Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo
Departamento de Clínica Médica
Centro de Ciências das Imagens e Física Médica

Iranilson Medeiros Germano dos Santos

Influência do grau de especialização médica no diagnóstico de
fraturas vertebrais benignas e malignas nas imagens de
ressonância magnética

Ribeirão Preto - SP

2017

Iranilson Medeiros Germano dos Santos

Influência do grau de especialização médica no
diagnóstico de fraturas vertebrais benignas e malignas
nas imagens de ressonância magnética

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 obtenção do título de
Mestre.

Área de Concentração: Diagnóstico por
Imagem

Orientador: Prof. Dr. Marcello Henrique
Nogueira-Barbosa

VERSÃO CORRIGIDA

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

Ribeirão Preto - SP

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO,
PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Santos, Iranilson Medeiros Germano

Influência do grau de especialização médica no diagnóstico de fraturas vertebrais benignas e malignas nas imagens de ressonância magnética.

Santos, Iranilson Medeiros Germano, Orientador: Nogueira-Barbosa, Marcello Henrique – Ribeirão Preto, 2017.

39 páginas, 8 ilustrações, 4 tabelas.

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.

1) Fraturas da coluna vertebral. 2) Imagem por Ressonância Magnética.

FOLHA DE APROVAÇÃO

SANTOS, Iranilson Medeiros Germano dos
Influência do grau de especialização médica no diagnóstico de fraturas vertebrais
benignas e malignas nas imagens de ressonância magnética.

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 obtenção
do título de Mestre.
Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em: ___ / ___ / ___

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais pelo apoio, confiança e pela presença constante em minha vida. Todo bom investimento traz bons resultados. Essa é uma excelente oportunidade de reafirmar o quanto me sinto grato e realizado.

Agradeço ao meu orientador, professor Dr. Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, um exemplo de ética, compromisso e dedicação. Me sinto honrado em tê-lo como orientador, seus ensinamentos e sua postura profissional são exemplos que pretendo levar por toda a vida.

Meus sinceros agradecimentos aos Ortopedistas que participaram do estudo e permitiram expandir o objetivo inicial, o Dr. Carlos Fernando Pereira da Silva Herrero e o Dr. Raphael Pratali, bem como aos colegas Radiologistas, em especial ao Dr. Paulo Moraes Agnolitto. Agradeço ainda a toda a equipe de funcionários do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, sem vocês a realização do estudo não seria possível.

Obrigado Deus por me permitir concluir mais uma etapa em minha vida.

Resumo

Santos, IMG. “Influência do grau de especialização médica no diagnóstico de fraturas vertebrais benignas e malignas nas imagens de ressonância magnética”. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2017.

As fraturas benignas osteoporóticas e malignas da coluna vertebral representam um desafio diagnóstico para os médicos especialistas. As fraturas benignas osteoporóticas ocorrem em virtude da fragilidade óssea da osteoporose e as fraturas malignas são secundárias a infiltração neoplásica. Estes dois grupos tem em comum o fato de acometerem predominantemente a população idosa. Alguns sinais radiológicos favorecem o diagnóstico de fraturas benignas osteoporóticas enquanto outros sinais de imagem favorecem o diagnóstico de fraturas malignas, no entanto nenhum sinal identificado nas imagens é específico. O propósito de realizar esse estudo foi identificar se o nível de formação médica dos radiologistas e ortopedistas (cirurgiões da coluna vertebral) exerce influência para o diagnóstico etiológico dessas fraturas nos exames de RM da coluna lombar, assim como avaliar o grau de concordância intra e interobservador para o diagnóstico de fraturas benignas por osteoporose e fraturas malignas. Foram incluídos no estudo de forma retrospectiva os exames de 63 pacientes consecutivos da rotina clínica do HCRP, realizados previamente por indicação clínica e com diagnóstico de fratura não traumática de corpo vertebral. Para avaliar a influência do nível de formação médica, quatro radiologistas e dois cirurgiões da coluna vertebral com diferentes níveis de formação realizaram avaliações de forma independente e as cegas em relação as demais leituras e em relação às informações do prontuário clínico. As imagens de RM anonimizadas e no formato DICOM foram avaliadas em workstation OsiriX. Os médicos observadores fizeram as leituras classificando cada vértebra da região lombar da seguinte forma: sem fratura, com fratura de características benignas ou com fratura de características malignas. Cada observador realizou duas leituras, com intervalo de 15 dias entre as leituras. O padrão de referência foi obtido a partir da avaliação pormenorizada do prontuário eletrônico de cada paciente realizada por médico radiologista sênior, a partir do Sistema de Informações do Hospital (HIS) e do Sistema Informatizado da radiologia (RIS), incluindo a biópsia com confirmação histopatológica nos casos de neoplasia e o

seguimento clínico e laboratorial por pelo menos dois anos nos casos em que não houve indicação clínica de biópsia. Utilizando este padrão de referência foram calculadas para cada leitura, a sensibilidade, a especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e negativo com intervalo de confiança (IC) 95%. Os resultados demonstram uma excelente concordância intraobservador e uma boa concordância interobservador, porém sem relevância estatística. Além disso, de uma forma geral a sensibilidade dos observadores para a detecção de fraturas malignas foi boa. A especificidade, acurácia e valor preditivo negativo foram elevados para todos os observadores. O valor preditivo positivo variou de moderado a substancial. Portanto, não houve influência do nível de formação médica para o desempenho diagnóstico na detecção de fraturas benignas osteoporóticas e fraturas malignas nas imagens de ressonância magnética.

