**Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**

**Programa de Ciências das Imagens
e Física Médica**

JOSÉ LUIZ DE SÁ NETO

**“Performance diagnóstica da RM na avaliação de
reações periosteais em sarcomas ósseos
utilizando a radiografia convencional como
padrão de referência”**

Ribeirão Preto - SP

2015

JOSÉ LUIZ DE SÁ NETO

“Performance diagnóstica da RM na avaliação de reações periosteais em sarcomas ósseos utilizando a radiografia convencional como padrão de referência”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Orientador: Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira-Barbosa

Ribeirão Preto - SP

2015

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

Sá Neto, José Luiz.

“Performance Diagnostica da RM na Avaliação de Reações Periosteais em Sarcomas Ósseos Utilizando a Radiografia Convencional como Padrão de Referência” Sá Neto, José Luiz;
Orientador: Nogueira-Barbosa, Marcello Henrique - Ribeirão Preto, 2015.

22 págs.

Dissertação de Mestrado (Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Sá Neto, José Luiz

“Performance Diagnostica da RM na Avaliação de Reações Periosteais em Sarcomas Ósseos Utilizando a Radiografia Convencional como Padrão de Referência”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em: 17/09/2015

Banca examinadora:

Prof. Dr. Edgard Eduard Engel

Instituição: HCFMRP-USP

Assinatura:

Prof. Dr. Elvis Terci Valera

Instituição: HCFMRP-USP

Assinatura:

Prof. Dr. Marcello H. Nogueira-Barbosa

Instituição: HCFMRP-USP

Assinatura:

DEDICATÓRIA

Aos meus pais que me deram mais que o necessário para chegar longo e continuar crescendo como pessoa e profissional.

À minha esposa pelo incentivo constante aos meus anseios, dando-me forças para seguir em frente.

Aos meus irmãos, pela união e pelo companheirismo de amigos.

E aos amigos por transformarem essa caminhada infinitamente mais prazerosa.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro gostaria de agradecer meu professor e orientador, Prof. Dr. Marcello H. Nogueira Barbosa pela competência, mas principalmente paciência e excelência em transmitir o conhecimento. Poucas pessoas possuem esse dom.

Não poderia encerrar esse ciclo de vida sem agradecer à essa instituição. O complexo HC-FMRP-USP nos faz buscar o que há de melhor em cada um e concede toda a estrutura necessária para que nos desenvolvamos.

Obrigado

RESUMO

Sá Neto, JL. **“Performance Diagnostica da RM na Avaliação de Reações Periosteais em Sarcomas Ósseos Utilizando a Radiografia Convencional como Padrão de Referência”** 2015. 22 pág. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Objetivo: Avaliar o desempenho diagnóstico da ressonância magnética (RM) na avaliação da presença de reação periosteal (RP) em sarcomas primários de ossos longos, utilizando a radiologia convencional (RC) como padrão de referência.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo com aprovação do Comitê de Ética Institucional. A partir do Sistema de Informática da Radiologia (RIS) e do Sistema de Arquivo de Imagens do HCRP identificamos retrospectivamente os casos de 42 pacientes consecutivos (idade média de 22 anos, sendo 20 homens, 22 mulheres) que realizaram tratamento de osteossarcoma ou sarcoma de Ewing no HCRP e cujos exames de RM e RC estavam disponíveis para reavaliação. Foram incluídos apenas casos de tumores de ossos longos e com confirmação histopatológica. Três radiologistas musculoesqueléticos avaliaram retrospectivamente a presença ou ausência de RP e identificaram para cada caso a ausência ou presença de cada um dos padrões de RP agressiva nas imagens da RC e da RM: Triângulo de Codman, multilamelada e espiculada. A classificação dos Radiologistas foi realizada de forma independente e às cegas em relação ao diagnóstico definitivo e em relação as demais avaliações realizadas. As leituras das imagens de RM e RC realizadas pelo mesmo observador tiveram um intervalo de pelo menos três meses entre elas. Usamos as leituras dos três observadores para avaliar a confiabilidade interobservador por meio do coeficiente Kappa. Finalmente uma análise consensual das leituras realizadas pelos três observadores tanto para a RC quanto para a RM foi utilizada para calcular o desempenho diagnóstico da ressonância magnética na detecção de RP e na classificação de cada padrão agressivo de RP. O radiologista com maior tempo de experiencia fez a classificação consensual da presença ou ausência de cada subtipo de reação periosteal nos casos em que houve discordância entre os observadores.

