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

FERNANDO CARRASCO FERREIRA DIONÍSIO

**Avaliação da reprodutibilidade intra e interobservador da segmentação
manual de sarcomas ósseos em imagens de ressonância magnética**

**Ribeirão Preto
2017**

FERNANDO CARRASCO FERREIRA DIONÍSIO

**Avaliação da reprodutibilidade intra e interobservador da segmentação
manual de sarcomas ósseos em imagens de ressonância magnética**

VERSÃO CORRIGIDA

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o
Program, quanto na Biblioteca de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo para titulação de Mestrado
Professional.

Área de concentração: Radiologia
Musculoesquelética

Orientador: Prof. Dr. Marcello Henrique
Nogueira-Barbosa

Ribeirão Preto
2017

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

Ficha Catalográfica

Dionísio, Fernando Carrasco Ferreira

Avaliação da reprodutibilidade intra e interobservador da segmentação manual de sarcomas ósseos em imagens de ressonância magnética. Ribeirão Preto, 2017.

106p:21il; 30cm

Dissertação de mestrado profissional apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Área de concentração: Radiologia Musculoesquelética.

Orientador: Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira-Barbosa

Versão original

1. Segmentação. 2. Osteossarcoma. 3. Sarcoma de Ewing. 4. Ressonância Magnética.

DIONÍSIO, FCF. **Avaliação da reprodutibilidade intra e interobservador da segmentação manual de sarcomas ósseos em imagens de ressonância magnética.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para titulação de Mestrado Profissional. Área de concentração: Radiologia Musculoesquelética.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Carlos Alberto Scrideli

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

Julgamento: _____

Prof. Dr. Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

Julgamento: _____

Prof.Dr. Rodrigo Gonçalves Pagnano

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Fernando e Marisa, e meus irmão, Mariana e Felipe, pelo grande exemplo, apoio, incentivo e carinho.

Ao Guih, Aguinaldo Cardoso Júnior, pelo apoio, companheirismo, paciência e carinho.

Aos médicos assistentes, Mateus Hernandes de Andrade, Paulo Moraes Agnollitto e Marcelo Novelino Simão pelo auxílio prestado e por seus ensinamentos durante meu processo de formação profissional.

Ao professor e orientador Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, pela dedicação, apoio e vastos ensinamentos que me foram ofertados.

RESUMO

Dionísio FCF. **Avaliação da reprodutibilidade intra e interobservador da segmentação manual de sarcomas ósseos em imagens de ressonância magnética** [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2017.

Os sarcomas ósseos representam uma proporção significativa de tumores na faixa etária pediátrica, ainda apresentando um quadro desafiador devido a sua significativa taxa de morbimortalidade. Pesquisas para o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas e para o desenvolvimento de métodos que identifiquem características da doença que possam permitir melhor estratificação dos pacientes através de dados clinicamente relevantes para individualizar as condutas clínicas são necessárias. Dentro deste contexto surge o conceito de radiômica, que visa extrair dados clinicamente relevantes a partir de imagens médicas. Entretanto, para colocar a radiômica em prática, é necessário selecionar, nas imagens médicas, as áreas de interesse referentes às patologias estudadas, e este processo se denomina segmentação. O objetivo primário deste estudo foi avaliar a reprodutibilidade intra e inter-observador da segmentação manual de sarcomas ósseos em imagens de ressonância magnética (RM). Como objetivo secundário, foi avaliada a capacidade da segmentação semiautomática em reduzir o tempo necessário para segmentação, mantendo similaridade com a segmentação manual. O estudo foi realizado de forma retrospectiva com inclusão de pacientes com diagnóstico de osteossarcoma ou sarcoma de Ewing confirmado por estudo histopatológico e que tivessem imagens de RM realizadas no Hospital Universitário de nossa Instituição realizadas previamente a qualquer intervenção terapêutica. Três médicos radiologistas, de forma independente e às cegas em relação as demais segmentações e em relação ao resultado histopatológico, realizaram a segmentação manual dos contornos destes tumores utilizando o software 3D-Slicer, permitindo que fosse realizada avaliação da reprodutibilidade interobservador. Um dos radiologistas realizou uma segunda segmentação manual dos mesmos casos, possibilitando a avaliação da reprodutibilidade

intraobservador, e, ainda, uma terceira segmentação foi realizada, utilizando metodologia semiautomática, disponível no software mencionado. Para a análise estatística, foi utilizado o coeficiente de similaridade de Dice (DICE), a distância Hausdorff (DH), comparações de volumes e análises dos intervalos de tempo necessários para realização das segmentações. Os parâmetros avaliados demonstraram haver boa reprodutibilidade intraobservador, com DICE variando entre 0,83 a 0,97; e distância Hausdorff variando entre 3,37 a 28,73 mm. Também foi demonstrada boa reprodutibilidade interobservador com DICE variando entre 0,73 a 0,97; e distância Hausdorff variando entre 3,93 a 33,40 mm. A segmentação semiautomática demonstrou boa similaridade em relação à segmentação manual (DICE variando entre 0,71 a 0,96 e DH variando entre 5,38 a 31,54 mm), havendo redução significativa do tempo necessário para segmentação. Entre todas as situações comparadas, os volumes não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-valor}>0,05$).

Palavras-chave: Segmentação. Osteossarcoma. Sarcoma de Ewing. Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Dionísio FCF. Evaluation of intra- and inter-observer manual segmentation reproducibility in magnetic images of bone sarcomas [dissertation]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2017.

Bone sarcomas represent a significant proportion of tumors in the pediatric age group and they still are a challenge due to their significant morbidity and mortality rates. Researches are important for the development of new therapeutic modalities and for the development of methods that identify features that allow better stratification of the patients with these diseases for individualization of their treatments. In this context emerges the concept of radiomics, which is the process of extraction of clinically relevant data from medical images. It is important to segment the areas of interest in medical images for the practice of this process. The primary objective of this study was to evaluate the intra- and interobserver reproducibility of manual segmentation of bone sarcomas on magnetic resonance imaging (MRI). As a secondary objective, it was evaluated if the semiautomatic segmentation could be similar to manual segmentation and if the semiautomatic method could reduce the time required for segmentation. The study was performed retrospectively with the inclusion of patients with osteosarcoma or Ewing sarcoma confirmed by histopathological study and who had MRI performed at the University Hospital of our Institution prior to any therapeutic intervention. Three radiologists, independently and blindly in relation to the other segmentations and in relation to the histopathological results, performed the manual segmentation of the contours of these tumors using 3D-Slicer software, allowing an interobserver reproducibility evaluation. One of the radiologists performed a second manual segmentation of the same cases, allowing the evaluation of intraobserver reproducibility. A third segmentation was performed, using semi-automatic methodology, available in the mentioned software. For the statistical analysis, Dice similarity coefficient (DICE), Hausdorff distance (DH), comparisons between volumes and time intervals for segmentations were used. The parameters evaluated demonstrated a good intraobserver reproducibility, with DICE ranging from 0.83 to 0.97 and Hausdorff

distance ranging from 3.37 to 28.73 mm. Good interobserver reproducibility was also demonstrated with DICE ranging from 0.73 to 0.97 and Hausdorff distance ranging from 3.93 to 33.40 mm. Semiautomatic segmentation demonstrated good similarity to manual segmentation (DICE ranging from 0.71 to 0.96 and HD ranging from 5.38 to 31.54mm), and there was significant reduction in the time required for segmentation. Among all the situations compared, the volumes did not present significant statistical differences ($p\text{-value} > 0.05$).

Keywords: Osteosarcoma. Ewing sarcoma. Manual segmentation. Semiautomatic segmentation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ADC: Apparent Diffusion Coefficient ou Coeficiente de difusão aparente

AOI: Area of interest ou Área de interesse

CCIFM: Centro de Ciência das Imagens e Física Médica

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

DH: Hausdorff distance ou Distância Hausdorff

DHL: Desidrogenase Láctica

DICE: Dice Similarity Coefficient ou Coeficiente de Similaridade Dice

DICOM: Comunicação de Imagens Digitais em Medicina ou Digital Imaging and Communications in Medicine

H&E: Hematoxilina e eosina

HC-FMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

HIS: Sistema de Informação Hospitalar

O1: Observador 1

O2: Observador 2

O3: Observador 3

OMS: Organização Mundial da Saúde

PACS: Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens ou Picture Archiving and Communication System

PET: Positron Emission Tomography ou Tomografia por emissão de pósitrons

PNET: Primitive neuroectodermal tumor ou tumor neuroectodérmico primário

RIS: Sistema de Informação de Radiologia ou Radiology Information System

RM: Ressonância Magnética

STIR: Sequência de ressonância magnética short tau inversion recovery

T: Tesla

T1 FS GD: Sequências de ressonância magnética ponderadas em T1 com técnica supressão de gordura, após administração de meio de contraste gadolínio

T1: Sequência de ressonância magnética ponderada em T1

T2 FS: Sequência de ressonância magnética ponderada em T2 com técnica de supressão de gordura

TC: Tomografia Computadorizada

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TE: Tempo de Eco

TR: Tempo de Repetição

VOI: Volum of interest ou Volume de interesse

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da formação da casuística do estudo.....	34
Figura 2 - Distribuição de gênero das amostras dos casos de sarcomas ósseos.....	35
Figura 3 - Distribuição entre osteossarcomas e sarcomas de Ewing nas amostras dos casos de sarcomas ósseos.....	35
Figura 4 - Segmentação manual de sarcomas ósseos no software 3D-Slicer....	39
Figura 5 - Segmentação manual no software 3D-Slicer: marcação do mapa ou “labelling”.....	40
Figura 6 - Segmentação manual no software 3D-Slicer: identificação do edema peritumoral.....	40
Figura 7 - Segmentação manual no software 3D-Slicer: identificação da medula óssea acometida pelo tumor e padronização de inclusão da cortical óssea na segmentação.....	41
Figura 8 - Segmentação manual no software 3D-Slicer: padronização da inclusão de tendões na área segmentada.....	42
Figura 9 - Etapas sequenciais da segmentação semiautomática.....	44
Figura 10 - Segmentação semiautomática no 3D-Slicer: identificando a extremidade inferior do volume segmentado.....	46
Figura 11 - Identificando o corte do maior diâmetro tumoral no plano axial.....	47
Figura 12 - Segmentação semiautomática no software 3d-slicer: resultado do algoritmo de segmentação da ferramenta GrowCut.....	47
Figura 13 - Segmentação semiautomática no 3D-Slicer: excluindo as extremidades.....	48
Figura 14 - Segmentação semiautomática no software 3D-Slicer: exclusão de marcações realizadas fora do tumor.....	49
Figura 15 - Segmentação semiautomática no software 3D-Slicer: incluindo áreas de tumor não segmentadas.....	60
Figura 16 - Valores individuais do volume dos sarcomas ósseos de acordo com os três observadores participantes do estudo.....	59
Figura 17 - Coeficiente de similaridade de Dice (DICE) dos sarcomas ósseos avaliados de forma manual e semiautomática em quatro etapas.....	63

Figura 18 - Distância Hausdorff (DH) dos sarcomas ósseos avaliados de forma manual e semiautomática em quatro etapas.....	63
Figura 19 - Tempos de leitura dos sarcomas ósseos avaliados de forma manual e semiautomática em quatro etapas.....	68
Figura 20 - Tempos de leitura dos sarcomas ósseos avaliados de forma semiautomática em quatro etapas.....	69
Figura 21 – Artefatos de volume parcial.....	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos casos quanto a gênero, idade, localização e resultado histopatológico do tumor.....	34
Tabela 2 - Estatísticas descritivas do DICE e DH para as segmentações manuais do observador 1.....	55
Tabela 3 - Volume dos sarcomas ósseos comparados em relação à primeira e segunda segmentações manuais de observador 1.....	55
Tabela 4 - Estatística do tempo de segmentação dos sarcomas ósseos considerando as duas segmentações manuais do observador 1.....	55
Tabela 5 - Estatísticas descritivas do DICE e DH para a análise interobservador.....	56
Tabela 6 - Estatísticas comparativas entre a DH da análise intraobservador com a DH da análise interobservador.....	57
Tabela 7 - Estatísticas descritivas do DICE e DH para a análise interobservador.....	58
Tabela 8 - Estatísticas descritivas do DICE e DH para a análise interobservador.....	58
Tabela 9. Estatística do volume dos sarcomas ósseos avaliados em relação aos três observadores.....	59
Tabela 10 - Estatística do volume dos sarcomas ósseos avaliados em relação aos três observadores aos pares.....	60
Tabela 11 - Estatística do tempo de leitura dos sarcomas ósseos avaliados em relação aos observadores 1 e 3.....	61
Tabela 12 - Estatística do coeficiente DICE e DH para as segmentação manual e semiautomática em quatro etapas.....	62
Tabela 13 - Estatísticas comparativas entre a DH da análise intraobservador com a DH da análise da comparação da segmentação manual com as diferentes etapas da segmentação semiautomática.....	64
Tabela 14 - Estatística do volume para as segmentações manual e semiautomática em quatro etapas.....	65
Tabela 15 - Estatística do volume para as quatro etapas restringindo o tipo de segmentação.....	65

Tabela 16 - Coeficiente de correlação intraclasse do volume para as comparações das segmentações manual e semiautomática em quatro etapas.....	66
Tabela 17 - Estatística do tempo de segmentação manual e semiautomática em quatro etapas.....	67
Tabela 18 - Estatística do tempo para as quatro etapas restringindo o tipo de segmentação.....	69
Tabela 19 - Estatística do coeficiente DICE e DH para as segmentações de casos de osteossarcoma comparando as segmentações manuais dos diferentes observadores e a quarta etapa da segmentação semiautomática.....	70
Tabela 20 - Estatística comparativa dos volumes para segmentações de casos de osteossarcoma comparando as segmentações manuais dos diferentes observadores e a quarta etapa da segmentação semiautomática.....	71
Tabela 21 - Estatística do coeficiente DICE e DH para as segmentações de casos de sarcoma de Ewing comparando as segmentações manuais dos diferentes observadores e a quarta etapa da segmentação semiautomática.....	72
Tabela 22 - Estatística comparativa dos volumes para as segmentações de casos de sarcoma de Ewing comparando as segmentações manuais dos diferentes observadores e a quarta etapa da segmentação semiautomática.....	72
Tabela 23 - Estatística comparativa entre os casos de osteossarcoma e sarcoma de Ewing através do coeficiente DICE nas comparações entre as diferentes segmentações.....	73
Tabela 24 - Estatística comparativa entre os casos de osteossarcoma e sarcoma de Ewing através do coeficiente DH nas comparações entre as diferentes segmentações.....	74

Sumário

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Objetivos	30
2. MATERIAIS E MÉTODOS	31
2.1. Seleção das Imagens.....	31
2.2. Casuística	32
2.3. Análise das Imagens de RM	35
2.4. Análise Estatística.....	50
2.5. Aspectos Éticos.....	52
3. RESULTADOS	54
3.1. Análise Intraobservador	54
3.2. Análise Interobservador	55
3.3. Segmentação Semiautomática	61
3.4. Comparação entre as segmentações dos casos de osteossarcoma e dos casos de sarcoma de Ewing	70
4. DISCUSSÃO	75
4.1. Casuística	75
4.2. Ressonância Magnética, Características das Imagens e Regras de Segmentação	75
4.3. Reprodutibilidade Intraobservador	80
4.4. Reprodutibilidade Interobservador	81
4.5. Segmentação Semiautomática	83
4.6. Comparação do DICE e da DH entre as segmentações dos casos de osteossarcoma e sarcoma de Ewing	85
4.7. Limitações e Perspectivas Futuras	86
5. CONCLUSÃO	88
6. REFERÊNCIAS	89
7. ANEXOS.....	96

1. INTRODUÇÃO

Os sarcomas ósseos primários representam um grupo de tumores com grande variabilidade histológica. Estes tumores malignos são entidades raras, representando cerca de 0,2 % das neoplasias em geral. Dentre os subtipos tumorais, destacam-se, em ordem decrescente de incidência, o osteossarcoma, o condrossarcoma e sarcoma de Ewing. Entretanto, quando considerada a faixa etária pediátrica (indivíduos com idade inferior a 15 anos), os tumores ósseos primários correspondem a cerca de 5% de todas as neoplasias malignas. Ainda há a peculiaridade de que, neste grupo, o osteossarcoma e o sarcoma de Ewing ocupam, respectivamente, a primeira e a segunda posições em termos de incidência (1,2,3,4).

O osteossarcoma é um tumor mesenquimal caracterizado pela produção de matriz osteoide. Ele representa o sarcoma ósseo primário mais comum, correspondendo a aproximadamente 20% dos casos neste grupo de neoplasias. Sua incidência estimada é de aproximadamente 0,2 a 3 casos por 100.000 indivíduos, por ano. Na grande maioria dos casos, este tumor apresenta origem óssea, sendo raros os casos de osteossarcomas extra-ósseos. Os osteossarcomas têm predomínio de incidência entre 1ª a 3ª décadas de vida. Os sinais e sintomas clínicos mais caracteristicamente relacionados são dor e massa palpável. Acomete preferencialmente ossos longos, sendo os mais frequentemente acometidos: fêmur (40%), tíbia (16%) e úmero (15%). Dentro dos diferentes compartimentos do osso longo, a região metafisária constitui a região de origem de tumor em cerca de 90% dos casos, sendo comum, entretanto, a extensão para a região epifisária (cerca de 75 a 88% dos casos) (1,2,4,5).

A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) subdivide o osteossarcoma em oito subtipos: convencional (mais comum, representando cerca de 75% de todos os osteossarcomas), telangiectásico, de células pequenas, central de baixo grau, secundário e de superfície (parosteal, periosteal e de alto grau de superfície). O osteossarcoma secundário está relacionado a uma doença óssea pré-existente (como a doença de Paget), sendo sua ocorrência é mais significativa em faixas etárias mais avançadas. Também, adicionalmente, podem ser classificados de acordo com a sua localização no esqueleto (apendicular ou central) e no osso (central ou de superfície), grau histológico (baixo, intermediário e alto) e quanto ao tipo de

matriz conjuntiva predominante (osteoblástico, condroblástico e fibroblástico). Cada subtipo apresenta aspectos radiológicos, clínicos e prognósticos específicos, sendo importante sua diferenciação (2,4,6).

O sarcoma de Ewing é classicamente descrito como sendo do grupo de tumores histologicamente caracterizado por células pequenas, redondas e azuis à coloração com hematoxilina e eosina (H&E), à semelhança dos tumores neuroectodérmicos primários (PNETs), não havendo produção de matriz osteoide. Podem ter origem óssea (mais frequente), mas também de partes moles extra-ósseas. Estudos recentes sugerem que este tumor tenha origem neurogênica (tumores da família do sarcoma de Ewing) e, diferentemente do osteossarcoma, este tumor tem marcadores imunohistoquímicos característicos (como CD99 na membrana citoplasmática e FLI1 no núcleo) e alterações cromossômicas típicas, sendo a translocação entre os cromossomos 11 e 22 a mais frequente (85% dos casos) (1,2,7).

A incidência do sarcoma de Ewing é estimada em 0,3 casos por cada 100.000 indivíduos, por ano, dentro da população caucasiana (sendo infrequente nas etnias africana ou asiática). Assim como o osteossarcoma, também é mais frequente em crianças e adolescentes, com predomínio na 1ª e 2ª décadas de vida, e maior incidência no sexo masculino (numa razão proporção de 3 homens para 2 mulheres). Os sítios anatômicos mais comumente acometidos por este tumor são ossos das extremidades (em cerca de 50% dos casos, ocorrendo principalmente no fêmur, tíbia, úmero e fíbula), ossos da bacia (em cerca de 25% dos casos) e nos arcos costais (1,2,7).

A doença metastática detectável está presente, no momento do diagnóstico, em cerca de 10 – 20% dos pacientes com osteossarcoma e em 15-25% dos pacientes com sarcoma de Ewing. Em cerca de 90% desses pacientes, o sítio inicial de metástase à distância são os pulmões. O acometimento linfonodal regional é raro na maior parte dos tumores ósseos, sendo discretamente mais frequente em sarcomas de Ewing (5-9%) (8).

A investigação por imagem dos sarcomas ósseos geralmente se inicia com exames de radiografia convencional, sendo que ambas as lesões podem apresentar tanto áreas osteolíticas, quanto áreas osteoescleróticas, apesar de ser mais frequente a deposição de matriz óssea no caso do osteossarcoma. Os achados radiográficos são frequentemente de lesões com aspecto de alta agressividade, com fenótipo nas radiografias caracterizado por margens da lesão com ampla zona de transição,

destruição da cortical óssea, presença de reação periosteal interrompida e massa de partes moles associada (2,4).