Palavras Chaves: fraturas da coluna vertebral, imagem por ressonância magnética, metástase neoplásica, fraturas por osteoporose.

Abstract

Santos, IMG. "Influence of the degree of medical specialization in the diagnosis of benign and malignant vertebral fractures in magnetic resonance imaging". Master's Degree. Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, 2017.

Benign osteoporotic and malignant spinal fractures represent a diagnostic challenge for medical specialists. Osteoporotic benign fractures occur because of the bone fragility of osteoporosis and malignant fractures are secondary to neoplastic infiltration. These two groups have in common the fact that they affect predominantly the elderly population. Some radiological signs favor the diagnosis of benign osteoporotic fractures while other imaging signs favor the diagnosis of malignant fractures, however no signs identified in the images are specific. The purpose of this study was to identify whether the level of medical training of radiologists and orthopedists (spine surgeons) influences the etiological diagnosis of these fractures in lumbar spinal MRI (magnetic resonance imaging), as well as to evaluate the degree of intra and interobserver agreement for the diagnosis of benign fractures due to osteoporosis and malignant fractures. We retrospectively included the exams of 63 consecutive patients from the clinical routine of the HCRP, performed previously by clinical indication and with diagnosis of non-traumatic vertebral body fracture. To evaluate the influence of the level of medical training, four radiologists and two spine surgeons with different levels of training performed evaluations independently, without knowing the other readings and without the information in the medical record. The anonymized MRI in the DICOM format were evaluated in OsiriX workstation. Observer doctors did the readings by classifying each vertebra in the lumbar region as follows: no fracture, with fracture of benign features or with fracture of malignant characteristics. Each observer performed two readings, with a 15-day interval between readings. The reference standard was obtained from the detailed evaluation of each patient's electronic medical record by a senior radiologist, with the Hospital Information System (HIS) and the Computerized Radiology System, including biopsy with histopathological confirmation in cases of neoplasia and clinical and laboratory follow-up for at least two years in cases in which there was no clinical indication of biopsy. Using this reference standard, sensitivity, specificity, accuracy, positive and

negative predictive value with 95% confidence interval (CI) were calculated for each reading. The results demonstrate excellent intraobserver agreement and good interobserver agreement, but without statistical relevance. In addition, the sensitivity of the observers for the detection of malignant fractures was generally good. The specificity, accuracy and negative predictive value were high for all observers. The positive predictive value ranged from moderate to substantial. Therefore, there was no influence of the level of medical training for diagnostic performance in the detection of benign osteoporotic fractures and malignant fractures in magnetic resonance imaging.

Key Words: vertebral fractures, magnetic resonance imaging, neoplastic metastasis, osteoporosis fractures.

Lista de abreviações

- TC: tomografia computadorizada
- RM: ressonância magnética
- ADC: coeficiente de difusão aparente
- SEN: sensibilidade
- ESP: especificidade
- VPP: valor preditivo positivo
- VPN: valor preditivo negativo
- ACU: acurácia
- IC: intervalo de confiança
- CEP: comitê de ética em pesquisa
- TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido
- USP: Universidade de São Paulo

Lista de tabelas

Tabela 1: Coeficiente de correlação de concordância.....**pag 27**

Tabela 2: Análise intraobservador para avaliação de fraturas benignas osteoporóticas, fraturas malignas ou ausência de fraturas nas imagens de RM de coluna lombar com os respectivos intervalos de confiança (95%).....**pag 30**

Tabela 3: Análise interobservador para avaliação de fraturas benignas osteoporóticas, fraturas malignas ou ausência de fraturas nas imagens de RM de coluna lombar com os respectivos intervalos de confiança (95%).....**pag 31**

Tabela 4: Análise da sensibilidade (SEN), especificidade(ESP), valor preditivo positivo(VPP), valor preditivo negativo(VPN) e acurácia(ACU) para avaliação de fraturas benignas osteoporóticas, fraturas malignas ou ausência de fraturas nas imagens de RM de coluna lombar com os respectivos intervalos de confiança (95%).....**pag 32**

Lista de ilustrações

Figuras 1 e 2: RM da coluna lombar mostrando paciente com fraturas por insuficiência óssea nos corpos vertebrais L1 e L3.....**pag 22**

Figuras 3 e 4: RM da coluna lombar mostrando paciente com fraturas por insuficiência óssea nos corpos vertebrais L1 e L2.....**pag 23**

Figuras 5 e 6: RM da coluna lombar mostrando paciente com fratura maligna no corpo vertebral de L2.....**pag 25**

Figuras 7 e 8: RM da coluna lombar mostrando paciente com fratura maligna no corpo vertebral de L3.....**pag 26**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.	17
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	18
3.1 POPULAÇÃO.....	18
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	19
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	19
3.4 ANÁLISES DAS IMAGENS PELOS MÉDICOS.....	19
3.5 CRITÉRIOS SUGESTIVOS DE FRATURA VERTEBRAL BENIGNA.....	21
3.6 CRITÉRIOS SUGESTIVOS DE FRATURA VERTEBRAL MALIGNA.....	24
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
3.8 COMITÊ DE ÉTICA.....	28
4. RESULTADOS.....	29
5. DISCUSSÃO.....	33
6. CONCLUSÕES.....	35
REFERÊNCIAS.....	36
ANEXOS.....	39

1. Introdução

As fraturas vertebrais compressivas, ou por compressão, podem ser divididas em fraturas traumáticas e não traumáticas. As fraturas compressivas traumáticas se caracterizam por trauma associado a colapso vertebral agudo e não apresentam dificuldade diagnóstica. As fraturas vertebrais compressivas não traumáticas, por outro lado, podem gerar dúvidas no diagnóstico, sobretudo em pacientes idosos por se tratar de uma parcela da população com maior prevalência de doenças ósseas metabólicas benignas como a osteoporose, e metástases ósseas comprometendo as vértebras. Cerca de um terço dos pacientes que tem colapso vertebral na presença de algum tumor maligno primário, na verdade tem como etiologia do colapso uma fratura benigna por insuficiência óssea (osteoporótica) (An et al, 1995; Tehranzadeh e Tao, 2004).

