

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE COMPUTAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM COMPUTACIONAL DO
CONHECIMENTO

MARIA DE FÁTIMA ALÉCIO MOTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS *SCORES* RADIÔMICOS E FLEISCHNER PARA
PROBABILIDADE DE MALIGNIDADE EM NÓDULOS PULMONARES
INCIDENTAIS**

MACEIÓ
2018

MARIA DE FÁTIMA ALÉCIO MOTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS SCORES RADIÔMICOS E FLEISCHNER PARA
PROBABILIDADE DE MALIGNIDADE EM NÓDULOS PULMONARES
INCIDENTAIS**

Dissertação apresentada para defesa no Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional do Conhecimento da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), como requisito para obtenção do título de mestre em Modelagem Computacional do Conhecimento.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Sotero Fragoso

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Costa Oliveira

MACEIÓ
2018

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário Responsável: Marcelino de Carvalho

M917a Mota, Maria de Fátima Alécio.

Associação entre os scores radiômicos e fleischner para probabilidade de malignidade em nódulos pulmonares incidentais / Maria de Fátima Alécio Mota. – 2018.

33 f. : il.

Orientador: Thiago Sotero Fragoso.

Orientador: Marcelo Costa Oliveira.

Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional de Conhecimento) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Computação. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento. Maceió, 2018.

Bibliografia: f. 28-30.

Anexos: 31-32.

Apêndices: 33.

1. Nódulos pulmonares. 2. Neoplasias pulmonares. 3. Tomografia computadorizada. I. Título.

CDU: 616.24-006



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS/UFAL
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento
Avenida Lourival Melo Mota, Km 14, Bloco 12, Cidade Universitária
CEP 57.072-900 – Maceió – AL – Brasil
Telefone: (082) 3214-1364/1825



Membros da Comissão Julgadora da Dissertação de Mestrado de Maria de Fátima Alcécio Mota, intitulada: "ASSOCIAÇÃO ENTRE OS SCORES RADIÔMICOS E FLEISCHNER PARA PROBABILIDADE DE MALIGNIDADE EM NÓDULOS PULMONARES INCIDENTALS", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional de Conhecimento da Universidade Federal de Alagoas, em 25 de setembro de 2018, às 8h30min, no Centro de Estudos da Santa Casa de Misericórdia de Maceió - Centro.

COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr. Thiago Sotero Fragoso

Ufal – Faculdade de Medicina

Orientador

Prof. Dr. Marcelo Costa Oliveira

Ufal – Instituto de Computação

Orientador

Prof. Dr. Flávio Teles de Farias Filho

Ufal – Faculdade de Medicina

Examinador

Prof. Dr. Marcos Antônio Leal Ferreira

Uncisal – Escola de Ciências Médicas de Alagoas

Examinador

Maceió, 25 de setembro de 2018.

Dedico esta etapa importante da minha vida ao motivo maior da minha força:

Minha mãe Analita Pereira Mota

AGRADECIMENTOS

Há Pessoas que entram nas nossas vidas e por destino inevitável passam a fazer parte da nossa história, mudando a nossa trajetória e ficando ao nosso lado por toda a vida, pessoas especiais que Deus nos presenteia e ocupam um lugar no nosso coração: meu orientador e hoje amigo Prof. Dr. Thiago Fragoso, obrigada por mudar minha vida.

Ao Prof. Dr. Marcelo Costa por me ensinar que é possível saímos da nossa zona de conforto e aprendermos novos conhecimentos, pela disponibilidade e carinho minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Jorge Artur Peçanha de Miranda Coelho, que além da sua função de estatístico, foi com certeza o terceiro orientador deste trabalho, meu muito obrigada pelo grande exemplo de profissionalismo e competência.

Agradeço a Santa Casa de Maceió, meu segundo lar, em nome do meu colega Dr. Rodrigo Benning, radiologista responsável por todo meu material: muito obrigada pela parceria sempre e por abrir seu serviço a minha pesquisa.

A residente de radiologia Fátima Karine Santos, que não mediu esforços na obtenção da minha coleta

Aos meus colegas de mestrado, meu muito obrigado pelo companheirismo.

Enfim, agradeço aos meus familiares, em nome da minha mãe-irmã Riva Magna Alécio Mota, que revisou este trabalho por inúmeras vezes incansavelmente e, ao meu eterno amigo e companheiro Gilberto Felix de Menezes Junior, que sempre me estimula a caminhar e crescer.

RESUMO

Nódulo Pulmonar é uma opacidade arredondada, pelo menos parcialmente delimitada, menor que 3 cm e com densidade de partes moles ou cálcica. O achado de um Nódulo Pulmonar Solitário, tem se tornado o ponto chave para a detecção precoce do câncer de pulmão e sua correta interpretação é um grande desafio científico. A principal manifestação do câncer de pulmão, em fase inicial, é o nódulo pulmonar. Todavia, erros de interpretação de imagens tornam a sua classificação em maligno ou benigno uma tarefa extremamente difícil. São atualmente utilizados para o rastreamento de câncer pulmonar, a partir da descoberta aleatória de um nódulo pulmonar, as recomendações de um importante estudo: *Fleischner Society Pulmonary nodule recommendations*; porém, ainda com bastantes limitações. Radiomia é um estudo computacional de imagem que pretende extrair o máximo de características da imagem para auxiliar no suporte a decisão, utilizando inclusive modelos matemáticos. Objetivou-se verificar a associação entre dados radiômicos de imagem de nódulo pulmonar e o *score* Fleischner, com o intuito de melhorar a acurácia diagnóstica de predição de malignidade de um nódulo pulmonar detectado aleatoriamente em uma tomografia computadorizada. Foram estudados 210 atributos radiômicos extraídos das imagens de tomografia computadorizada de tórax e em seguida buscado associação com os dados Fleischner no sentido de fortalecermos os dados radiômicos para possíveis futuras validações. Verificamos associação entre dados radiômicos de imagem de nódulo pulmonar e o *score* Fleischner, encontramos correlação entre 8 dos atributos estudados. Assim sendo, contribuirmos para melhorar a tomada de decisão médica, podendo no futuro, influenciar diretamente na sobrevivência dos pacientes de câncer de pulmão, cujo diagnóstico e tratamento eficazes são um desafio científico.

Palavras-chaves: Nódulo Pulmonar; Câncer de Pulmão; Tomografia Computadorizada; Fleischner; Radiômicos.

ABSTRACT

Pulmonary nodule is a rounded opacity in the lung, at least partially delimited, smaller than 3 centimeter with soft or calcic density. The existence of a the solitary pulmonary nodule, detected in incidental way or during a routine examination of the image has become the tool point for the early detection of lung cancer and its correct interpretation is a still scientific challenge. The main manifestation of lung cancer in an initial phase is pulmonary nodule, however the errors of interpretation of images make its classification in malignant or benign an extremely difficult task. Is currently used for the screening of lung cancer by the discovery of a pulmonary nodule the recommendations of an important study: Fleischner Society Pulmonary nodule recommendations but there are a lot of limitations for this. Radiomics is a computational image study that intends to extract the maximum of characteristics of the image to assist in the support of decision using mathematical models. The objective of this study was to verify the association between radiomics data from pulmonary nodules and the Fleischner scores in order to improve the diagnostic accuracy of malignancy prediction of a randomly detected pulmonary nodule in a chest computed tomography. We studied 210 radiomics attributes extracted from chest computed tomography and after sought an association with the Fleischner data in order to strengthen the radiomics data to possible future Validations. Of the attributes studied, we found a correlation between 7 of them, in this case providing to improve the medical decision and influencing the survival of lung cancer patients, which diagnosis and the effective treatment process is a scientific challenge.

Keywords: Pulmonary Nodule; Lung cancer; Computed tomography; Fleischner; Radiomics.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
2.1 Problemática do câncer de pulmão no Brasil e no Mundo	12
2.2 Rastreamento e classificação de nódulos pulmonares	13
2.3 Radiômicos	15
3. OBJETIVOS	17
3.1 Geral	17
3.2 Específicos	17
4. MATERIAL E MÉTODOS	18
4.1 Atributos Extraídos	19
4.1.1 Atributos de Intensidade	19
4.1.2 Atributos de Forma	20
4.1.3 Atributos de Textura	20
4.2 Critérios de Inclusão	20
4.3 Critérios de Exclusão	20
5. RESULTADOS	21
5.1 Atributos de forma analisados	22
5.2 Atributos de Textura analisados	23
5.3 Atributos de Intensidade estudados	24
5.4 Outros Atributos de intensidade	25
6. DISCUSSÃO	26
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
8. PERSPECTIVAS FUTURAS	31
9. REFERÊNCIAS	32
ANEXO A	35
ANEXO B	36
APÊNDICE A	37

1. INTRODUÇÃO

Nódulo pulmonar solitário (NPS) é uma opacidade arredondada, pelo menos parcialmente delimitada, menor que 3 cm e com densidade de partes moles ou cálcica (SILVA e colab., 2010). O achado de um NPS, de forma incidental, ou seja detectado em um exame de rotina, tem se tornado o ponto chave para a detecção precoce do câncer de pulmão e sua correta interpretação é um grande desafio científico.