Resultados: A concordância interobservador para a detecção de RP foi quase perfeita para a RC e substancial a quase perfeita para a RM. A concordância interobservador para a classificação dos diferentes padrões de RP foi moderada a substancial para a presença do triângulo de Codman. A avaliação dos padrões de RP multilamelada e espiculada foi menos consensual entre os radiologistas tanto para RC quanto para a RM. O diagnóstico por RM e RC e a classificação de cada RP agressiva foram estatisticamente associadas com o diagnóstico por RC ($p < 0,05$). A RM mostrou alta especificidade e valor preditivo negativo elevado, mas moderada sensibilidade na detecção de reações periosteais quando comparada com a RC.

Conclusão: Nossos resultados sugerem que a detecção de RP por meio da RM e da RC apresenta alta reprodutibilidade. A RM mostrou alta especificidade e sensibilidade moderada para a identificação de RP em comparação com a RC. No entanto, a reprodutibilidade da classificação em diferentes padrões de RP agressivas foi relativamente baixo, tanto para RC quanto para RM em relação às RPs multilameladas e espiculadas.

Palavras-Chave: Reação periosteal – Osteossarcoma – Sarcoma de Ewing – Comparação – RM – Radiografia convencional.

ABSTRACT

Sá Neto, JL. **“Diagnostic performance of MRI in the assessment of periosteal reactions in bone sarcomas using radiography as the reference standard”**. 2015. 22 pág. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Objective - To evaluate the diagnostic performance of magnetic resonance imaging (MR) assessing the presence of periosteal reaction (PR) in primary long bone sarcomas using conventional radiography (CR) as the reference standard.

Materials and methods – After institutional board approval, we retrospectively reviewed the MRI and conventional radiographies of 42 consecutive patients (mean age 22 years, 20 men, 22 women). We included only cases of osteosarcoma or Ewing’s sarcoma in the long bones with histopathological confirmation. Three experienced musculoskeletal radiologists retrospectively evaluated the presence or absence of periosteal reaction and each pattern of aggressive periosteal reaction in radiographs and MR imaging: Codman triangle, multi layered and spiculated. Radiologist’s classification was blinded and independent. The readings of the MR images and CR performed by the same observer had an interval of at least three months between them. We use the readings of three observers to assess the interobserver reliability through the Kappa coefficient. Finally a consensus analysis of readings performed by the three observers for both CR and MR was used to calculate the diagnostic performance of MR in detecting PR and classification of each PR aggressive pattern. The radiologist with greater experience made the consensus score of the presence or absence of each periosteal reaction subtype where there was disagreement among observers.

Results – The interobserver agreement for the detection of PR was almost perfect for the CR and substantial to almost perfect for the MR. The interobserver agreement for the classification of different patterns of PR was moderate to substantial for the presence of Codman triangle. The evaluation of PR multilamellated standards and spiculated was less consensus among radiologists as well for CR as to MR. The diagnostic and the classification of each aggressive PR with MR imaging and with CR were statistically associated with the diagnosis by CR ($p < 0.05$). MR showed high specificity and high negative predictive value, but moderate sensitivity in detecting periosteal reactions when compared to the CR.

Conclusions – Our results suggest that detection of PR through MR and CR has high reproducibility. MRI showed high specificity and moderate sensitivity for the identification of PR compared to CR. However, the reproducibility of the classification into different patterns of aggressive PRs was relatively low for both CR and for MR regarding the multilamellated and spiculated PRs.

Keywords: Periosteal reaction – Osteosarcoma – Ewing's sarcoma – Comparison – MR – Conventional radiography.

