



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

JOÃO PEDRO PEREZ GOMES

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CAVIDADE ORAL:
RECONSTRUÇÃO TRIDIMENSIONAL POR MEIO DE SOFTWARE MÉDICO
LIVRE

CAMPINAS
2017

JOÃO PEDRO PEREZ GOMES

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CAVIDADE ORAL:
RECONSTRUÇÃO TRIDIMENSIONAL POR MEIO DE SOFTWARE MÉDICO
LIVRE

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências – área
de concentração: Clínica médica.

ORIENTADORA: CARMEN SILVIA PASSOS LIMA
COORIENTADOR: ANDRE LUIZ FERREIRA COSTA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO JOÃO PEDRO PEREZ GOMES, E ORIENTADO PELA
PROFA. DRA. CARMEN SILVIA PASSOS LIMA

CAMPINAS
2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CAPES, 01P-3370/2017

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

G585c Gomes, João Pedro Perez, 1987-
Carcinoma de células escamosas de cavidade oral : reconstrução tridimensional por meio de software médico livre / João Pedro Perez Gomes. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Carmen Silvia Passos Lima.
Coorientador: André Luiz Ferreira Costa.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Carcinoma de células escamosas. 2. Processamento de imagem assistida por computador. 3. Software. I. Lima, Carmen Silvia Passos, 1957-. II. Costa, André Luiz Ferreira Costa. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Oral squamous cell carcinoma : three-dimensional reconstruction by free software

Palavras-chave em inglês:

Carcinoma, squamous cell
Image processing, Computer-assisted
Software

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Carmen Silvia Passos Lima [Orientador]
Paulo Henrique Braz da Silva
Gustavo Jacob Lourenço

Data de defesa: 03-07-2017

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

JOÃO PEDRO PEREZ GOMES

ORIENTADOR: CARMEN SILVIA PASSOS LIMA

COORIENTADOR: ANDRE LUIZ FERREIRA COSTA

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. CARMEN SILVIA PASSOS LIMA

2. PROF. DR. PAULO HENRIQUE BRAZ DA SILVA

3. PROF. DR. GUSTAVO JACOB LOURENÇO

Programa de Pós-Graduação em CLÍNICA MÉDICA da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 03/07/2017

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família

Epígrafe

*“O oficial do registro civil, o
coletor de impostos, o
mordomo da Santa Casa e o
administrador do cemitério de
S. João Batista cavaram com
enxada*

Com pás

Com unhas

Com os dentes

*Cavaram uma cova
mais funda que o meu
suspiro de renúncia.*

*Depois me botaram lá dentro.
E puseram por cima
as Tábuas da Lei.*

*Mas lá do fundo
da treva do chão da cova
Eu ouvia a vozinha da Virgem
Maria*

*dizer que fazia sol lá fora
Dizer i n s i s t e n t e m e n t e
Que fazia sol lá fora.”*

Manuel Bandeira

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e amiga Profa. Dra. Carmen Silvia Passos Lima, não simplesmente por me ensinar os primeiros passos da dedicação à pesquisa, mas sobretudo por me dar uma chance quando ninguém mais o fez. Conheci você em um dos períodos mais difíceis de minha vida. No momento em que você me aceitou como seu orientado, você me deu mais que uma chance, você me deu uma nova vida. Um novo horizonte a contemplar. Foi como se eu pudesse, finalmente, respirar de novo. Nunca poderei agradecê-la suficiente.

Ao meu co-orientador e amigo Prof. Dr. Andre Luiz Ferreira Costa, pela tranquilidade transmitida ao longo dos últimos dois anos. Antes do meu ingresso no mestrado, passei por várias decepções acerca dos caminhos a tomar em nossa difícil profissão. Você foi como um farol a me ajudar a ver a direção. Você deu brilho à chama que a professora Carmen acendeu. E da mesma forma, nunca poderei agradecê-lo suficiente.

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal (CAPES), pela concessão da bolsa de mestrado, fundamental para a realização deste trabalho.

Aos pacientes e acompanhantes, que me ensinaram mais sobre o mundo e sobre a vida do que a maioria dos cientistas que conheci.

Aos colaboradores deste trabalho, Professora Dra. Albina Messias de Almeida Milani Altemani (Departamento de Anatomia Patológica), Professor Dr. Carlos Takahiro Chone (Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia) e Prof. Dr. João Maurício Carrasco Altemani (Departamento de Radiologia), pela atenção e dedicação dispensada.

Aos parceiros e amigos do Laboratório de Genética do Câncer (LAGECA), Gustavo, Cristiane, Gabriela, Carla, Leisa, Ericka, Juliana, Carolina, Vanessa, Janet, Wesley, Tuany e Larissa, que tornaram mais divertido este período de dois anos de pesquisa.

Aos profissionais do Centro de Tecnologia da Informação “Renato Archer”, Thiago Franco de Moraes, Paulo Henrique Junqueira Amorin e Jorge Vicente Lopes pela atenção constante.

À minha namorada Karoline por ter transformado a minha vida e me dado novos sonhos. Por ser minha parceira e trilhar comigo o mesmo caminho.

Aos meus pais Ana e Geovane, por constituírem o alicerce dos meus princípios. Por serem minha claridade quando sentia a vida escurecer. Por me fazerem dormir tranquilo quando minha mente duvidava. Pela constante sensação de segurança. Por me ajudar a superar meus medos reais e infundados. Por toda a vida que me povoa.

Ao meu irmão e maior amigo Luiz Fernando, por proporcionar os momentos mais felizes de que tenho lembrança. Quando penso em felicidade, minha mente viaja no tempo. Nossa infância é hoje um lugar na minha memória. Um lugar que habito quando fecho os olhos. Um lugar que me faz sentir alegria por ter nascido. O melhor lugar do mundo. Em especial à você meu irmão, muito obrigado.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo verificar o uso da reconstrução tridimensional (3D) em carcinoma de células escamosas de cavidade oral (CCECO) para aferir o volume e o maior diâmetro do tumor, tendo como padrão ouro os achados da peça cirúrgica. Vinte e oito pacientes com CCECO de estágio III ou IV, submetidos à ressecção cirúrgica do tumor no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, tiveram seus tumores avaliados por meio de imagem bidimensional (2D) proveniente da tomografia computadorizada (TC) de pescoço, reconstrução 3D com o software InVesalius e avaliação anatomopatológica (AP) da peça cirúrgica. O volume do tumor estimado nas avaliações 2D por TC de pescoço foi obtido através da fórmula elipsoide. O mesmo método foi empregado para estimar o volume tumoral real, isto é, aplicando a fórmula elipsoide nas dimensões tumorais obtidas no exame AP. A reconstrução 3D teve como base a segmentação dos arquivos digitalizados em *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)* com o software InVesalius. A reconstrução 3D do tumor permitiu avaliar a morfologia do tumor, sua localização, posição e extensão. Os três métodos, isto é, “TC de pescoço”, “InVesalius” e “avaliação AP”, foram similares para identificar o volume do tumor: TC de pescoço *versus* avaliação AP (medianas: 2,53 cm³ *versus* 4,71 cm³; $P= 1,000$). O mesmo se deu quando da comparação entre InVesalius e AP (medianas: 4,32 cm³ *versus* 6,11 cm³; $P= 0,345$). Quando avaliada a dimensão tumoral em seu maior eixo comparando os três métodos, também não foi encontrada diferença estatística (medianas: 3,10 cm *versus* 3,20 cm *versus* 3,00 cm; $P= 0,599$). Ao se realizar, contudo, o teste estatístico “Coeficiente de Correlação Intraclass” (CCI), foi observada forte correlação entre as maiores dimensões do tumor obtidas pelo 3D do software InVesalius e a avaliação AP do tumor (CCI: 0,854; IC 95%: 0,641 – 0,941), enquanto que uma correlação moderada (CCI: 0,451; IC 95%: 0,352 – 0,777) foi observada entre as dimensões obtidas por TC do pescoço e avaliação AP do tumor. Os resultados deste estudo indicam, pela primeira vez, que a reconstrução 3D provida pelo software InVesalius foi eficaz para avaliar a localização do CCECO bem como a sua dimensão, sugerindo que possa ser utilizada na rotina para orientar o cirurgião oncológico na ressecção do tumor com margens adequadas de segurança. Entretanto, estamos cientes de que estes resultados necessitam confirmação por estudos complementares.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas, processamento de imagem assistida por computador, software.

ABSTRACT

The aim of the present study was to verify the use of three-dimensional (3D) reconstruction in oral squamous cell carcinoma (OSCC) to measure the volume and the largest diameter of the tumor, with the gold standard being the findings of the surgical specimen. Twenty-eight patients with OSCC in stage III or IV who underwent surgical resection of the tumor at the Clinics Hospital of the State University of Campinas, had their tumors evaluated by means of two-dimensional (2D) imaging computed tomography (CT), 3D reconstruction of the tumor using the InVesalius software and anatomopathological evaluation (AP) of the surgical specimen. Tumor volume was estimated in 2D evaluations by computed tomography (CT) of the neck applying the ellipsoid formula in the three axis. The same method was used to estimate the real tumor volume from AP examination. The 3D reconstruction was based on the segmentation of the scanned files in Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) with InVesalius software. The 3D reconstruction of the tumor allowed to evaluate the morphology of the tumor, its location, position and extension. The three methods, "neck CT", "InVesalius" and "AP assessment", were similar to identify tumor volume: neck CT *versus* AP assessment (medians: 2,53 cm³ versus median 4,71 cm³; $P= 1,000$). The same happened when comparing InVesalius and AP (medians: 4,32 cm³ *versus* 6,11 cm³; $P= 0,345$). When the tumor dimension was evaluated at its largest extent comparing the three methods, again, no statistical difference was found (medians: 3,10 cm *versus* 3,20 cm *versus* 3,00 cm; $P= 0.599$). However, the statistical test known as "Intraclass Correlation Coefficient" (ICC) showed a strong correlation between the largest tumor dimensions obtained by the InVesalius 3D reconstruction and the AP evaluation of the tumor (ICC: 0.854; 95% CI: 0,641 – 0,941), whereas only a moderate correlation (ICC: 0.451; 95% CI: 0,352 – 0,777) was observed between the dimensions obtained by CT of the neck and AP evaluation of the tumor. The results of this study indicate for the first time that the 3D reconstruction provided by InVesalius software was effective in evaluating the location of OSCC as well as its size, suggesting that it can be used routinely to guide the cancer surgeon in the resection of the tumor with appropriate surgical margin. However, we are aware that these results require confirmation by complementary studies.

Key words: Squamous cell carcinoma, image processing, computer assisted, software.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Evidencia dos efeitos do contraste intravenoso na identificação de carcinoma de células escamosas de cavidade oral em parede lateral de língua.....	31
Figura 2	Segmentação manual realizada por meio do conhecimento prévio dos níveis de cinza do carcinoma de células escamosas de cavidade oral proporcionado pelo contraste intravenoso.....	33
Figura 3	Interface do software InVesalius. Observa-se o conjunto de fatias nos eixos axial, sagital e coronal em modo de visualização multiplanar.....	34
Figura 4	Exemplo do aferimento da maior dimensão em um tumor de trígono retromolar (TRM)	36
Figura 5	Exemplo de dimensão linear obtida através do exame bidimensional da tomografia computadorizada de pescoço.....	37
Figura 6	Correlação entre as maiores dimensões do tumor medidas por meio da análise bidimensional provida pela tomografia computadorizada do pescoço e anatomopatológico da peça cirúrgica.....	45
Figura 7	Tomografia computadorizada de pescoço em corte axial evidenciando presença tumor em lábio inferior.....	52
Figura 8	Segmentação manual de neoplasia de lábio inferior em corte axial de tomografia computadorizada de pescoço.....	53
Figura 9	Reconstrução tridimensional do tumor obtida por segmentação manual associada à reconstrução 3D do esqueleto por segmentação automática.....	54

Figura 10	Aplicação de filtro para evidenciação do esqueleto na cor dourada.....	55
Figura 11	Aplicação de filtro para evidenciação de tecidos mole.....	56
Figura 12	Ampliação da região acometida por neoplasia de lábio.....	57
Figura 13	Função “régua” do InVesalius determinando a extensão do tumor em seu maior eixo.....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequências das distribuições dos 28 pacientes com carcinoma de células escamosas de cavidade oral por aspectos clínicos e do tumor.....	42
Tabela 2	Comparação volumétrica e de maior dimensão do carcinoma de células escamosas de cavidade oral por meio da tomografia computadorizada, software InVesalius e anatomopatológico.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AP	Anatomopatológico
ATM	Articulação temporomandibular
2D	Bidimensional
CCE	Carcinoma de células escamosas
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CI	Contraste intravenoso
Cm	Centímetro
CO	Cavidade oral
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
Mm	Milímetro
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
RP	Radiografia panorâmica
RT	Radioterapia
TC	Tomografia computadorizada
3D	Tridimensional

SUMÁRIO

	Página
INTRODUÇÃO.....	16
OBJETIVOS.....	24
PACIENTES E MÉTODOS.....	24
1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PACIENTES.....	24
2. ASPECTOS CLÍNICOS DOS PACIENTES.....	25
3. ASPECTOS HISTOLÓGICOS E ESTÁGIO DO TUMOR.....	25
4. AQUISIÇÃO E ANÁLISE DAS IMAGENS.....	26
5. SEGMENTAÇÃO DOS TUMORES.....	29
6. REGRAS PARA SEGMENTAÇÃO.....	32
7. ASPECTOS ÉTICOS.....	35
8. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
RESULTADOS.....	36
1. ASPECTOS CLÍNICOS DOS PACIENTES.....	36
2. DIMENSÕES DO TUMOR AVALIADAS PELOS TRÊS MÉTODOS.....	38
DISCUSSÃO.....	50
CONCLUSÕES.....	54
REFERÊNCIAS.....	65
ANEXOS.....	60

INTRODUÇÃO

1. Considerações gerais

O carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeça e pescoço (CP) representa um grave problema de saúde pública, sendo o sexto tipo de câncer mais comum no planeta, havendo entre 630 a 645 mil novos casos identificados a cada ano (MENDENHALL *et al.*, 2011; Vigneswaran & Williams, 2014). Além disso, são registradas aproximadamente 350.000 mortes ao ano decorrentes desta condição (KAMANGAR *et al.*, 2006; JEMAL *et al.*, 2007; RAGIN *et al.*, 2007, Vigneswaran & Williams, 2014).

O CCE é a neoplasia maligna de maior prevalência na cavidade oral (CO), compreendendo mais de 90% dos tumores que acometem esta região. Possuem elevado índice de morbidade e mortalidade, considerando que na maioria dos casos, o diagnóstico se dá tardiamente (PEREIRA *et al.*, 2001; CAMPANA & GOIATO, 2013; VIGNESWARAN & WILLIAMS, 2014).

Segundo os dados de estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA), foram diagnosticados 11.280 novos casos de CCECO no Brasil, no ano de 2014), o que faz deste tumor o quinto tipo mais frequente em indivíduos do sexo masculino (INCA, 2015).

O diagnóstico definitivo do CCECO é dado por avaliação histológica de fragmentos do tumor obtido por biópsia cirúrgica (PEREIRA *et al.*, 2001; CAMPANA & GOIATO, 2013).

As terapêuticas utilizadas para portadores de CCECO são a ressecção cirúrgica do tumor e suas extensões, a radioterapia (RT) e a quimioterapia (QT). A QT com cis-dichlorodiammineplatinum (II), a cisplatina (CDDP), é em geral utilizada concomitantemente à RT. É administrada para reduzir as dimensões do tumor para posterior ressecção cirúrgica (tratamento neoadjuvante), após a ressecção cirúrgica do tumor em indivíduos com alto risco de recidiva (tratamento adjuvante) e para o controle do tumor em pacientes com doença metastática ou recidiva do tumor sem possibilidade de reabordagem cirúrgica (tratamento paliativo). (MEIJER *et al.*, 2010; MENDENHALL *et al.*, 2011).

Sabe-se que apesar dos avanços terapêuticos das últimas décadas, não foi registrado aumento substancial na sobrevida média dos pacientes portadores de CCECP, sendo que aproximadamente 64% deles sobrevivem por até cinco anos

(MENDENHALL *et al.*, 2011). Cerca de 50% dos portadores de CCECO sobrevivem por até cinco anos (TAGHAVI *et al.*, 2015).

O longo tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento, tumores volumosos, infiltração de linfonodos cervicais, maxila ou mandíbula, metástases distantes, bem como excisão cirúrgica com margens comprometidas ou escassas, conferem prognóstico desfavorável para portadores do tumor devido a recidivas (MONTORO *et al.*, 2008; HOFFMANOVÁ *et al.*, 2010; ELEY *et al.*, 2013; JIMI *et al.*, 2013; TSAI *et al.*, 2017). Em revisão de literatura comparando o resultado do tratamento de 147 pacientes entre os anos de 1994 e 2004, a taxa de sobrevivência dos pacientes foi significativamente menor nos casos em que houve ressecção incompleta do tumor (83%) (HOFFMANOVÁ *et al.*, 2010).

Assim, a avaliação da real extensão do tumor é imprescindível, pois recidivas podem ser evitadas, sempre que possível, com ressecções cirúrgicas mais amplas.

2. Avaliação convencional da extensão do tumor

A extensão loco-regional do tumor é avaliada por exame clínico, imagem bidimensional (2D) do pescoço, a tomografia computadorizada (TC) de pescoço, e a radiografia do tórax, conforme critérios estabelecidos pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (EDGE *et al.*, 2010). Metástases distantes são também identificadas, quando necessário, por imagens 2D da TC de tórax e da TC de abdome.

