UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FRANCISCO VALTENOR ARAÚJO LIMA JÚNIOR

Perda de sinal na sequência "em-fase" da técnica desvio químico, por ressonância magnética, como critério diagnóstico do carcinoma de células renais, na diferenciação com angiomiolipomas pobres em gordura

Ribeirão Preto

2017

FRANCISCO VALTENOR ARAÚJO LIMA JÚNIOR

Perda de sinal na sequência "em-fase" da técnica desvio químico, por ressonância magnética, como critério diagnóstico do carcinoma de células renais, na diferenciação com angiomiolipomas pobres em gordura

Versão original

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Prof. Dr. Valdair Francisco Muglia

Ribeirão Preto

2017

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.

Ficha catalográfica

Lima Júnior, Francisco Valtenor Araújo

Perda de sinal na sequência "em-fase" da técnica desvio químico, por ressonância magnética, como critério diagnóstico do carcinoma de células renais, na diferenciação com angiomiolipomas pobres em gordura / Francisco Valtenor Araújo Lima Júnior, Orientador: Valdair Francisco Muglia. – 2017.

33 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Diagnóstico por Imagem) – Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Versão Original

1. Carcinoma de células renais. 2. Angiomiolipoma. 3. Desvio químico I. Muglia, Valdair Francisco, orient. II. Título.

Nome: Lima Júnior, Francisco Valtenor Araújo

Título: Perda de sinal na sequência "em-fase" da técnica desvio químico, por ressonância magnética, como critério diagnóstico do carcinoma de células renais, na diferenciação com angiomiolipomas pobres em gordura

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

A meus pais, pelo amor e apoio incondicional.

A meus mentores, Professores Dr. Valdair Francisco Muglia e Dr. Jorge Elias Júnior, pelos ensinamentos transmitidos e pelo exemplo de dedicação ao ensino.

RESUMO

Lima Júnior, FVA. Perda de sinal na sequência "em-fase" da técnica desvio químico, por ressonância magnética, como critério diagnóstico do carcinoma de células renais (CCR), na diferenciação com angiomiolipomas (AML) pobres em gordura [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2017.

INTRODUÇÃO: Neste estudo, avaliou-se a perda de sinal em sequências GRE “em-fase”, da técnica desvio químico, na diferenciação entre CCR e AML. Na prática clínica, ainda é difícil a diferenciação entre neoplasias renais benignas e malignas, devido à ausência de critérios por imagem bem definidos. Espera-se que o uso de métodos não invasivos possa otimizar o manejo clínico em tais casos, evitando condutas mais agressivas e potencialmente mórbidas. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Este foi um estudo retrospectivo, que incluiu apenas casos confirmados de CCR e pgAML. Dois radiologistas analisaram as imagens, qualitativa e quantitativamente, calculando o Índice de Intensidade de Sinal, como segue: $[(IS_{EF} - IS_{FF}) / IS_{FF}] \times 100$, em que IS_{EF} denota a intensidade de sinal em imagens “em-fase” e IS_{FF} , em imagens “fora-de-fase”. Por fim, aplicamos aos resultados testes de associação e ROCs. **RESULTADOS:** A análise qualitativa mostrou focos de redução de sinal “em-fase” em 15 lesões, todas CCR, sendo 8 ccCCR (8/21, 38,1%), 4 pCCR (4/10, 40%) e 3 crCCR (3/8, 37,5%). Nenhum pgAML apresentou o achado, em análise qualitativa, que teve especificidade de 100% no diagnóstico de CCR (IC95%: 71,1-100), porém baixa sensibilidade, 38,4% (IC95%: 23,4-55,4). A análise quantitativa não mostrou diferença significativa entre os grupos CCR e AML. A abordagem pela curva ROC confirmou a baixa acurácia diagnóstica da análise quantitativa, para ambos os observadores. Identificamos o valor de 5% como melhor nível de corte para distinção entre CCR e AML. **CONCLUSÃO:** A análise da perda de sinal, nas sequências "em-fase", permite a distinção entre CCR e pgAML com grande especificidade, confirmando que esse achado pode ser utilizado, em conjunto com outros parâmetros, para melhorar a acuidade diagnóstica da ressonância magnética.

Palavras-chave: Carcinoma de células renais. Angiomiolipoma. Desvio químico.

ABSTRACT

Lima Júnior, FVA. Signal loss on "in-phase" images of chemical shift sequence, by magnetic resonance, as a diagnostic criterion for renal cell carcinoma (RCC), in the differentiation with lipid-poor angiomyolipomas (AML) [dissertation]. Ribeirão Preto: University of São Paulo, Ribeirão Preto Medical School; 2017.

INTRODUCTION: The purpose of this study was to evaluate the diagnostic performance of signal loss on "in-phase" images of chemical shift sequence, in the differentiation between RCC and AML. In clinical practice, it is still difficult to differentiate between benign and malignant renal neoplasms, due to the absence of well defined imaging criteria. It is expected that the use of non-invasive methods can optimize clinical management in these cases, avoiding more aggressive and potentially morbid strategies. **MATERIALS AND METHODS:** In this retrospective study, only of confirmed cases of RCC and AML were enrolled, yielding 47 patients (50 lesions) with solid renal tumors without macroscopic fat. Two blinded radiologists evaluated the images, qualitative and quantitatively, by calculating the Signal Intensity Index, as follows: $[(SI_{IP} - SI_{OP}) / SI_{OP}] \times 100$, in which SI_{IP} is the signal intensity on "in-phase" images and SI_{OP} on "out-of-phase" images. **RESULTS:** Qualitative assesement revealed focal signal loss on "in-phase" images in 15 lesions, all RCC, being 8 ccRCC (8/21, 38.1%), 4 pRCC (4/10, 40%) and 3 chrRCC (3/8, 37.5%). None of the lpAML were found the have a decrease in SI on subjective analysis, which had a specificity of 100% in the diagnosis of RCC (95%CI: 71.1-100), but low sensitivity, 38.4% (95%CI: 23.4-55.4). The quantitative assessment revealed no significant difference between the RCC and AML groups. The ROC curve approach confirmed the low diagnostic accuracy of the quantitative assessment for both observers. The threshold value of 5% was the best cut-off value for the differentiation between RCC and AML. **CONCLUSION:** The finding of signal loss on "in-phase" images allows the distinction between RCC and lpAML with high specificity, confirming this finding can be used, together with other parameters, to improve the diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging.

