

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Radiómica nos Tumores Musculoesqueléticos

Maria Leonor Pereira Valente

M

2025



Radiómica nos Tumores Musculoesqueléticos

Revisão Bibliográfica

Dissertação de candidatura ao grau Mestre em Medicina, submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Junho 2025

Estudante: Maria Leonor Pereira Valente

Aluna do 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
E-mail: up201807636@up.pt

Orientador: Pedro Filipe Ferreira Cardoso

Professor Associado Convidado e Assistente Hospitalar Graduado de Ortopedia
ULS Santo António
E-mail: pffcardoso@gmail.com

Assinatura da Estudante

Manic Leona Pereira Valente

Assinatura do Orientador

Declaração de Integridade Científica

Eu, Maria Leonor Pereira Valente, nº 201807636, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto, declaro que esta dissertação é da minha autoria e não foi utilizada anteriormente em qualquer outro curso ou unidades curriculares, desta ou de outra instituição. As referências a outros autores respeitam escrupulosamente as regras de atribuição e estão devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as regras de referenciação. Tenho conhecimento de que a prática de plágio e autoplágio constitui uma infração académica.

Porto, junho de 2025,



(Maria Leonor Pereira Valente)

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus pais, aos meus irmãos
e às minhas avós Maria Helena e Maria do Carmo.

Resumo

A presente dissertação aborda a aplicação da radiômica no estudo dos tumores musculoesqueléticos, destacando o seu potencial na transformação da prática clínica oncológica. A radiômica consiste na extração automatizada de características quantitativas a partir de imagens médicas, como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a tomografia por emissão de positrões. Através da análise de textura, forma, intensidade e outras propriedades das imagens, é possível obter informações subvisuais que enriquecem o diagnóstico, prognóstico e monitorização da resposta terapêutica dos tumores.

Inicialmente, a tese descreve os princípios da radiômica e o seu desenvolvimento ao longo dos últimos anos, com ênfase na sua aplicação à oncologia musculoesquelética. A investigação focou-se numa revisão bibliográfica abrangente, recorrendo à análise crítica de estudos recentes que avaliam a eficácia da radiômica em diferentes cenários clínicos. Os tumores musculoesqueléticos, embora representem uma pequena fração das neoplasias em geral, apresentam grande heterogeneidade e complexidade diagnóstica, justificando a necessidade de métodos mais objetivos e sensíveis, como os fornecidos pela radiômica.

A dissertação explora a utilização de modelos de *machine learning* e *deep learning* aplicados a dados radiômicos, capazes de distinguir entre tumores benignos e malignos, classificar histologicamente sarcomas, prever metástases e recidivas, e até antecipar a resposta a tratamentos como a quimioterapia neoadjuvante. São analisados casos específicos, como a diferenciação entre osteossarcoma e condrossarcoma, lipoma e lipossarcoma, bem como a aplicação da radiômica em tumores de células gigantes do osso e no sarcoma de Ewing.

Além dos avanços técnicos, a tese discute os desafios enfrentados, incluindo a escassez de dados, a variabilidade nos protocolos de imagem, as limitações na validação externa e as questões éticas associadas ao uso de biobancos de imagens e dados sensíveis. Também são abordadas as recomendações internacionais, como o *Radiomics Quality Score* e o CLAIM, que visam melhorar a qualidade metodológica dos estudos.

A radiômica tem, portanto, um enorme potencial transformador na abordagem aos tumores musculoesqueléticos, promovendo uma medicina mais personalizada, precisa e não invasiva, embora a sua adoção clínica dependa ainda da superação de barreiras técnicas, regulatórias e éticas.

Palavras-chave

“radiômica”, “tumor”, “musculoesquelético”, “sarcoma”, “exame de imagem”, “diagnóstico”, “biomarcador”, “inteligência artificial”

Abstract

The following dissertation explores the application of radiomics in the study of musculoskeletal tumors, highlighting its potential to transform clinical oncology practices. Radiomics focuses on the automated extraction of quantitative features from medical images such as computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Through the analysis of texture, shape, intensity, and other image properties, it is possible to extract sub-visual information that enhances diagnosis, prognosis, and therapeutic response monitoring in tumor management.

The dissertation begins by presenting the principles of radiomics and its evolution over recent years, with a particular emphasis on its application in musculoskeletal oncology. The investigation is based on a comprehensive literature review, drawing from scientific databases and critically analyzing recent studies that assess the effectiveness of radiomics in various clinical settings. Musculoskeletal tumors, although representing a small proportion of all neoplasms, are highly heterogeneous and diagnostically complex, thus requiring more objective and sensitive methods, such as those provided by radiomics.

The study explores the use of machine learning and deep learning models applied to radiomic data to differentiate between benign and malignant tumors, classify sarcomas histologically, predict metastasis and recurrence, and even anticipate the response to treatments such as neoadjuvant chemotherapy. Specific cases are examined, including the differentiation between osteosarcoma and chondrosarcoma, lipoma and liposarcoma, as well as the application of radiomics in giant cell tumor of bone and Ewing sarcoma.

In addition to technical advancements, the dissertation addresses current challenges, including data scarcity, variability in imaging protocols, limitations in external validation, and ethical concerns related to the use of image biobanks and sensitive data. It also discusses international guidelines such as the Radiomics Quality Score and CLAIM, aimed at improving methodological quality in radiomics research.

The study concludes that radiomics holds great transformative potential in the management of musculoskeletal tumors, promoting a more personalized, precise, and non-invasive approach to medicine. However, its widespread clinical adoption still depends on overcoming technical, regulatory, and ethical barriers.

Keywords

“radiomics”, “tumor”, “musculoskeletal”, “sarcoma”, “imaging exam”, “diagnosis”,
“biomarker”, “artificial intelligence”

Símbolos e Acrónimos

ASC - Área sob a curva

CLAIM - Checklist for Artificial Intelligence in Medical Imaging

PET - Tomografia por emissão de positrões

RM - Ressonância magnética

RQS - Radiomics Quality Score

SE - Sarcoma de Ewing

TC - Tomografia computadorizada

TCGO - Tumor de células gigantes do osso

Índice

1. Introdução	1
1.1 Metodologia	2
2. Radiômica	3
2.1 A Radiômica em Ortopedia	5
2.2 Desempenho da Radiômica versus Humano	6
3. Tumores Musculoesqueléticos	8
4. Radiômica nos Tumores Musculoesqueléticos	13
4.1 Modelos de machine learning e Validação Clínica	14
4.2 Diferenciação entre Osteossarcoma e Condrossarcoma	15
4.3 Diferenciação de Tumores Lipomatosos Profundos das Extremidades	15
4.4 Tumor de Células Gigantes do Osso	16
4.5 Meningioma e Glioma	17
4.6 Avaliação da Resposta ao Tratamento	18
4.7 Avaliação da Resposta Terapêutica e Prognóstico no Sarcoma de Ewing	19
4.8 Previsão de Metástases Ósseas e Recidivas	19
5. Desafios, Ética e Biobancos de Imagens	21
6. Conclusão	23
Bibliografia	24

1. Introdução

Os avanços tecnológicos nas áreas da imagem médica e da inteligência artificial têm permitido uma transformação profunda no diagnóstico e tratamento de várias doenças, incluindo os tumores musculoesqueléticos. Um dos campos que mais se destaca neste contexto é a radiômica, uma área emergente que utiliza a análise quantitativa de imagens médicas para extrair características detalhadas sobre a morfologia e a estrutura de tecidos e órgãos. Desde o surgimento das primeiras tentativas de detecção assistida por computador nas décadas de 60 e 70, com foco em radiografias mamárias, até ao desenvolvimento de algoritmos de *machine learning* para distinguir entre lesões malignas e benignas, a radiômica tem evoluído de forma exponencial, principalmente na última década, com a criação de ferramentas de reconhecimento de padrões e aumento da capacidade de processamento de dados. O termo *radiomics* foi proposto por Philippe Lambin, em 2011, para essa extração de características de imagens radiológicas com uma abordagem de alto rendimento.

Deste modo, a radiômica oferece a possibilidade de transformar imagens médicas em dados objetivos e quantificáveis, permitindo uma análise mais aprofundada e precisa dos tecidos afetados por tumores. No caso dos tumores musculoesqueléticos, essa abordagem inovadora pode oferecer informações cruciais para o diagnóstico, prognóstico e tratamento, uma vez que permite detetar características subtis que podem não ser visíveis a olho nu, mas que têm um impacto direto na evolução da doença. A capacidade de extrair e analisar um grande volume de dados de imagem pode melhorar a precisão da classificação das lesões, prever a resposta a tratamentos e até mesmo identificar padrões associados a diferentes tipos de tumores.

Apesar dos avanços na aplicação da radiômica, especialmente nos tumores musculoesqueléticos, ainda existem vários desafios e lacunas na literatura. A complexidade e a heterogeneidade dos tumores musculoesqueléticos exigem abordagens sofisticadas e personalizadas, capazes de captar a variabilidade das características morfológicas e texturais presentes nas imagens radiológicas. Além disso, a integração desses dados com outras informações clínicas e genéticas é essencial para uma avaliação mais holística e precisa. A radiômica, portanto, não é apenas uma ferramenta técnica, mas um campo de pesquisa que pode revolucionar a maneira como tratamos e compreendemos este tipo de tumores.

