



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Bruno Max Borguezan

Análise textural a partir do histograma de densidades da imagem tomográfica computadorizada do nódulo pulmonar solitário: estudo da curtose e assimetria

Rio de Janeiro
2018

Bruno Max Borguezan

Análise textural a partir do histograma de densidades da imagem tomográfica computadorizada do nódulo pulmonar solitário: estudo da curtose e assimetria

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Rodolfo Acatauassú Nunes

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

| | |
|------|---|
| B734 | <p>Borguezan, Bruno Max. Análise textural a partir do histograma de densidades da imagem tomográfica computadorizada do nódulo pulmonar solitário: estudo da curtose e assimetria / Bruno Max Borguezan – 2018. 78 f.</p> <p>Orientador: Rodolfo Acatauassú Nunes. Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.</p> <p>1. Pulmões – Doenças – Imagem – Teses. 2. Nódulo pulmonar solitário – Diagnóstico por imagem - Teses. 3. Tomografia computadorizada por raios x – Teses. 4. Estatística médica – Teses. I. Nunes, Rodolfo Acatauassú. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU 616.24-006</p> |
|------|---|

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Bruno Max Borguezan

Análise textural a partir do histograma de densidades da imagem tomográfica computadorizada do nódulo pulmonar solitário: estudo da curtose e assimetria

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 12 de junho de 2018.

Orientador : Prof. Dr. Rodolfo Acatauassú Nunes
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Denise Duprat Neves
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Agnaldo José Lopes
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Eduardo Haruo Saito
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Rio de Janeiro

2018

DEDICATÓRIA

Dedico a minha esposa Bárbara pela paciência nos momentos difíceis e a minha pimplha Ágatha.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo a Deus por ter me dado força nas turbulências da vida. Para que com fé pudesse concluir sua obra e finalmente: “Para que todos vejam e saibam, reflitam e entendam, juntos, que foi a mão do Senhor que fez isso”.

RESUMO

BORGUEZAN, Bruno Max. *Análise textural a partir do histograma de densidades da imagem tomográfica computadorizada do nódulo pulmonar solitário: estudo da curtose e assimetria*. 2018. 79 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Achados incidentais de nódulos pulmonares em métodos de imagem, utilizados para o diagnóstico de outras condições torácicas e extra-torácicas vem aumentando sugerindo a necessidade de uma análise mais profunda das imagens radiológicas para identificar o tipo de nódulo e evitar procedimentos invasivos desnecessários. Objetivos: O propósito do presente estudo foi avaliar o nódulo pulmonar sólido indeterminado através de análise de textura de imagens de TC. Métodos: Cem exames de tomografia computadorizada do tórax foram avaliados, sendo 50 de nódulos malignos e 50 de nódulos benignos. Nestes testes, a curtose e a assimetria foram determinadas para o volume de cada nódulo e a representação gráfica do histograma foi classificada em dois padrões básicos – pico e meseta. Resultados: Os valores médios da curtose dos nódulos malignos e benignos foram 3.37 ± 3.88 e 5.88 ± 5.11 respectivamente. A curva ROC mostrou que para curtose acima de 6, a sensibilidade e a especificidade para distinguir entre nódulos malignos e benignos foi de 65% e 66% respectivamente, com uma área abaixo da curva (AUC) de 0.709 ($p < 0.0001$). A média dos valores de assimetria de nódulos benignos e malignos foram 1.73 ± 0.94 e 2.07 ± 1.01 respectivamente. A curva ROC mostrou que, para assimetrias acima de 3.1, a sensibilidade e a especificidade para distinguir nódulos malignos e benignos foi de 65% e 66% respectivamente, com uma AUC de 0.709 ($p < 0,0001$). A análise do histograma entre pico e meseta revelou uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 74%, com uma acurácia de 79%. Conclusões: Os valores de curtose e assimetria, bem como a forma do histograma, podem ajudar no diagnóstico não invasivo de nódulos pulmonares indeterminados, mas não devem ser utilizados sem também considerar dados clínicos.

Palavras-chave: Nódulos pulmonares. Diagnóstico por imagem. Curtose. Assimetria.

ABSTRACT

BORGUEZAN, Bruno Max. *Textural analysis of the density histogram of the tomographic image of the solitary pulmonary nodule: kurtosis and skewness study*. 2018. 79 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Incidental findings of pulmonary nodules in imaging methods used to diagnose other thoracic or extrathoracic conditions have been increasing, suggesting the need for more in-depth analysis of radiological images to identify the nodule type and avoid unnecessary invasive procedures. Objectives: The purpose of the present study was to evaluate the solid indeterminate solitary pulmonary nodules through texture analysis of CT images. Methods: One hundred computed tomography scans of the chest were evaluated: 50 benign and 50 malignant solid nodules. In these tests, the kurtosis and skewness values were determined for the whole volume of each nodule, and the graphical representation of the histogram was classified into two basic patterns—peak and plateau. Results: The mean kurtosis values of the benign and malignant nodules were 3.37 ± 3.88 and 5.88 ± 5.11 , respectively. The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that for kurtosis above 6, the sensitivity and specificity for distinguishing between benign and malignant nodules were 65% and 66%, respectively, with an area under the curve (AUC) of 0.709 ($p < 0.0001$). The mean skewness values of benign and malignant nodules were 1.73 ± 0.94 and 2.07 ± 1.01 , respectively. The ROC curve showed that for skewness above 3.1, the sensitivity and specificity for distinguishing between malignant and benign nodules were 65% and 66%, respectively, with an AUC of 0.709 ($p < 0.0001$). Histogram analysis between the peak and plateau patterns revealed a sensitivity of 84% and a specificity of 74%, with an accuracy of 79%. Conclusions: The kurtosis and skewness values, as well as the histogram shape, can help to non-invasively diagnose solid indeterminate solitary pulmonary nodules but should not be used alone or without also considering the clinical data.

Keywords: Pulmonary nodules. Diagnostic imaging. Computed tomography. Kurtosis. Skewness.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|--------------|---|----|
| Figura 1 – | Distribuição Gaussiana de Freqüência de pixels de acordo com a Unidade de Hounsfield correspondente. (apenas hipotético).. | 29 |
| Figura 2 – | Representação de curvas de três distribuições hipotéticas..... | 31 |
| Figura 3 – | Representação hipotética de uma curva simétrica..... | 32 |
| Figura 4 – | Distribuição com assimetria positiva..... | 32 |
| Figura 5 – | Distribuição com assimetria negativa..... | 33 |
| Figura 6 – | Amostragem de uma porção do arquivo de texto gerado pelo programa Bebui..... | 36 |
| Figura 7 – | Estrutura de laço de repetição “for ... in ...”..... | 36 |
| Figura 8 – | Arquivo de texto gerado pelo BEBUI, exibido em <i>MS Notepad</i> já com a correção aplicada pelo programa desenvolvido em Python..... | 37 |
| Figura 9 – | Bloco de comando para o cálculo da média, exibido no <i>Idle Python</i> | 38 |
| Figura 10 – | Bloco de comandos para representar o cálculo do desvio padrão (raiz quadrada da variância) | 38 |
| Figura 11 – | Bloco de comando para o cálculo da curtose..... | 39 |
| Figura 12. – | Bloco para processamento de diversos arquivos de texto dentro da pasta/diretório..... | 39 |
| Figura 13 – | Processamento da lista de arquivo..... | 40 |
| Figura 14 – | Exemplo de gráfico plotado através do algoritmo <i>Mathplotlib</i> de um histograma de nódulo pulmonar de aparência maligna gerado no Software Bebui, com aspecto leptocúrtico e com assimetria negativa..... | 41 |
| Figura 15 – | <i>Front end</i> de um <i>software</i> para a determinação do Tempo de Dobra | 42 |
| Figura 16 – | Janela do <i>software</i> BEBÚI | 46 |
| Figura 17 – | Janela do <i>software</i> BEBÚI com pseudocor vermelha assinalando a área nodular segmentada..... | 47 |