A identificação do estágio do tumor é fundamental para a escolha da modalidade terapêutica mais adequada a ser indicada a cada paciente (EDGE *et al.*, 2010; GALLAMINI *et al.*, 2014), visando a cura ou o aumento de sobrevida com mínimas sequelas funcionais. De forma geral, pacientes com CCECO pequenos ou moderados, restritos à cavidade oral, são em geral, tratados com ressecção cirúrgica do tumor, seguida ou não de esvaziamento de linfonodos cervicais; pacientes com CCECO com metástases cervicais são submetidos à ressecção cirúrgica do tumor e esvaziamento cervical e RT e QT a seguir; já aqueles com tumores de grande volume ou tumores irresssecáveis recebem RT e QT como tratamento neoadjuvante ou paliativo. Entretanto, apesar deste tratamento multimodal agressivo, 40 a 60% dos pacientes terão recidivas (MACHIELS *et al.*, 2014).

A infiltração óssea tumoral, a presença de metástase cervical e o comprometimento da margem cirúrgica são os principais fatores de prognóstico desfavorável para portadores do CCECO (MONTORO *et al.*, 2008; JIMI *et al.*, 2013). Assim, a identificação da extensão do tumor é também fundamental para determinar o

prognóstico a ser considerado para cada paciente com CCECO, uma vez que, na medida em que a dimensão (T) do tumor primário não tratado se eleva, o comprometimento linfonodal (N) ou as metástases à distância (M) tornam-se mais frequentes (GREENE *et al.*, 2002).

Já é bem conhecido o fato de que há maior propensão para a invasão óssea quando o tumor encontra-se no periodonto (VIDIRI *et al.*, 2010; JAMDADE & JOHN, 2014). Também já é bem conhecido que a invasão mandibular é um importante critério a ser considerado em pacientes com CCECO, pois impõe modificações cirúrgicas para a ressecção completa do tumor. Entretanto, ainda não é possível determinar de antemão em todos os casos, a partir de imagens planas 2D dos órgãos analisados, como a TC e a ressonância magnética (RM) do pescoço, se a invasão óssea está ou não presente (JIMI *et al.*, 2011). Embora a TC tenha se mostrado um meio preciso no auxílio à determinação de invasão óssea do CCECO, não se trata de um método infalível.

A TC vem se demonstrando um método falho em termos de acurácia, sendo preciso investigar novos avanços tecnológicos visando elevar a precisão na detecção de invasão óssea nesta região (ARYA *et al.*, 2013). Os resultados obtidos por Arya *et al.* (2013) vão de encontro com os obtidos por Mucke *et al.* (2011), que chama atenção ao fato de que no estudo por eles realizado, houve taxas elevadas de invasão óssea não detectadas em pacientes portadores de CCECO próximos da mandíbula.

Em um estudo visando determinar os benefícios da obtenção do volume das lesões via imagem de RM em período pré-tratamento, constatou-se que o volume dos tumores CCECO se mostrou um meio mais eficiente de se prever os resultados do tratamento, quando comparado ao método TNM convencional (ELEY *et al.*, 2013).

Outro fato já também bem conhecido é o de que a margem de tecido normal a ser removida junto com o tumor, a margem de segurança, deve ter no mínimo um centímetro (MEIJER *et al.*, 2010). A TC do pescoço com administração de contraste intravenoso (CI) oferece uma avaliação inicial do envolvimento de tecidos moles e ossos pela neoplasia (CAMPANA & GOIATO, 2013), orientando o cirurgião durante a ressecção do tumor. Para assegurar uma maior precisão em relação às margens cirúrgicas, um procedimento denominado biópsia de congelamento passou a ser adotado no intra-operatório. Basicamente, a orientação anatômica da posição e extensão do tumor é compartilhada entre cirurgiões e patologistas orais experientes utilizando imagens e referências providas por lâminas histológicas (MIYAWAKI *et al.*, 2015) de fragmentos de tumor e tecido normal obtidos durante a cirurgia. Entretanto, em casos

mais avançados da doença, nem sempre é possível aplicar esta técnica ao redor de toda peça cirúrgica, devido a sua grande extensão. A adequada extensão da neoplasia em tecido ósseo geralmente permanece indetectável em imagens planas estáticas, o que pode levar à uma excisão inadequada (JANDADE & JOHN, 2014). E assim, a utilização de método de imagens que complemente o estagiamento do CCECO parece necessário para orientar o cirurgião na remoção do tumor com margem adequada de segurança.

3. Avaliação da extensão do tumor por outros métodos 3D

Evidências demonstram que a reconstrução 3D das estruturas anatômicas pode elevar a taxa de sucesso no tratamento das mais diversas condições, tais como facilitar o acesso a estruturas profundas como a articulação temporomandibular, e na elaboração de planos de tratamento cirúrgicos através do processo de segmentação das estruturas mais diversas (COSTA *et al.*, 2008; IBRAGIMOV *et al.*, 2015). Atualmente, a utilização de softwares avançados de computadores permite transformar os dados das imagens 2D em 3D, o que possibilita reconstruir os componentes anatômicos, determinar anormalidades ósseas ou de tecidos moles que, pela limitação das imagens bidimensionais, poderiam passar despercebidas (COSTA, 2008). Em especial, a invasão óssea por carcinoma, cuja correta extensão geralmente permanece indetectável em imagens estáticas, fator que pode levar à excisão inadequada da doença (JAMDADE & JOHN, 2014).

A TC, a RM e a TC de feixe cônico (TCFC) são atualmente utilizadas no planejamento pré-operatório de cirurgias complexas, bem como auxiliam no diagnóstico de lesões tumorais em região de cabeça e pescoço. As reconstruções 3D, obtidas a partir das imagens geradas por essas técnicas, propiciam um privilegiado acesso a determinadas regiões de interesse, evidenciando detalhes que não poderiam ser vistos em filmes radiográficos comuns (PIMENTEL, 2011).

HAKIM *et al.* (2014) avaliaram a invasão tumoral da mandíbula por CCECO via TCFC e concluíram que, particularmente, esta técnica é bastante importante para a identificação de invasão óssea. Ainda, a invasão óssea por CCECO nesse estudo representou aspecto de prognóstico desfavorável para portadores do tumor, exceto quando o tumor pôde ser removido com devida margem de segurança oncológica. Entretanto, em casos mais avançados da doença, nem sempre é possível aplicar esta técnica ao redor de toda peça cirúrgica, devido a sua grande extensão. Deve-se considerar ainda que a TCFC não está à disposição em todos os serviços de saúde, ou ainda, seus custos inviabilizam o uso rotineiro dessa técnica.

Em outras palavras, o uso da TCFC traz custos adicionais ao tratamento, custos estes que não são arcados pelos sistemas públicos de saúde. É crescente o número de processos impetrados contra o estado por pacientes que não conseguem obter o custeio do seu tratamento, incluindo até mesmo medicamentos de atenção básica (MESSEDER *et al.*, 2005).

Com base neste conjunto de evidências que vieram à luz nas últimas décadas, parece evidente a necessidade de lançar mão de meios que complementem o processo de estagiamento do CCECO, a fim de se precisar com mais segurança, a real extensão do tumor e facilitar a atuação do cirurgião e do oncologista na opção de terapêutica que possibilite maior chance de sucesso para o paciente, sem adicionar o tratamento de novos custos.

É importante mencionar que a reconstrução 3D também tem sido apontada como um meio de se obter confirmação diagnóstica. Há registro de estudos envolvendo segmentação muscular em pacientes portadores de atrofia do músculo temporal. Após cirurgia, a segmentação muscular foi realizada e, conseqüentemente, a reconstrução 3D dos músculos foi obtida. O estudo observou que a reconstrução 3D se mostrou um método capaz de detectar uma considerável redução no volume do músculo temporal, constatando assim o diagnóstico de atrofia, indo de encontro com os resultados obtidos pelo exame de eletromiografia (YASUDA *et al.*, 2010).

Em estudo realizado visando determinar o valor diagnóstico da reconstrução 3D para acesso e avaliação da articulação temporomandibular (ATM), 42 pacientes com disfunção temporomandibular (DTM) foram selecionados. A conclusão do estudo, após segmentação manual das ATMs, comparando-as com as do grupo controle, foi de que a reconstrução 3D contribuiu de maneira prática, segura e de fácil interpretação, mostrando-se um excelente método não invasivo de investigação (COSTA *et al.*, 2008).

Tem sido apontado também o uso da reconstrução 3D no auxílio à determinação do volume dos seios esfenoidais, tornando possível categorizar e aumentar a compreensão sobre esta estrutura anatômica, apontada como a região mais inacessível da face (OLIVEIRA *et al.*, 2016). Em estudo semelhante, a reconstrução 3D foi utilizada e apontada como um método capaz de elevar a compreensão, permitindo uma nova maneira de classificar má formações de palato e lábios leporinos (BARBOSA *et al.*, 2016).

A segmentação individualizada das estruturas anatômicas tem sido sugerida como um método a ser utilizado especificamente em cada paciente, uma vez que este processo possibilita o planejamento via simulação virtual (HAKIM *et al.*, 2014).

Outra vantagem relatada na literatura médica abordando a importância da reconstrução 3D se dá para avaliar os efeitos e eventual influência da terapia pautada em corticosteroides para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico e seus efeitos em músculos da mastigação e na ATM. Através da reconstrução 3D, o volume muscular e articular pôde ser mensurado, permitindo avaliar a correlação entre a doença e a fisiologia da região citada (GOLIN *et al.*, 2017).

No que diz respeito propriamente às neoplasias, o papel da reconstrução 3D tem sido citado como um meio de se refinar a classificação de adenocarcinoma pulmonar, se mostrando um método capaz de adicionar detalhes espaciais e estruturais como advento da combinação de novas tecnologias (ONZATO *et al.*, 2012).

Em linhas similares de pesquisa, outros trabalhos apontam as vantagens da reconstrução 3D considerando que o processo de segmentação das estruturas pode auxiliar na compreensão de diversos problemas. Autores têm apontado que a quantificação da anatomia da língua auxilia no planejamento cirúrgico de neoplasias linguais, assim como na determinação das condutas pós-operatórias (IBRAGIMOV *et al.*, 2015).

A reconstrução 3D tem sido utilizada também no âmbito histológico, sendo utilizada para reconstruir estruturas relacionadas à mucosa oral visando trazer informações que possam melhorar o prognóstico através da elevação da precisão cirúrgica em casos de carcinoma de células escamosas micro invasivo de língua. (AMIT-BYATNAL *et al.*, 2015).

Ainda abordando a reconstrução 3D em âmbito histológico, estudos apontam que embora ainda haja uma escassez de informações sobre o mecanismo de disseminação do CCE de língua que leva à linfonodos regionais e a distância, a reconstrução de imagens 3D tem provado a viabilidade do isolamento volumétrico da arquitetura do CCE língua segmentado a partir do estroma circundante com alta resolução espacial (KUDO *et al.*, 2013).

Em neoplasia de mama, a reconstrução 3D pode contribuir para exibir características tumorais na mama, além de definir a margem e o ambiente no qual o tumor se faz presente. Esta informação auxilia os cirurgiões a executar procedimentos de excisão mais precisos (ZHANG *et al.*, 2013).

Estudos apontam também para a heterogeneidade espacial de metástases maiores, sugerindo a importância da reconstrução 3D para compreender o crescimento e desenvolvimento de metástases de neoplasia de cólon, particularmente em fígado (GREIFFINI *et al.*, 1997).

Em oncologia, o volume das estruturas tem sido usado para correlacionar dados radiológicos e clínicos. Estudos mostram que a volumetria radiológica e a avaliação clínica encontraram taxas de resposta comparáveis após quimioterapia. Tem sido apontado que em pacientes com boa resposta após o tratamento local, a dimensão volumétrica provida pela TC pode auxiliar a distinguir entre remissão parcial e completa. Desta maneira, a volumetria radiológica do tumor fornece informações precisas e diferenciadas sobre a resposta do tumor e tem sido sugerido a sua utilização como uma ferramenta adicional no monitoramento do tratamento após quimioterapia local (RHODE *et al.*, 2007).

Como se observa, são muitos os estudos correlacionando a reconstrução 3D das estruturas anatômicas e sítios patológicos com um potencial aumento na qualidade de vida dos pacientes acometidos pelas mais diversas doenças.

Considerando que nos últimos dois anos, o Brasil submergiu em uma crise política e econômica que tem afetado diretamente os investimentos nas áreas de saúde e de pesquisa em saúde (RODRIGUES & MOREL, 2016), a aplicação de softwares livres para planejamento e análise das estruturas anatômicas emerge como um modelo de desenvolvimento real, capaz de oferecer suporte para os processos de produção, armazenamento, processamento e transmissão de informações. Tais modelos representam um meio eficaz para simulação, podendo melhorar o desempenho operacional da equipe de saúde (VALERI *et al.*, 2014).

3.1 Avaliação da extensão do tumor por outros métodos 3D

O InVesalius é um software de fácil aquisição via internet e é utilizado para gerar reconstruções virtuais tridimensionais de estruturas do corpo humano com base em imagens 2D adquiridas por TC ou RM. Possui um banco de dados onde é possível procurar os exames (o diretório padrão, servidor *DICOM*, *PACS* ou *CD*) de maneira similar a uma estação de trabalho proprietária (VALERI *et al.*, 2014).

Com o propósito de avaliar o uso de softwares de domínio público para processar imagens médicas, Valeri *et al.* (2014) selecionaram 23 softwares para a plataforma Windows e 20 para a plataforma Mac OS X. Os programas selecionados

cumpriam requisitos básicos como a disponibilidade gratuita, presença de interface gráfica do usuário, fácil instalação e recursos avançados para além do monitor. Capacidade de importação e exportação de dados, visualizador 2D e 3D, plataforma de apoio e uso de cada programa selecionado foram avaliados em uma escala que varia de 1 a 10 pontos. Segundo o resultado obtido por estes autores, o software InVesalius na versão 3.0.0 beta 2, atingiu score total de 8.0, onde foram avaliados quesitos como facilidade de manuseio, simplicidade de ferramentas, velocidade de conversão de imagens e aplicabilidade nos mais diversos sistemas operacionais. Este *score* concedeu ao InVesalius uma posição de destaque na avaliação de imagens médicas.

Nós identificamos, recentemente, a importância da reconstrução 3D usando o InVesalius para avaliar o volume e a infiltração de um carcinoma odontogênico de células fantasmas atendido em nosso serviço. Na ocasião em questão, uma paciente de 45 anos se apresentou com problemas de cicatrização após extração dentária. A TC evidenciou uma massa expansiva em topografia de palato e seio maxilar, causando erosão óssea na região de palato duro e alvéolos dentais, além de diversos pontos do seio maxilar ao lado direito. A doença foi classificada como T3N0M0 segundo os critérios convencionais preconizados pelo AJCC e após biópsia para confirmação diagnóstica, o tratamento cirúrgico foi realizado.

Entretanto, a análise anatomopatológica que se deu após a cirurgia, evidenciou comprometimento de uma das margens laterais, fato que levou à necessidade de um novo procedimento cirúrgico. Este caso foi selecionado para estudo com o InVesalius e, após análise volumétrica da lesão, constatou-se que a reconstrução 3D do tumor teria sido de grande valia para evidenciar uma área mais abaulada, correspondente à margem lateral comprometida na primeira tentativa de tratamento. Desta maneira, a reconstrução 3D do tumor em nosso caso se mostrou um método de extrema utilidade, complementando os achados da TC de pescoço (GOMES *et al.*, 2017).

O InVesalius foi utilizado também em estudo visando compreender os aspectos da invasão óssea tumoral pela entidade patológica conhecida como ameloblastoma, um tumor que se origina dos remanescentes epiteliais do desenvolvimento dentário. Neste caso, a reconstrução 3D se mostrou um mecanismo útil no planejamento protético e reabilitador da paciente (SANNOMIYA *et al.*, 2008).

Até onde atinge o nosso conhecimento, não há outros estudos sobre o papel do InVesalius em tumores. Desta maneira, o objetivo deste trabalho foi verificar sua

acurácia no que diz respeito à volumetria e extensão no maior diâmetro dos tumores CCECO, responsáveis por 350.000 mortes por ano no mundo.

OBJETIVO

Verificar se a reconstrução tridimensional (3D) provida pelo software InVesalius em CCECO pode ser usada para aferir o volume e a extensão local do tumor, utilizando como padrão ouro a avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica.

PACIENTES E MÉTODOS

1. Pacientes

Foram selecionados para este estudo todos os 56 pacientes portadores de CCECO atendidos nos ambulatórios de Otorrinolaringologia e Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. O estudo se deu de forma retrospectiva (2010 - 2014) e prospectiva (2015 – 2016).

Dos 56 pacientes selecionados, apenas 28 obedeceram os critérios de inclusão e foram inseridos no estudo. Foram inseridos no estudo 28 pacientes portadores de CCECO em estágios III ou IV, com imagens de TC de pescoço armazenadas no sistema *Picture Archiving and Communication System* (PACS) e que foram submetidos à ressecção cirúrgica do tumor.

1.1. Critérios de inclusão de pacientes

Os critérios de inclusão dos pacientes neste estudo foram:

- 1) Paciente portador de CCECO.
- 2) CCECO em estágio III ou IV de acordo com critérios do AJCC.
- 3) TC de pescoço realizada de forma adequada no Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.
- 4) Paciente submetido à excisão cirúrgica como modalidade principal de tratamento.

