

## AValiação DOS TUMORES HEPÁTICOS AO DOPPLER\*

Márcio Martins Machado<sup>1</sup>, Ana Cláudia Ferreira Rosa<sup>2</sup>, Paulo Herman<sup>3</sup>, Nestor de Barros<sup>4</sup>, Orlando Milhomem da Mota<sup>5</sup>, Letícia Martins Azeredo<sup>6</sup>, Osterno Queiroz da Silva<sup>7</sup>, Jales Benevides Santana Filho<sup>7</sup>, Paulo Moacir O. Campoli<sup>7</sup>, Paulo Adriano Q. Barreto<sup>7</sup>, Patrícia Medeiros Milhomem<sup>8</sup>, Leonardo Medeiros Milhomem<sup>8</sup>, Murilo Tavares Daher<sup>9</sup>, Renato Tavares Daher<sup>9</sup>, Luciana Mendes de Oliveira Cerri<sup>10</sup>, William Abrão Saad<sup>11</sup>, Giovanni Guido Cerri<sup>12</sup>

**Resumo** Os avanços recentes na ultra-sonografia têm ampliado a possibilidade de detecção de tumores hepáticos. Isto tem auxiliado na perspectiva de melhora do prognóstico destes pacientes, à medida que novas técnicas terapêuticas têm surgido. Neste artigo os autores relatam achados ao Doppler que podem auxiliar na identificação e caracterização dos tumores hepáticos, avaliando dados do Doppler colorido, pulsado e do Doppler de amplitude ("power Doppler"). Fazem, também, referência a novas modalidades de imagem, como o uso da harmônica.

*Unitermos:* Fígado; Tumores hepáticos; Doppler.

**Abstract** *Doppler evaluation of liver tumors.*

Recent advances in ultrasound have optimized the detection of liver tumors and helped to improve the prognosis of patients with this condition as newly developed and improved therapeutic modalities have been established. The authors review important Doppler findings which may help in the identification and characterization of some hepatic tumors through the evaluation of color Doppler, pulsed Doppler and power Doppler features. New imaging methods such as the use of harmonics imaging are also reviewed.

*Key words:* Liver; Liver tumors; Doppler.

### INTRODUÇÃO

É importante relacionarmos, de maneira agrupada, algumas informações associadas ao uso da ultra-sonografia com Doppler, para que possamos perceber suas complexidades de conceito e sua aplicabilidade. Este assunto apresenta-se em grande evolução, com surgimento de novos conceitos em períodos curtos de tempo.

Nas lesões hepáticas, a detecção e a caracterização da vascularização dessas lesões é importante no diagnóstico diferencial, na seleção do método de tratamento e na avaliação da resposta ao tratamento. Os tumores sólidos que apresentam o fenômeno da angiogênese — que corresponde à formação de novos vasos — possuem uma neovascularização. Estes novos vasos têm origem de pequenas vênulas ou capilares. A angiogênese pode ocorrer também em casos de inflamação crônica e em algumas formas de reações imunes, além dos processos tumorais<sup>(1)</sup>.

Usualmente, esses vasos neoformados apresentam ausência ou pouca camada muscular<sup>(2)</sup>. O Doppler é capaz de avaliar o fluxo sanguíneo nesses vasos neoformados tumorais (e de vasos já previamente existentes), sendo importante o estudo

desses padrões ao Doppler para que se possa progredir na tentativa de compreensão das lesões tumorais.

### DISCUSSÃO

Estudos experimentais<sup>(3)</sup> que avaliaram o tempo de neovascularização em função do tamanho do tumor verificaram que em todos os casos analisados os sinais Doppler foram detectados no terceiro dia, com peso tumoral mínimo de 500 mg.

A neovascularização é detectada angiograficamente em mais de 90% dos carcinomas hepatocelular (CHC) e renal, e em 50% a 60% dos adenocarcinomas pancreáticos. Entretanto, a angiografia apresenta a desvantagem de ser um procedimento invasivo, em contraste com o método Doppler, que apresenta a capacidade de detecção de fluxo de padrão anormal nos vasos tumorais, associado ao fato de ser um método de fácil e rápida execução, simples, em tempo real, relativamente de baixo custo e não invasivo.