| | | |
|-------------|---|----|
| Quadro 1 – | Exposição de 8 casos com imagem tomográfica, dados de curtose e assimetria e gráficos correspondentes a Nódulos Benignos | 54 |
| Quadro 2 – | Exposição de 8 casos com imagem tomográfica, dados de curtose e assimetria e gráficos correspondentes a Nódulos Malignos | 57 |
| Figura 18 – | Curva ROC para Curtose. Área sob a curva 0,709.P<0,0001 | 59 |
| Figura 19 – | Curva ROC para assimetria. Área sob a curva 0.705 p<0,005 . | 60 |
| Figura 20 – | Histograma de nódulo maligno e benigno para comparação..... | 61 |
| Figura 21 – | Histograma de segmentação de musculatura paravertebral normal com cilindro de 0,5 cm de diâmetro por 10 cortes de 01 mm..... | 63 |
| Figura 22 – | Segmentação de lobo direito hepático..... | 63 |
| Figura 23 – | Histograma da Segmentação de conteúdo interno da aorta torácica, subtraindo-se as paredes arteriais..... | 64 |
| Figura 24 – | Gráfico de Histograma com alguns pixels isolados apresentando altas frequências, determinando aspecto “peludo” ao gráfico. | 69 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Resultados Nódulos Benignos | 50 |
| Tabela 2 – Resultados Nódulos Malignos..... | 52 |
| Tabela 3 – Resultados: Histogramas Padrão Pico e Meseta..... | 62 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| APOLLO | <i>Applied Proteogenomics Organizational Learning and Outcomes</i> |
| BEBUI | Programa desenvolvido a partir do SANP |
| CAD | <i>Computer Aid Detection</i> |
| CPTAC | <i>Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium</i> |
| FROC | <i>Free Response Operating Characteristic</i> |
| HUPE | Hospital Universitário Pedro Ernesto |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| LCTSC | <i>Lung Computer Tomography Segmentation Challenge</i> |
| LIDC | <i>Lung Image Database Consortium</i> |
| LUAD | <i>Lung Adenocarcinoma Database</i> |
| <i>Matplotlib</i> | Linguagem matemática para gráficos desenvolvida a partir do Python por John D. Hunter |
| NPS | Nódulo Pulmonar Solitário |
| <i>Python</i> | Linguagem computacional de alto nível desenvolvida a partir do Projeto Argol no Centro de Pesquisa Matemática e Ciência da Computação |
| SANP | Sistema de Análise de Nódulo Pulmonar desenvolvido em uma parceria IMPA, PUCRJ, UFMA e UERJ. |
| TCGA | <i>The Cancer Genome Atlas</i> |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|---|----|
| | INTRODUÇÃO | 12 |
| 1 | NÓDULO PULMONAR SOLITÁRIO – REVISÃO DE MÉTODOS DE IMAGEM E ESTUDOS TEXTURAIS | 17 |
| 1.1 | Radiografia de tórax | 17 |
| 1.2 | Ressonância magnética | 19 |
| 1.3 | PET-CT | 20 |
| 1.4 | A Tomografia computadorizada | 21 |
| 2 | MEDIDAS BASEADAS NA TEXTURA DO NÓDULO PULMONAR SOLITÁRIO | 24 |
| 2.1 | A análise textural na Tomografia Computadorizada | 24 |
| 2.2 | Textura do Nódulo Pulmonar Solitário – NPS | 25 |
| 2.3 | Características das curvas da Curtose e Assimetria | 28 |
| 2.3.1 | <u>Curtose</u> | 29 |
| 2.3.2 | <u>Assimetria</u> | 31 |
| 3 | ESTRUTURAS DE PROGRAMAÇÃO | 34 |
| 3.1 | A linguagem Python | 34 |
| 3.2 | O uso do Python para processamento de dados | 35 |
| 3.3 | Cálculo do tempo de dobra | 41 |
| 4 | METODOLOGIA DO ESTUDO | 44 |
| 4.1 | Validação dos Resultados e Quantificação | 48 |
| 4.2 | Estabelecimento de Curva ROC | 49 |
| 5 | RESULTADOS | 50 |
| 5.1 | Curtose | 59 |
| 5.2 | Assimetria | 59 |
| 5.3 | Análise gráfica – padrão pico e meseta | 61 |
| 5.4 | Curtose e assimetria em amostra de tecidos normais | 62 |
| 6 | DISCUSSÃO | 65 |
| | CONCLUSÕES | 71 |
| | REFERÊNCIAS | 72 |

INTRODUÇÃO

Há dois séculos vem crescendo a migração de pessoas que saem de um ambiente rural para sobreviver em ambiente urbano. Dados mostram que no Brasil pelo menos 84,4% da população já compõe o ambiente urbano, conforme o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010).

Dentro deste ambiente, se reúne uma nova série de comportamentos e alterações culturais que, apesar de configurar uma nova identidade na população, também pode ser responsável pelas alterações da incidência de diversas doenças.

Das doenças relacionadas aos hábitos (ou maus hábitos), certamente o fumo é o responsável pela maioria das mortes da população sendo hoje o câncer a segunda causa de mortalidade no país. Neste cenário, a neoplasia de pulmão ocupa a nona posição de mortalidade geral da população segundo dados do DATASUS em 2012. As estimativas de casos de câncer em 2018 do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) fazem a previsão de 31.270 casos novos de câncer de pulmão para este ano.

O hábito de fumar também é comum em populações rurais. Contudo, será no ambiente urbano, que congrega a maior disponibilidade dos novos métodos de imagem, a principal oportunidade de encontrar e elucidar as alterações pulmonares. Por outro lado, no ambiente urbano se tornou mais intensa a exposição a poluentes em geral e, especialmente, gases provenientes da combustão, comprovadamente maléficos à saúde humana.

O maior acesso à tecnologia principalmente à Tomografia Computadorizada e, eventualmente, ao recém recomendado rastreamento (*screening*) utilizando a tomografia de baixa dose, vem facilitando a detecção de novos casos. No entanto, a própria tecnologia contribui para originar uma nova forma de apresentação do tabagismo, como o cigarro eletrônico, hoje condenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e com a venda proibida no Brasil desde 2009 pelo alto teor de nicotina.