O câncer de pulmão é a das doenças neoplásicas mais comum e de maior taxa de mortalidade no mundo sendo conhecida como uma verdadeira epidemia mundial desde o início do século XXI. Na década de 80, foi responsável por aproximadamente 16% de todos os novos casos de neoplasia em todo o mundo.(MURRAY e LOPEZ, 1997) É atualmente, a principal causa de morte por câncer entre homens da América do Norte e da Europa. Sua mortalidade vem aumentando entre as populações da Ásia, América Latina e África (ZAMBONI, 2002).

Segundo dados do Sistema de Informações sobre mortalidade do Ministério da Saúde brasileiro, o câncer de pulmão, já ocupa o primeiro lugar como causador de mortes entre as neoplasias malignas, suplantando os óbitos causados pela neoplasia de próstata e mama, quando não consideramos o sexo para o diagnóstico (CROMWELL BARBOSA e colab., 2012).

A principal manifestação de câncer de pulmão, em fase inicial, é o nódulo pulmonar, todavia erros de interpretação de imagens tornam a sua classificação em maligno ou benigno difícil (FERREIRA JUNIOR e colab., 2016). Os nódulos pulmonares encontrados incidentalmente em tomografias computadorizadas (TC) de tórax constituem um desafio para a classe médica e pacientes. Com a popularização do método e a evolução tecnológica dos tomógrafos, a descoberta de pequenos nódulos tem se tornado bastante comum (FEDOROV e colab., 2012). Um estudo realizado nos Estados Unidos identificou que entre 2006 e 2012 cerca de 4,8 milhões de pessoas realizaram pelo menos uma TC de tórax, tendo sido identificados mais de 1,5 milhões de nódulos, e destes, apenas 63 mil tiveram diagnóstico de câncer de pulmão nos dois anos subsequentes (GOULD e colab., 2015). Como a radiação utilizada na TC, ainda que baixa, tem um risco por si só de causar câncer, a atualização dos *guidelines* podem contribuir para melhora na acurácia diagnóstica e também prevenir cânceres futuros causados por excessivos exames. O risco cumulativo de câncer do *screening* anual por TC por 10 anos pode chegar a 1/2000.

Os *Guidelines da Fleischner Society* são indicados para paciente que não tenham neoplasia primária conhecida e que não estejam imunocomprometidos. São atualmente utilizados para o rastreamento de câncer pulmonar a partir da descoberta aleatória de um nódulo

pulmonar seguindo as recomendações de um importante estudo: “*Fleischner Society Pulmonary nodule recommendations* (MACMAHON e colab., 2017). Este orienta o *follow-up* para o diagnóstico precoce de câncer de pulmão a partir de um nódulo pulmonar descoberto incidentalmente em exames tomográficos, sendo baseado no tamanho, localização, quantidade, características, presença ou não de fatores de risco como tabagismo ou história familiar de câncer, idade, sexo e enfisema pulmonar. Este estudo recomenda tomografias seriadas em 3, 6, 12 e 18 meses. Algumas críticas são feitas nestas recomendações, pois, o tempo de espera até decisão ou não de indicar uma biópsia, única forma atual para diagnóstico definitivo de câncer de pulmão, é considerado prolongado demais, onde o paciente pode esperar até 18 meses para uma definição. Neste cenário surgem as análises radiômicas destes nódulos, auxiliando o diagnóstico, como um novo método que poderá colaborar com Fleischner, melhorando a acurácia e detecção precoce de câncer pulmonar.

Análises radiômicas estão sendo amplamente estudadas no sentido de adicionar outras características além do tamanho na análise destes nódulos, tais como: textura, intensidade e forma, com a perspectiva de auxiliar o diagnóstico precoce do câncer de pulmão a partir da descoberta de um nódulo pulmonar incidental. Radiômicos é definido como a conversão de imagens em dados de dimensões superiores e a subsequente mineração desses dados para melhorar o suporte à decisão. A tecnologia é projetada para desenvolver ferramentas de apoio à decisão; envolvendo a combinação de atributos radiomáticos com outras características do paciente, conforme disponíveis, podendo aumentar o poder destes modelos. A radiomia pretende extrair informações máximas das imagens utilizando recursos computacionais de aquisição de imagem (GILLIES e colab., 2016).

Lima Filho, A.F. afirma em sua dissertação de mestrado que: “O uso de atributos radiômicos permite um diagnóstico quantitativo mais objetivo se comparado às abordagens qualitativas ou semiquantitativas mais comumente utilizadas na avaliação do câncer, diminuindo significativamente o problema da variabilidade no diagnóstico. Porém, ainda existe uma necessidade de descobrir conteúdos/atributos relevantes a fim de melhorar o desempenho de sistemas CAD (*computer - aided diagnosis/detection*)” (LIMA FILHO, 2017).

Dessa maneira, as incertezas no manejo dos nódulos pulmonares incidentais tem gerado exames desnecessários, aumento da radiação aos pacientes e do custo da assistência médica. Sendo assim, o importante estudo Fleischner neste sentido nos fornece dados relevantes, apesar de ser um *score* de acompanhamento e não de tomada de decisão. Portanto, correlacionar radiômica com dados Fleischner fortalece os dados radiômicos e pode nos levar no futuro a um padrão ouro de caracterização de malignidade ainda não existente.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Problemática do câncer de pulmão no Brasil e no Mundo

Nos anos 80, o câncer do pulmão foi o responsável por aproximadamente 16% de todos os novos casos de neoplasia diagnosticados mundialmente (HILL, 1995). Sua mortalidade e morbidade vêm crescendo progressivamente nos últimos 15 anos com aumento significativo entre as mulheres. Este aumento deve-se ao fato de as mulheres estarem fumando mais atualmente e os homens terem parado de fumar em maior número (VECCHIA CL, LUCCHINI F.NEGRI E, 1992). Murray e Lopez, em trabalho publicado em 1997, estimaram que o câncer do pulmão é, a 10 a causa mais comum de morte em todo o mundo, respondendo por aproximadamente um milhão de óbitos/ano. Calculam ainda, que em 2020 alcançará a 5 posição (MURRAY e LOPEZ, 1997). O Atlas de Mortalidade por Câncer do Instituto Nacional do Câncer estima a ocorrência de 18.740 casos novos de câncer de pulmão no Brasil entre homens e 12.530 entre mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Em 2015, ocorreram 26.492 óbitos por câncer de pulmão. Observa-se que a taxa de mortalidade por câncer de pulmão entre homens era de 12,96 mortes/100 mil em 1979 alcançando em 2013 a taxa de 16,12 mortes/100 mil e em 2004 observa-se um pico de 17,47 mortes/100 mil. (“Portal-Instituto Nacional de Cancer-INCA”, [S.d.]

O tabagismo como fator de risco para desenvolvimento do câncer do pulmão foi sugerido, pela primeira vez na Inglaterra, em 1927 (TYLECOTE, 1927). O estudo primeiro que definiu a maior incidência do câncer do pulmão entre os fumantes foi realizado por Fleckseder, em Viena, alguns anos depois, após estes, inúmeros outros trabalhos comprovaram esta associação hoje incontestável. Porém, alguns outros fatores como: poluição atmosférica, radônio, asbestos e outras fibras minerais, sílica, cromo, níquel e arsênico, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, fatores relacionados com o hospedeiro (Imundeficiência e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) e predisposição genética também estão envolvidos na gênese do câncer de pulmão. As campanhas educacionais de combate ao tabagismo são eficazes métodos de controle da doença e tem diminuído significativamente a incidência deste câncer no Brasil e no mundo (FLECKSEDER, 1936).

Outra forma eficaz de controle desta doença é a detecção precoce em estágios onde a cura e a ressecção cirúrgica são possíveis. Neste contexto, o advento e a popularização dos aparelhos de tomografia computadorizada de alta resolução contribuem sistematicamente para esta finalidade, com a detecção de nódulos pulmonares incidentais.

2.2 Rastreamento e classificação de nódulos pulmonares

A partir da descoberta de um nódulo ou nódulos pulmonares de forma aleatória em exames de rotina torna possível o diagnóstico precoce de câncer de pulmão e sua cura. Porém, o desafio de criarmos *scores* eficientes são importantes fontes de estudo, visto que nódulos incidentais benignos são altamente prevalentes no mundo e principalmente em países como o Brasil, onde doenças infecciosas são altamente frequentes. Portanto, temos problema trazido pelos recentes recursos tecnológicos: com o aumento do número de nódulos detectados nos falta critérios e *scores* que nos auxiliem na condução destes nódulos. Nas radiografias de tórax, raramente nódulos menores que 9 mm são identificados. Na tomografia com a técnica helicoidal, passou a ser rotina o achado de nódulos menores, de até 1 a 2 mm. (ERASMUS e colab., 2000).