Atualmente, com o advento dos meios de contraste para ultra-sonografia, novas técnicas como o "power Doppler" (Doppler de amplitude), a harmônica e a segunda harmônica têm sido empregadas para

\* Trabalho realizado no Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e no Centro de Diagnóstico do Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, na Divisão de Radiologia Músculo-Esquelética e de Emergência do Centro de Diagnóstico do Hospital de Acidentados de Goiânia e no Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG), Goiânia, GO.

1. Médico Radiologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (HC-FMUFG), Consultor do Departamento de Doenças do Aparelho Digestivo do Hospital Araújo Jorge da ACCG, Doutor em Radiologia pela FMUSP

2. Médica Radiologista do HC-FMUFG, Doutora em Radiologia pela FMUSP

3. Médico Assistente do Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HC-FMUSP

4. Professor Doutor do Departamento de Radiologia da FMUSP

5. Chefe do Departamento de Doenças do Aparelho Digestivo do Hospital Araújo Jorge da ACCG.

6. Médica Ultra-sonografista do Serviço de Ultra-Sonografia do Hospital Mater Dei, do Hospital São Francisco e do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

7. Médicos Cirurgiões do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Araújo Jorge da ACCG.

8. Acadêmicos de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto (Unaerp), Ribeirão Preto, SP

9. Acadêmicos de Medicina da FMUFG.

10. Assistente Doutora do Departamento de Radiologia do Hospital Sírio Libanês e do Instituto de Radiologia (InRad) da FMUSP, Chefe do Setor de Ultra-Sonografia da Divisão de Clínica Urológica do HC-FMUSP

11. Diretor do Serviço de Cirurgia de Fígado e Hipertensão Portal do HC-FMUSP

12. Professor Titular do Departamento de Radiologia da FMUSP, Chefe do InRad/HC-FMUSP, Diretor do Centro de Diagnóstico do Hospital Sírio Libanês.

Endereço para correspondência: Dr. Márcio Martins Machado, Rua 1027, nº 230, ap. 304, Edifício Fabiana, Setor Pedro Ludovico, Goiânia, GO, 74823-120. E-mail: marciommachado@ibest.com.br

Recebido para publicação em 15/5/2003. Aceito, após revisão, em 18/6/2003.

fornecer informações vasculares mais detalhadas. Em relação ao Doppler de amplitude, já podemos considerar a possibilidade de detecção de fluxo de baixa velocidade, tanto no interior da lesão quanto na sua periferia.

No estudo das características do Doppler nos tumores, é importante atentar para a diferenciação entre variação de frequência e de velocidade. A velocidade em geral é determinada a partir da variação de frequência Doppler, quando se conhece o ângulo de insonação entre o foco e o vaso. No caso dos tumores, em que os vasos raramente são individualizados isoladamente pelo modo B, não é possível que se faça a correção do ângulo, preferindo-se a análise da variação da frequência<sup>(1)</sup>.

No estudo Doppler usam-se, para o abdome, transdutores de cerca de 3,5 MHz, com filtro o mais baixo possível (100 Hz, por exemplo), volume de amostragem inicialmente amplo (cerca de 10 mm), com redução após a detecção do sinal (para cerca de 3 mm). O ajuste do ângulo é feito manualmente, até que se obtenha a maior amplitude e variação de frequência. A variação de frequência do Doppler no parênquima hepático é igual ou menor que 0,7 kHz<sup>(1)</sup>.

