



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Lia Roque Assumpção

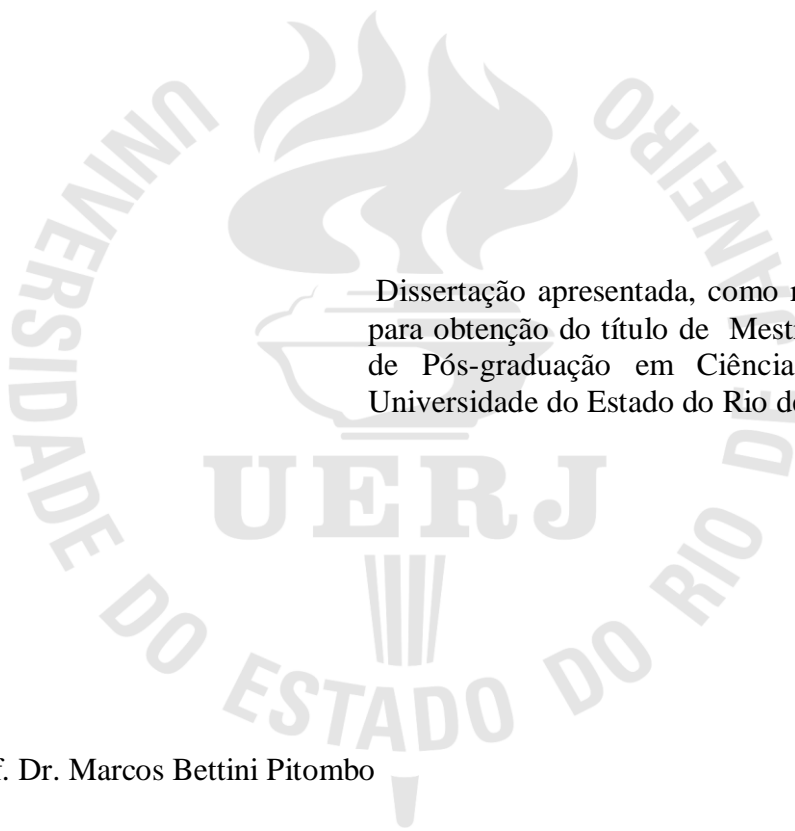
**Avaliação por ressonância magnética funcional da necrose coagulativa por
ablação de radiofrequência nas metástases hepáticas colorretais**

Rio de Janeiro

2012

Lia Roque Assumpção

Avaliação por ressonância magnética funcional da necrose coagulativa por ablação de radiofrequência nas metástases hepáticas colorretais



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Bettini Pitombo

Rio de Janeiro

2012

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB/A

A851 Assumpção, Lia Roque.
Avaliação por ressonância magnética funcional da necrose coagulativa por ablação de radiofrequência nas metástases hepáticas colorretais / Lia Roque Assumpção. – 2012.
65 f.

Orientador: Marcos Bettini Pitombo.
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Imagem de difusão por ressonância magnética. 2. Fígado – Radiografia. 3. Metástase neoplásica. 4. Técnicas de ablação.
5. Neoplasias colorretais. I. Pitombo, Marcos Bettini. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.36:616-073.755

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Lia Roque Assumpção

Avaliação por ressonância magnética funcional da necrose coagulativa por ablação de radiofrequência nas metástases hepáticas colorretais

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 16 de julho de 2012.

Orientador:

Prof. Dr. Marcos Bettini Pitombo
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Edurado Haruo Saito
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dra. Alexandra Maria Vieira Monteiro
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Rodrigo Martinez
Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ

Rio de Janeiro

2012

DEDICATÓRIA

A minha maior entusiasta científica e amiga Ana Luiza Mandelli Gleisner que me ensinou e ajudou a percorrer os caminhos labirínticos que a pesquisa nos leva.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Marlene Roque Assumpção e José Maria Assumpção, pelo exemplo de trabalho e valores que me ensinaram.

Ao meu marido, Wagner Barbosa Dias, por ter me apoiado incondicionalmente e mostrado mais de um caminho a ser seguido na área acadêmica.

Ao meu filho, Igor, fonte de amor perene.

Ao Prof. Dr. Marcos Bettini Pitombo, meu orientador, por ter me recebido em seu departamento na Universidade do Estado do Rio de Janeiro e acreditado em mim.

Ao Prof. Paulo Roberto Falcão Leal, por ter me acolhido em sua equipe e me cativado a permanecer no âmbito da cirurgia geral.

A Prof. Dra. Maria Cristina Maya, por ter me apontado um caminho e um exemplo a ser seguido.

Aos Dr. Luiz Antônio Rodriguez e Dr. Gilson Botelho, meus eternos primeiros mestres, por terem me apoiado em todas as fases da minha vida cirúrgica.

Ao Prof. Michael Andrew Choti, por ter me aberto as portas da Universidade Johns Hopkins e permitido minha formação de pesquisadora nesta renomada instituição.

Aos meus familiares, amigos, professores e funcionários, que de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste projeto e sua conclusão.

Medicina é uma ciência de incerteza e uma arte de probabilidade.

Sir. William Osler

RESUMO

ASSUMPÇÃO, Lia Roque. *Avaliação por ressonância magnética funcional da necrose coagulativa por ablação de radiofrequência nas metástases hepáticas colorretais*. 2012. 65 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

A maioria dos pacientes que apresentam metástases hepáticas colorretais (MHCR) não são elegíveis para ressecção. Por isso, outras técnicas para se alcançar o controle locorregional da doença têm sido utilizadas. A Ablação por Radiofrequência (ARF) hepática tem sido empregada frequentemente para o tratamento desta condição devido às boas taxas de resposta, principalmente quando associada ao emprego de quimioterápicos modernos. Apesar da caracterização das MHCR no pré-operatório estar bem estabelecida, os parâmetros de ressonância magnética (RM) após ARF no período pós-cirúrgico requerem maior padronização objetiva. O coeficiente de difusão aparente de água (CDA) tem sido usado na RM como um parâmetro de isquemia e necrose. Entretanto, não está ainda bem definido seu papel e das imagens ponderadas de difusão (DWI) na avaliação da necrose coagulativa gerada pela ARF, especificamente em pacientes com MHCR. O objetivo deste estudo consiste em avaliar o espectro de mudança em RM funcional após a ARF de MHCR. Foi realizado estudo retrospectivo entre 2001 e 2006, avaliando 51 pacientes que foram submetidos à ARF por MHCR no Hospital Johns Hopkins (Baltimore, EUA) dos quais 16 preencheram os critérios de inclusão. Os critérios de inclusão foram: (1) apresentar MHCR tratada cirurgicamente com intenção curativa por ARF guiados por ultrassom per-operatório, e (2) ter uma RM anterior e imediatamente após a cirurgia (até 10 dias). As imagens de RMs antes e após a ablação hepática para MCHR foram identificadas e revistas. As imagens de RM de difusão e captação de contraste foram feitas numa unidade de 1.5 T. Imagens em T2 e T1 foram realizadas na presença e ausência de contraste venoso. Todos os exames tiveram a espessura de 4 a 6 mm e um intervalo de 2 mm, apresentando um angulo de rotação de 150. O índice de difusão foi determinado com um b-valor (intensidade do gradiente de difusão) de 500 seg/mm². As análises de parâmetros para avaliar e comparar o pré e pós ARF através da RM funcional incluíram: (1) valores do mapa de CDA, (2) captação de contraste, (3) difusão e (4) mudança no tamanho da lesão. Em adição, a sobrevida mediana global e tempo para recorrência local foram calculados. As imagens foram avaliadas por um consenso de dois radiologistas/cirurgiões. Foram avaliados no total 65 lesões, com tamanho médio pré-ablação de 1,7 cm. Após ablação o tamanho médio da lesão aumentou para 3,5 cm (p<0,001). A captação de contraste nas fases arterial e venosa diminuíram significativamente após ARF (diminuição média 10% e 17,5%, respectivamente, p = 0,002 e <0,001). O valor médio do mapa de CDA da lesão foi de 2.79 x 10⁻³ mm²/seg pré-ARF, e após ARF diminuiu em média para 1.75 x 10⁻³ mm²/seg (p<0.001). A sobrevida mediana global foi de 34,7 meses. A ressonância magnética funcional através da captação de contraste e difusão pode prover uma estimativa subjetiva e objetiva da necrose coagulativa tissular e da desidratação celular na área ablada por radiofrequência. Quando combinada ao aumento no tamanho do tumor, podem atuar como um marcador adicional de resposta tumoral.

Palavras-chave: Técnicas de Ablação. Metástase Neoplásica. Fígado. Neoplasias Colorretais. Imagem de Difusão por Ressonância Magnética.

ABSTRACT

The majority of patients who have colorectal liver metastases (CLM) are not eligible for resection. Therefore other techniques to achieve locoregional control of the disease have been used. Liver radiofrequency ablation (RFA) have been more frequently used for treatment of this condition due to good response rates, particularly when associated to modern chemotherapy. Although characterization of CLM pre ablation are well established, parameters post RFA require more objective standardization. Apparent water diffusion coefficient (ADC) have been used as a necrosis and ischemic parameters in MR analyzes. Even though it is not yet well defined its rule and the diffusion weighted images (DWI) in evaluation of RFA generated coagulative necrosis, specifically in patients with CLM. The objective of this study is to analyze the spectrum of changes in functional MR after CLM RFA. A retrospective study was done between 2001 and 2006, where 51 patients were submitted to CLM RFA in Johns Hopkins Hospital (Baltimore, USA) and 16 fulfilled inclusion criteria. The inclusion criteria were: (1) to have CLM treated with curative intention on surgery guided by intra-operative ultra-sound (IOUS), and (2) to have an MR immediately and after (until 10 days) the RFA procedure. MR images before and after RFA were identified and reviewed. Contrast and DWI MR Images were done in 1.5 T unit. T1 and T2 images were done with and without venous contrast. All of exams had 4 to 6 mm thickness, 2mm gap and a flip angle of 15° . ADC was determined with a b-value of 500 sec/mm^2 (intensity of diffusion gradient). Pre and post RFA functional MR analyzes included the following parameters: (1) ADC value, (2) contrast enhancement, (3) diffusion and (4) change in tumor size. In addition, survival and time to local recurrence were calculated. The images were reviewed by two radiologist/surgeon consensus. A total of 65 lesions were evaluated, with 1,7cm mean size pre RFA. After RFA the mean size increased to 3,5 cm ($p < 0,001$). Arterial and venous contrast enhancement diminished significantly post RFA (lowered to mean 10% and 17,5%, respectively, $p = 0,002$ and $p < 0,001$). Mean ADC lesion pre RFA was $2.79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, and pré-ARF, after RFA lowered to mean $1.75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ($p < 0.001$). Median overall survival was 34,7 months. Functional MR through diffusion and contrast enhancement can provide coagulative necrosis and cellular dehydration subjective and objective estimation in the ablated area. When associated with increase in tumor size can act as an additional marker of tumor response.

Keywords: Ablation Techniques. Neoplasm Metastasis. Liver. Colorectal Neoplasms. Diffusion Magnetic Resonance Imaging.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Difusão das moléculas de água A - Difusão restrita B - Difusão livre..	18
Figura 2 –	Medida do CDA.....	19
Figura 3 –	Mudança no tamanho médio da lesão em cm.....	28
Figura 4 –	MHCR pré-ARF: A-T2 B-Difusão C-T1 sem contraste D-T1contrastado na fase venosa portal.....	29
Figura 5 –	MHCR 8 dias pós-ARF: A- T2 B-Difusão C-T1 sem contraste D-T1contrastado na fase venosa portal.....	30
Figura 6 –	Mudança em média nos valores de CDA.....	31
Figura 7 –	Valores pareados de CDA.....	32
Figura 8 –	Paciente que apresentou aumento do CDA após ablação incompleta. RM: A- Pré-ARF B- Pós ARF.....	32
Figura 9 –	Curva de Sobrevida.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Critérios para avaliar a resposta ao tratamento locorregional.....	15
Tabela 2 –	Tabela 2- Características dos pacientes (n=16).....	26
Tabela 3 –	Mudanças no tamanho das lesões e nos valores de mapa de CDA após ARF.....	27
Tabela 4 –	Mudanças na captação venosa e arterial de contraste (n=65 lesões).....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARF –	Ablação por Radiofrequência
CDA –	Coefficiente de Difusão Aparente de água
CEA –	Carcinoembryonic Antigen (antígeno carcinoma embrionário)
DWI –	Diffusion Weighted Images (imagens de difusão ponderada)
EASL–	European Association for the Study of the Liver
MHCR–	Metástase Hepática Colorretal
PETscan–	Positron Emission Tomography scan
RECIST –	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RM –	Ressonância Magnética
USG –	Ultrassonografia
USIO –	Ultrassom Intra-Operatório
TC –	Tomografia Computadorizada
ROI –	Region of Interest (região de interesse)

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	CRITÉRIOS RADIOLÓGICOS DE AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TUMORAL	14
2	PRINCÍPIOS E CONCEITOS SOBRE DIFUSÃO EM RNM	17
2.1	Ressonância Magnética Funcional	17
2.1.1	<u>Difusão da água</u>	17
2.1.2	<u>Mensurando a movimentação da água através da difusão</u>	19
2.2	Aplicação clínica da RNM com difusão em MHCR	20
3	OBJETIVO	21
3.1	Objetivo geral	21
3.2	Objetivos específicos	21
4	MÉTODOS	22
4.1	Delineamento	22
4.2	Pacientes	22
4.3	Dados clínicos	23
4.4	Ablação por radiofrequência	23
4.5	Técnica de RM	23
4.6	Análise das imagens de RM	24
4.7	Seguimento estendido	24
4.8	Análise estatística	25
5	RESULTADOS	26
5.1	Características clínico patológicas dos pacientes e suas lesões	26
5.2	Imagens da RM pré e pós ablação hepática	27
6	DISCUSSÃO	35
7	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42
	APÊNDICE – Functional perfusion and diffusion MR imaging after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: Multiparametric assessment of tumor response.....	48

INTRODUÇÃO

As metástases hepáticas são as neoplasias malignas mais comuns no fígado. Infelizmente, a minoria dos pacientes são elegíveis para ressecção tumoral e somente 20% dos pacientes têm critérios para cirurgia curativa na ocasião de seu diagnóstico¹⁻⁴. Terapias como ablação por radiofrequência têm sido empregadas para atingir um controle locorregional da doença, especificamente nas metástases colorretais. A ARF vem emergindo na última década como uma tentativa de promover o tratamento local para os casos que eram anteriormente considerados irressecáveis⁵. A avaliação radiológica do sucesso terapêutico é crucial para o tratamento, principalmente no controle local do tumor e durante o seguimento para identificar o surgimento de novas lesões⁶. Atualmente, utiliza-se o parâmetro de diminuição no tamanho do tumor e na captação de contraste pelos métodos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. Entretanto na ablação por radiofrequência há um aumento aparente da área tumoral, necessitando de outro tipo de monitorização para avaliar sua eficácia terapêutica.