O objetivo desta dissertação é investigar a aplicação da radiômica nos tumores musculoesqueléticos, destacando as principais técnicas de análise de imagens, os avanços mais recentes na área e as potenciais implicações clínicas dessa abordagem para o diagnóstico e tratamento. Através de uma revisão bibliográfica, será explorada a contribuição da radiômica para uma compreensão mais detalhada destes tumores, bem como as implicações para o futuro da medicina personalizada, onde o tratamento será cada vez mais guiado por dados quantitativos e específicos para cada paciente.

1.1 Metodologia

Esta dissertação foi realizada por meio de uma revisão de publicações científicas nas bases de dados PubMed, Springer, Google Scholar e Scopus, com o uso de palavras-chave como "radiomics", "musculoskeletal tumors", "image analysis" e "machine learning". A pesquisa abrangeu artigos publicados a partir de 2010, em língua inglesa, priorizando estudos relevantes sobre a aplicação da radiômica em tumores musculoesqueléticos. A seleção final incluiu 40 artigos, com ênfase na qualidade metodológica e relevância clínica dos mesmos.

Como suplemento importante, será feita consulta do Registo Oncológico Nacional e trabalhos de autores de renome indispensáveis para o tema como Philippe Lambin, Fradet, Navarro, entre outros.

2. Radiômica

Ao contrário das abordagens tradicionais assistidas por computador que identificam doenças específicas utilizando técnicas simples de extração de características, a radiômica utiliza técnicas avançadas de processamento de imagem para derivar uma miríade de atributos quantitativos complexos, incluindo forma, valor de pixel, textura e dados volumétricos. Essas características fornecem *insights* que vão além do que é visível a olho nu, permitindo a identificação de padrões e características associadas ao fenótipo tumoral, ao microambiente do tumor e a outros aspectos biológicos que são cruciais para a personalização da resposta médica.

O processo de desenvolvimento de um modelo de radiômica é multidisciplinar, envolvendo radiologistas, cientistas de dados e de imagem e, tal como se observa na figura abaixo, segue uma série de etapas sequenciais que inclui segmentação do tumor, pré-processamento da imagem, extração de características, desenvolvimento e validação de modelos. As imagens são curadas e processadas antes da segmentação, que pode ser feita em tumores, subregiões do tumor ou zonas peritumorais. As características extraídas normalmente descrevem a distribuição das intensidades de sinal e a relação espacial dos pixels dentro da região de interesse. A maioria dos estudos realizados utilizou dados de exames de tomografia computadorizada (TC), no entanto, a análise radiômica pode ser aplicada na totalidade do espectro de dados de imagens, incluindo a tomografia por emissão de positrões (PET), ressonância magnética (RM) e ecografia.¹

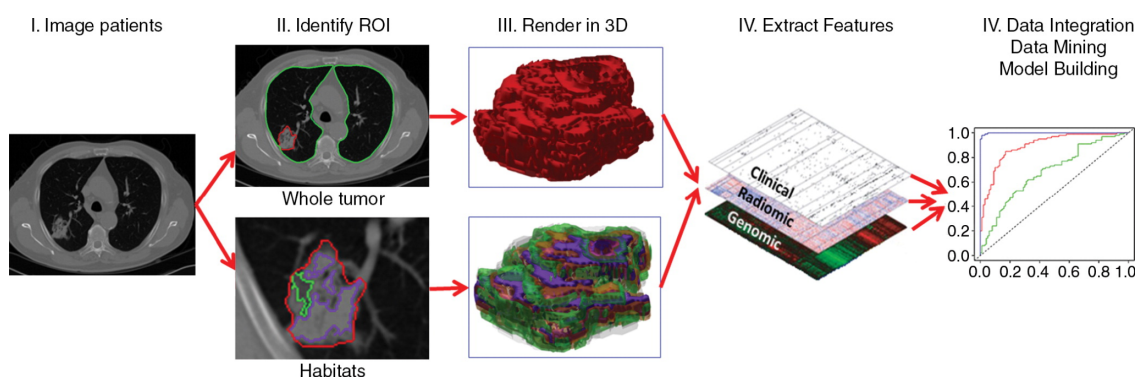


Figura 1 (imagem de Robert J. Gillies, Paul E. Kinahan e Hedvig Hricak: *"Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data"*)

A seleção de características é fundamental para melhorar o desempenho do modelo e pode ser realizada por diversos métodos que, por exemplo, removem características correlacionadas ou então ajustam o modelo para manter as mais informativas. Existem ainda alguns métodos incorporados, como o LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) que regularizam o modelo e simplificam a interpretação ao selecionar um subconjunto de características relevantes

entre muitas variáveis extraídas das imagens, o que facilita a construção de modelos mais eficientes e interpretáveis.²

Os modelos radiômicos podem ser de classificação, ou seja, são criados grupos, como benigno e maligno ou avaliam o tempo até ocorrer um certo evento, como os modelos de sobrevivência. Os modelos podem ainda ser baseados em imagens, de onde são extraídas características e realizadas análises, ou então modelos baseados em *machine learning*, onde algoritmos identificam padrões e prevêem resultados clínicos. No entanto, atualmente, o *deep learning* é provavelmente a ferramenta mais poderosa para a análise de imagens. Há um interesse crescente pela chamada *Deep Radiomics*, que é basicamente a radiômica baseada em algoritmos de *deep learning*, os quais não requerem a etapa intermediária de extração de características, como ocorre na radiômica clássica (Fig.2). Todavia, exigem uma grande base de dados. Uma rede neural profunda é capaz de analisar diretamente as características da imagem e formular padrões com esses dados, através de algoritmos semelhantes ao cérebro humano.²

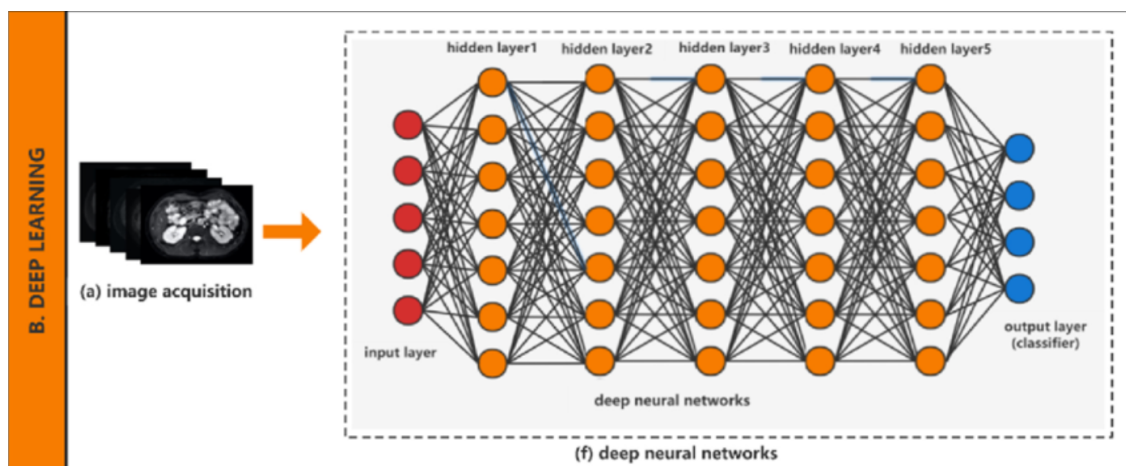


Figura 2 (imagem de Zhao et al.: “Current Progress in Artificial Intelligence-assisted Medical Image Analysis for Chronic Kidney Disease: A Literature Review”)

No âmbito da saúde, esta ferramenta tem um grande potencial de revolucionar todas as áreas inerentes, mas tem se mostrado particularmente promissora na área da oncologia, mais especificamente na abordagem ao cancro. Isto porque a radiômica não só permite obter informações sobre a biologia dos tumores de uma forma não invasiva, como também consegue avaliar a resposta ao tratamento, prognóstico e vigilância da patologia ao longo do tempo. Ao identificar características tumorais que indicam resistência ou sensibilidade a tratamentos específicos, consegue prever a resposta do tumor ao tratamento e auxiliar o médico na personalização do plano terapêutico de acordo com as necessidades individuais do paciente. Esta

capacidade é particularmente importante, dado que nem todos os pacientes com a mesma patologia, respondem da mesma maneira a tratamentos semelhantes.²

Adicionalmente, ao combinar as informações da radiômica com outros dados clínicos e genéticos, obtemos uma avaliação integrada, mais precisa e ainda mais personalizada, superando as limitações dos métodos tradicionais de diagnóstico. Um exemplo de uma combinação de informação clínica é o ramo da radiogenômica, que estuda a ligação entre as características das imagens com os perfis genéticos dos tumores, permitindo, deste modo, uma medicina mais precisa.²