A importância clínica destes nódulos muito pequenos parece ser bastante diferente daqueles nódulos maiores, identificados nas radiografias de tórax. Diante desta nova situação, qual a conduta a seguir diante da existência destes nódulos? Aproximadamente 150.000 nódulos pulmonares incidentais são detectados anualmente nos Estados Unidos (ERASMUS e colab., 2000). No Brasil temos uma elevada frequência de nódulos pulmonares incidentais, por causa das elevadas taxas de incidência de câncer de pulmão, bem como de doenças infecciosas. Um estudo de base populacional realizado em 1959 evidenciou a presença de um nódulo pulmonar incidental para cada 500 radiografias de tórax realizadas (0,2%) e com o surgimento da tomografia computadorizada este número é muito mais significativo (KHAN e colab., 2011).

As características dos nódulos pulmonares são amplamente estudadas e relacionadas com malignidade ou benignidade, porém, ainda sem muita assertiva. Atualmente são classificados em três grupos quanto a sua intensidade: Sólidos, Semi-sólidos ou Vidro foscos. Os nódulos sólidos (figura 1A) são densos e geralmente têm alta densidade. Em alguns casos os nódulos possuem uma parte sólida com uma parte nebulosa ao seu redor e são chamados semi-sólidos (figura 1B) e possuem uma intensidade média. Os nódulos que possuem uma aparência nebulosa são chamados em vidro-fosco pois, é possível ver atrás deles e possuem uma intensidade muito menor (figura 1C).

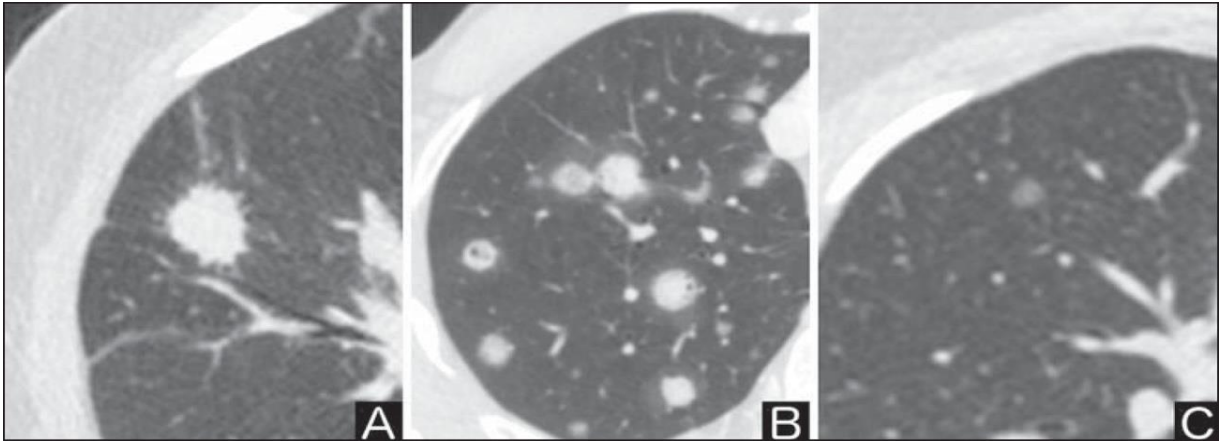


Figura 1A, 1B ,1C
Classificação de nódulos pulmonares
Fonte: Arquivos do autor

Avaliamos também borda (espiculada ou lisa), presença ou não de calcificação, gordura, tamanho, localização e quantidade de nódulos (múltiplos ou solitário), taxa de crescimento, existência de broncograma aéreo e escavação, sempre na tentativa de relacionarmos com benignidade ou malignidade. Porém devemos salientar que nódulos dos três tipos podem ser malignos ou benignos.

Nódulo total ou quase totalmente calcificado; calcificação central, em anel, em alvo, ou em “pipoca” constituem importantes sinais de benignidade. Entretanto devemos salientar que metástases podem ser calcificadas constituindo uma exceção. A existência de densidades de gordura no nódulo também é um sinal de benignidade. A estabilidade por pelo menos dois anos visto em tomografia computadorizada é um outro critério aceito para benignidade. Contudo, tumores de crescimento lento, especialmente nódulos semi-sólidos ou não sólidos (com atenuação em vidro fosco) podem ter tempo de duplicação maior que dois anos. Quando possível, a comparação com exames radiológicos anteriores é de fundamental importância (FLECKSEDER, 1936). Porém, a simples presença destas características não nos garante benignidade.

Fatores relacionados a malignidade incluem: localização pois 70% das neoplasias malignas do pulmão são localizadas nos lobos superiores e, também, principalmente no pulmão direito (SWENSEN e colab., 2000); margem irregular possui forte valor preditivo de malignidade, de aproximadamente 90% (WINER-MURAM e colab., 2002).

Apesar destes conhecimentos, estabelecer o diagnóstico definitivo de um nódulo pulmonar como maligno continua grande desafio e a análise radiômicas, descritas em seguida, podem ajudar na caracterização e identificação de malignidade.

2.3 Radiômicos

Atualmente, os nódulos pulmonares identificados na TC são analisados baseados em diretrizes amplamente aceitas. Estas diretrizes recomendam que os nódulos sejam ignorados, mantidos sob vigilância ou submetidos a testes adicionais. A principal característica observada é o tamanho do nódulo, pois, quanto maior o nódulo, maior será a probabilidade de malignidade. São observados também uma série de sinais visuais subjetivos que podem prever malignidade, no entanto, a avaliação do nódulo com base em sinais morfológicos visuais por exemplo, borda, irregularidade e espiculação está sujeita a considerável interpretação e variabilidade (MACMAHON e colab., 2017).

Radiomia é um estudo computacional de imagem que pretende extrair o máximo de características da imagem para auxiliar no suporte a decisão utilizando inclusive modelos matemáticos. O termo “ômicas” é um sufixo amplamente utilizado na pesquisa em medicina clínica como sinônimo de examinar grandes volumes de dados complexos identificando características e resultados precisos. Em nódulos pulmonares a radiomicidade tem como objetivo analisar características quantitativas automáticas de imagem que possam prever o comportamento do nódulo e do tumor de forma não invasiva (GILLIES e colab., 2016) (LAMBIN e colab., 2012).

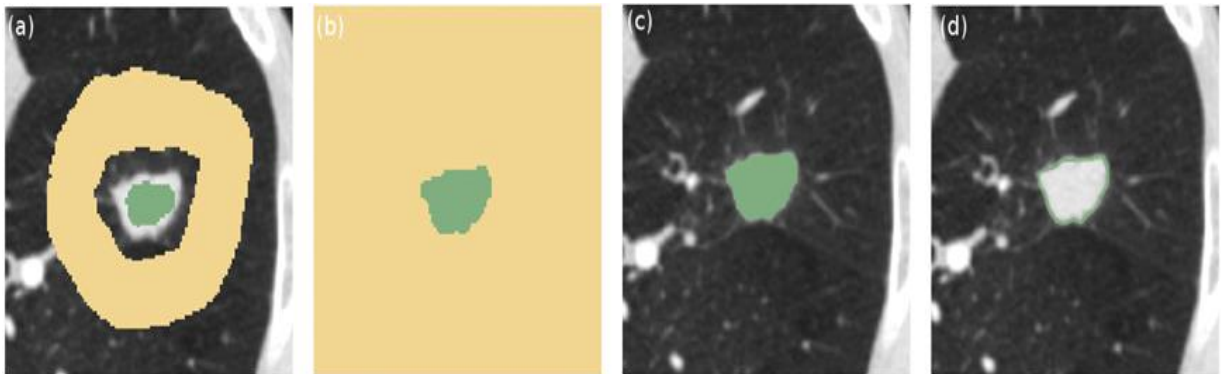
Na radiômica, o número de características de nódulos extraíveis é substancialmente maior e pode ser identificado com melhor reprodutibilidade. Por exemplo, em um estudo de pacientes com câncer de pulmão, um total de 440 características radiômicas foram extraídas capazes de prever o subtipo histológico do tumor a partir de uma única TC (WU e colab., 2016).