As metástases da coluna vertebral constituem uma condição cada vez mais prevalente. Ainda há dúvidas diagnósticas que atrasam o tratamento e influenciam no prognóstico dos pacientes. Isso ocorre sobretudo em pacientes que possuem apenas uma fratura maligna e essa fratura é diagnosticada erroneamente como uma fratura benigna osteoporótica. (Kato et al, 2015).

As fraturas vertebrais osteoporóticas cursam com colapso parcial do corpo vertebral muitas vezes sem fragmentação evidente ou sem traços de fratura evidentes, e frequentemente são definidas de acordo com critérios baseados na morfometria, quando há uma diferença de pelo menos 20% na altura de uma determinada região do corpo vertebral em relação a outra região do mesmo corpo vertebral ou em relação a região análoga dos corpos vertebrais vizinhos. Muitas vezes o paciente com fraturas vertebrais osteoporóticas não tem história de trauma e os sintomas podem ser mínimos, o que dificulta o diagnóstico. A ressonância

magnética (RM) tem papel fundamental para o diagnóstico dessas fraturas, já que elas podem ser sutis ou ocultas à avaliação radiográfica (Grados et al, 2009).

Estabelecer o diagnóstico etiológico dessas fraturas tem fundamental importância porque pode alterar o planejamento terapêutico e o prognóstico desses pacientes. Além de osteoporose, causas de fraturas por compressão benignas incluem doença de Paget, hemangiomas, osteomielite, entre outras. As fraturas por compressão de origem malignas incluem metástase, tumor ósseo primário, mieloma múltiplo, linfoma e leucemia.

Algumas características do corpo vertebral com fratura por compressão podem sugerir ou favorecer o diagnóstico de fratura maligna nas imagens de RM, como a substituição completa do sinal do corpo vertebral com hipointensidade na ponderação T1 e hiperintensidade na ponderação T2, deformidade com convexidade da parede posterior do corpo vertebral, envolvimento dos pedículos vertebrais, massa epidural ou paravertebral e sinais de acometimento neoplásico em outros corpos vertebrais. As características que sugerem o diagnóstico de benignidade são alteração do sinal apenas em parte do corpo vertebral fraturado, presença de áreas triangulares com intensidade de sinal de fluido adjacente a placa terminal, retropulsão de fragmento ósseo da parede posterior e fenda com fenômeno de vácuo intravertebral (Hee-Sun et al, 2003; Al-Daod e Alaween, 2005; Cicala et al, 2013). Apesar da fenda com fenômeno de vácuo intravertebral ser considerada típica de fraturas benignas por osteoporose, esse sinal pode ser encontrado em fraturas malignas (Hatano et al, 2016).

Enquanto fraturas compressivas malignas tipicamente exibem baixo sinal na ponderação T1 em todo o corpo vertebral, as fraturas osteoporóticas crônicas usualmente exibem sinal normal na mesma ponderação, com reestabelecimento do sinal habitual conferido pela adiposidade da medula óssea. No entanto, fraturas osteoporóticas agudas

podem exibir também baixo sinal na ponderação T1, mesmo que seja em parte do corpo vertebral (Cuénod et al, 1996).

A intensidade de sinal típico de medula óssea preservada nos corpos vertebrais fraturados é a principal característica que permite certo grau de confiança na distinção entre fraturas por osteoporose antigas e fraturas malignas. No caso de fraturas por osteoporose na fase aguda ou subaguda, a diferenciação com fraturas malignas baseada na alteração do sinal do corpo vertebral pode ficar prejudicada e outros sinais de imagem precisam ser considerados (Torres e Hammond, 2016). As fraturas osteoporóticas costumam ocorrer de forma preferencial na transição da coluna toracolumbar, em alguns casos associadas ao fenômeno do vácuo intravertebral.

A doença neoplásica da coluna vertebral pode surgir como alterações regionais ou propagação de locais distantes. Diversos mecanismos são relatados para explicar o surgimento das metástases na coluna vertebral. (Gómez, 1995). Como a maior parte das metástases tem origem hematogênica, o esqueleto axial se torna o principal sítio de implantes secundários devido à intensa vascularização e a predominância de medula óssea vermelha com hematopoiese ativa (Bhugalloo et al, 2006).

A diferenciação entre fraturas compressivas benignas osteoporóticas e malignas com base apenas nos achados clínicos, radiografias, cintilografia óssea e tomografias pode ser insuficiente. Nesse contexto a RM da coluna vertebral assume papel fundamental como ferramenta diagnóstica, sendo considerado o método com maior sensibilidade para as principais patologias, enquanto a tomografia computadorizada (TC) é a modalidade de escolha para pacientes com história de trauma na coluna (Ghosh et al, 2011; Abdel-Wanis, Solyman e Hasan, 2011; Cicala et al, 2013).