Nos tumores malignos, especialmente no caso dos CHC, existem dois diferentes tipos de sinal Doppler. O padrão mais comum é o sinal com alto diferencial de frequência Doppler, entre 3 e 10 kHz, com ou sem aumento do fluxo diastólico, devido à presença de “shunt” arteriovenoso. O outro padrão consiste em um sinal alto e contínuo, quase sem variação sístole-diástole. Neste último observa-se um sinal com onda de baixa impedância, que é reflexo da presença de espaços sinusoidais tumorais, comprovados histologicamente<sup>(1)</sup>. Mais especificamente, mesmo os CHC pequenos apresentam sinais alterados, caracterizados por picos altos de variação de frequência Doppler, comumente maiores que 4 kHz, considerados como decorrentes do alto gradiente de pressão presente nos “shunts” (comunicações) arterioportais<sup>(4,5)</sup>. Este aspecto pode apresentar um alargamento do espectro do Doppler, decorrente dos distúrbios do fluxo apresentados nesses “shunts”. O outro aspecto dos CHC, que é a presença de fluxo diastólico alto e amplo, é decorrente da baixa resistência do

leito distal. Isto seria decorrente do leito distal tumoral ser constituído de vasos neoformados, amplos e com baixa impedância, nos quais haveria a carência de fibras musculares em suas paredes<sup>(2,6)</sup>.

Sinais de baixa impedância são mais comumente encontrados nos CHC (87%) do que nas metástases (25%), sendo menos comuns ainda nos hemangiomas (13%)<sup>(7)</sup>. Em outros estudos, os sinais arteriais foram identificados na periferia ou no interior da lesão em 76% dos casos de CHC menores que 3 cm e em todas as lesões maiores que 3 cm<sup>(8)</sup>. Este aspecto se mostrou bastante sensível na identificação dos CHC, com sensibilidade de 83%, mas revelou-se com baixa especificidade, devido ao fato de que sinais semelhantes estariam presentes em outras lesões, como metástases, colangiocarcinomas e em algumas lesões benignas, como no caso de hiperplasia nodular focal<sup>(7,8)</sup>.

A análise espectral também é importante, devendo ser avaliadas as áreas que se mostrarem vascularizadas na periferia e/ou no interior do tumor. Devem ser utilizadas técnicas adequadas de estudo, com variação de frequência Doppler maior que 2,5 kHz, sendo que uma velocidade na lesão maior que a encontrada na artéria hepática principal é sugestiva de malignidade<sup>(9)</sup>. Outros autores relataram valores de variação de frequência Doppler (“Doppler shift”) que poderiam auxiliar no diagnóstico diferencial das massas hepáticas, utilizando-se frequências de insonação de aproximadamente 3,0 MHz (Tabela 1).

Kim *et al.*<sup>(10)</sup> e Tanaka *et al.*<sup>(11,12)</sup> procuraram diferenciar o CHC de outras lesões focais hepáticas, de acordo com o

**Tabela 1** “Doppler shift”. Variação de frequência × massas hepáticas, em 198 casos estudados<sup>(13)</sup>.

Massas	Nº de casos	Varição de frequência (kHz)
CHC	46	4,74 ± 1,74
Metástases	86	2,03 ± 1,68
Hemangiomas	23	0,53 ± 0,77
Massas benignas	43	0,34 ± 0,77

CHC, carcinoma hepatocelular.

padrão de fluxo no interior e na periferia das lesões, utilizando o Doppler colorido. Foram descritos quatro padrões (Figura 1):

a) Fina rede vascular circundando o nódulo (padrão em “rede de cesto”) (Figura 2);

b) fluxo sanguíneo em direção central, ramificando-se dentro do tumor (padrão em “vasos dentro do tumor”) (Figura 3);

c) pontos coloridos (representando vasos) no interior do tumor (padrão em “mancha” ou aspecto “moteado” ao Doppler) (Figura 4);

d) vasos (usualmente ramos da veia porta) circundando o nódulo hepático (padrão em “contorno”) (Figura 5).

Analisando estes quatro padrões, sugeriu-se que os padrões em rede de cesto e em vasos dentro do tumor seriam mais encontrados em CHC, que o padrão em mancha seria mais freqüente nos hemangiomas e que o padrão em contorno seria mais observado nas metástases.

No entanto, outros autores<sup>(14)</sup>, avaliando diferentes tipos histológicos de lesões hepáticas focais, verificaram que um número significativo de metástases exibia o mesmo padrão de vascularização interna dos CHC<sup>(1)</sup>.



