**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

LUCIANA PIMENTEL FERREIRA

**VALOR ADICIONAL DA RAZÃO DE SINAL EM T2 PARA
CARACTERIZAÇÃO DOS ADENOMAS POBRES EM
GORDURA PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Ribeirão Preto
2021

LUCIANA PIMENTEL FERREIRA

**VALOR ADICIONAL DA RAZÃO DE SINAL EM T2 PARA
CARACTERIZAÇÃO DOS ADENOMAS POBRES EM
GORDURA PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre pelo programa de mestrado profissional em Ciências das Imagens e Física Médica.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Valdair Francisco Muglia

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.

FICHA CATALOGRÁFICA

Ferreira, Luciana Pimentel.

Valor adicional da razão de sinal em T2 para caracterização dos adenomas pobres em gordura pela ressonância magnética.

40 p.; 4 il.; 30 cm

Dissertação de mestrado profissional apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Prof. Dr. Valdair Francisco Muglia

1. Adenoma Pobre em Gordura; 2. Não Adenomas; 3. Ressonância Magnética

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ferreira, Luciana Pimentel.

Valor adicional da razão de sinal em T2 para caracterização dos adenomas pobres em gordura pela ressonância magnética.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço neste momento, nominalmente, às pessoas mais importantes na minha vida, que definem o meu caráter, participam da minha trajetória e fazem parte dos meus planos.

Minha mãe, Naildes, pela sua dedicação, seu amor incondicional diário e seu exemplo de profissional. A mulher que faz cada momento simples da vida uma enxurrada de aprendizado, amor e felicidade.

Às minhas segundas mães, Maildes e Nubia, as quais fui agraciada de tê-las e que me honram com seus brilhos, presença e alegrias.

Meu Pai, Oberani, muito obrigada pelo amor, integridade e dedicação.

Ao pai que a vida me presenteou, Maurílio, obrigada pela preocupação constante e por sempre me receber com amor.

Ao meu companheiro, Davi, aquele que me completa, que me acalma e me orienta. Encontrei a verdadeira definição de parceria, união e sintonia de vida ao seu lado.

À minha irmã, Layana, obrigada pelo cuidado e cumplicidade perenes, além de ser a pessoa da família mais preocupada com todos à sua volta. A irmã que todos gostariam de ter!

Ao meu irmão, Hélio, unida pelo respeito e amor fraterno.

Aos meus cunhados que se tornaram irmãos, Roberto, Débora e Victor, muito obrigada pela boa convivência e cuidados aos meus.

À minha afilhada Liz e meus sobrinhos Lara, Oberani Neto e Roberto que através do brilho e alegria trazem novas energias ao meu trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Valdair, uma voz de bons direcionamentos e boa energia, nada disso seria possível sem o seu conhecimento, apoio e dedicação, muito, muito, muito obrigada!

Ao amigo colaborador, Javier, que auxiliou e sempre esteve disposto a contribuir.

Aos meus familiares e amigos, cada um de vocês é especial e agrega valor nas minhas realizações pessoais e profissionais, assim como participam das minhas escolhas do futuro.

Ao meu filhote de quatro patas, Kori, portador do amor fidedigno, pureza e inocência.

O meu agradecimento carinhoso à Universidade de São Paulo e ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, instituições singulares no academicismo, formação profissional e de grande

credibilidade no cuidado ao paciente com destaque no cenário nacional e internacional. Muito obrigada pela oportunidade de complementar minha formação.

Um agradecimento especial à Deus, pelas bênçãos recebidas, pela Saúde, pela Família, e pelas oportunidades na vida me permitindo realizar tantos sonhos e de ser uma pessoa Feliz. Obrigada por acolher os meus avós, primos, tios e familiares que descansam na paz eterna e que permanecem morando no meu coração.

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

RESUMO

Ferreira, LP. **Valor adicional da razão de sinal em T2 para caracterização dos adenomas pobres em gordura pela Ressonância Magnética.** 40 fls. 4 il. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

Introdução: Os adenomas são os tumores mais comuns originados do tecido cortical adrenal. Essas lesões são detectadas acidentalmente em até 7% dos pacientes submetidos a estudos de imagem realizados por outras razões clínicas. Frequentemente os adenomas contêm lipídios intracitoplasmáticos abundantes e, portanto, aproximadamente 70% dos adenomas adrenais são ricos em gordura sendo prontamente diagnosticados pela Tomografia Computadorizada (TC) sem contraste, uma vez que a maior parte dessas lesões possuem atenuação igual ou inferior a 10 Unidades Hounsfield (UH). No entanto aproximadamente 30% dos adenomas adrenais são pobres em gordura e podem não ser diferenciados das lesões malignas usando apenas a TC sem contraste. **Objetivo:** Avaliar retrospectivamente as imagens de Ressonância Magnética de pacientes com adenomas pobres em gordura e lesões malignas da adrenal determinando a utilidade da razão de sinal em T2 para caracterização de adenomas. **Materiais Métodos:** Estudo retrospectivo dos exames de pacientes diagnosticados com adenomas e lesões malignas na adrenal que realizaram Ressonância Magnética entre julho de 2016 e dezembro de 2018, tendo sido incluídos, após as exclusões, 78 lesões para análise, sendo 65 do grupo adenomas e 13 do grupo de lesões malignas. As imagens foram analisadas por dois médicos radiologistas, para avaliação da acuidade diagnóstica do Índice de Intensidade de Sinal (IIS), a homogeneidade das lesões, a razão de sinal em T2 (lesão / músculo paravertebral) e também a reprodutibilidade dos achados da Ressonância. **Resultados:** As lesões malignas foram maiores do que os adenomas, média de 63,4 $\pm$ 39,2 mm (variação 23,0 a 143,0 mm) x 17,6 $\pm$ 6,4 mm (variação 8,0 a 36,0 mm); $p < 0,0001$. O índice de intensidade de sinal nas sequências com desvio químico para lesões malignas (0,09 $\pm$ 0,16; faixa, 0,11 a 0,50) diferiu significativamente daqueles para os adenomas, 0,573 $\pm$ 0,27 (variação, -0,02 a 0,91) ($p < 0,0001$). Aproximadamente 10,8% das lesões malignas exibiu IIS na faixa de adenoma ($> 16,5\%$). As lesões adrenais malignas tiveram maior razão de sinal em T2 do que os adenomas, 5,6 $\pm$ 3,00 (2,37 a 13,25) x 3,25 $\pm$ 1,47 (intervalo, 0,65 a 8,41) ($p < 0,0001$). As lesões malignas foram mais heterogêneas do que os adenomas com acurácia diagnóstica de até 91,2%, sensibilidade e especificidade de até 89,5% e 100% respectivamente. As acurácias diagnósticas foram de até 88,5% (IC de 95%, 79,2-94,6%) para o índice de intensidade de sinal e de 53,8 % (IC de 95%, 42,2-65,2%) para a razão de sinal em T2 com um valor preditivo positivo de 100% para esse último. O modelo combinado de IIS + homogeneidade de sinal em T2 melhorou a acuidade diagnóstica (97,4%). **Conclusão:** A homogeneidade de sinal em T2 pode melhorar a acuidade diagnóstica da RM para caracterização dos adenomas adrenais, especialmente aqueles pobres em gordura, melhorando a diferenciação com lesões malignas usando análise combinada, quantitativa e qualitativa (subjetiva).

Palavras-chave: Adenoma pobre em gordura; Não adenoma; Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Ferreira, LP. **Additional value of the signal ratio in T2 for characterization of lipid-poor adenomas by Magnetic Resonance.** 40 pages. 4 il. Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, 2021.