1.2. Critérios de exclusão de pacientes

Os critérios de exclusão de pacientes neste estudo foram:

- 1) Paciente com extensa presença de fibrose na cavidade oral devido à tratamentos anteriores envolvendo RT. Este critério de exclusão se deu devido à dificuldade em discernir na TC a diferença entre tumor e tecido fibrosado, mesmo quando do uso do contraste intravenoso (CI).
- 2) Paciente com CCECO de estágios I ou II.
- 3) Paciente com cujas imagens de TC apresentaram artefatos de imagens decorrentes da reflexão do raio-X por restaurações metálicas.
- 4) Paciente com condição clínica, estágio ou localização do tumor que inviabilizavam o procedimento cirúrgico.
- 5) Paciente que se recusou a participar do estudo proposto.

1.3. Aspectos clínicos de pacientes

Foram considerados os aspectos clínicos de pacientes (**Anexo 1**), obtidos por interrogatório específico ou prontuário médico, a saber:

- 1) Identificação do paciente: nome, data de nascimento, endereço e telefone para contato.
- 2) Características pessoais: sexo, cor da pele, tabagismo e etilismo, histórico de neoplasias anteriores.
- 3) Resultado da biópsia com confirmação de CCECO.
- 4) Achados da TC do pescoço.
- 5) Achados do InVesalius.
- 6) Achados macroscópicos da peça cirúrgica.
- 7) Características do tumor: Localização, grau de diferenciação e estágios clínico e patológico do tumor.
- 8) Achados microscópicos da peça cirúrgica, incluindo a extensão e o grau de diferenciação do tumor.

2. Métodos

2.1. Aspectos histológicos e estágio do tumor

O exame físico de pacientes foi realizado por profissionais do ambulatório de Otorrinolaringologia sob a coordenação do professor Dr. Carlos Takahiro Chone, onde se constatou, através da palpação das estruturas neoplásicas e visualização das mesmas, o comprometimento linfonodal e a extensão aproximada da lesão.

O diagnóstico do CCECO foi estabelecido por profissionais da equipe da professora Dra. Albina Messias de Milani Almeida Altemani, do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, em cortes histológicos de fragmentos do tumor obtidos por biópsia, incluídos em parafina e corados em hematoxilina e eosina. O tumor foi classificado de acordo com o grau de diferenciação em bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado ou indiferenciado (MORI *et al.*, 1998).

O estágio clínico do tumor foi estabelecido por meio dos achados do exame físico, da TC do pescoço, da radiografia do tórax e, quando necessário, da TC do tórax e da TC do abdome, de acordo com critérios estabelecidos pelo AJCC. A TC de pescoço foi avaliada pela equipe de profissionais do professor Dr. João Maurício Altemani do Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ressecção do tumor foi realizada pela equipe do professor Dr. Carlos Takahiro Chone e a peça cirúrgica foi analisada individualmente pela equipe da Profa. Dra. Albina Messias de Milani Almeida Altemani. Os achados macroscópicos considerados no estudo incluem a maior extensão e espessura da lesão, a classificação da doença em vegetante ou ulcero-infiltrativo, a extensão das margens cirúrgicas (anterior, posterior, medial, lateral, superior, inferior, profunda e superficial) e as áreas adjacentes as quais o tumor compromete, conforme pode ser visto na ficha de avaliação da lesão (**Anexo 2**). Os achados microscópicos da peça incluem a confirmação do diagnóstico realizado anteriormente através da biópsia, o grau de diferenciação celular do tumor e a eventual existência de margem comprometida ou exígua, bem como o acometimento de linfonodos cervicais quando pertinente. O estágio patológico do tumor foi estabelecido frente aos achados do exame histológico da peça cirúrgica e foi considerado o padrão ouro do estudo.

2.2. Reconstrução 3D pelo software InVesalius

2.2.1. Aquisição das imagens

As imagens foram obtidas em aparelho de TC *Aquillion* 64 canais, da *Toshiba Medical Systems Corporation*, com sistema de varredura *multislice* (TSX-302A). O tempo total de aquisição de todas as imagens de cada exame (tempo de mesa) foi aproximadamente 3 minutos.

Após aquisição, as imagens no formato *DICOM* foram avaliadas revisadas pelo Dr. João Maurício Carrasco Altemani, do Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas

da Universidade Estadual de Campinas, para confirmar a extensão do tumor em imagens planas 2D.

Em situações onde o CI não pôde ser captado adequadamente, não foi possível mensurar com precisão a real extensão de todos os 28 tumores com base apenas nas imagens fornecidas pela TC, motivo que nos levou a trabalhar com uma amostra reduzida em algumas das análises.

2.2.2. Análise das imagens e reconstrução 3D

O processamento das imagens, visualização e aferição do volume foram realizadas num microcomputador *ASUS*, em ambiente Windows 8® (Microsoft Corp., EUA), com processador Celeron, placa de vídeo *on-board*, monitor de 15 polegadas e 32 bits.

O espaçamento entre cada corte da TC foi padronizado em 3 milímetros (mm) devido à limitações no quesito “capacidade armazenamento de dados” do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Este fato pode ser explicado pelo elevado contingente de pacientes atendidos em nosso serviço.

A TC foi realizada com auxílio de CI para melhor evidenciação da neoplasia nas imagens planas (**Figura 1**), facilitando a determinação do estágio e a segmentação da lesão pelo software.

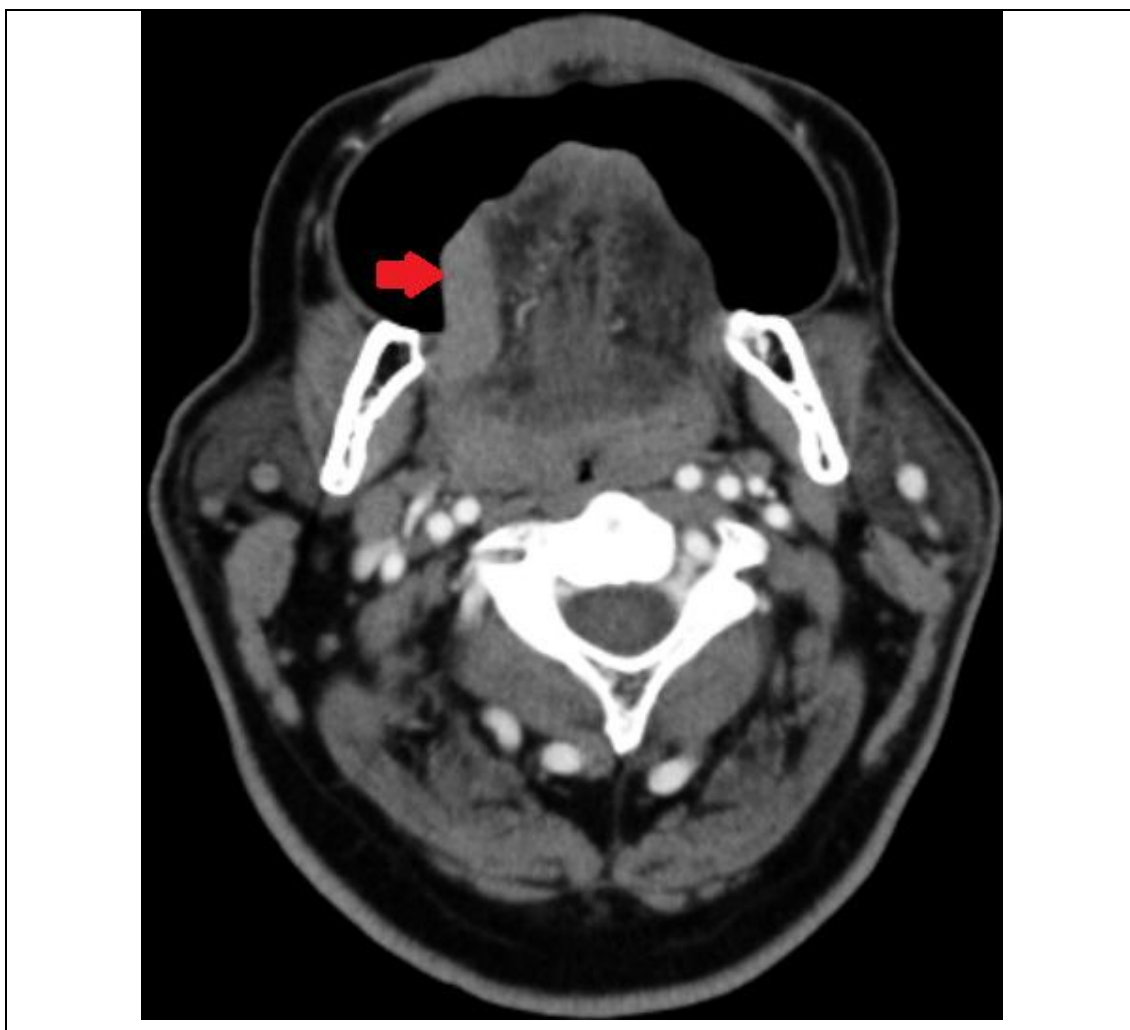


Figura 1. Evidencia dos efeitos do contraste intravenoso (seta vermelha) na identificação de carcinoma de células escamosas de cavidade oral em parede lateral de língua, lado direito.

2.2.3. Segmentação dos tumores

O processo de segmentação se deu através das observações de três observadores, não tendo sido observadas discordâncias significativas entre eles.

Na segmentação das imagens utilizou-se o software InVesalius® versão 3.0 (CTI, Campinas, Brasil), disponibilizado gratuitamente no site <http://www.cti.gov.br/invesalius>. A segmentação foi um parâmetro importante para a geração da reconstrução 3D, pois representa a separação da estrutura que desejamos avaliar, isto é, o CCECO, das demais estruturas adjacentes, permitindo ênfase à detalhes da topografia do tumor.

Para isso, foi necessário selecionar um limiar para separar as estruturas de interesse das estruturas em seu entorno. Esta ferramenta se fundamenta na definição de um intervalo de níveis de cinza que expresse apenas os pixels correspondentes ao tumor. Quando este intervalo é inadequadamente determinado, as estruturas as quais se deseja analisar podem sofrer um afinamento ou um espessamento, ou até mesmo suprimidas do processo de reconstrução, levando à possíveis erros de interpretação. No caso desta pesquisa, a definição do *threshold* do tumor foi feita de maneira empírica, uma vez que, devido à utilização do CI, estabeleceu-se um conhecimento prévio dos níveis de cinza do CCECO. Desta forma, a segmentação foi realizada não obedecendo a padrões de limiares pré estabelecidos, mas realizada manualmente (**Figura 2**) por observação dos limites do tumor em cada fatia da TC em que a doença se mostrou presente.

O InVesalius® foi desenvolvido para a reconstrução 3D de estruturas do corpo humano a partir de regiões segmentadas em séries, chamadas fatias. (**Figura 3**).

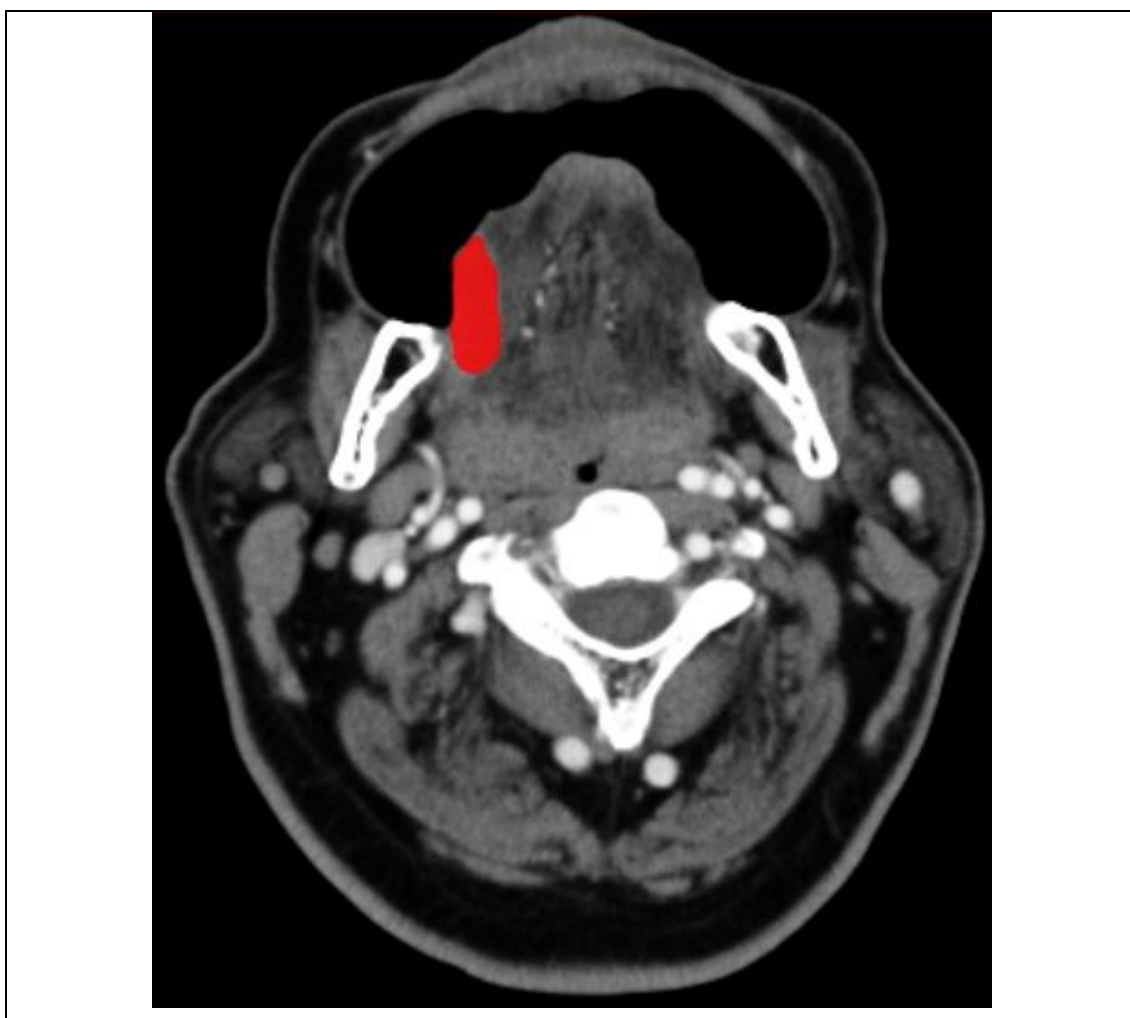


Figura 2. Evidenciação da segmentação manual realizada empiricamente por meio do conhecimento prévio dos níveis de cinza do carcinoma de células escamosas de cavidade oral proporcionado pelo contraste intravenoso.

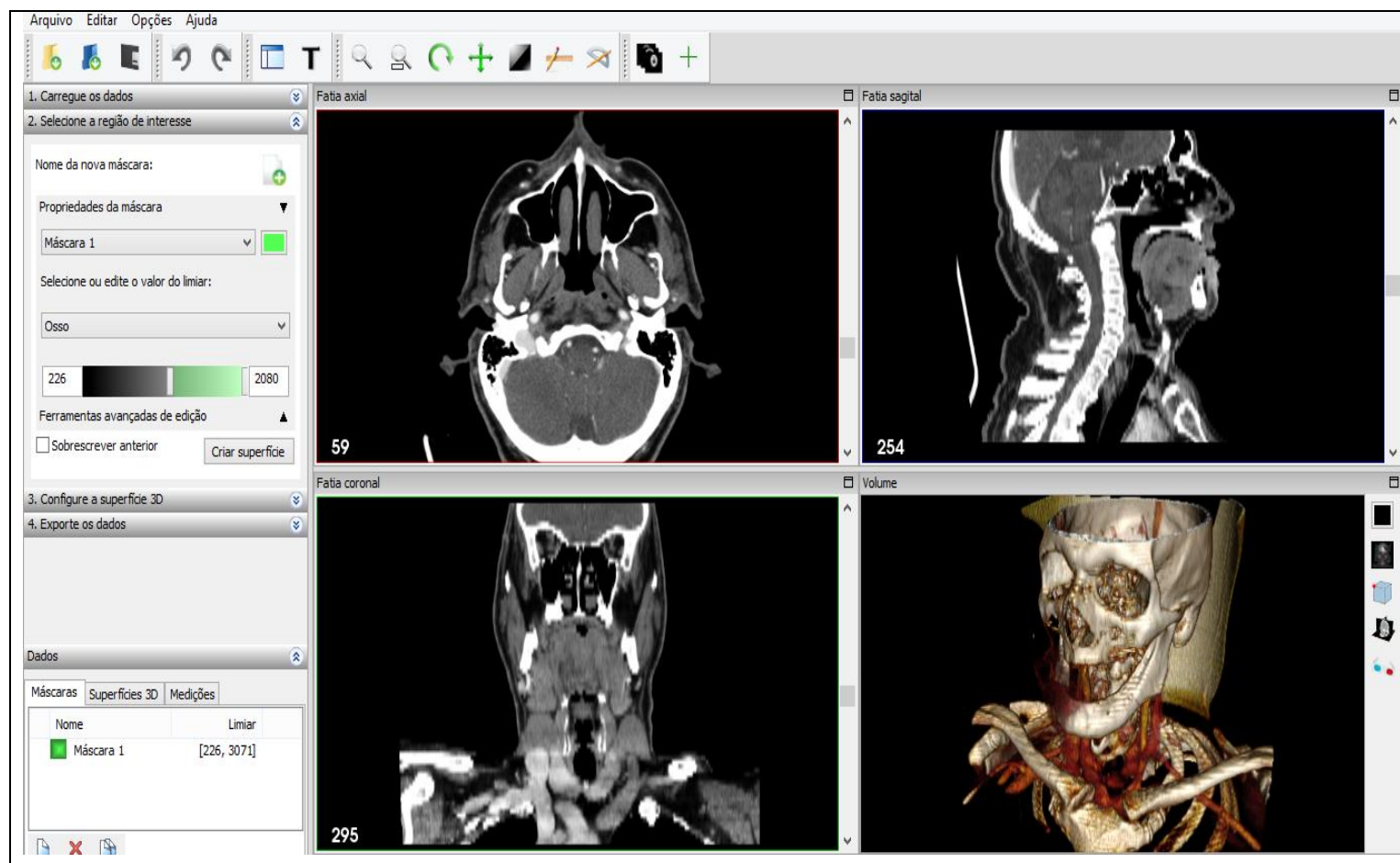


Figura 3. Interface do software InVesalius®. Observa-se o conjunto de fatias nos eixos axial, sagital e coronal em modo de visualização multiplanar. Após a determinação do limiar mínimo e máximo, a reconstrução da estrutura correspondente ao limiar pré-determinado pode ser visualizada em três dimensões.

