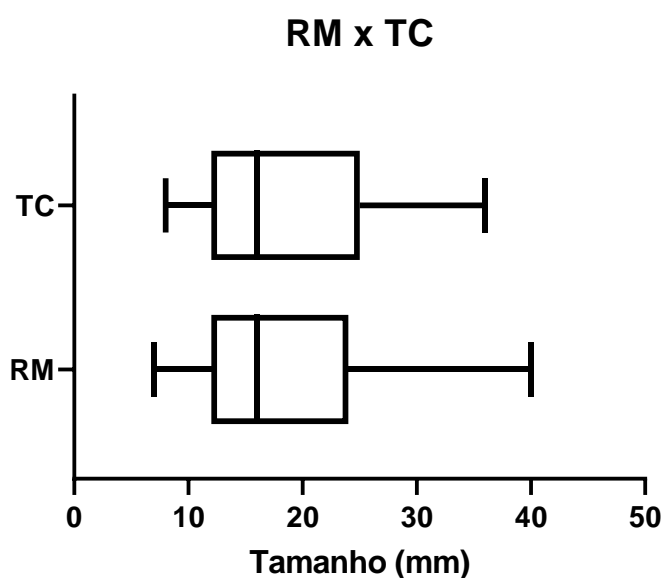
4.9 Acurácia da TC na caracterização das lesões

Quanto aos protocolos realizados na aquisição dos exames de TC, 28 foram exames com contraste, 8 sem contraste e 3 realizaram o protocolo de Swensen. Em 31 casos a TC foi realizada previamente à RM, em 6 casos a ordem foi a inversa e em 2 casos, ambos os exames foram realizados na mesma data. O intervalo médio de dias entre os exames foi de 66 dias, variando de -55 a 238 dias (os valores negativos se referem aos intervalos nos quais a RM foi realizada previamente à TC), com desvio padrão de 67 dias.

Da avaliação das lesões à TC, 38 eram sólidas e uma parcialmente sólida (com componente de partes moles de 7 mm). Quanto aos contornos das lesões na caracterização à TC, 25 apresentavam contornos regulares, 7 lobulados, 6 irregulares e 1 nódulo era espiculado. Na comparação com as classificações atribuídas pela RM, não se observou diferença estatisticamente significativa nas classificações dos contornos das lesões ($P = 0,2217$), com um coeficiente de Spearman substancial ($r = 0,6880$). Nove lesões apresentavam concomitância de alterações pós-obstrutivas, três apresentavam pseudocavidades, dois tinham broncogramas aéreos e 13 retraíam a pleura visceral adjacente (*tag pleural*). Nas discordâncias entre os métodos, um dos casos com pseudocavidade caracterizada à RM apresentava conteúdo preenchendo a lesão no exame de TC (caso 24), em uma na TC foi interpretado a presença de pseudocavidade, porém à RM era possível melhor caracterização da alteração como broncograma aéreo (caso 27). Nos demais casos (casos 6, 27 e 33), as pseudocavidades não eram identificáveis à RM. A sequência T2HR possibilitou caracterização de broncogramas aéreos em 3 casos não identificados à TC (casos 13, 15 e 27). Em 2 casos considerados como tendo broncogramas aéreos à TC e discordantes na RM (casos 29 e 32), o último mostrou melhor distinção entre componentes da lesão e alterações atelectásicas adjacentes.

Não houve diferença estatisticamente significativa nas medidas das dimensões das lesões realizadas pela TC em comparação com a RM (Gráfico 6). O coeficiente de correlação (r) entre os métodos foi de 0,8573. Da avaliação das imagens de TC, a sensibilidade para detecção de malignidade foi de 94,7%, com uma especificidade de 50,0%, valor preditivo positivo de 69,2%, valor preditivo negativo de 88,9% e uma acurácia de 74,3%.

Gráfico 6 - Boxplot das medidas dos tamanhos das lesões à ressonância magnética (RM) e à tomografia computadorizada (TC).



Fonte: própria do autor.

Das lesões avaliadas através do protocolo de Swensen, uma resultou negativa, outra positiva e na última, a avaliação foi considerada insatisfatória por artefatos de movimentos respiratórios na imagem da aquisição prévia à injeção de meio de contraste endovenoso, reduzindo a precisão da medida de densidade. Dentre as lesões, à correlação com o diagnóstico final, a lesão com teste positivo foi comprovada maligna e o teste negativo teve um diagnóstico final benigno de cisto broncogênico. O padrão das curvas dinâmicas pós-contraste da TC e da RM foi concordante nos dois casos (tipo D no caso benigno e tipo C no caso do adenocarcinoma pulmonar).

Quanto à avaliação quantitativa do parênquima, tivemos a detecção de áreas de enfisema em 28 pacientes (71,8%), com um volume médio de 48,6 ml (variando

de 1 a 528 ml). O índice de enfisema variou de 1 a 9%. No grupo benigno, 11 dos 16 pacientes tinham enfisema detectável (média de 68 ml), enquanto o mesmo ocorria em 13 dos 19 pacientes do grupo maligno (média de 44 ml).

Quanto à categorização de malignidade das lesões, tivemos uma sensibilidade de 94,7% e especificidade de 50,0%, com valor preditivo positivo de 69,2%, valor preditivo negativo de 69,2% e uma acurácia de 74,3%.

A concordância entre os observadores na avaliação quanto a benignidade ou malignidade da lesão à TC foi de $\kappa=0,612$; com erro padrão de 0,157 (intervalo de confiança: 0,305 a 0,919).

5 DISCUSSÃO

5.1 Nódulos e neoplasia pulmonar

A prevalência de nódulos pulmonares em exames de imagem é elevada. Uma revisão sistemática dos ensaios de rastreamento de CP realizada por Bach et al¹³⁸ mostrou positividade em até 51% dos exames de TC realizados²³.

Há alguns anos, um trabalho conduzido por um time de pesquisa nacional de rastreamento de CP nos Estados Unidos (NLST - do inglês "National Lung Screening Trial")⁵ propôs seguimento de pacientes com fatores de risco importantes para o desenvolvimento de um câncer primário de pulmão através da realização de exames periódicos anuais. A população estudada foi dividida em dois grandes grupos: um grupo com seguimento através de radiografia tradicional, e o outro com exame de TC com um protocolo específico de aquisição das imagens que visava redução da dose de radiação ionizante à qual a pessoa é exposta - a chamada TC de baixa dose de radiação (TCBD). Para este estudo, foram incluídos voluntários assintomáticos e sem diagnóstico sabido de CP, com idade entre 55 e 74 anos, que fossem tabagistas com carga tabágica de pelo menos 30 anos-maço e se ex-tabagistas, tivessem cessado há menos de 15 anos. Demonstrou-se uma redução relativa de mortalidade de aproximadamente 20% por CP e uma redução relativa de mortalidade de 6,7% quando consideradas todas as causas de óbito⁵.

Os dados da prevalência de nódulos pulmonares em exames de imagem no Brasil são escassos e a avaliação para descartar malignidade é dificultada pela alta incidência e prevalência de doenças granulomatosas. O Brasil ocupa o 20º lugar em incidência mundial de tuberculose em números absolutos e o 30º lugar em incidência a cada 100.000 habitantes para a tuberculose¹³⁹⁻¹⁴¹ e a forma adulta/pulmonar da paracoccidiodomicose¹⁴²⁻¹⁴⁴. Não obstante, alguns dos fatores predisponentes a desenvolver infecções por esses agentes granulomatosos são também considerados como fatores de risco para o desenvolvimento de cânceres, principalmente de cabeça e pescoço e de pulmão^{145,146}.

No primeiro ensaio de rastreamento de CP no Brasil (BRELT1), feito com desenho similar ao NLST, dos Santos et al. encontraram um total de 4000 nódulos no primeiro exame dos 790 pacientes participantes¹⁴⁷. Se considerados como positivos os exames com nódulos >4 mm (como feito no NLST), isso se traduzia num total de 39,5% de positividade (312/790), um percentual maior do que os 27% encontrados no ensaio americano (7191/26722). Ao final do estudo brasileiro, foram

diagnosticados 10 casos de CP (1,3% do total de pacientes), contra 1060 casos (3,9% do total de pacientes)⁵ do estudo norte americano.

Dado a possibilidade de representarem uma neoplasia maligna (primária ou metastática), as LPFs são causa de grande preocupação para os pacientes e os médicos. Para otimizar o manejo desses achados, foram criados consensos e diretrizes como o da Fleischner Society e o da British Thoracic Society. Esses documentos são guias gerais baseados em evidências científicas, para o emprego em situações específicas^{27,148} e deixam claro que o manejo pode ser conduzido de forma diferente ante as circunstâncias peculiares dos pacientes. Muitos dos estudos nos quais esses documentos se baseiam foram realizados em países cuja prevalência de doenças granulomatosas é menor que a do Brasil, o que dificulta mais ainda a sua aplicação no país.

Nossos resultados de biópsias com 21% dos nódulos amostrados tendo um diagnóstico de benignidade vão em linha com essa alta prevalência. Indiretamente, esse resultado sugere que ainda há muito a ser refinado nos métodos diagnósticos não invasivos na avaliação de nódulos pulmonares. Apesar dos procedimentos de biópsia atualmente disponíveis possuírem uma baixa taxa de mortalidade e morbidade^{91,149}, sempre que possível, é importante tentar realizar diagnósticos da forma menos invasiva possível, reduzindo-se assim os riscos aos pacientes. A maior taxa de lesões pulmonares encontradas em países como o Brasil justifica a busca por métodos que auxiliem a reduzir o número de biópsias de lesões pulmonares, sobretudo quando conduzidas sob a realidade epidemiológica local com maior incidência de exames considerados positivos em ensaios de rastreamento de neoplasia pulmonar.

A neoplasia maligna primária pulmonar teve uma incidência estimada de 2,1 milhões de casos no mundo, sendo responsável por cerca de 1,8 milhões de mortes em 2018^{150,151}. Estes números a levaram ao primeiro lugar tanto em novos casos (correspondendo a cerca de 11,6% dos novos cânceres diagnosticados) quanto em mortalidade (18,4% dos casos de morte por câncer). Daí advém a grande preocupação de pacientes e médicos, quando frente a um diagnóstico de LPF.

No Brasil o CP também está entre as neoplasias mais diagnosticadas e de maior mortalidade. O instituto nacional do câncer (INCA) estima para o ano de 2020^{152,153}, cerca de 17,8 mil novos diagnósticos de neoplasia primária pulmonar em homens (16,2 casos/100.000 habitantes) e cerca de 12,4 mil em mulheres (9,2

casos/100.000 habitantes), totalizando 30,2 mil casos. A doença foi responsável por 28,7 mil mortes (16,4 mil homens e 12,3 mulheres) no ano de 2018, ocupando o primeiro lugar em mortalidade por câncer na população masculina (13,9% dos óbitos por câncer) e o segundo lugar entre mulheres (11,5% dos óbitos por câncer). Trata-se, portanto, de um importante problema de saúde pública. No entanto é uma causa de morte considerada potencialmente prevenível, dado que tem fatores de risco bem estabelecidos e muitas vezes evitáveis, principalmente o tabagismo.

5.2 Detecção e caracterização por imagem

Na rotina clínica, a TC é o exame considerado padrão ouro na avaliação de várias patologias pulmonares¹⁵⁴, tendo papel na suspeição, detecção¹⁵⁵ e também no estadiamento não invasivo¹⁵⁶ de um CP.

As lesões pulmonares neoplásicas malignas apresentam peculiaridades que favorecem a distinção de tumores primários das metástases, ainda que haja necessidade de confirmação histológica na maior parte dos casos. A doença metastática é em geral caracterizada por lesões múltiplas, frequentemente em forma de nódulos e massas, de tamanhos variados, com predileção pelos lobos inferiores (figura 10) e distribuição aleatória (alguns centrolobulares e outros perilinfáticos/perifissurais), alguns apresentando relação com pontas de vasos (o que sugere disseminação hematogênica)^{7,8,157,158}. Já as lesões primárias, costumam ser únicas ou com caracterização de uma única lesão dominante, mais frequentemente localizadas nos lobos superiores. As espiculações e as retrações de contornos pleurais adjacentes são mais prevalentes nas lesões primárias (em geral relacionadas a reação desmoplásica com fibrose regional na periferia da alteração)^{159,160}. Em nosso estudo, apesar dos 7 diagnósticos de metástases, apenas um dos quadros de imagem dispensou a amostragem tecidual.

Figura 10 - Quadro radiológico suspeito para neoplasia primária (esquerda) e metastática (direita).



Fonte: própria do autor.

A definição de nódulos e massas para lesões pulmonares também tem relação com o risco de malignidade¹⁶¹⁻¹⁶³. Nódulos pequenos são na sua maioria de origem não neoplásica, enquanto a partir de 3 cm, o risco de representarem lesões malignas é muito alto, principalmente em pacientes de risco e assintomáticos. Classicamente, o tamanho de 3 cm também serve de corte em termos de prognóstico de desfecho para os casos que se confirmam malignas¹⁶⁴, podendo ser melhor refinadas através do estágio clínico¹⁶⁵. Das lesões em nosso estudo, a correlação do tamanho com o risco de malignidade foi concordante com a literatura, com o grupo maligno tendo uma média de tamanho maior em relação ao grupo benigno. Tivemos apenas uma lesão com mais de 3 cm no grupo benigno.

Os contornos irregulares, com espiculações periféricas são muito mais frequentes nas neoplasias primárias¹⁶⁶⁻¹⁶⁸, mesmo quando avaliando um exame de paciente com diagnóstico já conhecido de neoplasia de outro sítio¹⁶⁶. Histologicamente representam espessamentos de septos interlobulares, fibrose por obstrução vascular ou canais linfáticos preenchidos por tumor⁵⁶, que gera os contornos irregulares, as espiculações e a retração de superfícies pleurais próximas. Tal reação ocorre com menor frequência na periferia de nódulos neoplásicos malignos oriundos de metástases de outros órgãos^{130,169}.