A principal limitação para uma aceitação mais difundida deste método consiste na dificuldade de documentar com acurácia o alvo ablado e a eficácia da terapia (necrose tumoral). A ARF baseia-se na disposição local de energia condutiva termal para destruir células tumorais. Especificamente, a aplicação de uma corrente elétrica alternada de uma gama de ondas de radiofrequência é realizada através de uma agulha com um eletrodo colocada diretamente dentro do tumor⁷. Quando a energia termal dentro das células ultrapassa 50-60°C, as proteínas são desnaturadas e uma zona de necrose de coagulação é criada ao redor do eletrodo cujo diâmetro foi pré-determinado⁸. Por definição a zona de morte celular após a ablação deve ser referida como zona de coagulação ou melhor necrose coagulativa, diferentemente de tumores que já apresentam necrose central antes da ARF⁹. Goldberg et al confirmaram que só havia necrose coagulativa com ausência de núcleo visível nas células mortas coradas com hematoxilina e eosina após 3 dias de ablação, porém demonstraram evidências de dano celular irreversível que correspondiam a áreas não captantes de contraste tanto em TC como em RM¹⁰.

1 CRITÉRIOS RADIOLÓGICOS DE AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TUMORAL

A avaliação das lesões ablatas por métodos de imagem imediatamente após a ARF é primordial para aferir o sucesso do tratamento. Entretanto, não há até o momento nenhum critério padrão para acessar a resposta imediata para o tratamento depois da ARF. Mudanças no tamanho de tumor de acordo com *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) são usados para monitorar resposta quimioterápica^{11,12}. Assim, esses critérios podem não ser apropriados para avaliar o tratamento da ARF devido ao aumento aparente do tamanho das lesões tratadas com sucesso, indicando a presença de uma margem de segurança alargada¹³.

Em 2000, a Associação Européia de Estudos de Doenças Hepáticas (EASL) sugeriu o uso da redução da captação tumoral de contraste como um biomarcador de necrose tecidual, particularmente em tumores hipervasculares como carcinoma hepatocelular¹⁴. Mais recentemente, houve uma evolução dos critérios do RECIST para sua versão 1.1 e outra específica sobre o carcinoma hepatocelular chamada mRECIST (*modified RECIST*), pois o RECIST utilizava a medida unidimensional do tumor, não levando em consideração a extensão da necrose que é o alvo das terapias locorregionais¹⁵⁻¹⁷. Os critérios utilizados para avaliar as terapias locorregionais estão expostos na tabela 1.

Tabela 1- Critérios para avaliar a resposta ao tratamento locorregional.

Critério	Categoria	Avaliação	Grupo
RECIST	Resposta completa	Desaparecimento de todas as lesões alvo	respondedores
	Resposta parcial	Diminuição $\geq 30\%$ no somatório dos maiores diâmetros das lesões alvos	
	Doença em progressão	Aumento $\geq 20\%$ no somatório dos maiores diâmetros das lesões alvos ou aparecimento de novas lesões	Não respondedores
	Doença estável	Todos os outros casos	
EASL	Resposta completa	Desaparecimento completo de toda doença	respondedores
	Resposta parcial	$\geq 50\%$ de redução em área tumoral viável medida em todas as lesões através da captação de contraste	
	Doença em progressão	$\geq 25\%$ de aumento em área tumoral viável medida em todas as lesões através da captação de contraste	Não respondedores
	Doença estável	Todos os outros casos	
EASL responde por <i>European Association for the Study of the Liver</i> ; RECIST, <i>response evaluation criteria in solid tumors</i> . Tabela adaptada de Bonekamp et al (2011).			

A maneira mais precisa em diferenciar tecido viável de necrótico é a aplicação de um agente de contraste. Tecidos que não captam contraste são considerados necróticos, sendo possível diferenciar as zonas de coagulação do parênquima normal^{18,19}. A fase venosa portal após a injeção de contraste é a melhor fase para ver a zona necrótica de coagulação, pois mostra uma maior relação contraste-ruído²⁰. A zona de transição hemorrágica forma uma

margem captante de contraste em forma de anel ao redor da zona de necrose de coagulação. Esta zona precisa ser diferenciada de tumor residual captante de contraste que apresenta aumento da captação na fase inicial venosa no halo de transição com aumento focal do halo ou como estrutura nodular adjacente a zona de necrose de coagulação²¹.

Alguns meses são necessários para confirmar a mudança no tamanho do tumor. Isto significa que na pior das hipóteses, haveria pouco tempo para retratar a lesão ou mudar para outro regime de tratamento no evento do tratamento inicial ter sido ineficaz. Se a eficiência do tratamento pode ser prevista logo após a terapia locorregional, seria possível delinear um regime de tratamento apropriado para pacientes com neoplasia hepática irreseccável. Estudos anteriores mostraram que quando o parênquima hepático chega a 60 °C existe uma progressiva ruptura de membranas celulares permitindo a difusão de água que é detectada pela RM utilizando mapa do CDA e difusão²². Ao mesmo tempo que destrói as células, a ARF promove uma desidratação local que deve influenciar o mapa de CDA e difusão nesta área necrótica. A quantificação desta influência motivou a realização desta pesquisa, pois a viabilidade tumoral ao nível celular pode ser vista através da difusão e mapa do CDA, podendo ajudar, juntamente com a medida direta do tamanho tumoral e captação de contraste, na avaliação da área ablada²³.

2 PRINCÍPIOS E CONCEITOS SOBRE DIFUSÃO EM RNM

2.1 Ressonância Magnética Funcional

A utilização da ressonância magnética funcional como um substituto de biomarcadores tem sido aplicada como indicativos precoces de resposta a quimioterapia²⁴. O uso do coeficiente de difusão aparente de água obtido pelas imagens ponderadas de difusão na ressonância magnética funcional está sendo descrito como um marcador potencialmente promissor de celularidade tissular. Ele é afetado pela viscosidade molecular, permeabilidade de membrana que separa os compartimentos intra e extracelular, transporte ativo, fluxo, direcionalidade de células e tecidos que impede a mobilidade das moléculas de água²⁵⁻²⁹. Portanto, as imagens ponderadas de difusão na ressonância magnética funcional podem distinguir regiões de alta celularidade de acelulares, regiões císticas de sólidas e podendo então, avaliar a resposta terapêutica que se manifesta como mudança de celularidade tumoral ao longo do tempo.

2.1.1 Difusão da água

As imagens ponderadas de difusão demonstram o movimento randômico das moléculas de água no corpo³⁰. Há um movimento constante conhecido como Browniano que é característico das moléculas de água como em um copo de água. Este movimento impede as moléculas de água de fazer difusão livre³⁰. Nos tecidos, em contrapartida, existe uma restrição do movimento Browniano, uma vez que as moléculas de água sofrem interação com as membranas celulares e outras moléculas³⁰. Em temperatura corporal média (37° C) Norris mensurou que as moléculas de água livre in vitro se movem em média 30 µm durante 50 milissegundos³¹. Como esta medida de 30 µm é maior que a dimensão da célula, existe uma alta probabilidade das moléculas de água interagirem com as células, suas membranas hidrofóbicas e macromoléculas. Portanto, apesar da resolução espacial da difusão ser em milímetros, ela é extremamente sensível a mudanças que ocorrem ao nível celular. Entretanto, há um número limitado de ferramentas disponíveis para confirmar tais propriedades como difusão de água, tortuosidade compartimental e interação com membranas celulares^{31,32}.

Assim sendo, nos tecidos biológicos o sinal de difusão é derivado do movimento das moléculas de água nos espaços intra-vasculares, intra e extra-celulares (figura 1).

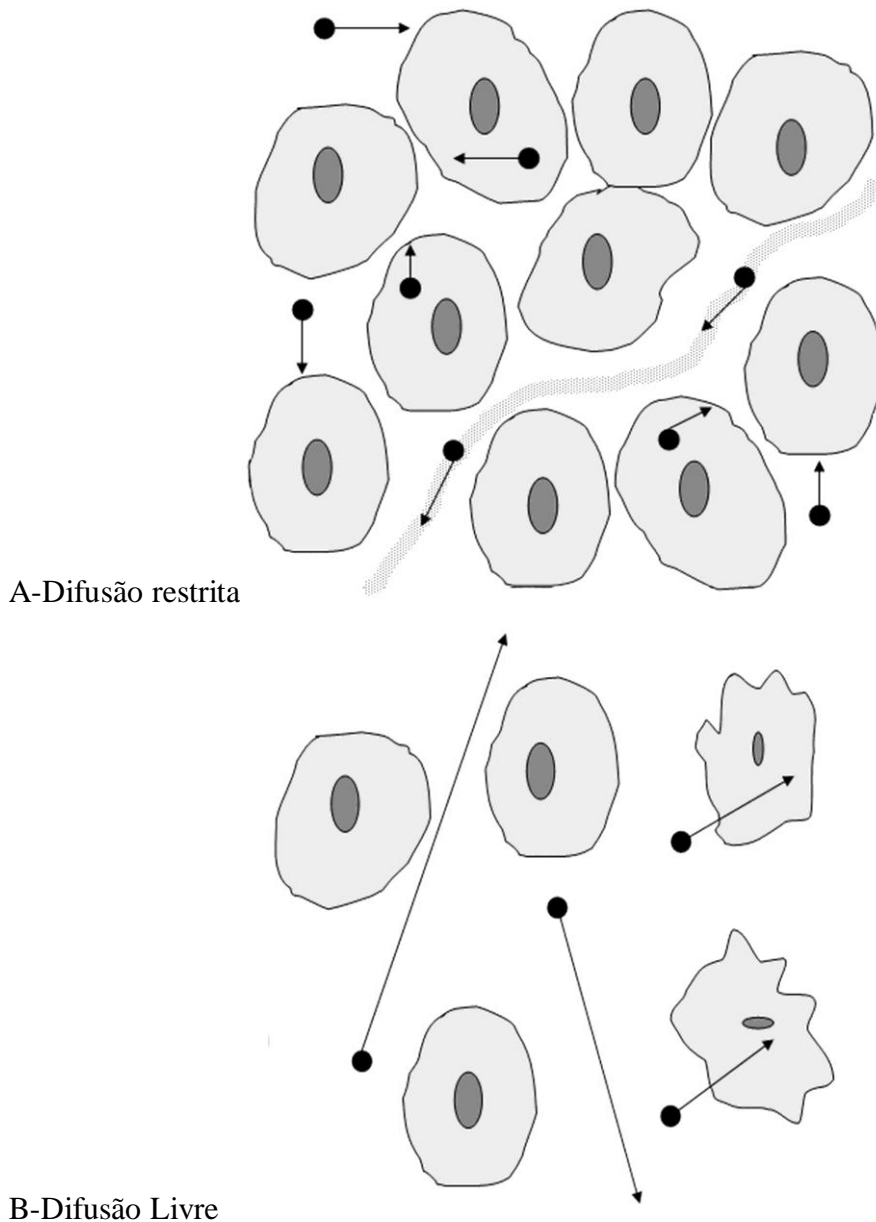


Figura 1- Difusão das moléculas de água.

Os desenhos acima representam imagens de difusão ponderada onde as setas com bolas pretas simulam o movimento de difusão das moléculas de água: A. Difusão restrita pela intensa celularidade com membranas celulares íntegras e vasos sanguíneos; B. Difusão livre pela baixa celularidade com membranas celulares defeituosas e sem restrição dos vasos sanguíneos. Retirado de Koh D, Collins D J AJR 2007;188:1622-1635.

2.1.2 Mensurando a movimentação da água através da difusão

Na aplicação clínica da RM, pode-se variar a sensibilidade da difusão que é conhecida como b-valor, o qual normalmente modifica-se de acordo com o gradiente de amplitude do sinal a ser mensurado³³. Quanto maior o b-valor, maior o grau de atenuação do sinal gradual, que percebe melhor movimentos pequenos das moléculas de água. As imagens de difusão ponderada medem o movimento de difusão de água até 8 μm , sendo a média do tamanho das células humanas é de 10 μm ³⁰. Portanto a informação captada pelos mapas de difusão refletem mudanças que ocorrem numa escala espacial celular e podem ser utilizadas para avaliar mudanças no microambiente tumoral antes e após tratamentos. A análise quantitativa da difusão é possível através do cálculo do CDA que as estações de trabalho de RM permitem ao analisar as imagens. O CDA é medido pela derivação na inclinação da curva do gráfico (figura 2) cujo eixo y é o logaritmo da intensidade relativa do sinal e o eixo x representa os b-valores. O CDA é independente do campo magnético e sobrepassa o efeito T2 da difusão³⁰.

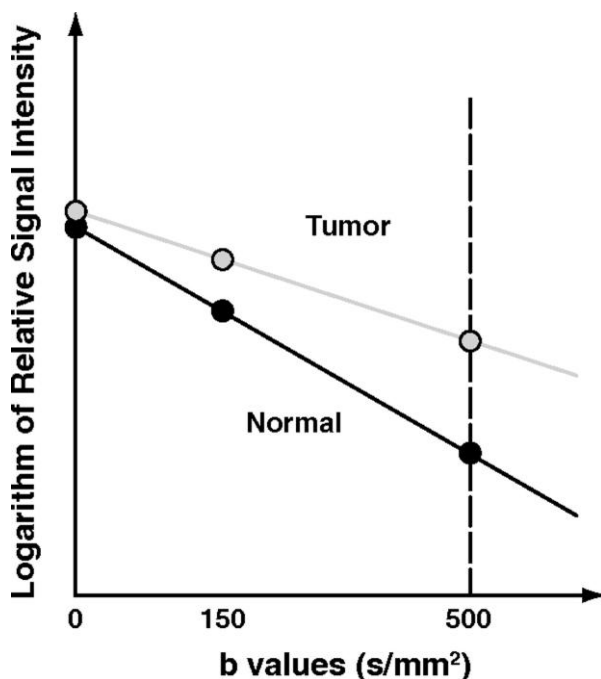


Figura 2- Medida do CDA.

Gráfico evidenciando derivação do CDA. O CDA é calculado pelo declive da reta quando toca o b-valor de 500. Neste gráfico o declive da reta no tumor hepático é menor que o declive da reta do parênquima hepático normal. Retirado de Koh D , Collins D J AJR 2007;188:1622-1635.