O software InVesalius permite segmentação manual (delineando a estrutura anatômica escolhida em um dos três planos mostrados em sua tela inicial – axial, sagital e coronal) ou automática (através da determinação de limiares previamente estabelecidos). A segmentação automática, neste caso, foi utilizada para reconstruir as estruturas adjacentes ao tumor, ou seja, a estrutura óssea. Possui ainda a possibilidade de escolha de cor para cada estrutura em que se deseja analisar.

Regras para segmentação

Foi segmentado, sem conhecimento prévio dos resultados do exame histológico da peça cirúrgica, cada tumor individualmente com base na semelhança entre níveis de cinza em tecidos de mesma densidade. O processo de segmentação dos tumores e análise de suas topografias se deu sob a orientação do Professor. Dr. Andre Luiz Ferreira Costa da Universidade Cidade de São Paulo e pesquisador/colaborador do Laboratório de Neuroimagem do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Após a segmentação, a superfície 3D representativa da topografia da neoplasia foi gerada e o seu volume calculado automaticamente pelo software, tendo por base os limites da área segmentada nas fatias 2D.

A análise das reconstruções foram realizadas de maneira independente sem conhecimento prévio sobre o resultado do exame anatomopatológico. As análises foram realizadas duas vezes para 100% dos casos. Exemplos do aferimento da maior dimensão tumoral em trígono retromolar (TRM) nos métodos 3D e 2D estão representados nas **Figuras 4 e 5**.



Figura 4. Carcinoma de células escamosas de cavidade oral em região de trígono retromolar medindo 34,20 mm no eixo de maior dimensão com esqueleto em modo de transparência reduzida na reconstrução tridimensional.

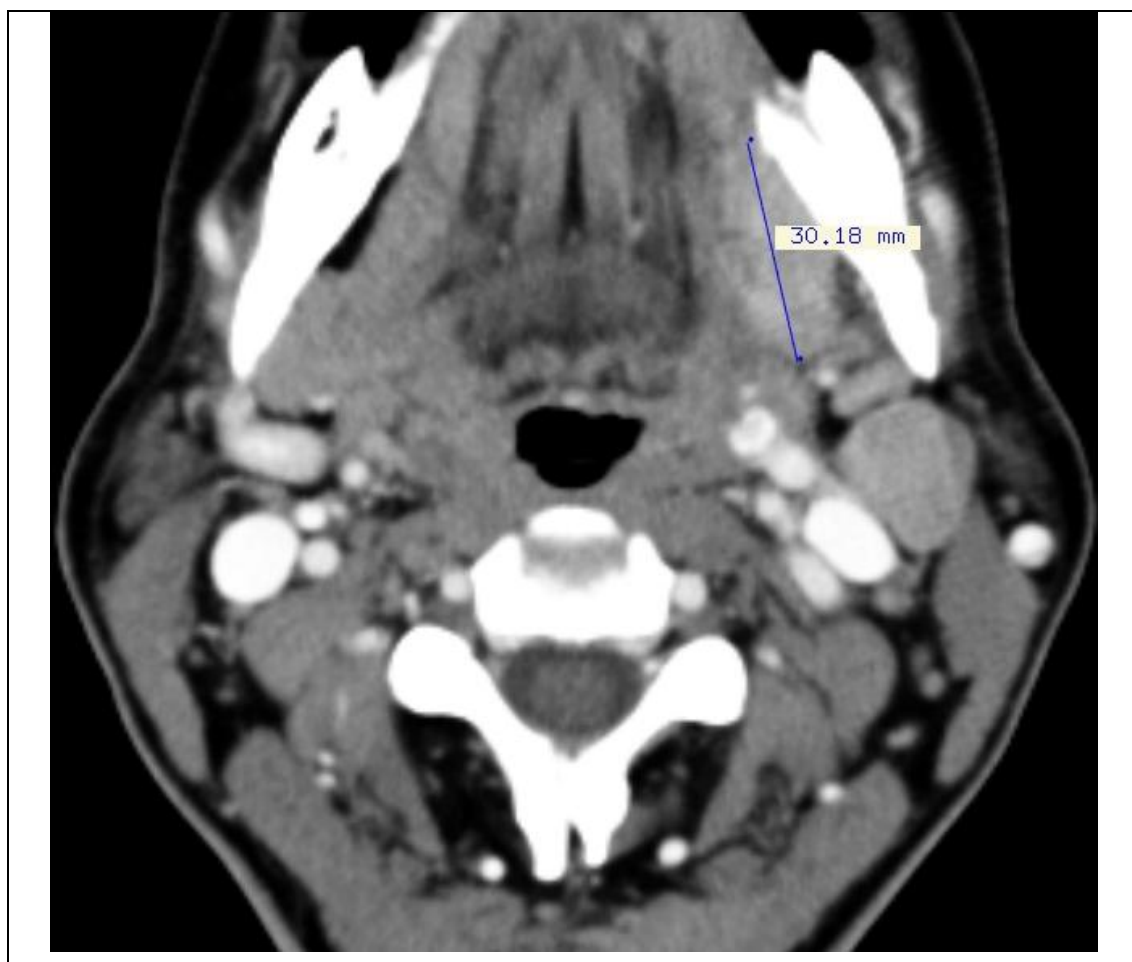


Figura 5. Carcinoma de células escamosas de cavidade oral em região de trígono retromolar medindo 30,18 mm no eixo de maior dimensão na análise bidimensional da tomografia computadorizada.

Após constatação das dimensões e volumes obtidos pelo processo de reconstrução 3D, os valores foram comparados com os apresentados no exame anatomopatológico.

O volume tumoral proveniente das imagens 2D obtidas pela TC de pescoço foi calculado com base na fórmula elipsoide: altura x comprimento x largura x $\pi/6$. Tal fórmula já foi utilizada para calcular com êxito o volume aproximado de carcinomas renais (CHOI *et al.*, 2015). O mesmo método foi empregado para estimar o volume com base nas dimensões da peça cirúrgica, providas pelo exame anatomopatológico.

3. Aspectos éticos

Os pacientes e/ou suas famílias foram informados quanto ao conteúdo e importância do estudo e convidados a participar do mesmo, com a possibilidade de desistir a qualquer momento, sem prejuízo à sua pessoa. Todos os pacientes ou seus responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido que incluía informações sobre a pesquisa e o telefone dos pesquisadores para eventual necessidade de contato (**Anexo 3**).

Foi recebida liberação prévia do CEP para incluir os pacientes da linha retrospectiva, considerando que boa parte deles já foi a óbito, ou se encontram incapacitados ou morando distante do hospital de clínicas onde o estudo foi realizado.

O estudo só teve início após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (**Anexo 4**).

4. Análise estatística

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas descritivas (média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo).

As comparações foram também realizadas utilizando o método ANOVA para dimensões repetidas com as variáveis respostas transformadas em postos e por meio do Coeficiente de Correlação Intraclassa (CCI), tendo como padrão ouro para a realização das comparações o volume e dimensão máxima dos tumores obtidos pelo exame anatomopatológico da peça cirúrgica.

Valores de *P* menores do que 0,05 foram considerados significativos. O índice de confiança considerado foi de 95%. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software *SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.4. SAS Institute, Cary, CN, USA.

RESULTADOS

1. Aspectos clínicos dos pacientes

As distribuições individualizadas dos 56 pacientes com CCECO candidatos ao estudo, de acordo com a situação final e as causas de exclusão, quando pertinente, estão apresentadas no **Anexo 5**.

Cinquenta e seis pacientes com CCECO foram candidatos ao estudo. Vinte e oito deles foram excluídos devido a: presença de prótese oral no momento em que TC foi realizada (n= 1), lesão irrissecável (n= 9), baixa captação de contraste (n= 3), presença de fibrose tecidual (n= 4), presença de artefatos imaginológicos (n= 2), abandono do tratamento (n= 3), opção por tratar com RT (n= 3), constatação de tipo histológico diferente após análise anatomopatológica (n= 1), transferência para outro serviço de saúde (n= 1), falta de condições clínicas (n= 1). Vinte e oito pacientes foram de fato incluídos no estudo.

As distribuições individualizadas dos 28 pacientes incluídos no estudo de acordo com os aspectos clínicos e biológicos do tumor estão apresentadas no **Anexo 6** e **Anexo 7**, respectivamente. Já as frequências das distribuições dos 28 pacientes com CCECO por aspectos clínicos e do tumor estão apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Frequências das distribuições dos 28 pacientes com carcinoma de células escamosas de cavidade oral por aspectos clínicos e do tumor.

Variável	Número (%)
Idade (anos)	
Média	61
Mediana	59
Sexo	
Masculino	22 (78,57%)
Feminino	6 (21,42%)
Cor da pele	
Branca	6 (21,42%)
Não branca	22 (78,57%)
Tabagismo	
Sim	27 (96,43%)
Não	1 (3,57%)
Etilismo	
Sim	27 (96,43%)
Não	1 (3,57%)
Localização do tumor	
Língua	11 (39,28%)
Assoalho de cavidade oral	7 (25%)
Trígono retromolar	4 (14,28%)
Lábio	5 (17,85%)
Palato duro	1 (3,57%)
Grau de diferenciação do tumor	
Bem diferenciado	3 (10,71 %)
Moderadamente diferenciado	23 (82,14 %)
Não consta	2 (7,14 %)
Estágio clínico*	
III	14 (50%)
IV	14 (50%)
Invasão ósseo-muscular	
Presente	22 (75,57%)
Ausente	6 (21,42%)
Estágio patológico**	
I	1 (3,57%)
II	1 (3,57%)
III	5 (17,85%)
IV	13 (46,42%)
Não avaliado***	8 (28,57%)

Margens cirúrgicas

Livres	7 (25%)
Comprometidas ou exíguas	21 (75%)

Estágio do tumor definido segundo normas do *American Joint Committee on Cancer*.

* estágio clínico baseado em imagens da tomografia computadorizada do pescoço e

** estágio patológico baseado em achados da avaliação histológica da peça cirúrgica.

*** alguns casos não foi possível a confirmação do estágio patológico pois não foi realizado esvaziamento cervical do pescoço.

Observamos que a maior parte da nossa casuística foi representada por indivíduos com idade média de 61 anos e mediana de 59 anos, do sexo masculino, etilistas, tabagistas, com cor de pele não branca (pardos) e com tumor localizado na língua.

A margem de segurança cirúrgica foi comprometida ou exígua em 75% da amostra estudada.

2. Dimensões do tumor avaliadas pelos três métodos

As distribuições individualizadas dos 28 pacientes incluídos no estudo de acordo com o volume e a maior dimensão do tumor, medidas por meio de imagens da TC do pescoço, do InVesalius e da análise histológica da peça cirúrgica, estão apresentadas no **Anexo 8** e **Anexo 9**, respectivamente.

No item “comparação volumétrica”, foram considerados 28 pacientes na análise entre o Invesalius e o exame anatomopatológico. Dezesesseis pacientes foram considerados concomitantemente por TC e o exame anatomopatológico, uma vez que nem todas as medidas foram possíveis de serem obtidas em todos os 28 pacientes incluídos no estudo.

No item “maior dimensão”, foram considerados 21 pacientes na análise entre o InVesalius e o exame anatomopatológico. Os mesmos 21 pacientes foram utilizados na análise entre TC e exame anatomopatológico.

As medidas e as comparações entre medidas de volume e maior dimensão do CCECO obtidas por exame anatomopatológico, tomografia computadorizada e InVesalius, utilizando o método ANOVA para dimensões repetidas com as variáveis respostas transformadas em postos, estão apresentadas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Medidas e comparações entre as medidas de volume e maior dimensão do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço medidas por meio do exame anatomopatológico, tomografia computadorizada e InVesalius

Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Volume TC	16	5,61	7,03	0,22	2,53	24,19
Volume InV	28	5,86	4,70	0,05	4,32	17,87
Volume AP	28	9,22	10,02	0,05	6,11	47,12
Maior dimensão TC	21	2,96	0,96	1,10	3,10	4,40
Maior dimensão InV	21	3,25	1,18	0,90	3,20	5,00
Maior dimensão AP	21	3,15	1,25	0,50	3,00	5,00

Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Volume_Tomografia	16	5,61	7,03	0,22	2,53	24,19
Volume_Anatomopatológico	16	6,29	6,30	0,05	4,71	20,23

COMPARAÇÃO ENTRE MEDIDAS

One-Way Anova

Volume do tumor

Tomografia *versus* Anatomopatológico: $P = 1,000$

InVesalius *versus* Anatomopatológico: $P = 0,345$

Maior dimensão do tumor

InVesalius *versus* Anatomopatológico *versus* Tomografia: $P = 0,599$

COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO INTRACLASSE

Volume

Tomografia *versus* Anatomopatológico: CCI: 0,713; IC_{95%}: 0,179 – 0,900

InVesalius *versus* Anatomopatológico: CCI: 0,678; IC_{95%}: 0,303 – 0,851

Maior dimensão do tumor

Tomografia *versus* Anatomopatológico: CCI: 0,451; IC_{95%}: 0,352 – 0,777

InVesalius *versus* Anatomopatológico: CCI: 0,854; IC_{95%}: 0,641 – 0,941

InV (InVesalius); N (tamanho amostral); TC (tomografia computadorizada); CCI: Coeficiente de Correlação Intraclass

Medidas similares de volume e maior dimensão do tumor foram identificadas pelos três métodos, TC do pescoço, InVesalius e anatomopatológico da peça cirúrgica.

Entretanto, observamos uma forte correlação entre as maiores dimensões do tumor medidas por meio do InVesalius e anatomopatológico da peça cirúrgica (CCI: 0,854; IC95%: 0,641 – 0,941).

Já a correlação entre as maiores dimensões do tumor medidas por meio da análise 2D provida pela TC do pescoço e anatomopatológico da peça cirúrgica, foi considerada moderada (CCI: 0,451; IC95%: 0,352 – 0,777) (**Figura 6**).

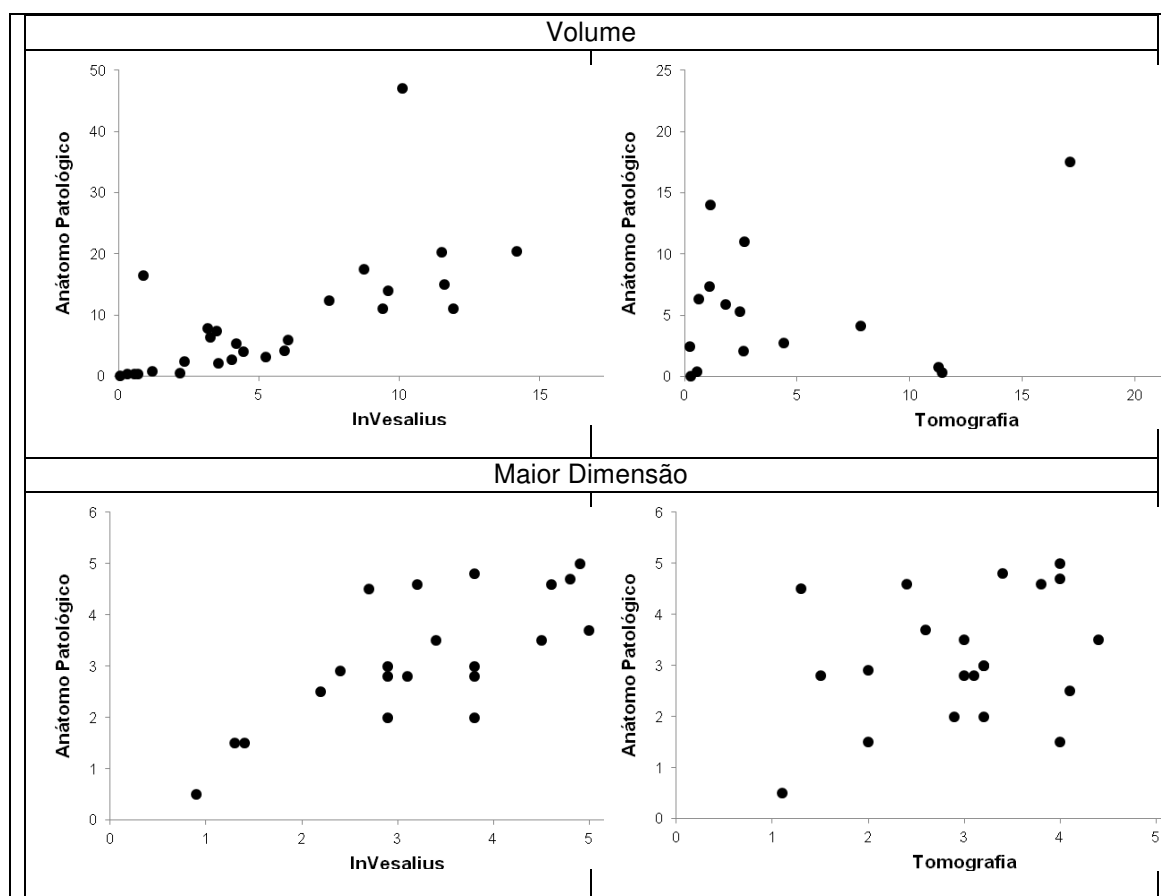


Figura 6. Gráfico de dispersão na comparação de valores de volume obtidos pela avaliação anatomopatológica do tumor *versus* o programa InVesalius (CCI: 0,678; IC 95%: 0,303-0,851) e a avaliação anatomopatológica do tumor *versus* a tomografia computadorizada do pescoço (CCI: 0,713; IC 95%: 0,179-0,900) e na comparação de valores de maior dimensão tumoral pela avaliação anatomopatológica do tumor *versus* InVesalius (CCI: 0,854; IC 95%: 0,641-0,941) e avaliação anatomopatológica do tumor *versus* a tomografia computadorizada do pescoço (CCI: 0,451; IC 95%: 0,641-0,941) em pacientes com carcinoma de células escamosas de cavidade oral.