5.3 RM de tórax com protocolo focado em LPFs

A detecção precoce e a caracterização dos nódulos pulmonares são importantes desafios para a radiologia. Quando analisamos a curva de sobrevivência de pacientes com CP submetidos a diferentes tratamentos, notamos que os casos que são diagnosticados no início da doença (EC I) e que vão para cirurgia com intuito curativo têm os melhores resultados¹⁷⁰. Dessa forma, o diagnóstico precoce tem papel fundamental para alcançarmos melhores resultados, como demonstrado nos trabalhos de rastreamento de neoplasia pulmonar⁵. Para um paciente com EC mais avançado, a recomendação é pela opção por tratamentos não cirúrgicos^{90,91}. No entanto, apesar da alta taxa de detecção de lesões pulmonares por TC como achados incidentais ou em programas de rastreamento^{138,171}, na maioria dos casos eles não representam malignidade.

A TC possui uma razoável especificidade para avaliação de malignidade, porém os métodos de imagem ainda carecem de refinamento para se suprimir o emprego rotineiro de amostragens invasivas por biópsias das lesões, como o que atualmente ocorre em outras neoplasias como o carcinoma hepatocelular^{172,173}. Cabe lembrar que, apesar dos procedimentos de biópsias pulmonares serem considerados seguros, a oferta ainda é limitada e existem limitações técnicas e complicações relacionadas aos procedimentos.

Em nossa avaliação, a detecção das LPFs foi possível em todos os casos avaliados, no entanto, há o viés de que todas as lesões foram encaminhadas para a realização da RM após indicação para avaliação específica da lesão. Na literatura, as sequências convencionais baseadas em técnicas spin-echo apresentam uma taxa de detecção de lesões que varia entre 26% e 96%⁸³, com potencial de melhora com novas técnicas de gradiente-echo empregando tempos de eco ultracurtos (UTE). Sequências de UTE também melhoram a capacidade de detecção de lesões em vidro fosco e de lesões parcialmente sólidas, alcançando resultados semelhantes à TC com cortes finos¹⁷⁴. Um trabalho demonstrou potencial para o seu emprego em programas de rastreamento de CP, com taxas de detecção comparáveis à TC, acrescidas do benefício de evitar expor o paciente à radiações ionizantes¹⁷⁵.

A RM é um exame promissor que, com seu caráter multiparamétrico, possui potencial de agregar a especificidade na avaliação das LPFs se realizada com um protocolo com sequências adequadas⁸³, podendo vir a reduzir a taxa de biópsias

desnecessárias. Atualmente, há dados dando suporte para o seu emprego tanto na caracterização de LPFs e no estadiamento de CP, sobretudo na avaliação de invasão de estruturas regionais.

Várias sequências de RM têm sido avaliadas para a caracterização de nódulos pulmonares^{83,176}. A sequência DWI é atualmente considerada a mais útil⁸³, com sensibilidade e especificidade de 83% e 80%, respectivamente, na diferenciação de lesões malignas de benignas¹⁷⁷. Um trabalho avaliou a acurácia na caracterização de malignidade pela sequência DWI comparando com o PET-CT, demonstrando uma maior assertividade da RM (área sob a curva de 0,93 para a DWI, contra 0,86 do PET-CT)¹⁷⁸. Dessa forma, apesar de não constar na recomendação do PET-CT no guideline atual de manejo de nódulos pulmonares da Fleischner⁹⁷, há dados que subsidiam a sua recomendação rotineira, conforme justificando no documento de 2020 da mesma sociedade⁸³.

A RM ainda é pouco explorada nessa caracterização de LPFs e enxergamos um grande potencial para o desenvolvimento de novas técnicas, como a T2HR e a T1LL. Nosso trabalho demonstrou de forma prospectiva e original, que é possível realizar imagens focadas para as LPFs através dessas técnicas, agregando na avaliação morfológica na sequência T2HR e na avaliação quantitativa na sequência T1LL. As principais falhas na nossa coleta de dados foram relacionadas a erros na localização das LPFs, mostrando que pode ser necessário a presença de um médico na sala de aquisição de exame durante a programação dessas sequências. Ressalta-se que essa caracterização adicional das lesões pulmonares por esses métodos é feita sem a necessidade de equipamentos ou fármacos mais refinados, que podem ter disponibilidade distante da realidade regional.

Atualmente há um temor quanto a deposição permanente do gadolínio – o elemento químico atualmente usado como base dos meios de contraste da RM – em tecidos, mesmo em pacientes que não apresentam nefropatia. Apesar de não se identificarem doenças ligadas a essa deposição, pelo hipotético malefício, o desconforto causado pela necessidade de punção venosa e potenciais complicações de punções levam à tentativa de desenvolver tecnologias que dispensem o seu emprego, sem comprometer a capacidade diagnóstica dos métodos de imagem¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Dessa forma, é justificável a busca por alternativas com potencial de agregar informações e assertividade diagnóstica em situações em que a injeção de meio de contraste seja contraindicada. A depender de como essa evolução pode ser dar,

podemos chegar a dias em que a sua injeção seja dispensável, reduzindo-se assim, o tempo de preparo dos pacientes e custos como de exames para avaliação de função renal e custos do próprio meio de contraste. As sequências T2HR e T1LL estudadas neste projeto têm como características em comum a isenção da necessidade da injeção de meios de contraste endovenoso.

5.4 As novas sequências testadas

A relaxometria T1LL e a sequência T2HR não acrescentaram acurácia na distinção entre lesões benignas e malignas, mas essa avaliação é uma análise secundária e limitada em nosso estudo, dado o número pequeno de lesões avaliadas (n=36), carecendo de refinamento por trabalhos de maior escala e de forma multicêntrica. O primeiro tempo de inversão (TI: 160 ms) da sequência T1LL auxiliou na distinção entre lesões malignas e benignas ($P < 0,05$).

A avaliação qualitativa do sinal das imagens de RM traz uma boa capacidade diagnóstica, que pode ser incrementada e refinada pela quantificação de grandezas. As imagens convencionais adquiridas por RM são feitas com base em transformadas matemáticas gerando reconstruções cuja intensidade dos pixels não reflete de forma linear os parâmetros químicos ou até mesmo físicos dos tecidos. Como exemplo, diferentemente de uma imagem de TC, na qual a densidade mensurada de um cálculo renal tem uma correlação com sua composição, e conseqüentemente com a probabilidade de um tratamento de litotripsia vir a ser efetivo em fragmentá-lo¹⁸², permitindo assim a sua saída do sistema coletor, na RM, uma medida absoluta de sinal de um órgão não tem correlação direta com sua constituição ou propriedades físicas, pois cada imagem tem uma escala de intensidade de sinal própria, adequada para as estruturas anatômicas contempladas. A intensidade de sinal é, portanto, avaliada de forma comparativa quando se analisa as imagens de RM. Dessa forma, mais estudos são necessários para se averiguar a reprodutibilidade das diferenças encontradas entre a intensidade de sinal do primeiro tempo de inversão na sequência T1LL a sua efetiva relação com as características teciduais das lesões.

Ao se caracterizar o sinal de uma LPF, a intensidade mensurada nas imagens prévias à injeção do meio de contraste endovenoso pode ser maior do que a intensidade medida nas imagens pós-contraste, mesmo que qualitativamente não aparente. Ao analisar as imagens de RM, é necessário ter sempre em mente que o

sinal é uma grandeza relativa que têm sua matriz escalonada dentro de uma escala de cinza limitada. Portanto, para a avaliação quantitativa por RM, são necessárias técnicas avançadas como a T1LL. No entanto, com a popularização dos exames de RMC nos últimos anos, a sequência se tornou bastante disponível, o que facilita seu uso no estudo de lesões pulmonares, não acarretando aumento de custos relacionadas a necessidade de melhorias de equipamento ou upgrades de softwares.

Até o momento, são encontrados alguns escassos artigos mostrando a aplicabilidade de técnicas de relaxometria T1LL por inversão e recuperação no tórax^{183,184}, porém nenhuma delas avaliou a capacidade de caracterização de lesões focais pulmonares.

A subanálise dos diferentes tempos de inversão na sequência T1LL mostrou potencial para agregar acurácia na distinção de lesões benignas e malignas. O tempo de inversão de 160 ms é um tempo conhecido para a anular o sinal de gordura^{185,186}. Dessa forma, uma intensidade de sinal média nas lesões de cunho benigno pode ter sido secundária ao simples fato de ocorrer uma saturação do sinal de gordura. Tradicionalmente a gordura é um marcador de benignidade quando presente nas lesões pulmonares. Entre as 17 lesões do grupo benigno, tivemos 3 hamartomas (17,6%), lesões essas que têm potencial de conter tecido adiposo em diferentes graus^{187,188}, podendo ter queda de sinal nesse tempo de inversão. Estudos comparando hamartomas com outras lesões pulmonares pelo método ainda são necessários para avaliar a interferência da saturação de gordura nessa avaliação.

Esse achado também permite aventar a hipótese de que a avaliação quantitativa das sequências de inversão e recuperação com TI de gordura (como a STIR) têm potencial de agregar precisão no diagnóstico de benignidade.

O estudo demonstrou que a avaliação por RM teve melhor acurácia na caracterização de malignidade em comparação à TC (86% e 74%, respectivamente) e nenhuma lesão maligna foi caracterizada como benigna por esse método.

Um dos pontos positivos da avaliação de lesões por RM é a capacidade de avaliação de textura pelo alto contraste tecidual do método. Isso permite traduzir os dados nas imagens em características subjetivas (na avaliação visual radiológica na prática clínica) ou até mesmo em inúmeros parâmetros matemáticos, permitindo a correlação com dados clínicos e até mesmo genômicos, no atual conceito de radiômica.

Nesse campo de estudo no qual uma quantidade massiva de dados é extraída dos diferentes tons de cinza dos pixels das imagens, pode-se refinar a acurácia dos métodos através da melhora da qualidade das imagens.

Por si só, as imagens convencionais de RM possuem uma maior especificidade para a detecção de invasões regionais, quando comparada à TC¹⁸⁹. Com as imagens T2HR, há potencial de melhora dessa caracterização. Também, há potencial de melhorar a caracterização do tecido do qual as lesões são compostas, acrescentando informações quanto aos dados de suas texturas.

A sequência T2HR demanda um maior tempo de aquisição quando comparado à sequência ponderada em T2 convencional e pode gerar artefatos relacionados a movimentos do paciente (involuntários ou até mesmo respiratórios). Por se tratar de uma aquisição localizada, também pode ocorrer artefatos de dobras de imagem de RM, que são comuns quando não é realizada uma amostragem de toda a estrutura no interior do aparelho. Algumas ferramentas são utilizadas para contornar esses possíveis artefatos.

Com o menor índice de sinal ruído nas imagens T2HR, a sequência poderia ser considerada de menor qualidade do ponto de vista de contraste da lesão com o ruído de fundo da imagem, fator que poderia ser detrator da capacidade diagnóstica. No entanto, a avaliação de qualidade de imagem em RM é complexa e outros parâmetros devem ser levados em conta nessa avaliação. Isso se mostra uma realidade no trabalho, visto que a sequência em questão foi considerada como a de maior capacidade de caracterizar achados importantes nas lesões pulmonares como componente de vidro fosco, pseudocavidades e retrações pleurais.

Apesar do consagrado papel das sequências T2HR na avaliação de patologias do sistema nervoso central¹⁹⁰ e da pelve^{119,191-193}, são escassos os trabalhos avaliando seu emprego no tórax, muitas vezes, ficando limitado a trabalhos com cadáveres animais¹⁹⁴ pelos potenciais artefatos gerados pelos movimentos respiratórios. Não há estudos prévios com esta técnica na avaliação de nódulos pulmonares a atualmente há inúmeras técnicas de RM que podemos empregar visando a redução de tais detratores da qualidade de imagem. A retração pleural foi mais bem caracterizada pela sequência T2HR em comparação às demais sequências.

Em conclusão, a análise dos ecos separados da sequência T1LL pode ajudar na avaliação e a sequência T2HR foi considerada a melhor sequência na avaliação

de características morfológicas das lesões. Ambas apresentam potencial de emprego na avaliação dos nódulos e massas pulmonares.

5.5 Limitações e dificuldades

De um total de 39 exames realizados, a sequência T2HR foi adequadamente realizada em 36 e a relaxometria T1LL em 31, permitindo a análise das imagens conforme o proposto no trabalho. Para ambas as sequências, alguns casos foram excluídos da análise por não contemplarem a lesão no campo de visão adquirido. Trata-se de um erro simples de programação das sequências, que pode ser facilmente corrigido, dependendo unicamente da atenção do operador na programação das imagens ou da presença de um médico na sala de comando para orientar a realização do exame. Considerando-se que a movimentação tridimensional das estruturas pulmonares é variável em cada eixo, a depender do lobo na qual se encontra^{195,196}, pode-se considerar para futuros estudos a realização da aquisição em outros planos (sagital ou coronal) ou até mesmo nos 3 planos, reduzindo a chance de perda da lesão.

Há um claro viés de seleção pela predominância de pacientes encaminhados por suspeita de neoplasia ou recrutados durante o dia em que iriam realizar uma biópsia de lesão pulmonar. Tal fato justifica a maior prevalência de lesões malignas comparativamente às benignas, quando comparado com estudos de rastreamento de neoplasia pulmonar^{6,197,198}.