Introduction: Adenomas are the commonest tumors originating in the adrenal cortical tissue. These lesions are detected by chance in up to 7% of the patients undergoing the examination of images taken for other clinical reasons. The adenomas frequently contain abundant intracytoplasmic tissue lipids and thus approximately 70% of adrenal adenomas are rich in fat, rapidly diagnosed by a computerized tomography (TC) without a contrast as the greater part of these lesions contain a tendency equal or less than 10 Hounsfield Units (UH). However, approximately 30% of the adrenal adenomas are lipid-poor and cannot be distinguished from malignant lesions when only using a TC without a contrast. **Objective:** Evaluate retrospectively the images of Magnetic Resonance of patients with lipid-poor adenomas and malignant adenoma lesions determining the usefulness of reason of the T2 signal in characterizing adenomas. **Material Methods:** A retrospective study of the examinations of patients diagnosed with adenomas and malignant adenoma lesions who underwent Magnetic Resonance radiology between July 2016 and December 2018 having been included, after exclusions, with 78 lesions to be analysed. The images were analysed by two radiologists to evaluate the diagnostic acuity of the Index of Intensity of Signals (IIS), a homogeneity of the lesions, the reason for the T2 signal (lesion or paravertebral muscle) and the reproductivity of the findings of the Magnetic Resonance. **Results:** The malignant lesions were greater than the adenomas, size range $63,4 \pm 39,2\text{mm}$ (range, 23,0 to 143,0 mm) x $17,6 \pm 6,4\text{mm}$ (range, 8,0 to 36,0mm) $p < 0,0001$. The index of the intensity of the signal in the sequences with a chemical-shift diversion for malignant lesions ($0,09 \pm 0,16$, ranging from 0,11 to 0,50) differed significantly from the adenomas, $0,573 \pm 0,27$ (range – 0,02 to 0,91) ($p < 0,0001$). Approximately 10,8% of the malignant lesions had a higher signal ratio in T2 than the adenomas, $5,5 + 3,00$ (range, 2,37 to 13,25) x $3,25 \pm 1,47$ (range, 0,65 to 8,41) ($p < 0,0001$). The malignant lesions showed more heterogeneous than the adenomas with an accurate diagnosis of up to 91,2%, sensibility and specificity up to 89,5% and 100% respectively. The diagnostic accuracy was up to 88,5% (IC of 95%, 79,2-94,6%) for the index of intensity of the signal and of 53,8% (IC of 95%, 42,2-65,2%) for a signal ratio in T2 with a positive predictive of 100% for this last one. The combined model of IIS + homogeneity of the signal in T2 improved the diagnosis accuracy (97,4%). **Conclusion:** The homogeneity of the signal in T2 could improve the diagnostic acuity of Magnetic Resonance by characterizing the adrenal adenomas, especially those with lipid-poor, improving the differencing of malignant lesions using a combined, quantitative and qualitative analysis (subjective).

Key words: Lipid-Poor adrenal adenoma, Non adenoma, Magnetic Resonance.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADC	Coeficiente de difusão aparente
APG	Adenoma pobre em gordura
APW	Washout absoluto
CCIFM	Centro de Ciências das Imagens e Física Médica
CEP	Comitê de ética e pesquisa.
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IC	Intervalo de Confiança
IS	Intensidade de sinal
IIS	Índice de Intensidade de Sinal
PACS	Picture and Archiving Communication System
REA	Relação espleno-adrenal
RM	Ressonância Magnética
ROI	Region of Interest
RPW	Washout relativo
SC	Sem contraste
TC	Tomografia computadorizada
UH	Unidades Hounsfield
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1. IMAGENS DE RM DE UMA MULHER DE 57 ANOS NAS SEQUÊNCIAS PONDERADAS EM T2 (A), DESVIO QUÍMICO (B - FORA DE FASE / C - EM FASE) E ADC (D). EVIDENCIA-SE NÓDULO HOMOGÊNEO NA ADRENAL ESQUERDA QUE MEDE 1,2 CM. AS IMAGENS DEMONSTRAM AS MENSURAÇÕES DA INTENSIDADE DE SINAL DA LESÃO NAS SEQUÊNCIAS EM T2, COM DESVIO QUÍMICO, ADC BEM COMO NO MÚSCULO NA PONDERAÇÃO T2. 21
- FIGURA 2. IMAGENS DE RM NAS SEQUÊNCIAS PONDERADAS EM T2 (A), DESVIO QUÍMICO (B - FORA DE FASE / C - EM FASE) E ADC (D) DE UMA MULHER DE 72 ANOS. AS IMAGENS EXIBEM NÓDULO MINIMAMENTE HETEROGÊNEO NA ADRENAL DIREITA QUE MEDE 2,2 CM E DEMONSTRAM AS MENSURAÇÕES DA INTENSIDADE DE SINAL DA LESÃO NAS SEQUÊNCIAS EM T2, COM DESVIO QUÍMICO E ADC BEM COMO NO MÚSCULO NA PONDERAÇÃO T2. 21
- FIGURA 3. O IIS FOI CALCULADO DE ACORDO COM A FÓRMULA: $[(IS \text{ EM FASE} - IS \text{ FORA DE FASE}) / IS \text{ EM FASE}] * 100\%$ 22
- FIGURA 4. RAZÃO DE SINAL T2, DEFINIDA COMO O SINAL DA LESÃO ADRENAL SOBRE O SINAL DO MÚSCULO PARAVERTEBRAL, NAS IMAGENS AXIAIS PONDERADA EM T2. 22

LISTA DE TABELAS

<u>TABELA 1. PARÂMETROS DAS SEQUÊNCIAS DE PULSO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA</u>	20
<u>TABELA 2. DADOS DEMOGRÁFICOS</u>	24
<u>TABELA 3. COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS DE TAMANHO ENTRE OBSERVADORES</u>	25
<u>TABELA 4. PARÂMETROS QUALITATIVOS À RM</u>	25
<u>TABELA 5. CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR</u>	26
<u>TABELA 6. PARÂMETROS QUANTITATIVOS À RM</u>	27
<u>TABELA 7. COMPARAÇÃO DOS PARÂMETROS QUANTITATIVOS ENTRE OBSERVADORES</u>	28
<u>TABELA 8. ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DOS DIVERSOS PARÂMETROS</u>	28
<u>TABELA 9. ÍNDICE DE INTENSIDADE DE SINAL-OBSERVADOR 1</u>	29
<u>TABELA 10. ÍNDICE DE INTENSIDADE DE SINAL-OBSERVADOR 2</u>	29
<u>TABELA 11. ACURÁCIA HOMOGENEIDADE-OBSERVADOR 1</u>	29
<u>TABELA 12. ACURÁCIA HOMOGENEIDADE-OBSERVADOR 2</u>	30
<u>TABELA 13. ACURÁCIA RAZÃO DE SINAL T2-OBSERVADOR 1</u>	30
<u>TABELA 14. ACURÁCIA RAZÃO DE SINAL T2-OBSERVADOR 2</u>	30
<u>TABELA 15. ACURÁCIA IIS + HOMOGENEIDADE - OBSERVADOR 1 E 2 (FORAM IGUAIS)</u>	31

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	16
2.1. PRINCIPAL	16
2.2. SECUNDÁRIOS	16
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	17
3.1. TIPO DE ESTUDO	17
3.2. LOCAL DO ESTUDO.....	17
3.3. COMITÊ DE ÉTICA	17
3.4. COLETA DE DADOS	18
3.5. SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	18
3.6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	18
3.6.1. Critérios de inclusão.....	18
3.6.2. Critérios de exclusão:.....	18
3.7. DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS	19
3.8. ANÁLISE DAS IMAGENS:.....	19
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSSÃO.....	35
7. CONCLUSÃO.....	38
8. REFERÊNCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

Os adenomas são os tumores mais comuns originados do tecido cortical adrenal, sendo detectados acidentalmente em até 7% dos pacientes submetidos a estudos de imagem realizados por outras razões clínicas (1). Os adenomas não funcionantes constituem a maior parte das massas adrenais descobertas incidentalmente, embora a glândula suprarrenal também seja sede comum de metástases e, menos frequentemente, de tumores primários, incluindo o mielolipoma, o feocromocitoma e o carcinoma adrenocortical (2,22).