Para além da oncologia, a radiômica também se tem mostrado promissora noutras áreas da medicina, como na neurologia, cardiologia e ortopedia, áreas em que a análise de imagens de exames médicos desempenham um papel fundamental. Mais especificamente, temos o exemplo da neuroimagem, onde o uso da radiômica pode auxiliar no estudo das doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, e também distúrbios neurológicos como os tumores cerebrais. Já na área da cardiologia, esta ferramenta pode, por exemplo, ajudar na avaliação do desempenho cardíaco, analisando a estrutura e funcionamento do coração e também auxiliar na prevenção do risco cardiovascular.²

2.1 A Radiômica em Ortopedia

Na área da ortopedia, a radiômica tem-se destacado sobretudo no diagnóstico e prognóstico das doenças ósseas, mais especificamente nos tumores ósseos. Tradicionalmente, o método diagnóstico passava pela realização de exames clínicos, radiografias, TC, RM e ainda por biópsias para confirmação. No entanto, as imagens médicas podem fornecer muito mais informação do que apenas o diagnóstico visual da patologia, uma vez que é possível obter uma caracterização quantitativa das lesões através da análise detalhada das características dos tumores. Deste modo, a radiômica permite que esses dados sejam extraídos de maneira sistemática e quantitativa, oferecendo informações adicionais sobre a natureza benigna ou maligna do tumor e facilitando a decisão sobre o tratamento. Isto sem a necessidade de procedimentos invasivos. Ao ajudar a identificar malignidade, permite um diagnóstico mais precoce e, potencialmente, reduz a necessidade de biópsias desnecessárias.

Como já foi referido, a radiômica também tem um papel na avaliação da resposta ao tratamento, através da monitorização dessas características quantitativas. Assim, ao longo do tempo, identifica alterações relacionadas com o tratamento, como o aumento ou redução da neoplasia. Para além dos tumores, a análise de outras características pelas imagens de TC, como a densidade óssea e a microarquitetura do osso, também permite uma avaliação mais detalhada da doença osteoporótica. Por sua vez, uma melhor avaliação e controlo da doença permitem prever o risco de fraturas, ajudando o médico a implementar estratégias de prevenção e intervenções no tempo

certo. Em todos os casos, uma intervenção atempada é fundamental para prevenir consequências clínicas graves.

2.2 Desempenho da Radiômica *versus* Humano

O desempenho dos modelos de radiômica em comparação com o desempenho médico tem sido um tema bastante estudado. Embora os radiologistas tenham formação e experiência para interpretar imagens médicas, os modelos de radiômica baseados em *machine learning* e *deep learning* têm mostrado um desempenho promissor, especialmente no diagnóstico e prognóstico. Em muitos casos, a radiômica tem tido um desempenho semelhante ou até superior ao de radiologistas internos e, em alguns casos, aproxima-se ao dos radiologistas mais experientes.

Um estudo realizado com o objetivo de desenvolver e validar modelos de *machine learning* que distinguem lesões ósseas benignas de malignas, comparou os resultados dos modelos com o desempenho de radiologistas. Para tal, utilizaram-se as radiografias pré-operatórias e os modelos foram desenvolvidos com recursos radiômicos e informações demográficas. O estudo incluiu 880 pacientes com uma idade média de 33,1 anos e diagnosticados com tumores ósseos primários benignos (667) ou malignos (213). Os dados foram divididos e utilizados no treino dos modelos, na validação dos mesmos e ainda para um teste interno. Posteriormente, os modelos foram submetidos a um teste externo com 96 pacientes de outra instituição. O desempenho foi avaliado com base na precisão, na área sob a curva (ASC) que reflete a eficácia de um modelo em prever corretamente as classes, na sensibilidade e na especificidade. O grupo de radiologistas incluído na comparação era constituído por dois internos de formação em radiologia e dois especialistas em tumores musculoesqueléticos. O resultado do estudo demonstrou que o modelo de *machine learning* teve menor precisão que os radiologistas especializados, no entanto, conseguiu ser ligeiramente superior ao desempenho dos médicos em formação.³

Contudo, a radiômica não deve ser vista como um substituto dos profissionais de saúde, mas sim como uma ferramenta auxiliar. Apesar dos modelos de radiômica conseguirem processar e analisar grandes quantidades de dados e de uma forma rápida e precisa, a interpretação clínica dos resultados e a tomada de decisão final ainda dependem do julgamento médico.

Curiosamente, de modo a validar a confiabilidade dos resultados e combater os desafios relacionados com a reprodutibilidade e generalização dos modelos radiômicos, foi desenvolvido, em 2017, um conjunto de recomendações e um sistema de pontuação denominado *Radiomics Quality Score* (RQS). Este sistema é constituído por 16 elementos que abrangem a qualidade do protocolo, a reprodutibilidade em imagem e segmentação, o relatório de redução e validação de características, a validação biológica/clínica e a utilidade, o índice de desempenho, o nível mais alto de evidência e ainda a transparência e acessibilidade dos dados e métodos utilizados. Este

sistema tem sido amplamente usado pela comunidade científica para avaliar a qualidade metodológica dos estudos nesta área.⁴

Recentemente, o CLAIM (*Checklist for Artificial Intelligence in Medical Imaging*) emergiu como uma ferramenta relevante na avaliação da qualidade metodológica dos estudos de radiômica com aplicação de inteligência artificial, superando instrumentos anteriores como o RQS e outros. Ainda assim, permanecem alguns desafios, nomeadamente a automatização da segmentação, a análise de custo-benefício e a validação externa em amostras independentes.⁵

3. Tumores Musculoesqueléticos

Os tumores musculoesqueléticos constituem um grupo heterogêneo de neoplasias que afetam os ossos e os tecidos moles envolventes, como músculos, tendões, cartilagens, tecido adiposo e vasos. Estes tumores podem ser benignos ou malignos, sendo os primeiros muito mais frequentes. No entanto, ainda que os tumores malignos sejam raros, têm uma elevada morbilidade e requerem uma abordagem terapêutica multidisciplinar. A seguir, aborda-se de forma abrangente os principais tipos de tumores musculoesqueléticos benignos e malignos, a sua classificação, epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico, com destaque para a realidade portuguesa, em comparação com a europeia e mundial.

Relativamente aos tumores musculoesqueléticos benignos, estes caracterizam-se por um comportamento biológico não invasivo, crescimento lento e ausência de metastização. Apesar disso, podem provocar dor, deformidades ou compressão de estruturas adjacentes. Ainda assim, geralmente são assintomáticos e identificados incidentalmente em exames imagiológicos. Podem ser agrupados em tumores ósseos benignos e tumores de tecidos moles benignos. O primeiro grupo inclui o osteocondroma, o encondroma, o osteoma osteóide e tumor de células gigantes. Já o segundo grupo inclui o lipoma, o fibroma, o hemangioma, o neuroma, schwannoma, neurofibroma e o rabdomioma.

O osteocondroma é a neoplasia óssea benigna mais comum, representando 35–50% dos casos. Corresponde a uma exostose osteocartilaginosa composta por osso maduro contínuo com o osso subjacente, revestido por cartilagem hialina. Surge na infância ou adolescência, estabilizando após o encerramento fisário e localiza-se predominantemente nas metáfises de ossos longos. A maioria dos casos é esporádica, mas a forma hereditária está associada a mutações nos genes EXT1 e EXT2. O diagnóstico é imagiológico, sendo a ressonância útil na avaliação da espessura da cartilagem, cuja dimensão superior a 1,5 a 2 cm em adultos pode sugerir malignidade.⁶

O encondroma é um tumor benigno de cartilagem hialina madura localizado na medula óssea, mais prevalente entre a 2.ª e 4.ª décadas de vida. Afeta sobretudo ossos curtos das mãos e pés, mas pode ocorrer em ossos longos. Apresenta-se como uma lesão lítica bem delimitada, com margens escleróticas e calcificações características, sem envolvimento de partes moles. A distinção com condrossarcoma de baixo grau é difícil em localizações atípicas, sendo necessária avaliação multidisciplinar. A transformação maligna é rara, exceto em formas múltiplas, como Ollier e Maffucci, que têm um risco de até 40%.⁷

O osteoma osteóide é um tumor benigno pequeno, com nidus osteoblástico rodeado por esclerose óssea. Representa 10–12% dos tumores benignos, ocorrendo maioritariamente entre os 10 e 30 anos, com predomínio masculino. Localiza-se sobretudo nos ossos longos, especialmente na diáfise cortical, e também na coluna, podendo causar escoliose dolorosa. Radiologicamente,

observa-se um nidus radioluscente com centro mineralizado e esclerose periférica. A TC é o método mais sensível para a sua identificação.⁸

Já o tumor de células gigantes, também uma neoplasia benigna, é localmente agressivo, constituído por células gigantes multinucleadas e estroma mononucleado. Afeta sobretudo adultos jovens, com ligeiro predomínio feminino, e localiza-se nas metáfises de ossos longos. Pode provocar dor e até destruição óssea. Radiologicamente, surge como lesão lítica expansiva, por vezes com invasão da cortical. O diagnóstico é confirmado por biópsia, sendo essencial diferenciá-lo de lesões semelhantes. De notar que recidivas ocorrem em até 30% dos casos, sendo que a metastização ou transformação maligna são raras.⁹

Relativamente aos tumores benignos de tecidos moles, como já mencionado, existe o lipoma, fibroma, hemangioma, schwannoma, neurofibroma e rabdomioma.