Outro viés na seleção se dá devido ao recrutamento de pacientes com malignidade conhecida que foram encaminhados para a realização de biópsia de uma lesão. Como em muitos casos o aspecto evolutivo das lesões pulmonares é suficiente para o diagnóstico de uma progressão de metástases no pulmão, os casos direcionados para a amostragem histológica eram devido a características de imagem ou evolução que não eram típicas, cabendo diagnóstico diferencial com doenças granulomatosas e até mesmo outras lesões primárias. Também tivemos uma prevalência de lesões neuroendócrinas elevada (13,9% do total de lesões e 26,3% das lesões malignas), também podendo ser atribuível a esse viés de seleção.

O número total de exames realizados foi pequeno, podendo ter interferido nos resultados estatísticos, como no caso de caracterização de componentes de gordura no grupo das lesões benignas.

Apesar de não ter sido encontrado diferença estatisticamente significativa no tamanho das lesões mensuradas por TC e por RM, houve um intervalo variável entre os exames. Dado o predomínio de exames de RM que foram realizados posteriormente aos de TC e a maior prevalência de lesões malignas (com potencial maior de crescimento em comparação às lesões benignas), pode ter havido uma tendência a lesões maiores dimensões nas mensurações por RM.

Na avaliação dos tempos de relaxometria T1LL, o *fitting* das curvas de intensidade de sinal foi considerado inadequado numa grande parcela dos casos. Dado a espessura de corte de 10 mm que empregamos nas aquisições, parte desse achado pode ser decorrente de artefatos de volume parcial, dado o tamanho médio das lesões de 18 mm. Também podemos considerar a influência de fatores relacionados a técnica de *fitting* utilizada. Dada a reconstrução do espaço K em imagens de magnitude, há diferentes técnicas que possibilitam a correção das intensidades de sinal aferidas antes de um ponto de inversão. Outros métodos de processamento poderiam propiciar resultados diferentes.

Existem diferentes métodos de relaxometria T1 e os dados encontrados não podem ser extrapolados de forma inadvertida para outros métodos. Ademais, parâmetros ainda precisam ser padronizados nas sequências de avaliação quantitativa pela RM, pois os resultados ainda são muito heterogêneos, variando de máquina a máquina. Para a resolução desse problema, é demandado o estudo de uma população sem patologias para se identificarem os valores de normalidade de cada equipamento, como ocorrem em técnicas de espectroscopia por RM e de mapas paramétricos nos exames de RMC.

6 CONCLUSÃO

Neste estudo demonstramos ser possível a realização de um protocolo de RM de tórax incluindo sequências específicas para avaliação morfológica (T2HR) e quantitativa (T1LL) de LPFs. Descrevemos a técnica de aquisição e o processamento das imagens obtidas nessas sequências específicas e demonstramos que essas sequências geraram imagens passíveis de serem analisadas conforme a metodologia proposta.

Testamos de forma prospectiva a sua acurácia na diferenciação entre lesões benignas e malignas em um pequeno grupo de pacientes, no qual o resultado mais promissor foi a caracterização de intensidade de sinal pelo tempo de inversão de 160 ms na sequência T1LL. As imagens de T2HR também acrescentaram capacidade diagnóstica ao método, permitindo uma maior segurança na caracterização de achados morfológicos indiretos de malignidade, usualmente identificados nas imagens de TC.

No grupo de lesões que estudamos, foi possível comprovar a capacidade dos exames de RM de acrescentarem especificidade aos achados de TC dos pacientes, com uma maior assertividade na distinção de lesões benignas de malignas.

7 REFERÊNCIAS

1. ERASMUS, J.J.; CONNOLLY, J. E.; MCADAMS, H. P.; ROGGLI, V.L. Solitary Pulmonary Nodules: Part I. Morphologic Evaluation for Differentiation of Benign and Malignant Lesions. **RadioGraphics**. 2000;20(1):43-58. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.1.g00ja0343>
2. HOLIN, S. M.; DWORK, R. E.; GLASER, S.; RIKLI, A. E.; STOCKLEN, J. B. Solitary pulmonary nodules found in a community-wide chest roentgenographic survey; a five-year follow-up study. **American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases**. 1959;79(4):427-439. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/artpd.1959.79.4.427>
3. MOSMANN, M. P.; BORBA, M. A.; MACEDO, F. P. N.; LIGUORI, A.; VILLARIM-NETO, A.; LIMA, K. C. Solitary pulmonary nodule and 18F-FDG PET/CT. Part 1: epidemiology, morphological evaluation and cancer probability. **Radiologia Brasileira**. 2016;49(1):35-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2014.0012>
4. SIGEL, K. M.; XU, D.; WEBER, J.; WISNIVESKY, J. P.; CELEDÓN, J. C.; DE-LA-HOZ, R. E. Prevalence of Pulmonary Nodules Detected by Computed Tomography in World Trade Center Rescue and Recovery Workers. **Annals of the American Thoracic Society**. 2020;17(1):125-128. Disponível em: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201907-517RL>
5. THE NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH TEAM. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. **New England Journal of Medicine**. 2011;365(5):395-409. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
6. KONING, H. J. et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. **New England Journal of Medicine**. 2020;382(6):503-513. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
7. DAVIS, S. D. **CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy**. *Radiology*. 1991;180(1):1-12. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiology.180.1.2052672>
8. HIRAKATA, K.; NAKATA, H.; NAKAGAWA, T. **CT of pulmonary metastases with pathological correlation**. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 1995;16(5):379-394. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0887-2171\(95\)90027-6](https://doi.org/10.1016/0887-2171(95)90027-6)
9. **The Nobel Prize in Physics 1952**. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1952/summary>. Acessado em 21 de março de 2021.
10. DAMADIAN, R. Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance. **Science**

- (80-). 1971;171(3976):1151-1153. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.171.3976.1151>
11. LAUTERBUR, P. C. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. **Nature**. 1973;242(5394):190-191. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/242190a0>
12. CHANG, K. Paul C. Lauterbur, 77, dies; won Nobel Prize for M.R.I. **Magnetic Resonance in Medicine**. 2007;58(3):439-440. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mrm.21318>
13. DAWSON, M. J. **Paul Lauterbur and the Invention of MRI**. MIT Press, 2018. ISBN: 978-02-620-1921-7.
14. TURNER, R. Peter Mansfield (1933–2017). **Nature**. 2017;543(7644):180-180. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/543180a>
15. BOTTOMLEY, P. A.; MAUDSLEY, A. A. Sir Peter Mansfield, PhD. **Radiology**. 2017;284(1):305-306. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017174007>
16. MÜLLER, C. J.; LÖFFLER, R.; DEIMLING, M.; PELLER, M.; REISER, M. MR lung imaging at 0.2 T with T 1 -weighted true FISP: Native and oxygen-enhanced. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**. 2001;14(2):164-168. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmri.1167>
17. HOCHHEGGER, B. *et al.* Chest magnetic resonance imaging: a protocol suggestion. **Radiologia Brasileira**. 2015;48(6):373-380. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2014.0017>
18. OHNO, Y.; KAUCZOR, H. U.; HATABU, H.; SEO, J. B.; VAN-BEEK, E. J. R. MRI for solitary pulmonary nodule and mass assessment: Current state of the art. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**. 2018;47(6):1437-1458. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmri.26009>
19. HANSELL, D. M.; BANKIER, A. A.; MACMAHON, H.; MCLOUD, T. C.; MÜLLER, N. L.; REMY, J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. **Radiology**. 2008;246(3):697-722. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
20. JANOWER, M. L. A Brief History of the Fleischner Society. **Journal of Thoracic Imaging**. 2010;25(1):27-28. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181cc4cee>
21. OST, D. E.; GOULD, M. K. Decision Making in Patients with Pulmonary

Nodules. **American Journal of Respiratory and Critical Medicine**. 2012;185(4):363-372. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0679CI>

22. ALBERT, R. H.; RUSSELL, J. J. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. **American Family Physician**. 2009;80(8):827-831. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19835344>

23. WAHIDI, M. M. *et al.* Evaluation of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? **Chest**. 2007;132(3):94S-107S. Disponível em: <https://doi.org/10.1378/chest.07-1353>

24. ACHAR, R. D.; GROSHONG, S. D.; COOL, S. D.; CARLYNE, D. **Differential Diagnoses in Surgical Pathology**. Lippincott Williams & Wilkins, 2017. ISBN: 978-1-45-119527-9.

25. CHOROMAŃSKA, A.; MACURA, K. J. Evaluation of Solitary Pulmonary Nodule Detected During Computed Tomography Examination. **Polish Journal of Radiology**. 2012;77(2):22-34. Disponível em: <https://doi.org/10.12659/PJR.882967>

26. BRANDMAN, S.; KO, J. P. Pulmonary Nodule Detection, Characterization, and Management With Multidetector Computed Tomography. **Journal of Thoracic Imaging**. 2011;26(2):90-105. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e31821639a9>

27. LOVERDOS, K.; FOTIADIS, A.; KONTOGIANNI, C.; ILIOPOULOU, M.; GAGA, M. Lung nodules: A comprehensive review on current approach and management. **Annals of Thoracic Medicine**. 2019;14(4):226. Disponível em: https://doi.org/10.4103/atm.ATM_110_19

28. TRAVIS, W.; BRAMBILLA, E.; BURKE, A.; MARX, A.; NICHOLSON, A. **WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart**. 4th ed., IARC WHO Classification of Tumours, 2015. ISBN: 978-92-832-2436-5.

29. TRAVIS, W.; BRAMBILLA, E.; MÜLLER-HERMELINK, H.; HARRIS, C. **Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart**. IARC WHO Classification of Tumours, 2004. ISBN: 978-92-832-2418-1.

30. LANCASTER, E. **Paraneoplastic Disorders**. Contin Lifelong Learn Neurol. 2015;21:452-475. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000464180.89580.88>

31. PELOSOF, L. C.; GERBER, D. E. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. **Mayo Clinic Proceedings**. 2010;85(9):838-854. Disponível em: <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0099>
32. BILYNSKY, B. T.; DZHUS, M. B.; LITVINYAK, R. I. The conceptual and clinical problems of paraneoplastic syndrome in oncology and internal medicine. **Experimental Oncology**. 2015;37(2):82-88. Disponível em : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112932>
33. CARTER, B. W. *et al.* Revisions to the TNM Staging of Lung Cancer: Rationale, Significance, and Clinical Application. **RadioGraphics**. 2018;38(2):374-391. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/rg.2018170081>
34. NANGUZGAMBO, A. B. *et al.* Radiologic Features, Staging, and Operability of Primary Lung Cancer in the Western Cape, South Africa: A 1-Year Retrospective Study. **Journal of Thoracic Oncology**. 2011;6(2):343-350. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181fd40ec>
35. YUE, J. Y. *et al.* CT-pathologic correlation in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. **Medicine**. Baltimore. 2018;97(50):e13362. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013362>
36. COHEN, J. G. *et al.* Differentiating pre- and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients. **European Journal of Radiology**. 2015;84(4):738-744. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.12.031>
37. LEE, J. H.; PARK, C. M.; LEE, S. M.; KIM, H.; MCADAMS, H. P.; GOO, J. M. Persistent pulmonary subsolid nodules with solid portions of 5 mm or smaller: Their natural course and predictors of interval growth. **European Radiology**. 2016;26(6):1529-1537. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4017-4>
38. TRAVIS, W. D. *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. **Journal of Thoracic Oncology**. 2011;6(2):244-285. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>
39. KIM, S. K. *et al.* Lung Adenocarcinoma: CT Features Associated with Spread through Air Spaces. **Radiology**. 2018;289(3):831-840. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180431>

40. LEE, M. A. *et al.* Spread through air spaces (STAS) in invasive mucinous adenocarcinoma of the lung: Incidence, prognostic impact, and prediction based on clinicoradiologic factors. **Thoracic Cancer**. 2020;11(11):3145-3154. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13632>
41. MORIKAWA, S. *et al.* Clinical features of primary lung cancer presenting as pulmonary consolidation mimicking pneumonia. **Fujita Medical Journal**. 2016;2(1):17-21. Disponível em: https://doi.org/10.20407/fmj.2.1_17
42. GIMÉNEZ, A.; FRANQUET, T.; PRATS, R.; ESTRADA, P.; VILLALBA, J.; BAGUÉ, S. Unusual Primary Lung Tumors: A Radiologic-Pathologic Overview. **RadioGraphics**. 2002;22(3):601-619. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiographics.22.3.g02ma25601>
43. SIRAJUDDIN, A. *et al.* Primary Pulmonary Lymphoid Lesions: Radiologic and Pathologic Findings. **RadioGraphics**. 2016;36(1):53-70. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/rg.2016140339>
44. DENG, W.; WAN, Y.; YU, J. Pulmonary MALT Lymphoma has variable features on CT. **Scientific Reports**. 2019;9(1):8657. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45144-9>
45. RIZZO, S. *et al.* CT Radiogenomic Characterization of EGFR, K-RAS, and ALK Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. **European Radiology**. 2016;26(1):32-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3814-0>
46. COLEN, R. *et al.* NCI Workshop Report: Clinical and Computational Requirements for Correlating Imaging Phenotypes with Genomics Signatures. **Translational Oncology**. 2014;7(5):556-569. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2014.07.007>
47. YAMAMOTO, S. *et al.* ALK Molecular Phenotype in Non-Small Cell Lung Cancer: CT Radiogenomic Characterization. **Radiology**. 2014;272(2):568-576. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.14140789>
48. SLEBOS, R. J. C. *et al.* K-ras Oncogene Activation as a Prognostic Marker in Adenocarcinoma of the Lung. **New England Journal of Medicine**. 1990;323(9):561-565. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM199008303230902>
49. MARTIN, P.; LEIGHL, N. B.; TSAO, M. S.; SHEPHERD, F. A. **KRAS Mutations as Prognostic and Predictive Markers in Non-Small Cell Lung Cancer**. *J Thorac Oncol*. 2013;8(5):530-542. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318283d958>