As características radiométricas dos nódulos pulmonares variam consideravelmente em complexidade. No nível mais básico, os recursos radiômicos automatizados visam replicar recursos tradicionalmente capturados pela avaliação visual por radiologistas, tais como: tamanho, forma e contorno do nódulo. O histograma do nódulo e a análise de textura são formas mais complexas na radiomia. Uma análise típica de histograma de um nódulo pulmonar denota a distribuição de densidades dentro do nódulo. Entropia, por exemplo, é um termo que descreve a aleatoriedade de intensidades vizinhas distintas dentro de uma imagem em escala de cinza. Formas mais complexas de análise de textura usam equações matemáticas para descrever a relação entre os pixels vizinhos e sua distribuição através do nódulo (ZHANG e colab., 2015).

Depois que os recursos foram extraídos, figura 2, o próximo processo em radiomia é a “mineração” de dados, ou seja, estabelecer relações entre padrões de características e variáveis

clínicas, podendo variar de análises estatísticas diretas baseadas em hipóteses *a priori*, a métodos de aprendizado de máquina. O aprendizado de máquina é um campo da ciência da computação que combina o estudo da teoria de reconhecimento de padrões e aprendizagem computacional para construir algoritmos que podem aprender com dados e fazer previsões sobre os resultados, bem como descobrir *insights* ocultos (FERREIRA JUNIOR e colab., 2016).

Figura 2



Fonte: Jose Raniery Ferreira Junior

Segmentação com uma plataforma de software para análise chamada “GrowCut do Slice no plano axial com uma janela de pulmão de CT de nível de -500 e largura de 1400: (a) Marcações internas e externas ao tumor, (b) Resultado do crescimento de região, (c) Remoção da região externa, (d) Delimitação da borda da região interna.

Vários estudos mostraram que a radiomia pode melhorar a acurácia diagnóstica para discriminar o câncer de nódulos pulmonares benignos. O tamanho do nódulo pode ser avaliado de forma mais precisa e quantitativa com o uso de *software* de volumetria do que com medições manuais do calibrador. A estabilidade do nódulo e a taxa de crescimento também podem ser avaliadas com mais confiança, calculando o tempo de duplicação do volume do nódulo, bem como inúmeras outras características do nódulo podem ser melhores estudadas utilizando a radiomia (FERREIRA JUNIOR e colab., 2017).

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Verificar a associação entre dados Radiômicos de imagem de nódulo pulmonar e o *score* Fleischner.

3.2 Específicos

- Identificar nódulos pulmonares incidentais e sua localização topográfica pulmonar através de tomografia computadorizada de pulmão de alta resolução e baixa dosagem de radiação;
- Obter dados clínicos e epidemiológicos para o *score* Fleischner (anexo 1);
- Fornecer a caracterização radiológica da imagem do nódulo;
- Determinar o *Score* de análise Fleischner conforme: Fleischner *Society Pulmonary nodule recommendations*;
- Realizar análise computacional Radiômica dos nódulos pulmonares;
- Verificar a associação de dados Radiômicos e Fleischner a partir de análises estatísticas *bayseanas*

4. MATERIAL E MÉTODOS

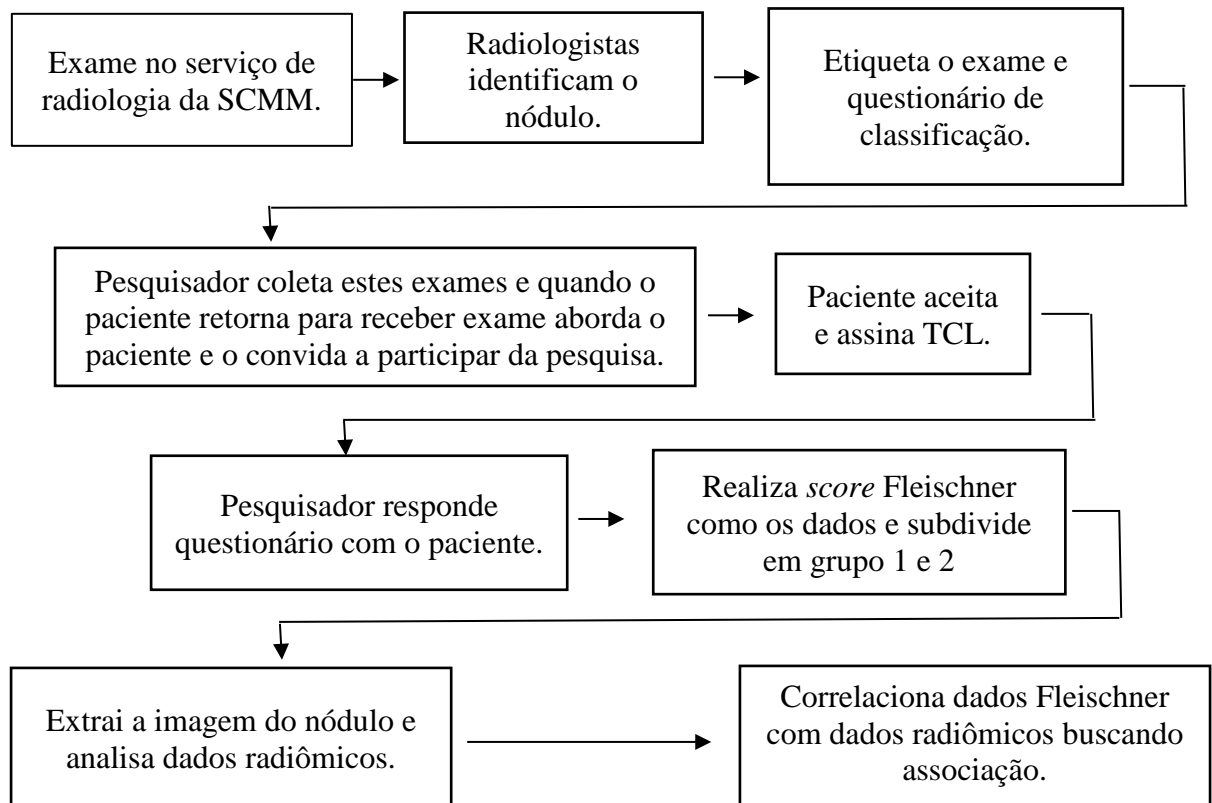
Foi realizado estudo de corte transversal prospectivo a partir de nódulos pulmonares obtidos de pacientes da Santa Casa de Misericórdia de Maceió (SCMM-AL), no período de janeiro a dezembro de 2017, em aparelho de TC de multidetectores, com aquisição volumétrica de espessura de 1-1.5mm e baixa dosagem de radiação (**Brilliance CT, modelos 40-slice, 64-slice e Big Bore, marca PHILIPS**®). Uma vez indentificado pelo radiologista a presença do nódulo estes eram extraídos a partir do programa OSIRIX®(OsiriX MD 8.5).

Atributos de intensidade de nível de cinza descrevem a distribuição individualizada dos valores de Voxels de um volume de interesse. Volxels seria um pixel com análise tridimensional para nosso entendimento, que estamos acostumados a compreender a medida pixel em imagem. As imagens são compostas com tons de cinza, entre o preto como a menor intensidade e o branco como maior intensidade. Imagens em nível de cinza são diferentes binárias em preto e branco, que contém apenas duas cores; imagens em nível de cinza podem conter diversos tons de cinza em sua composição, portanto, o nódulo benigno que contem muitas vezes gordura ou cálcio é bem mais heterogeno em seu interior com heterogenicidade no histograma, enquanto que o nódulo maligno tende a ter um histograma menos heterogêneo.

A pesquisa foi aprovada no comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Alagoas com o número: 74747817.4.0000.5013.

Após a análise dos dados Fleischner dividimos os nódulos pulmonares em dois grupos: 1 (corresponde aos valores de Fleishner de 1,0 até 7,0) e 2 (corresponde aos valores de Fleishner de 43,13 até 58,90), sendo o grupo 1 com menor probabilidade de malignidade e o grupo 2 com maior probabilidade de malignidade. (Tabela 1)

Figura 3 - Fluxograma de coleta de dados



Uma vez classificado os nódulos segundo critérios Fleischner e analisados todos os atributos radiômicos para análise destes dados, utilizou-se o programa estatístico JASP e a comparação entre grupos foi realizada por meio *Bayesian independent samples t-test*. O fator Bayes quantifica as evidências de que os dados fornecem H_0 vs. H_1 , sendo inerentemente comparativo pesando o suporte para um modelo contra o de outro. Alguns autores afirmam que o raciocínio diagnóstico dos médicos é naturalmente *bayesiano* (SILVER, 2013).

4.1 Atributos Extraídos

4.1.1 Atributos de Intensidade

Os atributos de intensidade de nível de cinza descrevem a distribuição individualizada dos valores de *Voxels* de um volume de interesse. Em computação, uma imagem digital em nível de cinza é uma imagem na qual o valor de cada pixel é uma única amostra de um espaço de cores. Imagens deste tipo são tipicamente compostas com tons de cinza, entre o preto como a menor intensidade e o branco como maior intensidade. Imagens em nível de cinza são diferentes binárias em preto e branco, que contém apenas duas cores; mas entre estas há

diversos tons de cinza em sua composição e estes atributos são mostrados sob a forma de um histograma de imagem (DILGER e colab., 2015).