O lipoma é o tumor benigno mais comum do tecido adiposo, composto por adipócitos maduros encapsulados. Surge na idade adulta, com ligeiro predomínio feminino e localiza-se preferencialmente no tecido subcutâneo do tronco, pescoço e extremidades. Apresenta-se como uma massa móvel, indolor e de crescimento lento. A ecografia e a RM evidenciam uma lesão homogénea semelhante a gordura. O diagnóstico é histológico, sendo essencial a distinção com lipossarcoma.¹⁰

O fibroma é uma neoplasia benigna de fibroblastos maduros e matriz colagénica. Pode ser cutâneo, mucoso ou intraósseo como o fibroma não ossificante em jovens, que ocorre geralmente na metáfise de ossos longos. Radiologicamente, caracteriza-se por uma lesão lítica bem delimitada e com esclerose periférica. No entanto, o diagnóstico é histológico.¹¹

O hemangioma é um tumor benigno vascular comum na infância, podendo ser capilar ou cavernoso. Afeta sobretudo a pele e o tecido subcutâneo, mas pode também atingir estruturas ósseas. Clinicamente, surge como uma massa compressível azulada ou avermelhada. Nos ossos, é frequentemente assintomático. A TC e RM mostram um trabeculado em “favo de mel” e hipersinal em T2, sendo que a maioria não necessita de tratamento.¹²

O neurofibroma é uma neoplasia benigna composta por fibras nervosas, células de Schwann e tecido conjuntivo. Pode ocorrer isoladamente ou associada a neurofibromatose tipo 1, uma condição genética autossómica dominante. O neurofibroma pode ser cutâneo, subcutâneo ou plexiforme e a sua principal característica é a infiltração difusa no nervo. Clinicamente, apresenta-se como uma massa mole, indolor e de crescimento lento. O diagnóstico é principalmente clínico e histológico, com a biópsia evidenciando a presença de fibras nervosas e células de Schwann.¹³

O schwannoma é também uma neoplasia benigna de células de Schwann, mas ao contrário do neurofibroma, é encapsulado e normalmente de crescimento mais lento. O schwannoma é mais

comum em indivíduos sem condições genéticas associadas, mas também pode ser encontrado em casos de neurofibromatose tipo 2. As localizações mais frequentes incluem os nervos periféricos, o nervo vestibular e outros nervos cranianos. Radiologicamente, o schwannoma aparece como uma massa bem definida, frequentemente realçada com contraste em exames de imagem, como a RM.

13

A distinção entre neurofibroma e schwannoma é fundamental, pois, apesar de ambos os tumores serem benignos, apresentam diferenças histológicas e comportamentais. No neurofibroma, as fibras nervosas estão infiltradas, enquanto no schwannoma, as células de Schwann estão organizadas em padrões tipo “roseta”.

O rabdomioma é uma neoplasia benigna rara do músculo estriado. O tipo cardíaco ocorre em lactentes, associado à esclerose tuberosa, podendo causar arritmias ou obstrução. Frequentemente, regride de forma espontânea. O tipo extracardíaco ocorre em adultos (cabeça e pescoço), apresentando-se como uma massa indolor. O diagnóstico é histológico e o tratamento cirúrgico.¹⁴

Quando o tumor musculoesquelético é maligno, pode afetar também os tecidos moles ou o tecido ósseo. Deste modo, estes tumores subdividem-se em sarcomas de tecidos moles e sarcomas ósseos. No primeiro grupo, encontra-se o lipossarcoma, o leiomiossarcoma, o rabdomiossarcoma, o angiossarcoma, entre outros. Já no segundo, inclui-se o osteossarcoma, o sarcoma de Ewing e o condrossarcoma.

Estes tumores apresentam comportamento invasivo e metastático, com necessidade de tratamento oncológico agressivo.

O lipossarcoma é um sarcoma maligno com origem no tecido adiposo, sendo um dos tumores mais comuns das partes moles. Geralmente, afeta adultos entre os 40 e 60 anos, com predileção por regiões retroperitoneais, coxas e membros. Radiologicamente, caracteriza-se como uma lesão heterogênea com áreas adipocíticas sólidas, sendo a RM útil para avaliar a extensão. O diagnóstico definitivo é histológico, evidenciando células lipoblásticas com características atípicas. O tratamento é predominantemente cirúrgico e pode incluir quimioterapia adjuvante devido ao risco de recidiva local e metástase pulmonar.¹⁵

O leiomiossarcoma é um sarcoma maligno raro com origem nas células do músculo liso. Pode ocorrer em qualquer parte do corpo, sendo mais comum nas partes moles, como o útero, intestinos e vasos sanguíneos. Surge geralmente nos adultos, com um pico de incidência na 4ª e 5ª décadas de vida. Clinicamente, manifesta-se como uma massa indolor de crescimento lento, podendo ocasionar sintomas devido à compressão de órgãos adjacentes. Radiologicamente, apresenta-se como uma massa de bordas irregulares, com áreas de necrose. O diagnóstico é histológico, com presença de células musculares lisas atípicas e mitoses aumentadas. O

tratamento inclui excisão cirúrgica, podendo ser complementado por quimioterapia e radioterapia, especialmente em casos de alto grau.¹⁶

O rabdomiossarcoma é um sarcoma maligno com origem nas células do músculo estriado esquelético, sendo o tipo de sarcoma mais comum em crianças e adolescentes. Afeta frequentemente a cabeça e pescoço, trato urinário e órgãos reprodutores. Radiologicamente, pode ser identificado por TC ou RM, evidenciando uma massa tumoral bem definida com áreas de necrose. O diagnóstico é confirmado por biópsia, que revela células musculares estriadas imaturas. O tratamento envolve quimioterapia intensiva, cirurgia e radioterapia, com o prognóstico dependente da localização e da resposta ao tratamento.¹⁷

O angiossarcoma é um sarcoma maligno com origem nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, sendo um dos sarcomas mais agressivos. Comumente afeta a pele, fígado e mama, podendo também ocorrer nos tecidos profundos. Acomete principalmente adultos, com predomínio em indivíduos imunocomprometidos, como os portadores de linfoma e aqueles com exposição a radiação. Clinicamente, manifesta-se como uma lesão eritematosa, dolorosa e de rápido crescimento, podendo ulcerar ou formar nódulos. Radiologicamente, é caracterizado por áreas de hemorragia e necrose. O diagnóstico é histológico, evidenciando células endoteliais atípicas e vasos sanguíneos anormais. O tratamento também é agressivo, envolvendo quimioterapia, radioterapia e cirurgia, com prognóstico geralmente reservado devido à alta taxa de metástase.¹⁸

O osteossarcoma é o sarcoma maligno mais comum dos ossos, frequentemente diagnosticado em adolescentes e adultos jovens. Acomete tipicamente as metáfises dos ossos longos e clinicamente manifesta-se como dor óssea progressiva, frequentemente exacerbada pela atividade física, podendo ser acompanhada de edema. Radiologicamente, apresenta-se como uma lesão lítica com periostose e ossificação de novo. O diagnóstico é confirmado por biópsia, evidenciando células osteogênicas imaturas e atípicas. O tratamento envolve uma combinação de quimioterapia neoadjuvante e excisão cirúrgica, com alta taxa de recidiva local e metástase pulmonar.¹⁹

O sarcoma de Ewing é um sarcoma maligno altamente agressivo que afeta predominantemente crianças e adolescentes. Acomete os ossos e, em menor frequência, os tecidos moles. A localização mais comum é na diáfise dos ossos longos e, clinicamente, causa dor óssea localizada, edema e, ocasionalmente, febre e mal-estar. Radiologicamente, apresenta uma lesão lítica com periostose e esclerose periosteal. O diagnóstico é histológico, evidenciando células pequenas e redondas com núcleo hipercromático. O tratamento é quimioterápico, com excisão cirúrgica e radioterapia, devido à alta taxa de metastização para os pulmões e ossos.²⁰

O condrossarcoma é um sarcoma maligno com origem na cartilagem hialina que acomete mais frequentemente adultos e idosos, com predileção por ossos da pelve, fêmur e úmero. Clinicamente, apresenta-se como dor óssea progressiva, que pode estar associada a deformidade e limitação de movimento. Radiologicamente, caracteriza-se por uma lesão radiolúcida com

calcificação central, com padrão de “anel”. O diagnóstico definitivo é histológico, mostrando cartilagem atípica com células grandes e atípicas. O tratamento é cirúrgico, com excisão ampla do tumor, sendo a quimioterapia e radioterapia pouco eficazes. A recidiva é comum, especialmente em casos de resseção incompleta.²¹

Epidemiologicamente, os tumores benignos não têm registos sistemáticos na maioria dos países, incluindo Portugal, devido à sua baixa gravidade e elevada taxa de cura. Estima-se que representem mais de 90% de todos os tumores musculoesqueléticos diagnosticados.²²