O método de reconstrução 3D foi melhor do que as imagens planas 2D da TC para determinar dimensões do tumor. As desproporções de medidas em alguns casos podem ter determinado margens cirúrgicas comprometidas ou escassas, como visto no caso número 11 deste estudo.

Um paciente do sexo masculino, 72 anos, compareceu ao Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas para investigar lesão labial. Após biópsia e confirmação de CCECO, foi realizado TC de pescoço onde se constatou presença de lesão expansiva hipercapitante em topografia de lábio inferior à direita, medindo 4,0 cm de espessura em seu maior eixo (**Figura 7**).

Foi realizado a segmentação manual de toda estrutura neoplásica (**Figura 8**) para futura reconstrução 3D e avaliação da morfologia tumoral. Após obtenção do modelo 3D virtual do tumor, se deu a reconstrução do esqueleto através do método de segmentação automática. Juntas, a reconstrução de ambas as estruturas permitiu estudar e analisar a interação entre a lesão tumoral e a estrutura óssea (**Figura 9**). Ferramentas do software nos permitiram alterar a cor das estruturas a fim de individualizá-las (**Figura 10**). Um dos filtros aplicados sobre as fatias tomográficas permitiu analisar com precisão a localização do tumor no lábio e, neste caso, descartar envolvimento ósseo (**Figura 11**). Através da possibilidade que o software oferece de rotacionar e ampliar as estruturas segmentadas (**Figura 12**), foi possível observar com detalhes a topografia do tumor, evidenciando detalhes de maneira segura e não invasiva. Após análise minuciosa da lesão em três dimensões, foi calculado a extensão do tumor em seu maior eixo, dimensão responsável por determinar o valor de “T” do protocolo de estadiamento TNM estabelecido pelo AJCC. A dimensão maior encontrada pela análise 3D do InVesalius foi 4,8 cm (**Figura 13**).

Ao se realizar a análise 2D proveniente da TC de pescoço e 3D proveniente do Invesalius, tendo como padrão ouro o volume e maior dimensão fornecidos pela peça cirúrgica, se constatou, neste caso, maior precisão por parte do exame 3D, considerando que a dimensão real da peça cirúrgica foi observada em 4,7 cm.

Desta maneira, tomando por base o eixo de maior dimensão, e tendo os dados da peça cirúrgica como padrão ouro para estabelecer a eficácia dos métodos, verificou-se que a maior dimensão fornecida pela TC situou-se 8 mm aquém da dimensão ideal. O 3D, ao contrário, se aproximou mais da maior medida do tumor, situando-se 1 mm além da medida real. Portanto, para fins de cálculo de margem de segurança oncológica, o 3D se mostrou mais correlacionado com o padrão ouro desta pesquisa do que o exame 2D.



Figura 7. Tomografia computadorizada de pescoço em corte axial evidenciando tumor em lábio inferior. Constata-se invasão muscular da região pelo tumor.

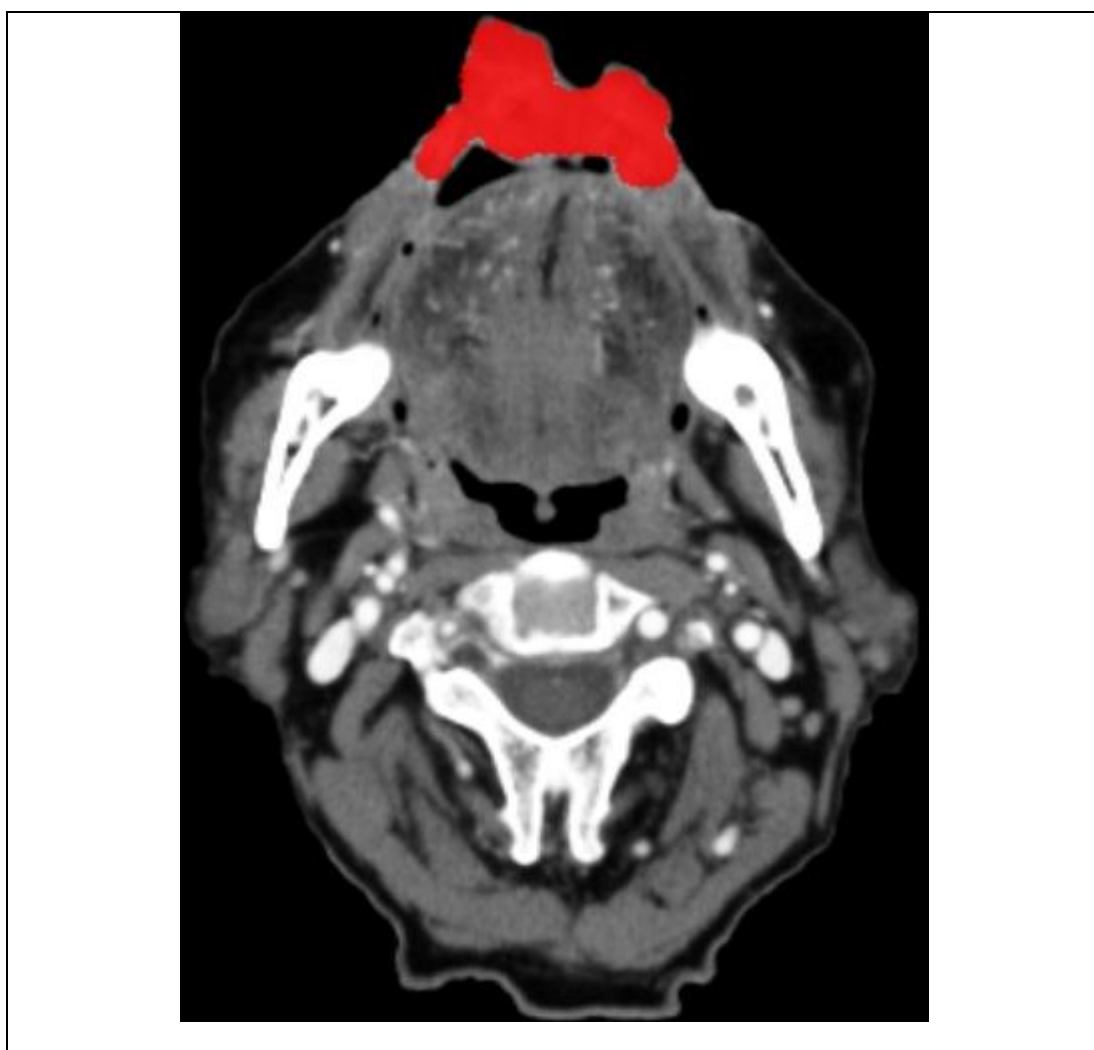


Figura 8. Segmentação manual de neoplasia de lábio inferior em corte axial de tomografia computadorizada de pescoço. A segmentação foi feita através da diferença de gradação de cinza proporcionada pela ação do contraste intravenoso.

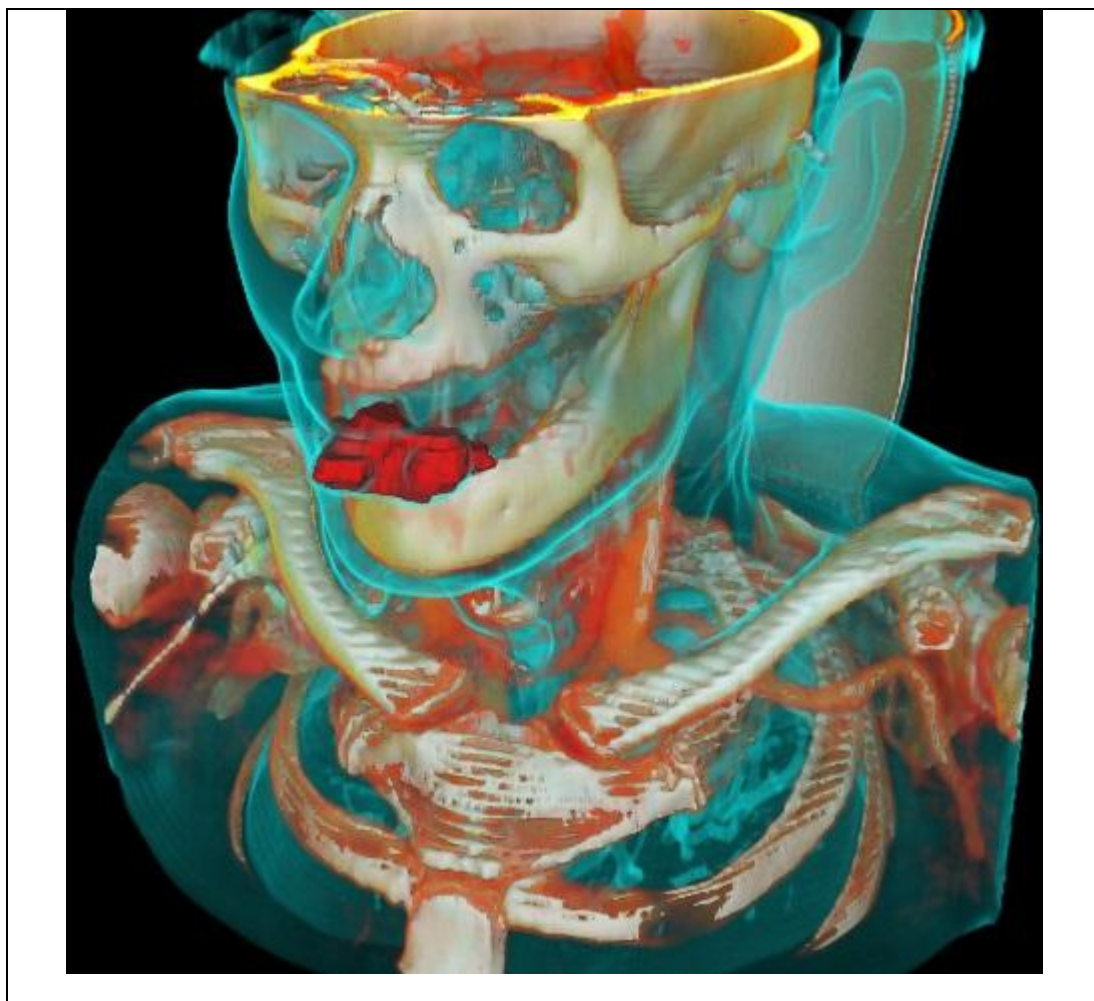


Figura 9. Reconstrução 3D do tumor obtida através de segmentação manual associada à reconstrução 3D do esqueleto obtida através do processo de segmentação automática. A junção das reconstruções permite análise de possíveis interações entre o tumor e estruturas adjacentes.

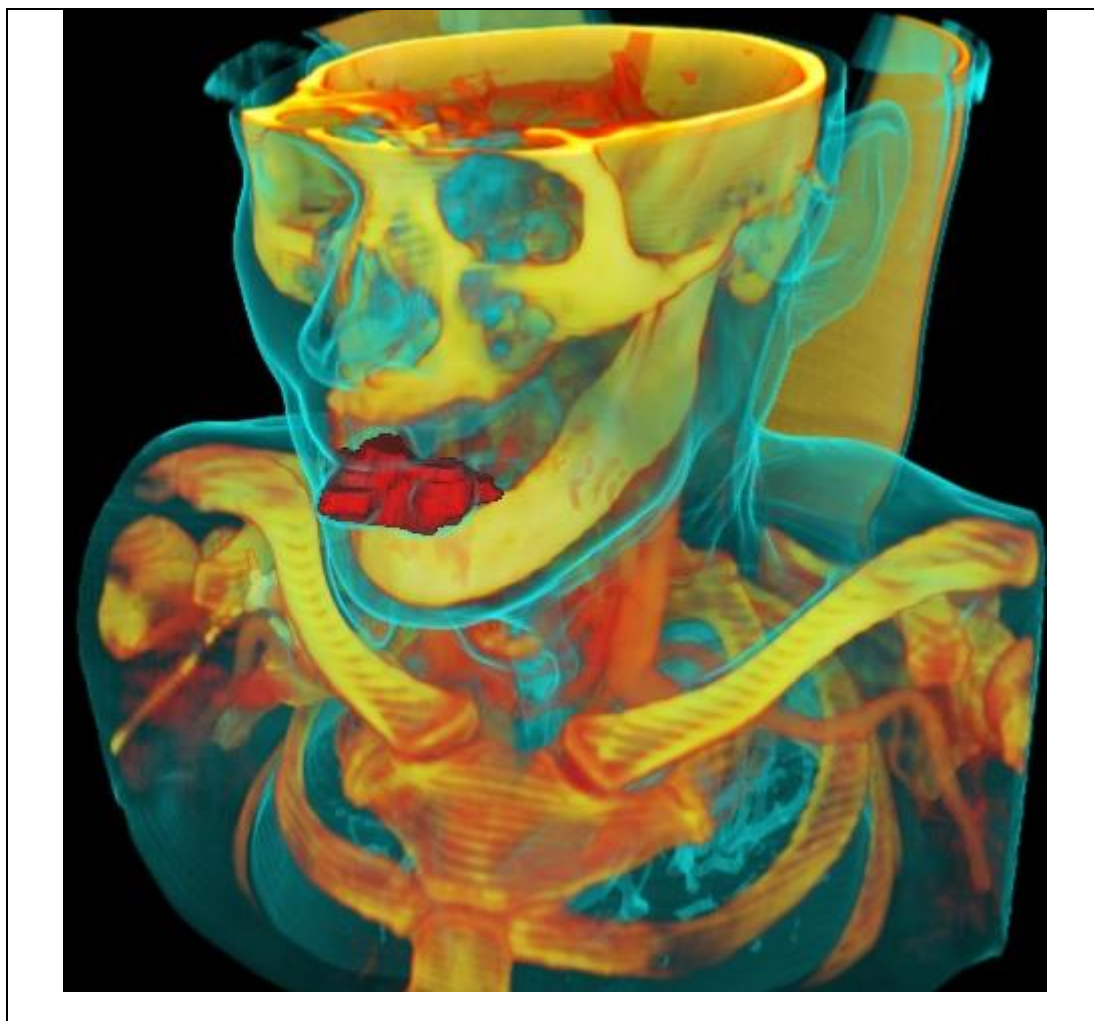


Figura 10. Aplicação de filtro para evidênciação do esqueleto na cor dourada. A possibilidade de alteração de cor das estruturas viabiliza o estudo da anatomia e facilita a evidênciação de detalhes.