A tomografia computadorizada (TC) é capaz de demonstrar os mesmos achados dos exames radiográficos, porém com maior detalhamento e com maior sensibilidade para detectar calcificações e ossificações na matriz tumoral em relação à radiografia convencional. A TC também constitui método eficaz para demonstrar a extensão tumoral (tanto em relação ao componente ósseo quanto de partes moles) e a relação do tumor com estruturas vasculares é observada em exames com injeção endovenosa de contraste. Entretanto, como é um método que utiliza radiação ionizante e sua resolução de contraste é menor do que a das imagens da RM, o método de escolha para o estadiamento locorregional de sarcomas ósseos é a RM. Muitas vezes, as imagens de tomografia são utilizadas para auxiliar a guiar procedimentos de biópsia tumoral (9,10).

A ultrassonografia é um método de utilidade limitada para avaliação dos sarcomas ósseos, podendo avaliar parcialmente estas lesões, identificando principalmente o componente de partes moles destes tumores e determinando sua relação com estruturas extra-ósseas. Quando o componente de partes moles dessas neoplasias é extenso e permite acesso adequado aos procedimentos diagnósticos percutâneos, a ultrassonografia pode ser utilizada para guiar tais biópsias (10).

A RM permite delimitar a extensão anatômica da lesão, sua extensão para o canal medular e para partes moles, estabelecer se a lesão cruza a placa de crescimento e avaliar se há envolvimento articular. Outro aspecto essencial na avaliação pela RM, é sugerir ou evidenciar o acometimento de estruturas neurovasculares, que pode definir, por exemplo, a possibilidade ou não de preservação do membro relacionado em um ato cirúrgico terapêutico. Ainda, é possível investigar a presença ou ausência de metástases ou lesões salteadas, que correspondem a pequenos focos intramedulares de metástases adjacentes ao tumor primário, mas anatomicamente separadas deste, podendo ocorrer no mesmo osso ou no osso articulado ao osso do tumor primário (4,5).

Diversas técnicas de aquisição de imagem por RM podem ser utilizadas para avaliar sarcomas ósseos, como sequências de difusão, espectroscopia e sequências com técnica de deslocamento químico ("chemical shift" em inglês), com imagens em fase e fora de fase, entretanto, as sequências básicas mais amplamente utilizadas incluem: sequência ponderada em T1 (T1), sequências com sensibilidade para fluidos,

como a sequência ponderada em T2 com saturação de gordura (T2FS) ou a sequência STIR (“short TI inversion-recovery”) e sequências adicionais após administração endovenosa de contraste paramagnético (gadolínio) (11,12).

Mais comumente, estas lesões apresentam hiperintensidade de sinal nas sequências ponderadas em T2 e hipointensidade de sinal nas sequências ponderadas em T1. Áreas calcificadas apresentam-se com baixa intensidade de sinal em todas as sequências. As sequências ponderadas em T1 geralmente fornecem uma melhor avaliação da medula óssea, além de prover imagens com excelente contraste entre a cortical, a medular óssea e os tecidos de partes moles adjacentes. As sequências ponderadas em T2 com supressão de gordura, podem confirmar ou excluir a presença de gordura no interior de uma lesão óssea e facilitar a avaliação de edema regional. Para a delimitação precisa da lesão, devem ser utilizadas sequências ponderadas em T1 (principalmente para o compartimento intramedular) e sequências ponderadas em T2 (principalmente para o compartimento extra-ósseo), devendo-se ter cautela com a sequência ponderada em T2 devido à semelhança da intensidade de sinal da massa tumoral em relação ao edema adjacente nesta sequência, fato que pode levar à superestimação das dimensões tumorais. A utilização do contraste gadolínio permite diferenciar lesões sólidas viáveis de áreas contendo fluido, áreas de edema ou áreas necróticas, além de permitir o estudo da vascularização de uma lesão (4,11,12).

Atualmente, as modalidades terapêuticas utilizadas para o tratamento dessas patologias consistem basicamente de quimioterapia, radioterapia e o tratamento cirúrgico. Para sarcomas ósseos de baixo grau, o tratamento cirúrgico representa a principal modalidade terapêutica. Já para os casos de neoplasias de alto grau, é necessário combinar diferentes modalidades terapêuticas, sendo realizada quimioterapia neoadjuvante antes do tratamento cirúrgico. Após a recuperação da lesão cirúrgica, é iniciada a quimioterapia adjuvante. A radioterapia tem seu papel principalmente para casos de sarcoma de Ewing, na tentativa de reduzir tumores localmente avançados (radioterapia neoadjuvante), no controle de doença residual pós-cirúrgica (radioterapia pós-operatória) e de forma paliativa, nos tumores que são irresssecáveis (8).

No procedimento cirúrgico, é preconizada uma ressecção ampla, seja por amputação ou uma abordagem cirúrgica poupando o membro, com remoção do tumor primário e da zona reacional adjacente ao tumor, em bloco, além de incluir uma margem de segurança de tecido normal junto do produto ressecado. O controle local

após um procedimento cirúrgico com ressecção ampla costuma ser eficaz em até 90% dos casos (8).

A prevalência de sobrevida de pacientes com tratamento cirúrgico exclusivo, dentro de 5 anos, é de cerca de 20%. Esta baixa taxa é explicada pelo fato de, apesar da recorrência local após este tratamento ser baixa, cerca de 80% dos casos apresentam disseminação microscópica, principalmente para ossos e pulmões, com aparecimento de focos de metástase a distância em até 6 a 12 meses após o diagnóstico. Assim a quimioterapia é essencial no tratamento destas neoplasias, auxiliando a aumentar o tempo livre da doença e a taxa de sobrevida geral. A quimioterapia neoadjuvante trouxe benefícios para controle da doença sistêmica e para redução do dano cirúrgico, além de direcionar o esquema de quimioterapia adjuvante através da avaliação da resposta tumoral ao esquema utilizado (sendo considerada boa resposta quando as células viáveis do tumor corresponderem a 10% ou menos, após este tratamento) (2,8).

A radioterapia é indicada para os casos de doença local irresssecável e em casos em que a cirurgia para ressecção leva a uma morbidade avaliada como excessiva. Após a cirurgia, a radioterapia também pode ser indicada em casos em que se encontre viabilidade tumoral superior a 10% após a quimioterapia neoadjuvante ou quando houver comprometimento das margens cirúrgicas na avaliação anatomopatológica. Pacientes que são submetidos à radioterapia tendem a apresentar tumores maiores e com evolução menos favorável. A radioterapia como modalidade terapêutica isolada, costuma apresentar recorrência local em 10 a 20% dos casos, enquanto a cirurgia apenas ou associada à radioterapia apresentam recorrência apenas em 4 a 10% dos casos; entretanto, trabalhos recentes apontam dados que indicam certa similaridade entre os métodos isoladamente para o controle local do tumor (8).

O fator prognóstico mais relevante no caso desses tumores diz respeito à presença ou ausência de doença metastática. De forma geral, pacientes com doença localizada têm uma taxa de sobrevida em 5 anos de 75%, enquanto pacientes com doença metastática apresentam uma taxa de sobrevida, no mesmo período, de 20 – 25%. Outro aspecto relevante quanto à sobrevida dos pacientes, diz respeito à resposta à quimioterapia neoadjuvante, sendo que em casos de resposta satisfatória (por exemplo, para casos de osteossarcoma, a resposta satisfatória é estabelecida através do critério de Huvos, ocorrendo quando há mais de 90% de necrose do tumor

à histologia após quimioterapia neoadjuvante), a taxa de sobrevida em 5 anos é de cerca de 75%; sendo que nos casos de resposta insatisfatória, a taxa de sobrevida é de 50 %, no mesmo período. Destacam-se ainda como outros fatores prognósticos negativos, a ocorrência de neoplasia envolvendo esqueleto axial, níveis elevados de DHL (desidrogenase láctica) e fosfatase alcalina, e, no caso de sarcoma de Ewing, o linfonodopatia metastática. Fatores que estão associados a prognósticos mais favoráveis são: menores dimensões tumorais, tumor em segmento anatômico periférico, ausência de metástases na apresentação inicial. Para neoplasias de baixo grau, o controle tumoral local adequado através de cirurgia é o fator prognóstico mais importante (8).

Sarcomas de baixo grau estão associados a melhores prognósticos, com taxas de sobrevivência de 90% ou até mais, nos casos adequadamente tratados. Nos sarcomas de alto grau, as taxas de sobrevivência têm melhorado drasticamente devido à otimização de regimes de quimioterapia combinando diferentes medicamentos. De forma geral, com tratamentos envolvendo mais de uma modalidade de terapia, as taxas de sobrevivência evoluíram da antiga taxa de 20% para cerca de 60-75%. Entretanto, há mais de uma década, as taxas de sobrevivência permanecem estacionadas neste nível (8).

Nesse contexto de ausência de variações significativas do prognóstico dessas doenças nos últimos anos, se torna evidente a necessidade de pesquisas para o desenvolvimento de modalidades terapêuticas e na busca de métodos que determinem características da doença para permitir estratificação dos pacientes com dados clinicamente relevantes que permitam, por exemplo, o direcionamento dos casos para esquemas terapêuticos personalizados que sejam mais adequados do que tratamentos genéricos.

Radiômica (“radiomics” em inglês) é o termo utilizado para designar o processo pelo qual se obtém dados a partir de características de imagens médicas, permitindo que a utilização destes dados gere informações quantitativas relevantes clinicamente. Esta prática é baseada no conceito de que as imagens médicas podem conter informações quantitativas que refletem aspectos fisiopatológicos das doenças. A radiômica depende da extração de múltiplos dados quantitativos a partir de imagens médicas digitais, os quais podem ser armazenados e utilizados para gerar e para testar hipóteses clínicas. A expectativa é de que ela possa ser utilizada como ferramenta de suporte à prática clínica, permitindo, em associação com outros dados

clínicos e laboratoriais, gerar avanços nos modelos de suporte para decisão clínica (13).

Apesar desta nova área de pesquisa poder ter aplicabilidade em diversos campos considerando a utilização de exames de imagens nas diferentes patologias, atualmente, nota-se especial direcionamento desta técnica para o campo da oncologia. Diversos parâmetros quantitativos obtidos em imagens médicas, como, por exemplo, morfologia, dimensões, volume, intensidade de sinal e textura, podem estar relacionados a características fenotípicas e de microambiente dos tumores que não podem ser obtidas pela análise clínico-laboratorial disponível (incluindo estudos relativamente modernos, como pesquisa genômica e proteômica). Os dados da radiômica poderiam gerar marcadores para criar melhorias quanto a detecção, diagnóstico, informações prognósticas e predição de resposta a terapias específicas, além de possibilitar que sejam identificados dados capazes de monitorar a evolução da doença, em casos de neoplasias (13).

Alguns trabalhos recentes têm demonstrado a aplicabilidade da radiômica no campo da oncologia para prever agressividade de certos tumores e, portanto, trazer informações prognósticas. É o caso, por exemplo, do trabalho de Wibmer et al. (14), que, utilizando análise radiômica, demonstraram sua utilidade em diferenciar o tecido neoplásico prostático de tecido prostático benigno, além de prever a agressividade de um tumor, utilizando análises texturais do sinal em imagens de RM ponderadas em T2 e em imagens geradas em mapas de coeficiente de difusão aparente (ADC). Outros exemplos podem ser citados, como na pesquisa de Coroller et al. (15), que foi capaz de relacionar características tumorais analisadas através do processo de radiômica na tomografia computadorizada, em casos de adenocarcinoma de pulmão, com a probabilidade da presença de metástases à distância. Outros trabalhos e artigos recentes podem ser citados, evidenciando resultados preliminares ou contextualizando a aplicabilidade da radiômica no campo da oncologia em diferentes sítios anatômicos (16, 17, 18, 19, 20), destacando-se o artigo de Kurland et al. (21), que apresenta os métodos de imagem digitais mais utilizados na prática das pesquisas em radiômica (positron emission tomography – PET, tomografia computadorizada e RM) e os principais tumores ou sítios anatômicos em que estão sendo desenvolvidas as pesquisas mais recentes (gliomas do sistema nervoso central, neoplasias pulmonares, neoplasias de cabeça e pescoço, linfoma, neoplasias mamárias, neoplasias da próstata e sarcomas).

Nos casos de sarcomas ósseos, as pesquisas em radiômica são escassas. Na literatura, no estudo de Foroutan P. et al. (22), foi utilizado um modelo de xenotransplante de osteossarcoma em roedores e foi avaliada a resposta após terapia com MK1175 e gencitabina (quimioterápicos), com base em imagens de RM, através da segmentação manual dos tumores, com quantificação da variação volumétrica e a variação da média de valores e distribuição dos pixels nos mapas de ADC (oriundos de sequências de difusão na RM), demonstrando correlação entre o aumento de sinal nos mapas de ADC e a apoptose celular, em correlação com resultados histopatológicos.

Na literatura existem, ainda, alguns estudos que demonstram a aplicabilidade da análise da resposta dinâmica ao contraste endovenoso na avaliação à resposta terapêutica dos tumores. Amit et al. (23), utilizando a seleção de regiões de interesse dentro da área tumoral em casos de osteossarcoma ou histiocitoma fibroso maligno, compararam sequências dinâmicas após injeção de contraste paramagnético, demonstrando correlação entre as alterações no exame de imagem e a resposta histológica após quimioterapia. No estudo de Miller et al. (24), foram selecionadas regiões de interesse dentro da área tumoral em casos de sarcomas de Ewing, em sequências de imagens de RM com contraste dinâmico, além da mensuração do volume tumoral em imagens estáticas de RM, ficando demonstrado que maiores dimensões tumorais, no momento do diagnóstico, estavam relacionadas a piores taxas de sobrevida, porém, não sendo demonstrada correlação entre a sobrevida e as alterações vistas na análise dinâmica da impregnação pelo contraste.

Em sarcomas de partes moles, Farhidzadeh et al. (25) conseguiram prever maior probabilidade de metástase e de necrose celular em resposta à terapia, avaliando a heterogeneidade de sinal em imagens de RM, antes e após o tratamento quimioterápico.

Dessa forma, se torna evidente a relevância e o potencial dos estudos em radiômica no campo da oncologia. No entanto, para que seja possível extrair e analisar esses valiosos dados de imagens digitais, diversas etapas de processamento são necessárias. No processo que envolve a radiômica, algumas etapas fundamentais compreendem: aquisição da imagem, identificação da região de interesse e sua subsequente segmentação, extração e qualificação das características da área segmentada, organizar essas informações em bancos de dados populacionais e, por fim, manipular esses dados para desenvolver modelos de estratificação que sejam

capazes de prever, sozinhos ou em conjunto com outras informações clínicas e laboratoriais, dados clinicamente relevantes para auxiliar o médico em sua prática clínica (13).

Segmentar consiste em delinear as margens de uma área ou volume de interesse (respectivamente, AOI ou VOI) dentro de uma imagem utilizando ferramentas computacionais. O resultado da segmentação consiste em uma imagem (formada por pixels) onde cada pixel está atribuído a uma das classes segmentadas, o que, geralmente, na visualização, é exibido com cores idênticas atribuídas a pixels de mesma classe, e cores distintas entre classes diferentes. Este processo se denomina marcação (ou labelling, em inglês). Existem três tipos de segmentação quando são considerados os graus de automatização do processo: segmentação manual, segmentação automática e segmentação semi-automática (13,26).

A segmentação manual consiste na segmentação utilizando apenas a interface gráfica de um software para a delimitação da lesão, não se valendo de outras ferramentas adicionais para tal objetivo. Neste tipo de segmentação, o usuário realiza a delimitação do VOI em cada corte de aquisição da imagem do volume. Este processo reduz a necessidade de incorporar tarefas computacionais complexas e, em tese, pode aumentar a precisão do método em casos em que se incorpora a avaliação de um operador experiente. No entanto, este processo exige grandes esforços e tempo do usuário, aumentando de acordo com a quantidade de dados a ser processada. A segmentação semiautomática consiste na utilização de softwares com algoritmos de segmentação que, a partir de informações fornecidas manualmente (ou seja, há interação com o usuário para definir parâmetros iniciais que sejam característicos do VOI como: identificação de regiões dentro do VOI, ajuste de intervalo de níveis de brilho ou cor da imagem, entre outros parâmetros), delimitam a lesão, ainda sendo possível fazer ajustes manuais após o processamento computacional. Para este tipo de segmentação, a quantidade de dados inicialmente fornecida pelo usuário pode definir o quanto a interação gera maior ou menor esforço e trabalho para que ocorra o processamento dos dados. A segmentação automática consiste na identificação da lesão baseada apenas no processamento realizado por software de segmentação, sem utilização de dados pré-fornecidos manualmente, geralmente dependendo de características específicas do VOI que são transmitidas ao banco de dados que compõe o software de processamento. Este tipo de processamento, costuma ter custo computacional elevado e depender de softwares

complexos, e, mesmo assim, para muitos casos, a literatura mostra ser difícil obter acurácia deste método (26).

A segmentação é um passo crítico nas etapas que envolvem o desenvolvimento da radiômica. Sua importância está relacionada ao fato de que todos os dados extraídos da imagem dependerão do volume segmentado. Um fator desafiador neste processo, em oncologia, é devido ao fato das margens de muitos tumores serem significativamente indistintas. Há tendência em seguir o pensamento de que, a reprodutibilidade otimizada de segmentação pode ser alcançada preferencialmente quando são utilizadas metodologias semiautomáticas (13). A segmentação manual é frequentemente utilizada nos estudos em radiômica, porém, além de precisar de um esforço significativo do usuário (o que é pouco exequível na prática de análise de um grande número de casos), ainda sofre de uma reprodutibilidade variável na execução intra e interobservador. Houve evolução no desenvolvimento de algoritmos de segmentação automática e semi-automática, porém, não há um algoritmo universal que seja compatível com todo tipo de imagem médica digital e, mesmo utilizando um mesmo algoritmo, dependendo dos parâmetros inicialmente fornecidos, pode haver uma variação considerável do resultado final da segmentação (27).

Segundo Zou K. H. et al. (28), é uma tarefa desafiadora avaliar a acurácia e a reprodutibilidade de segmentações nas imagens de RM. Para conduzir uma validação da qualidade da segmentação de imagens, é necessário conhecer o padrão-ouro baseado no voxel. Considerando-se os voxels pertencentes ao tumor e os que não fazem parte do tumor, é impossível definir quais são os voxels do tumor apenas baseando-se em dados clínicos. A construção de phantoms digitais (ou seja, imagens digitais mimetizando características tissulares do corpo humano) foi uma tentativa de se obter o padrão-ouro baseado no voxel, no entanto, mesmo phantoms sofisticados podem não apresentar a complexidade das características de imagens médicas reais, como artefatos de volume parcial, heterogeneidade de intensidade de sinal, ruídos, e variantes anatômicas normais e patológicas. Sem um voxel padrão-ouro bem definido por métodos não-imaginológicos, como histologia; a validação se torna relacionada à capacidade de reprodutibilidade de uma segmentação.

Dessa forma, para avaliar a reprodutibilidade da segmentação de um VOI se torna imprescindível a utilização de coeficientes de similaridade que avaliem a sobreposição de imagens. Um desses coeficientes é o Dice Similarity Coefficient ou,

em português, Coeficiente de Similaridade Dice (DICE). DICE é um índice de sobreposição espacial e uma validação de reprodutibilidade métrica, sendo o mais utilizado em validações de segmentações volumétricas em imagens médicas. O valor do DICE varia de 0 (indicando ausência de sobreposição espacial entre duas segmentações) a 1 (indicando sobreposição completa) (28,29). O DICE é representado pela seguinte fórmula matemática:

$$Dice = \frac{2 \cdot V(A \cap R)}{V(A) + V(R)}$$

Entretanto, os índices métricos baseados na sobreposição (tal como o DICE), não levam em consideração voxels não sobrepostos na sua avaliação, o que significa que eles determinam o mesmo valor final independente da distância dos voxels mais externos da segmentação, desde que se mantenham as proporções sobrepostas (29).

Para melhorar a avaliação comparativa das segmentações, índices métricos baseados na distância podem complementar a análise, principalmente para evidenciar diferenças quanto à segmentação das margens tumorais. Dentre estes índices, destacamos a distância Hausdorff (DH), que pode trazer mais informações quanto à similaridade em relação às diferenças das distâncias das dos pontos limítrofes e da morfologia das margens das segmentações, em função das distâncias Euclidianas entre os voxels comparados, mensurando a maior distância entre dois contornos de mapas segmentados. (29,30). A distância Hausdorff é apresentada pela seguinte fórmula matemática:

$$h(A,R) = \max_{a \in A} (d(a,R)), \text{ sendo } d(a,R) = \min_{r \in R} \|a - r\|$$

$$H(A,R) = \max(h(A,R), h(R,A))$$

Diversos trabalhos na literatura têm utilizado e validado estes coeficientes de similaridade para avaliar a reprodutibilidade na segmentação de imagens médicas, e alguns estão citados na revisão realizada por Taha e Handbury (29).