LISTA DE FIGURAS

- **Fig 1.** Osteossarcoma do fêmur distal apresentando reação periosteal espiculada, bem demonstrada em ambos os métodos.....Pág. 23
- **Fig 2.** Osteossarcoma do joelho, com grande componente de partes moles, melhor avaliada na RM, apresentando padrão multilamelado de RP típico, detectado apenas pela RC no estudo.....Pág. 23
- **Fig 3.** Triângulo de Codman, outro tipo agressivo de RP estudado, muito melhor estudado pela RM neste caso.....Pág. 24

LISTA DE ABREVIACÕES

RM	Ressonância Magnética
CT	Tomografia Computadorizada
PPV	Valor Preditivo Positivo
NPV	Valor Preditivo Negativo
CI	Intervalo de Confiança
RC	Radiografia Convencional
RP	Reação Periosteal

LISTA DE TABELAS

- **Tabela 1.** Concordância interobservador da avaliação da presença de reação periosteal nas radiografias convencionais com o coeficiente Kappa.....Pág. 19
- **Tabela 2.** Concordância interobservador da avaliação da presença de reação periosteal nas imagens de RM com o coeficiente KappaPág. 19
- **Tabela 3.** Desempenho diagnóstico da RM na detecção e classificação das reações periosteais agressivas, utilizando as RCs como padrão de referência.....Pág. 20

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	Pág. 15
2. OBJETIVO.....	Pág. 16
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	Pág. 17
4. RESULTADOS.....	Pág. 18
5. DISCUSSÃO.....	Pág. 21
6. CONCLUSÃO.....	Pág. 25
7. REFERÊNCIAS.....	Pág. 26

INTRODUÇÃO

A radiologia convencional (RC) é a base para a abordagem primária de doenças ósseas, proporcionando a análise básica do comportamento biológico das lesões ósseas focais. A identificação e a caracterização de possíveis reações periosteais (RP) faz parte desta avaliação do comportamento biológico da lesão óssea. É comum classificar os RPs em subtipos clássicos, e a identificação de cada subtipo de RP pode eventualmente ajudar a sugerir o diagnóstico de uma doença ou de um tumor específico [1, 2]. Em geral, processos biológicos com evolução rápida ou de intensa atividade resultam em formas agressivas de RP, e os processos de crescimento indolente levam a padrões não agressivos [1-3, 5-7]. Na prática existe uma sobreposição considerável nos padrões de RP detectadas nos exames de imagem de lesões benignas e malignas, e a classificação simples e isolada das reações do periósteo isoladamente não definem a natureza ou a agressividade da lesão [3].

Apesar de ser considerada a melhor técnica para o estadiamento local das lesões neoplásicas musculoesqueléticas [4-6, 17-20], a ressonância magnética (RM) é relativamente pouco utilizada no diagnóstico primário de tumores ósseos, e possivelmente sua capacidade de avaliação das RP seja subestimada. A avaliação das reações periosteais por meio de imagens de RM tem sido pouco enfatizada na literatura médica. Por exemplo, dois trabalhos relativamente recentes, dedicados à formação dos residentes de radiologia médica, não abordam de forma significativa as características das reações periosteais nas imagens de RM [1, 2]. Apesar disso, a RM pode claramente demonstrar os padrões de reação periosteal, vistos como linhas de baixo sinal em todas as seqüências de pulsos [3, 4]. Spaeth e colaboradores demonstraram 100% de detecção de RP em um modelo experimental de osteomielite, com comprovação histológica enquanto no mesmo estudo foram identificadas por RC e tomografia computadorizada (TC) 78% e 74% respectivamente [11].

Existem poucas publicações que fazem uma avaliação comparativa entre a RC e a ressonância magnética na avaliação das reações periosteais [08-10]. Encontramos apenas dois artigos na literatura de língua inglesa, sendo um publicado há muitos anos, sem as técnicas de imagem por RM disponíveis atualmente.

OBJETIVO

Objetivo primário: Avaliar o desempenho diagnóstico da ressonância magnética (RM) na detecção de reações periosteais utilizando a radiologia convencional (RC) como padrão de referência.

Objetivo secundário: Avaliar a concordância interobservador na RM e RC na detecção de reações periosteais.

MATERIAIS E MÉTODOS

O Comitê de Ética de Pesquisas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo aprovou o estudo (1269/2009). Os bancos de dados de laudos radiológicos (RIS) e histopatológicos foram revistos e foi realizada uma pesquisa cruzada para identificar pacientes com diagnóstico de osteossarcoma e sarcoma de Ewing, em nossa instituição. Os casos foram incluídos no estudo quando: (1) o tumor se originou a partir de ossos longos; (2) houve confirmação histopatológica; (3) imagens de RM e RC estavam disponíveis, (4) intervalo máximo de uma semana entre a realização dos dois estudos: RC e RM.