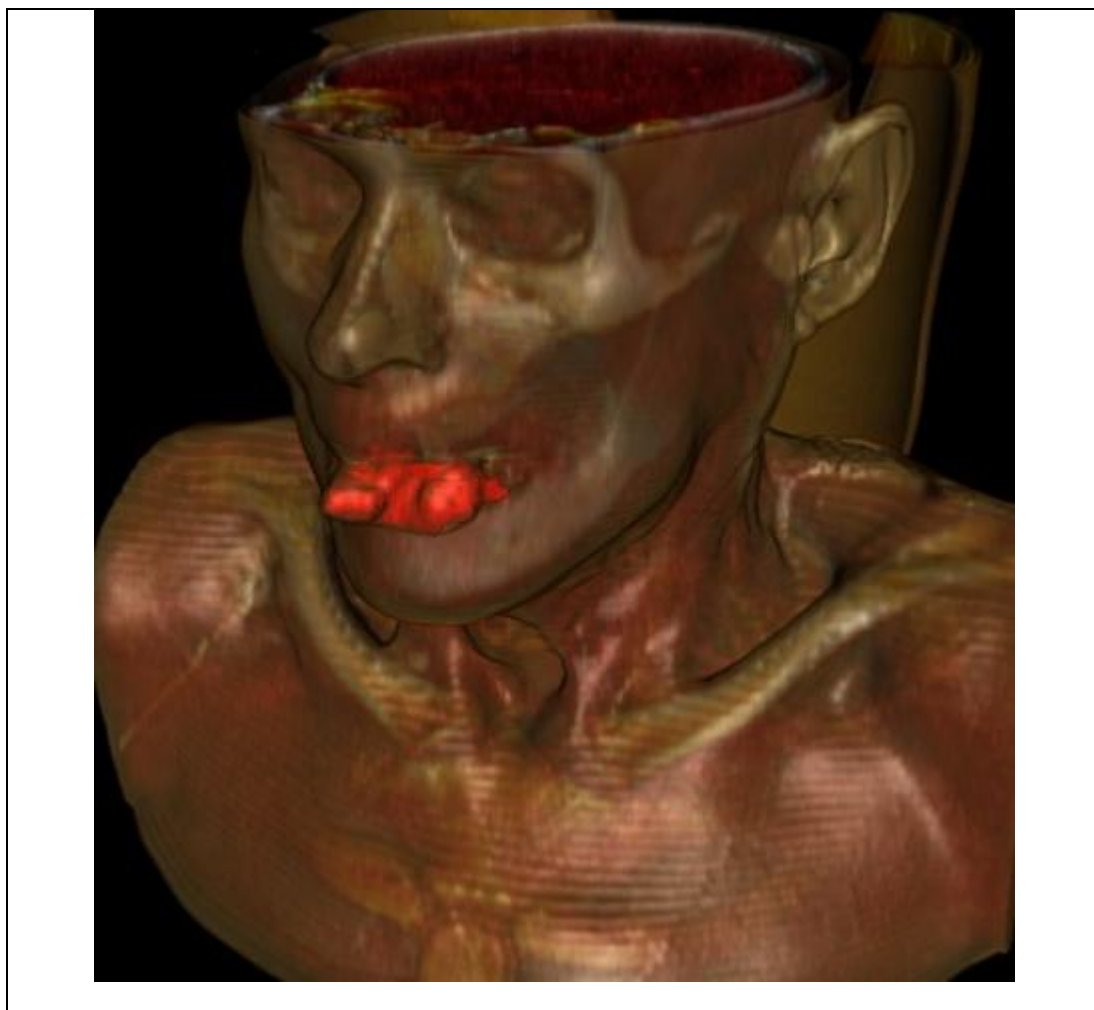


Figura 11. Aplicação de filtro visando reunir em uma mesma imagem o tumor e parte dos tecidos moles. Considerando a localização do tumor em lábio inferior, a aplicação deste filtro permite uma análise por outra perspectiva, possibilitando confirmar a posição e localização da lesão tumoral.



Figura 12. Ampliação da região a qual a neoplasia acomete. A ampliação da região a qual o tumor está inseria permite estudar possíveis interações, além de visualizar e determinar com mais precisão detalhes sobre a morfologia e topografia do tumor.

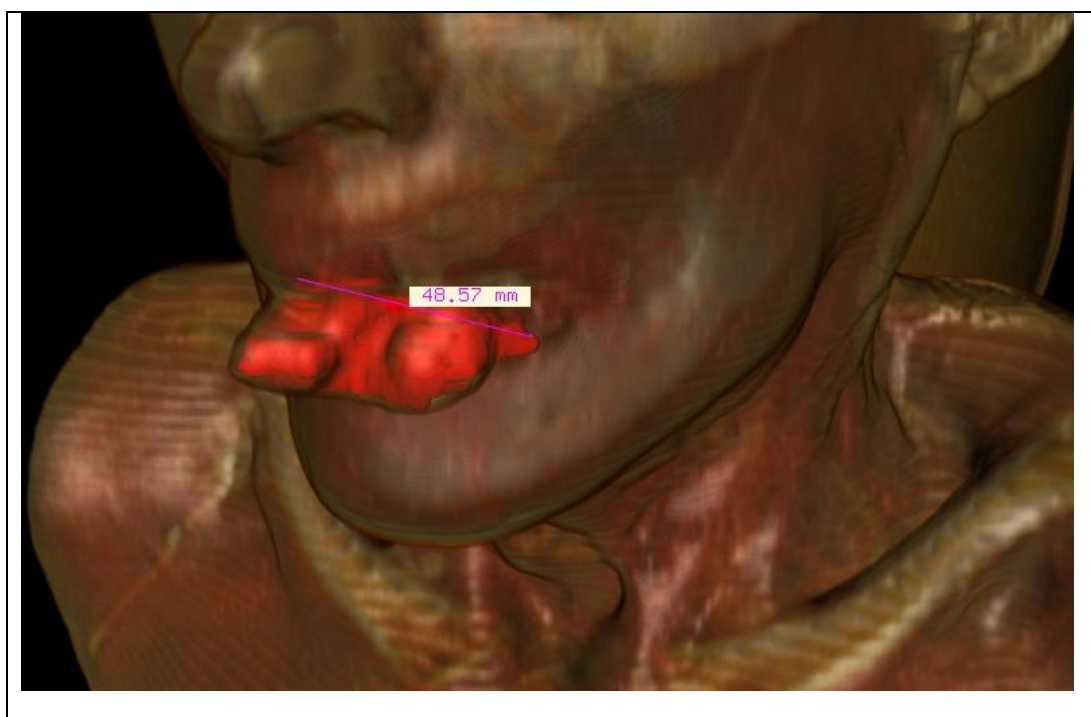


Figura 13. Função “régua” do InVesalius determinando a extensão do tumor em seu maior eixo: 48,47mm. A maior dimensão apontada pela análise tridimensional (3D) diverge em menos de meio milímetro da maior dimensão apresentada pela peça cirúrgica no exame anatomopatológico. A análise 2D da maior extensão do tumor, entretanto, divergiu do padrão ouro em 7 mm.

DISCUSSÃO

Conforme se sabe, o CCECO é uma doença agressiva, multifatorial e maligna do tecido epitelial. O prognóstico é desfavorável e a taxa de sobrevivência do paciente portador do tumor em até cinco anos foi reportada em aproximadamente 50%, índice que não pode ser considerado satisfatório (YADAV *et al.*, 2013; TAGHAVI *et al.*, 2015).

Em paralelo, a literatura aponta para um outro fato: A TC é considerada o método de escolha para a avaliação e plano de tratamento para neoplasias orais, porém pode não identificar a real extensão do tumor, principalmente no que diz respeito à infiltração óssea (VIDIRI *et al.*, 2010; ARYA *et al.*, 2013; JAMDADE & JOHN, 2014).

Considerando que os estudos de imagem são de suma importância para caracterizar e determinar a margem de segurança cirúrgica, autores lançaram mão do uso da TCFC, que se mostrou um método mais preciso que a TC convencional no sentido de determinar a extensão da neoplasia em tecido ósseo (HAKIM *et al.*, 2014). Em comparação entre estes dois métodos, foi concluído que a TCFC apresenta uma sensibilidade mais elevada para a invasão da cortical óssea do que a TC convencional, além de apresentar um melhor valor preditivo negativo. Desta maneira, a TCFC seria capaz de, com uma dose significativamente menor de radiação, descartar a invasão e prevenir condições indesejáveis como o sobre-tratamento (HAKIM *et al.*, 2014).

Entretanto, o uso da TCFC traz custos adicionais ao tratamento, custos estes que nem sempre são custeados pelos sistemas públicos de saúde. A crise de natureza política e econômica na qual o Brasil tem estado submerso tem afetado drasticamente os investimentos nas áreas de pesquisa (RODRIGUES & MOREL, 2016). Frente a este exposto, os softwares livres, tal como o utilizado nesta pesquisa, surgem como uma alternativa viável de se tentar aprimorar as análises imaginológicas de pacientes portadores de CCECO, sem acrescentar o tratamento de novos custos.

Tem sido relatado na literatura que a aplicação de softwares livres para planejamento e análise das estruturas anatômicas pode oferecer suporte para diversos processos, sendo uma ferramenta com potencial de melhorar o desempenho da equipe de saúde (VALERI *et al.*, 2014).

Frente à esta realidade, nossa pesquisa buscou uma maneira de otimizar as chances de sucesso do tratamento do CCECO através do uso de um software livre de reconstrução 3D das estruturas anatômicas, ao qual pudesse ser utilizado como uma ferramenta complementar no processo de estagiamento da doença.

Nossa intenção é expor os benefícios trazidos pela análise 3D do tumor, a qual possui potencial para trazer novas informações no sentido de elevar a compreensão sobre a posição espacial do tumor na cavidade oral e, desta maneira, reduzir as chances de recidiva da doença.

O software escolhido para esta pesquisa foi o InVesalius, um software livre que pode ser adquirido gratuitamente. Assim sendo, nenhum custo adicional referente à tecnologia se faz necessário.

Verificamos inicialmente que a reconstrução 3D do tumor pelo software InVesalius permitiu avaliar a morfologia do tumor, sua localização, posição e extensão. A análise nos três métodos, TC de pescoço, InVesalius e avaliação anatomopatológica, foram similares para identificar o volume do tumor mas a análise 3D do InVesalius pareceu melhor que a análise 2D da TC para identificar a extensão local do tumor considerando o seu maior eixo. Foi verificado que a dimensão do tumor em seu maior eixo, isto é, a dimensão conhecida como “T” do protocolo de estadiamento TNM (GREENE *et al.*, 2002), se correlacionou melhor com o padrão ouro quando aferida tridimensionalmente pelo software.

A reconstrução 3D utilizada para análise dos tumores nesta pesquisa se deu através do processo de segmentação manual das estruturas. Até onde atinge nosso conhecimento, este é o primeiro estudo empregando o InVesalius para confirmar a localização e estágio de uma neoplasia.

Apesar de haver poucos estudos envolvendo o InVesalius na literatura, ela é rica em estudos que confirmam as vantagens da utilização de ferramentas capazes de elevar a acurácia das análises através do tridimensionamento de uma ou mais estruturas. A reconstrução 3D das estruturas tem se mostrado ao longo do tempo uma medida válida para analisar com mais precisão diversas situações, envolvendo ou não a presença de neoplasias, como será retratado a seguir.

A reconstrução 3D tem sido apontada como um método seguro e preciso para se determinar o volume das estruturas anatômicas, além de avaliar eventuais alterações morfológicas. Antes do InVesalius, o uso de software livre ITK-SNAP tem se mostrado uma referência na segmentação e reconstrução 3D de estruturas anatômicas da cabeça, como a ATM e os músculos temporais (COSTA *et al.*, 2008; YASUDA *et al.*, 2010, Oliveira *et al.*, 2016).

Em situações não neoplásicas, é possível citar estudos abordando a importância da reconstrução 3D em diversos âmbitos, como para se avaliar os efeitos da terapia pautada em corticosteroides para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico e seus efeitos em músculos da mastigação e na ATM. Há registro de que a

análise 3D permitiu avaliar a correlação entre a doença e a fisiologia muscular e articular (GOLIN *et al.*, 2017).

Em oncologia, a reconstrução 3D teve um papel notável no decorrer da última década, desde sua utilidade em evidenciar detalhes, refinando a classificação de neoplasias pulmonares, até auxiliando no planejamento cirúrgico de neoplasias linguais (ONOZATO *et al.*, 2012; IBRAGIMOV *et al.*, 2015). As vantagens da utilização das reconstruções 3D em oncologia têm sido evidenciadas também em neoplasias de mama. Tem sido registrado que a análise 3D pode contribuir de forma a evidenciar características tumorais, auxiliando na determinação da margem e também a região na qual o tumor se situa (ZHANG *et al.*, 2013).

A reconstrução 3D das estruturas tem sido explorada também em ambientes microscópicos, onde ela tem sido relatada como um meio para adquirir informações que possam melhorar o prognóstico de carcinomas micro invasivos em língua (KUDO *et al.*, 2013; AMIT- BYATNAL *et al.*, 2015).

Para compreender o mecanismo e desenvolvimento de metástases hepáticas provenientes de neoplasia de colon, bem como para confirmar a eficácia de tratamentos pautados em quimioterapia, a reconstrução 3D tem sido sugerida como uma ferramenta complementar (GREIFFINI *et al.*, 1997; RHODE *et al.*, 2007).

As simulações virtuais frutos de segmentações individualizadas das estruturas anatômicas têm sido sugerida como um método a ser utilizado especificamente em cada paciente (HAKIM *et al.*, 2014).

Hakim *et al.* (2014) juntamente com Arya *et al.* (2013) apontam para o fato de que a TC sozinha pode ser um método falho para determinar a real extensão dos tumores. Eley *et al.* (2013) aponta para a importância da análise volumétrica em câncer, enfatizando que análise do volume tumoral pode fornecer detalhes que tornam mais preciso o processo de estadiamento da doença. Tal afirmação vai de encontro com o resultado dos estudos acima citados. São fortes as evidências que colocam a reconstrução 3D como um método capaz de melhorar a precisão das análises e, conseqüentemente, gerar um tratamento mais preciso.

Considerando a rica literatura salientando as vantagens da reconstrução 3D das estruturas anatômicas visando aperfeiçoar as análises e trazer mais segurança aos processos, e ao mesmo tempo, tomando ciência da escassez de estudos envolvendo o software Invesalius, isso nos motivou ao desenvolvimento deste estudo.

Há atualmente dois registros na literatura médica sugerindo a eficiência do software Invesalius na aplicação da reconstrução 3D para análise tumoral.

O primeiro artigo de que se tem registro abordando o uso deste software em oncologia data de 2008, onde a reconstrução 3D de uma mandíbula acometida por ameloblastoma foi um fator preponderante para a confecção de uma prótese obtida por equipamento de prototipagem rápida (SANNOMIYA *et al.*, 2008). O segundo estudo, data de 2017, onde a reconstrução 3D do tumor via processo de segmentação manual foi capaz de evidenciar detalhes da estrutura tumoral que passaram despercebidas pela análise 2D realizada previamente pela TC. Este estudo concluiu que a análise volumétrica e morfológica do tumor contribuiria de maneira a proporcionar à paciente um tratamento mais seguro (GOMES *et al.*, 2017).

A parte os estudos acima citados, nenhum outro registro envolvendo o InVesalius como ferramenta complementar no diagnóstico e planejamento do trato de neoplasias orais foi encontrado na literatura.

Considerando que o CCE compreende mais de 90% das neoplasias que acometem a região da CO e que possui elevado índice de morbidade e letalidade (PEREIRA *et al.*, 2001; CAMPANA & GOIATO, 2013; Vigneswaran & Williams, 2014), resta evidente a importância desta pesquisa, uma vez que ela explora um método de aprimoramento de análise das estruturas, cujos resultados demonstram maior correlação entre as dimensões do tumor em seu maior eixo com as reconstruções 3D apresentadas pelo software.

Esta pesquisa demonstra precisão do InVesalius como uma ferramenta para obtenção do volume das estruturas, uma vez que foi encontrada similaridade estatística entre os volumes tumorais apresentados pelo software e os apresentados pelo exame anatomopatológico da peça cirúrgica com base na fórmula elipsoide ($P=0,345$), considerando os 28 pacientes incluídos neste estudo.

Ao mesmo tempo, foi constatado similaridade estatística quando da comparação entre a dimensão dos tumores em seus maiores eixos em 21 casos nos três métodos: TC, InVesalius e exame anatomopatológico, este último sendo o padrão ouro ($P=0,599$).

Como as dimensões providas pelas imagens planas 2D da TC demonstraram uma correlação apenas moderada com o anatomopatológico ($CCI=0,451$), consideramos que desproporções de medidas em alguns casos puderam ser atribuídas a margens cirúrgicas comprometidas ou escassas. A existência de um método de reconstrução 3D pode então servir de meio auxiliar para aumentar a acurácia das análises de TC do pescoço.

Observamos no caso 11 do nosso estudo, que o InVesalius permitiu identificar a real dimensão do tumor de forma mais adequada do que a TC do pescoço, considerando o anatomopatológico como padrão ouro. Quando medidas de tumores por exames de imagens ao cirurgião, estas certamente são consideradas para que façam ressecções com margens livres, sempre que possível.

Os resultados deste estudo lançam, pela primeira vez, a análise 3D do InVesalius como um método complementar de valor para elevar a precisão do processo de estagiamento convencional do CCECO por TC do pescoço.

CONCLUSÃO

1. A reconstrução 3D oriunda do processo de segmentação manual do software InVesalius foi eficaz tanto para o diagnóstico da topografia do tumor quanto para confirmar sua localização e posição dentro da cavidade oral.
2. A reconstrução 3D foi melhor do que a análise 2D da TC do pescoço para avaliar a maior dimensão do tumor, sugerindo que possa ser utilizada na rotina para orientar o cirurgião oncológico na ressecção do tumor com margens adequadas de segurança.