Particularmente para o fígado o uso de b-valores mais altos entre 150 e 500 descrevem valores de CDA fluxo-insensível, o que demonstra uma estimativa com maior acurácia do microambiente celular tumoral³⁴. Áreas de alta celularidade que restringem a difusão e possuem valores baixos de CDA quando comparadas a áreas de pouca celularidade que possuem valores mais altos de CDA³⁰.

2.2 Aplicação clínica da RNM com difusão em MHCR

Os valores do mapa de CDA tendem a aumentar de valor após uma terapia bem sucedida que visa necrose celular, refletindo uma redução em densidade celular e barreiras de mobilidade de água³⁵⁻³⁸. Este aumento sugere uma associação entre aumento do CDA e regressão tumoral. A caracterização nos mapas de CDA para a distinção das metástases hepáticas de diferentes tipos histológicos e do parênquima hepático normal foi confirmada por diversos estudos³⁹⁻⁴², Koh et al observou que a diferença dos valores encontrados irão variar de acordo com os b-valores utilizados na mensuração⁴³. Até hoje poucos estudos humanos foram publicados com foco na resposta celular em terapias locorregionais das metástases hepáticas colorretais⁴³⁻⁴⁶. Especificamente após ARF ocorre uma desidratação tecidual que deve influenciar na mensuração do CDA, e o quanto esta diminuição de água ao nível celular influencia na difusão da água local ainda não está bem caracterizado. As imagens típicas de MHCR são hipointensas em T1 e hiperintensas em T2, após ARF tornam-se hiper em T1 e hipo em T2. Durante a ARF há a destruição térmica das células e suas paredes levando ao aumento da difusibilidade local excedendo àquela do tecido saudável circundante. A zona de necrose coagulativa assume então um aspecto escuro na difusão²¹. Apesar de não haver ainda consenso para avaliação clínica da difusão ela pode ser útil nas seguintes condições²¹:

- o tumor a ser tratado tem que ser visto claramente no mapa de difusão antes e após o tratamento
- se o centro da lesão continuar hipointenso em T1 após a ARF, o desaparecimento do hiper sinal na difusão pode ser usado para indicar a área tratada
- na zona hiperêmica de transição (margem da ablação) com sinal claro na difusão, não deve ser idêntico em localização como no sinal hiperintenso pré-ablação

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o espectro de mudança em ressonância magnética funcional em pacientes após a ablação por radiofrequência de metástases hepáticas colorretais.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar a mudança nos valores do mapa de CDA antes e após ARF

Avaliar a mudança na captação de contraste arterial e venoso antes e após ARF

Avaliar a mudança na difusão das lesões antes e após ARF

Quantificar a mudança no tamanho das lesões antes e após ARF

Calcular a sobrevida global

Calcular a recorrência local por lesão

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento

O presente estudo se caracteriza por ser observacional analítico, tipo coorte retrospectiva. Foi avaliada a exposição do parênquima hepático com lesões metastáticas a ARF sobre valores multiparamétricos (mapa CDA, captação de contraste e difusão). A hipótese nula proposta (H0) consistiu na manutenção dos valores do mapa de CDA, captação de contraste arterial e venoso e difusão (variáveis dependentes) na ressonância magnética funcional após ARF (variável independente) de lesões metastáticas colorretais hepáticas. Foram considerados nas análises o alfa-erro no valor de 0,05 (significância estatística) e beta-erro de 0,2 (poder de 80%).

4.2 Pacientes

Pacientes referidos ao Hospital Johns Hopkins entre 2001 e 2006 foram identificados dentro do banco de dados prospectivo da instituição, para tratamento curativo cirúrgico de suas MHCR. Os critérios de inclusão incluem ter tido ARF cirúrgica com intenção curativa para MHCR e uma RM pré e pós-operatória (até 10 dias). Os critérios de exclusão foram ter tido ARF prévia percutânea ou assistida por laparoscopia.

Foram identificados 51 pacientes que se submeteram à ARF cirúrgica guiada por ultrassom intra-operatório (USIO) no período analisado, destes 16 preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para essa coorte. O tratamento de ARF combinado ou não com ressecção hepática foi realizado quando uma metástase hepática era considerada irressecável devido ao local da lesão, volume hepático residual inadequado, ou presença de comorbidades que contra-indicariam a ressecção da lesão por uma hepatectomia extensa⁴⁷. Os tumores foram considerados passíveis de ARF mesmo se próximo a estruturas vasculares, mas não se adjacentes a estruturas biliares principais ou próximo ao hilo hepático.

4.3 Dados clínicos

Os dados clínicos dos pacientes estudados foram coletados retrospectivamente através de um protocolo aprovado pelo comitê de ética Universidade Johns Hopkins. Incluíram: antígeno carcinoembrionário (CEA), idade, tipo de cirurgia (ablação somente ou combinada com ressecção hepática), número de tumores, datas das RM pré e pós-operatórias e subsequentes exames de controle. A sobrevida foi calculada a partir da data do procedimento cirúrgico até a data de morte ou última data de seguimento disponível. As imagens foram avaliadas por um consenso de dois radiologistas/cirurgiões.

4.4 Ablação por Radiofrequência

A ARF das lesões foi realizada por laparotomia de acordo com um protocolo padrão⁵. O USIO foi utilizado para guiar a inserção da agulha de ablação dentro dos tumores. ARF foi realizado com o modelo RITA 1500XRF generator (Rita Medical Systems, Inc., Fremont, CA). O eletrodo foi colocado em posição guiado por USIO para que se obtivesse um envolvimento total do tumor, em adição se possível, de uma margem de pelo menos 1 cm de parênquima hepático.

A aplicação de uma única fase de energia de ARF é gerada para cada lesão ou seção antes de se retrair o guarda-chuva do eletrodo e reposicionar ou remover a agulha. O eletrodo em guarda-chuva foi posicionado dentro do centro do tumor se seu tamanho é de até 2,5 cm no seu maior diâmetro. Todavia, para lesões maiores o eletrodo deve ser posicionado na margem mais posterior da lesão com o parênquima hepático, e subsequentemente foi retraído e reposicionado em intervalos de 1,5 cm no tumor para se obter o envolvimento de toda a lesão.

4.5 Técnica de RM

Foi utilizado um scanner de RM com 1,5 T (CV/i, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI), com bobina de varredura de fases (*phased array torso coil*). Protocolo de imagens em T2 ponderadas (imagens *fast spin-echo*: tamanho da matrix, 256 × 256; espessura de corte, 8 mm; espaçamento, 2 mm; TR/TE, 5000/100; *receive bandwidth*, 32 kHz), imagens

ponderadas de difusão ecoplanares em apnéia (matrix, 128×128 ; espessura de corte, 8 mm; espaçamento, 2 mm; b valor, 500; *TR range/TE*, 5000-6500/110; *receive bandwidth*, 32 kHz), imagens em apnéia com e sem captação de contraste (gadodiamide 0,1 mmol/kg intravenoso; Omniscan; Amersham, Princeton, NJ), imagens em T1 ponderadas em três dimensões com supressão de gordura (imagens de gradiente-eco com supressão de gordura: campo de visão, 320-400 mm; matrix, 192×160 ; espessura de corte, 4-6 mm; tempo de repetição, 5,1 msec; tempo *TE echo*, 1,2 msec; *receive bandwidth*, 64 kHz; ângulo de rotação, 15°) na fase arterial (20 segundos) e fase venosa portal (60 segundos).

4.6 Análise das Imagens de RM

O processamento das imagens de RM e mapas de CDA foram gerados utilizando uma estação de trabalho comercialmente disponível localizada no Hospital Johns Hopkins (*Advantage Windows workstation, General Electric Medical Systems*). Dados relativos a imagem foram: tamanho do tumor, valores do mapa de CDA, difusão, captação arterial e venosa de contraste usando as RMs pré, pós-operatório e de seguimento. O maior diâmetro da lesão foi mensurado por um paquímetro eletrônico de acordo com o protocolo RECIST¹². Áreas de captação de contraste foram consideradas viáveis e áreas não captantes foram consideradas necróticas, como sugerido pelo protocolo EASL^{14,16}. A captação de contraste percentual foi baseada em imagens axiais na fase venosa portal (60 segundos) assim como, para a fase arterial (20 segundos) com o maior diâmetro da lesão e alocado em um dos quatro quartis (<25%, 25-50%, 51-75% e >75%). Os mapas de CDA foram gerados de imagens de difusão ponderadas, e valores foram coletados colocando a região de interesse do mapa sobre toda a lesão tratada. Os mapas de CDA do parênquima hepático normal contra-lateral a lesão e do parênquima esplênico foram coletados para assegurar valores de controle de CDA.

4.7 Seguimento estendido

Após a cirurgia, os pacientes foram regularmente vistos e monitorados prospectivamente para recorrência com medida do antígeno carcinoma embrionário sérico e tomografia computadorizada ou RM do abdômen a cada três meses durante os dois primeiros anos e depois a cada seis meses ou até sua recorrência. A recorrência local ou progressão

tumoral local possui três padrões: nodular, halo e alargamento grosseiro. Pode ser expressa como uma área nodular focal de captação de contraste dentro da periferia da lesão original ablada, ou um halo circunferencial captando contraste nas bordas da zona ablada, ou um aumento no tamanho da zona ablada⁴⁸. As recorrências hepáticas nodulares e grosseiras de MCR tendem a ser hipovasculares na fase arterial, na fase portal estas áreas de tumor viável tendem a mostrar maior contraste entre a área de necrose e o parênquima hepático normal⁴⁹. A recorrência em halo normalmente é observada em pacientes com resposta primária incompleta ao tratamento, onde um halo espesso de tumor não foi ablado. A progressão deste halo de tumor pode ser diferenciada do halo reacional pós-ARF que capta contraste de 1 a 2 mm devido à hiperemia e tecido de granulação ao redor da área ablada satisfatoriamente⁴⁹. O tempo para recorrência local (intervalo livre de doença) foi calculado utilizando a data do procedimento cirúrgico até a data de recorrência vista por método de imagem (RM ou tomografia computadorizada) ou última data de seguimento de imagem disponível. O tempo para recorrência foi avaliado para cada lesão tratada.

4.8 Análise estatística

O sumário estatístico foi obtido pelo método padrão e mostrado como percentagens, média e medianas com seus respectivos desvio padrão e intervalo interquartil. O t-teste pareado foi usado para comparações de médias normalmente distribuídas, enquanto que o teste de Wilcoxon de duas amostras relacionadas foi usado para comparar variáveis contínuas desviadas. Teste do qui-quadrado foi usado para comparar frequências de variáveis categóricas entre os grupos. A sobrevida foi calculada utilizando o método não-paramétrico de produto limite Kaplan e Meier⁵⁰.

5 RESULTADOS

5.1 Características clínico patológicas dos pacientes e suas lesões

As características clinicopatológicas dos pacientes são apresentadas na tabela 2. Os pacientes tiveram a média de idade de 59 anos na hora da ablação hepática e seu CEA pré-operatório uma mediana de 7,4 ng/ml (intervalo, 3,4-30). Nenhum dos pacientes foi submetido à ablação prévia ou ressecção hepática de suas metástases colorretais. Somente 12,5% (n=2) dos pacientes receberam ablação hepática como único tratamento durante a cirurgia enquanto que o restante dos pacientes foi submetido a uma combinação de ressecção cirúrgica e ablação hepática. Para aqueles que as metástases foram ressecadas somente um (6,25%) sofreu uma hemi-hepatectomia enquanto todos os outros tiveram segmentectomias ou segmentectomias não-anatômicas. Além disso, a média do número de tumores por paciente foi de quatro lesões e 21 deles (32,3%) se localizavam próximo a estruturas vasculares nobres. Nenhum dos pacientes apresentava fígado cirrótico e não houve complicações pós-operatórias.

Tabela 2- Características dos pacientes (n=16).

Características	Valor
Idade média *	59,1 (10,1)
CEA ng/ml**	7,4 (3,4-30)
Ablação	12,5%
Ablação + Ressecção	87,5%
Número de tumores *	4 (2.7)
Próximo a estrutura vasculares	32,3%
RM pré-op **	9 dias (6-15)
Rm pós-op **	4 dias (3-4)

*média, (\pm Desvio Padrão) **mediana, (intervalo interquartil)

5.2 Imagens da RM pré e pós ablação hepática

A fim de que se tenha uma análise de alta qualidade das imagens, a comparação entre as imagens pré-operatórias com as pós-operatórias imediatas e a última RM disponível para cada paciente são necessárias para definir um bom englobamento da região ablada. Consequentemente, a RM pré-operatória foi feita num curto intervalo antes do procedimento, com a mediana de 9 dias (intervalo, 6-15 dias) assim como a RM pós-ablação imediata (mediana de 4 dias, intervalo, 3-4). A tabela 3 mostra a mudança em todas as 65 lesões antes e após o tratamento. Houve um aumento significativo na diferença média do tamanho das lesões de 1,7 centímetros entre as imagens pré e pós ablação ($p < 0,001$). As lesões diminuíram pouco quando comparadas as imagens pós ARF com as do seguimento tardio, de 3,5 cm para 3,4 cm ($p = 0,639$), depois de o seguimento mediano de 24,5 meses das lesões revistas na última RM disponível do paciente (Figura 3).

Tabela 3-Mudanças no tamanho das lesões e nos valores de mapa de CDA após ARF.