A caracterização de uma lesão adrenal é essencial para o manejo adequado do paciente e se apoia fundamentalmente no comportamento funcionante ou não funcionante da lesão, além de sua natureza benigna ou maligna (2,23). Lesões adrenais funcionantes podem ser sintomáticas e conferir quadros clínicos e laboratoriais típicos, como ocorre em muitos adenomas corticais e feocromocitomas, facilitando a sua identificação (2,23). Já a avaliação das lesões adrenais não funcionantes constitui um maior desafio diagnóstico, destaca-se que lesões extensas podem por vezes causar sintomas, em contrapartida lesões de dimensões menores são geralmente identificadas de forma incidental, ocasionalmente em exames de estadiamento em pacientes oncológicos. Em ambas as situações a caracterização das lesões se apoia fortemente nas técnicas de diagnóstico por imagem (2,24,25).

A característica mais simples de se observar nos exames de imagem para definir a natureza de massas adrenais é a estabilidade, a ausência de crescimento determinada pela simples análise de exames anteriores constitui uma particularidade consistente com a benignidade (2,23,24,26,27). A natureza das lesões adrenais também está relacionada às suas dimensões, com diâmetros menores que quatro centímetros favorecendo benignidade e diâmetros superiores a essa medida aumentando o risco de malignidade (2,3,15,16,17,18).

As técnicas de TC e RM também podem fazer o diagnóstico específico de adenoma, uma vez que aproximadamente 70% dos adenomas contêm lipídios intracitoplasmáticos abundantes sendo, portanto, ricos em gordura e prontamente diagnosticados na Tomografia Computadorizada (TC) sem contraste (2) pelo fato dessas lesões possuírem atenuação igual ou inferior a 10 Unidades Hounsfield (UH). No entanto, aproximadamente 30% dos adenomas adrenais são pobres em gordura e se tornam indistintos das demais lesões usando apenas a

atenuação na TC sem contraste como critério. Nessas circunstâncias recursos adicionais são necessários para contribuir na diferenciação de uma lesão adrenal benigna de uma maligna, especialmente em pacientes oncológicos, uma vez que a adequada categorização da lesão possui impacto direto na conduta clínica influenciando o prognóstico do paciente.

A TC pode ainda caracterizar lesões adrenais mediante a realização de medidas de atenuação em diferentes intervalos de tempo após a administração de contraste iodado intravenoso. Após a administração do contraste, os adenomas tendem a apresentar perda do realce (*washout*) mais rapidamente do que as lesões não adenomatosas (29-31), a forma de demonstrar isso matematicamente é através do cálculo do percentual relativo de *washout* (RPW) ou do percentual absoluto de *washout* (APW). O RPW representa a taxa de redução da atenuação observada na fase tardia em relação à aquisição feita na fase portal ($\text{Portal HU} - \text{Tardia HU} / \text{Portal HU} \times 100\%$). Utilizando-se o valor da atenuação na fase sem contraste (SC) podemos obter também o APW ($[\text{Portal HU} - \text{Tardia HU} / \text{Portal HU} - \text{SC HU}] \times 100\%$). Muitos estudos têm corroborado em demonstrar que os cálculos, tanto do RPW como do APW, permitem a caracterização das lesões adrenais com elevada precisão e estas medidas são rotineiramente utilizadas na prática clínica (25,26,31).

Se o APW for $> 60\%$ ou $\text{RPW} > 40\%$ após 15 minutos da administração intravenosa do meio de contraste, a lesão é sugestiva de adenoma com sensibilidade e especificidade de 88% e 96% no APW e de 83% e 93% no RPW, respectivamente (32).

A RM permite caracterizar adenomas através de seu conteúdo lipídico, não se analisando na RM o padrão de realce (5). Nas imagens de RM ponderadas em T2, os adenomas adrenais são homogêneos e apresentam intensidade de sinal intermediário ou baixo em comparação com músculo esquelético ou o fígado, exceto quando ocorre hemorragia intralesional, como em grandes adenomas, resultando em áreas hiperintensas nas imagens ponderadas em T1 (35). Um componente importante do protocolo de RM adrenal são as sequências com desvio químico, consideradas técnicas mais sensíveis para a documentação da gordura microscópica em adenomas adrenais. Esta modalidade usa as diferentes frequências de processamento de prótons na água e na gordura dentro do mesmo voxel e cria imagens em fase e fora de fase, que permitem detectar gordura intralesional (5). Assim, por uma análise subjetiva ou pelo uso das razões quantitativas de intensidade de sinal, os adenomas adrenais demonstram uma perda da intensidade do sinal em imagens fora de fase. A sensibilidade da RM para adenomas pobres em lipídeos, com atenuação entre 10–20 UH, é próxima de 100%, enquanto para adenomas pobres em lipídios que possuem atenuação maior que 30 UH, a sensibilidade é significativamente menor, variando de 13 a 75% (34,36). A perda de intensidade do sinal pode ser quantificada por

meio dos parâmetros como a relação de sinal lesão-baço (ASR) e o índice de intensidade do sinal (IIS). Um ASR <70% é altamente específico para adenoma e tem sensibilidade de 78%; para o uso de IIS, uma perda de intensidade de sinal maior que 16,5% permitiu identificar adenomas em 100% dos casos (37). Vale ressaltar que IIS é mais preciso do que ASR para caracterização de adenomas (53,54).

Em relação ao papel da TC de dupla energia, um estudo relatou que essa modalidade de imagem permite uma caracterização específica, mas pouco sensível, de adenomas em relação a lesões metastáticas. Foram realizadas sequências com 140 e 80 kVp em aparelhos de dupla energia, a queda da atenuação das lesões na sequência de 80 kVp demonstrou ser um sinal altamente específico (100%) para identificação de adenomas, enquanto o aumento da atenuação foi observado em todas as lesões metastáticas e também em alguns adenomas, reduzindo a sensibilidade para 50%. O uso dessa estratégia, portanto, pode ser útil para diferenciar alguns adenomas pobres em gordura de lesões metastáticas quando há uma queda da atenuação na sequência de 80 kVp (39).

Outros dados publicados referem a caracterização de nódulos por análise de histograma. Este método também se aproveita do maior conteúdo de gordura intracitoplasmática dos adenomas, considerando-se um valor de corte de no mínimo 10% de pixels negativos é possível identificar com alta precisão muitos nódulos adrenais benignos, mesmo quando o valor médio de atenuação é superior a 10 HU na TC sem contraste, além disso, o limite de pelo menos 10% pixels negativos, parece garantir alta especificidade (40).

A Medicina Nuclear também pode ser aplicada na caracterização das lesões adrenais. Na prática atual o fluorodesoxiglicose (FDG) tem sido o radiofármaco mais validado na definição de malignidade nos exames de PET/CT, em geral os nódulos malignos, diferentemente dos nódulos benignos, costumam apresentar aumento significativo da captação de FDG, essa técnica atinge valores de sensibilidade e especificidade acima de 90% na diferenciação entre lesões benignas e malignas (2,28). É preciso ressaltar que o exame de PET/CT é menos acurado para as lesões menores que um centímetro, porque podem não apresentar captação significativa do radiofármaco (2,28).

É importante salientar que os nódulos adrenais homogêneos e pequenos (menores que 4 cm) descritos incidentalmente em pacientes sem história de neoplasia são majoritariamente relacionados a adenomas adrenais benignos (2,3,15-18), o risco de malignidade aumenta substancialmente em pacientes oncológicos (10). Por essa razão, nódulos adrenais descobertos incidentalmente em pacientes com antecedentes de câncer requerem uma melhor caracterização para se estabelecer um diagnóstico preciso.

No entanto, estima-se que mesmo no meio de tantas estratégias distintas alguns adenomas adrenais pobres em gordura permanecerão indeterminados na RM (12-14). A real taxa de adenomas pobres em gordura na RM é desconhecida, mas se espera que seja inferior ao valor de 30% já citado, uma vez que uma proporção desses adenomas poderá mostrar gordura microscópica na RM.

É preciso ressaltar que estudos anteriores demonstraram que os adenomas tendem a ter intensidade de sinal em T2 menor em comparação com as metástases, feocromocitoma e carcinoma adrenal cortical (5,19,20) e também são mais homogêneos (21).