Os tumores malignos musculoesqueléticos, especialmente sarcomas, representam menos de 1% de todas as neoplasias. Em 2019, Portugal registou cerca de 460 novos casos de sarcomas. Na Europa, a incidência estimada de sarcomas de tecidos moles é de 4,7 por 100 000 habitantes/ano e os sarcomas ósseos de 0,8. Globalmente, a incidência de sarcomas mantém-se entre 1,8 a 5 por 100 000 habitantes. Verifica-se então que os tumores benignos são mais prevalentes, mas subnotificados devido ao tratamento maioritariamente ambulatorio.²²

4. Radiômica nos Tumores Musculoesqueléticos

Como já foi referido, os tumores musculoesqueléticos abrangem um espectro variado de entidades benignas e malignas. Embora a maioria dos tumores ósseos e dos tecidos moles sejam benignos, a possibilidade de comportamento agressivo, mesmo em tumores histologicamente não malignos, exige uma avaliação cuidadosa e, por vezes, abordagem cirúrgica. Portanto, a correta diferenciação entre lesões benignas e malignas, aliada ao diagnóstico precoce, é determinante para o sucesso terapêutico e melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Perante uma imagem com um achado, existe uma dificuldade na diferenciação entre tumores malignos, como sarcoma de Ewing de um osteossarcoma, entre tumores malignos e benignos, como um lipossarcoma de um lipoma e ainda entre lesões malignas e não neoplásicas, como um sarcoma de tecidos moles de uma miosite ossificante.²³

Assim, entra aqui um dos grandes potenciais da análise radiômica, possibilitando uma caracterização da microarquitetura tumoral e uma extração de dados semelhantes à histopatologia. Como resultado, permite classificar os tumores de uma forma não invasiva, diferenciar entre lesão maligna e benigna e avaliar o grau de agressividade das neoplasias malignas. Consequentemente, reduz-se a necessidade de biópsia e também o erro de amostras, melhorando a relação custo benefício dos procedimentos e a eficiência diagnóstica.²³

As características texturais extraídas de imagens de RM são particularmente relevantes, uma vez que essas características estão fortemente associadas à heterogeneidade intratumoral, um reflexo da variação na estrutura celular, presença de necrose, edema e alterações no microambiente tumoral. Características como entropia, energia, compactação e simetria têm sido associadas ao grau de malignidade e à agressividade do tumor. Por exemplo, a entropia, que mede a complexidade ou desordem na distribuição de intensidades, tem sido associada à presença de áreas de necrose e heterogeneidade tumoral, sendo mais elevada em tumores com comportamento agressivo.²³

A radiômica também permite a análise da forma do tumor, com características como esfericidade e irregularidade, que estão associadas ao crescimento tumoral e à disseminação. Tumores mais esféricos tendem a ser menos agressivos e com menor potencial de metastização, enquanto tumores irregulares frequentemente têm um comportamento biológico mais agressivo. A forma, juntamente com as características texturais, fornece informações complementares para a avaliação da agressividade do tumor e pode ser útil na predição da resposta ao tratamento.²⁴

No contexto dos tumores musculoesqueléticos de tecidos moles, diversos estudos demonstraram a capacidade de modelos radiômicos distinguir benignidade de malignidade com elevada eficácia. Por exemplo, um estudo de 2019, realizado com base em imagens de RM ponderadas em T2 e com supressão de gordura, combinadas com dados clínicos, atingiu uma ASC de 0,94 (sendo que o valor 1 representa uma preditividade perfeita e o 0 preditividade nula). Outros estudos

realizados com a mesma finalidade obtiveram resultados igualmente positivos, com ASC superiores a 0,92, traduzindo a alta eficácia dos modelos em prever corretamente a classe do tumor.²⁴

Para além da distinção entre benignidade e malignidade, outros estudos avaliaram a eficácia de modelos radiômicos em classificar histologicamente os sarcomas, nomeadamente tumores de baixo ou alto grau. Em 2020, um modelo radiômico baseado nas RM de 105 sarcomas de tecidos moles foi estudado no âmbito desta classificação e obteve uma ASC de 0,92, com sensibilidade de 88% e especificidade de 94%.²⁴

4.1 Modelos de *machine learning* e Validação Clínica

A aplicação de modelos de *machine learning* na radiômica tem permitido a construção de modelos preditivos robustos para a resposta ao tratamento e para o prognóstico de sarcomas. Modelos como Máquinas de Vetores de Suporte, redes neurais e regressão logística têm sido utilizados para combinar características radiômicas extraídas das imagens com dados clínicos, oferecendo uma avaliação mais precisa e personalizada. Essa combinação de dados clínicos como o tamanho do tumor e a margem do tumor, não só tem elevado a exatidão na previsão da resposta à quimioterapia como também na previsão de recidivas e metástases.

O uso de nomogramas, que também combinam dados clínicos e radiômicos, tem sido igualmente uma abordagem eficaz para fornecer uma avaliação personalizada da resposta ao tratamento. Deste modo, a integração de informações clínicas e radiômicas tem mostrado superioridade em relação ao uso isolado de características clínicas ou radiológicas, permitindo uma abordagem mais holística e precisa na avaliação médica.²⁵

Adicionalmente, a validação clínica dos modelos radiômicos é um passo fundamental para garantir que esses modelos sejam aplicáveis e eficazes em ambientes clínicos diversos. Estudos têm mostrado que a validação em dados multicêntricos é essencial para melhorar a reprodutibilidade e garantir que os modelos desenvolvidos possam ser aplicados de forma eficaz em diferentes populações de pacientes.²⁵

A aplicação de modelos de *deep learning* também foi explorada na oncologia musculoesquelética, embora com menor frequência. Fradet *et al.* compararam modelos de *deep learning* com abordagens tradicionais de radiômica e *machine learning* na previsão de malignidade de tumores lipomatosos, concluindo que os modelos radiômicos corrigidos por *batch effects* (ajuste de dados de forma a eliminar discrepâncias técnicas) superaram significativamente os modelos de *deep learning* (ASC de 0,80 vs. 0,64). De forma semelhante, Navarro *et al.* relataram que modelos baseados em características radiômicas extraídas de imagens ponderadas em T1 com contraste e

em T2 superaram modelos baseados exclusivamente em características clínicas, com ASC's de 0,76 e 0,75 na estratificação de sarcomas de tecidos moles de baixo e alto grau, respetivamente.²⁵

4.2 Diferenciação entre Osteossarcoma e Condrossarcoma

A distinção entre osteossarcoma e condrossarcoma continua a representar um dos principais desafios no diagnóstico por imagem de tumores ósseos malignos. A semelhança entre as características morfológicas e radiológicas destas neoplasias dificulta a diferenciação precisa apenas com base em sequências convencionais de RM. Apesar da biópsia histológica continuar a ser o método de referência, trata-se de um procedimento invasivo e sujeito a limitações, como a representatividade da amostra. Neste cenário, a radiômica aplicada à RM surge novamente como uma ferramenta promissora.

O seguinte estudo teve como objetivo desenvolver modelos radiômicos preditivos a partir de duas sequências de RM. Uma baseada em T2 com supressão de gordura e outra em T1 com contraste. A seleção das variáveis mais relevantes foi realizada por meio do método LASSO, que identificou 15 características significativas nas imagens de T2 e 8 nas imagens de T1. Os modelos foram avaliados em dois grupos distintos: treino e validação. No grupo de treino, o modelo construído com base na sequência de T2 demonstrou excelente desempenho, com uma sensibilidade de 96,6%, especificidade de 86,2% e ASC de 0,97. Por sua vez, o modelo baseado nas imagens de T1 obteve uma sensibilidade de 81%, especificidade de 89,7% e ASC de 0,89. Estes resultados foram consistentes no grupo de validação, com o primeiro modelo a atingir uma sensibilidade de 85,7%, especificidade de 87,5% e ASC de 0,90 e o segundo uma sensibilidade de 81%, especificidade de 75% e ASC de 0,82.²⁶

Estes achados reforçam a capacidade discriminativa da radiômica aplicada à RM, com destaque para a superioridade das sequências T2 em termos de desempenho preditivo. Complementarmente, estudos recentes demonstraram que a radiômica pode também ser útil noutras distinções diagnósticas relevantes, como entre condroma atípico e condrossarcoma de elevado grau, com modelos baseados em radiografias ou RM a alcançarem exatidões comparáveis às de especialistas em radiologia musculoesquelética. Ainda assim, a robustez e generalização destes modelos requerem validação adicional em contextos multicêntricos.²⁷

4.3 Diferenciação de Tumores Lipomatosos Profundos das Extremidades

A distinção precisa entre lipomas profundos e lipossarcomas atípicos representa um desafio clínico significativo, especialmente em contextos onde a experiência com tumores de tecidos moles é limitada.