De 2000 a 2014, 42 casos preencheram os critérios de inclusão, sendo 8 deles sarcomas de Ewing e 34 osteossarcomas. A idade média dos pacientes incluídos foi de 22 anos, e 20 pacientes eram do sexo masculino e 22 do sexo feminino.

Três radiologistas musculoesqueléticos experientes classificaram retrospectivamente a presença ou a ausência de reação periosteal, sendo o estudo cego e independente. Eles também classificaram para cada caso a presença ou ausência de cada um dos três principais subtipos de reações periosteais agressivas encontradas na RC e RM: triângulo de Codman, multilamelada e espiculada. Para efeito da classificação dos subtipos de RP agressiva foi considerado que o mesmo caso poderia apresentar mais do que um dos padrões de RP avaliados. A classificação dos padrões de RP pelos radiologistas também foi realizada por estudo cego e independente. Usamos estas leituras para avaliar a concordância interobservador com a estatística Kappa. Para interpretar os valores de Kappa obtidos usamos a seguinte interpretação: $K < 0$ indica que não houve concordância, $0 \leq K \leq 0,20$ discreta concordância, $0,21 \leq K \leq 0,40$ concordância razoável, $0,41 \leq K \leq 0,60$ concordância moderada, $0,61 \leq K \leq 0,80$ concordância substancial, e $0,81 \leq K \leq 1$ concordância quase perfeita [22].

Nós utilizamos leituras em consenso para calcular o desempenho diagnóstico da ressonância magnética na detecção de RP e no diagnóstico de cada padrão de RP agressiva. Usamos com os achados radiológicos (RC) como padrão de referência, .

RESULTADOS

Os resultados referentes a concordância interobservador para a análise por RC e RM são apresentados na Tabela 1 e Tabela 2, respectivamente.

Em geral, a concordância entre a presença ou ausência de reação periosteal foi quase perfeita para a análise da RC e substancial a quase perfeita para a análise de ressonância magnética.

A concordância interobservador para a identificação do triângulo de Codman se mostrou de moderada a substancial no RC e na RM. A avaliação dos padrões multilamelado e espiculado de RP resultou em menores valores de concordância interobservador tanto para RC quanto para a RM.

A concordância interobservador para a identificação da reação periosteal multilamelada nas imagens de RC variou de razoável a substancial, resultando em concordância razoável em duas das três análises interobservador. A concordância para a identificação do padrão espiculado de RP na RC foi discreta em duas das três análises interobservadores, e quase perfeita na terceira análise.

Avaliação Interobservador – Radiografia Convencional

	Observador 1 e 2 (Kappa – CI)	Observador 1 e 3 (Kappa - CI)	Observador 2 e 3 (Kappa - CI)
Reação Periosteal	1	0.88 (0.72-1.0)	0.88 (0.72-1.0)
Triângulo de Codman	0.51 (0.15-0.87)	0.88 (0.65-1.0)	0.42 (0.08-0.77)
Multilamelada	0.33 (0.0-0.84)	0.26 (0.0-0.89)	0.67 (0.25-1.0)
Espiculada	0.16 (0.0-0.53)	0.2 (0.0-0.6)	0.86 (0.61-1.0)

Tabela 1. Concordância interobservador da avaliação da presença de reação periosteal nas radiografias convencionais com os valores obtidos para o coeficiente Kappa

Avaliação Interobservador – Ressonância Magnética

	Observador 1 e 2 (Kappa - CI)	Observador 1 e 3 (Kappa - CI)	Observador 2 e 3 (Kappa - CI)
Reação Periosteal	0.88 (0.72-1.0)	0.76 (0.54-0.98)	0.64 (0.0-1.0)
Triângulo de Codman	0.54 (0.14-0.93)	0.76 (0.45-1.0)	0.54 (0.14-0.93)
Multilamelada	0.76 (0.54-0.98)	0.76 (0.54-0.98)	0.43 (0.0-1.0)
Espiculada	0.17 (0.0-0.58)	0.39 (0.0-0.91)	0.55 (0.16-0.93)

Tabela 2. Concordância interobservador da avaliação da presença de reação periosteal nas imagens de RM com os valores obtidos para o coeficiente Kappa

O diagnóstico de reação periosteal e a classificação de cada padrão de reação periosteal agressiva com RM está estatisticamente associado ao diagnóstico obtido pela avaliação da RC ($p < 0,05$).