Neste contexto o desenho deste estudo foi proposto com o objetivo de avaliar a capacidade de algumas técnicas de imagem, isoladamente ou combinadas, em diferenciar adenomas pobres em gordura de lesões malignas, sejam primárias ou metastáticas. As técnicas selecionadas foram a razão de sinal T2 na RM, a avaliação subjetiva da homogeneidade, a mensuração das lesões e o índice de intensidade de sinal.

2. OBJETIVOS

2.1. Principal

Avaliar a utilidade das características de sinal na ponderação em T2 da RM (homogeneidade e intensidade) como critério diagnóstico para adenomas de adrenal, isoladamente e associadas a outros parâmetros qualitativos e quantitativos da RM na diferenciação com lesões malignas, metástases e carcinoma adrenocortical.

2.2. Secundários

Comparar a reprodutibilidade da análise subjetiva da homogeneidade em T2 e da avaliação da intensidade de sinal na sequência de desvio químico, na RM.

Avaliar a acuidade diagnóstica das imagens por difusão na diferenciação entre lesões benignas e malignas, na adrenal.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, do tipo coorte, 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

Este projeto segue a resolução CNS 466/12 e foi encaminhado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), com CAAE: 41400620.3.0000.5440. Também foi encaminhado ao CEP, documento em anexo, solicitando a dispensa da necessidade do termo de consentimento, visto que se trata de estudo retrospectivo e o presente trabalho não alterará, de forma alguma, o manejo clínico do paciente. Os dados foram obtidos através de exames prévios realizados pelos pacientes, ressaltando-se que foram tomadas medidas para que se preserve o anonimato absoluto das informações.

3.4. Coleta de dados

As imagens de Ressonância Magnética foram obtidas a partir do PACS (*Picture and Archiving Communication System*) do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM), onde estão armazenadas.

3.5. Seleção dos pacientes

Inicialmente, realizamos uma busca retrospectiva consecutiva em nosso banco de dados PACS para os termos “adenoma pobre em gordura”, “nódulo adrenal pobre em lipídio”, “adenoma adrenal”, “adenomas adrenais”, “nódulo adrenal” e “metástases adrenal” sob o filtro de pesquisa “RM”, sendo identificados 102 pacientes com imagens de RM anterior no serviço HCFMRP-USP, entre os anos de 2016 a 2019.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram eliminados 25 pacientes, devido imagens inadequadas, dificuldade de detecções das lesões ou mesmo pacientes com lesões características de mielolipoma ou critérios clínicos/laboratoriais de feocromocitoma.

3.6. Critérios de inclusão e exclusão

3.6.1. Critérios de inclusão

Pacientes com achados de imagem de RM de adenomas.

Pacientes com achados de imagem de RM de lesões malignas da adrenal como metástases e carcinoma adrenocortical.

3.6.2. Critérios de exclusão:

Pacientes com imagem de Ressonância Magnética, porém sem imagens de boa qualidade nas sequências de desvio químico (n=1).

Pacientes com mielolipoma e/ou cisto na adrenal devido a sua característica típica de imagem (n=3).

Pacientes com diagnóstico de feocromocitoma por conferirem quadros clínicos e laboratoriais típicos (n=1).

Pacientes com difícil caracterização de lesões adrenais devido as pequenas dimensões (n=12).

Pacientes sem comprovação diagnóstica (n=8).

3.7. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Os parâmetros demográficos foram coletados por um radiologista usando o Sistema de Informação Hospitalar (HIS) da instituição sendo analisadas as seguintes informações: idade e sexo dos pacientes, período de seguimento e diagnóstico final.

Aceitou-se como padrão de referência e comprovação diagnóstica os seguintes critérios:

a) Para adenomas:

- 1) Comprovação histológica (n=2);
- 2) Seguimento de pelo menos 1 ano, com estabilidade do achado, para lesões menores que 4,0 cm (n=62).

b) Para lesões malignas

- 1) Comprovação histológica (n=6);
- 2) Surgimento de nova lesão na adrenal em pacientes com neoplasia maligna primária extra-adrenal, em seguimento e/ou com captação positiva em PET-TC (n=7).

3.8. Análise das imagens:

Os exames de Ressonância Magnética foram realizados em aparelho Achieva 1,5 Tesla, de 16 canais (Philips, Best, Holanda) com bobina de corpo de 8 canais.

Os protocolos adotados incluíam sequências nas ponderações T2, T1 *chemical shift* (em fase, fora de fase) e a técnica de difusão.

Tabela 1. Parâmetros das sequências de pulso da Ressonância Magnética

Sequência	Técnica	TR/TE (ms)	Flip ⁰ (graus)	Espessura de corte (mm)	FOV (mm)	Matriz	Tempo de aquisição
T2WI	SE EPI	1175/160	90	7	270 x 270	260 x 260	35
CS Out-of-Phase	GRE	4/1244	80	7	270 x 270	320 x 320	35
CS In-Phase	GRE	4068/246	80	7	270 x 270	320 x 320	35
DWI	SE EPI	4136/71,71	90	5	250x250	160 x 160	1:30

Legendas: DWI = *diffusion-weighted imaging*; Flip⁰ = *flip angle*; FOV = *field of view*; GRE = *Gradiente eco*; SE EPI = *spin-echo echo-planar imaging*; T2WI = *T2-weighted imaging*; T1-CS = *Chemical Shift imaging (In / Out-of-Phase)*; TE = *echo time*; TR = *repetition time*.

Para análise das imagens utilizou-se o software visualizador Horos, versão 1.1.7, sendo analisados e coletados os seguintes dados: (1) sexo, (2) idade, (3) lado da lesão na adrenal (direita ou esquerda), (4) tamanho em milímetros, (5) sinal em fase, (6) sinal fora de fase, (7) sinal T2, (8) sinal do músculo na ponderação T2, (9) caracterização da homogeneidade - Categoria 1: homogênea; Categoria 2: minimamente heterogênea e Categoria 3: heterogênea e por fim, (10) coeficiente ADC. Pormenorizado nas figuras 1 e 2.

Os parâmetros das imagens da RM foram coletados e avaliados por dois médicos com especialização em radiologia e diagnóstico por imagem, com 6 e 4 anos de experiência em imagem do abdome, denominados observador 1 e 2 respectivamente, independentes e sem conhecimento dos diagnósticos e das informações clínicas.

Nas imagens ponderadas em T2, um ROI foi colocado no corte com maior eixo axial da lesão, abrangendo pelo menos dois terços da lesão e um ROI colocado no músculo paravertebral ipsilateral com intuito de caracterização da razão de sinal T2. Para as imagens de desvio químico e para medida do coeficiente aparente de difusão (ADC), um ROI foi colocado no corte com maior eixo axial da lesão, similar a análise em T2, evitando-se as bordas a fim de não incluir áreas de artefatos.

Figura 1. Imagens de RM de uma mulher de 57 anos nas sequências ponderadas em T2 (a), desvio químico (b - fora de fase / c - em fase) e ADC (d). Evidencia-se nódulo homogêneo na adrenal esquerda que mede 1,2 cm. As imagens demonstram as mensurações da intensidade de sinal da lesão nas sequências em T2, com desvio químico, ADC bem como no músculo na ponderação T2.

Figura 2. Imagens de RM nas sequências ponderadas em T2 (a), desvio químico (b - fora de fase / c - em fase) e ADC (d) de uma mulher de 72 anos. As imagens exibem nódulo minimamente heterogêneo na adrenal direita que mede 2,2 cm e demonstram as mensurações da intensidade de sinal da lesão nas sequências em T2, com desvio químico e ADC bem como no músculo na ponderação T2.

Figura 3. O IIS foi calculado de acordo com a fórmula:

$$[(\text{IS em fase} - \text{IS fora de fase}) / \text{IS em fase}] * 100\%$$

Figura 4. Razão de sinal T2, definida como o sinal da lesão adrenal sobre o sinal do músculo paravertebral, nas imagens axiais ponderada em T2.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

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

Todas as análises foram realizadas usando o Stata versão 15.1 (College Station, TX). O valor de significância estatística foi definido como menor que 0,05.