4.1.2 Atributos de Forma

Usamos o termo forma para nos referirmos às informações que podem ser deduzidas diretamente das imagens e que não podem ser representadas pela cor ou textura; como tal, a forma define um espaço complementar à cor e à textura (FERREIRA e colab., 2018). Uma maneira poderosa de representar a forma é por meio de sugestões geométricas perceptualmente agrupadas, como bordas, contornos, juntas, polilinhas e regiões poligonais extraídas de uma imagem²⁴. Os atributos de forma descrevem a borda de VOI (ECHEGARAY e colab., 2015).

Comumente podemos classificar se um nódulo é benigno ou maligno pela forma, nódulos regulares com forma bem definida é provavelmente benigno, já o nódulo espiculado ou seja com borda irregular sugere malignidade. Aproximadamente 90% dos nódulos espiculados são malignos (BARCELLOS, 2002).

4.1.3 Atributos de Textura

Os atributos de textura caracterizam a distribuição espacial de intensidade de nível de cinza de uma região ou volume de interesse (ECHEGARAY e colab., 2015).

Apesar de não haver consenso sobre a definição formal de textura, Parker afirma que a maior característica de textura é a repetição de padrões sobre uma região. Este padrão pode ser repetido exatamente igual, ou como um conjunto de pequenas variações no tema, possivelmente uma função da posição (PARKER, 1997). Características de textura de segunda ordem ou matriz de coocorrência obtém informações sobre o posicionamento dos *pixels* (OLIVEIRA e CIRNE, 2007).

4.2 Critérios de Inclusão

- Pacientes com 18 anos de idade ou mais com nódulos pulmonares incidentais.

4.3 Critérios de Exclusão

- Pacientes em *follow up* de câncer de pulmão já diagnosticado ou imussuprimidos.

5. RESULTADOS

Segmentamos 50 nódulos pulmonares aleatórios extraídos de Tomografia Computadorizada do Tórax de Alta Resolução e Baixa dosagem de Radiação, de 12 pacientes diferentes, onde 4 por estarem muito periféricos e dificultarem a análise foram excluídos, e em seguida avaliamos 210 atributos radiômicos associando posteriormente com dados Fleischner.

Os dados clínicos Epidemiológicos destes pacientes estão na tabela 1 abaixo:

Tabela 1. Dados gerais da amostra (n = 42)

Característica	
Idade	53,8±8,8
Sexo	
Feminino	35 (83,3%)
Masculino	7 (16,7%)
Fumante	34 (81,1%)
Fleishner	37,0±15,2
Densidade	37 (88,1%)
Contorno	16 (38,1%)
Calcificação	39 (92,9%)
Gordura	29 (69,0%)
Cavitação	24 (100%)
Realce	
1	12 (28,6%)
2	5 (11,9%)
3	25 (59,5%)
Histórico familiar de neoplasia	0

Observamos uma predominância do sexo feminino, indivíduos maiores que 50 anos, tabagistas e *score* Fleischner variando de 1 até 58.9%.

5.1 Atributos de forma analisados

Tabela 2. Contraste radiômicos de forma para o grupo *Fleishner*

Variables shape	F1 (n = 4)	F2 (n = 38)	MD	95% CI [LL, UL]	BF₁₀
ZMax3DDiameter	-0.05±0.8	0.00±1.0	-0.05	[-1.13, 1.01]	0.443
ZMaxDDiameterSlice	-0.26±0.6	0.02±1.0	-0.29	[-1.36, 0.78]	0.486
ZSphericity	-0.02±0.9	0.00±1.0	-0.02	[-1.09, 1.05]	0.442
ZMinorAxis	-0.27±0.5	0.02±1.0	-0.30	[-1.37, 0.76]	0.491
ZElongation	-1.17±0.4	0.12±0.9	-1.30	[-2.29, -0.31]	4.305
ZSurfaceVolumeRatio	-0.01±0.6	0.00±1.0	-0.01	[-1.09, 1.06]	0.441
ZVolume	-0.29±0.1	0.03±1.0	-0.32	[-1.39, 0.74]	0.497
ZMajorAxis	-0.08±0.7	0.00±1.0	-0.09	[-1.16, 0.98]	0.446
ZSurfaceArea	-0.29±0.1	0.03±1.0	-0.32	[-1.39, 0.74]	0.499
ZFlatness	-0.06±0.6	0.00±1.0	-0.07	[-1.14, 1.00]	0.444
ZLeastAxis	0.00±0.6	-0.00±1.0	0.00	[-1.07, 1.08]	0.441
ZMax2DDiameterColumn	-0.20±0.4	0.02±1.0	-0.22	[-1.29, 0.84]	0.468
ZMax_2DDiameterRow	0.03±0.9	-0.00±1.0	0.04	[-1.03, 1.11]	0.442

Note. F1 = Fleishner group 1 (1 until 7); F2 = Fleishner group 2 (43.13 until 58.90); MD = Mean Difference; CI = confidence interval; LL = lower limit; UL = upper limit; BF₁₀ = Bayes factor.

A *variável ZElongation* são os comprimentos dos maiores e segundos maiores eixos de componentes principais. Em relação à *variável radiômica ZElongation*, tal como evidencia Fleischner (LIMA FILHO, 2017), quanto maior o eixo ou tamanho medido maior a possibilidade de malignidade. A técnica de mensuração por meio *do radiomic ZElongation* é mais precisa e se mostra promissora para estabelecer o tamanho do nódulo avaliado.

5.2 Atributos de Textura analisados

Tabela 3. *Contraste glcm radiômicos para o grupo Fleishner*

Variables glcm	F1 (n = 4)	F2 (n = 38)	MD	95% CI [LL, UL]	BF₁₀
ZJointAverage	0.04±1.0	-0.00±1.0	0.04	[-1.02, 1.12]	0.442
ZSumAverage	0.04±1.0	-0.00±1.0	0.04	[-1.02, 1.12]	0.442
ZJointEntropy	0.18±1.3	-0.01±0.9	0.20	[-0.87, 1.27]	0.462
ZClusterShade	-0.13±0.2	0.01±1.0	-0.15	[-1.22, 0.92]	0.453
ZMaximumProbability	-0.28±0.3	0.03±1.0	-0.31	[-1.38, 0.75]	0.493
ZIdmn	-0.09±1.1	0.01±1.0	-0.10	[-1.17, 0.97]	0.446
ZJointEnergy	-0.16±1.02	0.01±1.0	-0.18	[-1.25, 0.88]	0.459
ZContrast	1.24±3.1	-0.13±0.3	1.37	[0.39, 2.35]	5.848
ZDifferenceEntropy	0.31±0.8	-0.03±1.0	0.35	[-0.72, 1.42]	0.508
ZInverseVariance	-0.15±1.4	0.01±0.9	-0.17	[-1.24, 0.90]	0.457
ZDifferenceVariance	1.21±2.9	-0.12±0.4	1.34	[0.35, 2.33]	5.116
ZIdn	-0.11±0.9	0.01±1.0	-0.12	[-1.20, 0.94]	0.450
ZIdm	-0.22±1.1	0.02±0.9	-0.24	[-1.32, 0.82]	0.473
ZCorrelation	-0.24±1.0	0.02±1.0	-0.26	[-1.33, 0.80]	0.478
ZAutocorrelatio	-0.07±0.7	0.00±1.0	-0.08	[-1.16, 0.99]	0.445
ZSumEntropy	0.05±0.9	-0.00±1.0	0.05	[-1.01, 1.13]	0.443
ZSumSquares	0.20±1.2	-0.02±0.9	0.22	[-0.84, 1.29]	0.467
ZClusterProminence	-0.23±0.2	0.02±1.0	-0.25	[-1.32, 0.81]	0.476
ZImc2	-0.73±1.4	0.07±0.9	-0.81	[-1.85, 0.23]	0.981
ZImc1	0.05±2.1	-0.00±0.8	0.06	[-1.01, 1.13]	0.443
ZDifferenceAverage	0.97±2.7	-0.10±0.6	1.07	[0.05, 2.09]	1.920
ZId	-0.31±1.38	0.03±0.9	-0.35	[-1.42, 0.71]	0.509
ZClusterTendency	-0.06±0.7	0.00±1.0	-0.07	[-1.15, 1.00]	0.444

Note. F1 = Fleishner group 1 (1 until 7); F2 = Fleishner group 2 (43.13 until 58.90); MD = Mean Difference; CI = confidence interval; LL = lower limit; UL = upper limit; BF₁₀ = Bayes factor.