**Figura 1.** Esquema representando o padrão do fluxo sanguíneo nos tumores hepáticos, demonstrado pelo Doppler colorido.

Os hemangiomas são constituídos essencialmente por grandes espaços sinusoidais, repletos de hemácias com fluxo lento, que ao Doppler podem se apresentar sem sinal (Figura 6) ou com pequeno sinal de fluxo de baixa velocidade (Figura 7). A hi-

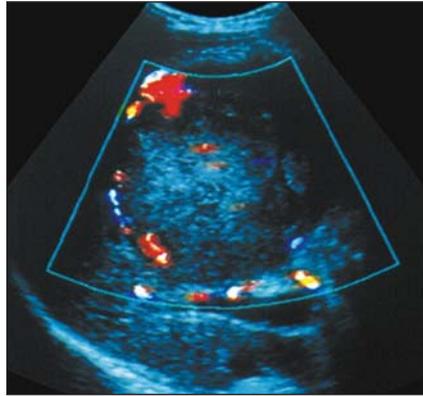
perplasia nodular focal pode se apresentar de maneira variada ao Doppler, desde ausência de sinal até a presença de fluxo pulsátil intratumoral (Figuras 8 e 9), podendo estar associado a cicatriz central. Os adenomas hepatocelulares são tumores bem

vascularizados (Figura 10), com padrão Doppler que pode se assemelhar aos CHC, com grande diferencial sístole-diástole.

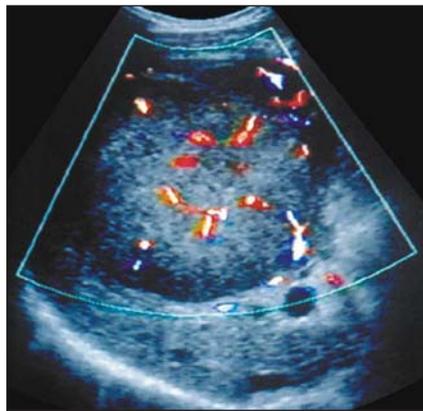
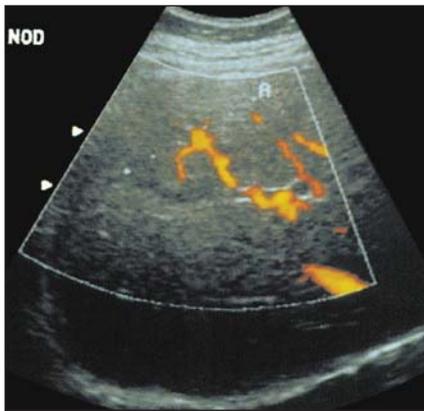
Tumores malignos hepáticos, excluindo-se o CHC, apresentam amplo espectro de padrões Doppler, variando desde lesões praticamente avasculares, sobrepondo-se a algumas lesões benignas, até lesões altamente vascularizadas, com evidências de “shunts” arteriovenosos, confundindo-se com os hepatomas. As recidivas tumorais podem ser avaliadas pela demonstração de neovascularização pós-tratamento<sup>(1)</sup>.

Deve ser notado que a acurácia diagnóstica dos dados fornecidos pelo Doppler fica sensivelmente aumentada, se analisados conjuntamente com os aspectos morfológicos ultra-sonográficos da lesão em questão. A associação com dados epidemiológicos, como a presença de hepatopatia associada, também assume importância. A análise ultra-sonográfica dos tumores deve ser multifatorial, o que favorecerá um diagnóstico mais preciso.

Ainda relacionado aos avanços em ultra-sonografia hepática, a despeito do método Doppler, temos recentemente os estudos baseados na imagem com o princípio da harmônica, instituído de acordo com a natureza de cada tecido específico, a qual reduziu bastante o número de exames inconclusivos. O estudo com o uso da harmônica virtualmente não necessita de treinamento do operador, e no abdome reduz artefatos de reverberação, melhorando a nitidez e o contraste das imagens.