Parâmetros	Pré-ablação	Pós- ablação	p-valor*
Tamanho do tumor (cm)	1,7 ± 1,4	3,5 ± 2,2	<0,001
Valor de CDA ($\times 10^{-3}$ mm²/seg)			
Tumor	2,79 ± 0,93	1,75 ± 0,56	<0,001
Fígado	1,71 ± 0,29	1,76 ± 0,21	0,535
Baço	1,1 ± 0,19	0,99 ± 0,14	0,091

Nota- Dados apresentados como média ± Desvio Padrão *p-valor foi obtido com t-teste pareado

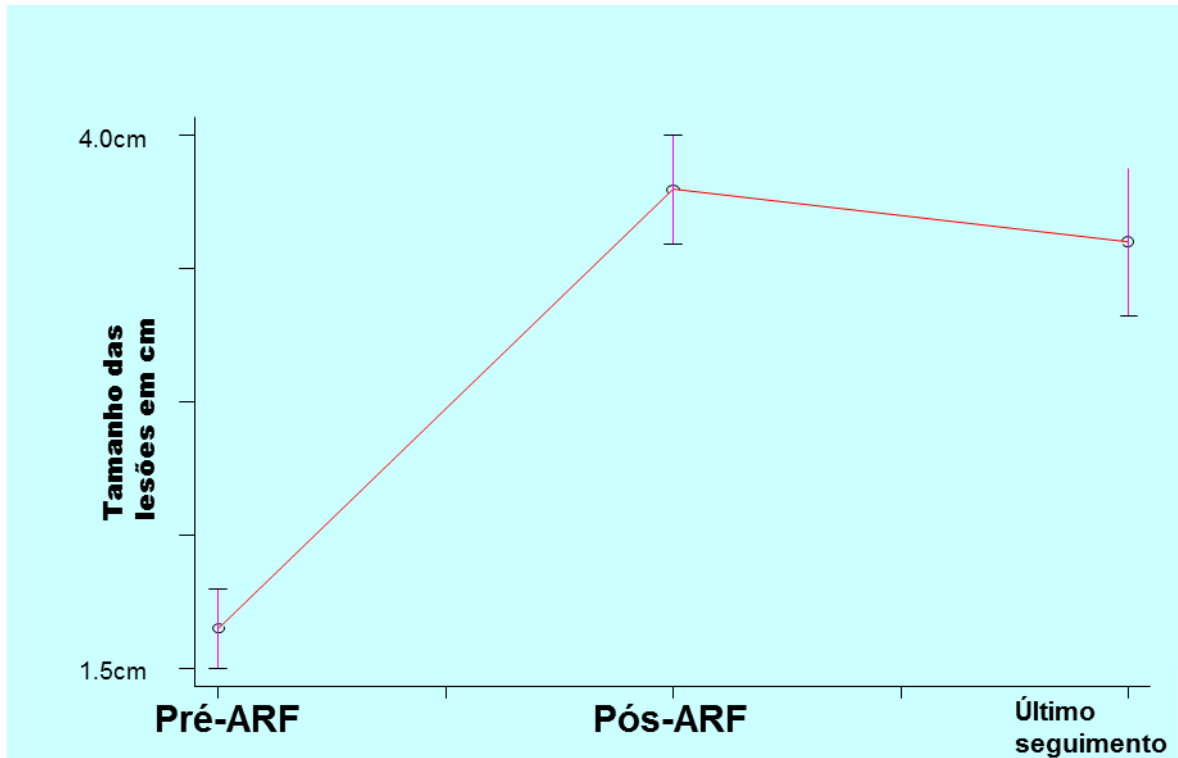


Figura 3- Mudança no tamanho médio da lesão em cm

A imagem típica de metástase colorretal hepática pré-ARF se mostrou discretamente hiperintensa em T2, hiperintensa na difusão, hipointensa em T1 e com um halo de captação na fase venosa portal (Figura 4). Imediatamente pós-ARF as lesões se apresentaram hipointensa em T2, hipointensa na difusão, discretamente hiperintensa no T1 não realçado e sem realce na fase venosa portal (Figura 5).

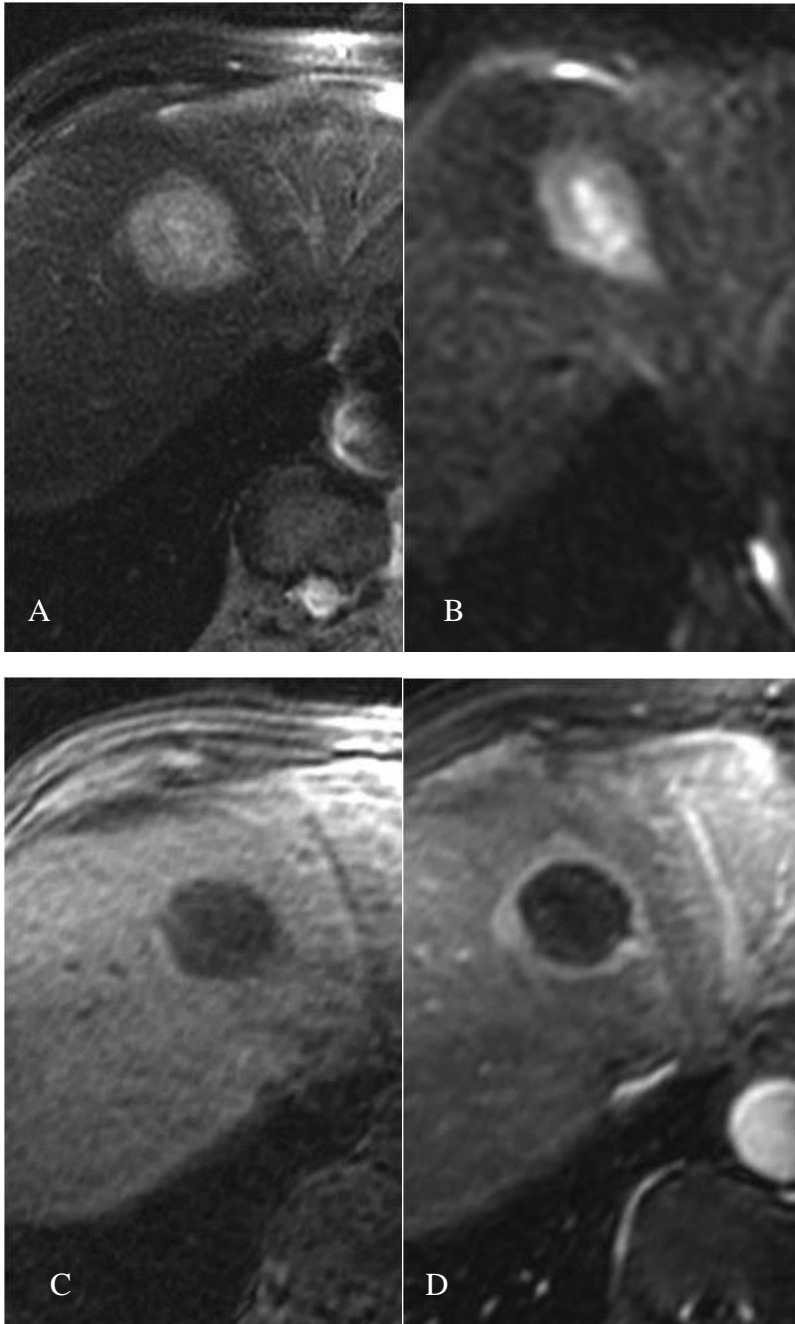


Figura 4- RM de MHCR pré-ARF: A. T2; B.Difusão; C. T1 sem contraste; D.T1contrastado na fase venosa portal

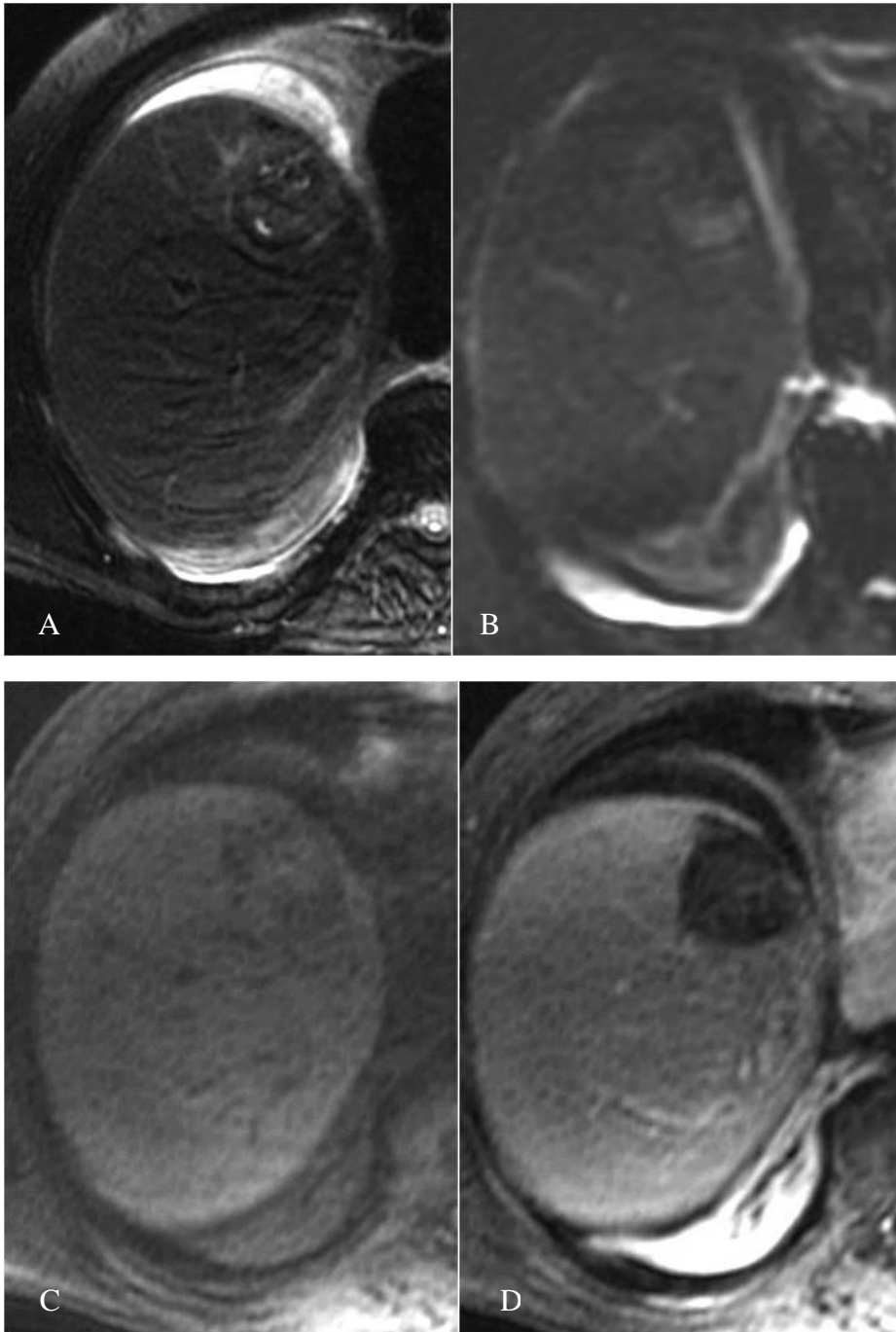


Figura 5- RM de MHCR 8 dias pós-ARF: A. T2; B.Difusão; C.T1 sem contraste; D.T1contrastado na fase venosa portal

A maioria das lesões pré-operatórias foram hipointensas em T1-ponderado (95,5%) e discretamente hiperintensas em T2-ponderado (90,5%), compatíveis com metástases hepáticas colorretais. Ao avaliar as imagens pós-ARF, 48 lesões (74%) foram hiperintensas em T1, 51 lesões (78,5%) foram hipointensas em T2, provavelmente por desidratação do tecido ablado.

Olhando especificamente os valores de CDA antes e após ablação foi encontrada uma diminuição significativa de 2,79 para $1,75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ ($P < 0,001$), enquanto que os valores de controle do CDA do parênquima hepático e do baço se mantiveram inalterados. A Figura 6 demonstra este notável declínio após ablação e a mudança não significativa dos valores de CDA nas imagens de seguimento (com mediana de 24,5 meses), revelando que uma vez que as células alcançaram o ponto de desidratação, o processo é lentificado ou quase descontinuado.

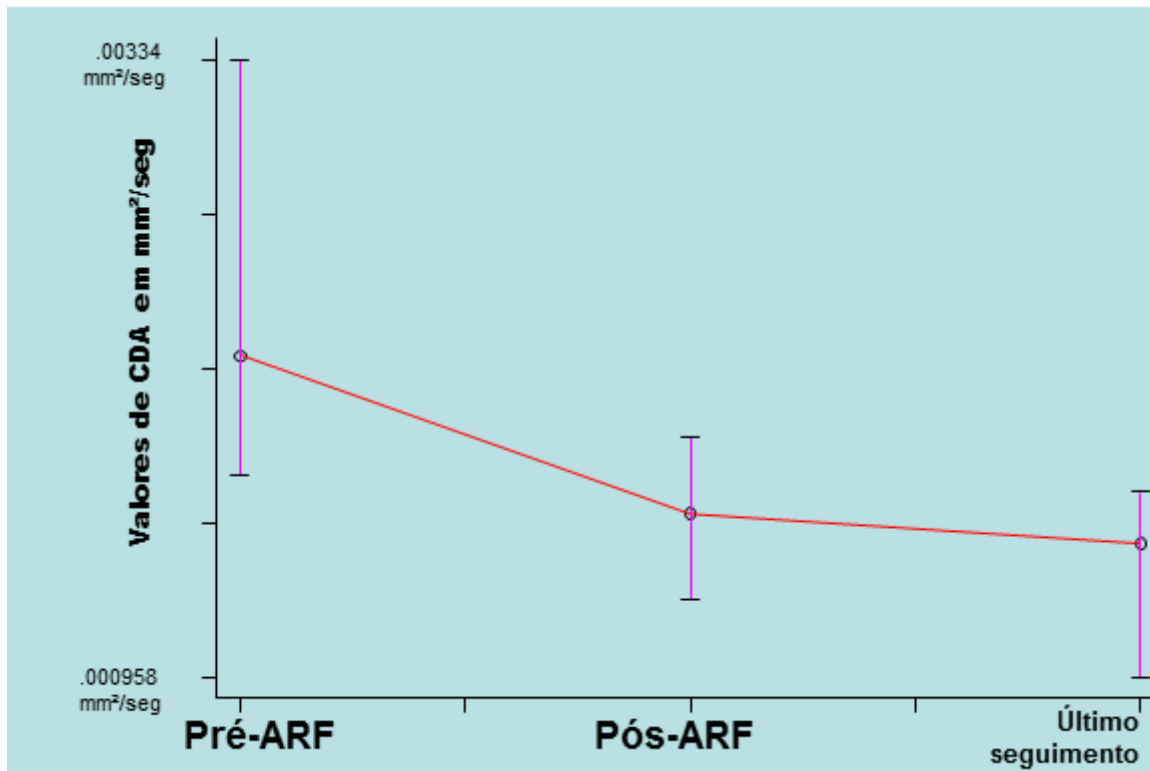


Figura 6- Mudança em média nos valores de CDA

A Figura 7 demonstra um gráfico de mapa de CDA pareado pré e imediatamente após ablação, esquematizado por paciente utilizando a lesão de maior valor de CDA pré-operatória e seguindo esta lesão após RFA. Como pode ser notado, somente um paciente demonstrou um aumento anormal dos níveis de CDA. Particularmente, este paciente não obteve ablação completa de sua lesão, que era de 8,4 cm e próximo a veia cava inferior, quando avaliado na RM pós-operatória (Figura 8). O aumento do valor de CDA é provavelmente devido ao edema da área não englobada pela ARF. Este paciente foi retirado da análise final.