As descrições das variáveis categóricas foram realizadas pelas demonstrações das proporções e respectivos intervalos de confiança.

A concordância interobservador foi calculada pelo método descrito por Cohen e os respectivos valores para sua interpretação, são: kappa entre 0,0 – 0,20, concordância fraca; entre 0,21 – 0,40, razoável; entre 0,41 – 0,60, moderada; entre 0,61 e 0,80, ótima e entre 0,81 – 1,0 concordância quase perfeita.

Para avaliação da acurácia diagnóstica, utilizou-se os seguintes parâmetros: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), acurácia global, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

5. RESULTADOS

Foram avaliadas as imagens de Ressonância Magnética de 77 pacientes, com 78 lesões, sendo 65 do grupo de adenomas e 13 do grupo de lesões malignas. Os dados demográficos e o tamanho das lesões foram resumidos e listados nas Tabelas 2 e 3.

A média da idade dos pacientes do grupo dos adenomas foi de 59,4 anos (variando de 02 a 89 anos), sendo 34 mulheres e 31 homens, 25 lesões na adrenal à direita e 40 à esquerda. Já os pacientes com lesões malignas apresentaram média de idade de 59,5 anos (variando de 04 a 79 anos) sendo 8 mulheres e 5 homens, 4 lesões à direita e 9 à esquerda.

O tamanho médio das lesões malignas foi significativamente maior do que dos adenomas, sendo a média do tamanho dos adenomas de 16,2 mm (variando de 8,0 a 33,0 mm) para o observador 1 e de 19,1 mm (variando de 9,0 a 36,0 mm) para observador 2 e a média de tamanho das lesões malignas foi 62,3 mm (variando de 23,0 a 141,0 mm) para o observador 1 e de 64,6 mm (variando de 25,0 a 143,0 mm) para o observador 2.

Tabela 2. Dados demográficos

	Adenoma	Maligno	p
Idade	Média 59,4 +/- 15,5 anos 02 a 89 anos	Média 59,5 +/-29,4 anos 04 a 79 anos	0,98
Gênero	Mulheres 34/65 (52,3%) Homens 31/65 (47,7%)	Mulheres 8/13 (61,5%) Homens 5/13 (38,5%)	0,57
Lado	Direita 25 (38,5%) Esquerda 40 (61,5%)	Direita 4 (30,8%) Esquerda 9 (69,2%)	0,60
Tamanho Obs1 (mm)	16,2 +/- 6,4 mm 8,0 a 33,0 mm	62,3 +/- 36,9 23,0 a 141,0mm	< 0,0001
Tamanho Obs2 (mm)	19,1 +/- 6,5 mm 9,0 a 36,0 mm	64,6 +/- 41,6 25,0 a 143,0 mm	< 0,0001

Tabela 3. Comparação das medidas de tamanho entre observadores

	Obs 1	Obs 2	p
Adenomas	16,2 +/- 6,4 mm 8,0 a 33,0 mm	19,1 +/- 6,5 mm 9,0 a 36,0 mm	0,01
Malignos	62,3 +/- 36,9 23,0 a 141,0mm	64,6 +/- 41,6 25,0 a 143,0 mm	0,88

Em relação aos parâmetros qualitativos, subjetivos à RM, das 65 lesões do grupo de adenomas, 56 foram apontadas como homogêneas para o observador 1 e 60 para o observador 2, já 8 lesões foram julgadas como discretamente heterogêneas para observador 1 e apenas 4 pelo observador 2 e apenas uma lesão foi considerada heterogênea para ambos os observadores. Das 13 lesões malignas nenhuma foi julgada homogênea, 2 lesões foram discretamente heterogêneas e 11 heterogêneas, proporção idêntica para os dois observadores.

Tabela 4. Parâmetros qualitativos à RM

	Adenomas	Malignos
Homogeneidade Obs 1	Homogêneo 56 (86,1%) Disc. Heterogêneo 8(12,3%) Heterogêneo 1(1,6%)	Homogêneo 0 Disc. Heterogêneo 2(15,4%) Heterogêneo 11(84,6%)
Homogeneidade Obs 2	Homogêneo 60 (92,3%) Disc. Heterogêneo 4 (6,1%) Heterogêneo 1 (1,6%)	Homogêneo 0 Disc. Heterogêneo 2(15,4%) Heterogêneo 11(84,6%)

Em relação a concordância interobservador, na caracterização dos achados da intensidade de sinal em fase e fora de fase, após utilização do teste de kappa, obtivemos um coeficiente de concordância de 0,84, considerado como concordância quase perfeita (tabela 5).

Tabela 5. Concordância Interobservador

Sinal 1	Sinal 2			Total
	1	2	3	
1	55	1	0	56
2	5	4	1	10
3	0	1	11	12
Total	60	6	12	78

Concordância	Concordância Esperada	Kappa	Erro Padrão	Z	Prob>Z
94.87%	67.85%	0.8405	0.0990	8.49	0.0000

Os resultados da análise quantitativa das imagens estão resumidos nas Tabelas 6, 7 e 8.

Os índices de intensidade de sinal foram mais altos para os adenomas em comparação com as lesões malignas. O valor médio dos adenomas para observador 1 foi de 0,547 (IC95%, 0,06 a 0,91) e para o observador 2 foi de 0,60 (IC95%, 0,02 a 0,91) já para as lesões malignas foram de 0,09 (IC95%, 0,11 a 0,55) e 0,09 (IC95%, 0,08 a 0,50) respectivamente para observador 1 e 2; ($p < 0,0001$).

A razão sinal em T2, definida como o sinal da lesão adrenal sobre o sinal do músculo paravertebral nas imagens axiais ponderada em T2, apresentaram uma proporção de intensidade maior nas metástases do que nos adenomas com os valores dos adenomas de 2,90 (IC95%, 0,65 a 6,39) para observador 1 e 3,63 (IC95%, 1,0 a 8,41) para o observador 2 e para as lesões malignas os valores foram de 5,48 (IC95%, 2,37 a 13,25) e 5,77 (IC95%, 3,05 a 11,9) para os observadores 1 e 2, respectivamente.

Em relação às imagens ponderadas por difusão, os valores de ADC para os adenomas foram menores que aqueles encontrados nas lesões malignas, para ambos os observadores, porém esta diferença foi estatisticamente significativa apenas para o observador 1 (p de 0,02 para observador 1 e de 0,45 para o observador 2).

Ao se comparar os parâmetros quantitativos da RM obtidos pelos dois observadores (Tabela 6), não se observou diferença estatisticamente significativa, exceto para a razão de sinal T2 para os adenomas, sendo maiores os valores obtidos pelo observador 2 ($p=0,005$).

Os valores da acurácia diagnóstica para os vários parâmetros estão mostrados na Tabela 7. Para a caracterização das lesões adrenais usando a relação do índice de intensidade de sinal (IIS), a acurácia foi de 85,9% (IC de 95%, 76,2-92,7%) para o observador 1 e 88,5 % para o observador 2 (IC de 95%, 79,2-94,6%) com uma sensibilidade de até 89,2% e especificidade de até 84,6%.

A avaliação isolada da homogeneidade das lesões demonstrou uma acurácia de 88,5 % para o observador 1 e 93,6% para o observador 2, com uma sensibilidade de 86,1% e 92,3%, respectivamente e uma especificidade de 100%, para ambos.

A avaliação da razão de sinal T2 para detecção das lesões adrenais revelou uma acurácia diagnóstica de 48,7% para observador 1 e de 53,8% observador 2, com sensibilidade de 38,4 % e 44,6 % respectivamente e uma especificidade de 100%, para ambos.

Quando combinamos o IIS com a avaliação subjetiva da homogeneidade, a acurácia diagnóstica foi de 97,4 % (IC de 95%,91,0-99,7%) para os dois observadores, uma sensibilidade de 96,9% e uma especificidade de 100%, o que foi significativamente maior do que qualquer uma das variáveis isoladamente. Assume-se que para esse critério as lesões discretamente heterogêneas correlacionado a um índice de intensidade de sinal maior que 16,5 % são lesões benignas.