50. GAO, F. *et al.* CT features of lung scar cancer. **Journal of Thoracic Diseases**. 2015;7(3):273-280. Disponível em: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.07>
51. CHOI, W. I.; PARK, S. H.; PARK, B. J.; LEE, C. W. Interstitial Lung Disease and Lung Cancer Development: A 5-Year Nationwide Population-Based Study. **Cancer Research and Treatment**. 2018;50(2):374-381. Disponível em: <https://doi.org/10.4143/crt.2017.119>
52. NACCACHE, J. M. *et al.* Lung cancer and interstitial lung disease: a literature review. **Journal of Thoracic Diseases**. 2018;10(6):3829-3844. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.75>
53. WEISSMAN, D. N.; HOWARD, J. Work-Related Lung Cancer: The Practitioner's Perspective. **American Journal of Public Health**. 2018;108(10):1290-1292. Disponível em: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304660>
54. GE, C. *et al.* Diesel Engine Exhaust Exposure, Smoking, and Lung Cancer Subtype Risks. A Pooled Exposure–Response Analysis of 14 Case–Control Studies. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 2020;202(3):402-411. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2101OC>
55. SILVERMAN, D. T. *et al.* The Diesel Exhaust in Miners Study: A Nested Case-Control Study of Lung Cancer and Diesel Exhaust. **Journal of The National Cancer Institute**. 2012;104(11):855-868. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djs034>
56. SNOECKX, A. *et al.* Evaluation of the solitary pulmonary nodule: size matters, but do not ignore the power of morphology. **Insights Imaging**. 2018;9(1):73-86. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0581-2>
57. LEE, K. S.; KIM, Y.; HAN, J.; KO, E. J.; PARK, C. K.; PRIMACK, S. L. Bronchioloalveolar carcinoma: clinical, histopathologic, and radiologic findings. **RadioGraphics**. 1997;17(6):1345-1357. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiographics.17.6.9397450>
58. TAILOR, T. D.; SCHMIDT, R. A.; EATON, K. D.; WOOD, D. E.; PIPAVATH, S. N. J. The Pseudocavitation Sign of Lung Adenocarcinoma. **Journal of Thoracic Imaging**. 2015;30(5):308-313. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000168>
59. THUN, M. J.; LALLY, C. A.; CALLE, E. E.; HEATH, C. W.; FLANNERY, J. T.; FLANDERS, W. D. Cigarette Smoking and Changes in the Histopathology of Lung Cancer. **Journal of The National Cancer Institute**. 1997;89(21):1580-1586. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/89.21.1580>

60. LINDELL, R. M. *et al.* Five-year Lung Cancer Screening Experience: CT Appearance, Growth Rate, Location, and Histologic Features of 61 Lung Cancers. **Radiology**. 2007;242(2):555-562. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2422052090>
61. ROSSI, G. *et al.* Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. **European Respiratory Journal**. 2016;47(6):1829-1841. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.01954-2015>
62. SAMHOURI, B. F.; AZADEH, N.; HALFDANARSON, T. R.; YI, E. S.; RYU, J. H. Constrictive bronchiolitis in diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. **European Respiratory Journal Open Research**. 2020;6(4):00527-02020. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/23120541.00527-2020>
63. CARTER, B. W.; GLISSON, B. S.; TRUONG, M. T.; ERASMUS, J. J. Small Cell Lung Carcinoma: Staging, Imaging, and Treatment Considerations. **RadioGraphics**. 2014;34(6):1707-1721. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/rg.346140178>
64. STAMATIS, G. Staging of lung cancer: the role of noninvasive, minimally invasive and invasive techniques. **European Respiratory Journal**. 2015;46(2):521-531. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/09031936.00126714>
65. VAALER, A. K.; FORRESTER, J. M.; LESAR, M.; EDISON, M.; JOHNSON, B. E.; VENZON, D. Obstructive Atelectasis in Patients With Small Cell Lung Cancer. **Chest**. 1997;111(1):115-120. Disponível em: <https://doi.org/10.1378/chest.111.1.115>
66. BULBUL, Y. *et al.* Pulmonary atelectasis and survival in advanced non-small cell lung carcinoma. **Uppsala Journal of Medical Sciences**. 2010;115(3):176-180. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/03009731003695624>
67. DU-RAND, I. A. *et al.* British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. **Thorax**. 2013;68(Suppl 1):i1-i44. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203618>
68. CHERKASHIN, M.; ANISKHIN, M.; BEREZINA, N.; PUCHKOV, D. CT and PET/CT fusion for lung cancer biopsy planning. **British Medical Journal of Case Reports**. 2017. bcr-2017-221972. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221972>
69. GERBAUDO, V. H.; JULIUS, B. Anatomico-metabolic characteristics of atelectasis in F-18 FDG-PET/CT imaging. **European Journal of Radiology**. 2007;64(3):401-405. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.08.013>

70. KANDATHILA, K. F. U.; BUTT, Y. M.; WACHSMANN, J. W.; SUBRAMANIAM, R. M. Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. **RadioGraphics**. 2018;38(7):2134-2149. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/rg.2018180060>
71. WALKER, R. *et al.* 68Ga-DOTATATE PET/CT imaging of indeterminate pulmonary nodules and lung cancer. **PLoS One**,12(2): e0171301. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171301>
72. ZURSTRASSEN, C. E. *et al.* Functional and metabolic imaging in transthoracic biopsies guided by computed tomography. **European Radiology**. 2020;30(4):2041-2048. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06591-0>
73. CHEN, L. *et al.* Relationship between Apparent Diffusion Coefficient and Tumour Cellularity in Lung Cancer. **PLoS One**, 2014;9(6):e99865. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099865>
74. MANHIRE, A. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. **Thorax**. 2003;58(11):920-936. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/thorax.58.11.920>
75. WU, C. C.; MAHER, M. M.; SHEPARD, J. A. O. Complications of CT-Guided Percutaneous Needle Biopsy of the Chest: Prevention and Management. **American Journal of Roentgenology**. 2011;196(6):W678-W682. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4659>
76. FISH, G.; STANLEY, J.; MILLER, K.; SCHABEL, S.; SUTHERLAND, S. Postbiopsy pneumothorax: estimating the risk by chest radiography and pulmonary function tests. **American Journal of Roentgenology**. 1988;150(1):71-74. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/ajr.150.1.71>
77. LEGER, T. *et al.* Does Ipsilateral-Dependent Positioning During Percutaneous Lung Biopsy Decrease the Risk of Pneumothorax? **American Journal of Roentgenology**. 2019;212(2):461-466. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.18.19871>
78. AMIN, M.; EDGE, S.; GREENE, F.; AL, E. **AJCC: Cancer Staging Manual. 8th ed.** Springer International Publishing, New York, 2017. ISBN: 978-3-319-40617-6.
79. DETTERBECK, F. C.; BOFFA, D. J.; KIM, A. W.; TANOUE, L. T. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. **Chest**. 2017;151(1):193-203. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.010>

80. SILVESTRI, G. A. *et al.* Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer. **Chest**. 2013;143(5):e211S-e250S. Disponível em: <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>
81. RAMI-PORTA, R. *et al.* Lung cancer staging: a concise update. **European Respiratory Journal**. 2018;51(5):1800190. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.00190-2018>
82. BRUZZI, J. F. *et al.* Imaging of Non–Small Cell Lung Cancer of the Superior Sulcus. **RadioGraphics**. 2008;28(2):561-572. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/rg.282075710>
83. HATABU, H. *et al.* Expanding Applications of Pulmonary MRI in the Clinical Evaluation of Lung Disorders: Fleischner Society Position Paper. **Radiology**. 2020;297(2):286-301. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201138>
84. GUIMARAES, M. D. *et al.* Magnetic resonance imaging of the chest in the evaluation of cancer patients: state of the art. **Radiologia Brasileira**. 2015;48(1):33-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1921>
85. SCHMIDT-HANSEN, M.; BALDWIN, D. R.; HASLER, E.; ZAMORA, J.; ABRAIRA, V.; FIGULS, M. R. I. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009519.pub2>
86. LEE, J. *et al.* Clinical Characteristics of False-Positive Lymph Node on Chest CT or PET-CT Confirmed by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Lung Cancer. **Tuberculosis and Respiratory Diseases**, Seoul. 2018;81(4):339. Disponível em: <https://doi.org/10.4046/trd.2017.0121>
87. BIRIM, Ö.; KAPPETEIN, A. P.; STIJNEN, T.; BOGERS, A. J. J. C. Meta-Analysis of Positron Emission Tomographic and Computed Tomographic Imaging in Detecting Mediastinal Lymph Node Metastases in Nonsmall Cell Lung Cancer. **Annals of Thoracic Surgery**. 2005;79(1):375-382. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.041>
88. DEPPEN, S. *et al.* Accuracy of FDG-PET to Diagnose Lung Cancer in a Region of Endemic Granulomatous Disease. **Annals of Thoracic Surgery**. 2011;92(2):428-433. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.052>
89. CARTER, K. R.; KOTLYAROV, E. Common causes of false positive F18 FDG PET/CT scans in oncology. **Brazilian Archives of Biology and Technology**. 2007;50(spe):29-35. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516->

89132007000600004

90. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **Small Cell Lung Cancer**. v. 3. 2021. Acessado em 10 de junho de 2021. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462>

91. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **Non-Small Cell Lung Cancer**. v. 4. 2021. Acessado em 10 de junho de 2021. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>

92. YUN, J. K. *et al.* Validation of the 8th edition of the TNM staging system in 3,950 patients with surgically resected non-small cell lung cancer. **Journal of Thoracic Diseases**. 2019;11(7):2955-2964. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.07.43>

93. HWANG, J. K. *et al.* Validation of the Eighth Edition TNM Lung Cancer Staging System. **Journal of Thoracic Oncology**. 2020;15(4):649-654. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.11.030>

94. BRAILSFORD, J. F. Roentgen's discovery of x-rays; their application to medicine and surgery. **The Journal of International College of Surgeons**. 9(6):694-704. Disponível em: <https://doi.org/20279429>

95. BRADLEY, S. H. *et al.* Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. **British Journal of General Practice**. 2019;69(689):e827-e835. Disponível em: <https://doi.org/10.3399/bjgp19X706853>

96. ASLAM, R.; KENNEDY, M. P. T.; BHARTIA, B.; SHINKINS, B.; NEAL, R. D.; CALLISTER, M. E. J. S113 The radiological route to diagnosis of lung cancer patients. **Thorax**. 2018;73(Suppl 4):A70--A71. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/thorax-2018-212555.119>

97. FINTELMANN, F.; UPPOT, R.; MILLER, J.; BOAS, G. Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on Low-Dose Computed Tomography Images. **Radiology Rounds**. 2017;(7). Disponível em: <https://www.massgeneral.org/imaging/news/radiology-rounds/july-2017/management-of-incident-pulmonary-nodules/>

98. GIRVIN, F.; KO, J. P. Pulmonary Nodules: Detection, Assessment, and CAD. **American Journal of Roentgenology**. 2008;191(4):1057-1069. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3472>

99. CALLISTER, M. E. J. *et al.* British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules: accredited by NICE. **Thorax**. 2015;70(Suppl 2):ii1-ii54. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207168>
100. ATSINA, K. B.; PARKER, L.; RAO, V. M.; LEVIN, D. C. Advanced Imaging Interpretation by Radiologists and Nonradiologist Physicians: A Training Issue. **American Journal of Roentgenology**. 2020;214(1):W55-W61. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21802>
101. FAWOLE, A. O. *et al.* Interpretation of pediatric chest radiographs by non-radiologist clinicians in Botswana using World Health Organization criteria for endpoint pneumonia. **Pediatric Radiology**. 2020;50(7):913-922. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04625-0>
102. LEVIN, D. C.; RAO, V. M. Turf wars in radiology: The quality of interpretations of imaging studies by nonradiologist physicians—a patient safety issue? **Journal of American College of Radiology**. 2004;1(7):506-509. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2004.01.005>
103. BIEDERER, J. MRI of pulmonary nodules: technique and diagnostic value. **Cancer Imaging**. 2008;8(1):125-130. Disponível em: <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2008.0018>
104. CIESZANOWSKI, A. *et al.* MR Imaging of Pulmonary Nodules: Detection Rate and Accuracy of Size Estimation in Comparison to Computed Tomography. **PLoS One**. 2016;11(6):e0156272. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156272>
105. ROMEI, C. *et al.* The use of chest magnetic resonance imaging in interstitial lung disease: a systematic review. **European Respiratory Review**. 2018;27(150):180062. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/16000617.0062-2018>
106. LI, Q.; LI, X.; LI, X. Y.; HUO, J. W.; LV, F. J.; LUO, T. Y. Spectral CT in Lung Cancer: Usefulness of Iodine Concentration for Evaluation of Tumor Angiogenesis and Prognosis. **American Journal of Roentgenology**. 2020;215(3):595-602. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22688>
107. SEKI, S. *et al.* Dynamic Contrast-enhanced Area-detector CT vs Dynamic Contrast-enhanced Perfusion MRI vs FDG-PET/CT: Comparison of Utility for Quantitative Therapeutic Outcome Prediction for NSCLC Patients Undergoing Chemoradiotherapy. **Magnetic Resonance in Medical Sciences**. 2020;19(1):29-39. Disponível em: <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2018-0158>