Com base nessa premissa, um estudo retrospectivo investigou o desempenho de modelos baseados em *machine learning*, utilizando características radiômicas extraídas de imagens de RM, com validação externa em dados provenientes de centros independentes. O modelo com melhor desempenho, constituído por um conjunto de 10 classificadores *Random Forest*, demonstrou elevada sensibilidade (92%) e valor preditivo negativo (89%) no teste de validação externa. Tal resultado não diferiu significativamente daquele obtido por radiologistas especializados em sarcomas, sugerindo que esta abordagem automatizada pode, de forma eficaz, apoiar o diagnóstico diferencial em ambientes com menos recursos ou sem experiência especializada. A robustez do estudo advém da utilização de dados provenientes de vários centros, ao contrário de estudos anteriores limitados a pequenas amostras e sem validação externa. A heterogeneidade inerente aos dados, causada pela diversidade de equipamentos e protocolos de aquisição de RM, foi um fator reconhecido como limitador na generalização dos modelos, conforme também observado em investigações semelhantes que reportaram uma diminuição da performance na validação externa, com ASCs entre 0,47 e 0,71. Outra vertente deste estudo centrou-se na distinção entre lipomas intramusculares e lipomas profundos ou lipossarcomas atípicos, explorando um modelo combinado de características radiômicas e a métrica de distância entre o tumor e o osso adjacente. Nesta coorte de 68 doentes, a análise baseada em imagens T1 ponderadas sem contraste revelou resultados promissores. O modelo final atingiu uma ASC de 0,88, com sensibilidade de 91,6% e especificidade de 85,7%. A avaliação comparativa com dois radiologistas musculoesqueléticos experientes demonstrou um desempenho semelhante, com ASC's de 0,94 e 0,91 e sem diferenças estatísticas relevantes.²⁸

O método LASSO foi utilizado para selecionar as características preditivas, tendo sido identificadas 14 variáveis significativas, das quais 13 correspondiam a parâmetros radiômicos (forma, histograma e textura) e uma à distância entre tumor e osso. As alterações morfológicas, como maior esfericidade e heterogeneidade textural nos lipomas profundos e lipossarcomas atípicos, revelaram-se particularmente úteis para a discriminação.²⁸

Apesar da relevância clínica dos achados, o estudo apresenta limitações, incluindo o seu desenho retrospectivo, o número reduzido de casos e a ausência de imagens com contraste. A segmentação manual, embora validada com medidas de reprodutibilidade, pode introduzir variabilidade adicional. Assim, investigações futuras deverão explorar métodos de segmentação automática, ampliar as amostras e incorporar dados multicêntricos para reforçar a aplicabilidade clínica dos modelos desenvolvidos.²⁸

4.4 Tumor de Células Gigantes do Osso

A aplicação da radiômica no estudo do tumor de células gigantes do osso (TCGO) tem sido maioritariamente direcionada para a construção de modelos diagnósticos, embora persistam

fragilidades metodológicas e de relato. Segundo a avaliação com ferramentas como o RQS, a maioria dos estudos disponíveis apresenta qualidade subótima, evidenciando lacunas em aspectos essenciais como validação externa, desenho prospectivo e análise de reprodutibilidade.²⁹

A maior parte dos estudos neste âmbito procurou distinguir o TCGO de outras lesões ósseas, como cistos ósseos aneurismáticos e cordomas, cuja diferenciação radiológica pode ser particularmente desafiante. Embora os modelos baseados em radiômica se revelem promissores na discriminação entre entidades, a sua superioridade face à avaliação por radiologistas especializados permanece incerta.

Importa destacar que, no contexto de TCGO maligno, o diagnóstico definitivo ainda exige confirmação histopatológica, já que as imagens por si só não permitem uma distinção fiável. Em termos prognósticos, um modelo identificou recidiva precoce em TCGO da coluna vertebral. Além disso, foi descrito outro modelo capaz de prever a expressão de marcadores moleculares como p53 e VEGF com base em imagens de TC pré-operatórias, atingindo valores de ASC até 0,88. Estes biomarcadores mostraram associação significativa com a sobrevivência livre de progressão, sugerindo implicações relevantes para decisões terapêuticas.²⁹

Apesar dos avanços, ainda nenhum modelo foi desenvolvido para prever a resposta ao denosumab, um fármaco amplamente utilizado no tratamento deste tumor. Esta lacuna evidencia a necessidade de desenvolver modelos preditivos mais específicos. A análise radiômica demonstrou ainda potencial na previsão de parâmetros moleculares sem necessidade de biópsia, ultrapassando limitações como a heterogeneidade tumoral. A inclusão de variáveis clínicas, como hemorragia intraoperatória e um sistema de pontuação designado por SINS, também contribuiu para modelos mais robustos.²⁹

4.5 Meningioma e Glioma

Um estudo investigou a relação entre características radiômicas, com base na esfericidade do tumor e os resultados neurológicos pós-operatórios em pacientes com meningioma espinal dorsal primário esporádico. Os resultados mostraram que, por um lado, não foi observada uma correlação significativa entre a forma do tumor e características neuropatológicas. Por outro lado, uma esfericidade reduzida, indicativa de uma forma tumoral mais irregular, estava associada a uma pior recuperação neurológica pós-cirúrgica. Desde modo, a esfericidade foi identificada como um possível preditor dos resultados neurológicos a longo prazo. Este estudo sugere que características radiômicas de forma, como a esfericidade, podem ser um importante fator na avaliação de risco pré-operatória para pacientes com este tipo de tumor. Todavia, limitações como o tamanho reduzido da amostra indicam que mais estudos em larga escala são necessários para validar estas descobertas e investigar possíveis correlações com características moleculares e prognósticas.³⁰

No contexto dos gliomas e como uma alternativa não invasiva à biópsia, um estudo propôs um modelo preditivo, utilizando sete características radiômicas, para classificar o status da codeleção 1p/19q em pacientes com glioma de baixo grau. O modelo, treinado com dados de 159 pacientes, obteve um desempenho elevado, com ASC de 0,85, sensibilidade de 0,88 e especificidade de 0,77, superando outros modelos de *machine learning*. Ao contrário dos modelos de *deep learning*, que exigem grandes bases de dados e recursos computacionais, o algoritmo deste modelo mostrou-se mais rápido e prático para o uso clínico. Com uma precisão geral de 82,8%, o modelo pode ser valioso para prever rapidamente o estado da mutação 1p/19q, permitindo o ajuste dos planos de tratamento de forma mais eficiente e não invasiva.³¹

4.6 Avaliação da Resposta ao Tratamento

Um dos principais desafios no tratamento de sarcomas é prever a resposta ao tratamento, especialmente à quimioterapia neoadjuvante, que é usada para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia. As técnicas convencionais de imagem, embora amplamente utilizadas, não permitem, na maioria dos casos, uma avaliação precoce e precisa da resposta tumoral, sendo esta crucial para otimizar a escolha do tratamento e evitar terapêuticas ineficazes. Estudos recentes têm demonstrado que a análise de características radiômicas extraídas de imagens de RM pode prever com precisão a resposta à quimioterapia em sarcomas.

Neste contexto, um estudo propôs a construção e validação de um nomograma diagnóstico, com o objetivo de prever, de forma não invasiva, a resposta terapêutica ao tratamento neoadjuvante. A metodologia centrou-se na análise de imagens de TC obtidas antes e após quimioterapia, permitindo a extração e comparação de um conjunto de 540 características radiômicas. Estas refletem alterações subtis na textura e nas propriedades do tumor, muitas vezes impercetíveis à análise visual. Com base nestas variações, foi construído um algoritmo de delta-radiômica (analisa mudanças nas características entre diferentes momentos) capaz de distinguir doentes com boa resposta daqueles com resposta insuficiente. A incorporação deste num nomograma clínico permitiu estimar, de forma quantitativa, a probabilidade de má resposta, auxiliando assim a tomada de decisões como o ajuste do regime quimioterápico ou a consideração de cirurgia mais radical. A escolha da TC como técnica base justificou-se pela sua elevada resolução espacial, sendo particularmente eficaz na avaliação de lesões ósseas. No entanto, o modelo poderá ser futuramente enriquecido com outras modalidades de imagem, como a RM ou a PET, para uma abordagem mais abrangente. Importa ainda referir que esta é a primeira aplicação sistemática da delta-radiômica no contexto do osteossarcoma, destacando-se pela sua aplicabilidade prática e pela elevada acuidade preditiva demonstrada.³²

Para além da predição da resposta ao tratamento em sarcomas, também é possível monitorizar a eficácia do tratamento ao longo do tempo. O acompanhamento radiômico permite avaliar as

mudanças nas características do tumor durante o tratamento, oferecendo uma visão dinâmica da evolução tumoral. Características radiômicas de textura e forma podem variar conforme o tumor responde ou não à quimioterapia, permitindo ajustes no plano de tratamento em tempo real. Além disso, na monitorização da quimioterapia neoadjuvante, a radiômica pode avaliar objetiva e quantitativamente a resposta tumoral.³³