**Figura 2.** Hepatocarcinoma. Doppler colorido demonstrando padrão em “rede de cesto”.



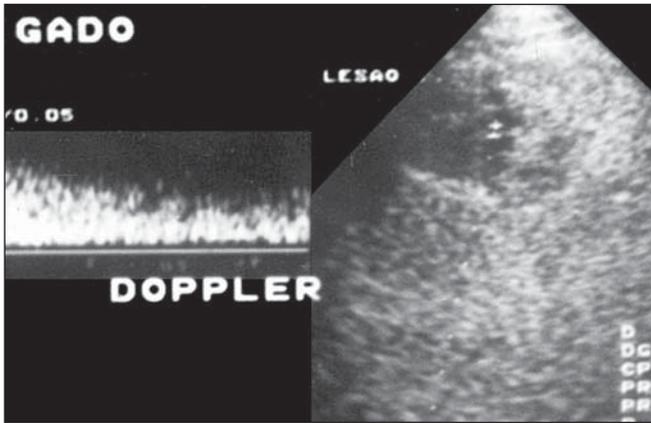
**Figura 3.** Hepatocarcinoma. Doppler de amplitude (A) e Doppler colorido (B) demonstrando padrão em “vasos dentro do tumor”.



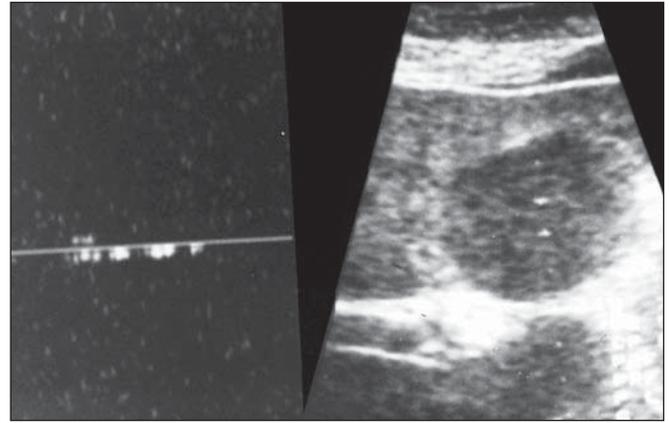
**Figura 4.** Hemangioma hepático hipocogênico. Doppler colorido demonstrando o padrão “moteado”.

**Figura 5.** Metástases de adenocarcinoma colorretal com necrose central. Doppler colorido mostrando compressão de ramo portal adjacente à lesão.

**Figura 6.** Hemangioma hepático gigante, heterogêneo. Doppler colorido demonstrando a ausência de fluxo no interior da lesão. Presença de pequeno ramo portal adjacente à lesão.