108. OHNO, Y. *et al.* Solitary Pulmonary Nodules: Comparison of Dynamic First-Pass Contrast-enhanced Perfusion Area-Detector CT, Dynamic First-Pass Contrast-enhanced MR Imaging, and FDG PET/CT. **Radiology**. 2015;274(2):563-575. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.14132289>
109. Kono, R. *et al.* Dynamic MRI of Solitary Pulmonary Nodules: Comparison of Enhancement Patterns of Malignant and Benign Small Peripheral Lung Lesions. **American Journal of Roentgenology**. 2007;188(1):26-36. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.05.1446>
110. DONMEZ, F. Y.; YEKELER, E.; SAEIDI, V.; TUNACI, A.; TUNACI, M.; ACUNAS, G. Dynamic Contrast Enhancement Patterns of Solitary Pulmonary Nodules on 3D Gradient-Recalled Echo MRI. **American Journal of Roentgenology**. 2007;189(6):1380-1386. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2429>
111. ALPER, F.; KURT, A. T. P.; AYDIN, Y.; OZGOKCE, M.; AKGUN, M. The Role of Dynamic Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Pulmonary Nodules and Masses. **Medical Principals and Practice**. 2013;22(1):80-86. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000339475>
112. POPESCU, I. A. *et al.* Standardization of T1-mapping in cardiovascular magnetic resonance using clustered structuring for benchmarking normal ranges. **International Journal of Cardiology**. 2021;326:220-225. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.10.041>
113. BURT, J. R.; ZIMMERMAN, S. L.; KAMEL, I. R.; HALUSHKA, M.; BLUEMKE, D. A. Myocardial T1 Mapping: Techniques and Potential Applications. **RadioGraphics**. 2014;34(2):377-395. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/rg.342125121>
114. TAYLOR, A. J.; SALERNO, M.; DHARMAKUMAR, R.; JEROSCH-HEROLD, M. T1 Mapping. **JACC Cardiovascular Imaging**. 2016;9(1):67-81. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.11.005>
115. ISRAËL, B.; LEEST, M. V. D.; SEDELAAR, M.; PADHANI, A. R.; ZÁMECNIK, P.; BARENTSZ, J. O. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 2: Interpretation. **European Urology**. 2020;77(4):469-480. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.024>
116. TSILI, A. C. *et al.* MRI of the scrotum: Recommendations of the ESUR Scrotal and Penile Imaging Working Group. **European Radiology**. 2018;28(1):31-43. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4944-3>

117. RHOLL, K. S.; LEE, J. K.; LING, D.; HEIKEN, J. P.; GLAZER, H. S. MR imaging of the scrotum with a high-resolution surface coil. **Radiology**. 1987;163(1):99-103. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiology.163.1.3547497>
118. NOUGARET, S.; REINHOLD, C.; MIKHAEL, H. W.; ROUANET, P.; BIBEAU, F.; BROWN, G. The Use of MR Imaging in Treatment Planning for Patients with Rectal Carcinoma: Have You Checked the “DISTANCE”? **Radiology**. 2013;268(2):330-344. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.13121361>
119. HORVAT, N.; TAVARES-ROCHA, C.; CLEMENTE-OLIVEIRA, B.; PETKOVSKA, I.; GOLLUB, M. J. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. **RadioGraphics**. 2019;39(2):367-387. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/rg.2019180114>
120. OHNO, Y. *et al.* Pulmonary Functional Imaging: Part 1—State-of-the-Art Technical and Physiologic Underpinnings. **Radiology**. 2021;299(3):508-523. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203711>
121. LEY, S.; LEY-ZAPOROZHAN, J. Pulmonary perfusion imaging using MRI: clinical application. **Insights Imaging**. 2012;3(1):61-71. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13244-011-0140-1>
122. RAHBAR, H.; PARTRIDGE, S. C. Multiparametric MR Imaging of Breast Cancer. **Magnetic Resonance Imaging Clinics North America**. 2016;24(1):223-238. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2015.08.012>
123. LOW, R. N.; FULLER, D. B.; MURADYAN, N. Dynamic Gadolinium-Enhanced Perfusion MRI of Prostate Cancer: Assessment of Response to Hypofractionated Robotic Stereotactic Body Radiation Therapy. **American Journal of Roentgenology**. 2011;197(4):907-915. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.10.6356>
124. SCHAEFER, J. F. *et al.* Solitary Pulmonary Nodules: Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging—Perfusion Differences in Malignant and Benign Lesions. **Radiology**. 2004;232(2):544-553. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2322030515>
125. SWENSEN, S. J. *et al.* Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study. **Radiology**. 2000;214(1):73-80. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiology.214.1.r00ja1473>
126. RIBEIRO, S. M.; RUIZ, R. L.; YOO, H. H. B.; CATANEO, D. C.; CATANEO, A. J. M. Proposal to utilize simplified Swensen protocol in diagnosis of isolated pulmonary nodule. **Acta Radiologica**. 2013;54(7):757-764. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0284185113481695>

127. QURESHI, N. R.; SHAH, A.; EATON, R. J.; MILES, K.; GILBERT, F. J. Dynamic contrast enhanced CT in nodule characterization: How we review and report. **Cancer Imaging**. 2016;16(1):16. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40644-016-0074-4>
128. WEIR-MCCALL, J. R. *et al.* Dynamic contrast-enhanced computed tomography for the diagnosis of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. **European Radiology**. 2020;30(6):3310-3323. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06661-8>
129. MACMAHON, H. *et al.* Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society. **Radiology**. 2005;237(2):395-400. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2372041887>
130. MACMAHON, H. *et al.* Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. **Radiology**. 2017;284(1):228-243. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>
131. BANKIER, A.; MACMAHON, H.; GOO, M. J.; RUBIN, G.; SCHAEFER-PROKOP, C.; NAIDICH, D. Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules. **Radiology**. 2017;285(2):584-600. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162894>
132. DIETRICH, O.; RAYA, J. G.; REEDER, S. B.; REISER, M. F.; SCHOENBERG, S. O. Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: Influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**. 2007;26(2):375-385. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmri.20969>
133. REITER, G.; REITER, C.; KRÄUTER, C.; FUCHSJÄGER, M.; REITER, U. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation. **European Journal of Radiology**. 2018;109:223-234. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.10.011>
134. PERAZZOLO-MARRA, M.; LIMA, J. A. C.; ILICETO, S. MRI in acute myocardial infarction. **European Heart Journal**. 2011;32(3):284-293. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq409>
135. VOGEL-CLAUSSEN, J. *et al.* Delayed Enhancement MR Imaging: Utility in Myocardial Assessment. **RadioGraphics**. 2006;26(3):795-810. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/rg.263055047>
136. Questions and answers in MRI. Intro to Gating/Triggering. Disponível em: <https://mriquestions.com/gating-methods.html>. Acessado em 12 de junho de 2021.

137. KOENIGKAM-SANTOS, M. *et al.* Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of pulmonary lesions: Description of a technique aiming clinical practice. **European Journal of Radiology**. 2015;84(1):185-192. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.10.007>
138. BACH, P. B. *et al.* Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer. **Journal of American Medical Association**. 2012;307(22):2418. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5521>
139. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tuberculosis**. 2020. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acessado em 4 de abril de 2021.
140. CHAIMOWICZ, F. Age transition of tuberculosis incidence and mortality in Brazil. **Revista da Saude Publica**. 2001;35(1):81-87. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102001000100012>
141. HIJJAR, M. A.; OLIVEIRA, M. J. P. R.; TEIXEIRA, G. M. A tuberculose no Brasil e no mundo. **Boletim de Pneumologia Sanitaria**. 2001;9:9-16. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X2001000200003&nrm=iso
142. TRAD, H. S.; TRAD, C. S.; ELIAS-JUNIOR, J.; MUGLIA, V. F. Revisão radiológica de 173 casos consecutivos de paracoccidiodomicose. **Radiologia Brasileira**. 2006;39(3):175-179. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-39842006000300005>
143. SHIKANAI-YASUDA, M. A. *et al.* II Consenso Brasileiro em Paracoccidiodomicose - 2017. **Epidemiologia e Serviços Saúde**. 2018;27(esp). Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000500001>
144. MALUF, M. L. F.; PEREIRA, S. R. C.; TAKAHACHI, G.; SVIDZINSKI, T. I. E. Prevalência de paracoccidiodomicose-infecção determinada através de teste sorológico em doadores de sangue na região Noroeste do Paraná, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2003;36(1):11-16. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000100003>
145. CUKIC, V. The Association Between Lung Carcinoma and Tuberculosis. **Medical Archives**. 2017;71(3):212. Disponível em: <https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.212-214>
146. SILVA, D. R.; VALENTINI-JUNIOR, D. F.; MULLER, A. M.; ALMEIDA, C. P. B.; DALCIN, P. T. R. Pulmonary tuberculosis and lung cancer: simultaneous and sequential occurrence. **Jornal Brasileira de Pneumologia**. 2013;39(4):484-489. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400013>

147. SANTOS, R. S. *et al.* Do Current Lung Cancer Screening Guidelines Apply for Populations With High Prevalence of Granulomatous Disease? Results From the First Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELT1). **Annals of Thoracic Surgery**. 2016;101(2):481-488. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.013>
148. MAZZONE, P. J. *et al.* Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic. **Chest**. 2020;158(1):406-415. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.020>
149. OTTO, S. *et al.* Predictors of Technical Success and Rate of Complications of Image-Guided Percutaneous Transthoracic Lung Needle Biopsy of Pulmonary Tumors. **PLoS One**. 2015;10(4):e0124947. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124947>
150. FERLAY, J. *et al.* GLOBOCAN 2012 v. 1. **Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11**. International Agency for Research on Cancer, Lyon. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acessado em 19 de novembro de 2021.
151. BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. 2018;68(6):394-424. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
152. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Estimativas 2020: incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer/mortalidade>. Acessado em 5 de abril de 2021.
153. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Estatísticas de câncer**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acessado em 20 de janeiro de 2020.
154. AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **ACR Appropriateness Criteria®**. Disponível em: <https://acsearch.acr.org/list>. Acessado em 24 de julho de 2021.
155. DONNELLY, E. F. *et al.* **ACR Appropriateness Criteria® Lung Cancer Screening**. Disponível em: <https://acsearch.acr.org/docs/3102390/Narrative/>. Acessado em 24 de julho de 2021.
156. GROOT, P. M. *et al.* **ACR Appropriateness Criteria® Noninvasive Clinical Staging of Primary Lung Cancer**. Disponível em: <https://acsearch.acr.org/docs/69456/Narrative/>. Acessado em 24 de julho de 2021.

157. LIBSHIT, H. I.; NORTH, L. B. Pulmonary metastases. **Radiologic Clinics of North America**. 1982;20(3):437-451. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7111701>
158. SEO, J. B.; IM, J. G.; GOO, J. M.; CHUNG, M. J.; KIM, M. Y. Atypical Pulmonary Metastases: Spectrum of Radiologic Findings. **RadioGraphics**. 2001;21(2):403-417. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.2.g01mr17403>
159. YUDIN, A. Corona Radiata or Corona Maligna and Pleural Tail Sign. **Metaphorical Signs in Computed Tomography of Chest and Abdomen**. Springer International Publishing; 2014:33-33. ISBN: 978-3-319-04012-7. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-04013-4_17
160. ADLER, B.; PADLEY, S.; MILLER, R. R.; MÜLLER, N. L. High-resolution CT of bronchioloalveolar carcinoma. **American Journal of Roentgenology**. 1992;159(2):275-277. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/ajr.159.2.1321558>
161. SÁNCHEZ, M.; BENEGAS, M.; VOLLMER, I. Management of incidental lung nodules <8 mm in diameter. **Journal of Thoracic Diseases**. 2018;10(S22):S2611-S2627. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.86>
162. SWENSEN, S. J.; SILVERSTEIN, M. D.; ILSTRUP, D. M.; SCHLECK, C. D.; EDELL, E. S. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. **Archives of Internal Medicine**. 1997;157(8):849-855. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9129544>
163. LARICI, A. R. *et al.* Lung nodules: size still matters. **European Respiratory Reviews**. 2017;26(146):170025. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/16000617.0025-2017>
164. MOUNTAIN, C. F.; CARR, D. T.; ANDERSON, W. A. D. A System For The Clinical Staging Of Lung Cancer. **American Journal of Roentgenology**. 1974;120(1):130-138. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/ajr.120.1.130>
165. LÓPEZ-ENCUENTRA, A.; DUQUE-MEDINA, J. L.; RAMI-PORTA, R.; DE-LA-CÁMARA, A. G.; FERRANDO, P. Staging in Lung Cancer: Is 3 cm a Prognostic Threshold in Pathologic Stage I Non-small Cell Lung Cancer? **Chest**. 2002;121(5):1515-1520. Disponível em: <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1515>
166. LEE, J. E.; JEONG, W. G.; KIM, Y. H. Differentiation of primary lung cancer from solitary lung metastasis in patients with colorectal cancer: a retrospective cohort study. **World Journal of Surgical Oncology**. 2021;19(1):28. Disponível em:

<https://doi.org/10.1186/s12957-021-02131-7>

167. SEEMANN, M. D. *et al.* Usefulness of morphological characteristics for the differentiation of benign from malignant solitary pulmonary lesions using HRCT. **European Radiology**. 1999;9(3):409-417. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s003300050683>

168. GURNEY, J. W. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. **Radiology**. 1993;186(2):405-413. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiology.186.2.8421743>

169. WELTER, S. *et al.* Growth patterns of pulmonary metastases: should we adjust resection techniques to primary histology and size?. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**. 2017;52(1):39-46. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx063>

170. DAVID, E. A.; CANTER, R. J.; CHEN, Y.; COOKE, D. T.; CRESS, R. D. Surgical Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Is Decreasing But Is Associated With Improved Survival. **Annals of Thoracic Surgery**. 2016;102(4):1101-1109. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.04.058>

171. GOULD, M. K. *et al.* Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 2015;192(10):1208-1214. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0990OC>

172. MARRERO, J. A. *et al.* Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**. 2018;68(2):723-750. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.29913>

173. AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY COMMITTEE ON LI-RADS®. **ACR Liver Imaging Report and Data System (LI-RADS)**. Disponível em: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CT-MRI-LI-RADS-v2018>. Acessado em 25 de julho de 2021.