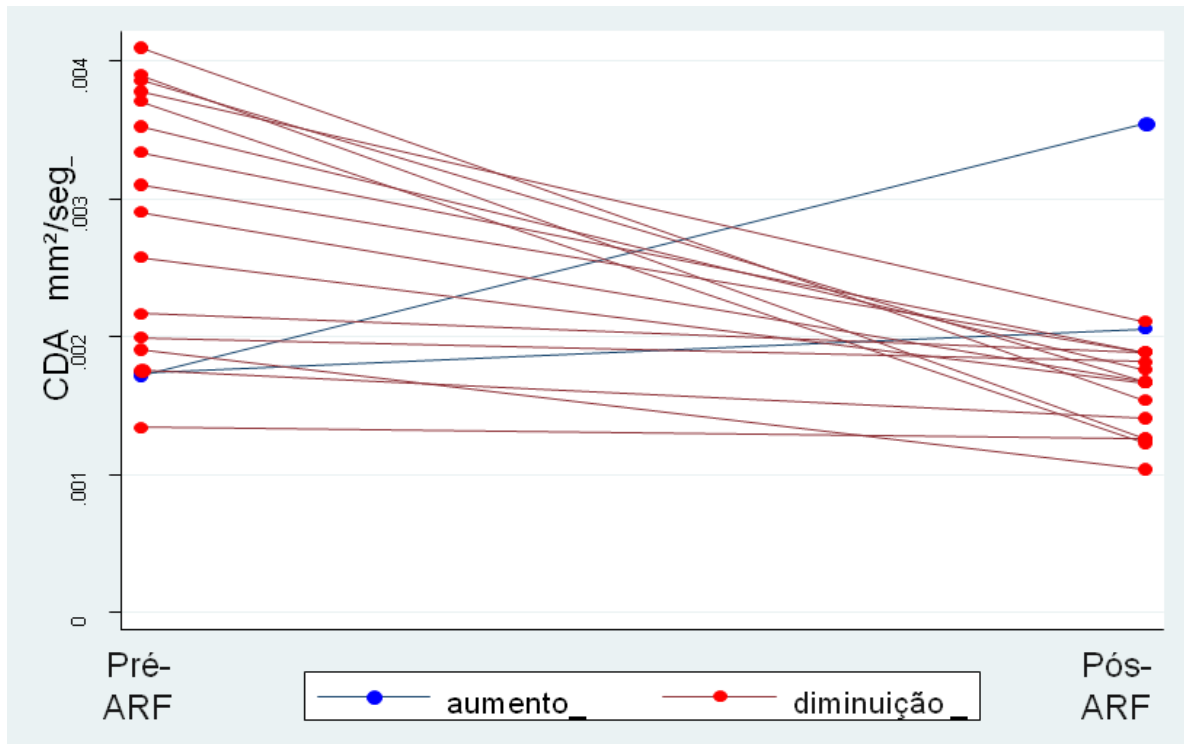


Figura 7- Valores pareados de CDA pré e pós ARF

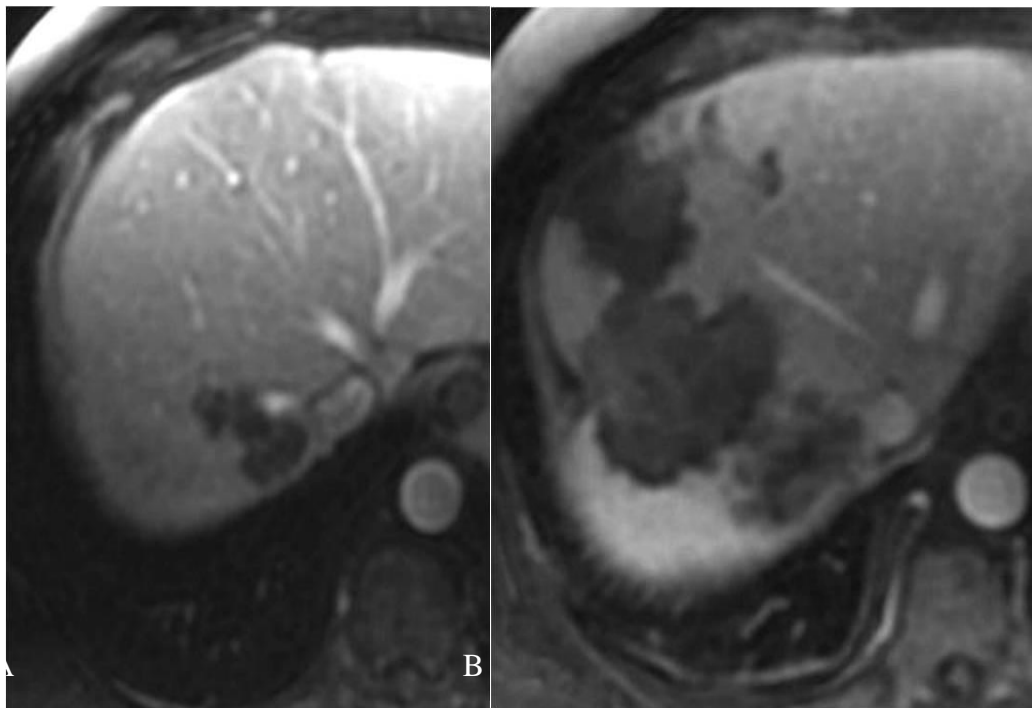


Figura 8- Paciente que apresentou aumento do CDA após ablação incompleta. RM: A. Pré-ARF; B. Pós-ARF

Quando se compara a difusão nas lesões, 88% (n=57) foram hiperintensas no pré-operatório versus 29% (n=19) no pós-ARF (p=0,07). Embora o realce arterial quando analisado por categorias (0%-25%, 25%-50%, 50%-75%, 75%-100%) não tenha mostrado uma diminuição significativa (metástases hepáticas não são lesões hipervasculares), houve uma queda significativa da mediana de 14,9% para 4,9% pós-ARF (P=0,002), corroborando com a extensa necrose coagulativa das lesões após o procedimento. Em adição, o realce por contraste venoso diminuiu da mediana de 29,3% para 11,8% pós-ARF (p<0,001), e se manteve significativamente menor quando analisados por categorias de percentagem (tabela 4).

Tabela 4- Mudanças na captação venosa e arterial de contraste (n=65 lesões).

	Captação pré-ARF	Captação pós-ARF	p-valor
Arterial			
100-75%	0%	0%	0,294
75-50%	2,2%	0%	
50-25%	11,1%	4,4%	
0-25%	86,6%	95,6%	
Venosa			0,001
100-75%	0%	0%	0,001
75-50%	13,3%	4%	
50-25%	13,3%	2,2%	
0-25%	73,3%	93,3%	

Das 65 lesões avaliadas com RM de seguimento (mediana 24,5 meses, intervalo, 17,8-51,5 meses), foi encontrada uma taxa de recorrência radiológica local em 2 anos de 20,4%. Finalmente, a sobrevida da coorte foi de 93,8% em um ano, demonstrando a baixa morbidade da ablação hepática. Entretanto, a sobrevida em 3 e 5 anos de seguimento foram respectivamente 46% e 15,3%, evidenciando que os pacientes eventualmente recorreram tanto em metástases extra-hepáticas assim como, em novas lesões intra-hepáticas além da recorrência loco regional diagnosticada pela revisão radiológica (figura 9).

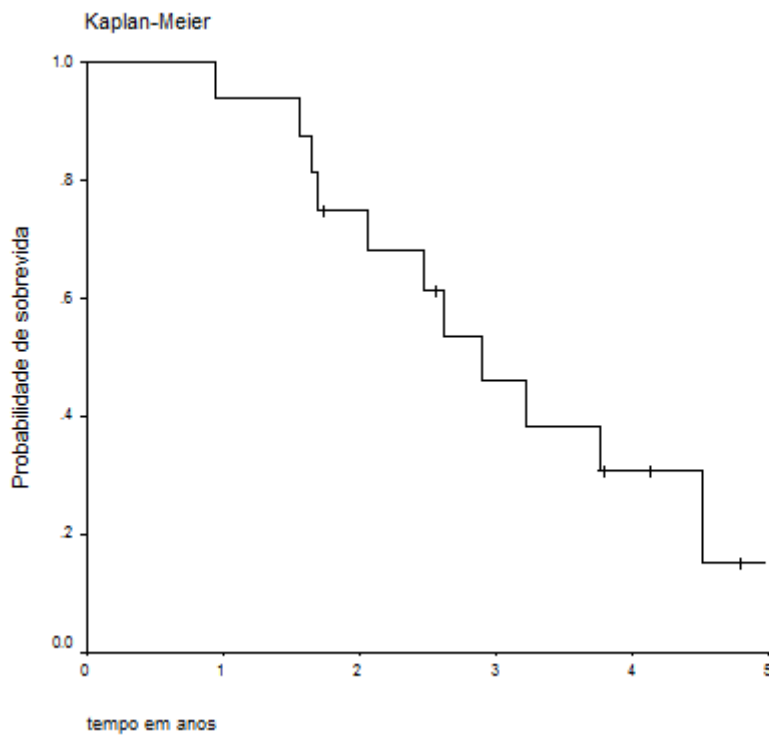


Figura 9-Curva de Sobrevida Kaplan-Meier. 1 ano= 93,8%; 3 anos= 46%; 5 anos=15,3%.

6 DISCUSSÃO

Originalmente ARF era realizada como uma terapia de controle local para metástases colorretais, entretanto nos últimos treze anos esta técnica foi estendida a intenção curativa^{5,7}. Especificamente grandes séries demonstraram que o uso de ARF sozinha ou em terapia combinada com ressecção é prática e possui resultados satisfatórios a longo prazo para pacientes antes irressecáveis⁵. Adicionalmente agentes quimioterápicos neoadjuvantes mais efetivos aumentaram as indicações de ARF, tendo em vista a redução do tamanho dos tumores em pacientes responsíveis à quimioterapia⁵¹. Apesar dos critérios padronizados para estimar a resposta tumoral estarem bem classificados pelo RECIST (baseados na mudança do tamanho de tumor) e pelo EASL e mRECIST (baseados na mudança de captação de contraste na TC), não há critérios quantitativos estabelecidos para resposta tumoral especificamente após ARF. Na ARF cada lesão representa um tratamento, logo toda lesão tem que ser tratada como lesão alvo, diferentemente do RECIST⁵².

A RM em comparação com TC e USG possui a vantagem de diferenciar melhor as áreas abladadas e tumores residuais exatamente pelo grande contraste que os tecidos de partes moles oferecem nas imagens ponderadas de T1 e T2²¹. Os resultados aqui presentes indicaram que a captação de contraste, o índice de difusão e o mapa de CDA nas imagens de RM podem ser úteis para confirmar a presença de necrose tissular e desidratação celular. Por conseguinte, funcionariam como biomarcadores precoces de apoio a resposta tumoral. Se seu uso for combinado com o aumento na mudança de tamanho em adição a uma diminuição de captação de contraste tanto na fase venosa como arterial, podemos prover uma caracterização mais informativa para a resposta tumoral após ARF.

O aumento das lesões após ARF encontrado nesta coorte sugere que um halo de pelo menos um centímetro de *encompassment* (margem de segurança) foi atingido. Isto fundamenta os resultados aqui encontrados de uma diminuição significativa de captação de contraste em ambas as fases arterial e venosa, confirmando a necrose coagulativa dos tecidos alvo.

Adicionalmente, os valores do mapa de CDA e difusão da lesão tiveram um importante decréscimo subsequente a ARF, refletindo falta de viabilidade tumoral ao nível celular com um alto grau de desidratação, confirmada pelo percentual de redução de captação de contraste que ocorreu após ARF. Além disso os valores de CDA do parênquima hepático e esplênico permaneceram imutáveis, indicando tratamento específico efetivo das lesões alvo. Wybransky et al reportaram uma diminuição de 11% nos valores de CDA após braquiterapia

em alta taxa de dose em 13 pacientes com MHCR⁵³. O dano celular promovido pela irradiação promove edema celular e lesão endotelial, onde há aumento da permeabilidade de macromoléculas como albumina, que fica insolúvel no interstício, podendo explicar a diminuição dos níveis de CDA⁵⁴. Parece haver uma restrição de microcirculação extracelular que compromete a microcirculação local, promovendo a diminuição do CDA^{55,56}. A diminuição do CDA nas lesões ablatas encontradas nos resultados aqui demonstrados pode ser explicada pelo processo de dessecação (condição de extrema secura) provocada pelo calor da ARF^{57,58}. O aquecimento do tecido provocado pela agitação das moléculas leva a desnaturação proteica, contração do colágeno e desidratação⁵⁹⁻⁶¹. A fração de água restante no fígado ex-vivo após ARF de 3 cm foi estimada por Brace et al em média 70% do peso original, porém ainda não está claro o quanto a desidratação tissular diminui os valores de CDA⁶⁰. Classicamente os valores baixos de CDA encontrados nos tumores são atribuíveis a sua grande densidade celular^{62,63}. No entanto, esta é uma área de discussão uma vez que a difusibilidade da água é influenciada pela fibrose extra-celular, o formato e tamanho dos espaços intercelulares e outras características de organização tecidual em diferentes tipos tumorais⁶⁴. Adicionamos a esta discussão a possível influência da desidratação tissular por calor (no caso a ARF) na diminuição dos valores de CDA. A maioria das terapias estudadas como resultantes em alteração de difusão, como quimioterapia e quimioembolização arterial seletiva, não promovem desidratação tissular térmica, como a ARF ou ablação por micro-ondas produzem.

Nos dados apresentados no presente estudo não parece haver relação dos valores de CDA pré-ARF e o resultado da resposta após ablação, como o que existiu para quimioterapia, relatada por Kohn et al, onde tumores com alto valor de CDA tendem a ser mais necróticos e por isso responderam menos a quimio e radioterapia⁶⁵. Diferentemente da ARF, que representa um método de tratamento local e que independe da necrose tumoral já apresentada pré-tratamento.

Em um paciente houve um acréscimo anormal do valor de CDA na lesão ablada simultaneamente com captação de contraste mantida nas fases arterial e venosa, indicativos de tecido viável residual devido a ARF incompleta. Este fato sugere que o aumento de valor do mapa de CDA após ARF deve ser avaliado cuidadosamente junto com outros parâmetros como o aumento do tamanho da lesão e captação persistente, para demonstrar o tumor residual.