Fraturas compressivas benignas por osteoporose e malignas podem coexistir no mesmo paciente, principalmente em idosos. As fraturas osteoporóticas agudas podem

eventualmente causar edema de todo o corpo vertebral e dificultar sobremaneira a diferenciação entre fraturas benignas osteoporóticas e malignas.

A diferenciação entre fraturas vertebrais benignas por osteoporose e malignas é fundamental mas os médicos especialistas por vezes apresentam dúvidas na definição do diagnóstico etiológico das fraturas vertebrais. Não identificamos na literatura a avaliação do impacto do tempo de formação dos médicos radiologistas e cirurgiões da coluna vertebral nesse diagnóstico diferencial. Também não identificamos na literatura a avaliação intra e interobservador do desempenho diagnóstico geral na diferenciação entre fraturas vertebrais, embora alguns estudos tenham avaliado a sensibilidade e a especificidade de sinais específicos e estudado a reprodutibilidade na identificação desses sinais e que na imagem possam favorecer o diagnóstico de fratura vertebral benigna osteoporótica ou maligna. Estas lacunas da literatura nos motivaram realizar o estudo atual.

2. Objetivos

Primários

- Avaliar se o nível de especialização dos médicos radiologistas e cirurgiões da coluna vertebral influencia no desempenho diagnóstico de fraturas de corpos vertebrais benignas osteoporóticas e malignas por meio da avaliação de exames de RM da coluna lombar.

Secundário

- Avaliar a concordância intra e interobservadores em relação a classificação de fratura vertebral benigna osteoporótica ou maligna.

3. Material e Métodos

3.1 População

Foi realizado estudo do tipo observacional, com a utilização de imagens de exames anonimizados de pacientes que realizaram RM da coluna lombar no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo no período entre 01 de Janeiro de 2010 e 30 de Abril de 2014.

Os pacientes foram selecionados por meio de busca ativa no Sistema de Informação de Radiologia (SIR) do prontuário eletrônico dos pacientes do HCRP. Foram catalogados inicialmente 220 pacientes que teriam potencial para participar do estudo a partir da pesquisa pela palavra “fratura” no campo de conclusão dos relatórios radiológicos. Após aplicar os critérios de exclusão mencionados a seguir, 63 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 38 mulheres e 25 homens com idade média de 62,2 anos, idade mínima de 8 anos e idade máxima de 88 anos.

As fraturas secundárias a doença maligna tiveram diagnóstico histopatológico confirmado de mieloma múltiplo (doze pacientes), carcinoma mamário (oito pacientes), carcinoma pulmonar (um paciente), carcinoma prostático (dois pacientes), carcinoma de células escamosas da orofaringe (dois pacientes), colangiocarcinoma (um paciente), paraganglioma (um paciente), tumor miofibroblástico inflamatório (um paciente), leucemia linfocítica crônica (um paciente), leucemia linfocítica aguda (um paciente).

As imagens foram adquiridas em equipamento Philips Achieva 1,5 T MRI System, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands. As imagens de RM dos corpos vertebrais lombares foram disponibilizadas para análise no formato *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM).

3.2 Critérios de Inclusão

- Pacientes com o diagnóstico de fratura vertebral por insuficiência óssea ou fratura vertebral maligna no relatório do exame de ressonância magnética.

3.3 Critérios de Exclusão

- Pacientes submetidos à quimioterapia, radioterapia e ou cirurgia previamente ao estudo da ressonância magnética.
- Pacientes com história de trauma ou infecção.

3.4 Análises das imagens pelos médicos

Foram realizadas duas leituras com exame completo no formato DICOM por 4 médicos da área da Radiologia e 2 médicos da área da Ortopedia. Os médicos radiologistas participantes foram um residente do segundo ano R2 (observador 1) e um residente do terceiro ano R3 da formação geral da radiologia (observador 2), um fellow em radiologia musculoesquelética (observador 3) e um radiologista especialista em musculoesquelético com três anos de experiência nessa área (observador 4). Os residentes da Radiologia se encontravam no final dos seus respectivos anos de formação durante o processo de leitura dos exames. Os dois ortopedistas são especialistas em cirurgia da coluna vertebral com sete e oito anos de experiência nessa área, denominados observador 5 e 6 respectivamente.

A leitura a partir dos arquivos no formato DICOM foi realizada com todas as imagens das sequências adquiridas na rotina, com imagens nos planos sagital, axial e coronal ponderadas em T2 e imagens no plano sagital na ponderação T1. Em alguns casos, sequências adicionais foram utilizadas, como sequências com saturação de gordura e sequências pós-contraste.

Os avaliadores realizaram leituras de forma independente e cega, sem conhecimento do diagnóstico final de cada paciente e sem conhecimento da etiologia da fratura vertebral, assim como sem informações sobre as demais leituras realizadas pelos outros médicos.

Todos os médicos participantes realizaram a segunda leitura com as imagens no formato DICOM, com intervalo de duas semanas entre as leituras, para avaliação da concordância intrabobservador. Nos casos dos cirurgiões da coluna vertebral, a segunda leitura foi realizada após a leitura de artigos acadêmicos publicados em revistas internacionais que abordam o tema da diferenciação diagnóstica entre fraturas benignas osteoporóticas e malignas, sendo possível verificar a sensibilidade e especificidade antes e após o estudo desse tema. No entanto os radiologistas já tinham conhecimento desses artigos antes da primeira leitura, ficando assim a segunda leitura reservada apenas para a análise intraobservador.