De tudo isto, emerge o nódulo pulmonar solitário que instiga médicos, em geral, mas especialmente radiologistas, pneumologistas e cirurgiões torácicos. Trata-se de uma formação nodular igual ou menor que três centímetros, rodeada por tecido

pulmonar normal, geralmente assintomática e que corresponde, amiúde, a um achado nos exames de imagem que envolvem o tórax.

Em verdade, dezenas de entidades nosológicas podem se apresentar na forma nodular, variando desde doenças infecciosas como o tuberculoma, perpassando agrupamentos celulares benignos como os hamartomas, até alcançar as doenças malignas como o câncer de pulmão primário ou metastático.

O nódulo pulmonar solitário apresenta-se, pois, como um desafio para o seu diagnóstico e subsequente conduta, exigindo judicioso balanceamento dos princípios bioéticos da beneficência e não - maleficência, sempre respeitando a autonomia do paciente e contribuindo para a racionalidade na aplicação dos finitos recursos do sistema de saúde. Sua ampla etiologia necessita cada vez mais refinamento e precisão nos métodos utilizados, aprofundando o estudo dos dados já disponíveis e, de certo modo, sub-aproveitados.

O exercício da medicina envolve padrões clássicos como a realização da anamnese e exame físico. Contudo, não pode ser ignorada a tecnologia, principalmente no que concerne a informática, hoje desenvolvida para auxiliar o médico na melhor elaboração diagnóstica e tomada de decisões. O processamento em três dimensões das imagens médicas tem proporcionado uma nova visão das doenças e de como elas se comportam, alterando sensivelmente condutas e prognósticos do paciente.

Infelizmente, uma expressiva parte dos nódulos são classificados como indeterminados possuindo uma densidade intermediária entre a gordura e a calcificação. Para este tipo de nódulo, os critérios clínicos da estabilidade e de fatores de risco para o câncer, passam a ser particularmente importantes para o diagnóstico e definição da conduta. Um nódulo com dimensões comprovadamente inalteradas por um período de dois anos ou mais, pode ser, em tese, considerado benigno, mas há necessidade que a documentação radiológica esteja disponível, o que muitas vezes não acontece. Por outro lado, para um paciente com carga tabágica pronunciada e com nódulo pulmonar, prevalece a suspeita de câncer até prova em contrário. Também é frequente a adoção de uma conduta de seguimento radiológico para nódulos indeterminados em pacientes não- fumantes ou com carga tabágica mínima, reservando-se a biópsia e ressecção para quando houver alteração em suas dimensões. Em outra vertente, a punção de um nódulo suspeito de benignidade encontra o problema da baixa sensibilidade e especificidade, pois não raro a punção

não chega ao diagnóstico etiológico do processo benigno (WANG et al., 2014). O resultado expresso apenas como ausência de malignidade na amostra examinada, não dá a certeza da inexistência de um processo maligno, principalmente se houver dúvida quanto a representatividade do local de biópsia. Desse modo, o procedimento cirúrgico de ressecção, com biópsia de congelação, é ainda hoje um método muito usado para o diagnóstico da natureza do nódulo pulmonar de natureza indeterminada.

Feita a indicação cirúrgica, geralmente em nódulos maiores que um centímetro, tem sido verificado que pelo menos a metade desses nódulos são benignos, e a grande maioria em nosso meio constituem-se de granulomas de origem tuberculosa (tuberculomas) (QUADRELLI, 2015). Desta forma, um número expressivo de procedimentos não seriam necessários, caso houvesse um aperfeiçoamento dos recursos diagnósticos não invasivos. No entanto, mesmo o mais promissor método de imagem, a Tomografia por emissão de pósitrons (PET – TC), de uso ainda muito restrito, tem encontrado limitações em diferenciar a lesão maligna, de lesões inflamatórias como é o caso da tuberculose, doença com alta prevalência em nosso meio (YILMAZ, 2015).

Daí a necessidade da utilização da tecnologia para estabelecimento de novos padrões de estudo do nódulo pulmonar agora com processamento de imagem em três dimensões associado ao refinamento no estudo das características texturais do nódulo pela análise de dados do histograma (WANG, Y. et al., 2015).

Inicialmente, a detecção e o seguimento do nódulo pulmonar se restringia ao acompanhamento por radiografias. Seu formato e potencial de crescimento norteavam o prognóstico e possível tratamento. Com o surgimento da tomografia computadorizada o crescimento do nódulo pôde ser acompanhado com mais precisão através do seu maior diâmetro. Apesar de parecer suficiente e de uso comum, a aferição do diâmetro não é capaz de determinar o crescimento espacial do nódulo em seus diversos eixos, o que pode gerar confusão em um nódulo que mantém seu diâmetro inalterado nos eixos X e Y mas progride no eixo Z, perpendicular aos primeiros (WANG, Y., 2010).

Tentativas de quantificação de dados de imagem vem se tornando uma tendência crescente na área biomédica, conforme é comprovado pelo aumento do número de trabalhos sobre o assunto, principalmente nos últimos cinco anos (SÖDERMAN, 2015; SZUCKS-FARKAS, et al., 2013; WANG, Y. et al., 2014). Mesmo assim, a par de sua grande aplicabilidade potencial, o tema é pouco difundido,

restringindo-se a alguns poucos centros. Nas doenças do tórax, sobretudo pulmonares, a Tomografia Computadorizada (TC) ainda é um dos mais importantes pilares de sustentação do diagnóstico, planejamento terapêutico e avaliação de resultados. Nesta área do corpo, a Ressonância Nuclear Magnética (RNM), que vem trazendo importantes e novos subsídios de imagem, função e composição química das estruturas examinadas, não conseguiu ainda, por várias razões, inclusive técnicas, superar a Tomografia Computadorizada. Desta forma, um aprofundamento de estudo de novos métodos quantitativos de análise de imagem vem ocorrendo nesta última modalidade.

Vários estudos surgiram em diversos países para, através de cortes tomográficos finos na ordem de um milímetro (1 mm) na área de interesse do nódulo, determinar seu crescimento volumétrico: a chamada volumetria (NUNES, 2004; PETKOVSKA, 2007). Em nosso meio, no final da década de 90, uma associação entre a Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RIO) e o Instituto de Matemática Pura e Aplicada (IMPA) contribuíram para a criação de um *software* denominado SANP (Sistema de Análise de Nódulo Pulmonar) e, posteriormente, BEBUI (respiração em Tupi-Guarani) tornando possível o cálculo volumétrico a partir de cortes tomográficos conforme o protocolo DICOM (*Digital Imaging Communications in Medicine*) que padroniza a imagem médica. Desta forma, o volume pôde ser comparado evolutivamente (COOLEN, et al., 2014; GONZALEZ et al., 1992; SILVA et al., 2002); no Ambulatório de Nódulo Pulmonar da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ, dando um selo de benignidade a nódulos de centenas de pacientes.