Dessa forma se torna evidente o quanto podem ser promissores os estudos em radiômica nos casos dos sarcomas ósseos. Porém, para que as pesquisas na área possam avançar, há o desafio inicial do processo de segmentação destes tumores,

permitindo então adequada extração de dados a partir das imagens médicas digitais. Os estudos encontrados que realizaram a segmentação dos osteossarcomas e sarcomas de Ewing em humanos utilizaram métodos com seleção de pequenas regiões de interesse no interior do tumor para extração de dados (21,31) ou utilizam métodos semiautomáticos de segmentação, com algoritmos que processam dados a partir da seleção de regiões de interesse específica dentro do tumor (32,33).

Não encontramos estudos que tenham estudado a reprodutibilidade da segmentação manual desses tumores.

1.1 OBJETIVO

O propósito do estudo foi avaliar a reprodutibilidade da segmentação manual de osteossarcomas e sarcomas de Ewing em imagens de RM. Como objetivo secundário, propomos comparar a segmentação manual com a segmentação semiautomática e avaliar se esta ferramenta permite reduzir o tempo consumido para segmentação, mantendo similaridade equiparável à segmentação manual.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal retrospectivo, utilizando imagens realizadas em RM de casos de pacientes tratados e seguidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP), com diagnóstico confirmado de sarcomas ósseos (osteossarcoma ou sarcoma de Ewing), por meio da realização de estudo histopatológico.

2.1. SELEÇÃO DE IMAGENS

Todos os exames utilizados neste estudo foram realizados no Centro de Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM) do HC-FMRP-USP, adquiridos utilizando aparelho de ressonância magnética Philips Achieva 1.5 Tesla (T) MRI system (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands).

Para avaliação, foram selecionadas sequências ponderadas em T1 sem supressão de gordura (T1) e sequências ponderadas em T1 com supressão de gordura, após administração de meio de contraste gadolínio (T1 FS GD). Os parâmetros de imagens utilizados foram: sequências T1, com tempo de repetição (TR) médio de 523 (352 a 663), tempo de eco (TE) médio de 14 (10 a 37); e sequências T1 FS GD com TR médio de 627 (860 a 459), TE médio de 13 (10 a 20), FOV médio de 392X392 (240X240 a 640X640), tipo de aquisição 2D, flip angle 90 e espessura do corte médio de 5,6 mm (3,0 a 8,0 mm), com espaçamento médio entre os cortes de 5,2 mm (1,25 a 8,8 mm).

As imagens foram recuperadas a partir do sistema Picture Archiving and Communication System (PACS) do hospital universitário. Para seleção dos casos, foi acessado o RIS/HIS (Sistema de Informação Radiológico/ Sistema de Informação Hospitalar) do HCRP-USP, sendo selecionados os pacientes de janeiro de 2006 a Agosto de 2016, em exames de RM, pela busca pelas palavras-chave: “osteossarcoma” ou “sarcoma de Ewing”. Tal diagnóstico foi confirmado em estudo histopatológico pela avaliação do prontuário eletrônico dos pacientes relacionados, no qual é possível ter acesso aos resultados das biópsias realizadas e/ou relatório patológico de peça cirúrgica.

2.2. CASUÍSTICA

Como critérios de inclusão dos pacientes, foram selecionados, como anteriormente mencionado, os pacientes com diagnóstico confirmado histopatologicamente de osteossarcoma ou sarcoma de Ewing e que tenham realizado exame de RM previamente a qualquer tipo de tratamento, cujo sítio anatômico do tumor primário fosse do esqueleto da bacia ou apendicular, e que as imagens do exame estivessem disponíveis no RIS/HIS do HCRP. Foram excluídos os casos de pacientes em que a RM não estava disponível em conformação com o Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM), casos realizados em aparelho de RM com campo de 3.0 T, casos em que os exames de RM disponíveis tivessem sido realizados apenas após algum tipo de tratamento (sendo que, a ocorrência e início de terapias eram pesquisadas através do prontuário eletrônico dos pacientes), casos em que não estivessem disponíveis os planos axiais nas duas sequências utilizados para segmentação (T1 e T1 FS GD) e casos tecnicamente prejudicados para a análise (principalmente relacionados a presença de artefatos de movimento).

Um total de 73 pacientes foi identificado utilizando as palavras-chave “osteossarcoma” ou “sarcoma de Ewing” em busca no sistema de informações em Radiologia (RIS) do HC-FMRP-USP. Destes, 70 apresentaram confirmação histopatológica do tumor na pesquisa realizada no prontuário eletrônico, e destes, 48 pacientes apresentaram exame realizado previamente a qualquer tipo de tratamento, no serviço referido, em formato DICOM. Dos pacientes restantes, dois foram excluídos por terem exame realizado em aparelho de RM com campo de 3.0 T, um foi excluído por apresentar tumor da parede torácica (tumor de Askin), um foi excluído devido a artefatos de movimento presentes nas imagens adquiridas, e, por fim, treze foram excluídos por não apresentarem ambas sequências necessárias para avaliação (figura 1). A ausência de ambas as sequências em todos os estudos se deve ao fato de que, ao longo dos anos, os protocolos de ressonância para casos de tumores ósseos sofreram algumas alterações esporádicas em nossa instituição, e alguns destes protocolos não preconizavam ambas as sequências utilizadas no presente estudo. Adicionalmente, para alguns dos casos, a hipótese de sarcoma ósseo não foi inicialmente aventada, sendo utilizados outros protocolos de ressonância que não eram específicos para tumores ósseos.

Desse processo de seleção, foi obtida uma casuística de 31 pacientes, cujos dados demográficos foram colhidos no sistema de prontuário eletrônico. A média de idade em que o exame foi realizado foi de 14 anos (variando entre 2 a 35 anos), estando distribuídos, quanto a sexo, em 11 pacientes do sexo feminino e 20 pacientes do sexo masculino. Neste grupo haviam 18 casos de osteossarcoma (58%), distribuídos, quanto ao sítio anatômico do tumor primário em: oito no fêmur direito, dois no fêmur esquerdo, um na tíbia direita, um na tíbia esquerda, um na fíbula direita, um no úmero direito, um no rádio direito, um no íliaco direito e um no calcâneo esquerdo. 13 dos casos (42%) eram de sarcoma de Ewing, estando distribuídos, quanto ao sítio anatômico do tumor primário em: dois no íliaco esquerdo, dois na fíbula direita, três na tíbia direita, um no fêmur direito, um no íliaco direito, um no ramo isquiopúbico direito, um no úmero direito, um em osso metatarso do pé direito e um na ulna direita. Não houve casos de sarcomas de Ewing extra-ósseos ou de osteossarcomas extra-ósseos entre os casos encontrados.

Para o estudo, realizamos uma amostragem randômica simples. Os casos foram associados a números gerados por uma lista através do software <https://www.randomizer.org/>. Em seguida, através do mesmo software, foi gerada uma nova lista, sendo obtidos 20 números apenas, formando a amostragem utilizada no presente estudo. Desta amostra final, a média de idade dos pacientes no momento em que o exame foi realizado foi de 14 anos (variando entre 2 a 35 anos). Quanto ao sexo, 5 pacientes eram do sexo feminino e 15 pacientes eram do sexo masculino. Neste grupo, haviam 12 casos de osteossarcoma (60%), com idade média de 16 anos (variando entre 4 a 35 anos) neste subgrupo, sendo 8 indivíduos (66%) do sexo masculino e 4 indivíduos (34%) do sexo feminino, distribuídos quanto ao sítio anatômico do tumor primário em: oito no fêmur direito, um na tíbia esquerda, um no úmero direito, um no rádio direito e um no calcâneo esquerdo. 8 dos casos (40%) eram de sarcoma de Ewing, com idade média de 11 anos (variando entre 2 a 21 anos) neste subgrupo, sendo destes, 6 do sexo masculino (75%) e 2 do sexo feminino (25%), distribuídos quanto ao sítio anatômico do tumor primário em: um no íliaco esquerdo, dois na fíbula direita, um na tíbia direita, um no íliaco direito, um no ramo isquiopúbico direito, um no úmero direito e um na ulna.

A tabela 1 apresenta maior detalhamento dos aspectos mencionados a respeito da casuística e as figuras 2, 3 e 4, demonstram graficamente a distribuição dos casos

considerando todos os indivíduos selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão e considerando apenas a amostra selecionada de forma randomizada.

Figura 1 - Fluxograma da formação da casuística do estudo

Fonte: Produção do próprio autor

Tabela 1 - Distribuição dos casos quanto a gênero, idade, localização e resultado histopatológico do tumor

PACIENTE	SEXO	IDADE	LOCALIZAÇÃO	PATOLOGIA
1	F	8	FEMUR DIREITO	OSTEOSSARCOMA
2	M	35	CALCÂNEO ESQUERDO	OSTEOSSARCOMA
3	M	11	TÍBIA DIREITA	SARCOMA DE EWING
4	M	9	FÍBULA DIREITA	SARCOMA DE EWING
5	M	9	ILÍACO ESQUERDO	SARCOMA DE EWING
6	M	20	FEMUR DIREITO	OSTEOSSARCOMA
7	M	13	FÊMUR DIREITO	OSTEOSSARCOMA
8	F	15	RAMO ISQUIOPUBICO DIREITO	SARCOMA DE EWING
9	M	12	FEMUR DIREITO	OSTEOSSARCOMA
10	F	11	FEMUR DIREITO	OSTEOSSARCOMA
11	M	21	ILÍACO ESQUERDO	SARCOMA DE EWING
12	M	10	ÚMERO DIREITO	SARCOMA DE EWING
13	F	11	FÍBULA DIREITA	SARCOMA DE EWING
14	M	21	FEMUR DIREITO	OSTEOSSARCOMA
15	F	17	ÚMERO DIREITO	OSTEOSSARCOMA
16	F	20	FEMUR DIREITO	OSTEOSSARCOMA
17	M	16	TÍBIA ESQUERDA	OSTEOSSARCOMA
18	M	2	ULNA DIREITA	SARCOMA DE EWING
19	M	19	RÁDIO DIREITO	OSTEOSSARCOMA
20	M	4	FEMUR DIREITO	OSTEOSSARCOMA

Figura 2 - Distribuição de gênero das amostras dos casos de sarcomas ósseos

Fonte: produção do próprio autor

Figura 3 - Distribuição entre osteossarcomas e sarcomas de Ewing nas amostras dos casos de sarcomas ósseos

Fonte: produção do próprio autor

2.3. ANÁLISE DAS IMAGENS DE RM

Após a seleção, as imagens foram segmentadas manualmente, de forma independente por dois médicos radiologistas em especialização em radiologia musculoesquelética e por um médico radiologista com 5 anos de experiência em radiologia musculoesquelética. Os observadores serão referidos no presente estudo como O1 (F.C.F.D.), O2 (L.S.O.) e O3 (M.A.H.). Após cerca de um mês do término da segmentação, um dos observadores (O1) repetiu a segmentação manual das imagens. Por fim, após cerca de um mês do término desta segunda segmentação manual, este mesmo observador realizou a segmentação das imagens através de um método semiautomático. Na avaliação dos exames, os observadores estavam cegos em relação a laudos dos exames, dados clínicos ou resultados histopatológicos dos tumores (ou seja, desconheciam essas informações).

Para a segmentação das imagens de RM foi utilizado o software 3D-Slicer versão 4.6.2. Este é um software gratuito, de acesso público, voltado para a pesquisa médica/biomédica, distribuído no site <https://www.slicer.org>. Neste software, foi utilizado o Módulo de Edição para segmentação manual dos exames, para selecionar regiões de interesse para fornecer dados aos algoritmos de segmentação semiautomática e para realizar o pós-processamento após a atuação destes algoritmos. O algoritmo de segmentação semiautomática utilizado foi o da ferramenta GrowCut, presente no Módulo de Edição do 3D-Slicer. Esta ferramenta de edição, foi validada e utilizada em trabalhos de segmentação de Egger et al., para segmentação de adenomas pituitários (34), glioblastomas multiformes cerebrais (35) e carcinomas pulmonares do tipo não-pequenas células (36). O algoritmo GrowCut é um método de segmentação interativa baseado em crescimento a partir de uma região. Neste algoritmo, são fornecidos ao software duas marcações distintas que sejam representações parciais do VOI e do “background” (ou seja, das áreas fora do VOI) e, utilizando escores de similaridade levando em conta a intensidade dos pixels, é efetuado o crescimento das regiões marcadas através da similaridade entre os pixels das regiões marcadas e os pixels adjacentes, até que se estabeleça proximidade das regiões de crescimento entre duas marcações distintas. Nessa zona de transição entre as marcações, ocorre uma interação competitiva entre os pixels das marcações e os pixels da zona de transição para estabelecer maior ou menor similaridade destes em relação a uma das duas marcações (36, 37).

As etapas para segmentar manualmente os sarcomas ósseos foram:

- Carregar as imagens nas sequências T1 FS GD e T1 do paciente no 3D-Slicer.

- Identificar os cortes mais externos do tumor para início da segmentação.
- Demarcar o tumor (mapa de tecido alvo), corte a corte, no módulo de Edição.
- Computar o intervalo de tempo entre carregar a imagem e finalizar a segmentação manual.
- Salvar o mapa de segmentação obtido.

Na segmentação manual, as imagens foram carregadas no software 3D-Slicer, sendo que as sequências T1 e T1 FS GD ficaram dispostas uma ao lado da outra na janela de trabalho, de forma a permitir a observação simultânea de ambas para a realização da segmentação (Figuras 4 e 5). Foram identificados os cortes de extremidades do tumor e, entre estes cortes, foram realizadas as segmentações manuais corte a corte. Neste trabalho, optou-se por padronizar a segmentação da seguinte forma: foram identificados os cortes mais externos do tumor no eixo longitudinal, nos quais era possível observar uma lesão com efeito expansivo em partes moles nas sequências T1 FS GD ou uma alteração de sinal evidente e conspícua na sequência T1, e, em seguida, optamos por iniciar a segmentação excluindo este corte de extremidade e o corte seguinte, mais interno. Caso a imagem adquirida já apresentasse claramente a presença do tumor em um ou ambos os cortes mais externos da aquisição, optou-se por iniciar a segmentação no corte imediatamente consecutivo a este primeiro.

Foi demarcado o tecido-alvo (ou seja, o tumor) na sequência T1 FS GD, utilizando a sequência T1 para auxiliar a identificar as margens tumorais. No compartimento intramedular, foi considerado, como sinal de presença do tumor: áreas de alteração de sinal com hipointensidade em T1 e realce pelo contraste gadolínio com aspecto conspícuo. No compartimento extra-ósseo, foi considerado como sinal de presença de tecido tumoral: áreas com efeito expansivo, hipointensidade de sinal T1 e realce pelo contraste, com aspecto conspícuo, não devendo ser identificados focos de sinal de gordura permeando as alterações de sinal e de realce observadas (Figura 6). Para segmentação da cortical óssea, foi definido que, a cortical deveria ser incluída em casos em que houvesse componente de partes moles (identificado pelas características previamente descritas) junto à cortical externa do osso, ou quando houvesse sinais de descontinuidade ou deformação cortical, ou quando houvesse componente tumoral intramedular em contato com a cortical interna e houvesse ao menos halo de realce junto à cortical externa na sequência T1 FS GD (Figura 7). Vasos e estruturas adjacentes ao tumor (como tendões e nervos periféricos, por

exemplo) foram incluídos na segmentação quando completamente envolvidos pela massa tumoral (Figura 8). Não foram segmentadas: skip lesions, alterações em recessos articulares que fossem relacionados a sinovite ou derrame articular (nos casos em que a lesão tumoral apresentou componente articular ou se estendia até a superfície articular do osso).

Na contagem de tempo da segmentação manual, a contagem temporal foi iniciada a partir do momento em que as duas imagens (nas sequências T1 e T1 FS GD) estavam abertas no programa 3D-Slicer para visualização, e foi finalizada quando o processo de segmentação manual estivesse sido completado, antes de salvar o mapa obtido.

Figura 4 - Segmentação manual de sarcomas ósseos no software 3D-Slicer

A: Interface do programa 3D-Slicer onde foram carregadas as imagens de caso de paciente com osteossarcoma, notando-se imagens de cortes axiais da sequência ponderada em T1 (à esquerda) e da sequência ponderada em T1 FS GD (à direita). B: Segmentação manual do tumor na imagem ponderada em T1 FS GD neste corte (segmentação demarcada por linha amarela). Fonte: produção do próprio autor

Figura 5 - Segmentação manual no software 3D-slicer: marcação do mapa ou “labelling”

Mesmos cortes axiais das imagens carregadas no software 3D-Slicer da ilustração inferior da Figura 5, após marcação do mapa ou “labelling” pelo software. Fonte: produção do próprio autor.

Figura 6 - Segmentação manual no software 3D-Slicer: identificação do edema peritumoral

Área identificada como edema peritumoral no interior da demarcação em vermelho. Esta área foi caracterizada como edema peritumoral por apresentar sinal compatível com sinal de líquido nas sequências avaliadas, não apresentar efeito expansivo e pela presença de áreas de alto sinal de perimeio na sequência ponderada em T1 (à direita), sugerindo presença de tecido gorduroso entremeando as alterações. Fonte: produção do próprio autor.

Figura 7 - Segmentação manual no software 3D-Slicer:
identificação da medula óssea acometida pelo tumor e
padronização de inclusão da cortical óssea na segmentação

A: Segmento ósseo caracterizado como normal, com arquitetura preservada e intensidade de sinal normal (hiperintensidade de sinal da medula óssea na sequência ponderada em T1, caracterizando a presença de componente gorduroso). B: Segmento ósseo acometido por infiltração neoplásica (caracterizada por hipointensidade de sinal na sequência ponderada em T1). C: Segmentação (demarcada pela linha amarela) da cortical óssea apenas nos locais em que há discreto realce em partes moles adjacentes à cortical externa do osso. Fonte: produção do próprio autor.

Figura 8 - Segmentação manual no software 3D-Slicer: padronização da inclusão de tendões na área segmentada

A: Dois tendões (estruturas ovaladas com hipointensidade de sinal nas sequência T1 FS GD) adjacentes ao tumor foram identificados em vermelho, sendo que o tendão à esquerda apresenta apenas contato parcial com o tumor e o tendão à direita apresenta todas suas margens em contato com tecido tumoral. B: No processo de segmentação, o tendão à esquerda foi excluído da marcação (em verde) e o tendão à direita foi incluído na área segmentada. Fonte: produção do próprio autor.

As etapas para segmentar de forma semiautomática os sarcomas ósseos foram (Figura 9):

- Carregar as sequências T1 FS GD e T1 de cada caso no 3D-Slicer.
- Identificar os cortes mais externos onde é possível detectar a presença de tecido tumoral (Figura 10).
 - Demarcar, nos cortes imediatamente mais externos aos cortes identificados na etapa anterior (ou seja, nos primeiros cortes das extremidades onde não é detectada a presença de tecido tumoral), o mapa de tecido não pertencente ao tumor (ou “background”).
 - Demarcar o tumor (mapa de tecido alvo) nos cortes das extremidades, identificando as demais regiões, com tecidos não pertencentes ao tumor como mapa de “background”.
 - Demarcar o tumor em corte aproximadamente do segmento médio do tumor (segundo uma orientação longitudinal), onde seja identificado o maior diâmetro tumoral, também, neste corte, demarcando as demais regiões onde não se observa a presença de tecido tumoral como mapa de “background” (Figura 11).
 - Acionar a segmentação semiautomática na ferramenta GrowCut.
 - Computar o intervalo de tempo entre carregar a imagem e o processamento da ferramenta GrowCut (Figura 132).
 - Salvar o mapa do tecido alvo obtido após processamento.
 - Iniciar a edição, excluindo do mapa do tecido tumoral, os dois cortes mais externos de cada extremidade do conjunto de cortes onde se observa a presença de tecido tumoral, para segmentar o intervalo de cortes de forma semelhante ao que foi padronizado na segmentação manual (Figura 13).
 - Computar intervalo de tempo entre o término do processamento da ferramenta GrowCut e a exclusão dos cortes mais externos segmentados pelo algoritmo.
 - Salvar o mapa do tecido alvo obtido.
 - Editar o mapa de tecido alvo, excluindo do mapa de tecido-alvo, áreas que não apresentem tecido tumoral identificado nas imagens (Figura 14).
 - Computar intervalo de tempo para realização da etapa anteriormente descrita.
 - Salvar o mapa do tecido alvo obtido.
 - Editar o mapa de tecido alvo, incluindo áreas de tecido tumoral que não foram demarcadas pela ferramenta GrowCut (Figura 15).
 - Computar intervalo de tempo para realização da etapa anteriormente descrita.

- Salvar o mapa do tecido alvo obtido.

Figura 9 - Etapas sequenciais da segmentação semiautomática

Fonte: Produção do próprio autor.