4.7 Avaliação da Resposta Terapêutica e Prognóstico no Sarcoma de Ewing

A avaliação precisa da resposta à quimioterapia neoadjuvante no sarcoma de Ewing (SE) representa um passo fundamental para a personalização do tratamento. Um estudo retrospectivo comparou a robustez das características radiômicas extraídas de imagens de RM segmentadas em duas e três dimensões (2D vs 3D) e avaliou a capacidade preditiva de modelos de *machine learning* em descrever a resposta terapêutica ao tratamento neoadjuvante em SE ósseo. Os resultados evidenciaram que a abordagem 3D permitiu a obtenção de um maior número de características reproduzíveis e que o modelo baseado em regressão logística com base em dados 3D revelou-se o mais eficaz, atingindo uma exatidão de 85% e uma ASC de 0,90 na distinção entre boa e má resposta, sugerindo maior sensibilidade à heterogeneidade tumoral. Apesar do avanço metodológico, a implementação clínica da radiômica ainda enfrenta desafios, como a padronização da segmentação e a variabilidade entre características extraídas. A segmentação 3D, embora mais exigente em termos de tempo e recursos, mostrou-se mais fiável e sensível, reforçando a utilidade em futuras investigações.³⁴

Adicionalmente, outro modelo radiômico desenvolvido para prever a recidiva pós-operatória no SE, com base em imagens de TC, incluiu características tumorais e peritumorais. O desempenho foi consistente, mostrando resultados comparáveis ou superiores aos obtidos por especialistas, destacando novamente a utilidade do *machine learning* em contextos clínicos de decisão.³⁵

A previsão de metástases pulmonares em pacientes com SE também foi explorada através de modelos com base em características extraídas de TC. O modelo com o melhor desempenho, cuja ASC foi de 0,84 ultrapassou abordagens exclusivamente clínicas. Embora a segmentação manual e o tamanho reduzido da amostra limitem a generalização dos resultados, os dados obtidos apontam para a viabilidade da radiômica na estratificação de risco de metastização e no plano terapêutico.³⁶

4.8 Previsão de Metástases Ósseas e Recidivas

No contexto geral dos sarcomas, a recidiva local e as metástases representam complicações significativas no tratamento, com uma taxa de recidiva local e metástase em até 40% dos

pacientes. Detetar essas ocorrências precocemente é fundamental para a tomada de decisões terapêuticas e a melhoria do prognóstico dos pacientes. A radiômica tem mostrado grande potencial na detecção precoce de recidivas e na previsão de metástases pulmonares, um dos locais mais comuns de disseminação dos sarcomas.

Um estudo relevante demonstrou a capacidade da radiômica para prever a ocorrência de metástases pulmonares em sarcomas de tecidos moles, utilizando imagens de RM com contraste. A análise das características, particularmente as associadas à heterogeneidade intratumoral, mostrou uma forte correlação com a presença de metástases. Tumores com maior heterogeneidade nas características de textura e forma apresentaram um risco significativamente maior de desenvolver metástases pulmonares, enquanto tumores mais esféricos e homogêneos tendem a ter menor risco de disseminação metastática.³⁷

Sheen *et al.* desenvolveram um modelo baseado em PET, que demonstrou uma ASC de 0,80 na previsão de metástases em osteossarcoma. O estudo destacou a importância de um parâmetro radiômico relacionado com a heterogeneidade tumoral local, como um fator decisivo para a previsão precisa das metástases.³⁸

Outros estudos têm demonstrado também o potencial da tecnologia de *deep learning* neste âmbito. He *et al.*, por exemplo, aplicaram uma rede neuronal a imagens de RM pré-operatórias de tumores de células gigantes, alcançando uma precisão de 78,6% e uma sensibilidade de 87,5%. Estes resultados superaram a média dos radiologistas, cuja precisão era de apenas 64,3%. Por outro lado, Hong *et al.* focaram-se num desafio diagnóstico diferente ao utilizar TC para distinguir ilhas ósseas benignas de metástases osteoblásticas, alcançando uma impressionante ASC de 0,96. Este avanço foi seguido por Noguchi *et al.*, que demonstraram a eficácia dos algoritmos de *deep learning* na melhoria do desempenho dos radiologistas na detecção de metástases ósseas em TC. A introdução desses algoritmos elevou a ASC de 0,75 para 0,90, ao mesmo tempo que reduziu o tempo de interpretação das imagens, refletindo não só uma melhoria na precisão diagnóstica, mas também na eficiência dos processos clínicos.²⁵

Outros estudos comprovaram o potencial do *deep learning* em diferenciar mieloma múltiplo de metástases vertebrais com 82% de precisão e 88% de sensibilidade, em detetar metástases torácicas em SPECT com ASC de 0,98 e em excluir metástases ósseas com um valor preditivo negativo de 96,5% na cintigrafia óssea.³⁸

Todas estas pesquisas mostram a evolução do *deep learning* na análise de imagens médicas, mostrando um impacto significativo na melhoria da precisão diagnóstica e prognóstica em diversas condições e em vários tipos de imagem.

5. Desafios, Ética e Biobancos de Imagens

Apesar dos resultados promissores, um dos principais desafios ainda reside na escassez de dados para validação externa. A raridade dos tumores musculoesqueléticos, sobretudo sarcomas, limita o desenvolvimento de modelos robustos e generalizáveis. Para contornar a escassez de dados na investigação científica, foi criada, nos últimos anos, uma nova vertente dentro dos biobancos: os biobancos de imagens. Desta forma, os biobancos consolidaram-se como pilares fundamentais neste tipo de investigação. O desenvolvimento e a expansão desses bancos têm permitido avanços significativos no estudo de doenças e respetivos tratamentos.³⁹

No campo da oncologia, a partilha de metadados já está a ser realizada em plataformas como o ORIEN Cancer e o Children's Oncology Group, e alguns arquivos de imagens estão disponíveis através do Cancer Imaging Archive. Assim, a utilização de repositórios públicos tem sido incentivada para facilitar o acesso a dados multicêntricos e promover a reprodutibilidade científica. A implementação de fluxos de trabalho automatizados, como o CARPI, e a utilização de segmentação semiautomática ou automática são igualmente recomendadas para reduzir a variabilidade inter-observador e garantir maior fiabilidade dos dados extraídos.³⁹

No entanto, à medida que este campo evolui, surge uma série de desafios éticos, regulatórios e tecnológicos relacionados com a gestão dos dados. Um aspecto fundamental dessa gestão é a proteção da privacidade dos participantes. Os dados clínicos ou imagiológicos podem conter informações sensíveis e a garantia de anonimato e segurança de dados é essencial. Legislações como o Regulamento Geral de Proteção de Dados na União Europeia e a Lei de Portabilidade e Responsabilidade de Seguro de Saúde nos Estados Unidos estabelecem diretrizes rigorosas para a proteção da privacidade, mas também impõem desafios para a partilha e utilização de dados na investigação científica.⁴⁰

Contudo, a evolução dos biobancos tem sido marcada por uma descentralização. A existência de diferentes legislações nacionais, políticas de proteção de dados e metodologias variadas de colheita e armazenamento de dados contribui para uma grande heterogeneidade entre os biobancos a nível mundial. Essa diversidade pode representar um obstáculo para a padronização global dos processos de colheita, armazenamento e partilha de dados, dificultando a colaboração internacional na investigação.⁴⁰

Outra questão ética levantada pelos avanços em tecnologias genéticas e a ampliação da colheita de dados é o uso comercial e a possibilidade de discriminação com base em informações genéticas. Além disso, os dilemas éticos envolvendo a privacidade e o consentimento informado são exacerbados pela possibilidade do uso de dados se estender a pesquisas futuras não previstas inicialmente. Outras tecnologias emergentes, como *blockchain*, podem ser aplicadas para garantir a integridade dos dados e facilitar a partilha segura entre diferentes biobancos. No entanto, a implementação dessas ferramentas exige um equilíbrio cuidadoso entre inovação, privacidade e

os princípios éticos que regem a pesquisa biomédica. A Declaração de Helsínquia e a Declaração de Taipei fornecem diretrizes que procuram equilibrar os avanços científicos com os direitos humanos, mas a complexidade das questões éticas continua a crescer com o uso cada vez mais amplo de biobancos.⁴⁰

6. Conclusão

No campo da oncologia musculoesquelética, a radiômica representa uma ferramenta promissora com uma abordagem inovadora e quantitativa na análise de imagens médicas. Ao extrair informações subvisuais que não são perceptíveis ao olho humano, a radiômica permite caracterizar de forma mais precisa e reprodutível os tumores musculoesqueléticos, contribuindo para um diagnóstico mais preciso, melhor estratificação prognóstica e, potencialmente, para uma personalização mais eficaz das estratégias terapêuticas.

Ao longo desta dissertação, foi possível explorar os fundamentos da radiômica, desde a aquisição e segmentação das imagens até a extração e análise dos dados, evidenciando as etapas críticas para garantir a validade dos resultados. Os estudos analisados demonstraram que características extraídas de imagens de RM e TC podem correlacionar-se com parâmetros histopatológicos, genéticos e de resposta ao tratamento, revelando o grande potencial da radiômica como biomarcador não invasivo.