Soma-se a isso pesquisas para desenvolvimento de algoritmos capazes de detectar automaticamente o nódulo pulmonar solitário, por supressão digital e algoritmos tipo genético atingindo 85,9% de sensibilidade e 97,7% de especificidade com acurácia em torno de 97% (de CARVALHO FILHO et al., 2014).

Entretanto, a mensuração do volume não esgota a análise visto que a textura pode ser apreciada sem e com a administração de contraste (SWENSEN et al., 1996). Com muita frequência, na prática clínica, o estudo das densidades é feito de forma muito sumária pela delimitação de uma área - geralmente circular ou elíptica - introduzida no interior de uma imagem, denominada região de interesse (em inglês, *region of interest* - *ROI*). Neste momento, os tomógrafos habitualmente fornecem

automaticamente a densidade média, acompanhada ou não de uma medida de dispersão e dos seus extremos no espectro de variação (*range*).

Na prática acadêmica, o histograma, que avalia a distribuição das densidades radiológicas de uma dada amostra tecidual, vem sendo, em geral, analisado após a segmentação completa de imagens 2D e 3D como descrito em alguns trabalhos. No caso do nódulo pulmonar, uma vez segmentado das estruturas vizinhas, é possível analisar o histograma de todo o seu volume.

Um dos modos mais simplificados de análise textural é feito através da estatística de nível de cinza de primeira ordem, que por definição, trabalha com a versão volumétrica do pixel (voxel), um de cada vez. Desse modo, a unidade voxel, resultante da incorporação de espessura ao pixel, passa carregar em sua estrutura tridimensional uma informação sobre a densidade radiológica passível de estudo (GONZALEZ et al., 1992; PARKER, 1997).

De forma simplificada, pode-se, por exemplo, calcular a densidade média e respectivo desvio padrão de todo o volume do nódulo e, ainda, estabelecer parâmetros secundários como quantidade e distribuição dos voxels segundo um ponto de corte de 200 Unidades de Hounsfield, por exemplo (CLUNIE, 2000; JAIN, 1989). Além da média, poderão ser estudados em todo o volume dos nódulos pulmonares outros parâmetros estatísticos de textura, correspondentes aos níveis de cinza de primeira ordem e ainda quase nunca utilizados na prática clínica, como a curtose e a assimetria, objetos deste trabalho.

1 NÓDULO PULMONAR SOLITÁRIO – REVISÃO DE MÉTODOS DE IMAGEM E ESTUDOS TEXTURAIS

Conforme definido pela Fleishner Society, nódulos pulmonares solitários correspondem a opacidades arredondadas, iguais ou menores que três centímetros (3 cm), bem ou mal definidas, rodeadas por tecido pulmonar sadio, em radiografias ou imagens de tomografia computadorizada (MARTINEZ, 2008). Na prática médica usual, esses nódulos são encontrados na maioria das vezes sob forma incidental, que determinam, dependendo de suas características, condutas intervencionistas ou conservadoras através de seguimentos com tomografias seriadas (HARTMAN, 2002; MACMAHON et al., 2005). O tema é bastante pertinente, pois os nódulos pulmonares são os achados incidentais mais comuns nos estudos tomográficos, em se considerando as diversas partes do corpo, correspondendo a 14,8% dos achados assintomáticos (HOREWEG et al., 2013; YANKEVITZ et al., 2000).

Contudo, em investigações direcionadas a pacientes com quadros respiratórios, um estudo realizado por Gómez-Saéz mostrou que entre mais de 25 mil exames radiológicos incluindo radiografias de tórax e tomografias computadorizadas, a prevalência de nódulos pulmonares foi de 2,1% em radiografias simples de tórax e de 17% em tomografias. Fatores de risco como o tabagismo, idade acima de 60 anos e sexo masculino mantiveram-se presente no estudo (GOMÉZ-SAÉZ et al., 2014).

1.1 Radiografia de Tórax

O nódulo pulmonar também se constitui como o achado incidental mais comum na radiografia de tórax, na maior parte das vezes por ocasião da pesquisa de outras condições clínicas. O Raios X de tórax foi o primeiro exame utilizado para a detecção e acompanhamento de nódulos pulmonares, pois pode fornecer características como tamanho, contornos e até mesmo estimar a posição deste em relação ao parênquima pulmonar (SIM, 2013; POON, 2013).

Ainda existem estudos para o aproveitamento do Raios X de tórax como método básico da imagem deste segmento do corpo. Xuechen descreveu uma técnica

computadorizada de processamento de radiografias de tórax com processamento pixel a pixel tendo como resultado um algoritmo de detecção de nódulos pulmonares, chamado de AdaBoost (XUECHEN, 2016).

Técnicas de subtração digital temporal utilizadas em radiografias conforme realizada por Sugimoto, reduziram os artefatos em radiografias de tórax em até 72%, aumentando a detecção de nódulos pulmonares com substancial redução de artefatos (SUGIMOTO et al., 2013).

O processamento de imagens de radiografias de tórax com supressão digital, pode incrementar a detecção de nódulos pulmonares em até 29%, associado ao uso de detecção computadorizada. A supressão do arcabouço ósseo de radiografias digitais aumenta consideravelmente a sensibilidade. De forma geral, tem sido evidenciado que ainda podem ser processados muitos dados em qualquer exame de imagem por mais simples que ele se apresente, bastando melhorar o processamento e a aquisição de dados durante a execução do exame (SZUCS-FARKAS, 2013).

O exame de radiografia simples de tórax vem passando por diversos aperfeiçoamentos até a sua completa digitalização. Esta, além de facilitar o armazenamento dos dados, vem tornando possível a aplicação de algoritmos específicos para a detecção de nódulo pulmonar denominadas genericamente como CADs (*Computer-aided detection*) exemplificado pelo protocolo FROC que pode ser programado para detectar nódulos entre cinco (5) e 15 mm de diâmetro (LEE et al., 2012).

A melhora do processamento de imagem (principalmente seus tons de cinza) já foi estudada em outras áreas do conhecimento visando uso militar e de geoposicionamento. Seu uso na medicina também confirma o estudo anteriormente citado aumentando a sensibilidade de detecção em até 34% se houver a supressão do arcabouço costal e da clavícula, associado a equalização do contraste da imagem.(SZUCS-FARKAS et al., 2013) Ademais, com o processamento de dados, ocorre um aumento da sensibilidade para a detecção de nódulos, apesar da ocorrência ainda expressiva de falsos positivos (CARILLO et al., 2014).

1.2 Ressonância magnética

A ressonância magnética vem sendo utilizada no diagnóstico do nódulo pulmonar como uma ferramenta para verificação da vasculatura e interstício (ZHANG et al., 2014). Sua utilização para esse fim tem sido relativamente recente mas, está em franco crescimento (KOYAMA et al., 2010).

A aplicação do gadolínio como contraste tem sido recomendada na detecção de nódulos e diferenciação entre malignos e benignos. Uma meta análise mostrou que a diferenciação entre a natureza maligna e benigna por este método chega a 95% de sensibilidade e 87% de especificidade. A rápida e intensa concentração de contraste está relacionada a presença de alto grau de vascularização do nódulo (NISHIO et al., 2017).