Considerando as medidas *radiômics glcm* ao comparar os grupos, identificou-se que há diferença em relação ao ZContrast (BF₁₀ = 5.848), que chamamos de “contraste de nível de

cinza” e ao ZDifferenceVariance ($BF_{10} = 5.116$) que nomeamos “diferença do contraste de nível de cinza”. Estas variáveis estudam heterogeneidade do nódulo. Nódulos que contém gordura ou cálcio são mais heterogêneos e, portanto, estão associados a menor probabilidade de malignidade

5.3 Atributos de Intensidade estudados

Tabela 4. Classificação radiômica de primeira ordem para o grupo *fleischner*

Variables firstorder	F1 (n = 4)	F2 (n = 38)	MD	95% CI [LL, UL]	BF ₁₀
Zmean	1.26±1.8	-0.13±0.8	1.39	[0.41, 2.37]	6.506
ZInterquartileRange	-0.07±0.5	0.00±1.0	-0.08	[-1.15, 0.99]	0.445
ZSkewness	-0.02±1.0	0.00±1.00	-0.02	[-1.10, 1.04]	0.442
Zuniformity	-0.39±0.5	0.04±1.0	-0.43	[-1.50, 0.63]	0.547
Zmedian	1.14±1.4	-0.12±0.8	1.27	[0.27, 2.26]	3.777
ZEnergy_firstorder	-0.42±0.1	0.04±1.0	-0.46	[-1.53, 0.59]	0.568
ZRMAD	-0.08±0.6	0.00±1.0	-0.09	[-1.16, 0.98]	0.445
ZMeanAbsoluteDeviation	-0.06±0.6	0.00±1.0	-0.06	[-1.14, 1.00]	0.444
ZTotalEnergy	-0.49±0.03	0.05±1.0	-0.54	[-1.60, 0.51]	0.623
Zmaximum	0.64±1.5	-0.06±0.9	0.71	[-0.33, 1.76]	0.808
ZRootMeanSquared	-0.00±1.1	0.00±0.9	-0.00	[-1.08, 1.07]	0.441
Z90Percentile	1.13±2.5	-0.11±0.6	1.25	[0.25, 2.25]	3.531
Zminimum	0.87±1.5	-0.09±0.9	0.97	[-0.05, 2.00]	1.420
Zentropy	0.15±0.5	-0.01±1.0	0.16	[-0.90, 1.24]	0.456
Zrange	0.06±0.5	-0.00±1.0	0.06	[-1.00, 1.14]	0.444
Zvariance	-0.12±0.5	0.01±1.0	-0.13	[-1.21, 0.93]	0.451
Z10Percentile	0.98±1.2	-0.10±0.9	1.08	[0.06, 2.10]	1.970
Zkurtosis	0.24±0.6	-0.02±1.0	0.26	[-0.80, 1.34]	0.479

Quando comparamos os grupos em relação às variáveis *firstorder radiomics*, constatou-se que há diferença em relação ao ZMean ($BF_{10} = 6.506$), ao ZMedian ($BF_{10} = 3.777$) e ao Z90Percentile ($BF_{10} = 3.531$). O grupo 1 de Fleischer que apresenta menor probabilidade de malignidade, recebeu uma pontuação maior nestas variáveis radiômicas. Isto é, as variáveis

firstorder radiomics evidenciam a heterogeneidade dos nódulos avaliados. Observamos que quando temos um nódulo mais heterogêneo, ele apresenta maior probabilidade de benignidade do que um nódulo sólido.

5.4 Outros Atributos de intensidade

Tabela 5. Contraste radiômico *ngtdm* para o grupo *Fleishner*

Variables ngtdm	F1 (n = 4)	F2 (n = 38)	MD	95% CI [LL, UL]	BF₁₀
ZBusyness	0.28±1.4	-0.03±0.9	0.31	[-0.75, 1.39]	0.496
ZCoarseness	-0.24±0.9	0.02±1.0	-0.27	[-1.34, 0.79]	0.480
ZComplexity	1.32±3.2	-0.13±0.1	1.46	[0.49, 2.43]	8.984
ZStrength	0.45±2.2	-0.04±0.8	0.50	[-0.55, 1.56]	0.592
ZContrast	1.28±3.2	-0.13±0.2	1.42	[0.44, 2.39]	7.298

Note. F1 = Fleishner group 1 (1 until 7); F2 = Fleishner group 2 (43.13 until 58.90); MD = Mean Difference; CI = confidence interval; LL = lower limit; UL = upper limit; BF₁₀ = Bayes factor.

Quando comparamos os grupos identificamos que há diferença em relação ao ZContrast (BF₁₀ = 5.848), que chamamos de “contraste de nível de cinza” e ao ZDifferenceVariance (BF₁₀ = 5.116) que nomeamos “diferença do contraste de nível de cinza”. Quanto maior a pontuação nestas variáveis radiomics, maior a probabilidade de benignidade.

6. DISCUSSÃO

Identificar uma probabilidade de malignidade em um nódulo pulmonar incidental continua sendo um grande desafio médico. A principal manifestação de câncer de pulmão é o aparecimento de um nódulo pulmonar visto em tomografia computadorizada do tórax, sendo a detecção precoce do câncer de pulmão uma das medidas de saúde pública de maior impacto no controle e cura desta patologia, cuja mortalidade ainda é extremamente alta. Os erros de interpretação de imagens na caracterização de malignidade de um nódulo são frequentes (DILGER e colab., 2015).

Os dados radiômicos vem sendo utilizados no sentido de tentar caracterizar esta malignidade, mas ainda, sem serem utilizados na prática médica diária e nem em *scores* médicos de conduta. Já os dados Fleischner são utilizados com grande relevância médica, porém, com um tempo de até 24 meses para decisão de benignidade em um nódulo, em muitos casos, e não tem pretensão de determinar conduta e sim seguimento destes nódulos. Sendo assim, para minimizar a problemática do correto diagnóstico precoce do câncer de pulmão a partir de um nódulo pulmonar incidental, este trabalho apresenta uma correlação entre características radiômicas extraídas de vários nódulos pulmonares com o estudo Fleischner no sentido de avaliarmos se a probabilidade de malignidade baseados nos dados do estudo Fleischner tem alguma correlação com os dados radiômicos.

Segmentamos 50 nódulos onde 4 por estarem muito periféricos e dificultarem a análise, foram excluídos e, em seguida, avaliamos 210 atributos radiômicos, associando posteriormente com dados Fleischner.

Considerando as medidas radiômicas *shape* (tabela 2) buscou-se comparar o grupo de menor risco de malignidade (Fleishner de 1 até 7, $n = 4$) com o grupo de maior risco de malignidade 2 (Fleishner de 43.13 até 58.90, $n = 38$). Observou-se, para variável *ZELongation*, (denominamos “maior eixo”) que a hipótese (H_1) de diferença é 4.3 vezes mais provável que a hipótese (H_0) da não diferença entre os grupos com base no Bayes factor ($BF_{10} = 4.305$). Portanto, o grupo Fleishner 1 apresenta menor escore médio ($M = -1.17$, $SD = 0.4$) em comparação com o grupo Fleishner 2 ($M = 0.12$, $SD = 0.9$), em relação à variável radiômica *ZELongation**. Tal como evidencia Fleischner (LIMA FILHO, 2017), quanto maior o eixo ou tamanho medido maior a possibilidade de malignidade. Contudo, o exame realizado por meio do olho humano tem maior possibilidade de erro e baixa consistência entre avaliadores. A técnica de mensuração por meio *do radiômica ZELongation* é mais precisa e se mostra promissora para estabelecer o tamanho do nódulo avaliado.

**ZElongation* são os comprimentos dos maiores e segundos maiores eixos de componentes principais.

Considerando as medidas radiômicas glcm (tabela 3) ao comparar os grupos, identificou-se que há diferença em relação ao *ZContrast* ($BF_{10} = 5.848$), que chamamos de “contraste de nível de cinza” e ao *ZDifferenceVariance* ($BF_{10} = 5.116$) que nomeamos “diferença do contraste de nível de cinza”. A hipótese (H_1) de diferença é 5.8 e 5.1 vezes mais provável, respectivamente. O grupo Fleishner 1 apresenta maior escore médio ($M = 1.24$, $SD = 3.1$) em comparação com o grupo Fleishner 2 ($M = -0.13$, $SD = 0.3$), em relação à variável radiômica *ZContrast*. Igualmente, o grupo Fleishner 1 apresenta maior escore médio ($M = 1.21$, $SD = 2.9$) em contraste com o grupo Fleishner 2 ($M = -0.12$, $SD = 0.4$). Em relação às variáveis radiômicas indicadoras de contraste, pode-se inferir que quanto maior a diferença de contraste de nível de cinza maior a heterogeneidade intranodular. Note que nódulos que contêm gordura ou cálcio são mais heterogêneos e, portanto, estão associados a menor probabilidade de malignidade. Deve-se ponderar que se trata de “maior probabilidade de benignidade”, isto é, não se pode afirmar que há malignidade ou benignidade. De todo modo, o objetivo deste trabalho é de evidenciar as vantagens de um sistema mais preciso de classificação das características dos nódulos avaliados. Além disso, evidenciou-se que os achados são coerentes com o sistema de classificação no escore Fleishner, pois nódulos heterogêneos apresentam menor probabilidade de malignidade. Tal como foi mencionado anteriormente, o exame de imagem realizado por meio do olho humano tem maior possibilidade de erro e baixa consistência entre avaliadores. A técnica de mensuração por meio do radiômico é mais precisa e se mostra promissora para identificar a heterogeneidade do nódulo avaliado.