A Tabela 3 mostra o desempenho diagnóstico da RM tendo a RC como padrão de referência. A RM mostrou alta especificidade e alto valor preditivo negativo (NPV) na detecção de reações periosteais. O valor médio de sensibilidade e o valor preditivo positivo (PPV) da RM foram moderados. Para os padrões específicos de RP agressivas, a RM apresentou, em geral, sensibilidade substancial e especificidade moderada.

	<i>p</i>	PPV	NPV	Sensibilidade (CI)	Especificidade (CI)
Reação Periosteal	0.033	0.66	0.92	0.4 (0.05-0.85)	0.97 (0.85-0.99)
Triângulo de Codman	0.006	0.91	0.55	0.88 (0.72-0.96)	0.62 (0.25-0.91)
Multilamelada	0.046	0.93	0.33	0.78 (0.6-0.9)	0.66 (0.22-0.95)
Espiculada	0.038	0.81	0.55	0.87 (0.7-0.96)	0.45 (0.16-0.76)

Tabela 3. Desempenho Diagnóstico da RM na Avaliação das Reações Periosteais na detecção e classificação das reações periosteais agressivas, usando a avaliação de radiografias convencionais como padrão de referência.

DISCUSSÃO

A abordagem semiológica para a análise de lesões ósseas inclui a avaliação da presença ou ausência de reação periosteal e a classificação de seus subtipos. Em geral o subtipo de RP pode auxiliar o radiologista a identificar lesões mais agressivas ou mais indolentes.

O osteossarcoma e o sarcoma de Ewing são dois dos tumores malignos ósseos primários mais comuns, ocorrendo predominantemente em pacientes jovens e podem se associar com vários padrões de reação periosteal agressivo.

Alguns estudos têm discutido qual o método de imagem de escolha para a avaliação de sarcomas ósseos no diagnóstico por imagem [5, 6, 7].

Há ainda outros trabalhos publicados demonstrando os padrões de RPs através da ressonância magnética, porém são apenas ilustrativos e didáticos [4,21], não avaliando objetivamente o desempenho diagnóstico do método.

Identificamos apenas três publicações que compararam o papel da RC e da ressonância magnética na avaliação das reações periosteais [8-10]. Destas, apenas duas estão publicadas em língua inglesa [8,9], sendo que uma delas [9] data de 1987, e ilustra imagens de RM com qualidade muito inferior às obtidas na atualidade. Apesar de possuir uma boa amostragem de pacientes ($n = 176$), foram inclusos tumores de partes moles (92 casos) e dentre os tumores ósseos primários, apenas 26 pacientes apresentavam o diagnóstico de osteossarcoma e sarcoma de Ewing, que são as patologias que cursam com os padrões mais clássicos e exuberantes de RP agressiva, avaliados em nosso estudo. Dosdó R. e cols. também compararam a avaliação da reação periosteal pela radiografia convencional e a RM em osteossarcomas. Foram avaliados 54 pacientes com diagnóstico histológico confirmado e além da matriz osteóide, dividiram a avaliação da reação periosteal em ausente, lamelada, espiculada, mista (lamelada e espiculada) e triângulo de Codman. Utilizou-se um equipamento de RM de baixo campo magnético (0.5 T), as avaliações foram feitas em consenso e apenas o teste Kappa foi realizado para o cálculo do desempenho diagnóstico da RM.

Nos limites de nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro e o único que realizou a análise interobservador na avaliação dos padrões típicos de reação periosteal agressiva pela RM em comparação com a RC.

O presente estudo aponta para um bom desempenho diagnóstico da RM em relação à concordância interobservador na avaliação das reações periosteais no sarcoma de Ewing e no osteossarcoma.