Apesar de 32,3% das lesões alvo estarem perto de estruturas vasculares principais, o que é um fator de risco para falha terapêutica uma vez que seu limite de encompassamento

pode não ser atingido, foi encontrado uma recorrência local radiológica de 33% com mediana de seguimento via RM de 24,5 meses. A sobrevida da coorte aqui apresentada é comparável com os resultados de Abdalla et al, onde pacientes que foram submetidos a ARF combinada ou não a ressecção hepática ficaram bem no primeiro ano, mas devido á doença extensa e recorrência em ambos sítios extra e intra-hepáticos com lesões novas (além da taxa de recorrência local) houve uma queda brusca no terceiro ano de sobrevida que ficou em 40% (na coorte aqui estudada foi de 46%)⁵. É interessante ressaltar que com o seguimento de 24,5 meses não houve um decréscimo contínuo nos valores de CDA nas imagens subsequentes após a RM imediata a ARF, demonstrando que depois da desidratação maciça das células não há mudança progressiva no movimento das moléculas de água das lesões alvo.

Apesar de 51 pacientes terem sido identificados para esta coorte, somente em 16 foi conseguido parear as lesões e acompanhá-las via RM com medições seriadas do mapa de CDA. Portanto o seguimento através de RM foi restrito, pois a maioria dos pacientes retornou para acompanhamento de imagens por somente seis meses no Hospital Johns Hopkins. Entretanto a categorização de ablação adequada e inadequada pôde ser eficazmente realizada. Mais estudos são necessários para validar fatores de risco radiológicos que possam estar associados á falha terapêutica. A combinação por nós estudados (tamanho, captação de contraste e valores de CDA) parece prover uma avaliação precoce mais consistente da eficácia do tratamento ARF.

A resposta tumoral a ARF é multifatorial e depende da abordagem guiada pelo USIO, tamanho da lesão, tipo histológico e presença de doença hepática concomitante⁵. Esta coorte foi escolhida para se avaliar a mudança dos valores de CDA e difusão em RM funcional pela baixa prevalência de fígados cirróticos em MHCR comparados com pacientes portadores de carcinoma hepatocelular, MHCR são lesões hipovasculares onde a mudança de captação de contraste para caracterizar áreas necróticas após ARF como único parâmetro a ser avaliado (conforme o EASL e o mRECIST propõem) pode levar a uma diferença sutil de difícil avaliação^{14,16}. Por isso, a hipótese de que os mapas de CDA e difusão possam ser parâmetros de apoio a serem avaliados para acessar resposta tumoral a ARF em MHCR.

Uma outra limitação do estudo aqui presente é o uso de percentual para captação de contraste como uma medida subjetiva. O desenvolvimento de programas automatizados para quantificar a captação de contraste na RM pode ajudar a melhorar a acurácia medida na captação de contraste ao invés de ter uma estimativa subjetiva⁵¹.

O método pós-operatório, e não intra-operatório, não é o ideal para monitorar a eficiência de ARF, pois não dá a oportunidade do cirurgião re-ablar uma lesão onde a margem

não foi atingida ou deixou de ser completamente envolvida pela zona ablada na sala de cirurgia⁶⁶. A RM funcional pode ajudar no seguimento destes pacientes, podendo auxiliar na indicação de uma re-abordagem posterior.

A grande dificuldade para a equipe oncológica em avaliar uma ARF bem sucedida é a falta de patologia com margens livres que se obtém numa ressecção. Embora possa parecer que a lesão foi completamente ablada na RM pós-ARF, é possível que existam células tumorais viáveis que persistiram e que mais tarde se apresentem como recorrência local⁵¹. Consequentemente na ARF para MHCR apenas os métodos de imagem podem verificar o resultado se a intenção curativa da cirurgia foi alcançada. O padrão ouro para determinar o encompassamento da ARF na lesão ablada é o exame histopatológico e esta correlação não foi possível nesta coorte aqui apresentada uma vez que os pacientes não foram submetidos á ressecção hepática da área ablada. A correlação radiológica/histopatológica foi estudada em fígados explantados após ARF em carcinoma hepatocelular por Brillet et al que encontraram um índice de concordância moderado ($\kappa=0,53$)⁶⁷. Houve uma subestimação da necrose radiológica em 2 dos 13 pacientes e falha ao detectar necrose parcial radiológica em outro caso. As imagens de seguimento pós-ARF de TC e RM foram altamente específicas mas pouco sensíveis na detecção de tumor residual ou recorrente^{67,68}. Lu et al encontraram uma acurácia de 84% em diagnosticar carcinoma hepatocelular residual ou recorrente em TC contrastadas quando comparada ao padrão ouro dos fígados explantados⁶⁸.

Uma questão central considerada pelo *RECIST Working Group* foi se seria apropriado a mudança da medida anatômica de carga tumoral unidimensional para volumetria ou medição funcional com o PET-*scan* ou RM¹⁵. Foi concluído que, até o presente, não houve padronização ou evidência para o abandono da medição anatômica da carga tumoral. A única exceção para este uso seria no uso de FDG-PET*scan* como adjução para determinar progressão de doença. Os autores concluem que o uso de novos métodos funcionais ainda requerem estudos clínicos mais apropriados para sua validação. Sahin et al demonstraram a superioridade do FDG-PET*scan* em comparação com TC contrastada para avaliar recorrência de MHCR após ablação laparoscópica, principalmente quanto ao diagnóstico de doença extra-hepática⁶⁹. Porém o FDG-PET*scan* não alterou o tratamento imediato após a ablação e constitui um método de maior custo no acompanhamento dos pacientes. A comparação da resposta tumoral utilizando os parâmetros de difusão deve ser feito com cautela quanto aos critérios respondedores do mRECIST⁶⁴. Para o uso genérico é necessário definir parâmetros internacionalmente aceitos para resposta ou não resposta nas imagens difusão poderadas. Estas definições requererão ensaios clínicos onde os resultados de difusão e mRECIST após

ARF poderão ser comparáveis. A correlação da difusão com tipo histológico, sobrevida e tempo livre de doença parece ser mais importante do que sua relação com o mRECIST.

Em 2009, Schraml et al publicaram o primeiro estudo cuja avaliação da difusão e mapa de CDA pós ARF guiada percutaneamente por RM em diferentes tipos de neoplasias hepáticas (total 77 lesões, 48 delas MHCR) foram analisadas no quesito progressão tumoral local⁷⁰. Apesar de não demonstrarem no estudo a percentagem de diminuição dos valores de CDA antes e imediatamente após ablação, não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de CDA obtidos da região de interesse (ROI) no total da zona ablada durante o seguimento (mediana 17,2 meses) e não houve também diferença significativa nos valores médios de CDA quando as lesões apresentaram progressão tumoral radiológica. Portanto, o parâmetro CDA ao longo do tempo não pôde prever recorrência local quando mensurado na área total tratada. Porém, em análise a parte da zona periférica das lesões (que nem sempre estão incluídas na ROI) as que progrediram (consideradas como surgimento de hiperintensidade na periferia, n=17) possuíam um CDA menor e significativo em comparação com o contorno das que não progrediram. Os autores concluíram que se houver nos exames de seguimento hiperintensidade na periferia da lesão na difusão, esta área deve ser analisada separadamente⁷⁰. O estudo aqui apresentado identificou o halo de hiperemia nos exames imediatos após ARF, entretanto a mensuração deles no mapa de CDA não foi possível devido a uma limitada resolução espacial que não permitiu o posicionamento exato na região de interesse do fino halo reativo. Todavia as imagens de difusão são úteis como rastreamento de progressão de doença pois regiões com tumores viáveis irão se apresentar hiperintensas na difusão enquanto que regiões necróticas aparecem hipointensas.

Outro estudo feito por Okuma et al relatou pioneiramente o aumento dos valores de CDA após ARF pulmonar guiada por TC, onde 20 lesões (seis metástases colorretais) foram analisadas e houve um aumento significativo do CDA (média pré ARF $1,15 \pm 0,27$ versus média pós-ARF $1,49 \pm 0,24$)⁷¹. Entretanto, a medição dos valores de CDA foi relatada no método com b-valores de 0, 500 e 1000, mas não especificaram o b-valor da medida do CDA, nem demonstraram os valores de CDA pré e pós-ARF como controle do parênquima pulmonar normal. Adicionalmente, estes mesmos autores demonstraram que as lesões que evoluíram com progressão tumoral local tiveram um aumento de CDA menor do que as lesões que não progrediram, sugerindo que o aumento pequeno de CDA após ARF pode ser útil em prever o resultado da terapia aplicada⁷¹. Esses resultados foram diferentes dos achados aqui encontrados realizados com lesões exclusivas de MHCR com b-valor de 500, e podem constituir uma diferença no comportamento das lesões que sofrem ARF no parênquima

pulmonar do hepático. Além disso, as diferenças histológicas e proximidade dos vasos também não foram computadas e possivelmente alterariam o resultado se estratificadas. Há relatos experimentais de duplo *heat sink effect* (efeito de resfriamento) para ARF pulmonar uma vez que a entrada de ar nos alvéolos também contribuiria para o sistema de resfriamento assim como o alto fluxo sanguíneo local⁷². Porém novos estudos com coortes de tipos tumorais selecionados e padrões de análise de mapa de CDA com parâmetros definidos devem ser conduzidos para elucidar as diferenças encontradas nos estudos já publicados e dos achados aqui apresentados.

O uso da difusão para RM abdominal possui problemas ponderáveis como os movimentos fisiológicos como respiração e pulsação e pela redução da relação sinal-ruído em tecidos com curto relaxamento em T2, como o parênquima hepático. Porém, o desenvolvimento da tecnologia das imagens ecoplanares melhoraram a imagem da difusão tornando-a possível para a prática clínica⁷³. A difusão através do cálculo de CDA permite a caracterização do tecido biológico baseado na propriedade de difusão de água que é determinada pela organização de microestruturas celulares, sua densidade e viabilidade do tecido, e nos casos de ARF pela pobreza de água que fica após a ablação pelo processo de dessecação. Portanto, os efeitos dos tratamentos locorregionais podem ser variáveis: pode haver diminuição da fração de perfusão tecidual com aumento dos valores de CDA na difusão correspondendo á necrose tecidual úmida e diminuição da perfusão e dos valores de CDA correspondendo a necrose com dessecação tecidual seguida de fibrose⁷⁴. O microambiente tumoral é tanto espacialmente como temporalmente heterogêneo. Na delimitação da região de interesse (ROI) do tumor, o valor sumário estatístico como a média ou mediana do CDA pode não refletir adequadamente a heterogeneidade da lesão⁷⁵.

Para oncologia a RM com difusão tem sido associada à agressividade da lesão e à resposta tumoral, embora as bases biofísicas para este achado ainda não tenham sido completamente explicadas⁶⁴. Os parâmetros obtidos pela difusão são interessantes como biomarcadores de imagens pois sua aquisição não é invasiva, não requer contraste e não utiliza radiação ionizante. Adicionalmente, pode ser obtida de maneira quantitativa relativamente rápida e pode ser facilmente incorporada na prática clínica no seguimento de pacientes submetidos à ARF. Entretanto ainda há muitos desafios a serem elucidados para a validação do seu uso como biomarcador por imagem. O benefício adicional no uso da difusão para MHCR encontra-se na disponibilização de índices quantitativos, que podem vir a ser padronizados para avaliar a resposta tumoral de diversas terapias locorregionais⁴³.

7 CONCLUSÃO

Nas lesões aqui analisadas foram achados uma diminuição dos valores de CDA e da captação de contraste nas fases arterial e venosa associado a um aumento do tamanho da lesão de MHCR após ARF cirúrgica. A RM funcional através da captação de contraste e difusão pode prover uma medição de apoio acurada da necrose coagulativa tissular e da desidratação celular na área ablada por radiofrequência em MHCR. Quando combinada ao aumento no tamanho da lesão, pode acrescentar informações que quantifiquem a eficácia da ARF, podendo atuar como um marcador adicional de resposta tumoral.

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA*. 2005; 294: 1255-1259.
2. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997;15:938-946.
3. Silen W. Hepatic resection for metastases from colorectal carcinoma is of dubious value. *Arch Surg*. 1989; 124: 1021-1022.
4. van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JM, van Hillegersberg R, Rijken AM, van Coevorden F, et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2006;13: 651-658.
5. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;239:818-825.
6. Bricault I, Kikinis R, Morrison PR, Vansonnenberg E, Tuncali K, Silverman SG. Liver metastases: 3D shape-based analysis of CT scans for detection of local recurrence after radiofrequency ablation. *Radiology*. 2006; 241:243-250.
7. Rhim H, Dodd GD. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *J Clin Ultrasound*. 1999;27:221-229.
8. McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, Gu WZ, Schneider P, Browning PD. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol*. 1992;3:291-297.
9. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE, et al. Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee; International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology*. 2005; 235:728-739.
10. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer*. 2000; 88:2452-2463.
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-216.
12. Tsuchida Y, Therasse P. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST): new guidelines. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37:1-3.
13. McKay A, Dixon E, Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2006;93:1192-1201.

14. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35:421-430.
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228-47.
16. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010; 30:52-60.
17. Bonekamp S, Shen J, Salibi N, Lai HC, Geschwind J, Kamel IR. Early response of hepatic malignancies to locoregional therapy-value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *J Comput Assist Tomogr.* 2011; 35:167-173.
18. Dromain C, de Baere T, Elias D, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up. *Radiology.* 2002; 223:255-262.
19. Sironi S, Livraghi T, Meloni F, De Cobelli F, Ferrero C, Del Maschio A. Small hepatocellular carcinoma treated with percutaneous RF ablation: MR imaging follow-up. *AJR Am J Roentgenol.* 1999; 173:1225-1229.
20. Kierans AS, Elazzazi M, Braga L, Leonardou P, Gerber DA, Burke C, et al. Thermoablative treatments for malignant liver lesions: 10-year experience of MRI appearances of treatment response. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194:523-529.
21. Rempp H, Clasen S, Pereira PL. Image-Based Monitoring of Magnetic Resonance-Guided Thermoablative Therapies for Liver Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 Jul 22. Doi: 10.1007/s00270-011-0227-6.
22. Graham SJ, Stanisz GJ, Kecojevic A, Bronskill: MJ, Henkelman RM. Analysis of changes in MR properties of tissues after heat treatment. *Magn Reson Med.* 1999;42:1061-1071.
23. Kamel IR, Bluemke DA, Ramsey D, Abusedera M, Torbenson M, Eng J, et al. Role of diffusion-weighted imaging in estimating tumor necrosis after chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:708-710.
24. Cui Y, Zhang XP, Sun YS, Tang L, Shen L. Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology.* 2008;248:894-900.
25. Herneth AM, Guccione S, Bednarski M. Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *Eur J Radiol.* 2003;45:208-213.
26. Kauppinen RA. Monitoring cytotoxic tumour treatment response by diffusion magnetic resonance imaging and proton spectroscopy. *NMR Biomed.* 2002;15:6-17.