174. OHNO, Y. *et al.* Standard-, Reduced-, and No-Dose Thin-Section Radiologic Examinations: Comparison of Capability for Nodule Detection and Nodule Type Assessment in Patients Suspected of Having Pulmonary Nodules. **Radiology**. 2017;284(2):562-573. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161037>

175. MEIER-SCHROERS, M.; HOMSI, R.; GIESEKE, J.; SCHILD, H. H.; THOMAS, D. Lung cancer screening with MRI: Evaluation of MRI for lung cancer screening by

comparison of LDCT- and MRI-derived Lung-RADS categories in the first two screening rounds. **European Radiology**. 2019;29(2):898-905. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5607-8>

176. OHNO, Y. *et al.* Dynamic Contrast-Enhanced CT and MRI for Pulmonary Nodule Assessment. **American Journal of Roentgenology**. 2014;202(3):515-529. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11888>

177. LI, B.; LI, Q.; CHEN, C.; GUAN, Y.; LIU, S. A Systematic Review and Meta-analysis of the Accuracy of Diffusion-weighted MRI in the Detection of Malignant Pulmonary Nodules and Masses. **Academic Radiology**. 2014;21(1):21-29. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2013.09.019>

178. BASSO-DIAS, A. *et al.* Fluorine 18–FDG PET/CT and Diffusion-weighted MRI for Malignant versus Benign Pulmonary Lesions: A Meta-Analysis. **Radiology**. 2019;290(2):525-534. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181159>

179. EDELMAN, R. R.; KOKTZOGLOU, I. Noncontrast MR angiography: An update. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**. 2019;49(2):355-373. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmri.26288>

180. ESSIG, M. *et al.* Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. **American Journal of Roentgenology**. 2013;200(1):24-34. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9543>

181. MARTIROSIAN, P. *et al.* Magnetic resonance perfusion imaging without contrast media. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**. 2010;37(S1):52-64. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1456-7>

182. GÜCÜK, A. Usefulness of hounsfield unit and density in the assessment and treatment of urinary stones. **World Journal of Nephrology**. 2014;3(4):282. Disponível em: <https://doi.org/10.5527/wjn.v3.i4.282>

183. BAUMAN, G.; SANTINI, F.; PUSTERLA, O.; BIERI, O. Pulmonary relaxometry with inversion recovery ultra-fast steady-state free precession at 1.5T. **Magnetic Resonance Medicine**. 2017;77(1):74-82. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mrm.26490>

184. BAUMAN, G.; SANTINI, F.; PUSTERLA, O.; BIERI, O. Dynamic and steady-state oxygen-dependent lung relaxometry using inversion recovery ultra-fast steady-state free precession imaging at 1.5 T. **Magnetic Resonance Medicine**. 2018;79(2):839-845. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mrm.26739>

185. KRINSKY, G.; ROFSKY, N. M.; WEINREB, J. C. Nonspecificity of short inversion time inversion recovery (STIR) as a technique of fat suppression: pitfalls in image interpretation. **American Journal of Roentgenology**. 1996;166(3):523-526. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/ajr.166.3.8623620>
186. SUGIMOTO, H.; SAKAI, O.; SHINOZAKI, T.; OHSAWA, T.; KIMURA, T. Effect of Water Fraction in Selection of Optimal TI Value for STIR Sequences. **Journal of Computer Assisted Tomography**. 1994;18(1). Disponível em: https://journals.lww.com/jcat/Fulltext/1994/01000/Effect_of_Water_Fraction_in_Selection_of_Optimal.24.aspx
187. LEITER-HERRÁN, F.; RESTREPO, C. S.; ALVAREZ-GÓMEZ, D. I.; SUBY-LONG, T.; OCAZONEZ, D.; VARGAS, D. Hamartomas from head to toe: an imaging overview. **Brazilian Journal of Radiology**. 2017;90(1071):20160607. Disponível em: <https://doi.org/10.1259/bjr.20160607>
188. GAERTE, S. C.; MEYER, C. A.; WINER-MURAM, H. T. TARVER, R. D.; CONCES, D. J. Fat-containing Lesions of the Chest. **RadioGraphics**. 2002;22(suppl_1):S61-S78. Disponível em: https://doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc08s61
189. PADOVANI, B. *et al.* Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. **Radiology**. 1993;187(1):33-38. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiology.187.1.8451432>
190. PIZZINI, F. B. *et al.* Usefulness of High Resolution T2-Weighted Images in the Evaluation and Surveillance of Vestibular Schwannomas? Is Gadolinium Needed? **Otology and Neurotology**. 2020;41(1):e103-e110. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002436>
191. NOUGARET, S. *et al.* Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. **European Radiology**. 2019;29(2):792-805. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5515-y>
192. PANEBIANCO, V. *et al.* Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). **European Urology**. 2018;74(3):294-306. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.04.029>
193. TURKBEY, B. *et al.* Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. **European Urology**. 2019;76(3):340-351. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033>

194. RIDDELL, A. M.; DAVIES, D. C.; ALLUM, W. H.; WOTHERSPOON, A. C.; RICHARDSON, C.; BROWN, G. High-Resolution MRI in Evaluation of the Surgical Anatomy of the Esophagus and Posterior Mediastinum. **American Journal of Roentgenology**. 2007;188(1):W37-W43. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.05.1795>
195. KWONG, Y.; MEL, A. O.; WHEELER, G.; TROUPIS, J. M. Four-dimensional computed tomography (4DCT): A review of the current status and applications. **Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology**. 2015;59(5):545-554. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12326>
196. TAN, K. V. *et al.* Predictors of Respiratory-induced Lung Tumour Motion Measured on Four-dimensional Computed Tomography. **Clinical Oncology**. 2015;27(4):197-204. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.12.001>
197. SIMPSON, S. *et al.* Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**. 2020;2(2):e200152. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>
198. NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL TEAM. Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. **New England Journal of Medicine**. 2013;368(21):1980-1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209120>

APÊNDICE

APÊNDICE – Termo de Consentimento Livre e esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Nome da pesquisa: Avaliação Quantitativa, Funcional e Radiômica por Ressonância Magnética dos Nódulos Pulmonares: Correlação com a Tomografia Computadorizada, Dados Clínicos e Histopatológicos.

Pesquisador responsável: Dr. Danilo Tadao Wada, médico radiologista do HCFMRP-USP, integrante da disciplina de radiologia torácica e cardiovascular.

Endereço: Av. Bandeirantes 3900, Campus Universitário Monte Alegre, Ribeirão Preto - SP, CEP 14048-900

Telefones para contato: (16) 3602 2640 ou 3602 2361 **Celular Dr. Danilo:** (16) 996316996

Comitê de Ética em Pesquisa HCFMRP-USP: (16) 3602-2228

ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DA PESQUISA:

Prezado paciente ou responsável legal pelo(a) paciente,

Venho por meio deste documento convida-lo(a), ou a pessoa sob sua responsabilidade, para um estudo sobre avaliação radiológica dos nódulos pulmonares utilizando a ressonância magnética (RM) a ser realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

Os nódulos pulmonares são lesões focais que podem ser benignas ou malignas. O estudo por exames de imagem, como a radiografia, a tomografia computadorizada (TC) e a RM são importantes para o diagnóstico e para auxiliar na tomada de decisão quanto ao melhor tratamento. No dia a dia, o exame mais utilizado na avaliação complementar do nódulo pulmonar é a TC. A TC, porém, é um exame que utiliza radiação ionizante e o contraste iodado, possivelmente nocivos à saúde do paciente.

Este estudo pretende avaliar de maneira objetiva (quantitativa) algumas características dos nódulos pulmonares no exame de RM do tórax, verificando se estas características podem auxiliar a RM a substituir ou complementar a TC. A RM é um exame que não utiliza radiação ionizante e o contraste utilizado é paramagnético, muito menos nocivo que o contraste iodado da tomografia. Para participar do estudo, o paciente deverá

realizar uma RM com contraste, além da TC e dos demais exames que fazem parte da rotina de avaliação clínica de nódulo pulmonar. O exame de RM será realizado apenas como parte da pesquisa, mas eventualmente já poderá também auxiliar na tomada de decisão quanto ao manejo do nódulo pulmonar avaliado, podendo, por exemplo, detectar características de benignidade ou malignidade que a tomografia não mostrou.

A realização da RM dura por volta de 20-30 minutos e pode gerar desconfortos, como relacionado a entrada em espaço apertado (se houver claustrofobia), devido ao barulho e a picada na veia para administração do contraste. O contraste na RM é a base de gadolínio, é mais seguro e possui uma taxa muito menor de complicações quando comparado ao contraste iodado. Há um risco muito baixo de reação alérgica ao gadolínio e de desenvolvimento de uma doença muito rara chamada Fibrose Nefrogênica Sistêmica, que acomete principalmente pacientes com doença renal após o uso de altas doses de tipos específicos de gadolínio, diferentes do utilizado nesta pesquisa. Desta maneira, a RM é vantajosa em relação à TC por não utilizar radiação ionizante e utilizar um meio de contraste mais seguro. Os custos envolvidos num exame de RM são maiores do que na TC e o método é menos disponível e menos acessível nos sistemas de saúde.

O participante poderá deixar a pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ao seu seguimento no Hospital das Clínicas. O agendamento do exame de RM será feito de maneira a não atrasar o início do tratamento.

A participação na pesquisa é voluntária e não obrigatória. O exame de RM e o material envolvido para sua realização não será cobrado e ficará disponível para visualização para seu médico no sistema digital do hospital. Cópias digitais do exame em CDs podem ser obtidas através do setor de arquivamento de imagens do hospital. Inicialmente, não haverá ressarcimento quanto a gastos decorrentes de transportes e alimentação para a realização do exame.

Para qualquer dúvida que houver relacionado à coleta ou à participação na pesquisa você poderá entrar em contato com um dos médicos responsáveis pela pesquisa. Seu nome e/ou da pessoa sob sua responsabilidade será mantido em sigilo durante a pesquisa e qualquer informação sobre o andamento do estudo será fornecida.

Os resultados obtidos neste estudo serão utilizados exclusivamente para esta pesquisa e seus resultados poderão ser publicados em revistas da área da saúde. Os resultados finais serão disponibilizados de forma gratuita após sua publicação, para todos os participantes interessados que entrarem em contato com a secretaria do Centro de Ciências de Imagens e Física Médica (CCIFM) do HCFMRP-USP.

CONSENTIMENTO:

O paciente / participante aceita o convite e concorda inteiramente com as condições que foram apresentadas para participar na pesquisa. Livremente, manifesta a vontade e declara que tem conhecimento dos direitos abaixo relacionados:

- A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida durante a realização do estudo;
- A liberdade de retirar o consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do tratamento;

- A segurança de que não será identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada a privacidade;
- O compromisso de que será prestada informação atualizada durante o estudo, mesmo que essa possa afetar a vontade de continuar participando;
- O compromisso de que será devidamente acompanhado durante todo o período de participação no projeto.

Declara, ainda, que concorda inteiramente com as condições que foram apresentadas e que, livremente, manifesta a vontade em participar do referido projeto.

Local e Data

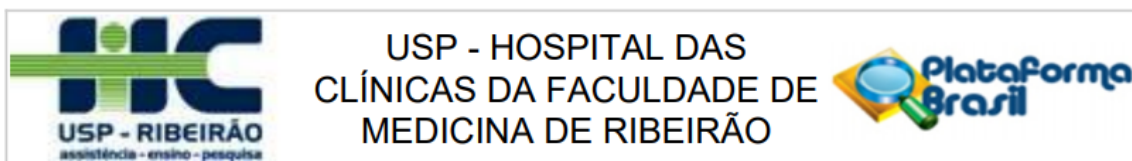
Paciente ou responsável legal

Local e Data

Pesquisador

ANEXOS

ANEXO A. Parecer do comitê de ética em pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação Quantitativa, Funcional e Radiômica por Ressonância Magnética dos Nódulos Pulmonares: Correlação com a Tomografia Computadorizada, Dados Clínicos e Histopatológicos

Pesquisador: Danilo Tadao Wada

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 69366317.2.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.206.230

Apresentação do Projeto:

A avaliação por imagem dos nódulos pulmonares é tradicionalmente realizada com a radiografia simples e principalmente com a Tomografia Computadorizada (TC). Porém, nos últimos anos, as técnicas de aquisição e análise de imagens do tórax por Ressonância Magnética (RM) evoluíram sobremaneira, permitindo que esta tenha ganho espaço no estudo das lesões pulmonares. A RM é vantajosa em relação à TC por não utilizar radiação ionizante, ser o gadolínio um meio de contraste menos nocivo que o contraste iodado e pela RM apresentar maior resolução de contraste e ser um método multiparamétrico, oferecendo informações sobre a composição tecidual que não podem ser obtidas pela TC.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo deste estudo é avaliar de maneira quantitativa as características de sinal dos nódulos pulmonares na RM, incluindo: 1) a relaxometria T1; 2) a análise morfológica T2 de alta resolução; 3) a perfusão dinâmica precoce; 4) o realce pós-contraste em 1, 2, 3 e 4 minutos e 5) o estudo radiômico. Serão incluídos principalmente os nódulos pulmonares suspeitos para neoplasia, correlacionando a análise da RM com os achados do exame de TC (morfologia e realce pós contraste, preferencialmente pela técnica de Swensen), diagnóstico histopatológico (tipo e subtipo histológico, análise molecular quando presente) e dados clínicos e laboratoriais (se

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

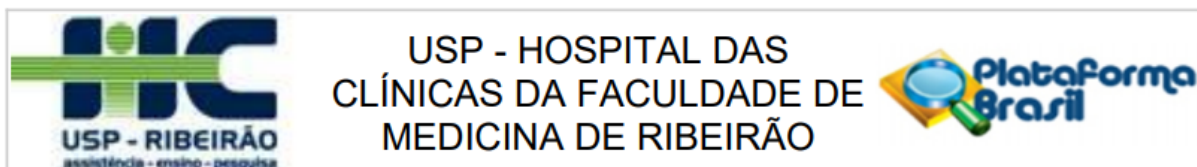
UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.206.230

maligno pulmonar, o estadiamento, a resposta ao tratamento e o desfecho).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os pacientes incluídos no estudo não serão submetidos a um exame adicional de TC ou a outro procedimento diagnóstico ou terapêutico, além da RM de tórax. O exame de RM é isento de radiação ionizante e não apresenta contraindicação, exceção a pacientes com marcapasso cardíaco, implante coclear e outros aparelhos incompatíveis com o alto campo magnético. A realização da RM dura por volta de 20-30 minutos e pode gerar desconfortos, como relacionado a entrada em espaço apertado, principalmente para o paciente com claustrofobia. Na pesquisa será utilizado o meio de contraste paramagnético a base de gadolínio. O gadolínio é mais seguro e possui uma taxa muito menor de complicações quando comparado ao contraste iodado. Apesar disto, há um risco muito baixo de reação alérgica ao gadolínio e de desenvolvimento de uma doença muito rara chamada

Fibrose Nefrogênica Sistêmica, que acomete principalmente pacientes com insuficiência renal crônica após o uso de altas doses de tipos específicos

de gadolínio, diferentes do que será utilizado nesta pesquisa.