Nossos resultados mostraram que o diagnóstico de reação periosteal e a classificação de cada subtipo de reação periosteal agressivo com RM foram estatisticamente associadas com o diagnóstico obtido pela avaliação pela RC para todos os critérios analisados ($p < 0,05$), demonstrando uma boa concordância diagnóstica, com destaque para o triângulo de Codman, que obteve a melhor correlação dos padrões de RP avaliadas ao método.

A RM mostrou alta especificidade e valor preditivo negativo elevado (NPV) na detecção de reações periosteais. No entanto, a sensibilidade da RM pode ser considerada relativamente baixa para a detecção de reação periosteal (0,40) (Figura 2).

Nosso estudo tem limitações que merecem ser mencionadas. Primeiro, o estudo é retrospectivo. Por este motivo os protocolos de aquisição de RM não foram uniformes, uma vez que o equipamento de RM foi substituído durante o período da avaliação. Outra limitação é o nosso padrão ouro. Pode ser que a RC não seja o padrão de referência ideal. A avaliação da RP é realizada classicamente por meio da RC, e por isso, a escolhemos como padrão ouro. No entanto, um modelo de osteomielite experimental demonstrou que a RM foi mais sensível para demonstrar RP em comparação com a RC e a TC, utilizando a histologia como padrão de referência [11]. No nosso caso seria difícil utilizar a histopatologia como padrão de referência, porque nosso estudo foi retrospectivo e os dados detalhados não estão disponíveis quanto a presença e tipo de RP com informação tridimensional.

Em alguns casos, apenas a avaliação por RM resultou na classificação de um padrão específico de RP (Fig. 3). Seguindo nossa metodologia, nós classificamos os referidos como falsos positivos. Outra limitação é o número relativamente pequeno de casos incluídos.

Fig. 1. Osteossarcoma do fêmur distal apresentando reação periosteal espiculada, bem demonstrada em ambos os métodos (setas).

Fig. 2. Osteossarcoma do joelho, com grande componente de partes moles, melhor avaliada na RM, apresentando padrão multilamelado típico de RP (setas), observado apenas retrospectivamente no estudo por RM.

Fig. 3. Triângulo de Codman identificado pelos observadores apenas na imagem de RM neste caso (setas).

CONCLUSÕES

A RM mostrou alta especificidade e moderada sensibilidade no diagnóstico de RP utilizando a RC como padrão de referencia.

Nossos resultados sugerem que a detecção de RP por ressonância magnética e por RC são altamente reprodutíveis.

A reprodutibilidade da classificação dos subtipos de RP agressivas multilamelar e espiculada foi relativamente baixa, tanto para a RC quanto para a RM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Theodore T. Miller, MD. Bone Tumors and Tumorlike Conditions: Analysis with Conventional Radiography. *Radiology*: Volume 246: Number 3—March 2008.
2. Rich S. Rana¹, Jim S. Wu, Ronald L. Eisenberg. Periosteal Reaction. *AJR* 2009; 193:W259–W272.
3. A.E.T. Wenaden, T.A. Szyszko, A. Saifuddin. Imaging of periosteal reactions associated with focal lesions of bone. *Clinical Radiology* (2005) 60, 439–456.
4. Greenfield GB, Warren DL, Clark RA . MR imaging of periosteal and cortical changes of bone. *Radiographics*. 1991 Jul;11(4):611-23; discussion 624.
5. B. Peersman, F.M. Vanhoenacker, S. Heyman, B. Van Herendael, M. Stam, P. Brys³, K.L. Verstraete, I. Samson, J. Sybers, P. Van Dyck, P.M. Parizel, A.M. De Schepper .Ewing's sarcoma: Imaging features. *JBR–BTR*, 2007, 90: 368-376.
6. Elżbieta Kuleta-Bosak, Ewa Kluczevska, Joanna Machnik-Broncel, Wojciech Madziara, Monika Ciupińska-Kajor, Dorota Sojka, Wojciech Rogala, Jan Juszczyk, Robert Wilk. Suitability of imaging methods (X-ray, CT, MRI) in the diagnostics of Ewing's sarcoma in children – analysis of own material. *Pol J Radiol*, 2010; 75(1): 18-28.
7. Cheng-Sheng Wanga, Qi-Hua Yina, Jin-Sheng Liaoa, Jiang-Hua Loua, Xiao-Yi Dinga, Yan-Bo Zhuh, Ke-Min Chena. Primary diaphyseal osteosarcoma in long bones: Imaging features and tumor characteristics. *European Journal of Radiology* 81 (2012) 3397– 3403.
8. Rosa Dosdá, Luis Marti-Bonmati , Francisco Menor , Francisco Aparisi Carmen Rodrigo , Veronica Ricart. Comparison of plain radiographs and magnetic resonance images in the evaluation of periosteal reaction and osteoid matrix in osteosarcomas. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 9 (1999) 72-80.