Na segmentação semiautomática, também foram carregadas as imagens dos casos no software 3D-Slicer, nas sequências T1 e T1 FS GD, que foram exibidas uma ao lado da outra, de forma a permitir a observação simultânea de ambas para a realização da segmentação. Foram identificados os cortes de extremidades do tumor, entre os quais foram realizadas as segmentações manuais corte a corte. Neste trabalho, optou-se por realizar a segmentação da seguinte forma: foram identificados os cortes mais extremos do tumor, nos quais era possível observar uma lesão com efeito expansivo em partes moles nas sequências T1 FS GD ou uma alteração de sinal evidente e conspícua na sequência T1. No corte imediatamente mais externo a estes cortes mais externos com tecido tumoral identificado, foi desenhado um grande quadrado identificado como tecido não-pertencente ao tumor (indicando que, naquele corte, não havia mais tecido tumoral).

Em seguida, efetuou-se a segmentação manual no terceiro corte, a partir do corte mais externo onde foi possível detectar presença de tecido tumoral. Porém, antes desta segmentação do tecido tumoral, foi desenhado um grande quadrado identificado como tecido não-pertencente ao tumor e, no interior deste, foi demarcado

o mapa de tecido tumoral. Assim, ao término da segmentação manual do tumor nesses cortes, foram obtidos dois mapas: um deles identificando o tecido tumoral e outro identificando todas as outras estruturas presentes naquele corte como não-pertencentes ao tecido tumoral.

Foi realizado o mesmo processo descrito na etapa anterior, em um corte no segmento médio do tumor (relativo ao eixo longitudinal do mesmo), onde era possível observar o maior diâmetro tumoral no plano axial. Assim, também neste corte, foi desenhado um grande mapa quadrado identificado como tecido não-pertencente ao tumor e em seu interior foi delimitado, em outro mapa, o tumor (tecido-alvo).

Realizado todo este processo, iniciou-se a ferramenta GrowCut e foi contabilizado o tempo entre o instante em que as imagens foram carregadas e o após a utilização desta ferramenta.

Após obtenção da segmentação com a utilização do algoritmo de segmentação, foram excluídos os cortes segmentados mais externos aos cortes definidos como de limites da segmentação, nos moldes padronizados na segmentação manual, sendo contabilizado o intervalo de tempo para realização deste procedimento.

Em seguida, foram realizadas duas etapas de edição da região segmentada pelo algoritmo: uma primeira etapa, em que foram excluídas regiões ou focos segmentados como pertencentes ao tecido tumoral, mas que não apresentavam achados nas sequências disponíveis que sugerisse presença de tecido tumoral (sendo contabilizado o tempo para este processo); e uma segunda etapa, em que foram incluídas regiões que não foram segmentadas como tecido tumoral pela ferramenta GrowCut, mas que apresentavam achados sugestivos da presença de tecido tumoral naquela topografia (também sendo contabilizado o tempo para este processo).

Tanto para as segmentações manuais nos cortes que serviram de referência para o algoritmo da ferramenta GrowCut, quanto no processo de edição da segmentação resultante desta ferramenta, foram utilizados os mesmos critérios especificados para segmentação manual para identificação da presença ou da ausência de tecido tumoral.

Figura 10 - Segmentação semiautomática no 3D-Slicer: identificando a extremidade inferior do volume segmentado

A e B : Cortes imediatamente abaixo em relação ao primeiro corte onde o tumor é identificado inferiormente, sendo nesse corte, na sequência T1 FS GD, realizada uma marcação retangular (demarcada pela linha amarela), identificando as estruturas nela contidas como não pertencentes ao tumor. *C e D*: Dois cortes consecutivos mais superiores em relação ao corte de *A e B*, onde são identificados os primeiros sinais da presença de tumor (focos mais bem definidos de hipointensidade de sinal nas sequências ponderadas em T1). Neste trabalho, optou-se por excluir estes cortes do volume segmentado. *E* : Corte superior em relação aos cortes de *C e D*, considerado o corte mais inferior do volume segmentado neste exemplo. Nota-se uma segmentação, delimitada pela linha amarela, de estruturas para a do tumor e outra segmentação, delimitada pela linha verde, dos tecidos tumorais. Fonte: Produção do próprio autor.

Figura 11 - Identificando o corte do maior diâmetro tumoral no plano axial

Cortes axiais de sarcoma ósseo no fêmur no local onde o tumor apresenta o maior diâmetro no plano axial. Nota-se uma segmentação, delimitada pela linha amarela, de estruturas externas ao tumor e outra segmentação, delimitada pela linha verde, dos tecidos tumorais. Fonte: Produção do próprio autor.

Figura 12 - Segmentação semiautomática no software 3D-Slicer: resultado do algoritmo de segmentação da ferramenta GrowCut

Cortes coronal (superior, à esquerda), axial (inferior à esquerda) e sagital (inferior, à direita) de sarcoma ósseo no fêmur, com sequências ponderadas T1 FS GD, na interface do 3D-Slicer. Estes cortes representam a segmentação do tumor pela utilização da ferramenta GrowCut, com uma segmentação, delimitada pela linha amarela, de estruturas externas ao tumor e outra segmentação, delimitada pela linha verde, dos tecidos tumorais. A imagem superior, à direita, representa um corte axial do tumor, na sequência ponderada em T1. Fonte: Produção do próprio autor.

Figura 13 - Segmentação semiautomática no 3D-Slicer: excluindo as extremidades

Cortes axiais de sarcoma ósseo no fêmur, com sequências ponderadas em T1 à direita e em T1 FS GD à esquerda, na interface do 3D-Slicer. A: Primeiramente, houve marcação de segmentação pelo software em segmento mais inferior em relação ao corte padronizado como limite inferior do tumor. B: As segmentações neste corte foram excluídas. Fonte: Produção do próprio autor.

Figura 14 - Segmentação semiautomática no software 3D-Slicer: exclusão de marcações realizadas fora do tumor

Cortes axiais de sarcoma ósseo no fêmur, nas sequências ponderadas em T1 à direita e em T1 FS GD à esquerda, na interface do 3D-Slice. A: Houve marcação pelo software de pequena área onde não havia tecido tumoral (cabeça de seta). B: Exclusão dessa região não pertencente ao tecido tumoral do mapa de segmentação. Fonte: Produção do próprio autor.

Figura 15 - Segmentação semiautomática no software 3D-Slicer: incluindo áreas de tumor não segmentadas

Cortes axiais de sarcoma ósseo no fêmur, com sequências ponderadas em T1 à direita e em T1 FS GD à esquerda, na interface do 3D-Slicer. A: Não houve marcação de segmentação pelo software de pequena área correspondente a tecido tumoral (delimitada por linha vermelha). B: houve inclusão dessa região no mapa de segmentação. Fonte: Produção do próprio autor.

2.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Ao final dos processos de segmentação manual, foram obtidos quatro mapas de segmentações: dois produzidos pelo observador 1 (O1), um produzido pelo observador 2 (O2) e um produzido pelo observador 3 (O3). Foram então realizadas análises estatísticas dos mapas utilizando-se o coeficiente de similaridade Dice

(DICE) e a distância Hausdorff (DH) comparando-se a primeira segmentação realizada pelo O1 com a segunda segmentação realizada por este mesmo observador (avaliação da reprodutibilidade intraobservador). Da mesma forma, foram comparados os mapas de segmentação resultantes da segunda segmentação de O1 com os mapas de segmentação resultante das segmentações de O2 e O3 (avaliação da reprodutibilidade interobservador). Foram elaboradas análises do DICE e do DH através de médias, desvios-padrão, medianas, coeficientes de variação e intervalos de confiança.

A partir dos volumes das segmentações foram obtidos médias, desvios-padrão, medianas e coeficientes de variação. Foram então elaboradas comparações estatísticas dos volumes nas diferentes situações para verificar se houve diferença estatisticamente relevante entre eles.

Também foram estabelecidas análises entre os intervalos de tempo para as segmentações manuais de O1 e O3, através de médias, desvios-padrão, medianas e coeficientes de variação. Ainda, foram comparados os tempos de segmentação de O1 e O3 afim de estudar diferenças estatisticamente relevantes no que se refere ao tempo de segmentação destes observadores.

Ao final do processo de segmentação semiautomática, o mapa de segmentação de cada uma das etapas envolvendo este processo de segmentação foi obtido e cada um deles foi comparado ao mapa da segunda segmentação realizados por O1, também sendo utilizados o coeficiente de similaridade Dice e a distância Hausdorff (avaliar a acurácia da segmentação semi-automática). Foram elaboradas médias, desvios-padrões e medianas do DICE e do DH, além de comparações entre cada uma das etapas da segmentação semiautomática, em relação a segmentação manual. Também foram obtidas médias, desvios-padrão e medianas para todas estas situações, em relação aos volumes e ao tempo gasto para segmentar; sendo realizadas comparações entre as diferentes etapas da segmentação semiautomática e a segmentação manual e entre as diferentes etapas da segmentação semiautomática entre si, para avaliar diferenças estatisticamente significativas.

Também foram realizadas as mesmas análises propostas para o DICE, DH e volume mencionadas para as diferentes situações, comparando os casos de osteossarcoma e os casos de sarcoma de Ewing separadamente.

As análises estatísticas específicas dos dados nas diferentes situações estão especificados abaixo:

- Análise descritiva das variáveis referentes à segmentação dos sarcomas ósseos: volume, tempo de segmentação, coeficiente de similaridade de Dice e distância Hausdorff.

- Aplicação do teste t para amostras independentes para a comparação do coeficiente de similaridade de Dice e distância Hausdorff entre tipo de segmentação (manual e semiautomática) e entre duas segmentações manuais.

- Aplicação do teste de Mann-Whitney para a comparação do volume e do tempo de segmentação em relação a abordagens intra e interobservador.

- Aplicação do teste de Análise de Variância com teste de comparação múltipla de Tukey, quando $P < 0,05$, para a comparação do coeficiente de similaridade de Dice e distância Hausdorff entre tipo de segmentação (manual e semiautomática) em quatro etapas.

- Aplicação do teste de Kruskal-Wallis com teste de comparação múltipla de Dunn, quando $P < 0,05$, para a comparação do volume e do tempo de segmentação em relação a abordagens intra e interobservador.

- Análise de coeficiente de correlação intraclass como ferramenta adicional na comparação dos volumes.

Os testes estatísticos foram realizados utilizando os softwares Minitab 17 (Minitab Inc.) e MedCalc 14.8.1 (MedCalc Inc.) e foram aplicados considerando-se o nível de significância de 5% ($p\text{-valor} < 0,05$).

2.5. ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, sob o protocolo 61370816.5.0000.5440 (Anexo 1). Devido ao caráter retrospectivo do estudo, não foi necessário a obtenção de termo de consentimento.

As imagens foram completamente anonimizadas de forma a impedir que qualquer informação pessoal dos pacientes seja revelada para os demais pesquisadores ou para terceiros. Para garantir a privacidade do paciente, a identificação do mesmo, na planilha de dados da pesquisa, será realizada através de números (e.g. Paciente#1, Paciente#2, etc.) e não pelo nome ou iniciais do nome. Além disso, todas as informações dos pacientes, constantes nos cabeçalhos de

arquivos DICOM de RM serão anonimizados por meio do software KPACS, o qual gerencia os arquivos de imagens médicas.

3. RESULTADOS

O estudo de caráter retrospectivo abordou resultados referentes a variáveis como volume e tempo de segmentação de imagens de RM de sarcomas ósseos com diagnóstico confirmado através de estudo histopatológico. Além dessas variáveis, foram utilizados para a análise o coeficiente de similaridade de Dice e a distância Hausdorff. Inúmeras comparações foram realizadas a fim de observar diferenças significativas entre a segmentação manual e semiautomática, entre segmentações manuais e entre diferentes observadores, caracterizando uma análise intra e interobservador das variáveis mencionadas.

3.1. ANÁLISE INTRA-OBSERVADOR

Na avaliação da reprodutibilidade da segmentação manual intra-observador, o coeficiente de similaridade DICE médio foi de 0,91, com desvio-padrão de $\pm 0,03$ (máximo= 0,97; mínimo= 0,83); e distância Hausdorff média de 11,74 mm, com desvio-padrão (DP) de $\pm 6,41$ mm (máximo= 28,73 mm; mínimo= 3,37 mm).

O volume médio da primeira segmentação foi de 270,1 cm³ (DP: $\pm 259,6$) e 247,3 cm³ (DP: $\pm 238,5$), na segunda leitura. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os volumes da primeira e da segunda segmentação de O1 ($p=0,881$). A relação média entre os volumes das segmentações manuais de O1 foi de 1,01 (101%), com desvio padrão de 39% (máximo= 270%; mínimo= 76%). O coeficiente de correlação intraclasses nas comparações dos volumes das segmentações do observador 1 foi de 0,928 (com intervalo de confiança 95% de 0,827 a 0,970).

O tempo médio para segmentação manual foi de 616,8 segundos, com DP de $\pm 390,1$ segundos (máximo=1811; mínimo= 175 segundos), na primeira leitura, e 518,4 segundos, com desvio-padrão de $\pm 325,1$ segundos (máximo= 1710 segundos; mínimo= 237 segundos), na segunda leitura. Comparando os tempos das duas segmentações manuais de O1, não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p=0,280$).

Nas tabelas 2, 3 e 4, encontram-se os dados individualizados das segmentações e das comparações entre as leituras, com as respectivas médias, valores máximos, valores mínimos e desvios-padrão para cada parâmetro avaliado.

Tabela 2 - Estatísticas descritivas do DICE e DH para as segmentações manuais do observador 1.

Segmentação		Variáveis resposta	
		DICE	DH máx (mm)
Manual: primeira vs. segunda segmentação	Média±desvio padrão	0,91±0,03	11,74±6,41
	Mediana	0,93	9,77
	CV ¹ (%)	4,12	54,54
	(Mín;Máx)	(0,83;0,97)	(3,37;28,73)
	IC ² (95%)	(0,90;0,93)	(8,74;14,74)

¹Coeficiente de variação. ²Intervalo de Confiança.

Tabela 3 - Volume dos sarcomas ósseos comparados em relação à primeira e segunda segmentações manuais de observador 1.

Segmentação	Volume (cm ³)			Valor P ¹
	Média±DP ²	Mediana	CV ³ (%)	
Segmentação manual 1	270,1±259,6	167,1	96,10	0,881
Segmentação manual 2	247,3±238,5	181,6	96,46	

¹ Valor P referente ao teste de Mann-Whitney a P<0,05. ² Desvio padrão. ³ Coeficiente de variação.

Tabela 4 - Estatística do tempo de segmentação dos sarcomas ósseos considerando as duas segmentações manuais do observador 1.

Segmentação	Tempo (segundos)			Valor P ¹
	Média±DP ²	Mediana	CV ³ (%)	
Manual 1	616,8±390,1	545	63,25	0,280
Manual 2	518,4±325,1	404,5	62,71	

¹ Valor P referente ao teste de Mann-Whitney a p<0,05. ² Desvio padrão. ³ Coeficiente de variação.

3.2. ANÁLISE INTEROBSERVADOR

Com o objetivo de avaliar as diferenças de leituras entre observadores, essa abordagem comparou três segmentações realizadas por observadores distintos. O coeficiente de DICE e a DH foram avaliadas aos pares: observadores 1 e 2 e observadores 1 e 3. A tabela 5 mostra os resultados estatísticos dos valores de DICE e DH máximo comparando as situações mencionadas.

Tabela 5 - Estatísticas descritivas do DICE e DH para a análise interobservador.

Observadores		Variáveis resposta	
		DICE	DH máx (mm)
Observadores 1 e 2	Média±desvio padrão	0,90±0,05	14,01±7,18
	Mediana	0,91	12,29
	CV ² (%)	5,78	51,27
	(Mín;Máx)	(0,73;0,96)	(4,67;33,40)
	IC ³ (95%)	(0,87;0,92)	(10,65;17,37)
Observadores 1 e 3	Média±desvio padrão	0,89±0,03	14,37±5,49
	Mediana	0,89	15,43
	CV (%)	4,22	38,23
	(Mín;Máx)	(0,84;0,97)	(3,93;26,83)
	IC (95%)	(0,87;0,91)	(11,79;16,93)
Valor P ¹		0,606	0,863

¹ Valor P referente ao teste t para amostras independentes a P<0,05. ² Coeficiente de variação. ³ Intervalo de Confiança.

Na comparação entre os observadores 1 e 2, o DICE médio foi de 0,90 com desvio-padrão de ±0,05 (máximo= 0,96; mínimo= 0,73); e distância Hausdorff de 14,01 mm, com desvio-padrão de ±7,18 mm (máximo= 33,40; mínimo= 4,67). Na comparação entre os observadores 1 e 3, o DICE médio foi de 0,89, com desvio-padrão de ±0,03 (máximo= 0,97; mínimo= 0,84); e distância Hausdorff de 14,37 mm, com desvio-padrão de ±5,49 mm (máximo= 26,83; mínimo= 3,93). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao DICE e o DH das comparações das segmentações de O1 e O2 com O1 e O3 (com p-valor de, respectivamente, 0,606 e 0,863).

A DH da comparação das segmentações manuais foi comparada com a DH obtida na comparação interobservador das segmentações. A tabela 6 mostra os resultados estatísticos desta comparação.

Tabela 6 - Estatísticas comparativas entre a DH da análise intraobservador com a DH da análise interobservador.

Observadores		Variável	Valor P ¹
		DH máx (mm)	
Observadores 1 e 1 (comparação intraobservador)	Média±desvio padrão	11,74±6,41	0,298
	Mediana	9,77	
Observadores 1 e 2	Média±desvio padrão	14,01±7,18	0,173
	Mediana	12,29	
Observadores 1 e 1 (comparação intraobservador)	Média±desvio padrão	11,74±6,41	0,173
	Mediana	9,77	
Observadores 1 e 3	Média±desvio padrão	14,37±5,49	0,173
	Mediana	15,43	

¹ Valor P referente ao teste t para amostras independentes a $P < 0,05$.

Foram também realizadas comparações entre as segmentações dos observadores 2 e 3. As tabelas 7 e 8 mostram as comparações do DICE e DH obtidos na análise interobservador considerando os observadores 2 e 3, em relação às análises interobservadore considerando os observadores 1 e 2 e considerando os observadores 1 e 3.

Tabela 7 - Estatísticas descritivas do DICE e DH para a análise interobservador.

Observadores		Variáveis resposta	
		DICE	DH máx (mm)
Observadores 1 e 2	Média±desvio padrão	0,90±0,05	14,01±7,18
	Mediana	0,91	12,29
	CV ² (%)	5,78	51,27
	(Mín;Máx)	(0,73;0,96)	(4,67;33,40)
	IC ³ (95%)	(0,87;0,92)	(10,65;17,37)
Observadores 2 e 3	Média±desvio padrão	0,86±0,05	17,41±9,18
	Mediana	0,89	15,29
	CV ¹ (%)	6,22	52,74
	(Mín;Máx)	(0,75;0,96)	(6,16;36,00)
	IC ³ (95%)	(0,83;0,88)	(13,39;21,43)
Valor P ¹		0,609	0,167

¹ Valor P referente ao teste t para amostras independentes a P<0,05. ² Coeficiente de variação. ³ Intervalo de Confiança.

Tabela 8 - Estatísticas descritivas do DICE e DH para a análise interobservador.

Observadores		Variáveis resposta	
		DICE	DH máx (mm)
Observadores 2 e 3	Média±desvio padrão	0,86±0,05	17,41±9,18
	Mediana	0,89	15,29
	CV ¹ (%)	6,22	52,74
	(Mín;Máx)	(0,75;0,96)	(6,16;36,00)
	IC ³ (95%)	(0,83;0,88)	(13,39;21,43)
Observadores 1 e 3	Média±desvio padrão	0,89±0,03	14,37±5,49
	Mediana	0,89	15,43
	CV (%)	4,22	38,23
	(Mín;Máx)	(0,84;0,97)	(3,93;26,83)
	IC (95%)	(0,87;0,91)	(11,79;16,93)
Valor P ¹		0,633	0,840

¹ Valor P referente ao teste t para amostras independentes a P<0,05. ² Coeficiente de variação. ³ Intervalo de Confiança.

Na comparação entre os observadores 2 e 3, o DICE médio foi de 0,86 com desvio-padrão de $\pm 0,05$ (máximo= 0,96; mínimo= 0,75); e distância Hausdorff de 7,41 mm, com desvio-padrão de $\pm 9,18$ mm (máximo= 36,00; mínimo= 6,16). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao DICE e o DH das comparações das segmentações de O1 e O2 com O2 e O3 (com p-valor de, respectivamente, 0,609 e 0,167), e em relação ao DICE e o DH das comparações das segmentações de O1 e O3 com O2 e O3 (com p-valor de, respectivamente, 0,633 e 0,840).