Tabela 6. Parâmetros quantitativos à RM

	Adenoma	Maligno	p
IIS Obs1	0,547 +/- 0,28 -0,06 a 0,91	0,09 +/- 0,16 -0,11 a 0,55	< 0,0001
IIS Obs2	0,60 +/- 0,26 -0,02 a 0,91	0,09 +/- 0,15 -0,08 a 0,50	< 0,0001
Razão Sinal T2 Obs1	2,90 +/- 1,34 0,65 a 6,39	5,48+/-2,98 2,37 a 13,25	< 0,0001
Razão Sinal T2 Obs2	3,63+/-1,60 1,0 a 8,41	5,77 +/- 3,03 3,05 a 11,9	0,0004
ADC Obs 1 ($\times 10^{-3}$ mm/s ²)	1,017 +/- 0,214 0,560 a 1,634	1,281 +/- 0,457 0,706 a 2,023	0,02

Tabela 7. Comparação dos parâmetros quantitativos entre observadores

	Obs 1	Obs 2	p
IIS adenomas	0,547 +/- 0,28 -0,06 a 0,91	0,60 +/- 0,26 -0,02 a 0,91	0,26
IIS malignos	0,09 +/- 0,16 -0,11 a 0,55	0,09 +/- 0,15 -0,08 a 0,50	1,0
Razão T2 adenomas	2,90 +/- 1,34 0,65 a 6,39	3,63 +/- 1,60 1,0 a 8,41	0,005
Razão T2 malignos	5,48 +/- 2,98 2,37 a 13,25	5,77 +/- 3,03 3,05 a 11,9	0,80
ADC adenomas	1,017 +/- 0,214	1,069 +/- 0,205	0,16
ADC malignos	1,281 +/- 0,457	1,118 +/- 0,264	0,27

Tabela 8. Acurácia diagnóstica dos diversos parâmetros

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acuidade
IIS 1 (>16,5%)	87,7% (77,2-94,5%)	76,9% (46,2-94,9%)	95% (87,5-98,1%)	55,5% (38,0-71,8%)	85,9% (76,2-92,7%)
IIS 2 (16,5%)	89,2% (79,1-95,5%)	84,6% (54,5-98,1%)	96,7% (88,9-99,0%)	61,1% (42,9-76,6%)	88,5% (79,2-94,6%)
Homogeneidade Obs1*	86,1% (75,3-93,4%)	100% (75,3-100%)	100%	51,9% (44,0-72,6%)	88,5% (79,2-94,6%)
Homogeneidade Obs2*	92,3% (82,9-97,5%)	100% (75,3-100%)	100%	72,2% (52,8-85,8%)	93,6% (85,7-97,9%)
Razão Sinal OBS1 (<2,3)	38,4% (26,6-51,3%)	100% (75,3-100,0%)	100%	24,5% (21,1-28,3%)	48,7% (37,2-60,3%)
Razão Sinal OBS2 (<3,0)	44,6% (33,3-57,4%)	100% (75,3-100,0%)	100%	26,5% (22,5-31,0%)	53,8% (42,2-65,2%)
II2+Homogeneidade** OBS1	96,9% (89,3-99,6%)	100% (75,3-100%)	100%	86,7% (62,4-96,2%)	97,4% (91,0-99,7%)
II2+Homogeneidade** OBS2	96,9% (89,3-99,6%)	100% (75,3-100%)	100%	86,7% (62,4-96,2%)	97,4% (91,0-99,7%)

Número entre parênteses – intervalo de confiança 95%

* Assume-se discretamente heterogêneo como maligno

** Discretamente heterogêneo + IIS >16,5% = benigno

Os outros critérios combinados utilizados estão detalhados abaixo. Destaca-se que consideramos categoria 1 as lesões homogêneas, categoria 2 as lesões minimamente heterogêneas e categoria 3 as heterogêneas:

a) Critérios para consideração de lesão benigna:

- 1) Todos IIS > 16,5% (exceto categoria 3).
- 2) IIS < 16,5% + categorias 1 (adenomas pobres em lipídio).

b) Critérios para consideração de lesão maligna:

- 1) Todas as categorias 3.
- 2) IIS < 16,5% + categorias 2.

Tabela 9. Índice de Intensidade de Sinal-Observador 1

	IIS		Estatística	Valores	IC 95%
	>16,5%	<16,5%			
Adenoma (histologia)	57	8	Sensibilidade	87,69%	77,18% a 94,53%
			Especificidade	76,92%	46,19% a 94,96%
			Razões de Chances Positiva	3,80	1,40 a 10,29
			Razões de Chances Negativa	0,16	0,08 a 0,33
Maligno (histologia)	3	10	Prevalência da doença (*)	83,33%	73,19% a 90,82%
			Valor Preditivo Positivo (*)	95,00%	87,52% a 98,09%
			Valor Preditivo Negativo (*)	55,56%	37,97% a 71,85%
			Acurácia (*)	85,90%	76,17% a 92,74%

Tabela 10. Índice de Intensidade de Sinal-Observador 2

	IIS		Estatística	Valores	IC 95%
	>16,5%	<16,5%			
Adenoma (histologia)	58	7	Sensibilidade	89,23%	79,06% a 95,56%
			Especificidade	84,62%	54,55% a 98,08%
			Razões de Chances Positiva	5,80	1,62 a 2,081
Maligno (histologia)	2	11	Razões de Chances Negativa	0,13	0,06 a 0,27
			Prevalência da doença (*)	83,33%	73,19% a 90,82%

Total	60	18	Valor Preditivo Positivo (*)	96,67%	88,99% a 99,05%
			Valor Preditivo Negativo (*)	61,11%	42,92% a 76,66%
			Acurácia (*)	88,46%	79,22% a 94,59%

Tabela 11. Acurácia Homogeneidade-Observador 1

	Categoria 1	Categoria 2 e 3	Total	Estatística	Valores	IC 95%
Adenoma (histologia)	56	9	65	Sensibilidade	86,15%	75,34% a 93,47%
				Especificidade	100,00%	75,29% a 100,00%
Maligno (histologia)	0	13	13	Razões de Chances Negativa	0,14	0,08 a 0,25
				Prevalência da doença (*)	83,33%	73,19% a 90,82%
				Valor Preditivo Positivo (*)	100,00%	
				Valor Preditivo Negativo (*)	59,09%	44,06% a 72,59%
Total	56	22	78	Acurácia (*)	88,46%	79,22% a 94,59%

Tabela 12. Acurácia Homogeneidade-Observador 2

	Categoria 1	Categoria 2 e 3	Total	Estatística	Valores	IC 95%
Adenoma (histologia)	60	0	60	Sensibilidade	92,31%	82,95% a 97,46%
				Especificidade	100,00%	75,29% a 100,00%
Maligno (histologia)	5	13	18	Razões de Chances Negativa	0,08	0,03 a 0,18
				Prevalência da doença (*)	83,33%	73,19% a 90,82%
				Valor Preditivo Positivo (*)	100,00%	
				Valor Preditivo Negativo (*)	72,22%	52,83% a 85,79%
Total	65	13	78	Acurácia (*)	93,59%	85,67 a 97,89%

Tabela 13. Acurácia Razão de sinal T2-Observador 1

	Razão < 2,3	Razão > 2,3	Total	Estatística	Valores	IC 95%
Adenoma (histologia)	25	40	65	Sensibilidade	38,46%	26,65% a 51,36%
				Especificidade	100,00%	75,29% a 100,00%
Maligno (histologia)	0	13	13	Razões de Chances Negativa	0,62	0,51 a 0,75
				Prevalência da doença (*)	83,33%	73,19% a 90,82%
				Valor Preditivo Positivo (*)	100,00%	
Total	25	53	78	Valor Preditivo Negativo (*)	24,53%	21,15% a 28,26%
				Acurácia (*)	48,72%	37,23% a 60,31%