27. Chenevert TL, Stegman LD, Taylor JM, Robertson PL, Greenberg HS, Rehemtulla A et al. Diffusion magnetic resonance imaging: an early surrogate marker of therapeutic efficacy in brain tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:2029–2036.
28. Lyng H, Haraldseth O, Rofstad EK. Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 2000;43:828–836.
29. Benveniste H, Hedlund LW, Johnson GA. Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy. *Stroke.* 1992;23:746–754.
30. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188:1622-1635.
31. Norris DG. The effects of microscopic tissue parameters on the diffusion weighted magnetic resonance imaging experiment. *NMR Biomed.* 2001; 14:77-93.
32. Lee JH, Springer CS Jr. Effects of equilibrium exchange on diffusion-weighted NMR signals: the diffusigraphic "shutter-speed". *Magn Reson Med.* 2003;49:450-458.
33. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin-echo in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42:288 –292.
34. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology.* 1988; 168:497-505.
35. Moffat BA, Hall DE, Stojanovska J, McConville PJ, Moody JB, Chenevert TL, et al. Diffusion imaging for evaluation of tumor therapies in preclinical animal models. *MAGMA.* 2004;17:249–259.
36. Jennings D, Hatton BN, Guo J, Galons JP, Trouard TP, Raghunand N, et al. Early response of prostate carcinoma xenografts to docetaxel chemotherapy monitored with diffusion MRI. *Neoplasia.* 2002;4:255–262.
37. Chenevert TL, McKeever PE, Ross BD. Monitoring early response of experimental brain tumors to therapy using diffusion magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res.* 1997; 3:1457–1466.
38. Galons JP, Altbach MI, Paine-Murrieta GD, Taylor CW, Gillies RJ. Early increases in breast tumor xenograft water mobility in response to paclitaxel therapy detected by non-invasive diffusion magnetic resonance imaging. *Neoplasia.* 1999;1:113–117.
39. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology.* 2003; 226:71-8.

40. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1999; 210:617-623.
41. Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1997; 204:739-744.
42. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 170:397-402.
43. Koh DM, Scurr E, Collins DJ, Pirgon A, Kanber B, Karanjia N, et al. Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2006; 16:1898-905
44. Dudeck O, Zeile M, Wybranski C, Schulmeister A, Fischbach F, Pech M, et al. Early prediction of anticancer effects with diffusion-weighted MR imaging in patients with colorectal liver metastases following selective internal radiotherapy. *Eur Radiol*. 2010;20:2699-706.
45. Shinya S, Sasaki T, Nakagawa Y, Guiquing Z, Yamamoto F, Yamashita Y. The efficacy of diffusion-weighted imaging for the detection of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2009;56:128-32.
46. Marugami N, Tanaka T, Kitano S, Hirohashi S, Nishiofuku H, Takahashi A, et al. Early detection of therapeutic response to hepatic arterial infusion chemotherapy of liver metastases from colorectal cancer using diffusion-weighted MR imaging. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32:638-46.
47. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12:351-355.
48. Chopra S, Dodd GD, Chintapalli KN, Leyendecker JR, Karahan OI, Rhim H. Tumor recurrence after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of findings on dual-phase contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177:381-387.
49. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kurtaran A, Schindl M, Gruenberger T. Post-treatment imaging of liver tumours. *Cancer Imaging*. 2007;7 Spec No A:S28-36.
50. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53: 475-480.
51. Assumpcao L, Choti M, Pawlik TM, Gecshwind JF, Kamel IR. Functional MR imaging as a new paradigm for image guidance. *Abdom Imaging*. 2009;34:675-685.
52. Zacharia TT, Saini S, Halpern EF, Sumner JE. CT of colon cancer metastases to the liver using modified RECIST criteria: determining the ideal number of target lesions to measure. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186:1067-1070.

53. Wybranski C, Zeile M, Löwenthal D, Fischbach F, Pech M, Röhl FW, et al. Value of diffusion weighted MR imaging as an early surrogate parameter for evaluation of tumor response to high-dose-rate brachytherapy of colorectal liver metastases. *Radiat Oncol*. 2011; 6:43.
54. Baker DG, Krochak RJ. The response of the microvascular system to radiation: a review. *Cancer Invest*. 1989; 7:287-294.
55. Thoeny HC, De Keyzer F, Vandecaveye V, Chen F, Sun X, Bosmans H, et al. Effect of vascular targeting agent in rat tumor model: dynamic contrast-enhanced versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2005; 237:492-499.
56. Jordan BF, Runquist M, Raghunand N, Baker A, Williams R, Kirkpatrick L, et al. Dynamic contrast-enhanced and diffusion MRI show rapid and dramatic changes in tumor microenvironment in response to inhibition of HIF-1alpha using PX-478. *Neoplasia*. 2005; 7:475-485.
57. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of liver malignancies: techniques, indications, imaging findings, and clinical results. *Abdom Imaging*. 2001 ;26:345 –360.
58. Limanond P, Zimmerman P, Raman SS, Kadell BM, Lu DS. Interpretation of CT and MRI after radiofrequency ablation of hepatic malignancies. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181:1635-1640.
59. Yang D, Converse MC, Mahvi DM, Webster JG. Measurement and analysis of tissue temperature during microwave liver ablation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007; 54:150-155.
60. Brace CL, Diaz TA, Hinshaw JL, Lee FT Jr. Tissue contraction caused by radiofrequency and microwave ablation: a laboratory study in liver and lung. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21:1280-1286.
61. Haemmerich D, dos Santos I, Schutt DJ, Webster JG, Mahvi DM. In vitro measurements of temperature-dependent specific heat of liver tissue. *Med Eng Phys*. 2006; 28:194-197.
62. Lankester KJ, Taylor JN, Stirling JJ, Boxall J, d'Arcy JA, Collins DJ, et al. Dynamic MRI for imaging tumor microvasculature: comparison of susceptibility and relaxivity techniques in pelvic tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25:796–805.
63. Miyazaki K, Collins DJ, Walker-Samuel S, Taylor JN, Padhani AR, Leach MO, et al. Quantitative mapping of hepatic perfusion index using MR imaging: a potential reproducible tool for assessing tumor response to treatment with the antiangiogenic compound BIBF 1120, a potent triple angiokinase inhibitor. *Eur Radiol*. 2008;18:1414–1421.
64. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11:102-125.

65. Koh DM, Scurr E, Collins D, Kanber B, Norman A, Leach MO, Husband JE. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188:1001-1008.
66. Smith S, Gillams A. Imaging appearances following thermal ablation. *Clin Radiol.* 2008;63:1-11.
67. Brillet PY, Paradis V, Brancatelli G, Rangheard AS, Consigny Y, Plessier A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a prospective study with histopathologic comparison. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186:S296-305.
68. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology.* 2005; 234:954-960.
69. Sahin DA, Agcaoglu O, Chretien C, Siperstein A, Berber E. The Utility of PET/CT in the Management of Patients With Colorectal Liver Metastases Undergoing Laparoscopic Radiofrequency Thermal Ablation. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:850-855.
70. Schraml C, Schwenzler NF, Clasen S, Rempp HJ, Martirosian P, Claussen CD, et al. Navigator respiratory-triggered diffusion-weighted imaging in the follow-up after hepatic radiofrequency ablation-initial results. *J Magn Reson Imaging.* 2009; 29:1308-16.
71. Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A, Hamamoto S, Nakamura K, Inoue Y. Assessment of early treatment response after CT-guided radiofrequency ablation of unresectable lung tumours by diffusion-weighted MRI: a pilot study. *Br J Radiol.* 2009; 82:989-994.
72. Oshima F, Yamakado K, Akeboshi M, Takaki H, Nakatsuka A, Makita M, et al. Lung radiofrequency ablation with and without bronchial occlusion: experimental study in porcine lungs. *J Vasc Interv Radiol.* 2004; 15:1451-1456.
73. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology.* 2003; 226:71-78.
74. Thoeny HC, Ross BD. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32:2-16.
75. Moffat BA, Chenevert TL, Lawrence TS, Meyer CR, Johnson TD, Dong Q, et al. Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:5524-5529.

APÊNDICE – Functional perfusion and diffusion MR imaging after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: Multiparametric assessment of tumor response

Functional perfusion and diffusion MR imaging after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: Multiparametric assessment of tumor response

Lia R Assumpcao*, Michael Choti, Ana L Gleisner, Marcos B Pitombo, Timothy Pawlik,
Ihab R. Kamel.

Keywords: colorectal liver metastases, radiofrequency ablation, diffusion magnetic resonance imaging.

*Corresponding author:

Lia Roque Assumpcao

Department of Surgery

State University of Rio de Janeiro, UERJ, Rio de Janeiro, Brazil

Boul 28 Setembro, 77 4th floor-Vila Isabel,20551-030

Email: roqueal3@gmail.com

Abstract

Purpose: To evaluate the spectrum of changes on functional magnetic resonance (MR) imaging after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases.

Patients and Methods: For 16 patients (mean age, 60±10 years), MR imaging studies before and after surgical hepatic ablation for metastatic colorectal adenocarcinoma were evaluated. Diffusion and contrast medium-enhanced MR imaging was performed on a 1.5-T unit. Parameters evaluated included change in tumor size, enhancement, and apparent diffusion coefficient (ADC) values. Median survival was also calculated in the entire cohort.

Results: A total of 65 tumors were evaluated, with pre-ablation mean size of 1.7 cm. After ablation, mean lesion size increased to 3.5 cm (p-value <0.001). Venous enhancement significantly decreased after RFA (p<0.001). Tumors had a mean ADC value of 2.79×10^{-3} mm²/sec before treatment, and the mean ADC value decreased significantly after treatment to 1.75×10^{-3} mm²/sec (p<0.001).

Conclusion: Following RFA of hepatic metastases the treated zone had apparent increase in size due to intended safety margin around the targeted tumor and decrease in ADC value and venous enhancement. These findings may be useful in confirming the presence of tissue necrosis and cellular dehydration, and may serve as a surrogate marker of tumor response

Introduction:

The second leading cause of cancer-related deaths in the United States is colorectal cancer¹. Regrettably, eligibility for a curative resection for colorectal liver metastases - barely reaches

20% at the time of their presentation²⁻⁴. Therefore other techniques to achieve loco regional control of the disease have been pursued.

Radio frequency ablation (RFA) emerged in the last decade as an attempt to provide local treatment for those who were before deemed as unresectable. However one major limitation to the successful widespread acceptance of this approach is the difficulty in documenting accurate targeting and completeness of the therapy.

RFA consists of the local deployment of conductive thermal energy to annihilate tumor cells. Particularly, application of an alternated electric current in the range of radiofrequency (RF) waves (460 kHz) is performed through a needle electrode placed straight into the tumor⁵. When thermal energy within the cells heats beyond 50-60°C, proteins are denatured and a zone of coagulation necrosis is created surrounding the electrode pre determined diameter⁶.

Evaluation of the lesions ablated with early post-treatment images is paramount for assessment of treatment success. Changes in tumor size according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) are used to monitor response after chemotherapy⁷⁻⁸. Thus, these criteria may not be adequately utilized after RFA due to the anticipated apparent increase in size of successfully targeted tumors, indicating the presence of a wide safety margin⁹. More recently, study groups like European Association for the Study of Liver Disease (EASL) and two revisited versions of RECIST (version 1.1 and modified RECIST criteria) suggested the use of reduction in tumor enhancement as a biomarker of tissue necrosis particularly in hypervascular tumors such as hepatocellular carcinoma, as well as the use of more than one dimensional measurement accounting for necrosis extension in locoregional treatments¹⁰⁻¹². However, reduction in tumor enhancement after RFA of hypovascular metastases such as those of colorectal cancer is not standardized.

Previous reports have shown that after the liver reaches 60°C there is progressive disruption in barriers to diffusion that are detectable with MRI using diffusion-weighted images (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC)¹³. Previous studies showed an increase in ADC values after chemotherapy or TACE for metastases¹⁴⁻¹⁸. DWI and ADC maps can provide information about tumor viability at a cellular level and may help, together with the direct measurement of tumor size plus enhancement, in detect a successful ablation area^{14,19}.

Therefore our objectives with the current study are to evaluate changes on those parameters after RFA for colorectal liver metastases. We sought to find a significant change of diffusion and perfusion MRI after ablation that can be applicable as radiological parameters of immediate post-ablation evaluation.

Materials and Methods:

Patients

Fifty one consecutive patients who underwent open surgical ablation treatment (associated or not with liver resection) for colorectal liver metastases at Johns Hopkins Hospital between January 2001 and December 2006 were identified retrospectively from our institutional database. Patients were referred for curative intent surgical therapy after being evaluated by a multidisciplinary tumor panel. Inclusion criteria were: (1) to have colorectal liver metastases treated with curative intention on surgery guided by intraoperative ultra-sound (IOUS) and (2) to have an MRI pre and immediately after RFA (until 10 days). Patients who underwent previous percutaneous or laparoscopic assisted RFA were excluded. Our study cohort included 16 patients who fulfilled the inclusion and exclusion criteria.

Patients were treated with combination of resection and RFA or ablation only when one liver metastases was considered to be unresectable due to location of the disease, inadequate liver

remnant, or presence of enough comorbidities that disqualified them for extensive hepatic resection. Tumors were considered for RFA even if close proximity for major vascular structures, but not if adjacent to major biliary structures near the liver hilum.

Clinical and Imaging Data

Clinical data was collected retrospectively with an Institutional Review Board approved protocol. It included pre-operative Carcinoembryonic Antigen (CEA), age, type of surgery (ablation only or combined resection plus ablation), tumor number assessed by IOUS, dates of pre, post-RFA and follow up MRI. Also tumor size, ADC values, diffusion, arterial and venous enhancement were collected using pre, post and follow up MRI. Survival was calculated from the time of their surgical procedure until their death or lost to follow up.