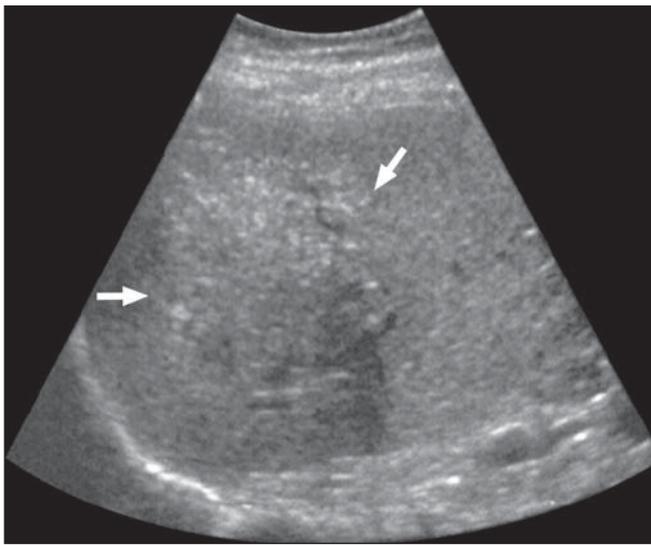


A



B

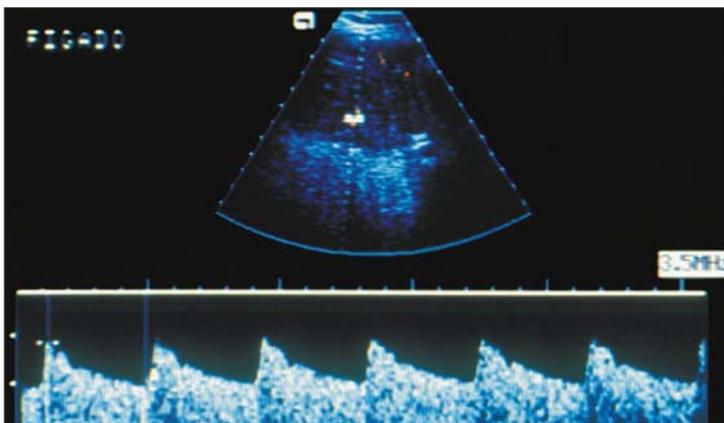
Figura 7. Hemangioma hepático heterogêneo. Doppler espectral demonstrando fluxo de baixa velocidade.



A



B



C

Figura 8. Hiperplasia nodular focal. Imagem nodular isoecogênica em relação ao parênquima hepático. **A:** Imagem em modo B. **B:** Imagem com Doppler colorido demonstrando a presença de fluxo periférico e intralesional. **C:** Doppler colorido e espectral demonstrando a presença de fluxo arterial no interior da lesão.

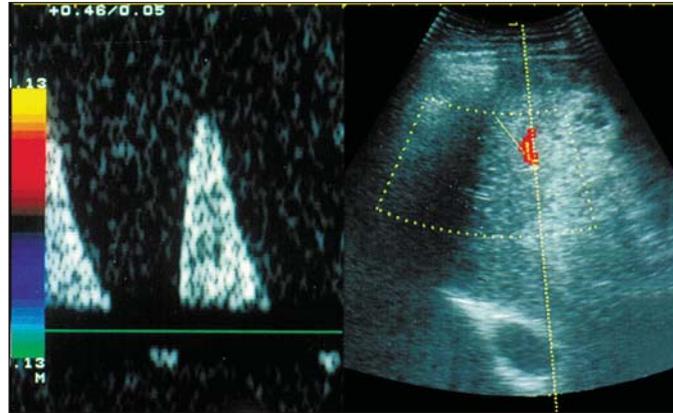
Com relação ao fígado, um estudo<sup>(15)</sup>, utilizando imagens convencionais e com harmônica, mostrou que a harmônica forneceu informações adicionais em 30% dos pacientes e mudança de conduta em 5%.

As informações adicionais foram principalmente a melhor diferenciação entre lesões sólidas e císticas, e detecção de lesões menores que 1,0 cm apenas com o estudo com harmônica. Em nenhum dos pacien-