Portanto, para a análise intraobservador foram utilizadas a primeira e a segunda leitura de cada participante. Para a análise do interobservador foi utilizada apenas a primeira leitura de todos os participantes.

Todos os corpos vertebrais lombares dos 63 pacientes foram avaliados pelos participantes nas duas leituras. Nos casos em que havia vértebras de transição lombossacra, estas foram consideradas como vértebra L5 para fins de identificação destas vértebras no estudo. Após numeração dos corpos vertebrais lombares de caudal para cranial a partir da transição lombossacra, cada corpo vertebral lombar dos 63 pacientes recebeu o diagnóstico de fratura benigna osteoporótica, fratura maligna e ausência de fratura.

A obtenção do padrão de referência foi obtida pela análise completa dos dados disponíveis no prontuário eletrônico incluindo dados do Sistema de Informação da Radiologia e do Sistema de Informação Hospitalar. Dessa forma, foram considerados relatórios de exames de imagem, dados clínicos e laboratoriais além do resultado histopatológico obtido nas biópsias de casos de neoplasia maligna. A revisão dos prontuários foi realizada pelo

radiologista sênior Professor Doutor Marcello Henrique Nogueira-Barbosa (MHN-B) para a obtenção da planilha que foi utilizada como o padrão de referência do estudo. As primeiras leituras dos participantes foram utilizadas para calcular o desempenho diagnóstico dos observadores em relação ao padrão de referência e para avaliar a concordância interobservador.

3.5 Critérios sugestivos de fratura vertebral benigna osteoporótica

As características que foram consideradas pelos vários leitores como favoráveis ao diagnóstico de fraturas vertebrais benignas osteoporóticas são: alteração de sinal apenas em parte do corpo vertebral fraturado, sendo hipointenso nas imagens da ponderação T1 e iso ou hiperintenso nas imagens da ponderação T2, sinal do fluido adjacente às placas vertebrais terminais, com áreas lineares ou triangulares junto ao foco de fratura, banda de baixo sinal na ponderação T1 e T2 correspondendo ao traço de fratura, fenda com fenômeno de vácuo intravertebral e retropulsão de fragmento ósseo da parede posterior (Tehranzadeh e Tao, 2004; Cuénod et al, 1996). As figuras 1 e 2, bem como as figuras 3 e 4 foram retiradas dos exames de RM de dois pacientes avaliados e demonstram sinais visualizados em fraturas benignas osteoporóticas.

Figuras 1 e 2: RM na sequência Sag T1 e Sag T2, mostrando paciente com fraturas por insuficiência óssea nos corpos vertebrais L1 e L3 (presença de 4 vértebras lombares e 1 vértebra de transição lombossacra VT). Note a retropulsão de fragmento ósseo da parede posterior (setas pretas) e a preservação de sinal da medula óssea (setas brancas).

Figura 3 e 4: RM nas sequências Sag T1 e Sag T2 mostrando paciente com fratura por insuficiência óssea no corpo vertebral L1 e L2. Note a banda de baixo sinal no traço de fratura (setas brancas) além da preservação do sinal da medula óssea.

3.6 Critérios sugestivos de fratura vertebral maligna

As características que foram consideradas como favoráveis a fraturas vertebrais malignas são: substituição completa do sinal de gordura do corpo vertebral com hipointensidade na ponderação T1, deformidade com convexidade da parede posterior do corpo vertebral, envolvimento dos pedículos vertebrais, presença de massa paravertebral e ou epidural, envolvimento suspeito de outras vértebras. (Tehranzadeh e Tao, 2004; Cuénod et al, 1996). As figuras 5 e 6, bem como as figuras 7 e 8 foram retiradas dos exames de RM de dois pacientes avaliados e apresentavam fraturas vertebrais malignas.

Figuras 5 e 6: RM nas sequências Sag T1 e Sag T2, mostrando paciente com fratura maligna no corpo vertebral de L2. Note o envolvimento do pedículo e o hipossinal em todo o corpo vertebral (setas pretas) e o abaulamento do muro posterior (seta branca).

Figuras 7 e 8: RM nas sequências Sag T2 e Ax T2 mostrando paciente com fratura maligna no corpo vertebral de L3. Note o baixo sinal da medula óssea, o abaulamento do muro posterior (setas pretas), a formação de massa epidural e paravertebral (setas brancas).

3.7 Análise estatística

Foi utilizado o coeficiente de concordância Kappa simples, introduzido por Cohen (1960) para a avaliação da concordância intra e interobservador, calculando os intervalos de confiança (IC) de 95%. O software utilizado foi o SAS 9.0 para todas as análises estatísticas.

Para analisar a concordância entre os observadores, foi calculado o coeficiente de correlação de concordância, um índice proposto por Landis e Koch (1977), com o intuito de objetivar as avaliações. Este coeficiente pode variar de -1 a 1, sendo que quanto mais próximo de 1, mais próximo da perfeição a concordância entre os observadores. A interpretação adotada para os índices de concordâncias está demonstrado na tabela abaixo.

Tabela 1: Coeficiente de correlação de concordância.

Coeficiente kappa	Força de concordância
menor que zero	pobre
0,00 - 0,20	desprezível
0,21 - 0,40	suave
0,41 - 0,60	moderada
0,61 - 0,80	substancial (grande)
0,81 - 1,00	quase perfeita

A partir do padrão de referência foram calculadas para as primeiras leituras dos observadores a sensibilidade (SEN), especificidade (ESP), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (ACU) para o diagnóstico de fraturas malignas, com os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.