Benefícios:

Este estudo é observacional e não caracteriza um ensaio clínico. Apesar disto, pode ocorrer do exame de RM alterar a conduta na avaliação do

paciente. Há estudos que demonstram a superioridade da RM no estadiamento local do câncer de pulmão, particularmente na detecção e

caracterização da invasão de estruturas adjacentes (31). Há dados na literatura que também sugerem uma maior acurácia no estadiamento

linfonodal (11,37–39). A caracterização de sinais de benignidade, como gordura microscópica ou ausência de realce em lesões também pode ser

melhor caracterizada pela RM dada o seu maior contraste tecidual (19). Deste modo, apesar de não ser o objetivo deste estudo, a realização

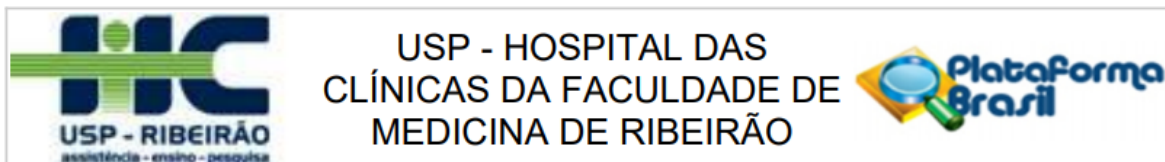
complementar de exame de RM previamente a instituição de um procedimento diagnóstico / terapêutico invasivo têm potencial de trazer benefício

para alguns dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de caráter prospectivo dividido nas seguintes etapas: 1. Implementação e otimização das novas sequências de RM no protocolo de avaliação dos pacientes com nódulos pulmonares,

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO			
Bairro: MONTE ALEGRE		CEP: 14.048-900	
UF: SP	Município: RIBEIRAO PRETO		
Telefone: (16)3602-2228	Fax: (16)3633-1144	E-mail: cep@hcrp.usp.br	



Continuação do Parecer: 2.206.230

adaptando ao protocolo da rotina clínica; 2. Realização prospectiva dos exames de RM de tórax em 25 pacientes; 3. Análise das imagens dos exames de RM, correlacionando com os exames de TC, dados clínicos e laboratoriais no momento do diagnóstico definitivo; 4. Análise das imagens de RM utilizando ferramentas de radiômica; 5. Correlação das análises quantitativas com a evolução clínica, especialmente dos pacientes com malignidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A carta de pendências foi respondida

Escrita do TCLE readequada

Recomendações:

Não há mais pendências

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão 1.1 24/07/2017, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 1.1 24/07/2017, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_903889.pdf	24/07/2017 12:39:09		Aceito
Outros	Resposta_ao_CEP.docx	24/07/2017 08:45:54	Danilo Tadao Wada	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_DTWv1_1.docx	24/07/2017 08:44:39	Danilo Tadao Wada	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEv1_1.docx	24/07/2017 08:43:59	Danilo Tadao Wada	Aceito
Orçamento	OrçamentoAprovado.PDF	06/06/2017 20:27:13	Danilo Tadao Wada	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

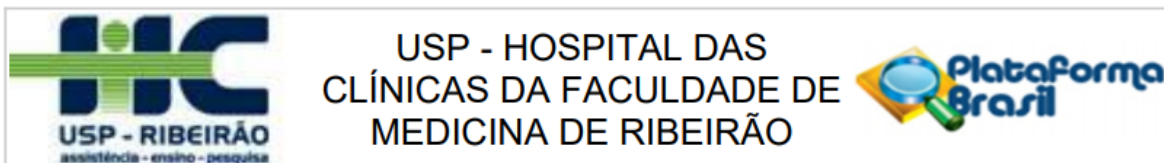
UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.206.230

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	06/06/2017 20:25:19	Daniilo Tadao Wada	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoassinada.pdf	16/05/2017 21:55:02	Daniilo Tadao Wada	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 08 de Agosto de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

ANEXO B. Aprovação do orçamento pela Unidade de Pesquisas Clínicas.**PROJETO DE PESQUISA**

Ribeirão Preto, 08 de MAIO de 2017.

Ilustríssima Senhora
 Profª. Drª. Márcia Guimarães Villanova
 MD.Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
 Do HCFMRP e da FMRP-USP

Senhora Coordenadora,


Encaminho em anexo o projeto de pesquisa intitulado AVALIAÇÃO QUANTITATIVA, FUNCIONAL E RADIÔMICA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DOS NÓDULOS PULMONARES: CORRELAÇÃO COM A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA, DADOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS, juntamente com a documentação necessária para avaliação ética deste Comitê.

O projeto de pesquisa acima mencionado será desenvolvido no departamento de DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA.

Informo também que o pesquisador responsável e orientador possuem currículo Lattes.


O orçamento do presente projeto foi analisado pela equipe técnica da UPC antes da submissão ao Comitê e foi APROVADO.

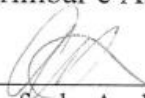
Atenciosamente,


 Prof. Dr. Marcel Koenigkam Santos
 MARCEL KOENIGKAM SANTOS
 Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem
 HCFMRP


 DANILO TADAO WADA

De acordo:


 Prof. Dr. Jorge Elias Júnior
 Chefe do Departamento de Clínica Médica
 DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
 Carimbar e Assinar


 Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos
 Chefe do Ambulatório/Laboratório
 Carimbar e Assinar
 Coordenador do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica
 HCFMRP-USP



Obs.: Caso algum chefe possua vínculo com a pesquisa, deverá ser solicitada assinatura do suplente.
 Após assinatura em todos os campos, digitalizar toda a documentação do check list e encaminhar ao CEP via Plataforma Brasil.

HC - Campus Universitário
 Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
 Fone (16) 3602-2632 FAX: 3602-2962

ANEXO C. Resultados parciais da tese apresentados na forma de Tema Livre durante o Congresso Brasileiro de Radiologia – CBR 2021.

CBR21
50º CONGRESSO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

NOSSA VISÍVEL DIFERENÇA
8 A 12 DE OUTUBRO
100% ONLINE

Meu Trabalho

[Minha Conta](#)

Tipo: TRABALHO ORIGINAL
Categoria: TÓRAX
Título: APLICABILIDADE DE SEQUÊNCIAS DE RELAXOMETRIA T1 LOOK-LOCKER E T2 DE ALTA RESOLUÇÃO NA AVALIAÇÃO DE LESÕES PULMONARES: UM TRABALHO UNICÊNTRICO PROSPECTIVO.
Autor: WADA, DANILO TADAO - CPF: Email: DANILOWADA@YAHOO.COM.BR - Instituição: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRAO PRETO - USP
Coautor 1: MACHADO, CAMILA VILAS BOAS
Coautor 2: LOURENÇO, MATEUS REPOLÊS
Coautor 3: OLIVEIRA, RICARDO HADDAD AUADA
Coautor 4: SIYUAN, LI
Coautor 5: KOENIGKAM-SANTOS, MARCEL
Resumo: Introdução e objetivos: A tomografia computadorizada (TC) é o exame de escolha na avaliação dos nódulos e do câncer pulmonar. Apesar da alta sensibilidade, ainda não possui a especificidade desejada para evitar seguimento, biópsia e ressecção de lesões benignas, com taxa de falsos positivos preocupantes até em rastreamento de câncer. Pela maior resolução de contraste e capacidade multiparamétrica, a ressonância magnética (RM) tem sido aplicada ao estudo das lesões pulmonares focais (LPFs). Nesse trabalho, avaliamos a aplicabilidade de duas novas sequências para a avaliação de LPFs por RM: uma sequência quantitativa de relaxometria T1 e uma sequência morfológica ponderada em T2 com cortes de alta resolução (T2AR). Casuística e Métodos: Foram prospectivamente estudados 39 pacientes consecutivos com LPFs por exames de RM de tórax. Além do protocolo padrão, foram realizadas aquisições localizadas nas LPFs com as sequências propostas. Para a relaxometria T1, foi empregada uma técnica de inversão e recuperação usada em exames cardíacos, a T1 look-locker (T1LL), sincronizada com os batimentos cardíacos. Para as imagens de T2AR, foi utilizada uma sequência "turbo spin-echo" modificada para reduzir artefatos de movimentos respiratórios. Foram avaliadas a qualidade das imagens e a capacidade de diferenciar lesões benignas de malignas, considerando significativos os resultados com valores de $P < 0,05$. Resultados: As sequências tiveram qualidade diagnóstica na maioria dos pacientes (T1LL em 31 exames e T2AR em 36). Nos exames considerados não diagnósticos, os erros foram principalmente relacionados ao planejamento das sequências, pela varredura reduzida à região da LPF. A relaxometria T1LL não foi capaz de auxiliar na distinção entre lesões benignas e malignas, mas uma subanálise do primeiro tempo de inversão (160 ms) parece poder auxiliar. A sequência T2AR foi considerada a de melhor qualidade diagnóstica para avaliação de características morfológicas específicas, principalmente para pseudocavidades e tags pleurais. Conclusões: Neste estudo, demonstramos que as novas sequências T1LL e T2AR podem ser aplicadas nos estudos de LPFs, obtendo-se imagens de boa qualidade na maioria dos pacientes. A sequência T1LL tem potencial de auxiliar na distinção entre lesões benignas e malignas e a sequência T2AR possui melhor capacidade de caracterização morfológica. Ambas podem acrescentar no estudo de LPFs por RM, agregando especificidade e acréscimo de parâmetros radiômicos.
Arquivo

CBR21
50º CONGRESSO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

NOSSA VISÍVEL DIFERENÇA
8 A 12 DE OUTUBRO
100% ONLINE

Meus Trabalhos

[Minha Conta](#)

Nº Trabalho	Título	Data de Envio	Upload	Situação	Ação
5520	APLICABILIDADE DE SEQUÊNCIAS DE RELAXOMETRIA T1 LOOK-LOCKER E T2 DE ALTA RESOLUÇÃO NA AVALIAÇÃO DE LESÕES PULMONARES: UM TRABALHO UNICÊNTRICO PROSPECTIVO.	05/08/21 23:52:53	SIM	APROVADO	

ANEXO D. Artigo derivado da análise secundária de dados da tese.



Computer-Aided Diagnosis of Lung Cancer in Magnetic Resonance Imaging Exams

Victor Francisco, Marcel Koenigkam-Santos, Danilo Tadao Wada, José Raniery Ferreira Junior, Alexandre Todorovic Fabro, Federico Enrique Garcia Cipriano, Sathya Geraldo Quatrina, and Paulo Mazzoncini de Azevedo-Marques

Abstract

Lung cancer is the type of cancer that most makes victims around the world and often presents a late diagnosis. Computed tomography (CT) is currently the reference imaging test for the diagnosis and staging of lung tumors. Recent studies have shown relevance in the characterization of lung tumors by different sequences obtained with magnetic resonance imaging (MRI). MRI also has the advantage of not exposing the patient to ionizing radiation, as occurs in CT scans. This paper presents an investigation about the applicability of pattern recognition methods to computer-aided diagnosis of lung cancer in MRI exams. A set of 21 T1-weighted contrast-enhanced MR images associated with lung lesions (14 malignant and 7 benign) was retrospectively constructed and semi-automatically segmented. Quantitative features were obtained from tumor 2D and 3D segmentation, totaling 150 features. Unbalancing problems were solved synthetically oversampling the dataset. Tumor classification was based on five machine learning classifiers and leave-one-out cross-validation. Relevant feature selection was performed for all classifiers. Results showed significant performance on balanced dataset, presenting area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.885 during the validation, and 0.938 during the test process. The investigated approach demonstrates potential for computer-aided diagnosis of lung cancer in MRI.

Keywords

Computer-aided diagnosis • Pattern recognition • Lung cancer • Quantitative image analysis • Magnetic resonance imaging

1 Introduction

Considered a major public health problem, lung cancer is the most deadly type of cancer in the world. Lung cancer is a disease where diagnosis is often late and only 15% of patients survive in the first five years after diagnosis. Generally, late diagnosis prevents curative treatment since the condition is already at an advanced stage. In the lung cancer case scenario, its diagnosis is mainly assessed by evaluation of lung tumors in computed tomography (CT) [1].

Lung cancer prognosis is a difficult task because it is directly influenced by the variability of the diagnosed stage of the tumor [2]. In this context, computerized pattern recognition methods have been used in CT images of lung tumors. This approach has shown promising results in aiding lung cancer diagnosis and lung tumor characterization [3, 4].