O volume dos sarcomas ósseos foi comparado de forma conjunta pelos três observadores e aos pares (observador 1 e 2; observador 1 e 3 e observador 2 e 3). A tabela 9 mostra os resultados do volume dos sarcomas ósseos comparados entre os três observadores.

Tabela 9 - Estatística do volume dos sarcomas ósseos avaliados em relação aos três observadores.

Observador	Volume (cm ³)			Valor P ¹
	Média $\pm$ DP ²	Mediana	CV (%) ³	
1	247,3 $\pm$ 238,5	181,6	96,46	0,953
2	249,5 $\pm$ 230,8	177,5	92,50	
3	265,3 $\pm$ 250,3	191,1	94,34	

¹ Valor P referente ao teste de Kruskal-Wallis. ² Desvio padrão. ³ Coeficiente de variação.

A tabela 10 mostra os resultados dos volumes dos sarcomas ósseos através da abordagem aos pares, ou seja, os observadores foram avaliados em duplas: observador 1 vs observador 2; observador 1 vs observador 3 e observador 2 vs observador 3. Essa análise teve por objetivo avaliar a presença de diferenças significativas restringindo os observadores.

Tabela 10 - Estatística do volume dos sarcomas ósseos avaliados em relação aos três observadores aos pares.

Observador	Volume (cm ³)			Valor P ¹
	Média±DP ²	Mediana	CV (%) ³	
1	247,3±238,5	181,6	96,46	0,818
2	249,5±230,8	177,5	92,50	
1	247,3±238,5	181,6	96,46	0,818
3	265,3±250,3	191,1	94,34	
2	249,5±230,8	177,5	92,50	0,860
3	265,3±250,3	191,1	94,34	

¹ Valor P referente ao teste de Mann-Whitney. ² Desvio padrão. ³ Coeficiente de variação.

Os volumes apresentaram média 247,3 cm³ (DP: ±238,5 cm³) para O1, 249,5 cm³ (DP: ±230,8 cm³) para O2, e 265,3 cm³ (DP: ±250,3 cm³) para O3. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os volumes das segmentações dos observadores (p-valor > 0,05).

A figura 16 mostra o gráfico de valores individuais dos volumes para cada observador e, nessa Figura, é possível observar a consonância entre os três observadores no que se refere à determinação dos volumes dos sarcomas ósseos.

Figura 16 - Valores individuais do volume dos sarcomas ósseos de acordo com os três observadores participantes do estudo. Média e mediana estão caracterizadas pelos pontos azuis e pretos, respectivamente.

Fonte: Produção pelo próprio autor.

Os coeficientes de correlação intraclasse para as comparações dos volumes dos observadores 1 e 2 foi de 0,996 (com intervalo de confiança 95% de 0,9907 a 0,9985); 1 e 3 foi de 0,993 (com intervalo de confiança 95% de 0,983 a 0,997); e entre os observadores 2 e 3 foi de 0,992.

O tempo de leitura foi comparado somente entre os observadores 1 e 3.

A tabela 11 mostra os resultados do tempo de segmentação dos sarcomas ósseos em relação aos observadores 1 e 3.

Tabela 11 - Estatística do tempo de leitura dos sarcomas ósseos avaliados em relação aos observadores 1 e 3.

Observador	Tempo (segundos)			Valor P ¹
	Média±DP ²	Mediana	CV (%) ³	
1	518,4±325,1	404,5	62,71	0,163
3	634,9±299,2	622,5	47,17	

¹ Valor P referente ao teste de Mann-Whitney. ² Desvio padrão. ³ Coeficiente de variação.

A média de tempo para as segmentações de O1 foi de 518,4 segundos (DP: ±325,1 segundos) e para O3 foi de 634,9 segundos (DP: ±299,2 segundos). Não houve diferença estatística significativa entre o tempo de segmentação de O1 e O2 (p-valor = 0,163).

3.3. SEGMENTAÇÃO SEMIAUTOMÁTICA

Na avaliação da comparação entre a segmentação manual e a segmentação semiautomática, ambas efetuadas por O1.

A tabela 12 mostra os resultados do coeficiente de similaridade de Dice e distância Hausdorff para as segmentações manual e semiautomática nas quatro etapas do processo desta segmentação. O objetivo dessa análise é observar a existência de possíveis diferenças significativas entre as estatísticas dessas variáveis quando diferentes etapas do processo de segmentação semiautomática são comparadas.

Tabela 12 - Estatística do coeficiente DICE e DH para as segmentação manual e semiautomática em quatro etapas.

Situações	Etapas	DICE		DH (mm)	
		Média±DP ²	Mediana	Média±DP ²	Mediana
Manual	1	0,80±0,06 b	0,81	18,62±5,23 a	18,40
	2	0,85±0,06 ab	0,88	15,94±5,98 ab	15,07
Semiautomática	3	0,86±0,06 a	0,89	12,65±4,83 b	12,31
	4	0,88±0,05 a	0,90	12,46±4,95 b	12,31
Valor P ¹		0,001		0,001	

¹ Valor P referente ao teste de Análise de Variância (ANOVA). Letras diferentes na mesma coluna indicam diferenças significativas entre as médias pelo teste de comparação múltipla de Tukey a $P < 0,05$.

² Desvio padrão.

Foi observado através dos dados da tabela 12, que não houve diferença estatisticamente significativa entre o DICE e a DH entre a segmentação obtida na etapa 2 em relação às demais segmentações e comparando a segmentação obtida na etapa 3 em relação à etapa 4 ($p\text{-valor} > 0,05$). Houve, entretanto, diferença estatística destes parâmetros referentes às comparações entre as segmentações obtidas na etapa 1 em relação à etapa 3, bem como na etapa 1 em relação à etapa 4 ($p\text{-valor} = 0,001$ em ambas as situações).

As figuras 17 e 18 mostram os intervalos de confiança das médias do coeficiente de Dice e da DH das quatro etapas avaliadas, respectivamente.

Figura 17 - Coeficiente de similaridade de Dice (DICE) dos sarcomas ósseos avaliados de forma manual e semiautomática em quatro etapas.

Fonte: Produção pelo próprio autor.

Figura 18 - Distância Hausdorff (DH) dos sarcomas ósseos avaliados de forma manual e semiautomática em quatro etapas.

Fonte: Produção pelo próprio autor.

Em ambas as figuras, a não sobreposição dos intervalos de confiança para a média reiteram a presença de diferenças significativas entre as etapas.

A DH da comparação das segmentações manuais foi comparada com a DH obtida na comparação entre a segmentação manual e as segmentações semiautomáticas nas diferentes etapas. A tabela 13 mostra os resultados estatísticos desta comparação.

Tabela 13 - Estatísticas comparativas entre a DH da análise intraobservador com a DH da análise da comparação da segmentação manual com as diferentes etapas da segmentação semiautomática.

Segmentações		Variável	Valor P ¹
		DH máx (mm)	
Observadores 1 e 1 (comparação intraobservador)	Média±desvio padrão	11,74±6,41	<0,001
	Mediana	9,77	
Semiautomática 1	Média±desvio padrão	18,62±5,23	0,038
	Mediana	18,40	
Observadores 1 e 1 (comparação intraobservador)	Média±desvio padrão	11,74±6,41	0,618
	Mediana	9,77	
Semiautomática 2	Média±desvio padrão	15,94±5,98	0,694
	Mediana	15,07	
Observadores 1 e 1 (comparação intraobservador)	Média±desvio padrão	11,74±6,41	0,618
	Mediana	9,77	
Semiautomática 3	Média±desvio padrão	12,65±4,83	0,618
	Mediana	12,31	
Observadores 1 e 1 (comparação intraobservador)	Média±desvio padrão	11,74±6,41	0,694
	Mediana	9,77	
Semiautomática 4	Média±desvio padrão	12,46±4,95	0,694
	Mediana	12,31	

¹ Valor P referente ao teste t para amostras independentes a P<0,05.

A tabela 14 mostra os resultados do volume dos sarcomas ósseos para as segmentações manual e semiautomática em quatro etapas.

Tabela 14 - Estatística do volume para as segmentações manual e semiautomática em quatro etapas.

Repetição	Segmentação	Volume (cm ³)		Valor P ¹
		Média±DP ²	Mediana	
1	Manual	247,3±238,5	181,6	0,490
	Semiautomática	275,2±230,6	236,9	
2	Manual	247,3±238,5	181,6	0,989
	Semiautomática	242,3±225,1	195,2	
3	Manual	247,3±238,5	181,6	0,924
	Semiautomática	235,1±223,0	189,9	
4	Manual	247,3±238,5	181,6	0,946
	Semiautomática	251,4±240,8	198,4	

¹ Valor P referente ao teste de Mann-Whitney a P<0,05. ² Desvio padrão.

Com o objetivo de observar o efeito da repetição foi possível restringir o tipo de segmentação para verificar a repetibilidade do observador. A tabela 15 mostra os resultados da comparação do volume para a segmentação semiautomática comparando as quatro etapas.

Tabela 15 - Estatística do volume para as quatro etapas restringindo o tipo de segmentação.

Segmentação	Etapas	Volume (cm ³)		Valor P ¹
		Média±DP ²	Mediana	
Semiautomática	1	275,2±230,6	236,9	0,809
	2	242,3±225,1	195,2	
	3	235,1±223,0	189,9	
	4	251,4±240,8	198,4	

¹ Valor P referente ao teste de Kruskal-Wallis a P<0,05. ² Desvio padrão.

Pelos dados expostos nas tabelas 14 e 15, é possível observar que não houve diferença estatística entre os volumes das diferentes etapas quando comparados em

relação ao volume obtido ao final da segmentação manual e entre os volumes das diferentes etapas da segmentação semiautomática, quando comparados entre si (p-valor > 0,05).

Os coeficientes de correlação intraclasse entre os volumes comparados está detalhado na tabela 16.

Tabela 16 – Coeficiente de correlação intraclasse do volume para as comparações das segmentações manual e semiautomática em quatro etapas.

Repetição	Segmentação	Volume (cm ³)		CCI ¹ (IC 95%) ²
		Média±DP ³	Mediana	
1	Manual	247,3±238,5	181,6	0,988
	Semiautomática	275,2±230,6	236,9	(0,971;0,995)
2	Manual	247,3±238,5	181,6	0,993
	Semiautomática	242,3±225,1	195,2	(0,983;0,997)
3	Manual	247,3±238,5	181,6	0,992
	Semiautomática	235,1±223,0	189,9	(0,982;0,997)
4	Manual	247,3±238,5	181,6	0,998
	Semiautomática	251,4±240,8	198,4	(0,995;0,999)

¹ Coeficiente de Correlação Intraclasse. ² Intervalo de Confiança 95% ³Desvio padrão.

A tabela 17 mostra os resultados do tempo de segmentação dos sarcomas ósseos para as segmentações manual e semiautomática nas quatro etapas.

Tabela 17 - Estatística do tempo de segmentação manual e semiautomática em quatro etapas.

Repetição	Segmentação	Tempo (segundos)		Valor P ¹
		Média±DP ²	Mediana	
1	Manual	518,4±325,1	404,5	<0,001
	Semiautomática	116,4±24,9	116,5	
2	Manual	518,4±325,1	404,5	<0,001
	Semiautomática	146,2±20,5	143,5	
3	Manual	518,4±325,1	404,5	<0,001
	Semiautomática	244,2±77,8	235,0	
4	Manual	518,4±325,1	404,5	0,005
	Semiautomática	325,8±124,0	308,5	

¹ Valor P referente ao teste de Mann-Whitney a $P < 0,05$. ² Desvio padrão.

A análise dos tempos das segmentações, comparando as diferentes etapas da segmentação semiautomática em relação à segmentação manual evidenciou redução significativa do tempo necessário para segmentar pelo método semiautomático em relação ao manual, em qualquer uma das etapas comparadas ($p \leq 0,05$).

Figura 19 - Tempos de leitura dos sarcomas ósseos avaliados de forma manual e semiautomática em quatro etapas. Médias e medianas estão caracterizadas pelos pontos azuis e pretos, respectivamente.

Fonte: produzido pelo próprio autor.

A figura 19 mostra a distribuição dos dados do tempo para cada tipo de segmentação nas quatro etapas avaliadas. É possível observar que os dados da segmentação semiautomática se concentram na parte inferior do gráfico, evidenciando que os tempos de segmentação são significativamente inferiores aos tempos de segmentação manual.

Com o objetivo de observar diferenças entre os tempos de segmentação das diferentes etapas, estas foram comparadas entre si. A tabela 18 mostra os resultados da comparação do tempo de segmentação semiautomática comparando as quatro etapas.

Tabela 18 - Estatística do tempo para as quatro etapas restringindo o tipo de segmentação.

Segmentação	Etapa	Tempo (segundos)		Valor P ¹
		Média±DP ³	Mediana ²	
Semiautomática	1	116,4±24,9	116,5 d	<0,001
	2	146,2±20,5	143,5 c	
	3	224,2±77,8	235,0 b	
	4	325,8±124,0	308,5 a	

¹ Valor P referente ao teste de Kruskal-Wallis. ² Letras diferentes na mesma coluna indicam diferenças significativas entre as medianas de acordo com o teste de comparação múltipla de Dunn a $P < 0,05$. ³ Desvio padrão.

Analisando os dados da tabela 17, concluímos que houve diferença estatística entre os tempos das diferentes etapas quando comparados entre si (p -valor<0,001).

A figura 20 mostra a distribuição dos tempos de segmentação pelo método semiautomático de acordo com as quatro repetições.

Figura 20 - Tempos de leitura dos sarcomas ósseos avaliados de forma semiautomática em quatro etapas. Médias e medianas estão caracterizadas pelos pontos azuis e pretos, respectivamente.

Fonte: Produção pelo próprio autor.

3.4. COMPARAÇÃO DAS SEGMENTAÇÕES DOS CASOS DE OSTEOSARCOMA E DOS CASOS DE SARCOMA DE EWING

Analisando os dados da tabela 19, observa-se que não houve diferenças estatisticamente significativas do DICE e da DH, quando os casos de osteossarcoma foram comparados nas diferentes situações propostas na metodologia deste estudo (comparações intraobservador, interobservador e entre a segmentação manual e a quarta etapa da semiautomática). Analisando os dados da tabela 20, observa-se que, em não houve diferença estatisticamente significativa do volume nas segmentações manuais (em todas as situações propostas no presente estudo) e a quarta etapa da segmentação semiautomática para os casos de osteossarcoma.

Tabela 19 - Estatística do coeficiente DICE e DH para as segmentações de casos de osteossarcoma comparando as segmentações manuais dos diferentes observadores e a quarta etapa da segmentação semiautomática.

Comparação	DICE		Valor P ¹ (DICE)	DH (mm)		Valor P ¹ (DH)
	Média±DP ²	Mediana		Média±DP ²	Mediana	
Observador 1a ³ Observador 1b ⁴	0,92±0,03	0,93	0,555	11,20±5,93	9,72	0,462
Observador 1b ⁴ Observador 2	0,91±0,04	0,91		13,03±5,94	13,17	
Observador 1b ⁴ Observador 3	0,90±0,03	0,90	0,216	12,29±4,41	12,31	0,620
Observador 1a ³ Observador 1b ⁴	0,92±0,03	0,93		11,20±5,93	9,72	
Observador 1b ⁴ Semiautomática	0,89±0,06	0,90	0,161	12,35±5,29	13,13	0,623

¹ Valor P referente ao teste t para amostras independentes a P<0,05. ² Desvio padrão. ³Primeira segmentação manual do observador 1. ⁴Segunda segmentação manual do observador 1.

Tabela 20 - Estatística comparativa dos volumes para segmentações de casos de osteossarcoma comparando as segmentações manuais dos diferentes observadores e a quarta etapa da segmentação semiautomática

Comparação	Volume (cm ³)		Valor P ¹
	Média±DP ²	Mediana	
Observador 1a ³	231,4±185,4	194,0	0,954
Observador 1b ⁴	224,3±167,4	209,2	
Observador 1b ⁴	224,3±167,4	209,2	0,817
Observador 2	227,1±167,7	215,8	
Observador 1b ⁴	224,3±167,4	209,2	0,772
Observador 3	246,4±179,1	210,6	
Observador 2	227,1±167,7	215,8	0,772
Observador 3	246,4±179,1	210,6	
Observador 1b ⁴	224,3±167,4	209,2	0,862
Semiautomática	231,7±173,7	207,3	

¹ Valor P referente ao teste de Mann-Whitney a $P < 0,05$. ² Desvio padrão. ³Primeira segmentação manual do observador 1. ⁴Segunda segmentação manual do observador 1.

Analisando os dados da tabela 21, observa-se que não houve diferenças estatisticamente significativas do DICE e da DH, quando os casos de sarcoma de Ewing foram comparados nas diferentes situações propostas na metodologia deste estudo (comparações intraobservador, interobservador e entre a segmentação manual e a quarta etapa da semiautomática). Analisando a tabela 22, observa-se que, em não houve diferença estatisticamente significativa do volume, nas segmentações manuais (em todas as situações propostas no presente estudo) e a quarta etapa da segmentação semiautomática para os casos de sarcoma de Ewing.

Tabela 21 - Estatística do coeficiente DICE e DH para as segmentações de casos de sarcoma de Ewing comparando as segmentações manuais dos diferentes observadores e a quarta etapa da segmentação semiautomática.

Comparação	DICE		Valor P ¹ (DICE)	DH (mm)		Valor P ¹ (DH)
	Média±DP ²	Mediana		Média±DP ²	Mediana	
Observador 1a ³ Observador 1b ⁴	0,90±0,002	0,92	0,430	12,53±7,40	10,16	0,484
Observador 1b ⁴ Observador 2	0,89±0,005	0,91		15,48±8,96	12,29	
Observador 1b ⁴ Observador 3	0,89±0,002	0,88	0,207	17,47±5,72	16,84	0,159
Observador 1a ³ Observador 1b ⁴	0,90±0,002	0,92		12,53±7,40	10,16	
Observador 1b ⁴ Semiautomática	0,88±0,004	0,90	0,221	12,61±4,72	11,50	0,979

¹ Valor P referente ao teste t para amostras independentes a $P < 0,05$. ² Desvio padrão. ³Primeira segmentação manual do observador 1. ⁴Segunda segmentação manual do observador 1.

Tabela 22 - Estatística comparativa dos volumes para as segmentações de casos de sarcoma de Ewing comparando as segmentações manuais dos diferentes observadores e a quarta etapa da segmentação semiautomática.

Comparação	Volume (cm ³)		Valor P ¹
	Média±DP ²	Mediana	
Observador 1a ³ Observador 1b ⁴	278,2±323,6	156,7	1,000
Observador 1b ⁴ Observador 2	281,7±328,9	158,0	
Observador 1b ⁴ Observador 3	281,7±328,9	158,0	0,916
Observador 2 Observador 3	283,0±313,4	157,6	
Observador 1b ⁴ Semiautomática	293,4±343,6	160,7	0,916

Observador 2	283,0±313,4	157,6	1,000
Observador 3	293,4±343,6	160,7	
Observador 1b ⁴	281,7±328,9	158,0	0,833
Semiautomática	281,0±329,1	149,5	

¹ Valor P referente ao teste de Mann-Whitney a $P < 0,05$. ² Desvio padrão. ³Primeira segmentação manual do observador 1. ⁴Segunda segmentação manual do observador 1.

Analisando as tabelas 23 e 24 observa-se que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os valores do DICE e da DH nas diferentes situações propostas na metodologia deste estudo (comparações intraobservador, interobservador e entre a segmentação manual e a quarta etapa da semiautomática) quando foram comparados estes parâmetros para os casos de osteossarcoma e para os casos de sarcoma de Ewing.

Tabela 23 - Estatística comparativa entre os casos de osteossarcoma e sarcoma de Ewing através do coeficiente DICE nas comparações entre as diferentes segmentações

Comparação	DICE		Valor P ¹
	Média±DP ²	Mediana	
Intraobservador – Osteossarcoma	0,92±0,03	0,93	0,859
Intraobservador – Sarcoma de Ewing	0,90±0,002	0,92	
Observador 1 x Observador 2 - Osteossarcoma	0,91±0,04	0,91	0,687
Observador 1 x Observador 2 – Sarcoma de Ewing	0,89±0,005	0,91	
Observador 1 x Observador 3 - Osteossarcoma	0,90±0,03	0,90	0,706
Observador 1 x Observador 3 – Sarcoma de Ewing	0,89±0,002	0,88	
Observador 1 x Semiautomática - Osteossarcoma	0,89±0,06	0,90	0,906
Observador 1 x Semiautomática – Sarcoma de Ewing	0,88±0,004	0,90	

¹ Valor P referente ao teste t para amostras independentes a $P < 0,05$. ² Desvio padrão.