Ao comparar os grupos em relação às variáveis *firstorder radiomics*, (tabela 4) constatou-se que há diferença em relação ao *ZMean* ($BF_{10} = 6.506$), ao *ZMedian* ($BF_{10} = 3.777$) e ao *Z90Percentile* ($BF_{10} = 3.531$). A hipótese (H_1) de diferença é 6.5, 3.7 e 3.5 vezes mais provável, respectivamente. O grupo Fleishner 1 apresenta maior escore médio ($M = 1.26$, $SD = 1.8$) em comparação com o grupo Fleishner 2 ($M = -0.13$, $SD = 0.8$), em relação à variável *ZMean*. Da mesma forma, o grupo Fleishner 1 apresenta maior escore médio ($M = 1.14$, $SD = 1.4$) em contraste com o grupo Fleishner 2 ($M = -0.12$, $SD = 0.8$), em relação à variável *ZMedian*. Também quanto à variável *Z90Percentile*, o grupo Fleishner 1 apresenta maior escore médio ($M = 1.13$, $SD = 2.5$) em comparação com o grupo Fleishner 2 ($M = -0.11$, $SD = 0.6$). O grupo 1 de Fleischer que apresenta menor probabilidade de malignidade, recebeu uma pontuação maior nestas variáveis radiômicas. Isto é, as variáveis *firstorder radiomics* evidenciam a heterogeneidade dos nódulos avaliados. Depreende-se que quando temos um

nódulo mais heterogêneo, ele apresenta maior probabilidade de benignidade do que um nódulo sólido. Mais uma vez, a técnica de mensuração por meio do radiomic é mais precisa e se mostra promissora para identificar a heterogeneidade do nódulo avaliado.

No tocante às variáveis *ngtdm*, (tabela 5) identificou-se que há diferença em relação ao *ZComplexity* ($BF_{10} = 8.984$) e ao *ZContrast* ($BF_{10} = 7.298$). A hipótese (H_1) de diferença é 8.9 e 7.2 vezes mais provável, respectivamente. O grupo Fleishner 1 apresenta maior escore médio ($M = 1.32$, $SD = 3.2$) em comparação com o grupo Fleishner 2 ($M = -0.13$, $SD = 0.1$), em relação à variável *ZComplexity*. Do mesmo modo, o grupo Fleishner 1 apresenta maior escore médio ($M = 1.28$, $SD = 3.2$) em contraste com o grupo Fleishner 2 ($M = -0.13$, $SD = 0.2$), em relação à variável *ZContrast*. Note que as variáveis *ngtdm radiomics* podem ser utilizadas para avaliar a heterogeneidade. Assim, depreende-se que quanto maior a pontuação nestas variáveis radiomics, maior a probabilidade de benignidade.

Os atributos radiômicos se mostram relevantes na análise do nódulo pulmonar, incrementando a precisão ao estabelecer maior ou menor probabilidade de malignidade. Faz-se necessário ser validado para uso em larga escala na prática médica ao estabelecer prognósticos.

Concluimos que dados radiômicos como *ZElongation*, que chamamos de “Z diâmetro” de forma, tem correlação com probabilidade de malignidade, ou seja, quanto maior o valor *ZElongation*, maior a probabilidade de malignidade terá o nódulo e validado pelos dados Fleischner (*ZElongation* são os comprimentos dos maiores e segundos maiores eixos de componentes principais).

As variáveis de intensidade de cinza como *ZDifferenceVariance* e *ZContrast* também apresentaram boa correlação com Fleischner, ou seja, quanto maior a diferença do nível de cinza e contraste menor a probabilidade de malignidade.

Já nas variáveis *ZMean* e *ZMedian* também encontramos correlação com valores elevados de benignidade, validado por Fleischer pois, o nódulo sólido e homogêneo é mais benigno que o nódulo heterogêneo.

Não encontramos na literatura médica nenhuma citação entre a associação de dados radiômicos e Fleischner, apenas estudos isolados das duas intervenções, e observamos que a comunidade médica também não tem familiaridade e conhecimento dos dados radiômicos, amplamente utilizados na computação. Apesar de não termos trabalhos associando radiomia com fleischer caracterizando nossa dissertação como algo inédito e de grande contribuição científica, os estudos de radiomia demonstram a relevância científica destes dados, Ryan Wilson and Anand Devaraj concluem que:”A radiometria também tem o potencial de revolucionar o diagnóstico, a vigilância e o planejamento do tratamento do câncer de pulmão,

permitindo o gerenciamento personalizado de maneira não invasiva e com boa relação custo-benefício”(WILSON e DEVARAJ, 2017). Chintan Parmar afirma que “Radiomics é uma abordagem de alto rendimento, podendo quantificar as diferenças entre os tecidos oncológicos e, portanto, fornecer biomarcadores prognósticos ou de imagem preditiva”(PARMAR e colab., 2015).

Como relevância para a dissertação proposta, podemos citar a escassez de métricas radiômicas precisas de caracterização de nódulos pulmonares e de predição diagnóstica, prognóstica e de apoio a decisão terapêutica de câncer de pulmão. Na realidade não há outra métrica ou *score* neste sentido descrito na literatura científica até o momento, portanto, a radiomia apesar de ainda possuir muitos desafios, possui grande potencial em reconhecer padrões de tumores em imagens médicas (GILLIES e colab., 2016) e, assim sendo, com estes dados podemos melhorar a acurácia de interpretação das análises de nódulos pulmonares em prever malignidade. Nosso estudo também pode ser útil na fundamentação para futuras pesquisas de validação, sendo importante na área computacional, podendo contribuir para aperfeiçoar o diagnóstico destes nódulos, como também termos embasamento científico para novos *scores* de conduta, com precocidade diagnóstica e menos erros, levando a comunidade médica dados para um melhor suporte de decisão.

Atualmente ainda não se utiliza a radiomia para tomada de decisão, porém, se utiliza amplamente as recomendações Fleischner com todas suas limitações. Uma vez que a radiomia tiver boa correlação com os dados Fleischner poderemos introduzir estes dados na tomada de decisão e incluí-los em novos protocolos, melhorando e aprimorando estes, para auxiliar os radiologistas e clínicos especializados nesta difícil tarefa é importante integrar ferramentas computadorizadas, dados clínicos e epidemiológicos, bem como interpretação de imagens. A segmentação manual de tumores é uma tarefa intensa que demanda muito trabalho e tempo do especialista, o que pode limitar o número de casos a serem analisados (MACMAHON, Heber e colab., 2017).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dos 210 atributos estudados encontramos correlação em 8 deles e em estudos futuros com uma maior amostra poderemos validar estes e novos atributos, além de melhor entendê-los. Assim sendo, a partir da interface clínica, epidemiológica e computacional (correlação de dados Fleishner e radiômicos) poderemos contribuir com modelos probabilísticos para melhor tomada de decisão médica, influenciando diretamente na sobrevida dos pacientes de câncer de pulmão cuja mortalidade ainda é extremamente alta.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

1. Ampliar a amostra e considerar o desfecho final – malignidade ou benignidade.
2. Comparar avaliações “por meio do olho humano” com indicadores radiômicos.
3. Estabelecer a especificidade, sensibilidade e acurácia dos dados radiômicos.