REFERÊNCIAS

1. AMIT-BYATNAL, A.; NATARAJAN, J.; SHENOY, S.; KAMATH, A.; HUNTER, K.; RAD-HAKRISHNAN. A 3 dimensional assessment of the depth of tumor invasion in microinvasive tongue squamous cell carcinoma – A case series analysis. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal, Clinical Radiology*, 20 (6):e645-650, 2015
2. ARYA, S.; RANE, P.; SABLE, N.; JUVEKAR, S.; BAL, M.; CHAUKAR, D. Retromolar trigone squamous cell cancers: A reappraisal of 16 section MDCT for assessing mandibular invasion. *Clinical Radiology*, 68:e680-e688, 2013.
3. BARBOSA, G. L.; EMODI, O.; PRETTI, H. GAND classification and volumetric assessment of unilateral cleft lip and palate malformations using cone beam computed tomography. *International Journal of Maxillofacial Surgery*, 45: 1333-1340, 2016.
4. CAMPANA, I.G.; GOIATO, M.C. Tumores de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. *Revista Odontológica de Araçatuba*, 34: 20-26, 2013.
5. CHOI, S. M.; CHOI, D. K.; KIM, T. H.; JEONG, B. C.; SEO, S. I. A Comparison of Radiologic Tumor Volume and Pathologic Tumor Volume in Renal Carcinoma (RCC). *PLoS ONE* 10(3) DOI:10.1371/journal.pone.0122019
6. COSTA, A.L.F.; YASUDA, C.L.; APPENZELER, S.; LOPES, S.L.P.C.; CENDES, F. Comparison of conventional MRI and 3D reconstruction model of evaluation of temporomandibular joint. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 30: 663-667, 2008.
7. COSTA, A.L.F. Avaliação da articulação temporomandibular (ATM) com reconstrução multiplanar de imagens por ressonância magnética em pacientes com e sem cefaléia associada à desordem temporomandibular. Tese de doutorado, 2008.
8. EDGE, S. B.; BYRD, D. R.; COMPTON, C. C. editors. American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual. 7 ed. New York: Springer, 21-97, 2010.
9. ELEY, K. A.; WATT-SMITH, S. R.; GOLDING, S. J. Magnetic resonance imaging-based tumor volume measurements predict outcome in patients with squamous cell carcinoma of the mandible. *Oral and Maxillofacial Radiology*, 115(2): 255-262, 2013.
10. GALLAMINI, A.; ZWARTHOED, C.; BORRA, A. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. *Cancers*, 6: 1821-1889, 2014.
11. GOLIN, S. L. G.; SINICATO, N. A.; VALLE-COROTTI, K.; FUZIY, A.; NAHAS-SCOCATE, A. C.; APPENZELLER, S.; COSTA, A. L. F. Assessment of condyle, masseter and temporal muscle volumes in patients with juvenile and temporal muscles volumes in patients with juvenile systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, DOI: 10.1016/j.jobcr.2017.05.004

12. GOMES, J. P. P.; COSTA, A. L. F.; CHONE, C. T.; ALTEMANI, A. M.; ALTEMANI, J. M.; LIMA, C. S. P. Three-dimensional volumetric analysis of ghost cell odontogenic carcinoma using 3-D reconstruction software: a case report. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 123(5): 170-175, 2017.
13. GREENE, F. L.; PAGE, D. L.; FLEMING, I. D.; FRITZ, A. G.; BALCH, C. M.; HALLER, D. G.; MORROW, M. *AJCC Staging Manual – Sixth Edition*.
14. GRIFFINI, P.; SMORENBURG, S. M.; VERBEEK, F. J.; van NOORDEN, C. J. Three-dimensional reconstruction of colon carcinoma metastases in liver. *Journal of Microscopy*, 187: 12-21, 1997.
15. HAKIM, S. G.; WIEKER, H.; TRENKLE, T; SIEG, P; KONITZER, J; HOLL-ULRICH, K; JACOBSEN, H. Imaging of mandible invasion by oral squamous cell carcinoma using computed tomography, cone-beam computed tomography and bone scintigraphy with SPECT. *Clinical Oral Investigations*, 18: 961-967, 2014.
16. HOFFMANOVÁ, J.; FOLTÁN, R.; VLK, M.; SIPOS, M.; HORKÁ, E.; PAVILÍKOVÁ, G.; KUFA, R.; BULÍK, O.; SEDY, J. Hemimandibulectomy and therapeutic neck dissection with radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma involving mandible: a critical review of treatment protocol in the years 1994-2004. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39: 561-567, 2010.
17. IBRAGIMOV, B.; PRINCE, J. L.; MURANO, E. Z.; WOO, J.; STONE, M.; LIKAR, B.; PERNUS, F.; VRTOVEC, T. Segmentation of tongue muscle from super-resolution magnetic resonance images. *Medical Images Analysis*, 20:198-207, 2015.
18. INCA: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Referência disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaestados.asp?UF=BR>
19. JAMDADE, A.S.; JOHN, A. Technetium-99m Bone Scan and Panoramic Radiography in Detection of Bone Invasion by Oral Carcinoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(5): 49-53, 2014.
20. JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E.; MURRAY, T.; XU, J.; THUN, M. J. Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 57:43-66, 2007.
21. JIMI, E.; FURUTA H.; MATSUO, K.; TOMINAGA, K.; TAKAHASHI, T.;NAKANISHI, O. The cellular and molecular mechanism of bone invasion by oral squamous cell carcinoma. *Oral Diseases*, 17: 462-468, 2011.
22. JIMI, E; SHIN, M; FURUTA, H.; TADA, Y.; KUSUKAWA, J. The RANKL/RANK system as a therapeutic target for bone invasion by oral squamous cell carcinoma (Review). *International Journal of Oncology*, 42: 803-809, 2013.
23. KAMANGAR, F.; DORES, G. M.; ANDERSON, W. F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of Clinical Oncology*, 24:2137-2150, 2006.
24. KUDO, T.; SHIMAZU, Y.; YAGISHITA, H.; IZUMO, T.; SOENO, Y.; SATO, K.; TAYA, Y.; AOBA, T. Three-Dimensional Reconstruction of Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma

- at Invasion Front. International Journal of Dentistry, 2013: doi: 10.1155/2013/482765, 2013.
25. MACHIELS, J. P.; LAMBRECHT, M.; HANIN, F. X.; DUPREZ, T.; GREGOIRE, V.; SCHIMITZ, S.; HAMOIR, M. Advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. F1000Prime Reports, 6:44 doi:10.12703/P6-44, 2014;
 26. MEIJER, G. J.; DIELEMAN, F. J.; BERGÉ, S. J.; MERKX, M. A. W. Removal of oral squamous cell carcinoma including parts of osseointegrated implants in the marginal mandibullectomy. A case report. Oral and Maxillofacial Surgery, 14: 253-256, 2010.
 27. MENDENHALL, W. M.; WERNING, J. W.; PFISTER, D. G. Treatment of head and neck cancers. In: DE VITA, V. T.; LAWRENCE, T. S.; ROSEMBERG, S. A. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 729-780, 2011.
 28. MESSEDER, A. M.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; LUIZA, V. L. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. Caderno Saúde Pública, Rio de Janeiro, 21(2): 525-534, 2005.
 29. MIYAWAKI, A.; HIJIOKA, H.; ISHIDA, I.; NOZOE, E.; NAKAMURA, E.; OYA, R. Intraoperative frozen section histological analysis of resection samples is useful for the control of primary lesions in patients with oral squamous cell carcinoma. Molecular and Clinical Oncology, 3(1): 55-62, 2015.
 30. MIYOTA, S.; KOBAYASHI, T.; ABÉ, T.; MIYAJIMA, H.; NAGATA, M.; HOSHINA, H.; KOBAYASHI, T.; TAKAGI, R.; SAKU, T. Intraoperative assessment of surgical margins of oral squamous cell carcinoma using frozen sections: a practical clinicopathological management of recurrences. Biomed Research International, DOI: 10.1155/2014/823968.
 31. MONTORO, J. R. M. C.; HICZ, H. A.; SOUZA, L.; LIVINGSTONE, D.; MELO, D. H.; TIVERON, R. C.; MAMEDE, R. C. M. Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, 74(6): 861-866, 2008.
 32. MORI S.; NOSE M.; MORIKAWA H.; SATO A.; SAITO T.; SONG S.T.; TANDA N.; TESHIMA T. A novel evaluation system of metastatic potencial of oral squamous cell carcinoma according to the histopathological and histochemical grading. Oral Oncology, 34:549-557, 1998.
 33. MUCKE, T.; HOZLE, F.; WAGENPFEIL, S.; WOLFF, K.; KESTING, M. The role of tumor invasion into the mandible of oral squamous cell carcinoma. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 137: 164-171, 2011.
 34. OLIVEIRA, J. M.; ALONSO M. B.; de Souza, E. Volumetric study of sphenoid sinuses: anatomical analysis in helical computed tomography. Surgical and Radiologic Anatomy, 39(4): 367-374, 2016.

35. ONOZATO, M. L.; KLEPEIS, V. E.; YAGI, Y.; MINO-KENUDSON, M. A role of three-dimensional (3D)-reconstruction in the classification of lung adenocarcinoma. *Analytical Cellular Pathology*, 35:79-84, 2012.
36. PEREIRA, A. C.; CAVALCANTI, M. G. P.; TOSSATO, P. S.; GUIDA, F. J.; DUAİK, M. C. A.; KUROIISHI, M. Análise de carcinomas epidermóides por meio de radiografia panorâmica e tomografia computadorizada. *Pesquisa Odontológica Brasileira*, 15(4): 320-326, 2001.
37. PIMENTEL, P. A. Avaliação da acurácia de reconstruções 3D geradas por diferentes softwares e tomógrafos: Estudo experimental ex vivo. *Dissertação de Mestrado*, 2011.
38. RAGIN, C. C.; MODUGNO, F.; GOLLIN, S. M. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *Journal of Dental Research*, 86:104-114, 2007.
39. RODRIGUES, M. L.; MOREL, C. M. The Brazilian Dilemma: Increased Scientific Production and High Publication Costs during a Global Health Crisis and Major Economic Downturn. *American Society for Microbiology*, 7: 907-916, 2016.
40. ROHDE, S.; TUROWSKI, B.; BEKERFIELD, J.; KOVÁCS, A. F. CT-based evaluation of tumor volume after intra-arterial chemotherapy of locally advanced carcinoma of the oral cavity: comparison with clinical remission rates. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 30(1): 85-91, 2007.
41. SANNOMIYA, E. K.; SILVA, J. V.; BRITO, A. A.; SAEZ, D. M.; ANGELIERI, F.; DALBEN, G. S. Surgical planning resection of an ameloblastoma and reconstruction of the mandible using a selective laser sintering 3D biomodel. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 106(1): 36-40, 2008.
42. TAGHAVI, N.; YAZDI, I. Prognostic factors of survival rate in oral squamous cell carcinoma: clinical, histologic, genetic and molecular concepts. *Archive of Iranian Medicin*, 18(5): 314-319, 2015.
43. TSAI, W. C.; KUNG, P. T.; HUANG, K. H.; LIU, S. A. Influence of time interval from diagnosis to treatment on survival for oral cavity cancer: A nation wide cohort study. *PLoS ONE*, DOI: 10.1371/journal.pone.0175148
44. VALERI, G.; MAZZA, F. A.; MAGGI, S.; ARAMINI, D.; RICCIA, L.; MAZZONI, G.; GIOVAGNONI, A. Open source software in a practical approach for post processing of radiologic images. *Radiology Medical Journal*, published online in July 15th, 2014.
45. VIDIRI, A.; GUERRISI, A.; PELLINI, R.; MANCIOCCO, V.; COVELLO, R.; MATTIONI, O.; GUERRISI, I.; GIOVANNI, S.; SPRIANO, G.; CRECCO, M. Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 29: 73-80, 2010.

46. VIGNESWARAN, N.; WILLIAMS, M. D. Epidemiological Trends in Head and Neck Cancer and AIDS in Diagnosis. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 26(2): 123-141, 2014.
47. YADAV, G. S.; DONOGHUE, M.; TAURO, D. P.; YADAV, A.; AGARWAL, S. Intraoperative imprint evaluation of surgical margins in oral squamous cell carcinoma. *Acta Cytologica*, 57(1): 75-83, 2013.
48. YASUDA, C.L.; COSTA, A.L.F.; FRANÇA-Jr, M.; PEREIRA, F. R. S.; TEDESCHI, H.; OLIVEIRA, E.; NUCCI, A.; CENDES, F. Postcraniotomy Temporalis Muscle Atrophy: A Clinical, Magnetic Resonance Imaging Volumetry and Electromyographic Investigation. *Journal of Orofacial Pain*, 24: 391-397, 2010.
49. ZHANG, Y.; ZHOU, Y.; YANG, X.; TANG, P.; QIU, Q.; LIANG, Y.; JIANG, J. Thin slice three dimensional (3D) reconstruction versus CT 3D reconstruction of human breast cancer. *Indian Journal of Medical Research*, 137(1): 57-62, 2013.

ANEXO 1**Ficha de Coleta de Dados Clínicos, Laboratoriais e de Imagem****1) Identificação**

Nome do paciente:

Data do nascimento:/...../..... Telefone:.....

HC:.....

Endereço:.....

Telefone:.....

2) Características Pessoais

Sexo: Feminino () Masculino ()

Cor da pele: Branca () Negra () Parda () Amarela ()

Data do diagnóstico:/...../..... (data da biópsia)

Localização do tumor:.....

Classificação (tipo) do tumor:.....

Grau de diferenciação:.....

Estágio clínico do tumor:.....

Estágio patológico:.....

3) Achados da tomografia computadorizada do pescoço

.....

.....

.....

.....

.....

.....

4) Achados do InVesalius

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

5) Data da cirurgia:**6) Achados macroscópicos da peça cirúrgica**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

8) Achados microscópicos da peça cirúrgica

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ANEXO 2**BIÓPSIA _____****Médico residente:****Data:**/...../.....**MACROSCOPIA – PEÇAS CIRÚRGICAS DE CAVIDADE ORAL****1 - A peça cirúrgica é constituída por:**

- () segmento das regiões....., medindo.....cm.
- () segmentos de músculos (designar quais e as medidas):
- () segmentos de ossos (designar quais e as medidas):
- () estruturas (designar quais e as medidas):
- () outros:

2 - O tumor é úlcero - infiltrativo () vegetante ()**3- O tumor mede _____cm de extensão e _____cm de espessura****4 - O tumor compromete:****5 - As margens cirúrgicas medem:**

- | | |
|------------|-------------|
| • anterior | posterior |
| • medial | lateral |
| • superior | inferior |
| • profunda | superficial |
| • outras | |

Anexo 3

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a ser obtido dos pacientes para participação no estudo intitulado “CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CAVIDADE ORAL: RECONSTRUÇÃO TRIDIMENSIONAL POR MEIO DE SOFTWARE MÉDICO LIVRE”

Identificação:

Idade:.....anos **RG:**.....

HC:.....

Endereço:.....

.....

Nome do responsável legal (se paciente incapacitado):

.....

.....

RG:.....

Grau de parentesco:.....

Endereço:.....

Convidamos o (a) Sr (a) para participar do estudo “**CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CAVIDADE ORAL: RECONSTRUÇÃO TRIDIMENSIONAL POR MEIO DE SOFTWARE MÉDICO LIVRE**”, sob a responsabilidade da pesquisadora Profa. Dra. Carmen Silvia Passos Lima, no qual pretende-se verificar se as análises de imagens do meu pescoço podem ser utilizadas para melhor caracteriza-lo quanto a tamanho e forma.

Desta maneira, de acordo com o estabelecido pela Resolução CNS 441/2011, Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, pedimos que você leia atentamente esta folha de consentimento. Conforme Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.g e h, o (a) Sr (a) terá direitos à indenização e assistência integral frente a qualquer dano decorrente da pesquisa, mesmo que estes sejam eventuais e não possam ser previstos. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), situado na Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas – Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126, Distrito de Barão Geraldo, Campinas – SP, é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando a salvaguardar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem estar dos participantes da pesquisa.

Sua participação é voluntária e se dará por meio da autorização para utilizar os seus dados clínicos (idade, sexo e características do seu tumor), os resultados dos exames radiológicos realizados para definir o seu tratamento e os resultados de exame que será realizado no seu tumor após a remoção cirúrgica usada como tratamento de sua doença.

Assim, não será feito nenhum procedimento exclusivamente para a pesquisa. Não haverá mudança no atendimento feito na instituição caso não aceite participar do estudo. Não existem riscos decorrentes de sua participação na pesquisa uma vez que não serão realizados procedimentos adicionais aos realizados de rotina. Se aceitar participar, vai contribuir para esclarecer o papel de exames de imagem na caracterização do seu tumor.

Se, depois de consentir em sua participação, o Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador (Ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, Tel: (19) 3521 7496, (19) 35217363). Se tiver reclamações sobre qualquer procedimento do estudo, poderá procurar a secretaria do CEP do Hospital das Clínicas UNICAMP. Tel: (19) 3521 8936.

Consentimento Pós-Informação

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Eu li/ouvi o conteúdo deste termo e recebi esclarecimentos sobre as minhas dúvidas oralmente.

Assinatura do paciente

Assinatura do responsável legal

Assinatura do pesquisador responsável

Anexo 4

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CAVIDADE ORAL:
RECONSTRUÇÃO TRIDIMENSIONAL POR MEIO DE SOFTWARE
MÉDICO LIVRE

Pesquisador: Carmen Silvia
Passos Lima **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 41232115.5.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do

Parecer: 970.160

Data da Relatoria:

12/03/2015

Apresentação do Projeto:

O carcinoma espinocelular (CEC) é o tumor maligno mais comum da cavidade oral (CECCO). Tumores volumosos, infiltração de linfonodos cervicais, maxila ou mandíbula, bem como a excisão cirúrgica com margens comprometidas ou escassas, conferem prognóstico desfavorável para portadores do tumor devido a recidivas. A avaliação da extensão real do tumor é muito importante, pois recidivas podem ser evitadas, sempre que possível, com ressecções cirúrgicas mais amplas. A identificação da correta extensão loco regional do tumor pode não ser possível em imagens planas bidimensionais dos órgãos analisados, como a radiografia convencional, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética do pescoço. O software InVesalius possibilita reconstruções virtuais tridimensionais de estruturas do corpo humano a partir de imagens bidimensionais e foi utilizado com sucesso na avaliação da extensão de carcinomas renais durante cirurgia. Considerando que o seu emprego em CECCO é desconhecido, esse constitui o objetivo do presente estudo. Serão avaliados, de forma prospectiva, 50 pacientes com CECCO do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, de estágios III ou IV, que serão submetidos à ressecção cirúrgica do tumor. O estágio do tumor será identificado por avaliação convencional, que incluindo exame clínico, TC do pescoço, tomografia por emissão de pósitrons (PET), radiografia do tórax (TC do tórax se lesão suspeita) e resultados do exame

anatomopatológico da peça cirúrgica (estágio patológico), e será considerado o padrão ouro para tal determinação. A extensão do tumor será também identificada pelo software InVesalius. Os resultados do estudo poderão informar se o software InVesalius pode contribuir para avaliar a extensão loco regional do CECCO em pacientes ao diagnóstico.