Tabela 14. Acurácia Razão de sinal T2-Observador 2

	Razão < 3,0	Razão > 3,0	Total	Estatística	Valores	IC 95%
Adenoma (histologia)	29	36	65	Sensibilidade	44,62%	32,27% a 57,47%
				Especificidade	100,00%	75,29% a 100,00%
Maligno (histologia)	0	13	13	Razões de Chances Negativa	0,55	0,45 a 0,69
				Prevalência da doença (*)	83,33%	73,19% a 90,82%
				Valor Preditivo Positivo (*)	100,00%	
Total	29	49	78	Valor Preditivo Negativo (*)	26,53%	22,50% a 30,99%
				Acurácia (*)	53,85%	42,18% a 65,21%

Tabela 15. Acurácia IIS + Homogeneidade - Observador 1 e 2 (foram iguais)

	Adenoma *	Malignos**	Total	Estatística	Valores	IC 95%
Adenoma (histologia)	63	2	65	Sensibilidade	96,92%	89,32% a 99,63%
				Especificidade	100,00%	75,29% a 100,00%
Maligno (histologia)	0	13	13	Razões de Chances Negativa	0,03	0,01 a 0,12
				Prevalência da doença (*)	83,33%	73,19% a 90,82%
				Valor Preditivo Positivo (*)	100,00%	
Total	63	15	78	Valor Preditivo Negativo (*)	86,67%	62,42% a 96,22%
				Acurácia (*)	97,44%	91,04% a 99,69%

6. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a capacidade da RM de diferenciar as lesões adrenais entre malignas e adenomas utilizando a homogeneidade, a razão de intensidade de sinal em T2 (avaliada qualitativa e quantitativamente) e o índice de intensidade de sinal como potenciais características de imagem discriminativas.

Nossos resultados indicam que a caracterização dos adenomas de adrenal podem ser melhorados usando uma combinação de análises quantitativas e subjetivas dos achados de RM com excelente acurácia diagnóstica. Destaca-se no nosso trabalho a combinação IIS + análise subjetiva do sinal em T2, estratégia que foi superior a todos os outros critérios diagnósticos, sejam isolados ou em combinações.

As lesões malignas foram significativamente maiores, aumentaram a intensidade de sinal na ponderação em T2 e foram mais heterogêneas em comparação aos adenomas.

Woo et al. (20) pontuaram que os adenomas apresentam redução mais significativa da intensidade de sinal na sequência fora de fase na RM em comparação com as lesões malignas, e os nossos resultados quantitativos também apoiam esses achados. No grupo dos adenomas, apenas oito lesões para o observador 1 e sete lesões para o observador 2 não mostraram uma diminuição de IIS na RM ou atingiram o limite de índice IS de 16,5 %, o que está de acordo com a porcentagem relatada de adenomas pobres em lipídios na literatura (44,45).

Neste estudo, uma pequena proporção das lesões malignas mostrou uma diminuição de intensidade de sinal nas imagens de desvio químico na RM devido a presença de lipídio intracelular, em uma frequência acentuadamente menor em comparação com os adenomas. Isto ocorreu nos casos de lesões malignas metastáticas de carcinoma de células renais e de carcinoma hepatocelular.

No nosso estudo aproximadamente 10,8% das lesões malignas exibiram uma diminuição de intensidade de sinal na faixa de adenoma ($> 16,5\%$). É conhecimento consolidado na literatura que as metástases adrenais de carcinoma renal e carcinoma hepatocelular podem mimetizar adenomas ricos em lipídios na RM, porque essas lesões primárias também podem conter lipídios intracelulares (43,51,52,20,19).

Neste estudo as lesões malignas foram maiores do que os adenomas, o que apoia os resultados de Sasaguri et al. (46) de que o tamanho do nódulo adrenal maior que 4 cm é altamente preditivo de malignidade. Assim, observamos que o uso do tamanho isoladamente para caracterizar os adenomas esteve de acordo com literatura, uma vez que nenhuma lesão benigna foi maior que 3,6 cm. Por outro lado, o uso do tamanho como uma característica discriminativa entre lesões malignas e adenomas pode ser problemático e gerar falsos negativos. Por exemplo, obtivemos 4 casos de lesões malignas (30,8% do total) cujas dimensões foram inferiores a 4 cm.

Avaliamos a IS na ponderação T2 como uma característica discriminante potencial entre lesões malignas e adenomas porque o aumento de sinal na ponderação T2 é um achado de imagem característico das lesões malignas (47,48), uma vez que os adenomas apresentam, tipicamente, um sinal baixo na ponderação T2. A IS na ponderação T2 e a heterogeneidade podem ser muito úteis em casos de carcinoma de células renais e carcinomas hepatocelulares, pois essas metástases, como já relatado, podem mostrar gordura microscópica simulando adenomas ricos em lipídios nas sequências com desvio químico da RM (4,41) e porque ambos os tumores são hipervasculares e podem revelar um padrão de realce semelhante aos adenomas em exames de TC de *washout* (42).

No presente estudo, as lesões malignas expressaram uma razão de sinal na ponderação T2 mais altas do que os adenomas e também diferiram significativamente usando a análise subjetiva de homogeneidade.

Demostrou-se anteriormente que as lesões malignas são mais heterogêneas do que as lesões adrenais benignas (49,50), portanto a heterogeneidade pode ser um recurso valioso para distinguir entre lesões malignas e adenomas. No nosso estudo, todas as lesões malignas foram consideradas minimamente heterogêneas ou, em sua maioria, heterogêneas e apenas um adenoma foi assinalado como heterogêneo, no entanto, consideramos o caso excepcional cuja a imagem de acompanhamento realizada após um intervalo de dois anos não evidenciou nenhuma mudança no tamanho do nódulo, sem tratamento no período e com todos os testes bioquímicos para avaliação hormonal negativos.

As imagens ponderadas por difusão (DWI) tem sido usadas nas avaliações de várias lesões abdominais, geralmente os valores de ADC são mais baixos para lesões malignas do que para lesões benignas porque o aumento da celularidade leva à restrição da difusão das moléculas de água, o que ocorreu em parte no nosso estudo, uma vez que a diferença dos valores entre as lesões foi significativa apenas para o observador 1. Observamos que há uma grande sobreposição

dos valores de ADC entre as lesões, de onde se conclui que o DWI não é útil para diferenciar entre adenomas e não adenomas.

Existem limitações neste estudo de desenho retrospectivo, o que introduz um viés de seleção na população estudada. Nosso tamanho amostral foi relativamente pequeno e, apesar de mostrar fortes níveis de significância ao comparar variáveis entre dois grupos, é necessário a validação em uma coorte maior de pacientes. Terceiro, tivemos um número de comprovação histológica baixa nos dois subgrupos, o que em parte reflete a realidade da prática clínica, uma vez que a maioria dos adenomas, mesmo aqueles pobres em gordura, são apenas seguidos, em concordância com protocolos internacionais. E, em relação as lesões malignas, o surgimento de novas lesões na adrenal em pacientes oncológicos associado a presença de hipermetabolismo nos estudos funcionais, tem sido citado como critérios de lesões secundárias também pela maioria das diretrizes internacionais. O conjunto desses fatores tem se traduzido em um baixo número de biópsias das adrenais na maioria dos serviços especializados e se refletiu dessa forma em nosso estudo.

Em síntese, a RM pode, na maioria dos casos, diferenciar lesões malignas das adrenais de adenomas com alto grau de precisão. Em nosso estudo, as lesões malignas foram maiores, mostraram razão de sinal T2 aumentada e são mais heterogêneas em comparação com os adenomas. Um modelo combinando IIS e a homogeneidade forneceu uma excelente acurácia diagnóstica para lesões malignas. A análise por RM pode, frequentemente, substituir a necessidade de amostragem histológica para se estabelecer o diagnóstico na prática clínica.