Contudo, a implementação desta ferramenta na prática clínica ainda enfrenta alguns desafios importantes, tal como a padronização dos protocolos de aquisição de imagem, a reprodutibilidade dos resultados entre diferentes centros e equipamentos, a robustez dos algoritmos de segmentação e a necessidade de validação externa em estudos multicêntricos com amostras maiores. A integração com outras áreas da ciência de dados, como a inteligência artificial e a genômica, poderá acelerar esse processo e tornar a radiômica uma aliada essencial na medicina de precisão.

Apesar das limitações atuais, os resultados obtidos até o momento são incentivadores e sugerem que, com o avanço das tecnologias e a consolidação de bases de dados robustas, a radiômica poderá revolucionar a forma como abordamos estes tumores. Deste modo, o futuro aponta para uma medicina cada vez mais orientada por dados, onde decisões clínicas poderão ser tomadas com base em análises quantitativas e personalizadas, aumentando a eficácia dos tratamentos e melhorando os desfechos dos pacientes.

Em síntese, esta tese reforça o valor da radiômica como uma área emergente e estratégica na oncologia musculoesquelética, destacando a necessidade de investimentos na investigação, infraestrutura e formação especializada para a plena integração na rotina clínica. A colaboração entre profissionais da saúde, engenheiros, cientistas de dados e investigadores será fundamental para superar os desafios e transformar o potencial da radiômica em benefícios reais para os pacientes.

Bibliografia

1. Scapicchio, C., Gabelloni, M., Barucci, A., Cioni, D., Saba, L., & Neri, E., *A deep look into radiomics*. Radiologia Medica, (2021).
2. Shur Joshua D., Simon J. Doran, Santosh Kumar, *Radiomics in Oncology: A Practical Guide*. RadioGraphics, 41(6), (2021).
3. von Schacky, C.E., Wilhelm, N.J., Schäfer, V.S. et al., *Development and evaluation of machine learning models based on X-ray radiomics for the classification and differentiation of malignant and benign bone tumors*. European Radiology, 32(9), (2022)
4. Spadarella, G., Stanzione, A., Akinci D'Antonoli, T. et al. *Systematic review of the radiomics quality score applications: an EuSoMII Radiomics Auditing Group Initiative*. European Radiology, 33(3), (2023).
5. Zhong, J., Hu, Y., Zhang, G. et al, *An updated systematic review of radiomics in osteosarcoma: utilizing CLAIM to adapt the increasing trend of deep learning application in radiomics*. Insights into Imaging, 13(1), (2022).
6. Sharma, P., et al., *Solitary Osteochondroma: Review of Literature with a Case Report*. Cureus, 14(8): e28130. (2022).
7. Guillemette, M., et al., *Enchondroma of the Hand: Management and Outcome*. Journal of Hand Surgery (American Volume), 41(8). (2016).
8. Sosa, J.R., et al., *Osteoid Osteoma: Diagnosis and Treatment in Pediatric Populations*. Current Pediatric Reviews, 13(4). (2017).
9. Dai, J., et al., *Giant Cell Tumor of Bone: An Update on Diagnosis and Management*. Orthopedic Surgery, 11(5). (2019).
10. Charifa, A., Azmat, C.E., and Badri, T., *Lipoma Pathology*. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, (2022).
11. Encyclopædia Britannica, Fibroma. (2023).
12. Richter, G. T., and A. B. Friedman. 2012. "Hemangiomas and Vascular Malformations: Current Theory and Management." International Journal of Pediatrics 2012
13. UpToDate, *Neurofibromatosis type 1: Clinical features and diagnosis*. (2023).
14. Sheth, S., Lai, C.K., Dry, S., Binder, S., and Fishbein, M.C., *Benign vascular tumors and tumor-like proliferations*. Seminars in Diagnostic Pathology, 2008. 25(1)
15. UpToDate, *Liposarcoma: Etiology, Clinical Features, and Diagnosis*. (2023).
16. National Cancer Institute, *Soft Tissue Sarcoma*. (2023).
17. American Cancer Society, *Rhabdomyosarcoma*. (2023).
18. American Cancer Society, *Angiosarcoma*. (2023).
19. UpToDate, *Osteosarcoma: Etiology, Clinical Features, and Diagnosis*. (2023).
20. UpToDate, *Ewing Sarcoma: Clinical Features and Diagnosis*. (2023).
21. UpToDate, *Chondrosarcoma: Diagnosis and treatment*. (2023).
22. RON. Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2021. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, (2024).
23. Fritz, Benjamin, Yi, Paul H, Kijowski, Richard, et al., *Radiomics and Deep Learning for Disease Detection in Musculoskeletal Radiology: An Overview of Novel MRI- and CT-Based Approaches*. Investigative Radiology 58(1) (2023).

24. Vychopen M, Arlt Felix , Wilhelmy Florian, et al. *Association of quantitative radiomic shape features with functional outcome after surgery for primary sporadic dorsal spinal meningiomas*. *Frontiers in Surgery*. (2023).
25. Sabeghi, P. Kinkar KK, Castaneda GDR, et al., *Artificial Intelligence and Machine Learning Applications for the Imaging of Bone and Soft Tissue Tumors*. *Frontiers in Radiology* 4, (2024).
26. Gao, Z., Z. Dai, Z. Ouyang, et al. . *Radiomics Analysis in Differentiating Osteosarcoma and Chondrosarcoma Based on T2-Weighted Imaging and Contrast-Enhanced T1-Weighted Imaging*. *Scientific Reports* 14: 26594, (2024).
27. Gitto, S., A. Annovazzi, K. Nulle, et al. *X-Rays Radiomics-Based Machine Learning Classification of Atypical Cartilaginous Tumour and High-Grade Chondrosarcoma of Long Bones*. *EBioMedicine* 101: 105018, (2024).
28. Gitto, S., M. Interlenghi, R. Cuocolo, et al. *MRI Radiomics-Based Machine Learning for Classification of Deep-Seated Lipoma and Atypical Lipomatous Tumor of the Extremities*. *Radiologia Medica* 128 (8): 989–998, (2023).
29. Zhong, J., Y. Xing, G. Zhang, et al. *A Systematic Review of Radiomics in Giant Cell Tumor of Bone (GCTB): The Potential of Analysis on Individual Radiomics Feature for Identifying Genuine Promising Imaging Biomarkers*. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 18: 414. (2023).
30. Vychopen, Martin, Felix Arlt, et al. *Association of Quantitative Radiomic Shape Features with Functional Outcome after Surgery for Primary Sporadic Dorsal Spinal Meningiomas*. *Frontiers in Surgery* 10. (2023).
31. Kha, Quang-Hien, Viet-Huan Le, Truong Nguyen Khanh Hung, and Nguyen Quoc Khanh Le. *Development and Validation of an Efficient MRI Radiomics Signature for Improving the Predictive Performance of 1p/19q Co-Deletion in Lower-Grade Gliomas*. *Cancers* 13, no. 21: 5398. (2021).
32. Caruso, D., M. Polici, M. Zerunian, et al. *Radiomics in Oncology, Part 2: Thoracic, Genito-Urinary, Breast, Neurological, Hematologic and Musculoskeletal Applications*. *Cancers (Basel)* 13 (11): 2681, (2021).
33. Zhang, Lu, Yinghui Ge, et al. *Machine Learning-Based Radiomics Nomogram with Dynamic Contrast-Enhanced MRI of the Osteosarcoma for Evaluation of Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy*. *Frontiers in Oncology* 11. (2021)
34. Gitto, S., V. D. A. Corino, A. Annovazzi, et al. *3D vs. 2D MRI Radiomics in Skeletal Ewing Sarcoma: Feature Reproducibility and Preliminary Machine Learning Analysis on Neoadjuvant Chemotherapy Response Prediction*. *Frontiers in Oncology* 12. (2022).
35. Liu, Ying, Ping Yin, Jingjing Cui, et al. *Postoperative Relapse Prediction in Patients with Ewing Sarcoma Using Computed Tomography–Based Radiomics Models Covering Tumor Per Se and Peritumoral Signatures*. *Journal of Computer Assisted Tomography* 47. (2023)
36. Liu, Y., P. Yin, J. Cui, et al. *Radiomics Analysis Based on CT for the Prediction of Pulmonary Metastases in Ewing Sarcoma*. *BMC Medical Imaging* 23: 147. (2023).
37. Hu, Y., Wang, X., Yue, Z. et al. *Radiomics of multi-parametric MRI for the prediction of lung metastasis in soft-tissue sarcoma: a feasibility study*. *Cancer Imaging* 24, 119 (2024).
38. Lacroix, M., T. Aouad, J. Feydy, D. Biau, F. Larousserie, L. Fournier, and A. Feydy. *Artificial Intelligence in Musculoskeletal Oncology Imaging: A Critical Review of Current Applications*. *Diagnostic and Interventional Imaging* 104 (1): 18–23, (2023).
39. Coppola, L., A. Cianflone, A. M. Grimaldi, et al. *Biobanking in Health Care: Evolution and Future Directions*. *Journal of Translational Medicine* 17 (1): 172. (2019).
40. Alkhatib, Ramez, and Karoline I. Gaede. *Data Management in Biobanking: Strategies, Challenges, and Future Directions*. *BioTech* 13, no. 3: 34. (2024)

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