A técnica de difusão de imagem pesada (diffusion-weighted image – DWI), tem apresentado acurácia de até 91% para diferenciação de nódulos malignos e benignos. A técnica é basicamente a exploração de movimentos aleatórios Brownianos dos prótons da molécula de água nos tecidos vivos. A atenuação do sinal eletromagnético, pode então ser calculada levando em consideração barreiras como membranas ou mesmo macromoléculas.

No caso do encéfalo, por exemplo, moléculas transitam livremente pelos tecidos celulares, solvatadas por água e utilizando canais de sódio e potássio para se movimentarem. Quando entram em uma célula isquêmica, que tem falhas nos canais de sódio e potássio devido à redução de oxigênio e ATP, há comprometimento da atividade metabólica. Assim, com a deficiência funcional dos canais de membrana, as moléculas deixam de circular aleatoriamente, passando a ter um movimento restrito. Como não apresentam mais o movimento Browniano, as fases voltam e se alinham, emitindo brilho. O método, contudo, ainda apresenta alguns problemas como o valor da atenuação de fase na ressonância (o chamado valor de b). Atualmente valores de 1000s/mm² são considerados como apresentando perda não significativa de qualidade da imagem, mas para o nódulo pulmonar seus valores ainda não foram normatizados. Por outro lado, alguns ajustes de imagem ainda não apresentam grande diferenciação entre nódulos sólidos e parcialmente sólidos.

Um estudo realizado na Bélgica, na Universidade de Lueven, para avaliar a acurácia e sensibilidade do método, reuniu uma coorte de 54 pacientes submetidos a

combinação de ressonância com contraste dinâmico (DCE) e a difusão em sequência pesada, para a detecção e diferenciação de nódulos pulmonares solitários em malignos e benignos. A técnica DCE-MR mostrou sensibilidade, especificidade e acurácia de respectivamente 100%, 57% e 91%, revelando uma especificidade baixa em relação a outros procedimentos, como a tomografia computadorizada por exemplo. Já quando utilizada a técnica de difusão (DWI) esses valores passaram para 98%, 82% e 94% respectivamente (COOLEN et al., 2014).

A ressonância magnética em nódulos pulmonares indeterminados apresentam resultados conflitantes que apontam para a necessidade de um maior aperfeiçoamento no processamento e aquisição de imagem. Assim, por exemplo, um estudo prospectivo com 51 pacientes, no Ohme Hospital no Japão demonstrou que em imagens de ressonância magnética com contraste de nódulos pulmonares solitários, os parâmetros morfológicos, *peak rate* e lavagem do contraste, não apresentaram diferenças significativas entre nódulos benignos, malignos ou inflamatórios, tendo esse mesmo estudo concluído pela inadequação do método para a distinção entre nódulos benignos em malignos (SATO et al., 2013).

1.3 PET-CT

A tomografia por emissão de pósitrons, a 18-F-Fluorodesoxiglicose (18 -FDG), funciona como um análogo da glicose, cujo transporte para o interior das células origina um sinal mais intenso em células tumorais que se apresentam metabolicamente mais ativas.

Ao entrar na célula como se fosse glicose, a 18F-FDG também é fosforilada sendo transformada em 18F-FDG-6-fosfato pela adição de um fósforo da molécula de ATP. Contudo, ao ser fosforilada, a 18-FDG não é tão facilmente metabolizada como a glicose, não gerando mecanismo de *feedback*. Destarte, a captação contínua desta substância provoca acúmulo dentro da célula tumoral.

A captação de 18F-FDG evidencia nódulos metabolicamente ativos apresentando sensibilidade de 97% e especificidade de 85%. Contudo, tumores altamente diferenciados possuem taxas metabólicas baixas e podem, em 50% dos casos se apresentar como um falso negativo (CALCAGNI, 2016; YILMAZ et al., 2015).

Diversas condições podem alterar a imagem. A utilização da 18F-FDG e sua captação dependem do metabolismo celular da glicose. Níveis altos de insulina, por exemplo, podem aumentar a captação muscular da glicose - e conseqüentemente da 18F-FDG - reduzindo relativamente a captação pelo tumor. A qualidade da aquisição de imagens também pode ser afetada pelo elevado nível de glicose sanguínea, pois esta irá competir pelo contraste na captação celular. Também a ansiedade, com aumento da frequência respiratória, pode aumentar a captação do contraste pela musculatura envolvida na respiração.

Existem outras alternativas para mapear as alterações metabólicas do DNA celular, como a 18 F 3- Fluorotimidina (18F-FDL). Esta molécula compete com a timina na síntese do DNA e as células tumorais, que apresentam atividade do DNA descontrolada e ficam mais evidentes com esta forma de contraste. Entretanto, este radiofármaco não vem sendo utilizado na prática clínica rotineira (LÓPEZ, 2015).

1.4 Tomografia Computadorizada

Desenvolvida por Hounsfield e sua equipe por volta dos anos 70, a Tomografia Computadorizada representou um marco no que diz respeito aos exames radiológicos, proporcionando melhor visualização e determinação de lesões. Vem sendo utilizada em diversas aplicações clínicas e tem importante papel na detecção de nódulos pulmonares. Contudo, o processamento mais lento de imagem e sua aquisição corte a corte originavam perdas de resolução, redução da nitidez da imagem e geração de artefatos.

Por volta de 1989, o processo helicoidal de imagens tomográficas foi inserido na prática clínica, melhorando sensivelmente a detecção de nódulos pulmonares, uma vez que a imagem tinha um tempo menor de aquisição, o que permitia ao paciente tolerar melhor o exame movimentando pouco o tórax durante a execução do mesmo. Além disso, a diminuição da espessura dos cortes, e melhoras na qualidade da imagem, aumentaram consideravelmente a detecção de nódulos (BRAWLEY, 2014).

Avançando para a década de 90, trabalhos surgiram para tentar classificar o nódulo pulmonar de acordo com suas características como: forma, crescimento, alterações de densidade, dentre outros. O multidetector *CTrow* que surgiu na virada

do milênio, proporcionou mais um salto em matéria de processamento e uso de imagens tomográficas em exames médicos (MARCHIORI et al., 2008).

Desde os anos 70, imagens em escala de cinza, muitas delas adquiridas por satélite, já eram processadas e analisadas de forma computacional, conforme estudos iniciados por Haralick et al. (1974). Haralick em um dos seus trabalhos propôs 14 entes matemáticos estatísticos para análise e normalização de imagens em escala de cinza. Curiosamente, a despeito de outras melhorias, o resultado do processo de exame da tomografia computadorizada até hoje é uma imagem quadrada de 512x 512 pixels em tons de cinza, correspondendo cada tom de cinza a um coeficiente de atenuação do raio X no momento em que este, após atravessar o corpo, toca o detector (CLUNIE, 2000).