Keywords: Renal cell carcinoma. Angiomyolipoma. Chemical shift.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Exemplo de perda de sinal na sequência “fora-de-fase”	12
Figura 2 - Perda de sinal “em-fase”, de padrão focal, em análise qualitativa	20
Figura 3 - Índice de Intensidade de Sinal	21
Figura 4 - Perda de sinal “em-fase”, em análise quantitativa	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Casos excluídos da amostra inicial	15
Tabela 2 - Parâmetros das sequências de pulso de ressonância magnética	16
Tabela 3 - Características clínicas e patológicas da amostra final	19
Tabela 4 - Avaliação qualitativa de perda de sinal “em-fase”	20
Tabela 5 - Acuidade diagnóstica da avaliação qualitativa	20
Tabela 6 - Índice de Intensidade de Sinal	21
Tabela 7 - Análise quantitativa de ambos os observadores	21
Tabela 8 - Avaliação quantitativa de perda de sinal “em-fase”	22
Tabela 9 - Acuidade diagnóstica da avaliação quantitativa, utilizando-se um valor de corte de 5%, para variação de intensidade de sinal	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AML	Angiomiolipoma
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CCR	Carcinoma de células renais
ccCCR	Carcinoma de células renais células claras
crCCR	Carcinoma de células renais cromóforo
CGA	Campo de grande aumento
CS	<i>Chemical shift</i>
DCE	<i>Dynamic contrast enhancement</i>
DWI	<i>Diffusion weighted imaging</i>
EF	“Em-fase”
FF	“Fora-de-fase”
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
GRE	<i>Gradient-Echo</i>
HC	Hospital das Clínicas
IIS	Índice de Intensidade de sinal
IS	Intensidade de sinal
PACS	<i>Picture and Archiving System</i>
pCCR	Carcinoma de células renais papilífero
pgAML	Angiomiolipoma pobre em gordura
RM	Ressonância magnética
ROC	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
ROI	<i>Region of interest</i>
USP	Universidade de São Paulo
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo primário	13
2.2 Objetivo secundário	13
3 MATERIAIS E MÉTODOS	14
3.1 Tipo de estudo	14
3.2 Local do estudo	14
3.3 Comitê de Ética	14
3.4 Coleta de dados	14
3.5 Seleção dos pacientes	14
3.6 Critérios de inclusão e exclusão	15
3.6.1 Critérios de inclusão	15
3.6.2 Critérios de exclusão	16
3.7 Análise das imagens	16
3.7.1 Análise qualitativa	17
3.7.2 Análise quantitativa	17
3.8 Estatística	18
4 RESULTADOS	19
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICE A - Tabela com resumo dos dados clínicos e variáveis analisadas no estudo por ambos os observadores	31

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR) consiste em um grupo heterogêneo de neoplasias malignas, cada uma apresentando características clínicas, histológicas e genéticas distintas (1). Os subtipos células claras (ccCCR), papilífero (pCCR) e cromóforo (crCCR) representam as variantes histológicas mais prevalentes, correspondendo a cerca de 65-70%, 15-20% e 6-11% dos casos, respectivamente (2). Cada variante apresenta prognóstico e comportamento biológico diferentes, assim como resposta diversa aos tratamentos disponíveis.

Devido a grande variedade de opções terapêuticas, algumas específicas para determinados subtipos histológicos (3), torna-se importante a definição e o estadiamento desses tumores. Na prática clínica, entretanto, ainda é difícil a diferenciação entre neoplasias benignas e malignas, pela ausência de critérios de imagem confiáveis e bem definidos. Nesse cenário, cerca de 11 a 20% das massas renais removidas, cirurgicamente, revelam-se lesões benignas, das quais, aproximadamente, 43 a 52% representam angiomiolipomas (AML) (4,5).

O AML consiste em neoplasia benigna, de origem mesenquimal, composta por quantidades variáveis de tecido adiposo, músculo liso e vasos anormais, sendo o rim o principal sítio da lesão (6). O diagnóstico por imagem do AML, classicamente, baseia-se na detecção de gordura macroscópica intralesional, entretanto cerca de 5% dos AML renais apresentam baixo teor de gordura (6). Essa variante foi definida, histologicamente, pela presença de até 25% de gordura por campo de grande aumento (7), apresentando componente de gordura indetectável aos exames de imagem convencionais. Por tal característica, esses tumores são, frequentemente, indistinguíveis de outras lesões malignas, especialmente aqueles com tamanho até 3,0 cm (8).

Ressalta-se ainda que os AML não requerem intervenção cirúrgica, exceto quando atingem grandes dimensões (usualmente > 4,0 cm). Nesses casos, sua remoção cirúrgica está indicada pelo risco elevado de sangramento e possível choque hipovolêmico (9,10).

Nesse contexto, propôs-se, inicialmente, a realização de biópsia percutânea guiada por imagem com o intuito de reduzir o número de cirurgias desnecessárias, particularmente a nefrectomia radical (11). No entanto, essa alternativa nunca foi amplamente utilizada na prática clínica, devido ao risco de disseminação tumoral e

complicações inerentes ao procedimento, bem como à alta porcentagem de resultados inconclusivos e ao baixo valor preditivo negativo (11,12).

Dessa forma, tem-se investigado a utilidade da ressonância magnética (RM) em diagnosticar o carcinoma de células renais e diferenciá-lo de outros tumores benignos (13–19). Esse recurso traria benefício no manejo terapêutico dos pacientes e reduziria o número de procedimentos invasivos.

A técnica desvio químico (*chemical shift*) por RM tem sido aplicada ao estudo por imagem do abdome, principalmente na detecção de pequenas quantidades de gordura microscópica, intracelular, mais precisamente citoplasmática, baseando-se na diferença de frequência de precessão dos prótons na água e na gordura (13,20). Essa técnica consiste na aquisição de sequências *Gradient-Echo* (GRE) utilizando tempos de eco diferentes, cerca de 2,3 ms mais longo para imagens “em-fase” (EF), comparativamente a imagens “fora-de-fase” (FF), em aparelhos de 1,5 Tesla, e 1,15 ms, nos aparelhos de 3,0 Tesla. Na ausência de gordura, espera-se que o sinal obtido, em imagens FF, seja igual ou discretamente maior, em relação a imagens EF. Por outro lado, na presença de componente gorduroso, espera-se redução difusa, não uniforme, do sinal, nas imagens FF.