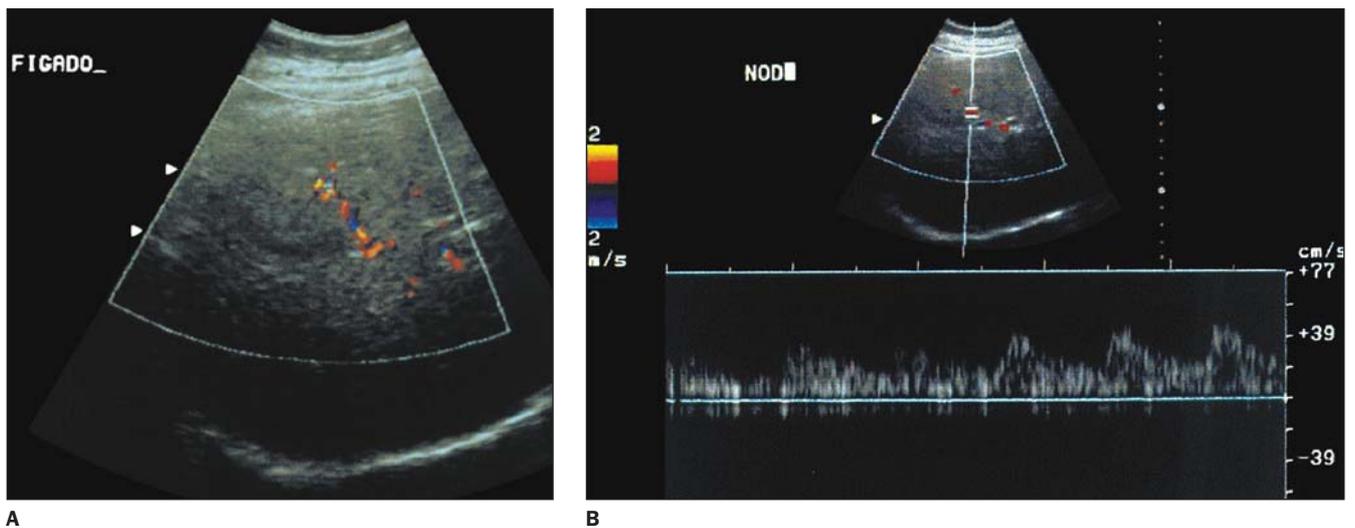
tes avaliados nesse estudo o exame convencional foi melhor que o com a harmônica. Verificou-se que a melhora do exame com a harmônica não variou de acordo com o biotipo do paciente.

Em outro estudo comparativo entre o método convencional e com harmônica, verificou-se que com a harmônica foi detectado um maior número de lesões, havendo superioridade em relação ao estudo convencional quanto a detecção e caracterização de focos de CHC em fígados cirróticos, e melhor visualização de trombo tumoral nas veias portais e hepáticas<sup>(16)</sup>.

É importante ressaltar que, juntamente com a harmônica, que melhora as informações do estudo convencional do fígado, também se pode atualmente utilizar estudos com agentes de contraste para ultrasonografia.



**Figura 9.** Hiperplasia nodular focal. Doppler colorido e espectral demonstrando fluxo pulsátil em seu interior.



**Figura 10.** Adenoma hepático. **A:** Imagem com o Doppler colorido demonstrando vaso intralesional. **B:** Imagem com o Doppler colorido e espectral mostrando fluxo arterial no interior da lesão.

Os agentes de contraste para ultrasonografia consistem em uma suspensão de micropartículas de monossacarídeos (galactose) em água estéril, correspondendo a microbolhas, de tamanho menor que as hemácias, que se mantêm estáveis no “pool” sanguíneo e atravessam os capilares pulmonares. Intensificam também o sinal do sangue; são agentes atóxicos e biodegradáveis<sup>(11)</sup>, e quando submetidos a ondas de ultra-som resultam em ecos de maior frequência, melhor detectados com o método Doppler, Doppler de amplitude (“power Doppler”) e pela segunda harmônica.

Particularmente, a segunda harmônica detecta melhor os ecos de maior frequência, em virtude da sua capacidade de apresentar menos artefatos e maior evidência de vascularização das lesões, em contraste

com os métodos Doppler e o Doppler de amplitude, que, devido aos artefatos de borrimento, podem fazer com que os vasos lesionais pareçam maiores que o seu tamanho real<sup>(17)</sup>.

Os estudos com o Doppler de amplitude com o uso do meio de contraste podem ser úteis no diagnóstico diferencial das lesões focais hepáticas, lembrando-se sempre das suas limitações, como os artefatos de movimento, a dificuldade em manter a apnéia dos pacientes, a proximidade das lesões hepáticas com o coração e os grandes vasos. Os artefatos de borrimento, já citados, ocorrem principalmente no momento imediato pós-injeção, sendo um fenômeno transitório, que pode ser evitado através da infusão contínua do contraste, em vez da injeção em “bolus”<sup>(11)</sup>.