Todas as análises foram feitas com o auxílio do software SAS (Statistical Analysis System) versão 9.0 e com um nível de significância de 5%.

3.8 Comitê de Ética

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), assim como foi aprovado a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) de acordo com o processo número 13568/2016. O documento da aprovação pelo Comitê de ética se encontra no anexo.

Os exames de RM utilizados para análise foram anonimizados por meio do software KPACS e o sigilo da identidade dos pacientes garantido em todos os processos da pesquisa e de sua divulgação. Para garantir a privacidade do paciente, a identificação do mesmo, na planilha de dados da pesquisa, foi realizada por meio de números (Paciente#1, Paciente#2, etc.) e não pelo nome ou iniciais do nome. Os pacientes não foram submetidos a exames ou procedimentos adicionais por causa da pesquisa.

4. Resultados

A análise da concordância intraobservador demonstrou uma concordância quase perfeita entre as duas leituras realizadas para quase todos os observadores. O médico residente da radiologista (O2) e o cirurgião com oito anos de experiência (O6) apresentaram concordância intraobservador entre substancial e quase perfeita. A concordância intraobservador entre os radiologistas foi maior para o radiologista experiente (O4) em relação aos residentes nível 3(O2) e fellow de radiologia musculoesquelética (O3), mas foi menor em relação ao residente R2 de radiologia (O1), porém sem significância estatística. Entre os cirurgiões, a concordância intraobservador foi maior para o cirurgião com sete anos de experiência (O5), também sem significância estatística. Entre radiologistas e cirurgiões, a concordância intraobservador em geral foi maior para os radiologistas, com exceção do residente nível 3(O2), porém sem significância estatística. A tabela 2 resume esses dados.

Tabela 2: Análise intraobservador para avaliação de fraturas benignas osteoporóticas, fraturas malignas ou ausência de fraturas nas imagens de RM de coluna lombar com os respectivos intervalos de confiança.

O1-radiologista nível 2; O2-radiologista nível 3; O3-radiologista fellow; O4-radiologista com 3 anos de experiência; O5-cirurgião da coluna com 7 anos de experiência; O6-cirurgião da coluna com 8 anos de experiência.

Observador	Coefficiente de concordância	Intervalo de confiança (95%)
O1	1,0	1,0 - 1,0
O2	0,82	0,75 - 0,88
O3	0,91	0,87 - 0,95
O4	0,97	0,94 - 0,99
O5	0,90	0,85 - 0,94
O6	0,80	0,73 - 0,86

A análise da concordância interobservador foi realizada utilizando as leituras 1 de todos os observadores. As concordâncias intraobservadores foram maiores do que as concordâncias interobservadores. Não identificamos diferença estatisticamente significativa entre as concordâncias intra e interobservador de diferentes especialidades quando comparadas com a mesma especialidade. As concordâncias interobservadores entre todos os observadores, considerando os intervalos de confiança, apresentaram resultado variando entre moderado a quase perfeito. Entre os radiologistas, a maior concordância foi entre os observadores O2 e O3 com resultados que variam do substancial ao quase perfeito. Entre os cirurgiões O5 e O6 a concordância variou entre moderado a substancial. Entre radiologistas e cirurgiões, a maior concordância ocorreu entre os observadores O2 e O6, variando entre substancial a quase perfeito. A tabela 3 resume os dados da concordância interobservador com os respectivos intervalos de confiança (95%).

Tabela 3: Análise interobservador para avaliação de fraturas benignas osteoporóticas, fraturas malignas ou ausência de fraturas nas imagens de RM de coluna lombar com os respectivos intervalos de confiança (95%).

O1-radiologista nível 2; O2-radiologista nível 3; O3-radiologista fellow; O4-radiologista com 3 anos de experiência; O5-cirurgião da coluna com 7 anos de experiência; O6-cirurgião da coluna com 8 anos de experiência.

	O1	O2	O3	O4	O5	O6
O1		0,76 (0,69 - 0,83)	0,64 (0,56 - 0,71)	0,64 (0,57 - 0,72)	0,67 (0,6 - 0,74)	0,74 (0,67 - 0,82)
O2			0,77 (0,71 - 0,84)	0,66 (0,59 - 0,73)	0,72 (0,65 - 0,79)	0,77 (0,7 - 0,84)
O3				0,68 (0,61 - 0,76)	0,64 (0,57 - 0,72)	0,65 (0,58 - 0,73)
O4					0,62 (0,55 - 0,69)	0,68 (0,6 - 0,75)
O5						0,67 (0,59 - 0,74)

Em relação a sensibilidade, destacamos que as sensibilidades obtidas pelo observador O1 (radiologista nível 2) e pelo observador O6 (cirurgião com 8 anos de experiência) na sua primeira leitura, apresentaram valores médios menores, mas sem importância estatística. O observador O6 apresentou importante aumento da sensibilidade na segunda leitura (após estudo dos artigos acadêmicos), ainda mantendo valor médio de sensibilidade menor do que os demais observadores, porém sem significância estatística. Os demais observadores apresentaram valores médios de sensibilidade semelhantes.

A especificidade, acurácia e o valor preditivo negativo foram elevados para todos os observadores. O valor preditivo positivo variou de valores moderados a elevados, sem

diferença estatisticamente significativa entre os observadores. A tabela 4 demonstra esses dados.