Outwater et al. (1997) estiveram entre os primeiros a utilizar a técnica desvio químico na avaliação das massas renais (13). Os autores mostraram que sequências FF permitiam a detecção de gordura microscópica, em ccCCR (Figura 1). Estudos subsequentes constataram, entretanto, que este achado, apesar de mais frequente nesse subtipo, também podia ser encontrado nas variantes papilífera e cromófila, assim como em AML sem gordura macroscópica detectável visualmente (15–18).

Vários estudos subsequentes investigaram características de imagem por RM das massas renais. Dentre os parâmetros avaliados, destacam-se a relação de sinal nas ponderações T1 e T2 (16,21,22), a técnica difusão (23–25) e o estudo dinâmico de realce (16,23). Muitos trabalhos, entretanto, apresentam resultados discordantes e/ou não reprodutíveis, atribuíveis a diferenças metodológicas (15). Além disso, isoladamente, os critérios investigados não tiveram acurácia significativa na diferenciação entre o CCR e o pgAML, devendo-se, para tal, fazer uma análise combinada dos vários parâmetros (26,27).

Childs et al. (2014) apresentaram estudo em que cerca de 18% dos ccCCR apresentavam focos de perda de sinal na sequência EF, podendo ou não estar

associado a perda de sinal difusa nas imagens FF, conforme descrito anteriormente (14). Os autores atribuíram-no a depósitos de hemossiderina, ressaltando que nenhuma lesão benigna havia apresentado o achado. Após essa descrição inicial, esse parâmetro somente foi abordado, mais recentemente, por Murray et al. (2016), que obtiveram resultados semelhantes (19).

Figura 1 - Exemplo de perda de sinal na sequência “fora-de-fase”

Legenda: mulher de 83 anos, com carcinoma de células renais células claras. Em (a), sequência “em-fase”; em (b), sequência “fora-de-fase”. Observam-se pequenos focos de perda de sinal na sequência “fora-de-fase” (b) comparativamente a “em-fase” (a), caracterizando gordura microscópica.

Esses resultados podem ser explicados pelo efeito de susceptibilidade magnética de substâncias como a hemossiderina, conforme especulado pelos autores supracitados, que podem determinar perda de sinal nas imagens EF, relacionado a seu maior tempo de eco. Desse modo, a técnica desvio químico pode ser empregada tanto na detecção de gordura, como de hemossiderina (28).

Devido a escassez de dados na literatura (apenas dois trabalhos abordaram o assunto) e a importância de caracterização pré-operatória, por imagem, das massas renais, decidimos conduzir este estudo retrospectivo, a fim de determinar a acuidade diagnóstica da perda de sinal, focal ou difusa, nas sequências “em-fase”, para o diagnóstico do carcinoma de células renais.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a acurácia da perda de sinal na sequência “em-fase” *versus* “fora-de-fase”, da técnica desvio químico, por ressonância magnética, como critério diagnóstico do carcinoma de células renais, na diferenciação com angiomiolipomas pobres em gordura.

2.2 Objetivo secundário

Definir em quais subtipos histológicos do carcinoma de células renais esta perda de sinal ocorreria com maior frequência.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e observacional, realizado em uma única instituição.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

3.3 Comitê de Ética

O presente trabalho foi encaminhado ao Comitê de Ética do HCFMRP-USP com o título: “Acurácia diagnóstica da técnica de desvio químico por ressonância magnética na diferenciação do carcinoma de células renais e de outros subtipos e de angiomiolipoma com baixo teor de gordura”, CAAE: 63710816.5.0000.5440, com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por se tratar de estudo retrospectivo.

3.4 Coleta de dados

Os dados clínicos e histopatológicos foram colhidos a partir do Sistema de Informações Hospitalares. As imagens de ressonância magnética foram obtidas a partir do PACS (*Picture and Archiving System*) do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM), onde estão armazenadas.

3.5 Seleção dos pacientes

Inicialmente, identificamos 170 pacientes com diagnóstico histopatológico de carcinoma de células renais ou angiomiolipoma, seguidos no HCFMRP-USP, no período de janeiro de 2011 a janeiro de 2016, a partir de pesquisa em banco de dados do Departamento de Patologia.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram eliminados, no total, 123 pacientes (Tabela 1). Cinquenta e sete indivíduos foram excluídos por apresentarem lesões maiores que 5,0 cm e/ou componente cístico igual ou maior que 50% do volume total. Outros 63 pacientes foram excluídos por não disponibilizarem RM pré-operatória ou por apresentarem exames incompletos, faltando sequências da técnica desvio químico (“em-fase”/“fora-de-fase”). Dois indivíduos foram excluídos devido a lesões de difícil delimitação, por exibirem intensidade de sinal semelhante a do parênquima renal. Por fim, outro paciente, portador de Síndrome de von Hippel-Lindau, foi excluído, pois apresentava extensa distorção da arquitetura do parênquima renal, prejudicando a delimitação anatômica das lesões focais.

Tabela 1 - Casos excluídos da amostra inicial

Critérios de exclusão	Número de casos excluídos
Tamanho > 5,0 cm	37
Componente cístico ≥ 50%	20
Pacientes sem RM pré-operatória	62
Exame incompleto (faltando a sequência “fora-de-fase”)	1
Lesões isointensas ao parênquima renal	2
Síndrome de von Hippel-Lindau	1
TOTAL	123

Fonte: Dados da pesquisa.

3.6 Critérios de inclusão e exclusão

3.6.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- diagnóstico bem definido de carcinoma de células renais ou angiomiolipoma, a partir de estudo histopatológico da peça cirúrgica;
- disponibilidade de, pelo menos, uma RM pré-operatória, no PACS do CCIFM, no período de janeiro de 2011 a janeiro de 2016.