9. REFERÊNCIAS

1. BARCELLOS, Maysa Gomes. **Radiologia do câncer de pulmão**. *Jornal de Pneumologia*, v. 28, n. 2, p. 94–99, Abr 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862002000200006&lng=pt&tlng=pt>.
2. CROMWELL, Barbosa de Carvalho Melo; JOÃO ALÉSSIO JULIANO PERFEITO; DANILO FÉLIX DAUD; Altair da Silva Costa Júnior e ILKA LOPES SANTORO; Luiz Eduardo Villaça Leão. **Análise e validação de modelos probabilísticos de malignidade de nódulo pulmonar solitário em uma população no Brasil***. *J Bras Pneumol*, v. 38(5), 2012.
3. DILGER, S. K. e colab. Improved pulmonary nodule classification utilizing lung parenchyma texture features. 20 Mar 2015, [S.l.: s.n.], 20 Mar 2015. p. 94142T. Disponível em: <<http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.2081397>>.
4. ECHEGARAY, Sebastian e colab. **Core samples for radiomics features that are insensitive to tumor segmentation: method and pilot study using CT images of hepatocellular carcinoma**. *Journal of Medical Imaging*, v. 2, n. 4, p. 041011, 18 Nov 2015. Disponível em: <<http://medicalimaging.spiedigitallibrary.org/article.aspx?doi=10.1117/1.JMI.2.4.041011>>.
5. ERASMUS, Jeremy J. e colab. **Solitary Pulmonary Nodules: Part I. Morphologic Evaluation for Differentiation of Benign and Malignant Lesions**. *RadioGraphics*, v. 20, n. 1, p. 43–58, Jan 2000. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiographics.20.1.g00ja0343>>.
6. FEDOROV, Andriy e colab. **3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network**. *Magnetic Resonance Imaging*, v. 30, n. 9, p. 1323–1341, Nov 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0730725X12001816>>.
7. FERREIRA, José Raniery e OLIVEIRA, Marcelo Costa e DE AZEVEDO-MARQUES, Paulo Mazzoncini. **Characterization of Pulmonary Nodules Based on Features of Margin Sharpness and Texture**. *Journal of Digital Imaging*, v. 31, n. 4, p. 451–463, 18 Ago 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10278-017-0029-8>>.
8. FERREIRA JUNIOR, José Raniery e OLIVEIRA, Marcelo Costa e DE AZEVEDO-MARQUES, Paulo Mazzoncini. **Cloud-Based NoSQL Open Database of Pulmonary Nodules for Computer-Aided Lung Cancer Diagnosis and Reproducible Research**. *Journal of Digital Imaging*, v. 29, n. 6, p. 716–729, 20 Dez 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10278-016-9894-9>>.
9. FERREIRA JUNIOR, José Raniery e OLIVEIRA, Marcelo Costa e DE AZEVEDO-MARQUES, Paulo Mazzoncini. **Integrating 3D image descriptors of margin sharpness and texture on a GPU-optimized similar pulmonary nodule retrieval engine**. *The Journal of Supercomputing*, v. 73, n. 8, p. 3451–3467, 20 Ago 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11227-016-1818-4>>.
10. FLECKSEDER, R. **Ueber den Bronchialkrebs und einige seiner Entsyehungsbedingungen**. *Munch Med Wochenschr*, v. 36, p. 1585–93., 1936.
11. GILLIES, Robert J. e KINAHAN, Paul E. e HRICAK, Hedvig. **Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data**. *Radiology*, v. 278, n. 2, p. 563–577, Fev 2016.

Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2015151169>>.

12. GOULD, Michael K. e colab. **Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 192, n. 10, p. 1208–1214, 15 Nov 2015. Disponível em:

<<http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201505-0990OC>>.

13. HILL, Catherine. **Cancer Incidence in Five Continents. Volume VI. D. M. Parkin, C. S. Muir, S. L. Whelan, Y. T. Gao, J. Ferlay and J. Powell (eds), IARC Scientific Publication No 120, Lyon IARC, 1992. No. of Pages: xxxi + 1033. price: £120. ISBN 92-832-2120-6**. Statistics in Medicine, v. 14, n. 1, p. 104–104, 15 Jan 1995. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/sim.4780140112>>.

14. KHAN, AliNawaz e colab. **Solitary pulmonary nodule: A diagnostic algorithm in the light of current imaging technique**. Avicenna Journal of Medicine, v. 1, n. 2, p. 39, 2011. Disponível em: <<http://www.avicennajmed.com/text.asp?2011/1/2/39/90915>>.

15. LAMBIN, Philippe e colab. **Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis**. European Journal of Cancer, v. 48, n. 4, p. 441–446, Mar 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804911009993>>.

16. LIMA FILHO, Ailton Felix De. **Modelo para a classificação de nódulos pulmonares pequenos usando descritores radiomics**, 2017.

17. MACMAHON, Heber e colab. **Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017**. Radiology, v. 284, n. 1, p. 228–243, Jul 2017. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017161659>>.

18. MURRAY, Christopher JL e LOPEZ, Alan D. **Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study**. The Lancet, v. 349, n. 9064, p. 1498–1504, Maio 1997. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673696074922>>.

19. OLIVEIRA, MARCELO COSTA; CIRNE W, Marques P.M de A. **Towards applying content-based image retrieval in the clinical routine. Future Generation Computer Systems**. v. 23, p. 466–474, 2007.

20. PARMAR, Chintan e colab. **Radiomic feature clusters and Prognostic Signatures specific for Lung and Head & Neck cancer**. Scientific Reports, v. 5, n. 1, p. 11044, 5 Set 2015. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/srep11044>>.

21. **Portal-Instituto Nacional de Cancer-INCA**.

22. PARKER, Jim R., **Algorithms for Image Processing and Computer Vision**. [S.l: s.n.], 1997.

23. SILVER, Nate. **O sinal e o ruído**. Editora In ed. [S.l: s.n.], 2013.

24. SILVA, C; Isabela S.; MARCHIORI, Edson; SOUZA JUNIOR, Arthur Soares and MULLER, Nestor L., **Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax**. J Bras. Pneumol [Internet]. 2010 Feb;36(1):99–123. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010000100016&lng=pt&tlng=pt 25. SWENSEN, Stephen J. e colab. **Lung Nodule**

- Enhancement at CT: Multicenter Study.** Radiology, v. 214, n. 1, p. 73–80, Jan 2000. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.214.1.r00ja1473>>.
26. TYLECOTE. **Cancer of lung.** Lancet, p. 256–93, 1927.
27. VECCHIA CL, LUCCHINI F, NEGRI E, Et al. **Trends in cancer mortality in Europe, 1959-1989: respiratory tract, bone, connective and soft tissue sarcomas and skin.** Europe J Cancer, v. 28, p. 514–99, 1992.
28. WILSON, Ryan e DEVARAJ, Anand. **Radiomics of pulmonary nodules and lung cancer.** Translational Lung Cancer Research, v. 6, n. 1, p. 86–91, Feb 2017. Disponível em: <<http://tlcr.amegroups.com/article/view/12141/10357>>.
29. WINER-MURAM, Helen T. e colab. **Volumetric Growth Rate of Stage I Lung Cancer prior to Treatment: Serial CT Scanning.** Radiology, v. 223, n. 3, p. 798–805, Jun 2002. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2233011026>>.
30. WU, Weimiao e colab. **Exploratory Study to Identify Radiomics Classifiers for Lung Cancer Histology.** Frontiers in Oncology, v. 6, 30 Mar 2016. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2016.00071/abstract>>.
31. ZAMBONI, Mauro. **Epidemiologia do câncer do pulmão ***. J Pneumol J Pneumol, v. 2828, n. 11, p. 41–7, 2002.
32. ZHANG, Lifei e colab. **<scp>ibex</scp> : An open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics.** Medical Physics, v. 42, n. 3, p. 1341–1353, 25 Feb 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1118/1.4908210>>.

ANEXO A

**MESTRADO EM MODELAGEM COMPUTACIONAL DO
CONHECIMENTO**

MESTRANDA: Dra. Fátima Alécio

NÓDULOS PULMONARES

ATRIBUTOS DO RADIOLOGISTA

PACIENTE:

TELEFONE:

1. CONTORNOS: - Lobulado ()
 - Espiculado ()
 - Micro lobular ()

2. DENSIDADE: - Vidro fosco ()
 - Misto ()
 - Sólido ()

3. TAMANHO: _____cm.

4. REALCE PELO CONTRASTE: - Hipervascular ()
 - Hipovascular ()
 - Heterogêneo ()

5. PRESENÇA DE CALCIFICAÇÃO: ()

6. PRESENÇA DE GORDURA: ()

7. PRESENÇA DE CAVITAÇÃO: ()

ANEXO B**MESTRADO EM MODELAGEM COMPUTACIONAL DO
CONHECIMENTO****MESTRANDA:** Dra. Fátima Alécio**Telefone:** (82) 9 9111-7513**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS****PACIENTE:****TELEFONE:****1. MAIOR OU IGUAL A 50 ANOS:** ()**2. GÊNERO:** - Masculino ()

- Feminino ()

3. CIDADE QUE RESIDE: _____.**4. FUMANTE OU EX FUMANTE:** ()**FUMANTE PASSIVO:** ()

APÊNDICE A

Calculadora Fleischner

Claro BR 4:49 PM 3%

Fleischner Lung-RADS

Nod... 6 mm solid

Multipl...

Upper lobe?

Spiculation?

High risk patie...

Probability of malignancy: 0.7%

Age 65

Gender Male Female

Lung Cancer Family Hx?

Emphysema?

Number of nodules 1