Tabela 4: Análise da sensibilidade (SEN), especificidade(ESP), valor preditivo positivo(VPP), valor preditivo negativo(VPN) e acurácia(ACU) para avaliação de fraturas benignas osteoporóticas, fraturas malignas ou ausência de fraturas nas imagens de RM de coluna lombar com os respectivos intervalos de confiança (95%). O1-radiologista nível 2; O2-radiologista nível 3; O3-radiologista fellow; O4-radiologista com 3 anos de experiência; O5-cirurgião da coluna com 7 anos de experiência; O6-cirurgião da coluna com 8 anos de experiência. L1-primeira leitura; L2- segunda leitura.

	SEN	ESP	VPP	VPN	ACU
O1(R2 radiologia)	36,4 (23,8 - 50,4)	96,5 (93,5 - 98,4)	69,8 (49,2 - 84,7)	87,8 (83,4 - 91,3)	86,1 (82,3 - 89,9)
O2(R3 radiologia)	67,3 (53,3 - 79,3)	96,5 (93,5 - 98,4)	80,4 (66,1 - 90,6)	93,3 (89,6 - 96,0)	91,5 (88,4 - 94,6)
O3(fellow radiologia musculoesquelética)	74,5 (61,0 - 85,3)	98,1 (95,6 - 99,4)	89,1 (76,4 - 96,4)	94,8 (91,4 - 97,1)	94,0 (91,4 - 96,6)
O4(radiologista musculoesquelético)	60,0 (45,9 - 72,9)	96,1 (93,0 - 98,1)	76,7 (61,4 - 88,2)	91,9 (88,0 - 94,9)	89,9 (86,6 - 93,2)
O5 cirurgião da coluna (L1)	69,1 (55,2 - 80,9)	91,5 (87,5 - 94,6)	63,3 (49,9 - 75,4)	93,3 (89,5 - 96,1)	87,6 (84,0 - 91,2)
O5 (L2)	70,9 (57,1 - 82,4)	91,5 (87,5 - 94,6)	63,9 (50,6 - 75,8)	93,7 (89,9 - 96,4)	87,9 (84,3 - 91,5)
O6 cirurgião da coluna (L1)	45,4 (31,9 - 59,4)	94,6 (91,1 - 97,0)	64,1 (47,2 - 78,8)	89,1 (84,8 - 92,5)	86,0 (82,2 - 89,8)
O6 (L2)	58,2 (44,1 - 71,3)	98,1 (95,6 - 99,4)	86,5 (71,2 - 95,5)	91,7 (87,8 - 94,7)	91,2 (88,1 - 94,3)

5. Discussão

Acreditamos que este seja o primeiro estudo a avaliar a concordância intraobservador e interobservador no diagnóstico diferencial entre fraturas vertebrais benignas osteoporóticas e fraturas malignas nas imagens de RM. Vários estudos avaliaram sensibilidade e especificidade para critérios diagnósticos específicos de fratura vertebral maligna e benigna por insuficiência óssea (Cuénod et al. 1996, Abdel-Wanis, Solyman e Hasan, 2011). No entanto, não identificamos estudos que tenham avaliado a concordância entre observadores de especialidades distintas com diferentes níveis de formação. Encontramos concordância substancial a quase perfeita para todos os observadores participantes do estudo, o que sugere alta reprodutibilidade das avaliações utilizando as características diagnósticas habitualmente atribuídas às fraturas vertebrais benignas osteoporóticas e malignas.

Não identificamos no nosso estudo diferença estatisticamente significativa do desempenho diagnóstico na diferenciação entre fraturas vertebrais benignas osteoporóticas e malignas entre os diferentes níveis de formação, exceto pela baixa sensibilidade obtida para o médico residente que se encontra no início da formação em radiologia. No caso dos cirurgiões da coluna, notamos que o conhecimento adquirido, após leitura dos artigos acadêmicos sobre o tema se associou a acréscimo no desempenho diagnóstico. Portanto, os resultados são melhores quando existe conhecimento prévio e específico acerca dos sinais de imagem que favorecem fraturas vertebrais benignas osteoporóticas ou malignas.

A padronização dos métodos de avaliação pelos observadores, como as características que deveriam ser levadas em consideração durante o processo de leitura das imagens, bem como o processo de anonimização dos pacientes possibilitaram leituras mais fidedignas dos exames de RM e permitiram estabelecer uma comparação entre as avaliações dos leitores, com elevado grau de confiança na análise dos dados.

Os principais erros diagnósticos foram comuns a todos os observadores. Os erros diagnósticos foram relacionados principalmente aos casos de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo. Leucovet e colaboradores (1997) descreveram que cerca de 67% das fraturas encontradas em pacientes com mieloma múltiplo apresentavam características teoricamente atribuíveis a fraturas vertebrais benignas. Naquele estudo, após a exclusão das fraturas crônicas presentes no momento do diagnóstico, ainda assim, 59% das fraturas apresentavam aspectos de benignidade. Nossos resultados, portanto, estão em acordo com a literatura prévia, sendo que as fraturas nos pacientes com mieloma múltiplo apresentam características do espectro compatível com benignidade nas imagens de ressonância magnética.