3.6.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- a) exames incompletos, sem o uso da técnica desvio químico, ou de qualidade técnica ruim, pela presença de artefatos, não permitindo análise satisfatória das imagens disponíveis;
- b) tamanho superior a 5,0 cm;
- c) componente cístico maior ou igual a 50%, após consenso entre 2 (dois) radiologistas, sem conhecimento do diagnóstico histopatológico.

3.7 Análise das imagens

Os exames de ressonância magnética foram realizados em aparelho Achieva 1,5 Tesla, 16 canais, Philips Healthcare (Best, Netherlands).

Os protocolos adotados incluíam sequências na ponderação T2, as técnicas difusão e desvio químico (sequências “em-fase” e “fora-de-fase”) e aquisições multifásicas após injeção de meio de contraste à base de gadolínio, invariavelmente gadopentetado de dimeglumina (Magnevistan®, Bayer Healthcare) ou ácido gadotérico (Dotarem®, Guerbet), a 0,05-0,1 mmol/kg, por meio de bomba injetora, com velocidade de 2,0 ml/s. Os parâmetros das sequências de pulso descritas estão pormenorizados em tabela a seguir (Tabela 2):

Tabela 2 - Parâmetros das sequências de pulso de ressonância magnética

(continua)

Sequência	Técnica	TR/TE (ms)	Flip ° (graus)	Espessura de corte (mm)	FOV (mm)	Matriz
<u>T2WI</u>						
axial	TSE	1175/160	90	6	380x300	528x528
coronal	TSE	1800/80	90	6	460x300	432x432

Tabela 2 - Parâmetros das sequências de pulso de ressonância magnética

(continuação)

Sequência	Técnica	TR/TE (ms)	Flip ° (graus)	Espessura de corte (mm)	FOV (mm)	Matriz
<u>DWI*</u>						
axial	<i>SE EPI</i>	2202/74	90	5	250x250	250x250
<u>DCE[‡]</u>						
axial	<i>THRIVE</i>	3,9/1,8	10	4	380x300	224x224
<u>T1-CS</u>						
axial	<i>TSE</i>	111/2,3-4,6	90	3	395x395	320x320

Legendas: T2WI = *T2-weighted imaging*; DWI = *diffusion-weighted imaging*; DCE = *dynamic contrast material-enhanced imaging*; T1-CS = *Chemical Shift imaging (In / Out-of-Phase)*; TR = *repetition time*; TE = *echo time*; Flip ° = *flip angle*; FOV = *field of view*; FSE = *fast spin echo*; SE EPI = *spin-echo echo-planar imaging*; THRIVE = *T1 high-resolution isotropic volume excitation*.

* Os valores de *b* foram 0, 20, 500 e 1000 s/mm².

[‡] A espessura de corte adotada foi 4 mm com interpolação de 2 mm.

As imagens de RM foram analisadas por dois radiologistas, em separado, de forma independente, sem conhecimento do diagnóstico histopatológico ou de outras informações clínicas, em estação de trabalho, com uso do *software* visualizador Horos, versão 1.1.7. Realizaram-se análises qualitativa e quantitativa.

3.7.1 Análise qualitativa

A análise qualitativa das imagens foi feita a partir de comparação direta (lado a lado) das imagens “em-fase” e “fora-de-fase”, definindo-se como perda de sinal, nas imagens “em-fase”, a presença de áreas de menor de intensidade de sinal, em comparação com as imagens “fora-de-fase”, de padrão focal ou difuso.

3.7.2 Análise quantitativa

A análise quantitativa foi feita a partir de imagens da técnica desvio químico, desenhando manualmente *ROIs* (regiões de interesse) nas lesões, corte a corte, mantendo a mesma área, localização e tamanho das áreas de interesse entre as sequências correspondentes “em-fase” e “fora-de-fase”. Foram incluídas amostras

representativas da porção sólida dos tumores, evitando-se áreas de degeneração cística ou necrose, definidas como focos com intensidade de sinal de líquido, nas sequências ponderadas em T2 e sem realce pós-contraste. Também foram evitadas as margens das lesões, junto à interface com a gordura perirrenal, a fim de evitar artefatos de cancelamento de fase.

A partir dos valores de intensidade de sinal relativa dos ROIs desenhados, os examinadores calcularam a intensidade de sinal média das lesões, nas aquisições “em-fase” e “fora-de-fase”. Para quantificar a mudança de intensidade de sinal, empregou-se um índice de perda de intensidade de sinal, calculado como segue:

$$\text{Índice de Intensidade de Sinal} = (IS_{EF} - IS_{FF})/IS_{FF}$$

em que IS_{EF} consiste na intensidade de sinal média da lesão nas imagens “em-fase”, e IS_{FF} , na intensidade de sinal média da lesão nas imagens “fora-de-fase”. Dessa forma, a perda de intensidade de sinal das lesões nas sequências “em-fase” resultaria em valores negativos do índice de perda de sinal.

3.8 Estatística

Os dados demográficos foram descritos através de média, mediana e desvio-padrão.

Para as variáveis contínuas, empregamos o teste de Shapiro-Wilk para verificação de normalidade. Para as variáveis com distribuição normal, aplicamos o teste t de Student. Para comparação de variáveis não-paramétricas, utilizamos o teste de Mann-Whitney U. Após correlação com a análise histopatológica, a acuidade diagnóstica foi determinada, obtendo-se valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, com intervalo de confiança de 95%. Para a análise quantitativa, usamos a curva ROC e o método de Delong para determinação do melhor ponto de corte.

Para todas as análises estatísticas, consideramos o nível de significância estatística de 0,05 e adotamos o software Stata, versão 14 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA).

4 RESULTADOS

A amostra final consistiu de 47 pacientes (Tabela 3), sendo 26 pacientes do gênero masculino (55,3%) e 21 pacientes do gênero feminino (44,7%). No grupo CCR, a idade média foi 61,3 anos (31-83 anos), enquanto no grupo AML foi de 32,7 anos (6-56 anos), totalizando 50 lesões, das quais 21 consistiram em ccCCR (21/50, 42%), 10 pCCR (10/50, 20%), 8 crCCR (8/50, 16%) e 11 pgAML (11/50, 22%). Dos 47 indivíduos da amostra final, três tiveram 2 lesões incluídas, sempre uma de cada lado e as mais significativas. Dois destes pacientes eram portadores de Esclerose Tuberosa e exibiam múltiplos angiomiolipomas. O outro indivíduo apresentava CCR.