7. CONCLUSÃO

O aumento da intensidade de sinal na ponderação T2 e a heterogeneidade da lesão são características que podem diferenciar lesões malignas das adrenais dos adenomas das adrenais, combinando-se análise quantitativa e subjetiva. A análise por difusão pouco contribui na distinção entre lesões benignas e malignas.

8. REFERÊNCIAS

1. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16:460–484.
2. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR* 1998; 171:201–204.
3. Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(1):215–219.
4. Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of Adrenal Nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(6):1206–1217.
5. Adam SZ, Nikolaidis P, Horowitz JM, et al. Chemical Shift MR Imaging of the Adrenal Gland: Principles, Pitfalls, and Applications. *RadioGraphics* 2016;36(2):414–432.
6. Mitchell DG, Crovello M, Matteucci T, Petersen RO, Miettinen MM. Benign adrenocortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging. *Radiology* 1992;185(2):345–351.
7. Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, et al. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164(3):637–642.
8. Outwater EK, Siegelman ES, Radecki PD, Piccoli CW, Mitchell DG. Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1-weighted chemical-shift MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(3):579–583.
9. Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM, et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995;197(2):411–418.
10. Sahdev A, Willatt J, Francis IR, Reznick RH. The indeterminate adrenal lesion. *Cancer Imaging* 2010;10(1):102–113.

11. Miller FH, Wang Y, McCarthy RJ, et al. Utility of diffusion-weighted MRI in characterization of adrenal lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(2):W179–W185.
12. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (.10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology* 2004;231(3):711–716.
13. Jhaveri KS, Wong F, Ghai S, Haider MA. Comparison of CT histogram analysis and chemical shift MRI in the characterization of indeterminate adrenal nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(5):1303–1308.
14. Koo HJ, Choi HJ, Kim HJ, Kim SO, Cho KS. The value of 15-minute delayed contrast-enhanced CT to differentiate hyperattenuating adrenal masses compared with chemical shift MR imaging. *Eur Radiol* 2014;24(6):1410–1420.
15. Mayo-Smith WW, Lee MJ, McNicholas MM, Hahn PF, Boland GW, Saini S. Characterization of adrenal masses (< 5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(1):91–95.
16. Fujiyoshi F, Nakajo M, Fukukura Y, Tsuchimochi S. Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: comparison of four methods of quantitative evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(6):1649–1657.
17. Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology* 1996;200(3):743–747.
18. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology* 1991;179(2):415–418.
19. Schieda N, Alrashed A, Flood TA, Samji K, Shabana W, McInnes MD. Comparison of Quantitative MRI and CT Washout Analysis for Differentiation of Adrenal Pheochromocytoma From Adrenal Adenoma. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206(6):1141–1148.
20. Woo S, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Adrenal adenoma and metastasis from clear cell renal cell carcinoma: can they be differentiated using standard MR techniques? *Acta Radiol* 2014;55(9):1120–1128.
21. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal imaging with multidetector CT: evidence-based protocol optimization and interpretative practice. *RadioGraphics* 2009;29(5):1319–1331.

22. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:1163–8.
23. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B. Adrenal tumors: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest*. 2004;27:387–99.
24. Korivi BR, Elsayes KM. Cross-sectional imaging work-up of adrenal masses. *World J Radiol*. 2013;5:88–97.
25. Malayeri AA, Zaheer A, Fishman EK, et al. Adrenal masses: contemporary imaging characterization. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37:528–42.
26. McDermott S, O'Connor OJ, Cronin CG, et al. Radiological evaluation of adrenal incidentalomas: current methods and future prospects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:21–33.
27. Blake MA, Holalkere NS, Boland GW. Imaging techniques for adrenal lesion characterization. *Radiol Clin North Am*. 2008;46:65–78.
28. Boland GWL, Blake MA, Holalkere NS, et al. PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:956–62.
29. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, et al. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:747–52.
30. Peña CS, Boland GW, Hahn PF, et al. Characterization of indeterminate (lipidpoor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2000;217:798–802.
31. Sangwaiya MJ, Boland GWL, Cronin CG, et al. Incidental adrenal lesions: accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT – 10- minute delayed imaging protocol revisited in a large patient cohort. *Radiology*. 2010;256:504–10.
32. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls. *Radiographics*. 2009;29:1333–1351.
33. Chong S, Lee KS, Kim HY, et al. Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. *Radiographics*. 2006;26:1811–26.

34. Elsayes KM, Mukundan G, Narra VR, et al. Adrenal masses: MR imaging features with pathologic correlation. *Radiographics*. 2004;24:S73–86.
35. Varghese JC, Hahn PF, Papanicolaou N, Mayo-Smith WW, Gaa JA, Lee MJ. MR differentiation of pheochromocytoma from other adrenal lesions based on qualitative analysis of T2 relaxation times. *Clin Radiol*. 1997;52(8):603–6.
36. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (> 10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology*. 2004;231(3):711–6.
37. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):479–91.
38. Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of adrenal nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208:1206–17.
39. Helck A, Hummel N, Meinel FG, Johnson T, Nikolaou K, Graser A. Can single-phase dual-energy CT reliably identify adrenal adenomas? *Eur Radiol*. 2014;24(7):1636–42.
40. Ho LM, Paulson EK, Brady MJ, Wong TZ, Schindera ST. Lipid-poor adenoma on unenhanced CT: does histogram analysis increase sensitivity compared with a mean attenuation threshold? *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(1):234–8.
41. Moosavi B, Shabana WM, El-Khodary M, et al. Intracellular lipid in clear cell renal cell carcinoma tumor thrombus and metastases detected by chemical shift (in and opposed phase) MRI: radiologic-pathologic correlation. *Acta Radiol* 2016;57(2):241–248.
42. Choi YA, Kim CK, Park BK, Kim B. Evaluation of adrenal metastases from renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma: use of delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2013;266(2):514–520.
43. Outwater EK, Bhatia M, Siegelman ES, Burke MA, Mitchell DG. Lipid in renal clear cell carcinoma: detection on opposed-phase gradient-echo MR images. *Radiology* 1997; 205:103–107.
44. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2010; 7:754–773.
45. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology* 2008; 249:756–775.

46. Sasaguri K, Takahashi N, Takeuchi M, Carter RE, Leibovich BC, Kawashima A. Differentiation of benign from metastatic adrenal masses in patients with renal cell carcinoma on contrast-enhanced CT. *AJR* 2016; 207:1031–1038.
47. Oliva MR, Glickman JN, Zou KH, et al. Renal cell carcinoma: T1 and T2 signal intensity characteristics of papillary and clear cell types correlated with pathology. *AJR* 2009; 192:1524–1530.
48. Chung MS, Choi HJ, Kim MH, Cho KS. Comparison of T2-weighted MRI with and without fat suppression for differentiating renal angiomyolipomas without visible fat from other renal tumors. *AJR* 2014; 202:765–771.
49. Hodgdon T, McInnes MD, Schieda N, Flood TA, Lamb L, Thornhill RE. Can quantitative CT texture analysis be used to differentiate fat-poor renal angiomyolipoma from renal cell carcinoma on unenhanced CT images? *Radiology* 2015; 276:787–796.
50. Sasaguri K, Takahashi N, Gomez-Cardona D, et al. Small (< 4 cm) renal mass: differentiation of oncocytoma from renal cell carcinoma on biphasic contrastenhanced CT. *AJR* 2015; 205:999–1007.
51. Shinozaki K, Yoshimitsu K, Honda H, et al. Metastatic adrenal tumor from clear-cell renal cell carcinoma: a pitfall of chemical shift MR imaging. *Abdom Imaging* 2001; 26:439–442.
52. Yoshimitsu K, Honda H, Kuroiwa T, et al. MR detection of cytoplasmic fat in clear cell renal cell carcinoma utilizing chemical shift gradient-echo imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9:579–585.
53. Park BK, Kim CK, Kim B, Lee JH. Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses. *Radiology* 2007; 243: 760–5.
54. Yoon JK, Remer EM, Herts BR. Incidental pheochromocytoma mimicking adrenal adenoma because of rapid contrast enhancement loss. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 1309–11.