Tabela 24 - Estatística comparativa entre os casos de osteossarcoma e sarcoma de Ewing através do coeficiente DH nas comparações entre as diferentes segmentações

Comparação	DH (mm)		Valor P ¹
	Média±DP ²	Mediana	
Intraobservador – Osteossarcoma	11,20±5,93	9,72	0,680
Intraobservador – Sarcoma de Ewing	12,53±7,40	10,16	
Observador 1 x Observador 2 - Osteossarcoma	13,03±5,94	13,17	0,510
Observador 1 x Observador 2 – Sarcoma de Ewing	15,48±8,96	12,29	
Observador 1 x Observador 3 - Osteossarcoma	12,29±4,41	12,31	0,051
Observador 1 x Observador 3 – Sarcoma de Ewing	17,47±5,72	16,84	
Observador 1 x Semiautomática - Osteossarcoma	12,35±5,29	13,13	0,911
Observador 1 x Semiautomática – Sarcoma de Ewing	12,61±4,72	11,50	

¹ Valor P referente ao teste t para amostras independentes a P<0,05. ² Desvio padrão.

4. DISCUSSÃO

4.1 CASUÍSTICA

Na avaliação da casuística, nos casos de osteossarcoma, encontramos proporção de 66% de casos do sexo masculino e 34% de casos no sexo feminino, o que apresenta concordância em relação aos dados epidemiológicos de estudos de referência, que demonstram leve predomínio de osteossarcoma em pacientes do sexo masculino (1,2,5,36,37). Nos casos de sarcoma de Ewing, encontramos proporção de 75% de casos do sexo masculino e 25% de casos no sexo feminino, sendo, portanto, observada maior proporção de pacientes do sexo masculino entre os casos selecionados.

Na análise da idade média do diagnóstico dos casos, obtivemos a faixa etária média para os casos de osteossarcoma foi de 16 anos, sendo que a literatura mostra incidência com padrão de pico bimodal de osteossarcoma, com primeiro pico entre 10-19 anos e segundo pico em indivíduos com mais de 65 anos, estando, nestes casos, mais relacionado a osteossarcoma secundário (1,2,5,38,39,40). Para os casos de sarcoma de Ewing foi de 11 anos, dado que também se aproxima dos valores encontrados na literatura (1,2,4,7,40).

Quanto aos sítios anatômicos envolvidos pelo tumor primário, observamos acometimento do fêmur em 66% dos casos de osteossarcoma e de ossos da bacia em 37,5% dos casos de sarcoma de Ewing, sendo que os demais casos de ambos os tumores ocorreram em outros ossos do esqueleto apendicular. Estes dados são coerentes com os encontrados na literatura vigente. (1,2,5, 38,41,42)

4.2. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, CARACTERÍSTICAS DAS IMAGENS E REGRAS DE SEGMENTAÇÃO

Neste estudo, utilizamos a RM como modalidade de imagem para a segmentação dos casos de sarcomas ósseos. Apesar da radiografia convencional continuar sendo fundamental para analisar a natureza de lesões ósseas, este método frequentemente subestima a extensão dos componentes intra e extra-ósseos da lesão, além de apresentar uma visão apenas bidimensional do tumor (43). O emprego

da ultrassonografia é limitado na avaliação de sarcomas ósseos e a tomografia computadorizada, apesar de apresentar boa sensibilidade para determinar a extensão do tumor, é menos utilizada para tal função devido a utilização de radiação ionizante e pela sua menor capacidade de resolução de contraste (principalmente para delimitar o componente intramedular da lesão) em relação à RM (9,10). A RM é o método de escolha para avaliar a extensão tumoral em sarcomas ósseos, determinando a extensão do tumor nos diferentes compartimentos (intra e extra-medular), além de determinar a relação do tumor com estruturas adjacentes, como ventres musculares e estruturas neurovasculares (4,5). Apesar da mineralização em uma lesão ser mais bem evidenciada em estudo radiográfico ou através de tomografia computadorizada (44), a RM permite, melhor avaliação de uma variedade maior dos componentes de uma lesão, como cistos, tecido adiposo, tecido fibroide, tecido condroide, calcificações (com certa limitação de sensibilidade) e necrose, através de sequências de imagem com e sem a utilização de meio de contraste intravenoso (44,45), sendo que a representação de tais componentes no exame de imagem, pode ser de utilidade para a extração de dados no contexto da “radiômica”.

Três sequências são comumente utilizadas na prática clínica em radiologia musculoesquelética, para casos de sarcomas ósseos: T1, T2 com supressão de gordura e T1 FS GD. Para segmentação, foi necessário optar pela escolha de uma sequência que seria utilizada para delimitação do tumor.

Segundo Baweja et al. (46), estudando a correlação entre achados na RM em tumores ósseos e achados cirúrgicos, o envolvimento da medula óssea é melhor avaliado na sequência T1, no plano coronal ou sagital; o envolvimento de partes moles é melhor avaliado na sequência T2 no plano axial; o envolvimento cortical é melhor avaliado no plano T1 longitudinal ou axial; e o envolvimento neurovascular é melhor avaliado na sequência T2 ou T1 FS GD, no plano axial.

As diferentes sequências facilitam a avaliação de características tumorais específicas. A sequência T1 FS GD foi escolhida como base para segmentação por permitir razoável contraste tecidual entre o tecido tumoral e os tecidos extra-tumorais, tanto no compartimento intra, quanto no extra-ósseo, pois o tecido tumoral com realce usualmente adquire aspecto mais conspícuo, principalmente no componente de partes moles da lesão (4,11,12,47). Alguns trabalhos relatam que, através das sequências T1 sem supressão de gordura e T2 com supressão de gordura, é possível obter boa delimitação da lesão (46,47,48), enquanto outros sugerem que a sequência

T1 FS GD facilita a diferenciação entre o tumor e o edema reacional intramedular e de partes moles (49), sendo que existem estudos que sugerem que a sequência T1 FS GD é superior a sequência T2 com supressão de gordura para delimitar o tumor em partes moles em casos de sarcomas osteogênicos (50). Devido às características próprias de imagens com uso de contraste gadolínico endovenoso, como mencionado anteriormente, permitindo definir lesões císticas, o padrão de vascularização de um tumor, a presença de áreas de necrose, além do papel promissor da avaliação dinâmica do realce pelo contraste no diagnóstico e seguimento de sarcomas ósseos, concluímos que tal sequência pode apresentar mais características que possam ser utilizadas no estudo da “radiômica” (4,11,12). Porém, ressaltamos que a segmentação e avaliação das outras sequências também podem trazer dados úteis que ainda não foram levantados na literatura científica atual.

Optamos também pela utilização da sequência T1 sem supressão de gordura como ferramenta auxiliar na segmentação que foi feita sobre a sequência T1 FS GD, pois esta sequência apresenta melhor contraste entre o tecido tumoral (com hipointensidade de sinal nesta sequência) em relação à medula óssea preservada (que apresenta grande quantidade de tecido gorduroso, apresentando-se com hiperintensidade de sinal nesta sequência). Entretanto, como o tecido tumoral e diversas estruturas em partes moles adjacentes ao tumor, como ventres musculares, apresentarem hipointensidade de sinal na sequência T1 sem supressão de gordura, muitas vezes pode ser difícil delimitar o tumor neste compartimento. Outra contribuição útil da sequência T1 sem supressão de gordura é a de evidenciar a existência de tecido adiposo entremeando áreas de edema, permitindo diferenciar edema de tecido tumoral em locais do compartimento extra-ósseo onde havia dúvida sobre esta distinção (4,11,12, 51,52).

Não utilizamos, em nosso estudo, imagens de sequências ponderadas em T2 com supressão de gordura. Tal resolução foi devido ao fato de o tecido tumoral e o edema perilesional (tanto no compartimento intra, quanto no extra-ósseo) apresentarem hiperintensidade de sinal nesta sequência, sendo que, a interface entre estas áreas muitas vezes fica obscura e pode haver uma tendência de superestimar as dimensões tumorais nesta sequência (11,12), além do fato de que, a sequência T2 e a sequência T1 FS GD apresentarem melhor extensão da lesão em situações semelhantes (extensão para partes moles, comprometimento de estruturas neurovasculares e envolvimento articular) (53). Adicionalmente, acrescentar mais uma

sequência à interface do programa aumentaria o tempo e o trabalho dispensado para a segmentação, e acreditamos, devido ao que foi exposto anteriormente, que esta sequência não traria benefícios adicionais para o processo de segmentação.

Optamos por utilizar o plano axial para segmentação por este plano ser utilizado com mais frequência em diferentes sequências envolvendo este tipo de exame (ou seja, é o plano de imagem mais amplamente disponível em diferentes sequências).

Durante a segmentação, foi proposto evitar os cortes de extremidade devido à ocorrência de artefatos relacionados a volume parcial nestes cortes (figura 21). Apesar da perda de segmentos do tumor que não foram incluídos no mapa demarcado da segmentação, acreditamos que este procedimento gera o benefício evitar maiores discrepâncias na reprodutibilidade intra e interobservador, evitando também que locais com este tipo de artefato relacionado ao volume parcial fossem utilizados na extração de dados da imagem para radiômica, o que poderia funcionar como uma área com intensidade de sinal que não necessariamente corresponderia ao sinal no interior da lesão, podendo ser um fator que gerasse dados incorretos na análise. Adicionalmente, em termos relativos a análises dimensionais do tumor, as extremidades dos tumores costumam apresentar, nos cortes axiais, menores dimensões, representando, portanto, segmentos relativamente pequenos, considerando-se o volume tumoral total.

Figura 21 – Artefatos de volume parcial

Cortes axiais da extremidade de um sarcoma ósseo em imagem de RM ponderadas em T1 FS GD. O caso representa o corte imediatamente superior ao corte da esquerda. Note área parcialmente definida de tecido tumoral (ponta de seta) que deve corresponder a representação na imagem da aquisição em uma espessura de corte contendo tecido tumoral e tecido não pertencente ao tumor na mesma região, cujas intensidades de sinal distintas foram processadas e representadas em um mesmo voxel, dando este aspecto mal definido. Na imagem imediatamente abaixo, este componente tumoral torna-se mais bem definido. Adicionalmente, em ambas as imagens há realce do edema peritumoral (seta curva). Fonte: produção do próprio autor.

A padronização da segmentação cortical óssea foi feita de forma a apenas incluir a cortical nos casos em que houvesse sinais de ruptura ou deformação da cortical, nos casos de componente de partes moles externo à cortical e nos casos em que o componente medular do tumor apresentava-se junto à tábua óssea interna e havia realce margeando a tábua óssea externa. Segundo trabalho de Kumar e Hari (54), utilizando casos de tumores ósseos malignos (com maior proporção de casos de osteossarcoma), identificaram que a ruptura cortical visualizada nas sequências ponderadas em T1 de RM, estava associada a envolvimento histológico tumoral da cortical óssea em 90% dos casos, enquanto quando não havia ruptura cortical detectada pela RM, apenas em 10% dos casos havia envolvimento histopatológico da cortical óssea por células tumorais. Segundo Zimmer e Berquist et al. (1886, 208: 289-299, apud Kumar e Hari, 2016; p2144-2147) o envolvimento cortical é caracterizado pelo aumento do sinal da cortical nas sequências de RM e deformidade cortical com perda da interface com a medular óssea ou com partes moles adjacentes ao osso cortical, sendo que esta definição reforça os critérios utilizados neste estudo.

Apesar de alguns estudos (51) citarem a presença de células tumorais no edema peritumoral em tumores como sarcomas de partes moles e glioblastoma, neste estudo, optamos por segmentar apenas a parte sólida do tumor, não sendo

¹Zimmer WD, Berquist TH, Mcleod RA, Sim FH, Pritchard DJ, Shives TC, et al. Magnetic Resonance Imaging of Osteosarcomas. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1986;&NA;(208).

segmentado o edema peritumoral. Para tal escolha, nos baseamos em estudos prévios de segmentações de sarcomas de partes moles e de xenotransplante de osteossarcoma em modelos murinos (22,55,56), nos quais não foram segmentadas áreas de edema peritumoral. Intuitivamente, a parte sólida do tumor deve apresentar dados intrínsecos de imagem que podem gerar informações úteis específicas no campo da radiômica, entretanto, apesar de poder haver utilidade nos dados extraídos de imagens do edema peritumoral, provavelmente tais dados teriam que ser, a princípio, avaliados separadamente em relação ao tumor sólido propriamente dito. Adicionalmente, deve-se ressaltar que o edema tumoral se apresenta mal definido em imagens de RM, de modo geral, o que poderia dificultar de maneira significativa obter reprodutibilidade em sua segmentação. Dito isto, enfatizamos que mais pesquisas são necessárias para verificar tais hipóteses.

4.3. REPRODUTIBILIDADE INTRAOBSERVADOR

Observamos que a segmentação manual intraobservador apresenta boa reprodutibilidade, com média do DICE de 0,92. Para tal conclusão, utilizamos como referências os estudos de Zijdenbos et al. (57), que consideram um bom coeficiente de sobreposição quando o coeficiente de similaridade DICE é maior ou equivalente a 0,7 ou, se for realizada regressão logarítmica, o DICE é considerado adequado quando igual ou superior a 0,847. Ainda, conceitualmente, o DICE é um caso especial de estatística kappa (28) e, segundo Fleiss et al (58), baseando-se na estatística de análise kappa, uma concordância excelente ocorre com $k > 0,75$. Dessa forma, tanto a mediana de valores DICE (0,90), e até o menor valor DICE obtido (0,74) é próximo deste valor. Em relação ao parâmetro da distância Hausdorff, observamos que o valor médio foi de 12,46mm, sendo que, quanto mais próximo a zero, menor é a distância máxima entre os pontos dos contornos das segmentações e, portanto, mais similares são as segmentações segundo este parâmetro. Ressaltamos que a distância Hausdorff é um parâmetro severo, por avaliar a pior situação em relação aos contornos da segmentação, pois ele remete a discrepância máxima entre os contornos das segmentações, ainda que tamanha discrepância ocorra apenas em apenas pequena proporção da segmentação (ou seja, uma discrepância focal). Apesar das variações, consideramos o valor médio de 12,45 mm como sendo favorável à similaridade das

segmentações, dada as dimensões tumorais em geral. Porém, o valor da DH foi avaliado principalmente de forma comparativa entre as diferentes situações.

Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação aos volumes das segmentações manuais do mesmo observador ($p=0,881$), sendo que o coeficiente de correlação intraclasse foi próximo de 1, favorecendo, portanto, a hipótese de haver excelente reprodutibilidade intraobservador para a segmentação manual.

Como mencionado, desconhecemos outros trabalhos que efetuaram comparação da segmentação manual de sarcomas ósseos. Entretanto, trabalhos envolvendo a segmentação de neoplasias de próstata (28), utilizando como parâmetro de avaliação o DICE, evidenciaram boa correlação entre as segmentações. De forma similar, estudos de segmentação de glioblastomas multiformes (35), utilizando tanto o DICE como a distância Hausdorff para comparação, também obtiveram bons resultados na avaliação da reprodutibilidade intraobservador. Em outro caso de neoplasia sólida, o grupo de tumores dos carcinomas pulmonares do tipo não-pequenas células, também foi verificada boa reprodutibilidade da segmentação manual intraobservador em imagens de tomografia computadorizada, utilizando o software 3D-Slicer e o algoritmo GrowCut (36).

Os tempos necessários para as segmentações não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,280$). Apenas com uma repetição das segmentações, a princípio, não houve variação significativa do tempo, sugerindo que não há redução temporal com a repetição. Porém, seriam necessários mais estudos para verificar se uma maior experiência adquirida no processo de segmentar poderia reduzir significativamente o tempo de segmentação de sarcomas ósseos.

4.4. REPRODUTIBILIDADE INTEROBSERVADOR

Os resultados indicam a ausência de diferenças significativas na comparação dos coeficientes de similaridade de Dice e da distância Hausdorff na análise interobservador, ou seja, as comparações das segmentações dos observadores 1 e 2, observadores 1 e 3 e observadores 2 e 3, obtiveram coeficientes estatisticamente semelhantes quando comparados. Os resultados obtidos apresentaram elevada

semelhança, isto é, a média dos coeficientes de similaridade de Dice foram maiores que 0,75, tendendo mais à proximidade em relação a 1,00.

As distâncias Hausdorff apresentaram relevante proximidade entre as comparações interobservador. As DH médias foram de 14,01mm e 14,37mm, respectivamente, para as comparações entre as segmentações de O1 e O2 e as segmentações de O1 e O3, não sendo demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os valores da DH destas comparações e os valores da DH da análise intraobservador.

Avaliando os coeficientes de variação das distribuições, foi possível comprovar a maior consonância dos observadores 1 e 3 em relação aos observadores 1 e 2 e aos observadores 2 e 3, já que o CV das distribuições de dados referentes aos observadores 1 e 3 foi inferior tanto para DICE como para DH.

Os observadores avaliados não apresentaram diferenças significativas entre si no que se refere à avaliação dos volumes dos sarcomas ósseos, já que o valor p do teste comparativo foi superior ao nível de significância adotado ($p=0,953$), bem como os coeficientes de correlação intraclasse das comparações dos volumes foram próximos de 1. Esse resultado pressupõe que os observadores apresentaram certa consonância entre si, ou seja, independentemente do observador, o resultado dos volumes dos sarcomas ósseos não foi significativamente diferente. Não houve diferença estatisticamente significativa na avaliação do volume dos sarcomas ósseos quando os observadores foram avaliados aos pares. Esse resultado pressupõe elevada similaridade entre as segmentações dos observadores, já que há ausência de diferenças significativas nas leituras desses volumes.

Em relação ao tempo de segmentação, este foi menor para o observador 1, no entanto, a diferença entre os tempos determinados pelos observadores 1 e 3 não foi estatisticamente significativa ($P=0,163$). Este fato sugere que, a princípio, parece não haver grandes diferenças em relação ao tempo de segmentação entre diferentes observadores, mas, seria necessário comparar um número maior de observadores para interpretação.

De uma forma geral, os resultados interobservador não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os observadores no que se refere a todas as medidas avaliadas. Sendo assim, é possível pressupor que a caracterização dos sarcomas ósseos realizada pelos três observadores foi consonante. Mais uma vez, os resultados deste estudo estão em conformidade com outros trabalhos que avaliaram

tumores sólidos, como, por exemplo, nos estudos anteriormente citados, em que foram avaliadas segmentações manuais de glioblastomas multiformes e de carcinoma de células pulmonares do tipo não-pequenas células (35,36).

4.5. SEGMENTAÇÃO SEMIAUTOMÁTICA

Na segmentação semiautomática, é possível fornecer uma quantidade variável de dados ao software que irá processar a informação e proceder a segmentação semiautomática, desde fornecer uma simples área de interesse no interior do tumor (de tamanho variável) a segmentar volume relativo do tumor. Consideramos que na nossa metodologia, utilizamos maior atuação do observador na demarcação do tumor e de regiões não pertencentes ao tumor para gerar informações para o algoritmo de segmentação semiautomática. Alguns dos trabalhos encontrados sobre segmentação semiautomática (34,35) utilizaram menos demarcações nesta etapa, demarcando apenas grosseiramente os limites do tumor e o tecido não pertencente ao tumor em um ou dois planos de imagem. Acreditamos que, apesar de mais tempo e trabalho ser necessário para inserir os dados na interface da ferramenta, esse processo permitiu obter, apenas com o processamento semiautomático, segmentações mais semelhantes à segmentação manual, dispensando maiores esforços na fase de pós-processamento, pois, devido à intensa heterogeneidade de sinal no interior do tumor, observamos em alguns poucos casos em que apenas pequenas áreas de interesse no interior do tumor foram selecionadas, o processamento do software resultava em segmentações grosseiramente diferentes da segmentação manual. Entretanto, estudos que comparassem especificamente estas metodologias poderiam trazer dados mais conclusivos.

Quanto a avaliação, dividimos o processo de segmentação semiautomática em quatro etapas para avaliar se era possível atingir uma segmentação semelhante à segmentação manual (com DICE e HD aceitáveis) utilizando menos esforços no processo de edição da segmentação após aplicação do algoritmo de segmentação semiautomática, pois uma boa acurácia da segmentação semiautomática em etapa anterior ao final, poderia indicar a possibilidade de obter resultados satisfatórios desse tipo de segmentação com redução do tempo total necessário.

Os resultados mostram a presença de diferenças estatisticamente significativas na comparação do coeficiente de similaridade de Dice (DICE) e da distância Hausdorff (DH) quando as quatro etapas são comparadas ($P=0,001$). No caso do coeficiente de Dice foi possível observar valores superiores para as etapas 3 e 4 da segmentação semiautomática, sendo que estes valores diferem de forma estatisticamente significativa em relação à primeira etapa que, por sua vez, apresentou o coeficiente de similaridade mais inferior. Apesar de todos os coeficientes de similaridade DICE serem superiores a 0,75, esse resultado pressupõe melhor reprodutibilidade, segundo a abordagem avaliada, no que se refere à utilização de segmentações manual e semiautomática, após a terceira e quarta etapas da segmentação semiautomática.