O tamanho médio das lesões foi de 3,57 cm no grupo CCR (1,9-5,2 cm) e 2,69 cm (1,2-4,7 cm) no grupo AML, com diferença estatisticamente significativa após aplicação do teste *t* de Student ($p = 0,02$). Não se evidenciou diferença estatisticamente significativa em relação a lateralidade das lesões.

Tabela 3 – Características clínicas e patológicas da amostra final

	CCR	AML	<i>p</i>
Idade (anos)	61,3 (31-83)	32,7 (6-56)	0,001
Tamanho (cm)	3,57 (1,9-5,0)	2,69 (1,2-4,7)	0,02
Gênero			
Masculino	24 (63,2%)	2 (22,2%)	0,017
Feminino	14 (36,8%)	7 (77,8%)	
Lateralidade			
Direita	14 (35,9%)	5 (45,5%)	0,329
Esquerda	25 (64,1%)	6 (54,5%)	

Fonte: Dados da pesquisa.

A análise qualitativa das imagens (Tabela 4) mostrou focos de redução de sinal nas sequências “em-fase” em 15 massas renais (Figura 2), todas CCR, das quais 8 ccCCR (8/21, 38,1%), 4 pCCR (4/10, 40%) e 3 crCCR (3/8, 37,5%). Nenhum pgAML apresentou focos de perda de sinal perceptíveis nas imagens EF. Este achado apresentou elevada especificidade (100%) no diagnóstico de CCR (IC95%: 71,1-100), com VPP de 100% (IC95%: 73,4-100). Entretanto, este sinal mostrou baixa sensibilidade e valor preditivo negativo para detecção de malignidade, com

valores de apenas 38,4% (IC95%: 23,4-55,4) e 31,4% (IC95%: 26,3-37,1), respectivamente (Tabela 5).

Tabela 4 - Avaliação qualitativa de perda de sinal “em-fase”

Histologia	Frequência	Perda de sinal
CCR células claras	21 (42%)	8/21 (38,1%)
CCR papilífero	10 (20%)	4/10 (40%)
CCR cromóforo	8 (16%)	3/8 (37,5%)
pgAML	11 (22%)	0

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 2 – Perda de sinal “em-fase”, de padrão focal, em análise qualitativa

Legenda: homem de 36 anos, com carcinoma de células renais papilífero. Em (a), sequência “em-fase”; em (b), sequência “fora-de-fase”. Identificam-se, na periferia da lesão, focos de perda de sinal “em-fase” (a), comparativamente a “fora-de-fase” (b), indicativo de depósito de hemossiderina.

Tabela 5 – Acuidade diagnóstica da avaliação qualitativa

Análise qualitativa (perda de sinal “em-fase”)	
Sensibilidade	38,46% (IC95%: 23,4-55,4)
Especificidade	100% (IC95%: 71,1-100)
VPP	100% (IC95%: 73,4-100)
VPN	31,4% (IC95%: 26,3-37,1)

Fonte: Dados da pesquisa.

A análise quantitativa, a partir da fórmula descrita previamente, não mostrou diferença significativa para o Índice de Intensidade de Sinal, entre os grupos CCR e AML, para ambos os observadores, com $p = 0,26$ para o observador 1 e $p = 0,54$ para o observador 2 (Tabela 6).

Tabela 6 - Índice de Intensidade de Sinal

	CCR	AML	p
Observador 1	-0,132 +/- 0,046	-0,031 +/- 0,025	0,26
Observador 2	-0,080 +/- 0,024	-0,048 +/- 0,026	0,54

Fonte: Dados da pesquisa.

A abordagem estatística pela curva ROC confirmou a baixa acurácia diagnóstica da análise quantitativa, com o IIS, com valores de 0,429 e 0,536 para os observadores 1 e 2, respectivamente (Tabela 7; Figura 3).

Tabela 7 - Análise quantitativa de ambos os observadores

Curva ROC - Índice de Intensidade de Sinal	
AUC - Observador 1	0,429 (IC95%: 0,344-0,514)
AUC - Observador 2	0,536 (IC95%: 0,447-0,625)

Notas: ROC = receiver operating characteristic; AUC = area under ROC curve.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 3 - Índice de Intensidade de Sinal

Legenda: gráficos Box Plot mostram sobreposição dos IIS entre os grupos CCR e AML.

A partir dos dados da curva ROC e utilizando o método de DeLong, identificamos o valor de 5%, como melhor nível de corte de variação de intensidade de sinal, nas imagens EF e FF, para distinção entre CCR e AML. Desta maneira, a análise quantitativa (Tabela 8) evidenciou perda de sinal nas sequências EF em 6 massas renais, sendo 3 ccCCR (3/10, 30%), 2 crCCR (2/8, 25%) e 1 angiomiolipoma pobre em gordura (1/11, 9,1%) (Figura 4). Não se observou perda mensurável de sinal nas imagens EF em nenhum dos ccCCR. O estudo de acuidade diagnóstica deste achado, usando o valor de corte de 5%, revelou sensibilidade de apenas 12,8% (IC95%: 4,3-27,3), especificidade de 90,1% (IC95%: 58,7-97,7), VPP de 83,3% (IC95%: 39,6-97,4%) e VPN de 22,7% (IC95%: 19,1-26,9%) (Tabela 9).

Tabela 8 - Avaliação quantitativa de perda de sinal “em-fase”

Histologia	Frequência	Perda de sinal
CCR células claras	21 (42%)	0
CCR papilífero	10 (20%)	3/10 (30%)
CCR cromóforo	8 (16%)	2/8 (25%)
pgAML	11 (22%)	1/11 (9,1%)

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4 - Perda de sinal “em-fase”, em análise quantitativa

Legenda: mulher de 25 anos, portadora de Esclerose Tuberosa, com angiomiolipomas renais, alguns com baixo teor de gordura. Em (a), sequência “em-fase”; em (b), sequência “fora-de-fase”. Observa-se, em análise quantitativa, discreta perda de sinal “em-fase”, comparativamente a “fora-de-fase” (b), sem perda de sinal identificável visualmente. Este achado indica que a perda de sinal “em-fase”, avaliada quantitativamente, não é característica exclusiva dos pCCR.