Hipótese: Considerando que uma excisão insuficiente repercute negativamente na taxa de sobrevida, e uma excisão por demais de extensa reduz significativamente a qualidade de vida do portador de CECCO, julgamos que os resultados do estudo poderão informar se o software InVesalius pode se apresentar como um método que identifique a real extensão do tumor ao diagnóstico e que por consequência forneça à equipe médica dados mais precisos acerca do prognóstico e do planejamento cirúrgico. Metodologia Proposta: Serão avaliados 50 pacientes consecutivos com CECCO, de estágios III ou IV, atendidos nos ambulatórios de Oncologia Clínica e Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e que serão submetidos à ressecção cirúrgica do tumor como modalidade terapêutica inicial. Serão excluídos do estudo os pacientes com tumor de outro tipo histológico que não carcinoma, os que receberem terapêutica neoadjuvante ou definitiva com radioterapia e quimioterapia, aqueles que não apresentarem condições clínicas necessárias para a realização da ressecção cirúrgica do tumor, aqueles que recusarem o procedimento cirúrgico ou que recusarem a participar do estudo. Os dados relativos à identificação, idade, sexo, raça, etilismo e ao hábito de fumar, serão coletados por meio de questionário específico, que será aplicado aos indivíduos no momento da inclusão pelo aluno de mestrado responsável pelo estudo (João Pedro Perez Gomes). Os aspectos macroscópicos do tumor considerados no estudo estão apresentados no Anexo 2. O diagnóstico do CECCO será estabelecido em cortes histológicos de fragmentos do tumor incluídos em parafina e corados por hematoxilina e eosina. Ambas avaliações serão realizadas no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, pela equipe da Profa. Dra. Albina Messias de Almeida Milani Altemani. O estágio do tumor será identificado inicialmente com base em critérios convencionais, que incluem o exame clínico, a TC do pescoço, a tomografia por emissão de pósitrons (PET), a radiografia do tórax (TC do tórax, se lesão suspeita) (EDGE et al., 2010; GALLAMINI et al., 2014). Em seu conjunto, serão avaliados pela Prof. Dra. Carmen Silvia Passos Lima, pelo Prof. Dr. João Maurício Carrasco Altemani e pelo Prof. Dr. Celso Dario Ramos. O estágio do tumor será avaliado, a seguir, pelo método de segmentação automático, com software InVesalius (<http://svn.softwarepublico.gov.br/trac/invesalius>). Para a segmentação, utilizaremos o método automático, no qual o processo é aplicado diretamente em todo o volume. Neste método

existe menor interação operadormaquina. O método utilizado neste trabalho será a limiarizacao interativa através da manipulação do histograma da imagem. Esta técnica baseia-se na determinação de dois valores, denominados de limiar mínimo e limiar máximo, que delimitam no histograma a região a ser segmentada. A segmentação será feita através do agrupamento de pixels vizinhos com valores similares a um nível de tolerância. Após o agrupamento de pixels, a imagem segmentada será extraída das outras estruturas ao redor, reconstruída e visualizadas tridimensionalmente. Assim, o uso do software permitirá transformar os dados das imagens em três dimensões (3D), dimensionando toda a extensão da lesão baseando-se nos dados obtidos pela TC. O processamento das imagens pelo software será desenvolvido pelo Prof. Dr. André Luiz Ferreira Costa e do aluno de mestrado João Pedro Perez Gomes. A ressecção do tumor será realizada por métodos convencionais, baseada no estágio do tumor definido por critérios convencionais, sob a coordenação do Prof. Dr. Carlos Takashiro Chone. Os resultados do exame anatomopatológico da peça cirúrgica, obtidos sob a coordenação da Profa. Dra.

Albina Messias de Almeida Milani Altemani, serão utilizados para complementar o estágio tumoral de cada paciente (estágio patológico) (EDGE et al., 2010).

Critério de Inclusão: Serão avaliados 50 pacientes consecutivos com CECCO, de estágios III ou IV, atendidos nos ambulatórios de Oncologia Clínica e Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e que serão submetidos à ressecção cirúrgica do tumor como modalidade terapêutica inicial.

Critério de Exclusão: Serão excluídos do estudo os pacientes com tumor de outro tipo histológico que não carcinoma, os que receberem terapêutica neoadjuvante ou definitiva com radioterapia e quimioterapia, aqueles que não apresentarem condições clínicas necessárias para a realização da ressecção cirúrgica do tumor, aqueles que recusarem o procedimento cirúrgico ou que recusarem a participar do estudo.

Metodologia de Análise de Dados: O significado estatístico das diferenças entre grupos será calculado por meio do teste da probabilidade exata de Fisher ou qui-quadrado. Fatores com valores de $P \leq 0,05$ serão considerados significantes. As análises serão realizadas com o pacote estatístico S-Plus 2000 Professional Release 1, Copyright 1988 (MathSofft Inc, Seaton, Washington, USA).

Página 03 de

Desfecho Primário: Observar se o software InVesalius pode se apresentar como uma ferramenta útil na determinação do estágio do tumor.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia do software livre InVesalius para identificar a extensão do CECCO, tendo como padrão ouro o estágio definido por critérios convencionais, incluindo os resultados obtidos no exame anatomopatológico da peça cirúrgica (estágio patológico).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos decorrentes da pesquisa: Não se aplica. Os pesquisadores descrevem que serão utilizados apenas os dados clínicos, as imagens da TC do pescoço e os resultados do PET e do exame anatomopatológico do tumor ressecado por cirurgia de pacientes do estudo. Informaram que esses exames/procedimentos são realizados na rotina do atendimento a pacientes com CECCO no serviço. Informaram que apenas as imagens da TC do pescoço serão utilizadas para a reconstrução tridimensional com software o InVesalius.

Nenhum exame adicional será realizado nos pacientes do estudo.

Benefícios diretos para o participante da pesquisa: Não há.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

1. Folha de rosto devidamente assinada e datada.
2. Projeto de pesquisa: detalhado, com embasamento da literatura. Vinculado a aluno de pós-graduação

nível Mestrado.

3. Formulário de informações básicas do projeto na Plataforma Brasil: preenchimento adequado.

4.TCLE: Ver item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. TCLE: a) Após o primeiro parágrafo do TCLE incluir "Desta maneira, de acordo com o estabelecido pela Resolução CNS 441/2011, Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, pedimos que você leia atentamente esta folha de consentimento".

Página 04 de

ANÁLISE: Pendência atendida.

b) Conforme Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.g e h, devem estar explícitos no TCLE os direitos a indenização e assistência integral frente a dano decorrente da pesquisa, mesmo que estes sejam eventuais e não possam ser previstos. Dessa forma, solicita-se que tal informação seja adicionada ao TCLE.

ANÁLISE: Pendência atendida.

c) Além do endereço e telefone de contato do CEP, incluir uma breve descrição do mesmo: "O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando a salvaguardar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa." ANÁLISE: Pendência atendida.

d) No campo da assinatura do pesquisador corrigir: "Assinatura do pesquisador responsável".

ANÁLISE: Pendência atendida.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito

participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica

Página 05 de

ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data do parecer de aprovação e ao término do estudo.

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Anexo 5

Distribuições dos 56 pacientes com carcinoma de células escamosas de cavidade oral, inseridos inicialmente no estudo, de acordo com a situação final e, quando pertinente, as causas de exclusão do estudo.

Caso	Situação	Motivo da exclusão	Caso	Situação	Motivo da exclusão
1	Inserido	NA	29	Excluído	Fibrose tecidual
2	Inserido	NA	30	Excluído	Baixa captação de CI
3	Excluído	Fibrose tecidual	31	Excluído	Fibrose tecidual
4	Excluído	Lesão irressecável	32	Excluído	Baixa captação de CI
5	Excluído	Lesão irressecável	33	Excluído	Baixa captação de CI
6	Excluído	Lesão irressecável	34	Inserido	NA
7	Excluído	Lesão irressecável	35	Excluído	Lesão irressecável
8	Inserido	NA	36	Excluído	Abandonou tratamento
9	Excluído	Artefatos na TC	37	Excluído	Artefato na TC
10	Excluído	Presença de prótese	38	Inserido	NA
11	Inserido	NA	39	Inserido	NA
12	Inserido	NA	40	Inserido	NA
13	Inserido	NA	41	Inserido	NA
14	Inserido	NA	42	Inserido	NA
15	Excluído	Insuficiência hepática	43	Inserido	NA
16	Excluído	Paciente optou por RT	44	Inserido	NA
17	Excluído	Transferência de hospital	45	Excluído	Paciente optou por RT
18	Excluído	Abandonou tratamento	46	Excluído	Lesão irressecável
19	Inserido	NA	47	Excluído	Lesão irressecável
20	Inserido	NA	48	Inserido	NA
21	Inserido	NA	49	Inserido	NA
22	Excluído	Fibrose tecidual	50	Inserido	NA
23	Inserido	NA	51	Inserido	NA
24	Excluído	Lesão irressecável	52	Inserido	NA
25	Excluído	Tipo histológico diferente	53	Inserido	NA
26	Excluído	Paciente optou por RT	54	Inserido	NA
27	Excluído	Lesão irressecável	55	Inserido	NA
28	Excluído	Abandonou tratamento	56	Inserido	NA

(NA) não se aplica; (RT) radioterapia; (CI) contraste intravenoso; (TC) tomografia computadorizada.

Anexo 6

Distribuições dos 28 pacientes com carcinoma de células escamosas de cavidade oral (CCECO) incluídos no estudo de acordo com a idade, o sexo, a cor da pele e os hábitos de tabaco e bebidas alcoólicas.

Caso	Idade (anos)	Sexo	Cor da pele	Tabagismo	Etilismo
1	66	M	B	P	P
2	54	F	N	P	P
3	57	F	B	Ne	Ne
4	57	M	N	P	P
5	72	M	N	P	P
6	70	M	N	P	P
7	59	M	N	P	P
8	54	M	N	P	P
9	67	F	N	P	P
10	67	M	N	P	P
11	79	M	N	P	P
12	90	M	N	P	P
13	57	M	N	P	P

14	50	M	N	P	P
15	32	M	N	P	P
16	65	M	N	P	P
17	61	M	N	P	P
18	41	M	N	P	P
19	68	M	N	P	P
20	73	M	N	P	P
21	51	M	N	P	P
22	53	F	B	P	P
23	53	M	N	P	P
24	62	M	N	P	P
25	87	F	B	P	P
26	78	M	N	P	P
27	46	M	N	P	P
28	62	F	N	P	P

Distribuições dos 28 pacientes portadores de CCECO de acordo com as características populacionais da amostra. (M) masculino; (F) feminino; (B) branco; (N) não branco; (P) positivo; (Ne) negativo.

Anexo 7

Distribuições dos 28 pacientes com carcinoma de células escamosas de cavidade oral inseridos no estudo de acordo com aspectos do tumor.

Caso	Localização do tumor	Grau de diferenciação	Estágio clínico*		Infiltração ósseo-muscular	Estágio patológico**	Margens comprometidas ou exíguas
1	Língua	M	T2N1M0	III	P	NA	P
2	Assoalho bucal	M	T1N1M0	III	N	NA	P
3	Língua	NA	T4aN1M0	IV	P	IV	P
4	Palato duro	M	T4aN0M0	IV	N	III	P
5	TRM	NA	T2N1M0	III	P	IV	P
6	Língua	M	T2N1M0	III	P	IV	P
7	Assoalho bucal	M	T4N0M0	IV	P	NA	P
8	TRM	M	T4bN1M0	IV	P	IV	P

9	TRM	M	T4N1M0	IV	P	IV	N
10	Língua	M	T4N0M0	IV	P	NA	P
11	Lábio inferior	M	T3N1M0	III	P	III	N
12	Lábio inferior	M	T3N1M0	III	P	III	N
13	Lábio inferior	B	T1N1M0	III	P	II	P
14	Assoalho bucal	M	T4N0M0	IV	P	IV	P
15	Língua	M	T3N0M0	III	N	NA	P
16	Língua	M	T4N1M0	IV	P	IV	P
17	Língua	M	T2N1M0	III	N	III	P
18	TRM	M	T4N2M0	IV	N	III	P
19	Assoalho bucal	M	T4N0M0	IV	P	IV	P
20	Língua	M	T4aN1M0	IV	P	IV	P

21	Assoalho bucal	M	T3N0M0	III	N	NA	N
22	Língua	M	T3N1M0	III	P	NA	N
23	Assoalho bucal	M	T4N0M0	IV	P	IV	P
24	Língua	B	T4N0M0	IV	P	IV	P
25	Lábio	M	T2N1M0	III	P	NA	N
26	Língua	M	T2N2aM0	IV	P	IV	P
27	Língua	M	T3N0M0	III	P	IV	P
28	Lábio inferior	B	T2N1M0	III	P	I	N

Estágio do tumor definido segundo normas do *American Joint Committee on Cancer*; * estágio clínico baseado em achados de imagens da tomografia computadorizada do pescoço e ** estágio patológico baseado em achados da avaliação histopatológica da peça cirúrgica; (NA) não avaliado; (N) negativa; (P) positiva; (TRM) trígono retromolar. No caso da averiguação do estágio patológico, não foi possível obter este dado para todos os pacientes, considerando que parte deles não sofreu esvaziamento cervical como forma de tratamento.

Anexo 8

Distribuição dos 28 pacientes com carcinoma de células escamosas de cavidade oral inseridos no estudo de acordo com o volume do tumor identificado por imagens da tomografia computadorizada do pescoço, InVesalius e avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica.

Caso	Tomografia computadorizada (cm³)	InVesalius (cm³)	Anatomopatológico (cm³)
1	2,59	3,57	2,09
2	0,28	0,05	0,05
3	NA	11,92	10,99
4	NA	0,70	0,35
5	NA	0,89	16,48
6	NA	5,25	3,14
7	1,84	6,05	5,88
8	4,39	4,04	2,74
9	0,62	3,28	6,31
10	NA	4,44	4,08
11	17,14	8,74	17,53
12	NA	10,1	47,10
13	0,21	2,36	2,41
14	NA	17,87	19,12
15	NA	3,19	7,85
16	NA	14,19	20,41
17	1,09	3,48	7,32
18	NA	7,51	12,36
19	2,46	4,20	5,29
20	24,18	11,52	20,22

21	11,26	1,20	0,78
22	2,64	9,4	10,99
23	11,42	0,58	0,32
24	1,15	9,59	14,03
25	NA	2,2	0,54
26	7,83	5,91	4,10
27	NA	11,61	15,07
28	0,56	0,31	0,39

(cm³) centímetro cúbico; (NA) não avaliado. O número de pacientes avaliados na análise comparativa entre o volume apresentado pelo software InVesalius e o volume aproximado obtido pelas dimensões da tomografia computadorizada (TC) através da fórmula elipsoide (altura x comprimento x largura x $\pi/6$) difere do número total de pacientes que compuseram o tamanho amostral deste estudo (n= 28), pois uma ou mais dimensões não puderam ser avaliadas com clareza através das imagens bidimensionais em 12 casos.

Anexo 9

Distribuição dos 28 pacientes com carcinoma de células escamosas de cavidade oral inseridos no estudo de acordo com a maior dimensão do tumor identificado em imagens da tomografia computadorizada do pescoço, InVesalius e avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica.

Caso	Tomografia computadorizada (cm)	InVesalius (cm)	Anatomopatológico (cm)
1	2,9	2,9	2,0
2	1,1	0,9	0,5
3	NA	NA	NA
4	NA	NA	NA
5	1,3	2,7	4,5
6	3,2	3,8	2,0
7	3,2	3,8	3,0
8	3,0	3,4	3,5
9	2,0	2,4	2,9
10	NA	NA	NA
11	4,0	4,8	4,7
12	4,0	4,9	5,0
13	1,5	3,8	2,8
14	NA	NA	NA
15	3,2	2,9	3,0
16	NA	NA	NA
17	3,0	2,9	2,8
18	NA	NA	NA
19	2,4	3,2	4,6
20	3,8	4,6	4,6
21	4,1	2,2	2,5
22	4,4	4,5	3,5

23	4,0	1,4	1,5
24	2,6	5,0	3,7
25	NA	NA	NA
26	3,1	3,1	2,8
27	3,4	3,8	4,8
28	2,0	1,3	1,5

(cm) centímetro; (NA) não avaliado. O número de pacientes avaliados na análise comparativa entre o eixo de maior dimensão da neoplasia nos métodos “bidimensional” (2D) providos pela tomografia computadorizada (TC), “tridimensional” (3D) provido pelo software InVesalius e a peça cirúrgica (anatomopatológico) difere do número total de pacientes que compuseram o tamanho amostral deste estudo (n= 28), pois o maior eixo do tumor não pôde ser avaliado com clareza pela TC em sete casos. A ausência do eixo de maior dimensão do tumor em sete dos 28 casos analisados pode ser explicada pela captação inadequada do contraste intravenoso (CI) em alguns pacientes, ou mesmo a não administração do CI em casos de pacientes alérgicos à substâncias iodadas.