Assim, diversos algoritmos de processamento de imagens de tons de cinza foram utilizados em estudos tomográficos humanos para auxiliar o radiologista na detecção de nódulos pulmonares, os chamados Sistemas *Computer Aid Detection* (CAD), o que, por sua vez, aumentou o número de detecções bem sucedidas de nódulos no parênquima pulmonar quando, eventualmente escapavam ao sistema visual humano.

O CAD emprega métodos e algoritmo de comparação de padrões, utilizados em imagens digitais para determinação de padrões suspeitos. Essas regiões suspeitas são devidamente marcadas pelo computador - as chamadas *CAD marks* - e estas, então, são novamente analisadas pelo radiologista para verificar se alguma lesão não foi detectada. Apesar da alta sensibilidade, apresenta uma grande quantidade de falsos positivos (*false marks*), daí a necessidade de nova análise cuidadosa da imagem por um radiologista (LEE et al., 2012).

Destaque-se que os processos de análise computadorizada não se resumem somente a tomografias do tórax. Também são utilizados em mamografias, radiografias de tórax, dentre outros (NISHIO; NAGASHIMA, 2017).

Outra forma de caracterização, é o estudo da imagem tratada com atributos de tons de cinza. Haralick, ainda em 1973, em suas pesquisas propôs o uso de medidas estatísticas de segunda ordem, levando em consideração as transições de tons de cinza e a posição que cada um deles ocupa na imagem e sua relação com pixels vizinhos. Assim surgiu uma matriz de co-ocorrência que mostra a transição de cinza entre pixels vizinhos. Inicialmente este trabalho se deteve ao processamento e normalização de imagens de satélite e para uso militar. Mas como a imagem

tomográfica nada mais é que uma imagem de 512x512 pixels com tons de cinza, essas medidas foram transpostas para aplicações na análise da imagem (JAIN, 1989).

Outro método de processamento de imagem é através do histograma de primeira ordem, que se comporta como dados adimensionais e não vetoriais, pois o que é analisado é a frequência de surgimento de determinados tons de cinza na imagem. O conjunto de dados extraídos forma uma distribuição do tipo histograma e nesta curva pode ser calculada a taxa de achatamento (curtose) e a relação simétrica da curva (assimetria). Na literatura pesquisada foram encontrados poucos trabalhos relacionando alteração na curtose e assimetria com malignidade e benignidade de nódulos pulmonares (KAMIYA et al., 2014).

Técnicas empregando contraste também podem ser utilizadas para avaliação textural, mas expõem o paciente aos seus riscos além da maior dose de radiação. Em um estudo multicêntrico, coordenado por Swensen et al. (2000), para a diferenciação de nódulos pulmonares malignos e benignos utilizando a impregnação de meio de contraste, foi mostrado que a atenuação média pré-contraste não foi significativamente diferente entre os dois grupos. A média de impregnação e o diâmetro médio das neoplasias malignas foram significativamente maiores do que os das neoplasias benignas e granulomas. A sensibilidade e a especificidade foram de 98% e 58%, respectivamente. O protocolo estabelecido pelo estudo mostrou que sua validade seria para nódulos entre 5 e 40 mm de diâmetro (MEHTA, 2014; MILLER, 2002). Contudo, o mesmo estudo discutiu alguns vieses como a impregnação mais significativa por nódulos inflamatórios e a menor impregnação em neoplasias com degeneração necrótica (YAMASHITA, 1997).

O parênquima pulmonar em si já tem o ar como importante meio de contraste, principalmente para a atenuação de raios X, que é o principal constituinte da matriz constitutiva da imagem tomográfica. Desta forma, tem sido mostrado que o *screening* com tomografias de baixa dose tem mostrado importantes resultados, apesar da baixa quantidade de radiação. Estudos realizados em modelos antropométricos, coordenados por Silverman et al. (2009), mostraram que processamentos melhorados da imagem permitiam a obtenção de imagens tomográficas para detecção de nódulos na faixa de cinco milligrays (5 mGy) tipicamente usado na tomografia de baixa dose, até 0,1 mGy (*ultra low dosis*). Naturalmente, alguns fatores, como a constituição corporal, podem ser modificadores deste efeito (HEIN et al., 2010; SILVERMAN et al., 2009).

2 MEDIDAS BASEADAS NA TEXTURA DO NÓDULO PULMONAR SOLITÁRIO – NPS

2.1 A análise textural na Tomografia Computadorizada

De um modo geral, textura compreende toda a variação de distribuição de padrões e variações da luminosidade de um objeto em sua superfície. Seu processamento é estudado há pelo menos 50 anos e seu interesse se dá na incapacidade do olho humano em perceber-las. Conforme já descrito, em imagens de tons de cinza, a textura pode ser estudada de forma adimensional, utilizando a estatística de intensidade de cinza correlacionada à quantidade de pixels da imagem (LEVY, 1996).

Estudos tomográficos realizados sem contraste são mais comuns. Contudo, em um estudo, no qual a textura foi analisada nos tempos pré-contraste, 60 segundos e 150 segundos após injeção de contraste, foi concluído que na maioria dos nódulos analisados, apesar das variações de lavagem (*wash-out*) do contraste, a textura apresentava muito pouca variação, se mostrando como um parâmetro relativamente constante (HANG et al., 2010; KIM, 2015).

Diversos estudos tentam construir novas ferramentas computacionais para análise do nódulo pulmonar. Ted e Lubmovir, da Universidade de Michigan, desenvolveram um método de análise do contorno da textura apesar da alta taxa de detecção. Concluiu-se não ser um bom método para avaliar crescimento de nódulos espiculados pois a presença de vasos sanguíneos em seu entorno constitui um obstáculo, que segundo o próprio estudo, deverá ser melhor avaliado com trabalhos futuros (TEDWAY et al., 2010).

Nishio e Nagashima já demonstraram, em estudo estatístico de nódulos pulmonares, o parâmetro heterogeneidade estudando 60 *sets* de tomografia, e concluíram ser este cálculo um elemento útil na diferenciação entre nódulos malignos e benignos (NISHIO; NAGASHIMA, 2017).

O estudo no presente trabalho baseia-se na caracterização adimensional do nódulo através de estudo estatístico de seus voxels, não levando em consideração o posicionamento dentro da imagem, ou seja, corresponde a um estudo de níveis de

cinza de primeira ordem. Naturalmente, isso só foi possível através da segmentação por fatia e consequente separação da imagem contendo o nódulo pulmonar, de modo a delimitar todo o seu volume (WILLEMINK et al., 2013; COOLEN et al., 2013; VAN KLAVEREN, 2009).