Em estudo recente<sup>(17)</sup> com 30 pacientes (dez com hemangiomas, dez com CHC e dez com metástases, todos comprovados), procurou-se avaliar a vascularização das massas hepáticas para se determinar a sua natureza. Baseado nos resultados, dispuseram-se os achados em três categorias quanto ao comportamento das lesões em estudos com Doppler, Doppler de amplitude e segunda harmônica, associados ao uso de agentes de contraste ultra-sonográficos:

a) Hemangiomas: apresentaram-se como lesões bem definidas, não se evidenciando vasos no seu interior pós-contraste (50%); com tênue vascularização marginal (40%); e padrão indefinido de vascularização em 10%.

b) CHC: houve boa definição dos vasos perilesionais e intralesionais, geralmente

com padrão vascular arborescente intratumoral, em 100% dos pacientes.

c) Metástases: pós-contraste, mostram pequenos vasos ao redor da lesão, com ramos irregulares atravessando em direção ao centro da lesão.

Estes resultados são promissores, mas iniciais, em relação ao uso do meio de contraste para ultra-sonografia e os estudos com o Doppler de amplitude e a segunda harmônica para caracterizar as lesões hepáticas quanto ao seu aspecto e à sua resposta aos agentes de contraste<sup>(17)</sup>.

## CONCLUSÃO

Os autores concluem que, mesmo não sendo específico, a análise dos padrões vasculares ao Doppler pode auxiliar na identificação e caracterização dos tumores hepáticos.

## REFERÊNCIAS

1. Cerri GG, Mólnar LJ, Paranaguá-Vezozzo DC. Doppler. São Paulo: Sarvier, 1996.
2. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1985;43:175-203.
3. Ramos I, Fernandez LA, Morse SS, *et al.* Detection of neovascular signals in a 3-day Walker 256 rat carcinoma by CW Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1988;14:123.
4. Cosgrove DO. Ultrasound contrast agents. *In: Meire H, Cosgrove D, Dewbury K, Farrant P, eds. Abdominal and general ultrasound.* London: Churchill Livingstone, 2001:69-79.
5. Cosgrove DO. Malignant liver disease. *In: Meire H, Cosgrove D, Dewbury K, Farrant P, eds. Abdominal and general ultrasound.* London: Churchill Livingstone, 2001:209-33.
6. Koito K, Namieno T, Morita K. Differential diagnosis of small hepatocellular carcinoma and adenomatous hyperplasia with power Doppler sonography. *AJR* 1998;170:157-61.
7. Yasuhara K, Kimura K, Ohto M, *et al.* Pulsed Doppler in the diagnosis of small liver tumors. *Br J Radiol* 1988;61:898-902.
8. Ohnishi K, Nomura F. Ultrasonic Doppler studies of hepatocellular carcinoma and comparison with other hepatic focal lesions. *Gastroenterology* 1989; 97:1489-97.
9. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, *et al.* Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986;90: 289-98.
10. Kim AY, Choi BI, Kim TK, *et al.* Hepatocellular carcinoma: power Doppler US with a contrast agent - preliminary results. *Radiology* 1998;209:135-40.
11. Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, Nakanishi M, Okuda S. Color Doppler flow imaging of liver tumors. *AJR* 1990;154:509-14.
12. Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, *et al.* Small hepatocellular carcinoma: differentiation from adenomatous hyperplastic nodule with color Doppler flow imaging. *Radiology* 1997;182:161-5.
13. Taylor KJW. Pulse Doppler and color flow of tumors. *In: Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT, eds. Clinical applications of Doppler ultrasound.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995:355-66.
14. Nino-Murcia M, Ralls PW, Jeffrey RB Jr, Johnson M. Color flow Doppler characterization of focal hepatic lesions. *AJR* 1992;159:1195-7.
15. Hann LE, Bach AM, Cramer LD. Gray-scale harmonic imaging for the liver: how does it compare to standard 4 MHz ultrasound? (abstract). *Radiology* 1998;209(Program):342.
16. Desser TS, Jedrzejewicz, MS, Bradley C. Native tissue harmonic imaging: basic principles and clinical applications. *Ultrasound Quarterly* 2000;16: 40-8.
17. Wilson SR, Burns PN, Muradali D, Wilson JA, Lai X. Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma, and metastasis. *Radiology* 2000;215:153-61.