Radiofrequency Ablation

RFA of hepatic lesions was performed at the time of laparotomy according to a standardized protocol⁵. IOUS was used to guide the insertion of the ablation needle into the lesions. RFA was performed using the RITA Model 1500X RF generator (Rita Medical Systems, Inc., Fremont, CA). Under IOUS guidance, the electrode was placed to attain entire encompassment of the tumor plus, if achievable, at least a 1 cm margin of liver parenchyma. A one-phase application of RF power is deployed for each lesion or section before retracting the multiple array and repositioning or removing the needle electrode. A multiple array probe was positioned into the center of the tumor if its size is until 2.5 cm in diameter. However, for larger lesions the array was directed by IOUS at the most posterior boundary of the tumor and normal liver parenchyma and subsequently withdrawn and redeployed at 1.5 cm intervals in the tumor.

MRI Technique

Patients were scanned using a 1.5-T MRI scanner (CV/i, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI), and a phased array torso coil. Imaging protocol consisted of T2-weighted fast spin-echo images (matrix size, 256×256 ; slice thickness, 8 mm; interslice gap, 2 mm; TR/TE, 5000/100; receive bandwidth, 32 kHz), breath-hold diffusion-weighted echoplanar images (matrix, 128×128 ; slice thickness, 8 mm; interslice gap, 2 mm; b value, 500; TR range/TE, 5000-6500/110; receive bandwidth, 32 kHz) and breath-hold unenhanced and contrast-enhanced (0.1 mmol/kg intravenous gadodiamide; Omniscan; Amersham, Princeton, NJ) T1-weighted three-dimensional fat suppressed spoiled gradient-echo images (field of view, 320-400 mm; matrix, 192×160 ; slice thickness, 4-6 mm; repetition time, 5.1 msec; TE echo time, 1.2 msec; receive bandwidth, 64 kHz; flip angle, 15°) in the arterial phase (20 seconds) and portal venous phase (60 seconds).

Image Analysis

MR image processing and apparent diffusion coefficient maps were generated using a commercially available Advantage Windows workstation (General Electric Medical Systems). Images were analyzed by consensus of two experienced MR radiologists. Parameters collected for comparison were tumor size, ADC values, diffusion, arterial and venous enhancement using pre, post and follow up MRI. The greatest diameter of the lesions was measured by electronic calipers according to RECIST⁸. Areas of tumor enhancement were considered viable and areas of nonenhancement were considered necrotic, as suggested by EASL and mRECIST^{10,12}. Percent enhancement was based on the axial portal venous phase image with the largest lesion diameter and it was assigned to one of four quartiles. These were <25%, 25-50%, 51-75% and >75%. ADC maps were generated from the diffusion-

weighted images, and values were recorded by placing a region of interest over the entire treated mass, as seen on the image with the largest lesion size. ADC maps of normal contralateral liver and spleen were also collected to ensure ADC control values.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS Version 11.5 (Chicago, Illinois) and STATA Version 9.0 (College Station, Texas). Summary statistics were obtained using standard methods and shown as percentages, mean and median values with their respective standard deviation and interquartile (IQ) range. Paired Sample *t*-test was used for mean comparison of variables that were normally distributed, while Wilcoxon Two-related Sample test was used to compare skewed continuous variables. Chi-square test was used to compare categorical data. Survival was performed using the nonparametric product limit method (Kaplan and Meier)²⁰. A P-value of 0.05 or less was considered to indicate statistical significance.

Results

Patient Information and Tumor Features

Patient information is shown in Table 1. The patients had a mean age of 59 years old at the time of liver procedure and their median CEA pre-operatively was 7.4 ng/ml (range, 3.4-30). None of the patients underwent previous RFA or resection for their colorectal liver metastases. Primary tumor was 43.8% rectal (n=7) and 12.5% (n=2) had synchronous resection.

Pre-operative chemotherapy was administered in 75% (N=12) of the cases. 12.5% (n=2) of the patients underwent only RFA as their treatment during surgery whereas the rest of the patients were submitted to a combined resection plus RFA. For those who were resected only 1 (6.25%) patient had a hemi-hepatectomy while all the others had segmentectomy or subsegmentectomy²¹{Strasberg, 2005#13}. Moreover mean tumor number was 4 lesions per patient and 21 (32.3%) lesions were near major vascular structures. None of the patients were cirrhotic and none presented with post-operative complications.

The survival of our group reached a median of 2.66 years and 1, 3 and 5 year actuarial survival were, respectively, 93.8%, 46% and 15.3%. The decrease in survival after 3 years post RFA shown in figure 1 is likely due to extra-hepatic metastases as well as new liver lesions besides true local recurrence seen on follow up scans.

Assessment of MR Imaging Before and After Treatment

In order to accomplish a high-quality image evaluation, comparison with pre-operative images are ideal to define a good ablated encompassment. Consequently, pre-operative MRI was done within a short space of the procedure, with a median of 9 days (range, 6-15 days) as well as post-ablation MRI (median of 4 days, range, 3-4). Table 2 shows the changes in all 65 lesions before and after treatment. There was a significant increase tumor size average difference of 1.8 centimeters between pre and post exams ($P < 0.001$). After a median MR follow up of 227 days the lesions had decreased from 3.5cm to 3.4cm ($P = .639$) (Figure 2).

The typical colorectal liver lesion pre-RFA was slightly hyperintense on T2, bright on the diffusion, hypointense on T1 and with rim enhanced on the portal venous phase (Figure 3).

Immediately post-RFA the lesion presented on T2 as a hypointense image, darkness regarding

diffusion, slightly hyperintense on unenhanced T1, and no enhancement on the portal venous phase (Figure 4).

Pre-operatively the majority of lesions were hypointense in T1-weighted (n=63, 97%) and slightly hyperintense in T2-weighted (n=59, 91%), compatible with colorectal liver metastases. When assessing post-RFA images we found 48 (74%) of them hyperintense in T1, as well as 51 (78%) of hypointense images in T2, probably meaning a dehydration of the tissue ablated.

Looking specifically at the ADC values between pre and post ablation we found a significant decreased of ADC values from 2.79 to $1.75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ ($P < 0.001$) while ADC values from background liver and spleen remained unchanged. Figure 5 demonstrates this noteworthy decline after ablation and a not significant change in the ADC values when measuring the values on the follow-up images (within a median of 24.5 months), revealing that once the cells reached its dehydration point, the process is slowed down or almost discontinued.

Figure 6 shows a plot of the ADC values as paired pre and post ablation, above all, this is schemed by patient using the highest ADC value lesion pre-operatively and following this lesion post-RFA, so they can be considered independent events. As noticed, only on patient demonstrated an abnormal increase of ADC levels. Particularly, this patient did not have a complete ablation of this lesion, which was 8.4 cm and near the inferior vena cava, when evaluated pos-operatively (Figure 7). The increase of ADC is likely due to edema of the area not encompassed. This outlier value was taken out of our analyses.

When comparing the diffusion brightness within the lesion 88% (n=57) were bright pre-operatively versus 29% (n=19) post-RFA of ($p=0.074$). In addition, table 3 showed that venous enhancement dropped significantly on categorical analyses post-RFA ($P < 0.001$), corroborating with extensive coagulative necrosis of the lesion after the procedure.

Discussion

Originally RFA was performed for local control of colorectal liver metastases, however more recently this technique has been extended to curative intent ²². Specifically larger series have demonstrated that the use of only RFA or its combination with liver resection is practical and have satisfactory long term results for once unresectable patients ²³⁻²⁵. Moreover more effective chemotherapy agents increased the eligibility for this type of therapy.

Therefore assessment of early treatment response is paramount for determining the completeness of treatment. Although the standard criteria for estimating tumor response is well classified by RECIST (based on changes of tumor size) and EASL and mRECIST (based on changes of CT enhancement), there is no established MR imaging criteria for functional and perfusion response of the lesion after RFA ^{10,12}.

Our results indicate that contrasted-enhanced and diffusion-weighted MR imaging may be useful in confirming the presence of tissue necrosis and cellular dehydration, and thus as a biomarker of early tumor response. If its use is combined with increase in size change in addition to a decreased of venous enhancement, we can provide a more reliable characterization of the procedure quality after RFA.

The increase in lesion size after RFA found in our cohort of patients suggests that a rim encompassment was achieved. This supported our results of significant decrease in venous enhancement, confirming coagulative necrosis of the targeted tissues.

Additionally ADC values and diffusion within the lesion had an important decrease subsequent to ablation, reflecting lack of tumor viability at a cellular level with a high degree of dehydration. Furthermore ADC values of spleen and background liver remained unchanged, indicating specific treatment effect for the targeted lesions .

The one patient who had an abnormal increase of its ADC value on his immediate MRI have not completed lesion ablation and suggests that when there is no full encompassment a rim of edema might cause the increase of ADC. As a result increase of ADC values after ablation should be evaluated carefully together with other parameters such as increase in size and decrease of enhancement, before classifying the procedure as incomplete.

Of note, besides the fact that 32.3% of the targeted lesions were near major vascular structures, which is a risk factor for therapy failure once your encompassment boundary cannot be attained, our survival is comparable with results reported on the literature ²⁵.

Interestingly, with our follow up of 24.5 months we showed no significant continue decrease of ADC values after the immediate post-ablation MR imaging, showing that after a massive dehydration of the cells there is no progressive change in water movement within the targeted lesion.

Although previous reports showed increase in ADC levels associated with necrosis in locoregional therapies, the decrease in ADC values can be explained by the desiccation process caused by thermal injury from RFA ^{16-19,26-28}. The agitation of water molecules caused by tissue warming leads to protein denaturation, collagen contraction and cell dehydration ²⁹⁻³¹. Recently, Schraml et al published that although ADC values of the ablated area in primary and secondary liver tumors did not significantly differ regarding local tumor recurrence after a mean follow up of 17 months, they were lower on the local tumor recurrence patients when measured in the periphery of the ablation zone ($P=0.0124$) ³². However they did not report how much their ADC maps changed after RFA when compared to pre-RFA values.

This study has several limitations. The sample size of 16 patients is small and follow up with MR imaging for continue measurements were restricted, because most patients came back to our institution for only the first year for follow up images. Therefore categorization of

adequate and inadequate ablation could be adequately performed. Further studies are necessary to validate radiological risk factors that can be associated with failure of therapy. However the combination of our parameters (size, enhancement and ADC) should provide a consistent earlier evaluation of treatment efficacy.

Another limitation of this study is the use of percentage enhancement as a subjective measurement. Further software development may help accurately quantify the percentage of tumor enhancement instead of having a subjective estimation ¹⁵.

Even though histopathological examination of the specimen remains the gold standard for determining full RFA encompassment of tumor margins plus cellular viability, this correlation was not possible within our cohort once our patients did not go through further resection of their ablated area.

In conclusion, contrasted-enhanced and diffusion-weighted MR liver imaging may provide accurate measurement of tissue coagulative necrosis and cellular dehydration from the RFA area. Combined with change in tumor size, it may add information to quantify effectiveness of the treatment and therefore as a surrogate marker of tumor response.

References:

1. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; 294:1255-1259.
2. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15:938-946.
3. Silen W. Hepatic resection for metastases from colorectal carcinoma is of dubious value. *Arch Surg* 1989; 124:1021-1022.
4. van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JM, et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2006;13:651-658.
5. Rhim H, Dodd GD 3rd. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *J Clin Ultrasound* 1999; 27:221-229.
6. McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, Gu WZ, Schneider P, Browning PD. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol* 1992; 3:291-297.
7. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-216.

8. Tsuchida Y, Therasse P. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST): new guidelines. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37:1-3.
9. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000; 88:2452-2463.
10. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
12. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30:52-60.
13. Graham SJ, Stanisz GJ, Kecojevic A, Bronskill MJ, Henkelman RM. Analysis of changes in MR properties of tissues after heat treatment. *Magn Reson Med* 1999; 42:1061-1071.
14. Kamel IR, Bluemke DA, Ramsey D, et al. Role of diffusion-weighted imaging in estimating tumor necrosis after chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:708-710.

15. Kamel IR, Reyes DK, Liapi E, Bluemke DA, Geschwind JF. Functional MR imaging assessment of tumor response after 90Y microsphere treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:49-56.
16. Bonekamp S, Shen J, Salibi N, Lai HC, Geschwind J, Kamel IR. Early response of hepatic malignancies to locoregional therapy-value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35:167-173.
17. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:1622-1635.
18. Marugami N, Tanaka T, Kitano S, et al. Early detection of therapeutic response to hepatic arterial infusion chemotherapy of liver metastases from colorectal cancer using diffusion-weighted MR imaging. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32:638-646.
19. Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;11:102-125.
20. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:475-480.
21. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12:351-355.

22. Machi J, Oishi AJ, Sumida K, et al. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J* 2006;12:318-326.
23. Elias D, Goharin A, El Otmany A, et al. Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumours associated or not with hepatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:763-769.
24. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1059-1069.
25. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-825.
26. Assumpcao L, Choti M, Pawlik TM, Gecshwind JF, Kamel IR. Functional MR imaging as a new paradigm for image guidance. *Abdom Imaging* 2009;34:675-685.
27. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of liver malignancies: techniques, indications, imaging findings, and clinical results. *Abdom Imaging* 2001; 26:345 –360.

28. Limanond P, Zimmerman P, Raman SS, Kadell BM, Lu DS. Interpretation of CT and MRI after radiofrequency ablation of hepatic malignancies. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1635-1640.
29. Yang D, Converse MC, Mahvi DM, Webster JG. Measurement and analysis of tissue temperature during microwave liver ablation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54:150-155.
30. Brace CL, Diaz TA, Hinshaw JL, Lee FT Jr. Tissue contraction caused by radiofrequency and microwave ablation: a laboratory study in liver and lung. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:1280-1286.
31. Haemmerich D, dos Santos I, Schutt DJ, Webster JG, Mahvi DM. In vitro measurements of temperature-dependent specific heat of liver tissue. *Med Eng Phys* 2006; 28:194-197.
32. Schraml C, Schwenzer NF, Clasen S, et al. Navigator respiratory-triggered diffusion-weighted imaging in the follow-up after hepatic radiofrequency ablation-initial results. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29:1308-1316.

Table and figure legends

Table1- Patient Characteristics (n=16)

Figure 1. Kaplan Meier

Table 2- Change in tumor size and ADC value after RFA in 65 lesions

Figure 2. Mean change in tumor size: pre, post-RFA and follow up (median 24.5 months)

Figure 3. Colorectal liver metastases pre-RFA: a. T2, b. DWI, c. T1 unenhanced, d. T1 portal venous phase.

Figure 4. Colorectal liver metastases post-RFA: a. T2, b. DWI, c. T1 unenhanced, d. T1 portal venous phase.

Figure 5. Mean change in ADC values: pre, post-RFA and follow up (median 24.5 months)

Figure 6. Paired ADC values: pre and post RFA.

Figure 7. Outlier MR imaging: a.pre-RFA, b. post-RFA.

Table 3-Venous enhancement.