Os resultados obtidos sugerem a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre as medidas de volume dos sarcomas ósseos quando as segmentações manual e semiautomática foram comparadas em cada uma das etapas, já que os valores P obtidos para o teste estatístico foram superiores ao nível de significância adotado. Para comparação dos volumes de cada uma das etapas em relação à segmentação manual, o resultado do coeficiente de correlação intraclasse foi próximo de 1. Esse resultado indica que, em qualquer etapa comparada, a medida do volume dos sarcomas ósseos não diferiu de forma significativa em relação ao volume da segmentação manual, reforçando a capacidade da segmentação semiautomática em assemelhar-se à segmentação manual.

Resultado semelhante foi observado na análise da distância Hausdorff, evidenciando a presença de diferenças estatisticamente significativas entre a primeira etapa, que apresentou a maior DH, em relação às segmentações semiautomáticas nas etapas 3 e 4 que, por sua vez, apresentaram os menores valores para DH. Este resultado também indica que, após a terceira e a quarta etapas da segmentação, há maior reprodutibilidade em relação à segmentação manual. Os resultados da segmentação semiautomática nas etapas 1 e 2 são superiores aos observados nas comparações intra e interobservador (e apresentam diferença estatisticamente significativa em relação aos valores da DH da análise comparativa intraobservador). Já os resultados deste parâmetro nas etapas 3 e 4 foi bastante similar às outras comparações mencionadas, sendo os valores médios, inclusive, inferiores aos obtidos comparando segmentações de diferentes observadores, porém não apresentando diferença estatisticamente significativa em relação aos valores da análise comparativa intraobservador.

Dessa forma, consideramos que haver boa similaridade entre a segmentação manual e a semiautomática, sendo significativamente maior após a realização da edição da segmentação após a atuação do algoritmo de segmentação semiautomática. Essa similaridade entre segmentações manuais e semiautomáticas foram encontradas para outros tumores, como adenomas de hipófise (34), glioblastomas multiformes (35) e carcinomas pulmonares do tipo não-pequenas células (36).

Em todas as etapas, o tempo de segmentação semiautomático foi significativamente inferior ao tempo de segmentação manual, pressupondo que a segmentação semiautomática dos sarcomas ósseos avaliados é significativamente mais rápida que a segmentação manual. À medida que ocorria progressão das etapas sucessivas, o tempo da segmentação semiautomática foi aumentando ao progredir as etapas. Os mesmos estudos anteriormente citados avaliando reprodutibilidade de segmentações manuais, também avaliaram a similaridade entre as segmentações manuais e semiautomáticas em tumores sólidos do sistema nervosa central e do pulmão (34, 35, 36), sendo encontrados resultados de boa similaridade em todos eles, além de demonstrar que havia redução do tempo de segmentação na metodologia semiautomática em relação à segmentação manual. Esta tendência é concordante com os resultados obtidos para sarcomas ósseos neste estudo.

Os resultados indicam a presença de diferenças estatisticamente significativas no tempo de segmentação semiautomática ao longo das quatro etapas, sendo que o tempo de segmentação aumenta com a progressão das etapas do processo. De acordo com os resultados do teste de comparação múltipla de Dunn (tabela 15), todos os tempos avaliados diferem significativamente entre si. Dessa forma, todas as etapas da segmentação semiautomática parecem reduzir o tempo de segmentação em relação à metodologia manual, sendo que cada etapa a mais do processo semiautomático aumenta de forma estatisticamente significativa o tempo de segmentação.

4.6. COMPARAÇÃO DO DICE E DA DH ENTRE OS CASOS DE OSTEOSARCOMA E SARCOMA DE EWING

Assim como observado para sarcomas ósseos em geral, quando comparados separadamente, os casos de osteossarcoma e sarcoma de Ewing apresentaram boa reprodutibilidade intra e interobservador conforme avaliado através do coeficiente DICE, da DH e das comparações dos volumes.

O coeficiente DICE, para os casos de osteossarcoma e para os casos de sarcoma de Ewing, apresentou valores próximos a 1 (indicando boa reprodutibilidade segundo este parâmetro) e não apresentou diferenças estatisticamente significativas nas diferentes comparações de segmentações, evidenciando que a reprodutibilidade das segmentações nas diferentes situações avaliadas era semelhante segundo análise deste parâmetro.

As DH, para os casos de osteossarcoma e para os casos de sarcoma de Ewing, nas diferentes comparações, apresentou valores sem diferenças estatisticamente significativas em relação às diferentes comparações de segmentação, evidenciando que a reprodutibilidade das segmentações nas diferentes situações avaliadas era semelhante segundo análise deste parâmetro.

Na comparação dos volumes das segmentações para os casos de osteossarcoma e para os casos de sarcoma de Ewing, não houve diferenças estatisticamente significativas em relação às diferentes segmentações manuais e em relação à quarta etapa do processo de segmentação semiautomática, evidenciando boa reprodutibilidade das segmentações nas diferentes situações avaliadas segundo este parâmetro.

Após realização da comparação dos coeficientes DICE e das DH dos casos de osteossarcoma e dos casos de sarcoma de Ewing para cada uma das comparações propostas (análise intraobservador, análise interobservador e comparação da segmentação manual com a segmentação semiautomática), foi demonstrado não haver diferença estatisticamente significativa na segmentação destes dois tumores, em nenhuma das situações mencionadas, segundo os parâmetros do coeficiente DICE e da DH, indicando que a reprodutibilidade da segmentação desses tumores foi estatisticamente semelhante.

4.7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Houve algumas limitações do presente estudo. O número limitado da amostra do trabalho representa um fator a ser considerado, sendo que, futuros trabalhos podem ser realizados com casuísticas mais robustas. Mais observadores para realizar as segmentações poderia representar maior acurácia da análise.

Deve-se considerar, ainda, que nosso hospital é um centro de referência para tratamento de sarcomas ósseos, sendo que, alguns dos casos que foram atendidos em nossa instituição realizaram exames de imagem nos serviços de origem. Acrescenta-se o fato de que, os exames realizados ao longo dos anos, apresentaram alterações nos protocolos quanto a sequências e planos de aquisição, gerando a necessidade de exclusão de quantidade considerável de casos.

Como mencionado anteriormente, os cortes mais externos dos tumores (em relação ao eixo longitudinal do osso envolvido) não foram segmentados em nossa metodologia, para evitar discrepâncias grosseiras nas segmentações, decorrentes de artefatos de volume parcial. Estes cortes excluídos das segmentações podem representar pequena proporção de volume tumoral que não foram consideradas, portanto, em nossa contabilização. Provavelmente, estudos adicionais são necessário para avaliar se as extremidades dos tumores realmente gerariam discrepâncias significativas entre as segmentações na avaliação da reprodutibilidade intra e interobservador e para verificar se o volume das extremidades do tumor que foi excluído, representa proporção significativa do volume tumoral total.

O presente estudo indica boa reprodutibilidade da segmentação manual e semiautomática em casos de sarcomas ósseos, respaldando a realização de segmentações que utilizem estas metodologias para futuros estudos que utilizem dados extraídos de exames de imagem através do processo de segmentação que sejam úteis no contexto de radiômica, permitindo que possam contribuir para a prática clínica de casos de sarcomas ósseos. O fato da metodologia semiautomática apresentar similaridade satisfatória em relação a segmentação manual e reduzir o tempo do processo de segmentação pode indicar que tal metodologia pode facilitar o processo de segmentação de maior número de casos, na prática clínica.

5. CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos neste estudo foi demonstrada boa reprodutibilidade intra e interobservador na segmentação manual de sarcomas ósseos no software 3D-Slicer através de análises comparando coeficiente de similaridade Dice, distância Hausdorff e volume destes tumores.

Além disso, houve boa similaridade entre as segmentações manual e semiautomática, com redução significativa do tempo de segmentação através da metodologia semiautomática.

Os resultados também evidenciaram que mesmo analisando separadamente a reprodutibilidade da segmentação dos casos de sarcoma de Ewing e de osteossarcoma, foi demonstrada boa reprodutibilidade da segmentação nas análises intra e interobservador, e na comparação entre a segmentação manual e semiautomática. Foi possível concluir, ainda, que a reprodutibilidade da segmentação, segundo os parâmetros avaliados, era semelhante entre estes dois tipos de tumores.

6. REFERÊNCIAS

1. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23(suppl 7):VII100–VII109.
2. Haduong JH, Martin AA, Skapek SX, Mascarenhas L. Sarcomas. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(1):179–200.
3. Kindblom LG. Bone Tumors: Epidemiology, Classification, Pathology. *Medical Radiology Imaging of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions*. 2009;:1–15.
4. Guinel HF, Marcelo NAC, Eduardo YS. Tumores Ósseos. In: *Série Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem - Musculoesquelético*. 1st ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier; 2014. p. 785–885.
5. Kundu Z. Classification, imaging, biopsy and staging of osteosarcoma. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2014;48(3):238.
6. Yarmish G, Klein MJ, Landa J, Lefkowitz RA, Hwang S. Imaging Characteristics of Primary Osteosarcoma: Nonconventional Subtypes. *RadioGraphics*. 2010;30(6):1653–72.
7. Ozaki T. Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: a review article. *Journal of Orthopaedic Science*. 2015;20(2):250–63.
8. Bone Sarcomas [Internet]. Bone Sarcomas | Cancer Network. [cited 2017Feb4]. Available from: <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/bone-sarcomas>
9. Greenspan A: Tumores e lesões tumorais. In: *Radiologia Ortopédica*, 5.a ed, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2012, 725-793.

10. Bohndorf K, Imhof H, Pope TL. Tumores ósseos primários. In: Diagnóstico por Imagem do Sistema Musculoesquelético. 1st ed. Rio Janeiro, RJ: Livraria e Editora REVINTER Ltda.; 2007. p. 160–80.
11. Nascimento D, Suchard G, Hatem M, Abreu AD. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of bone tumours and tumour-like lesions. *Insights into Imaging*. 2014Sep;5(4):419–40.
12. Fayad LM, Jacobs MA, Wang X, Carrino JA, Bluemke DA. Musculoskeletal Tumors: How to Use Anatomic, Functional, and Metabolic MR Techniques. *Radiology*. 2012;265(2):340–56.
13. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563–77.
14. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, Matsumoto K, Veeraraghavan H, Fehr D, et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *European Radiology*. 2015;25(10):2840–50.
15. Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, Velazquez ER, Leijenaar RT, Hermann G, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2015;114(3):345–50.
16. Li H, Zhu Y, Burnside ES, Drukker K, Hoadley KA, Fan C, et al. MR Imaging Radiomics Signatures for Predicting the Risk of Breast Cancer Recurrence as Given by Research Versions of MammaPrint, Oncotype DX, and PAM50 Gene Assays. *Radiology*. 2016;281(2):382–91.
17. Carvalho S, Leijenaar RTH, Velazquez ER, Oberije C, Parmar C, Elmt WV, et al. Prognostic value of metabolic metrics extracted from baseline positron emission tomography images in non-small cell lung cancer. *Acta Oncologica*. 2013Sep;52(7):1398–404.

18. Magnetic Resonance Imaging-Based Radiomic Profiles Predict Patient Prognosis in Newly Diagnosed Glioblastoma Before Therapy. *Tomography*. 2016;2(3):223–8.
19. Lee G, Lee HY, Park H, Schiebler ML, Beek EJ, Ohno Y, et al. Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: State of the art. *European Journal of Radiology*. 2017;86:297–307.
20. Kotrotsou A, Zinn PO, Colen RR. Radiomics in Brain Tumors. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2016;24(4):719–29.
21. Kurland BF, Gerstner ER, Mountz JM, Schwartz LH, Ryan CW, Graham MM, et al. Promise and pitfalls of quantitative imaging in oncology clinical trials. *Magnetic Resonance Imaging*. 2012;30(9):1301–12.
22. Foroutan P, Kreahling JM, Morse DL, Grove O, Lloyd MC, Reed D, et al. Diffusion MRI and Novel Texture Analysis in Osteosarcoma Xenotransplants Predicts Response to Anti-Checkpoint Therapy. *PLoS ONE*. 2013;8(12).
23. Amit P, Malhotra A, Kumar R, Kumar L, Patro D, Elangovan S. Evaluation of static and dynamic MRI for assessing response of bone sarcomas to preoperative chemotherapy: Correlation with histological necrosis. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2015;25(3):269.
24. Miller SL, Hoffer FA, Reddick WE, Wu S, Glass JO, Gronemeyer SA, et al. Tumor volume or dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of clinical outcome of Ewing sarcoma family of tumors. *Pediatric Radiology*. 2001Jan;31(7):518–23.
25. Farhidzadeh H, Goldgof DB, Hall LO, Scott JG, Gatenby RA, Gillies RJ, et al. A quantitative histogram-based approach to predict treatment outcome for Soft Tissue Sarcomas using pre- and post-treatment MRIs. 2016 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC). 2016.
26. DILL, Vanderson. Segmentação de hipocampo em imagens de ressonância magnética utilizando seleção de atlas por meta-informações. 2013. 129 f. Dissertação

(Mestrado em Ciência da Computação) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

27. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging*. 2012;30(9):1234–48.
28. Sala E, Mema E, Himoto Y, Veeraraghavan H, Brenton J, Snyder A, et al. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging. *Clinical Radiology*. 2017;72(1):3–10.
29. Zou KH, Warfield SK, Bharatha A, Tempany CM, Kaus MR, Haker SJ, et al. Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index¹. *Academic Radiology*. 2004;11(2):178–89.
30. Taha AA, Hanbury A. Metrics for evaluating 3D medical image segmentation: analysis, selection, and tool. *BMC Medical Imaging*. 2015Dec;15(1).
31. Gerig G, Jomier M, Chakos M. Valmet: A New Validation Tool for Assessing and Improving 3D Object Segmentation. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2001 Lecture Notes in Computer Science*. 2001;:516–
32. Miller SL, Hoffer FA, Reddick WE, Wu S, Glass JO, Gronemeyer SA, et al. Tumor volume or dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of clinical outcome of Ewing sarcoma family of tumors. *Pediatric Radiology*. 2001Jan;31(7):518–23.
33. T. M. Döring¹, T. T. Almodovar Kubo¹, N. Ventura¹, P. A. N. Daltro¹, E. L. Gasparetto²; ¹Rio de Janeiro/BR, ²RIO DE JANEIRO, RJ/BR. Evaluation of white matter integrity, cortical thickness and volume of subcortical structures in patients with typical absence epilepsy [Internet]. ECR 2011 / C-2261 / Evaluation of white matter integrity, cortical thickness and volume of subcortical structures in patients with typical absence epilepsy - EPOS™. European Congress of Radiology 2011; 2011 [cited 2017May2]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2011/C-2261>

34. Czajkowska J, Badura P, Pietka E. 4D Segmentation of Ewing's Sarcoma in MR Images. *Advances in Intelligent and Soft Computing Information Technologies in Biomedicine*. 2010;91–100.
35. Egger J, Kapur T, Nimsy C, Kikinis R. Pituitary Adenoma Volumetry with 3D Slicer. *PLoS ONE*. 2012Nov;7(12);1-7.
36. Egger J, Kapur T, Fedorov A, Pieper S, Miller JV, Veeraraghavan H, et al. GBM Volumetry using the 3D Slicer Medical Image Computing Platform. *Scientific Reports*. 2013Apr;3; 1-7.
37. Velazquez ER, Parmar C, Jermoumi M, Mak RH, Baardwijk AV, Fennessy FM, et al. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer. *Scientific Reports*. 2013Dec18;3(1).
38. Thomas HMT, Devakumar D, Sasidharan B, Bowen SR, Heck DK, Samuel EJJ. Hybrid positron emission tomography segmentation of heterogeneous lung tumors using 3D Slicer: improved GrowCut algorithm with threshold initialization. *Journal of Medical Imaging*. 2017;4(1):011009.
39. Ottaviani G, Jaffe N. The Epidemiology of Osteosarcoma. *Cancer Treatment and Research Pediatric and Adolescent Osteosarcoma*. 2009;;3–13.
40. Castro JRL, Silva CMTR, Barroso KSN, Lopes JP. Clinical and epidemiological characteristics of adolescent patients with osteosarcoma. *Acta Fisiátrica*. 2014;21(3).
41. Bellan DG, Filho RJ-G, Garcia JG, Petrilli MDT, Viola DCM, Schoedl MF, et al. Ewing's Sarcoma: Epidemiology And Prognosis For Patients Treated At The Pediatric Oncology Institute, Iop-Graacc-Unifesp. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*. 2012;47(4):446–50.
42. Pediatric Osteosarcoma [Internet]. *Pediatric Osteosarcoma: Background, Pathophysiology, Epidemiology*. [cited 2017Feb13]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/988516-overview#a6>

43. Pustthay Sunil Kumar, P. Sree Hari. Role of MRI in primary malignant bone tumours. International Journal of Contemporary Medical Research 2016;3(7):2144-2148.
44. Imaging in Classic Osteosarcoma [Internet]. Overview, Radiography, Computed Tomography. 2017 [cited 2017Apr30]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/393927-overview>
45. Aihara ACAY. Imaging evaluation of bone tumors. Radiologia Brasileira. 2016;49(3).
46. Baweja S, Arora R, Singh S, Sharma A, Narang P, Ghuman S, et al. Evaluation of bone tumors with magnetic resonance imaging and correlation with surgical and gross pathological findings. Indian Journal of Radiology and Imaging. 2006;16(4):611.
47. Musculoskeletal MRI: Contrast and non-contrast applications [Internet]. [cited 2017Apr18]. Available from: http://210.0.231.168/Files/AlwaysOnLearning/4279AR_June02_RSNA_Cheng.pdf
48. MR imaging of upper extremity sarcomas [Internet]. MR imaging of upper extremity sarcomas. [cited 2017Apr21]. Available from: <http://appliedradiology.com/articles/mr-imaging-of-upper-extremity-sarcomas>
49. Seeger LL, Widoff BE, Bassett LW, Rosen G, Eckardt JJ. Preoperative evaluation of osteosarcoma: value of gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1991; 157: 347-351
50. T.H. Wu H., C-Y. Chang, J. Lin, T-H. Chen, W-M. Chen, S-F. Wang. Preoperative MR imaging assessment of osteosarcoma: A radiological-surgical correlation. Chin J Radiol, 26 (2001), pp. 9-16
51. Bloem JL, Taminiau AH, Eulderink F, Hermans J, Pauwels EK. Radiologic staging of primary bone sarcoma: MR imaging, scintigraphy, angiography, and CT correlated with pathologic examination. Radiology. 1988;169(3):805-10.

52. Gronemeyer SA, Kauffman WM, Rocha MS, Steen RG, Fletcher BD. Fat-saturated contrast-enhanced T1-weighted MRI in evaluation of osteosarcoma and ewing sarcoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1997;7(3):585–9.
53. White LM, Wunder JS, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Ferguson P, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2005;61(5):1439–45.
54. Kumar PS, Hari PS. Role of MRI in primary malignant bone tumours. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2016;3(7):2144-2148.
55. Monsky WL, Jin B, Molloy C, et al. Semi-automated volumetric quantification of tumor necrosis in soft tissue sarcoma using contrast-enhanced MRI. *Anticancer Res* 2012;32(11):4951–4961.
56. Farhidzadeh H, Chaudhury B, Zhou M, Goldgof DB, Hall LO, Gatenby RA, et al. Prediction of treatment outcome in soft tissue sarcoma based on radiologically defined habitats. *Medical Imaging 2015: Computer-Aided Diagnosis*. 2015
57. Zijdenbos AP, Dawant BM, Margolin RA, Palmer AC. Morphometric analysis of white matter lesions in MR images: Method and validation. *IEEE Trans Med Imag*. 1994;13 (4):716–724.
58. Fleiss JL. The measurement of interrater agreement. In: *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York, NY: John Wiley & Sons, 1981; 212–236.

7. ANEXOS

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da reprodutibilidade intra e interobservador da segmentação manual dos sarcomas ósseos em imagens de ressonância magnética.

Pesquisador: FERNANDO CARRASCO FERREIRA DIONISIO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61370816.5.0000.5440

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.810.036

Apresentação do Projeto:

O protocolo de pesquisa, intitulado "Avaliação da reprodutibilidade intra e interobservador da segmentação manual dos sarcomas ósseos em imagens de ressonância magnética", foi instruído com os documentos necessários, conforme a Norma Operacional 001/2013, CONEP, como seguem.

1. Folha de rosto da Plataforma Brasil, com o Termo de Compromisso do Pesquisador Responsável e Termo de Compromisso do responsável pela Instituição proponente, e não houve indicação de Patrocinador, devidamente instruídos, datados e assinados.
2. Cadastro do projeto de pesquisa envolvendo seres humanos no CONEP.
3. Cronograma de atividades compatível com a proposta, incluído no texto do projeto.
4. Solicitação de dispensa de apresentação do TCLE, justificando ser uma revisão de exames de imagem de ressonância magnética realizados no Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HCRP.
5. Projeto na íntegra.