Tabela 9 - Acuidade diagnóstica da avaliação quantitativa, utilizando-se um valor de corte de 5%, para variação de intensidade de sinal

Análise quantitativa (perda de sinal “em-fase”)	
Sensibilidade	12,8% (IC95%: 4,3-27,3)
Especificidade	90,1% (IC95%: 58,7-97,7)
VPP	83,3% (IC95%: 39,6-97,4)
VPN	22,7% (IC95%: 19,1-26,9)

Fonte: Dados da pesquisa.

Não houve associação estatisticamente significativa entre o achado de perda de intensidade de sinal das massas renais nas imagens EF e o grau histológico de Fuhrman, após aplicação do teste de Spearman ($p = 0,701$).

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou que a perda de sinal intralesional focal, avaliada qualitativamente, em sequências *Gradient-Echo* "em-fase" versus "fora-de-fase" da técnica desvio químico, por ressonância magnética, possui elevada especificidade no diagnóstico de carcinoma de células renais, independente do subtipo histológico. Nossos resultados estão em conformidade com os estudos de Childs et al. (2014) e o de Murray et al. (2016), os únicos que abordaram o tema (14,19).

No presente estudo, limitamos a avaliação de lesões até 5,0 cm, por entender que, atualmente, a maioria das massas renais detectadas estão dentro desse limite e que, usualmente, quando maiores, apresentam sinais adicionais que permitem a diferenciação entre lesões benignas e malignas.

Em seu estudo, Childs et al. (2014) avaliaram imagens de RM de 192 massas renais consecutivas, benignas e malignas, independente do tamanho, num período de 6,5 anos, à procura de perda visual de sinal nas sequências "em-fase" (13). A amostra final incluiu, no grupo de lesões benignas, não apenas angiomiolipomas, como em nosso estudo, mas também oncocitomas e outras alterações não neoplásicas, que formavam massas renais. Os autores não fizeram referência, no referido estudo, ao teor de gordura dos angiomiolipomas avaliados (6,29), ao contrário de nosso trabalho, no qual incluímos apenas aqueles que não exibiam focos de gordura macroscópica, por isso denominados como pobres em gordura. Nossa opção por incluir apenas AML pobres em gordura se justifica pela grande dificuldade diagnóstica nestes casos (30). Os AML com grande componente gorduroso, além de serem de fácil caracterização aos exames de imagem, exibem grande tendência a sangramento (ao contrário dos pobres em gordura), sobretudo aqueles maiores que 4,0 cm (6,29), podendo, potencialmente, exibir focos de hemossiderina em seu interior.

No trabalho de Childs et al. (14), incluíram-se, no grupo de lesões malignas, tanto tumores CCR, como não-CCR, diferente de nossa amostra, composta apenas por CCR. Os casos foram avaliados qualitativamente e, na ausência de perda perceptível de sinal nas imagens EF, também passaram por avaliação quantitativa, a fim de, possivelmente, detectar perdas sutis de intensidade de sinal. Houve perda visual de sinal nas imagens EF em 20,8% das massas renais avaliadas (40/192), todas confirmadas como CCR. A sensibilidade e a especificidade deste achado na

detecção de malignidades foram de 24% e 100%, respectivamente. Esses valores são próximos aos de nosso trabalho, 38,4% (IC95%: 23,4-55,4) e 100% (IC95%: 71,1-100).

Destacamos ainda que, no estudo de Childs et al. (2014), amostras teciduais de 38 das 40 lesões com o achado de perda visual de sinal nas sequências “em-fase” estavam disponíveis para revisão histopatológica, confirmando-se a presença de acúmulos de hemossiderina em 97,4% (37/38). Não houve, entretanto, revisão de amostras teciduais dos casos em que o achado de imagem estava ausente. Os autores também avaliaram quantitativamente uma pequena parcela de casos da amostra final supracitada, excluindo aqueles com perda visual de sinal nas sequências EF (n = 40), assim como outros 24 casos diversos por fatores técnicos e artefatuais, pequeno tamanho das lesões (< 9 mm) e lesões isointensas ao córtex renal, de difícil delimitação. Computou-se como achado positivo qualquer perda de sinal a partir do cálculo de um índice de perda de sinal. Nosso estudo, por outro lado, avaliou, quantitativamente, todos os casos da amostra final e definimos um valor mínimo de 5% para perda de sinal significativa, determinado como melhor valor de corte, pelo método de DeLong, a partir da curva ROC. Childs et al. chegaram a valores de sensibilidade e especificidade para detecção de lesões malignas, de 30,8% e 65%, respectivamente, a partir de avaliação quantitativa, não fazendo distinção quanto ao tipo histológico. Obtivemos resultados um pouco diferentes (sensibilidade = 12,8%, IC95% 4,3-27,3%; especificidade = 90,1%, IC95% 58,7-97,7%), os quais atribuímos a critérios mais rigorosos de inclusão e análise das massas renais, ressaltando que nossa amostra incluiu apenas CCR e pgAML.

A diferenciação entre CCR e pgAML apresenta importante relevância clínica, devido a suas características de imagem semelhantes (11,18), principalmente quando consideramos apenas a variante histológica papilífera do CCR (23,31). Ambos costumam apresentar baixo sinal na ponderação T2; no caso do pCCR, relacionado a sua arquitetura intrínseca e a presença de focos de hemorragia intratumoral, enquanto no pgAML, atribuível a sua composição tecidual muscular exuberante (1,19).