Recently, in order to complement CT findings as a way of improving lung cancer diagnostic and prognostic accuracy, the use of magnetic resonance imaging (MRI) has gradually increased in clinical practice. The great advantages in using MRI for the study of thoracic diseases is related to the reduction of the patient's exposure to ionizing radiation, higher resolution of contrast between different tissue types, and use of contrast media with less adverse effects. MRI also permits dynamic studies (perfusion, mobility), without adding injury to the patient (there is no greater exposure to radiation, for example) [5, 6].

Considering the potential and advantages of using MRI exams in lung cancer evaluation, this paper presents an investigation about the applicability of pattern recognition methods to computer-aided diagnosis of lung cancer in MRI exams.

V. Francisco (✉) · J. R. F. Junior · P. M. de Azevedo-Marques
Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia,
University of São Paulo, São Carlos, SP 13566-590, Brazil
e-mail: victorfo@usp.br

M. Koenigkam-Santos · D. T. Wada · A. T. Fabro · F. E. G.
Cipriano · S. G. Quatrina · P. M. de Azevedo-Marques
Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão
Preto, SP 14049-900, Brazil

ANEXO E – Publicação de resumo de congresso derivado da análise secundária de dados da tese.

S62

Int J CARS (2021) 16 (Suppl 1):S1–S119

Feasibility study of MRI and multimodality CT/MRI radiomics for lung nodule classification

A. Jatobá¹, P. Azevedo-Marques², M. Koenigkam-Santos², D. Wada², M. Oliveira¹

¹Universidade Federal de Alagoas—UFAL, Programa de Pós-Graduação em Informática, Maceió, AL, Brazil ²Ribeirão Preto Medical School—University of Sao Paulo, Medical Imaging, Hematology and Oncology, Ribeirão Preto, Brazil

Keywords multimodal medical imaging, radiomics, CT/MRI, lung nodule classification

Purpose

Lung cancer is the leading cause of cancer incidence and mortality worldwide, and Computed Tomography (CT) screening programs can contribute to its early detection. However, CT still has shortcomings: as this exam requires a considerable radiation dose, performing periodic examinations can become undesirable because of the risks of radiation-induced cancers.

In recent years, technical advancements made Magnetic Resonance Imaging (MRI) a viable modality for chest disease management. Besides not exposing the patient to radiation, MRI presents certain advantages over CT, such as superior soft-tissue contrast, allowing a better characterization of nodules. However, thoracic MRI still requires further clinical trials and protocol development to determine its actual capacities [1].

Multimodality medical imaging has been progressively applied in research and clinical practice. The intuition behind multimodality imaging is that different modalities can provide complementary information and better support for decision making and treatment [2].

This work's main goal was to assess whether MRI radiomics features are well-suited for lung nodules characterization and whether the combination of CT/MRI features can overcome its single modalities.

Methods

We acquired CT and MRI imaging from a cohort of 33 lung cancer patients. The sequences were obtained with patients in the supine position and with the aid of the deep inspiration breath-hold technique. The clinical chest MRI protocol included the post-contrast T1PC sequence. Our full image database comprises 33 nodules equal or greater than 10 mm, of which 21 were diagnosed as malignant and 12 as benign. A senior radiologist pinpointed the nodules' location on the CT and T1PC sequences, and each lesion was segmented in both modalities using the semi-automatic segmentation algorithm FastGrowCut.

Next, We extracted a series of radiomics features from each nodule using the open-source library pyradiomics. At the time of this work, pyradiomics supported the following feature classes: First Order Statistics; Shape-based; gray level co-occurrence matrix (GLCM); gray level run length matrix (GLRLM); gray level size zone matrix (GLSZM); neighboring gray-tone difference matrix (NGTDM); and gray level dependence matrix (GLDM).

Since MRI has arbitrary intensity units, i.e., the grey level present in the images has no physiological meaning, image quantification with histogram-based features is impractical. Therefore, we discarded the first-order statistics features, leading to 89 metrics for each modality, divided into 14 shape-based, 24 GLCM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 5 NGTDM, and 14 GLDM features. For our multimodality CT/MRI approach, we combined the single modalities features into a new set containing 178 radiomic features. We scaled each feature using Min–Max scaling.

Due to the inherent high dimensionality of radiomics, it is essential to perform feature selection. We used a filter method by ranking the best features according to the ANOVA F-value statistic. For the decision tree and random forest classifier, we considered all

features. For the remaining algorithms, we evaluated sets of 5, 10, 20, and 30 features. Because our dataset presents unbalanced classes, we balanced our cases using the synthetic minority over-sampling technique (SMOTE), evaluating k values of 3 and 5 for each classifier.

We selected a set of machine learning algorithms: logistic regression (LR); k-nearest neighbors (KNN); support vector machine (SVM); decision tree (DT); random forest (RF); naive Bayes (NB); and multi-layer perceptron (MLP). We performed hyperparameter optimization using grid-search with the AUC as the scoring metric. Moreover, we also measured each model's sensitivity and specificity.

We performed validation using fivefold nested cross-validation to ensure that no data leakage is happening within our optimization, repeating the experiment 30 times to obtain the average and deviation in performance for each metric.

Results

Figure 1 presents each classifier's average AUC performance for CT, T1PC, and CT + T1PC.

Our results contain an intriguing finding, as the models trained with T1PC radiomics presented superior performance compared to those trained with CT features. To assess the statistical significance of the classifiers' performance difference across the two datasets, we performed a Wilcoxon signed-rank test. We verified the significance of this difference and rejected the null hypothesis with a confidence level of 5% for Logistic Regression ($p = 2.85e - 4$); SVM ($p = 1.11e - 4$); RF ($p = 5.57e - 4$); and Naive Bayes ($p = 2.36e - 6$). A conceivable explanation is that MRI's superior soft-tissue contrast allowed for a better characterization of the tumors in terms of radiomics features and led to a higher quality segmentation.

We can also observe that the combination of CT and T1PC features has not resulted in better classification performance, as T1PC surpassed the combined models in every case, except for the MLP classifier. This classifier, however, could not outperform the best classifiers in the T1PC set. This result may indicate that our feature selection approach was not suitable for combining multimodality radiomics features.

In general, our models have exhibited higher sensitivity than specificity. As our dataset contains more positive instances, the models could better learn the patterns for positive classification.

Conclusion

This study aimed to evaluate MRI and CT/MRI radiomics features' applicability to characterize lung nodules. Our results showed that MRI radiomics features could characterize lung nodules and support predictive models' development, with AUC values up to 17% higher than their CT counterparts. This advantage over CT is exciting, as MRI can enable a more in-depth investigation of a lung nodule's physiology. Moreover, MRI can mitigate radiation exposure and adverse reactions to contrast materials commonly used in CT.

On the other hand, our multimodality method has not proven advantageous, with lower performance than the single modalities models. Acknowledging that CT is the gold-standard modality for lung cancer diagnostic, we believe that a more sound investigation into multimodality medical imaging fusion techniques is needed.

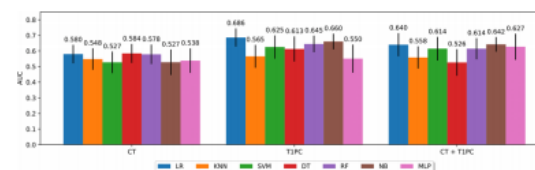


Fig. 1 Average AUC for each classifier, by imaging modality

ANEXO F – Publicação de resumo de congresso derivado da análise secundária de dados da tese.

Int J CARS (2019) 14 (Suppl 1):S1–S194

S79

³Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, United States

Keywords Deep learning · Radiomics · Distant metastasis · Lung cancer

Purpose

Treatment decision of lung cancer, the deadliest neoplasm, involves several clinical factors, like tumor staging, as the most important factor [1]. Recently, radiomics has emerged as a promising quantitative imaging biomarker tool to support treatment decision making. One machine learning approach that has been very effective in pattern recognition tasks and has potential for radiomics assessment is based on deep learning and convolutional neural network (CNN) methods [2]. Deep learning allows a machine learning algorithm such as a CNN to be fed with raw data (like images) and automatically discover the representations needed for radiomics. In this work, we performed a deep learning analysis on primary lung tumors to predict distant metastasis staging.

Methods

This was a retrospective study approved by our institutional review board with a waiver of patients informed consent. A cohort of 85 patients with lung cancer diagnosed and treated at our hospitals during 2010–2017 with definitive surgical or pathological diagnosis and clinical staging was used. Tumor images were cropped from thin-slice contrast-enhanced computed tomography (CT) scans (Fig. 1), and preprocessed with patch extraction and rotation algorithms. Images with one channel (gray scale) and 3 channels (RGB) were used as input to a CNN to improve experimental robustness. A 4-layer CNN (3 convolutional followed by max or average pooling layers and one fully connected layer for binary classification) and a 2-fold cross-validation were employed for analysis using the Caffe v1.0 framework. Training and validation folds were composed of preprocessed images, whereas test fold used only original tumor images. Because CNN training was performed in 2D, classification output was for each image slice of the tumor, and thus, different strategies to volumetrically assess the tumor were employed: label from the central slice, majority label from all slices, majority label from central slices, maximum probability from all slices, maximum probability from central slices, average probability from all slices, average probability from central slices, product probability from all slices, and product probability from central slices.

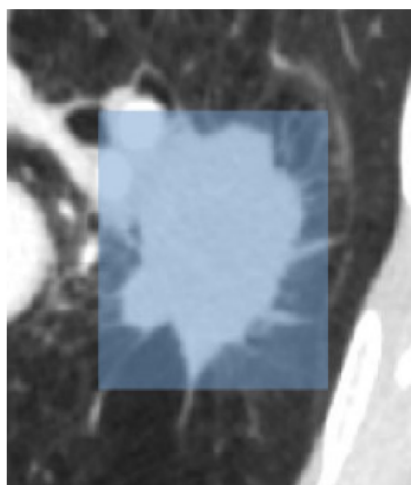


Fig. 1 Example of cropped tumor window used as input to the convolutional neural network

Results

Accuracies using validation and test datasets were 0.94 and 0.75, respectively. Moreover, the latter obtained a sensitivity of 0.65 (95% confidence interval—CI: 0.39–0.85) and specificity of 0.78 (CI: 0.66–0.87) using 3-channel images and the volume assessment strategy of majority label from all slices. However, when the number of iterations to train the CNN was increased from 100,000 to 200,000, sensitivity reached 0.88 (CI: 0.62–0.98) and the specificity dropped to 0.40 (CI: 0.28–0.52), as the number of cases negative to distant metastasis is higher, using different volume assessment strategies, such as maximum probability from all slices.

Conclusion

To the best of our knowledge, this was the first study that performed a radiomics analysis using deep learning for prediction of distant metastasis from primary lung cancer tumors. The proposed approach presented great potential to be used as a quantitative imaging biomarker for lung cancer staging based on a simple lesion image cropping from clinical routine CT scans and a CNN. Moreover, we highlight that the proposed model does not require image segmentation and handcrafted feature extractors as prerequisites, improving the relevance of the deep learning-based radiomics method.

Acknowledgments

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Finance Code 001; by the São Paulo Research Foundation (FAPESP) – Finance Codes 2016/17078-0 and 2018/07765-6; and by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Finance Code 452257/2018-2.

References

- [1] Ferreira Junior JR, Koenigkam-Santos M, Cipriano FEG, Fabro AT, Azevedo-Marques PM (2018) Radiomics-based features for pattern recognition of lung cancer histopathology and metastases. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 159:23–30.
- [2] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G (2015) Deep learning. *Nature* 521:436–444.

Machine learning based lung cancer diagnosis using post-contrast T1-weighted and T2-weighted magnetic resonance imaging

V. Francisco¹, D. Wada², J. R. Ferreira Junior¹, A. Fabro², F. Cipriano², L. Ferreira², S. Quatrina², M. Koenigkam-Santos², P. M. Azevedo-Marques²

¹University of São Paulo - USP, Sao Carlos School of Engineering,, Sao Carlos - SP, Brazil

²University of São Paulo, Ribeirao Preto Medical School, Ribeirão Preto - SP, Brazil

Keywords Machine Learning · Lung Cancer · Magnetic Resonance Imaging · Computer-aided Diagnosis

Purpose

Lung cancer is the most deadly type of cancer in the world, considered a major public health problem. It is a disease in which diagnosis is often late and in the first five years after diagnosis only 15 percent of patients survive. Lung cancer diagnosis still is mainly supported by the assessment of lung tumor in computed tomography (CT) [1]. The use of magnetic resonance imaging (MRI) has gradually increased in clinical practice to complement the finding of CT as a way to improve diagnosis and prognostic accuracy of lung cancer. The mainly advantages of using MRI for the study of thoracic diseases are higher contrast between different types of soft tissues and the use of contrast media with less adverse effects [2], besides not exposing the patient to ionizing radiation. Taking into account the potential and benefits of

ANEXO G – Artigo com os resultados dos experimentos da tese, submetido para avaliação para publicação na revista *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.

Wiley Online Library




Edited By: Mark E. Schweitzer, MD

Impact factor: 4.813

2020 Journal Citation Reports (Clarivate Analytics): 26/134 (Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging)

Online ISSN: 1522-2586

© International Society for Magnetic Resonance in Medicine

ScholarOne Manuscripts™	Danilo Wada ▾	Instructions & Forms	Help	Log Out
	Journal of Magnetic Resonance Imaging			
Home	Author	Review		
Submitting Author Dashboard / Submission Confirmation				

Submission Confirmation



Thank you for your submission

Submitted to	Journal of Magnetic Resonance Imaging
Manuscript ID	JMRI-21-1164
Title	Look-locker based T1 relaxometry and high-resolution T2 in the evaluation of lung lesions: an unicentric prospective study.
Authors	Wada, Danilo Siyuan, Li Machado, Camila V.B. Lourenço, Mateus R. Oliveira, Ricardo H.A. Nadai, Tales R. Cipriano, Federico Enrique Garcia Fabro, Alexandre T. Faccio, Adilson A. Koenigkam-Santos, Marcel
Date Submitted	29-Aug-2021