Objetivo da Pesquisa:

"O propósito do estudo é avaliar a reprodutibilidade da segmentação manual de osteossarcoma e sarcoma de Ewing em imagens de ressonância magnética de pacientes com diagnóstico definitivo

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

Continuação do Parecer: 1.810.036

confirmado por meio da histopatologia."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Todos os estudos implicam riscos para os sujeitos da pesquisa; entretanto, nesta proposta, o risco justifica os benefícios, pois têm, os autores, o compromisso relativo à confidencialidade dos dados contidos nos registros clínicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo transversal retrospectivo, usando dados secundários do CCIFM-HCRP, relativos aos pacientes tratados no HCRP com diagnóstico de sarcomas ósseos (osteossarcomas ou sarcoma de Ewing), com a finalidade de verificar a reprodutibilidade intra e interexaminadores do diagnóstico por imagem. Serão consideradas as avaliações de dois médicos em fase de especialização em radiologia musculoesquelética, independentes, de ressonâncias magnéticas iniciais e após um mês. Foram descritos critérios de inclusão e de exclusão da amostra e a análise estatística é compatível com os objetivos do trabalho.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Foi requerida a dispensa do TCLE, por se tratar de pesquisa realizada em bancos de dados (imagens e prontuário eletrônico: CCIFM-HCRP). Solicitação totalmente justificada.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

Continuação do Parecer: 1.810.036

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_753479.pdf	26/10/2016 00:36:09		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	26/10/2016 00:34:53	FERNANDO CARRASCO FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	solicitacao.pdf	20/10/2016 18:15:02	FERNANDO CARRASCO FERREIRA DIONISIO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Scan0002.pdf	20/10/2016 18:12:19	FERNANDO CARRASCO FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	doc07807420161013101814.pdf	20/10/2016 18:07:35	FERNANDO CARRASCO FERREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 08 de Novembro de 2016

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador)

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

Anexo B – Tabela com todos os valores obtidos da comparação da primeira (MANUAL 1) e da segunda (MANUAL 2) segmentação manual realizadas pelo observador 1

CASO	Nº DE CORTES – MANUAL1	TEMPO (S) - MANUAL1	Nº DE CORTES – MANUAL2	TEMPO (S) – MANUAL2	RELAÇÃO ENTRE TEMPOS	DICE	HD	VOLUME (CM³) – MANUAL1	VOLUME (CM³) – MANUAL2	RELAÇÃO VOLUMES
1	4	395	5	237	1,67	0,86	8,93	62,3	74,9	0,8317757
2	13	552	11	675	0,81	0,94	15	251,3	253,3	0,9921042
3	6	175	6	407	0,42	0,95	5,15	53,2	52,7	1,0094877
4	17	472	17	252	1,87	0,94	9,54	153,5	159,1	0,964802
5	9	538	9	750	0,72	0,83	28,73	57	74,6	0,7640751
6	12	229	11	547	0,41	0,93	5,55	55,1	53,7	1,0260708
7	13	530	13	437	1,21	0,91	3,37	9,5	10,1	0,9405941
8	12	653	12	768	0,85	0,91	15,9	400,2	414,4	0,9657336
9	28	582	26	364	1,60	0,89	10,47	289,2	252,7	1,14444
10	15	357	13	390	0,92	0,9	22,19	671,1	606,4	1,1066953
11	19	627	18	295	2,12	0,95	7,48	658,1	243,3	2,7048911
12	8	675	8	402	1,67	0,9	10,78	115,6	108,5	1,0654378
13	26	385	26	390	0,99	0,97	8,57	1028	1044,7	0,9840145
14	12	1811	11	350	5,93	0,94	9,45	439,3	419	1,0484487
15	22	796	22	481	1,65	0,96	8,89	324	322	1,0062112
16	4	263	4	340	0,77	0,93	10	170,1	163,7	1,0390959
17	11	567	15	1710	0,33	0,85	21,62	164,1	199,4	0,8229689
18	12	500	11	650	0,77	0,91	14,13	160	157	1,0191083
19	9	772	10	272	2,83	0,94	13,41	218	219	0,9954338
20	20	1458	19	650	2,24	0,95	5,73	122,4	117,5	1,0417021
MÉDIA	13,55556	616,85	13,47368	518,35	1,489	0,92	11,7445	270,1	247,3	1,0078494
MÁX	28	1811	26	1710	5,93	0,97	28,73	1028	1044,7	2,7048911
MÍN	4	175	4	237	0,33	0,83	3,37	9,5	10,1	0,7640751
DP	7,871334	390,15	6,466739	325,06	1,246624	0,038	6,24377	253,0	232,50	0,3949052

Anexo C – Tabela com todos os valores obtidos da comparação da segmentação manual do observador 1 (MANUAL) e a primeira etapa da segmentação semiautomática (SA1)

CASO	Nº DE CORTES – MANUAL	TEMPO (S) – MANUAL	Nº DE CORTES – SA1	TEMPO (S) – SA1	RELAÇÃO ENTRE TEMPOS	DICE	HD	VOLUME (CM³) – MANUAL	VOLUME (CM³) – SA1	RELAÇÃO VOLUMES
1	9	395	5	237	0,527426	0,82	18,64	94	74,9	1,255007
2	16	552	11	675	0,219259	0,85	22,5	280,9	253,3	1,108962
3	10	175	6	407	0,265356	0,78	11,47	67,4	52,7	1,278937
4	21	472	17	252	0,31746	0,83	14,15	176	159,1	1,106223
5	12	538	9	750	0,146667	0,71	19,15	104,5	74,6	1,400804
6	15	229	11	547	0,159049	0,76	12,62	79,4	53,7	1,478585
7	17	530	13	437	0,228833	0,71	10,15	16,2	10,1	1,60396
8	17	653	12	768	0,15625	0,73	23,78	419,9	414,4	1,013272
9	29	582	26	364	0,101648	0,81	31,54	314,8	252,7	0,146419
10	15	357	13	390	0,25641	0,88	18,2	682,6	606,4	1,12566
11	23	627	18	295	0,257627	0,85	17,73	279,9	243,3	1,150432
12	12	675	8	402	0,323383	0,76	16,44	137,4	108,5	1,266359
13	32	385	26	390	0,325641	0,92	18,65	991,8	1044,7	0,949363
14	12	1811	11	350	0,428571	0,8	17,63	407,7	419	0,973031
15	26	796	22	481	0,276507	0,86	25,97	396,75	322	1,232143
16	6	263	4	340	0,352941	0,71	22,84	281,8	163,7	1,721442
17	17	567	15	1710	0,105263	0,83	22,71	222,5	199,4	1,115848
18	16	500	11	650	0,156923	0,8	16,83	177	157	1,127389
19	12	772	10	272	0,4375	0,83	18,6	251,3	219	1,147489
20	20	1458	19	650	0,153846	0,89	12,85	122,2	117,5	1,04
MÉDIA	16,85	616,85	13,5	518,35	211,68	0,8065	18,62	275,2	247,3	174,5549
MÁX	32	1811	26	1710	0,52	0,92	31,54	991,8	1044,7	1,721442
MÍN	6	175	4	237	0,10	0,71	10,15	16,2	10,1	0,146419
DP	6,7	390,15	6,5	325,06	0,11	0,062	5,25	230,6	232,50	0,313213

Anexo D – Tabela com todos os valores obtidos da comparação da segmentação manual de O1 (MANUAL) e a segunda etapa da segmentação semiautomática (SA2)

CASO	Nº DE CORTES – MANUAL	TEMPO (S) – MANUAL	Nº DE CORTES – SA2	TEMPO (S) – SA2	RELAÇÃO ENTRE TEMPOS	DICE	HD	VOLUME (CM³) – MANUAL	VOLUME (CM³) – SA2	RELAÇÃO VOLUMES
1	5	395	5	153	1,67	0,92	9,23	74	74,9	0,987984
2	13	552	11	192	0,81	0,9	15,13	251,6	253,3	0,993289
3	6	175	6	140	0,42	0,9	10,7	50,7	52,7	0,962049
4	17	472	17	126	1,87	0,88	11,65	158,7	159,1	0,997486
5	8	538	9	132	0,72	0,71	18,39	81,45	74,6	1,091823
6	11	229	11	152	0,41	0,85	8,12	65,2	53,7	1,214153
7	13	530	13	138	1,21	0,74	9,99	14,58	10,1	1,443564
8	13	653	12	147	0,85	0,78	22,14	365,6	414,4	0,882239
9	25	582	26	159	1,60	0,84	31,54	291,8	252,7	0,146419
10	13	357	13	139	0,92	0,92	18,2	629,4	606,4	1,037929
11	19	627	18	106	2,12	0,88	13,25	261	243,3	1,07275
12	8	675	8	164	1,67	0,85	16,44	112,5	108,5	1,036866
13	28	385	26	166	0,99	0,92	11,9	981,5	1044,7	0,939504
14	10	1811	11	174	5,93	0,76	22,01	372,1	419	0,888067
15	22	796	22	168	1,65	0,86	25,97	282,8	322	0,878261
16	4	263	4	141	0,77	0,89	15	191,5	163,7	1,169823
17	14	567	15	115	0,33	0,85	17,53	198,8	199,4	0,996991
18	11	500	11*	133	0,77	0,88	11,37	144,7	157	0,921656
19	8	772	10	146	2,83	0,88	17,44	203,2	219	0,927854
20	18	1458	19	134	2,24	0,9	12,85	113,9	117,5	0,969362
MÉDIA	13,3	616,85	13,47	146,89	1,489	0,8555	15,9425	242,2515	247,3	163,5098
MÁX	28	1811	26	192	5,93	0,92	31,54	981,5	1044,7	1,443564
MÍN	4	175	4	106	0,33	0,71	8,12	14,58	10,1	0,146419
DP	6,53	390,15	6,46	20,88	1,24	0,061428	5,97519	225,1106	232,50	0,236822

Anexo E – Tabela com todos os valores obtidos da comparação da segmentação manual de O1 (MANUAL) e a terceira etapa da segmentação semiautomática (SA3)

CASO	Nº DE CORTES – MANUAL	TEMPO (S) – MANUAL	Nº DE CORTES – SA3	TEMPO (S) – SA3	RELAÇÃO ENTRE TEMPOS	DICE	HD	VOLUME (CM³) – MANUAL	VOLUME (CM³) – SA3	RELAÇÃO VOLUMES
1	5	395	5	258	1,088608	0,93	5,38	73	74,9	0,974633
2	13	552	11	287	0,425185	0,9	15,13	248,4	253,3	0,980655
3	6	175	6	305	0,7543	0,91	10,7	49,7	52,7	0,943074
4	17	472	17	150	0,595238	0,89	8,03	149,9	159,1	0,942175
5	8	538	9	252	0,336	0,73	16,91	77	74,6	1,032172
6	11	229	11	207	0,378428	0,89	6,68	59,5	53,7	1,108007
7	13	530	13	198	0,453089	0,75	7,74	14,08	10,1	1,394059
8	13	653	12	293	0,38151	0,79	21,85	337,6	414,4	0,814672
9	25	582	26	197	0,541209	0,88	16,58	261,4	252,7	0,146419
10	13	357	13	188	0,482051	0,93	13,27	617,65	606,4	1,018552
11	19	627	18	136	0,461017	0,88	13,25	258,9	243,3	1,064118
12	8	675	8	310	0,771144	0,87	10,89	105,5	108,5	0,97235
13	28	385	26	294	0,753846	0,93	11,63	975,6	1044,7	0,933857
14	12	1811	11	218	0,622857	0,77	22,01	364,54	419	0,870024
15	22	796	22	296	0,615385	0,87	8,04	280,1	322	0,869876
16	4	263	4	161	0,473529	0,9	12,99	188,1	163,7	1,149053
17	14	567	15	475	0,277778	0,86	16	191,7	199,4	0,961384
18	11	500	11*	207	0,318462	0,89	11,37	140	157	0,89172
19	8	772	10	176	0,647059	0,89	17,44	199,3	219	0,910046
20	18	1458	19	276	0,424615	0,91	7,05	110,4	117,5	0,939574
MÉDIA	13,4	616,85	13,47	244,2	0,54	0,8685	12,647	235,1185	247,3	161,1214
MÁX	28	1811	26	475	1,08	0,93	22,01	975,6	1044,7	1,394059
MÍN	4	175	4	136	0,27	0,73	5,38	14,08	10,1	0,146419
DP	6,50	390,15	6,46	77,82	0,19	0,059848	4,829494	222,9892	232,50	0,225997

Anexo F – Tabela com todos os valores obtidos da comparação da segmentação manual de O1 (MANUAL) e a quarta etapa da segmentação semiautomática (SA4)

CASO	Nº DE CORTES – MANUAL	TEMPO (S) – MANUAL	Nº DE CORTES – SA4	TEMPO (S) – SA4	RELAÇÃO ENTRE TEMPOS	DICE	HD	VOLUME (CM³) – MANUAL	VOLUME (CM³) – SA4	RELAÇÃO VOLUMES
1	5	395	5	306	1,291139	0,93	5,38	74	74,9	0,987984
2	13	552	11	419	0,620741	0,93	15,13	266,31	253,3	1,051362
3	6	175	6	369	0,906634	0,93	8,01	52,3	52,7	0,99241
4	17	472	17	175	0,694444	0,91	8,03	155,2	159,1	0,975487
5	8	538	9	321	0,428	0,75	16,91	80,1	74,6	1,073727
6	11	229	11	311	0,568556	0,9	6,68	61,6	53,7	1,147114
7	13	530	13	305	0,697941	0,74	7,74	15,3	10,1	1,514851
8	13	653	12	399	0,519531	0,86	21,85	392,5	414,4	0,947153
9	25	582	26	253	0,695055	0,89	16,58	268,5	252,7	0,146419
10	13	357	13	238	0,610256	0,94	13,27	639,1	606,4	1,053925
11	19	627	18	166	0,562712	0,9	13,25	270,65	243,3	1,112413
12	8	675	8	395	0,982587	0,87	9,88	106,2	108,5	0,978802
13	28	385	26	349	0,894872	0,96	11,63	1047,6	1044,7	1,002776
14	12	1811	11	263	0,751429	0,81	22,01	431,6	419	1,030072
15	22	796	22	378	0,785863	0,9	8,04	306,4	322	0,951553
16	4	263	4	251	0,738235	0,9	12,99	189,7	163,7	1,158827
17	14	567	15	745	0,435673	0,9	16	207,1	199,4	1,038616
18	11	500	11*	247	0,38	0,9	11,37	143,9	157	0,916561
19	8	772	10	229	0,841912	0,9	17,44	207,5	219	0,947489
20	18	1458	19	396	0,609231	0,92	7,05	112,9	117,5	0,960851
MÉDIA	13,4	616,85	13,47	322,05	0,70	0,887	12,462	251,423	247,3	0,99
MÁX	28	1811	26	745	1,29	0,96	22,01	1047,6	1044,7	1,514851
MÍN	4	175	4	166	0,38	0,74	5,38	15,3	10,1	0,146419
DP	6,50	390,15	6,46	126,24	0,21	0,057956	4,945769	240,7808	232,50	0,238879

Anexo G – Tabela com todos os valores obtidos da comparação da segmentação manual de O1 (MANUAL) e a segmentação manual do observador 2 (O2)

CASO	DICE	HD	VOLUME (CM³) – MANUAL	VOLUME (CM³) – O2	RELAÇÃO VOLUMES
1	0,91	17,6	74	83,8	1,118825
2	0,95	7,5	266,31	254,3	1,003948
3	0,89	6,87	52,3	59,5	1,129032
4	0,91	12,57	155,2	148,5	0,933375
5	0,92	7,48	80,1	75,5	1,012064
6	0,91	11	61,6	56,6	1,054004
7	0,84	6,88	15,3	10,6	1,049505
8	0,94	10,15	392,5	406,5	0,980936
9	0,86	15,4	268,5	287,6	1,138108
10	0,95	10,39	639,1	625	1,030673
11	0,92	20,7	270,65	272,4	1,119605
12	0,73	33,4	106,2	128,6	1,185253
13	0,95	12,01	1047,6	10006,6	0,96353
14	0,87	22,53	431,6	373,6	0,891647
15	0,96	6,78	306,4	328,7	1,020807
16	0,88	20,5	189,7	147,9	0,903482
17	0,9	17,79	207,1	188,3	0,944333
18	0,91	20,71	143,9	166,7	1,061783
19	0,91	15,34	207,5	243,4	1,111416
20	0,95	4,67	112,9	125,4	1,067234
MÉDIA	0,903	14,0135	251,423	699,475	1,035978
MÁX	0,96	33,4	1047,6	10006,6	1,185253
MÍN	0,73	4,67	15,3	10,6	0,891647
DP	0,052224	7,184375	240,7808	2195,571	0,082882

Anexo H – Tabela com todos os valores obtidos da comparação da segmentação manual de O1 (MANUAL) e a segmentação manual do observador 3 (O3)

CASO	TEMPO (S) – MANUAL	TEMPO (S) – O3	RELAÇÃO ENTRE TEMPOS	DICE	HD	VOLUME (CM³) – MANUAL	VOLUME (CM³) – O3	RELAÇÃO VOLUMES
1	395	313	1,32067511	0,93	8,87	74	82,3	1,0987984
2	552	583	0,8637037	0,91	15	266,31	296,8	1,17173312
3	175	271	0,66584767	0,84	11,35	52,3	65	1,23339658
4	472	537	2,13095238	0,91	17,18	155,2	155,1	0,97485858
5	538	341	0,45466667	0,85	26,83	80,1	64,9	0,86997319
6	229	400	0,73126143	0,87	16,5	61,6	61,9	1,15270019
7	530	393	0,8993135	0,86	3,93	15,3	8,8	0,87128713
8	653	636	0,828125	0,87	15,9	392,5	458,3	1,10593629
9	582	795	2,18406593	0,85	15,87	268,5	321,4	1,27186387
10	357	1090	2,79487179	0,94	11,57	639,1	628,8	1,03693931
11	627	647	2,19322034	0,88	17,96	270,65	237,7	0,97698315
12	675	625	1,55472637	0,88	16,5	106,2	116,11	1,07013825
13	385	1466	3,75897436	0,97	24,12	1047,6	1084	1,03761846
14	1811	650	1,85714286	0,92	10,77	431,6	433,2	1,03389021
15	796	620	1,28898129	0,88	13,06	306,4	401,6	1,24720497
16	263	330	0,97058824	0,85	11,52	189,7	215,4	1,31582162
17	567	856	0,5005848	0,9	16,75	207,1	176,3	0,88415246
18	500	387	0,59538462	0,93	9,95	143,9	166,3	1,05923567
19	772	937	3,44485294	0,92	17,79	207,5	205,8	0,93972603
20	1458	820	1,26153846	0,95	5,88	112,9	125,5	1,06808511
MÉDIA	616,85	634,85	1,51	0,89	14,36	251,42	265,26	1,07
MÁX	1811	1466	3,75	0,97	26,83	1047,6	1084	1,31
MÍN	175	271	0,45	0,84	3,93	15,3	8,8	0,87
DP	390,15	299,24	0,96	0,037	5,492	240,78	250,26	0,13

Anexo I – Tabela com todos os valores obtidos da comparação da segmentação manual de O2 (O2) e a segmentação manual do observador 3 (O3)

CASO	DICE	HD	VOLUME (CM³) –O2	VOLUME (CM³) – O3	RELAÇÃO VOLUMES
1	0,75	31,96	83,8	82,3	83,8
2	0,9	20,74	254,3	296,8	254,3
3	0,89	11,94	59,5	65	59,5
4	0,78	26,55	148,5	155,1	148,5
5	0,96	6,16	75,5	64,9	75,5
6	0,88	12,11	56,6	61,9	56,6
7	0,91	15	10,6	8,8	10,6
8	0,96	11,78	406,5	458,3	406,5
9	0,9	15,58	287,6	321,4	287,6
10	0,92	19,88	625	628,8	625
11	0,94	8,97	272,4	237,7	272,4
12	0,9	12,08	128,6	116,11	128,6
13	0,81	6,94	10006,6	1084	10006,6
14	0,87	27,05	373,6	433,2	373,6
15	0,86	23,01	328,7	401,6	328,7
16	0,88	31,01	147,9	215,4	147,9
17	0,95	36	188,3	176,3	188,3
18	0,89	6,98	166,7	166,3	166,7
19	0,89	7,91	243,4	205,8	243,4
20	0,86	16,55	125,4	125,5	125,4
MÉDIA	0,885	17,41	699,475	265,26	699,475
MÁX	0,96	36	10006,6	1084	10006,6
MÍN	0,75	6,16	10,6	8,8	10,6
DP	0,055012	9,181603	2195,571	250,26	2195,571