Nosso estudo apresenta semelhanças com o trabalho de Murray et al. (2016), no qual foram avaliados 53 pacientes, totalizando 58 pCCR, e outros 11 pacientes, com 11 pgAML (19). Além da simples presença de perda de sinal nas imagens “em-fase” versus “fora-de-fase, os observadores atribuíram os padrões focal ou difuso ao

achado, assim como nosso estudo. A análise qualitativa das lesões não identificou o achado descrito em nenhum dos pgAML, similarmente ao nosso trabalho, com elevada especificidade. Dentre os pCCR, a detecção de perda de sinal nas sequências EF também foi equivalente em ambos os estudos, de aproximadamente 40%. Os autores realizaram análise quantitativa, a partir de mensuração manual única da intensidade de sinal, ao nível da porção média das lesões, englobando o máximo de área tumoral na região de interesse. Em nosso estudo, calculamos intensidade de sinal média das lesões, corte a corte, evitando áreas de degeneração cística e/ou necrose, com o intuito de obter valores mais representativos. Utilizando um valor de corte de 16% para redução significativa de sinal, Murray et al. obtiveram sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de pCCR de 22,8% e 100%, respectivamente. Em nossa amostra, apenas 1 pgAML apresentou o achado descrito, porém atribuímos essa diferença ao emprego de um menor valor de corte (5%). Se tivéssemos utilizado o mesmo valor de corte sugerido por Murray et al., teríamos 100% de especificidade, porém sensibilidade de apenas 2,6%.

Destacamos algumas limitações em nosso estudo. Primeiro, trata-se de um estudo retrospectivo, sujeito a viés de seleção. Segundo, excluímos um número significativo de carcinomas de células renais, por apresentarem tamanho superior a 5,0 cm em exames iniciais, pelos motivos citados anteriormente. Apesar do longo período estudado, nossa amostra consistiu em um pequeno número de angiomiolipomas pobres em gordura, porém isso reflete a raridade desta variante, sendo um fato comum a todos os estudos que analisam AML pobres em gordura (16–19). Terceiro, não avaliamos outras características de imagem que poderiam auxiliar na diferenciação entre CCR e pgAML, no entanto muitas já foram extensivamente estudadas em outros trabalhos (16,18,21–25) e este não foi o foco do nosso estudo.

6 CONCLUSÃO

Em resumo, a análise da perda de sinal, nas sequências "em fase", permite a distinção entre CCR e AML pobres em gordura com grande especificidade e moderada sensibilidade, confirmando que esse achado pode ser utilizado, em conjunto com outros parâmetros, para melhorar a acuidade diagnóstica da ressonância magnética.

REFERÊNCIAS*

- 1 Oliva MR, et al. Renal cell carcinoma: T1 and T2 signal intensity characteristics of papillary and clear cell types correlated with pathology. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jun;192(6):1524-30.
- 2 Sun MR, et al. Renal cell carcinoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation of tumor subtypes - correlation with pathologic findings. *Radiology*. 2009 Mar;250(3):793-802.
- 3 Haake SM, Rathmell WK. Renal cancer subtypes: Should we be lumping or splitting for therapeutic decision making? *Cancer*. 2017 Jan 1;123(2):200-209.
- 4 Kutikov A, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology*. 2006 Oct;68(4):737-40.
- 5 Fujii Y, et al. Incidence of benign pathologic lesions at partial nephrectomy for presumed RCC renal masses: Japanese dual-center experience with 176 consecutive patients. *Urology*. 2008 Sep;72(3):598-602.
- 6 Jinzaki M, et al. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging*. 2014 Jun;39(3):588-604.
- 7 Milner J, et al. Fat poor renal angiomyolipoma: patient, computerized tomography and histological findings. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):905-9.
- 8 Frank I, et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2217-20.
- 9 Boorjian SA, et al. The role of partial nephrectomy for the management of sporadic renal angiomyolipoma. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1064-8.
- 10 Kara O, et al. Robotic Partial Nephrectomy in the Treatment of Renal Angiomyolipoma. *J Endourol*. 2016 Mar;30(3):275-9.

* De acordo com Estilo Vancouver.

- 11 Hou W, et al. Angiomyolipoma being surgically excised for presumed kidney carcinoma. *Int Urol Nephrol*. 2015 Jul;47(7):1037-43.

- 12 Patel HD, et al. Diagnostic Accuracy and Risks of Biopsy in the Diagnosis of a Renal Mass Suspicious for Localized Renal Cell Carcinoma: Systematic Review of the Literature. *J Urol*. 2016 May;195(5):1340-7.

- 13 Outwater EK, et al. Lipid in renal clear cell carcinoma: detection on opposed-phase gradient-echo MR images. *Radiology*. 1997 Oct;205(1):103-7.

- 14 Childs DD, et al. In-phase signal intensity loss in solid renal masses on dual-echo gradient-echo MRI: association with malignancy and pathologic classification. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Oct;203(4):W421-8.

- 15 Jhaveri KS, et al. Predictive Value of Chemical-Shift MRI in Distinguishing Clear Cell Renal Cell Carcinoma From Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Minimal-Fat Angiomyolipoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Jul;205(1):W79-86.

- 16 Sasiwimonphan K, et al. Small (<4 cm) renal mass: differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma utilizing MR imaging. *Radiology*. 2012 Apr;263(1):160-8.

- 17 Karlo CA, et al. MR imaging of renal cortical tumours: qualitative and quantitative chemical shift imaging parameters. *Eur Radiol*. 2013 Jun;23(6):1738-44.

- 18 Hindman N, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*. 2012 Nov;265(2):468-77.

- 19 Murray CA, et al. Evaluation of T1-Weighted MRI to Detect Intratumoral Hemorrhage Within Papillary Renal Cell Carcinoma as a Feature Differentiating From Angiomyolipoma Without Visible Fat. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Sep;207(3):585-91.

- 20 Yoshimitsu K, et al. MR detection of cytoplasmic fat in clear cell renal cell carcinoma utilizing chemical shift gradient-echo imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1999 Apr;9(4):579-85.

- 21 Choi HJ, et al. Value of T2-weighted MR imaging in differentiating low-fat renal angiomyolipomas from other renal tumors. *Acta Radiol*. 2011 Apr 1;52(3):349-53.