9. Petterson H, Gillespy T 3rd, Hamlin DJ, Enneking WF, Springfield DS, Andrew ER, Spanier S, Slone R. Primary musculoskeletal tumors: examination with MR imaging compared with conventional modalities. *Radiology* 1987; 164(1):237-41.
10. Huang H, Chen YP, Cao GH, Lin ZC. Magnetic resonance imaging and radiography for diagnosis of lower limb osteosarcoma: a comparative study. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005; 25(12):1552-4.
11. Spaeth HJ, Chandnani VP, Beltran J, et al. Magnetic resonance imaging detection of early experimental periostitis. Comparison of magnetic resonance imaging, computed tomography, and plain radiography with histopathologic correlation. *Invest Radiol*. 1991; 26:304–8.
12. Winnie A. Mar, MD, Mihra S. Taljanovic, MD, Rochelle Bagatell, MD, Anna R. Graham, MD, Donald P. Speer, MD, Tim B. Hunter, MD, and Lee F. Rogers, MD. Update on Imaging and Treatment of Ewing Sarcoma Family Tumors: What The Radiologist Needs to Know. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:108Y118.
13. *Michael J. Klein, MD, and Gene P. Siegal, MD, PhD.* Osteosarcoma: Anatomic and Histologic Variants. *Am J Clin Pathol* 2006;125:555-581.
14. Dahlin DC, Unni KK. Osteosarcoma of bone and its important recognizable varieties. *Am J Surg Pathol* 1977; 1:61.
15. Lien HH, Taksdal I. Magnetic resonance tomography in oncology diagnostics. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2000 Mar 30;120(9):1054-9.
16. Eggli KD, Quiogue T, Moser RP Jr. Ewing's sarcoma. *Radiol Clin North Am*. 1993 Mar;31(2):325-37.
17. Davies AM, Wellings RM. Imaging of bone tumors. *Curr Opin Radiol*. 1992;4(6):32-8.
18. Dalinka MK, Zlatkin MB, Chao P, Kricun ME, Kressel HY. The use of magnetic resonance imaging in the evaluation of bone and soft-tissue tumors. *Radiol Clin North Am*. 1990 Mar;28(2):461-70.
19. Pahade J, Sekhar A, Shetty SK. Imaging of malignant skeletal tumors. *Cancer Treat Res*. 2008;143:367-422.

20. Pettersson H, Hamlin DJ, Scott KN. Magnetic resonance imaging of primary musculoskeletal tumors. *Crit Rev Diagn Imaging*. 1986;26(3):241-63.
21. Nogueira-Barbosa MH, Sá JL, Trad CS, Oliveira RCO, Elias Júnior J, Engel EE, Simão MN, Muglia VF. Magnetic resonance imaging in the evaluation of periosteal reactions. *Radiol Bras*. 2010;43(4):266–271.
- 22.** Landis, J.R.; Koch, G.G. (1977). "The measurement of observer agreement for categorical data". *Biometrics* **33** (1): 159–174

ANEXO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, 28 de abril de 2009

Ofício nº 1269/2009
CEP/SPC

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“COMPARAÇÃO ENTRE RADIOGRAFIA CONVENCIONAL E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NAS ALTERAÇÕES PERIOSTEAIS E CORTICAIS NO OSTEOSSARCOMA E NO SARCOMA DE EWING”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 285ª Reunião Ordinária realizada em 27/04/2009 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 2719/2009.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente,

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

MARCELO H. NOGUEIRA BARBOSA

JOSÉ LUIZ DE SÁ NETO (Aluno)

Centro de Ciências das Imagens e Física Médica