Nosso estudo apresenta limitações que merecem menção. A principal limitação decorre do estudo ser retrospectivo. Constitui limitação do nosso estudo o fato de não ter sido possível obter a confirmação histopatológica de todos os corpos vertebrais com fratura por motivos éticos, visto que não houve indicação clínica de submeter todos os corpos vertebrais com fratura à biópsia por se tratar de um procedimento invasivo e com riscos inerentes. Alguns pacientes já possuíam o diagnóstico da neoplasia maligna por biópsias de outros sítios em consonância com o quadro clínico e laboratorial. Em alguns pacientes mais de uma fratura vertebral maligna estava presente nas imagens de RM e não foi necessário biopsiar as diferentes vértebras fraturadas para confirmação. Além disso, para confirmar os casos de fratura benigna osteoporótica frequentemente não há necessidade de biópsia ficando a confirmação dependente do seguimento clínico. Em nosso estudo todos os pacientes foram avaliados em um intervalo de pelo menos dois anos a partir da detecção da fratura vertebral, para minimizar o risco de incluirmos fraturas inicialmente identificadas como fraturas por fragilidade da osteoporose e que depois se mostrassem fraturas malignas na evolução.

6. Conclusões

O nível de especialização médica bem como as diferentes especialidades médicas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas no desempenho diagnóstico.

A concordância intraobservador foi substancial a perfeita e a concordância interobservador variou entre moderada a quase perfeita.

A sensibilidade e especificidade de radiologistas e cirurgiões da coluna vertebral para o diagnóstico de fraturas vertebrais malignas e benignas osteoporóticas de forma geral foi boa.

Referências bibliográficas

Abdel-Wanis ME, Solyman MTM, Hasan NMA. Sensitivity, specificity and accuracy of magnetic resonance imaging for differentiating vertebral compression fractures caused by malignancy, osteoporosis, and infections. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2011; 19(2): 145-50.

Al-Daod K, Alaween ZF. Review of malignant and benign findings of compression vertebral fractures on MRI. *Pak J Med Sci*. 2005 July; 21(3): 385-88.

An HS, et al. Can we distinguish between benign versus malignant compression fractures of the spine by magnetic resonance imaging? *Spine*. 1995 March; 20 (16): 1776-82.

Baur-Melnyk A. Malignant versus benign vertebral collapse: are new imaging techniques useful? *International Cancer Imaging Society*. 2009 Oct; 9: S49-S51.

Bhugaloo AA, et al. Diffusion weighted MR imaging in acute vertebral compression fractures: differentiation between malignant and benign causes. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*. 2006; 2(2):e12.

Bousson V, Royer M, Cortet B. Osteoporotic fractures: challenging cases and diagnostic pitfalls. *Joint Bone Spine*. 2012; 79: S91-S95.

Chan JHM, et al. Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficients. *The British Journal of Radiology*. 2002 March; 75: 207-14.

Cicala D, et al. Atraumatic vertebral compression fractures: differential diagnosis between benign osteoporotic and malignant fractures by MRI. *Musculoskelet Surg*. 2013; 97 (Suppl 2): S169-S179.

Cohen J. A Coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and psychological measurement*. 1960; 20: 37-46.

Cuénod CA, et al. Acute vertebral collapse due to osteoporosis or malignancy: appearance on unenhanced and gadolinium-enhanced MR images. *Radiology*. 1996; 199: 541-49.

Curtis JR, et al. "Pathologic" fractures: should these be included in epidemiologic studies of osteoporotic fractures? International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. 2009 Jan; 20: 1969-72.

Ghosh S, et al. Automatic lumbar vertebra segmentation from clinical CT for wedge compression fracture diagnosis. SPIE Medical Imaging Proceedings. International Society for Optics and Photonics. 2011 March; 1-9.

Gómez JA. The incidence of vertebral body metastases. International Orthopaedics (SICOT). 1995 April; 19: 309-11.

Grados F, et al. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. Joint Bone Spine. 2009 Feb; 76: 241-47.

Hatano H, et al. Intravertebral cleft in pathological vertebral collapse resulting from cancer metastasis: report of three cases. Skeletal Radiol. 2016 Oct; 45: 1747-50.

Hee-Sun J, et al. Discrimination of metastatic from acute osteoporotic compression spinal fractures with MR imaging. Radiographics. 2003 Feb; 23: 179-87.

Kato S, et al. META: an MRI-based scoring system differentiating metastatic from osteoporotic vertebral fractures. The Spine Journal. 2015 March; 15: 1563-70.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977 March; 33: 159-74.

Lecouvet FE, et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Radiology. 1997 July; 204: 195-99.

Lee E, et al. Acute benign vertebral compression fractures: "see-through sign" on contrast-enhanced MR images. European Spine Journal. 2016; 25: 3470-77.

SAS/STAT® User's Guide, Version 9.0, Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., 2002

Tehranzadeh J, Tao C. Advances in MR imaging of vertebral collapse. Seminars in Ultrasound, CT and MR. 2004 Dec; 25(6): 440-60.

Torres C, Hammond I. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the differentiation of osteoporotic fractures from neoplastic metastatic fractures, *Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health*. 2016; 19 (1): 63-69.

Anexo

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

Ribeirão Preto, 26 de outubro de 2016.

Ofício nº 3592/2016
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 13568/2016

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **“INFLUÊNCIA DO GRAU DE ESPECIALIZAÇÃO MÉDICA NO DIAGNÓSTICO DE FRATURAS VERTEBRAIS BENIGNAS E MALIGNAS NAS IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 439ª Reunião Ordinária realizada em 24/10/2016, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

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

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA

Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

IRANILSON MEDEIROS GERMANO DOS SANTOS

PROF. DR. MARCELLO HENRIQUE NOGUEIRA-BARBOSA (Orientador)

Centro de Ciências das Imagens e Física Médica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil /CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br