- 22 Chung MS, et al. Comparison of T2-weighted MRI with and without fat suppression for differentiating renal angiomyolipomas without visible fat from other renal tumors. *Am J Roentgenol*. 2014 Apr;202(4):765–71.
- 23 Cornelis F, et al. Routinely performed multiparametric magnetic resonance imaging helps to differentiate common subtypes of renal tumours. *Eur Radiol*. 2014 May;24(5):1068–80.
- 24 Mytsyk Y, et al. Renal cell carcinoma: applicability of the apparent coefficient of the diffusion-weighted estimated by MRI for improving their differential diagnosis, histologic subtyping, and differentiation grade. *Int Urol Nephrol*. 2017 Feb;49(2):215-224.
- 25 Park JJ, et al. Small (< 4 cm) Renal Tumors With Predominantly Low Signal Intensity on T2-Weighted Images: Differentiation of Minimal-Fat Angiomyolipoma From Renal Cell Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Jan;208(1):124-130.
- 26 Schieda N, et al. MRI evaluation of small (<4cm) solid renal masses: multivariate modeling improves diagnostic accuracy for angiomyolipoma without visible fat compared to univariate analysis. *Eur Radiol*. 2016 Jul;26(7):2242-51.
- 27 Ramamurthy NK, et al. Multiparametric MRI of solid renal masses: Pearls and pitfalls. *Clin Radiol*. 2015 Mar;70(3):304-16.
- 28 Yoshimitsu K, et al. Papillary renal carcinoma: Diagnostic approach by chemical shift gradient-echo and echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Mar;23(3):339-44.
- 29 Schieda N, et al. Ten uncommon and unusual variants of renal angiomyolipoma (AML): radiologic-pathologic correlation. *Clin Radiol*. 2015 Feb;70(2):206-20.
- 30 Farrell C, et al. Renal angiomyolipoma: preoperative identification of atypical fat-poor AML. *Curr Urol Rep*. 2015 Mar;16(3):12.
- 31 Jeong CJ, et al. Unenhanced CT and MRI Parameters That Can Be Used to Reliably Predict Fat-Invisible Angiomyolipoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Feb;206(2):340-7.

**APÊNDICE A - Tabela com resumo dos dados clínicos e variáveis
analisadas no estudo por ambos os observadores**

Registro	Genero	Idade	Tamanho	Rim (D/ E)	Análise Qualitativa	IIS_ OBS1	IIS_ OBS2	PATOLOGIA	FURHMAN
0235701B	1	52	3,7	E	N	0,005	-0,022	AML	
0317743E	1	25	2,1	D	N	0,033	-0,111	AML	
0406405I	1	6	2,6	D	N	0,076	0,081	AML	
0481427K	1	34	1,6	E	N	-0,038	0,004	AML	
0611338F	1	14	2,3	D	N	-0,147	-0,209	AML	
0611338F	1	14	3,5	E	N	-0,120	-0,139	AML	
0786303A	2	33	1,4	D	N	0,009	0,019	AML	
0786303A	2	33	4,2	E	N	0,023	0,000	AML	
0903641F	1	40	2,3	E	N	0,017	0,035	AML	
0938530D	1	56	1,2	D	N	-0,012	-0,089	AML	
211564	2	34	4,7	E	N	-0,193	-0,097	AML	
0001841E	1	76	4,5	D	N	0,006	-0,012	Cels Claras	3
0181273G	2	49	3,2	E	S	0,005	-0,012	Cels Claras	3
0226751J	1	83	4,6	E	N	-0,614	-0,326	Cels Claras	2
0272411B	2	57	3,8	D	N	-0,080	-0,082	Cels Claras	2
0453688C	2	66	4,9	D	N	-0,155	-0,138	Cels Claras	2
0456267K	1	67	4,6	E	N	-0,406	-0,507	Cels Claras	3
0755839K	1	48	3,9	E	S	-0,526	-0,211	Cels Claras	2
1111612K	2	81	1,8	E	N	-0,662	-0,593	Cels Claras	1
1124127B	2	53	4,8	E	S	-1,067	-0,797	Cels Claras	2
1132535K	2	74	3,8	E	N	-0,006	-0,080	Cels Claras	2
1133575E	2	65	5,0	E	S	0,030	-0,048	Cels Claras	4
1166504E	1	61	3,4	D	S	-0,021	0,026	Cels Claras	3
1185925H	2	60	4,4	E	S	0,033	0,018	Cels Claras	3
1214831I	1	57	3,2	E	N	-0,085	-0,117	Cels Claras	2
1233331K	2	48	4,1	D	N	-0,992	0,011	Cels Claras	2
1281852H	2	58	4,1	E	S	0,043	-0,033	Cels Claras	2
1291412H	1	63	5,2	D	N	-0,030	-0,110	Cels Claras	2
1299981E	2	55	2,0	E	N	-0,046	-0,021	Cels Claras	2
1346357D	2	67	4,5	D	S	-0,069	-0,092	Cels Claras	2
2239401	1	60	3,0	D	N	-0,137	0,187	Cels Claras	2
1291214	2	56	5,0	E	N	-0,494	-0,178	Cels Claras	2
0063378G	2	31	3,7	E	N	-0,167	-0,157	Cromofobo	3
0239552G	1	59	4,1	D	S	-0,035	-0,033	Cromofobo	2
0291771I	2	72	2,0	E	N	0,060	0,074	Cromofobo	2
0973847E	2	68	5,0	E	S	-0,048	0,000	Cromofobo	2
1150585E	2	57	2,7	E	S	0,075	0,098	Cromofobo	3
1214831I	1	51	2,7	D	N	-0,115	-0,085	Cromofobo	2
1266816C	2	74	3,2	E	N	-0,035	-0,091	Cromofobo	2
2243967	2	63	4,9	D	N	0,019	-0,022	Cromofobo	2
0064573J	2	67	3,7	E	N	0,000	-0,012	Papilifero	2
0136373H	1	62	2,1	E	S	0,091	0,135	Papilifero	2
0350718I	2	58	2,1	E	N	-0,173	-0,195	Papilifero	2
0537673G	2	77	3,8	D	N	-0,096	-0,083	Papilifero	2
1079367K	1	65	1,6	D	N	0,106	0,111	Papilifero	2
1245923E	2	56	3,8	E	N	0,013	-0,020	Papilifero	3
2031033	2	43	2,8	E	N	0,057	-0,156	Papilifero	2
1868693	1	64	2,3	E	S	-0,039	0,008	Papilifero	2
2127606	1	78	3,1	D	S	0,337	-0,014	Papilifero	2
1906025	2	36	2,0	E	S	0,041	0,047	Papilifero	2