2.2 Textura do Nódulo Pulmonar Solitário - NPS

Aparentemente simples, o NPS possui em realidade uma estrutura de tecido complexa à Tomografia Computadorizada, pois podem existir no nódulo alterações de densidade quase ou imperceptíveis ao olho humano, ladeadas de outras, visíveis com grande nitidez. Entretanto, alguns coeficientes podem, quando presentes, excluir naquele voxel a malignidade, como é o caso da densidade negativa característica de gordura e a densidade acima de 200 UH marcadora de calcificação. Por exemplo, se na TC for identificado uma preponderância de áreas com coeficiente de atenuação alto (> 200 UH) isto pode significar provável benignidade, enquanto áreas de necrose, com baixo coeficiente de atenuação, podem significar malignidade, principalmente quando se situam no interior de nódulos maiores. Entretanto, existe uma apreciável faixa de coeficientes de atenuação que não são identificados visualmente e suscitam investigação de seu significado. Por isto Parker, desde cedo, vem chamando atenção para a utilização do histograma como forma de melhoramento, segmentação e identificação de imagens 2D e 3D (PARKER, 1997).

A capacidade de um tecido absorver fótons de raios X é medida pelo coeficiente de atenuação linear que informa a redução da intensidade de energia sofrida pelo feixe de raios quando ele atravessa 1 cm de tecido. Tendo em vista que o tubo emissor de raios X tem alta quilovoltagem (120 a 140 kV) - situação em que a interação do tipo Compton (dispersão inelástica) predomina - este índice representa mais a densidade de massa do que a composição atômica do material. Desta forma, a imagem da TC pode ser vista como um mapa de densidades. Como cada voxel foi atravessado por um grande número de raios, determina-se, por cálculo computacional, uma média para o coeficiente de atenuação. Este cálculo leva em consideração o coeficiente da água, que por definição é zero. O ar fica em torno de -1000, o osso, por volta de 1.000 e quando existem metais, o limite superior pode chegar a 2.000 Unidades. De modo

usual, a escala contém 2.000 unidades, que são conhecidas como Unidades Hounsfield (UH) ou número de TC (*CT number*), representados por tons de cinza (NUNES, 2004; SILVA et al., 2002).

No processo de construção do volume durante o processamento da imagem DICOM, os pixels carregam informações de acordo com suas respectivas unidades de atenuação ao RX (Hounsfield) bem como a posição que cada um ocupa numa matriz de 512 x 512 pixels que define o campo examinado denominado *Field of View* (FOV). Cada coeficiente de atenuação é representado por um tom de cinza e o conjunto torna-se visível em uma tela de computador as estruturas anatômicas.

Dessa matriz, após seleção de determinado limiar - no presente trabalho de -450 a +450 UH, que abrange desde a gordura (-450 UH) até a maioria das calcificações (+450 UH) - extrai-se o nódulo. O limiar filtra o reconhecimento de elementos matriciais vizinhos (pixels vizinhos) que passam a fazer parte da estrutura do nódulo caso estes se incluam nas faixas de valores previamente determinadas.

A partir daí é possível determinar uma área de secção transversa do nódulo, que ao ganhar a espessura do corte tomográfico (geralmente de 1 ou 2mm) gera uma fatia de volume na qual o pixel passa a denominar-se voxel. O somatório dos voxels componentes do nódulo é o seu volume total. Alguns *softwares*, inclusive aquele utilizado no presente trabalho, também são capazes de fornecer a frequência com que pixels (ou voxels) com seus respectivos coeficientes de atenuação, figuram na imagem nodular. De posse desses dados, é possível construir um histograma e fazer um estudo mais detalhado da composição nodular, imperceptível ao sistema visual humano, que só distingue apenas 20 a 30 tons de cinza dos 256 a 4.096 tons de cinza da TC (SILVA AC et al., 2004).

É importante referir que o valor da UH de um voxel e seu respectivo tom de cinza correspondem à média das atenuações dentro do próprio voxel. Assim, se um voxel na borda do nódulo tiver 20% de nódulo e 80% de parênquima pulmonar, o coeficiente de atenuação se aproximará mais do parênquima pulmonar e ele terá uma densidade bem negativa, sendo visualizado como pulmão (efeito de volume parcial) (SILVA EC et al., 2009).

Mais recentemente, vem sendo progressivamente valorizada a textura, principalmente devido à crescente identificação do chamado nódulo em vidro fosco. Entretanto, a textura dos nódulos sólidos, salvo medidas da média antes ou depois de uma injeção padronizada de contraste, tem sido pouco difundida (MIZUUCHI, 2015).

Apesar de muitos trabalhos geralmente fazer uso de medidas de histograma em imagens 2D - no caso das imagens médicas, muitas vezes em um só corte - no presente projeto as medidas foram feitas baseadas na estrutura 3D, aproveitando a experiência ganha ao longo dos anos e incorporada ao *software* SANP e BEBUI. Desta forma, não foram perdidas informações dos coeficientes de atenuação existentes fora da área de interesse no corte examinado e nos demais cortes.

No presente estudo, o histograma do NPS foi obtido a partir de sua estrutura 3D, e extraídas diversas medidas que ajudam a compreensão da diversidade estrutural do tecido. Como já descrito, a análise da textura através do histograma é comumente chamada de Estatística de nível de cinza de primeira ordem (*First-order gray level statistics*), pois trabalha com um único voxel de cada vez.

O histograma do número de níveis de cinza é (H_i). Se N é o número total de voxels e G é o número de níveis de cinza então é possível calcular a média (*mean*), o desvio padrão (*standard deviation*), a curtose (*kurtosis*) e a simetria (*skewness*); como definido abaixo:

- a) **Média (MEN):** é uma medida de localização do centro da amostra. Mede a média de coeficiente de atenuação no NPS:

$$MEN = \frac{\sum_{i=0}^{G-1} iH_i}{i} \quad (1)$$

- b) **Desvio Padrão (STD):** mede a função de dispersão sobre a média. O desvio padrão é uma medida que só pode assumir valores não negativos e quanto maior for seu valor, maior será a dispersão dos dados. Se $STD = 0$, então não existe variabilidade, isto é, as densidades no nódulo são todas iguais. O Desvio Padrão pode ser definido como a raiz quadrada da variância (VAR):

$$STD = \sqrt{VAR} \quad (2)$$

$$\text{onde } VAR = \sum_{i=0}^{G-1} (i - MEN)^2 H_i \quad (3)$$

- c) **Assimetria (SKW):** as distribuições podem variar de acordo com a “direção” da assimetria: na assimetria positiva a maior cauda da

distribuição está à direita e na assimetria negativa a cauda está à esquerda:

$$SKW = \frac{1}{VAR^3} \left\{ \sum_{i=0}^{G-1} (i - MEN)^3 H_i \right\}^2 \quad (4)$$

d) **Curtose (KUR)**: mede o grau de achatamento das distribuições em relação à distribuição normal:

$$KUR = \frac{1}{VAR^4} \sum_{i=0}^{G-1} (i - MEN)^4 H_i - 3 \quad (5)$$

2.3 Características das curvas da Curtose e Assimetria

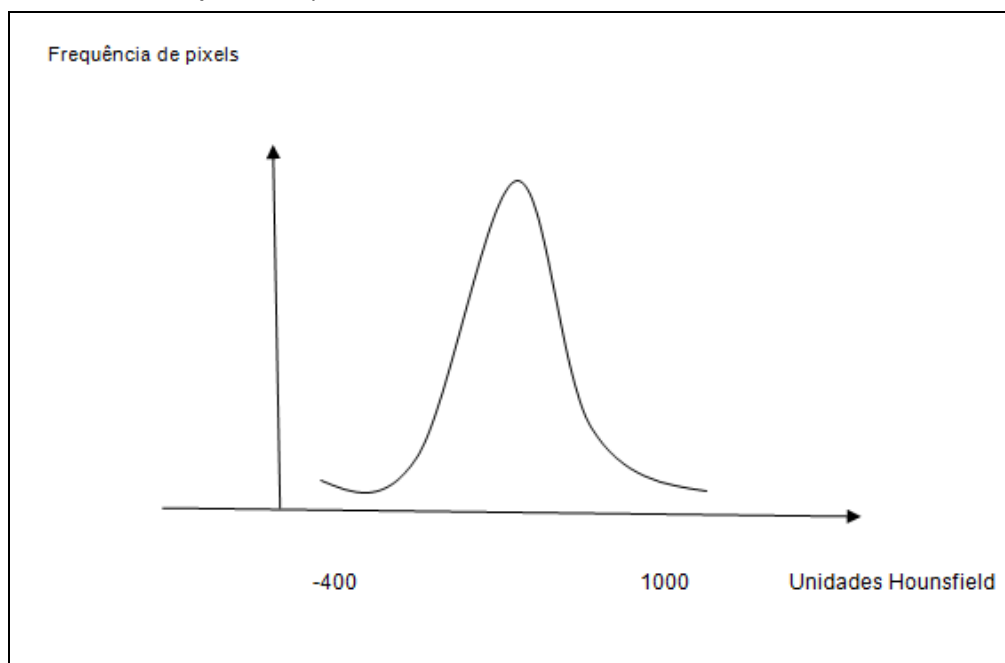
São denominadas variáveis discretas aquelas que apresentam valor unitário e absoluto como componente de uma distribuição de dados.

Um exemplo comum é a estatística de resultados de um dado não viciado. Embora só seja possível admitir como valores 1, 2, 3, 4, 5 e 6, a frequência com que esses resultados aparecem pode variar. Desta forma, é possível obter um histograma de frequências de lançamentos de dados.

Por outro lado, se em um histograma fossem anotadas as frequências com que determinadas temperaturas aparecem em uma época do ano, ainda sim não seria possível aferir a probabilidade em valor absoluto de um determinado dia e horário apresentar uma temperatura específica. Isto porque este número pode variar no próprio instrumento de medida ao longo do dia. Neste caso, a variável é dita contínua e pode ser representada em um histograma por uma faixa de valores.

O histograma de todo o volume do nódulo pulmonar possui em sua ordenada as frequências dos pixels e na abscissa os valores das Unidades Hounsfield. Utilizando-se uma escala de -450 a + 1000 HU o padrão teórico da distribuição seria em forma de normal, com um centro e duas caudas. De fato, pode ser considerado que as curvas de distribuição assemelham-se muito a uma distribuição Gaussiana incorporando as distorções pertencentes a cada nódulo em particular (Figura 1).

Figura 1 - Distribuição Gaussiana de freqüência de pixels de acordo com a Unidade de Housfield correspondente. (apenas hipotético)



Fonte: O autor, 2018.

Neste tipo de curva, os voxels situados nas extremidades direita e esquerda são compatíveis com gordura e calcificação, elementos que podem aparecer em nódulos benignos, como o hamartoma. Ao centro, geralmente situa-se a distribuição de densidade de partes moles comuns a nódulos malignos, benignos e indeterminados. Naturalmente, se há predominância de gordura ou calcificação esta curva irá deformar-se desviando-se para a esquerda ou para a direita (Assimetria) ou mesmo alterando seu “achatamento” (Curtose). Como no presente trabalho as imagens sugestivas de hamartoma foram excluídas, resta explorar o que acontece com os voxels das densidades intermediárias, presentes em nódulos indeterminados quer de natureza benigna ou maligna.

2.3.1 Curtose (KUR)

A curtose representa numericamente o nível de achatamento ou elevação de uma curva de distribuição e indica a intensidade das frequências na vizinhança dos valores centrais.

A curtose (KUR) pode ser definida com base nos quartis e percentis da distribuição (Coeficiente percentílico de Curtose):

$$KUR = \frac{\left(\frac{Q3 - Q1}{2}\right)}{P90 - P10} \quad (6)$$

Sendo:

Q3 – Terceiro quartil da distribuição

Q1 – Primeiro quartil da distribuição

P90 – Percentil 90

P10 - Percentil 10

Curvaturas até 0,263 são consideradas mesocurticas, abaixo desse valor platicurticas e acima do mesmo leptocurticas (Figura 2) (CASELLA, 2010).

Mas esse cálculo origina valores muito baixos e não permitem uma escala maior para o detalhamento. Calculando a Curtose pelo coeficiente do momento de Curtose, a seguir descrito, é possível considerar como normocúrtica curtoses em torno de 3. Para curvas leptocúrticas o valor seria superior a 3 e para as curvas platicúrticas, valores inferiores a 3.

$$KUR = \frac{1}{n} \sum \left[\frac{x_i - \bar{x}}{s} \right]^4 - 3 \quad (7)$$

Sendo:

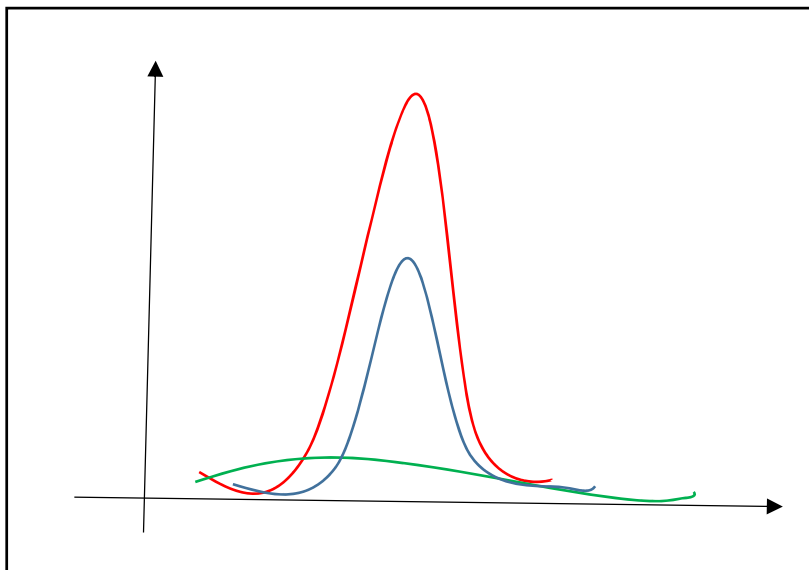
“n” - o número total de elementos da sequência

x_i - elementos dos conjuntos

\bar{x} - a média

“s” - o desvio padrão.

Figura 2 - Representação de curvas de três distribuições hipotéticas



Legenda: em azul está evidenciada a distribuição normal, em vermelho a leptocúrtica e em verde a platicúrtica.

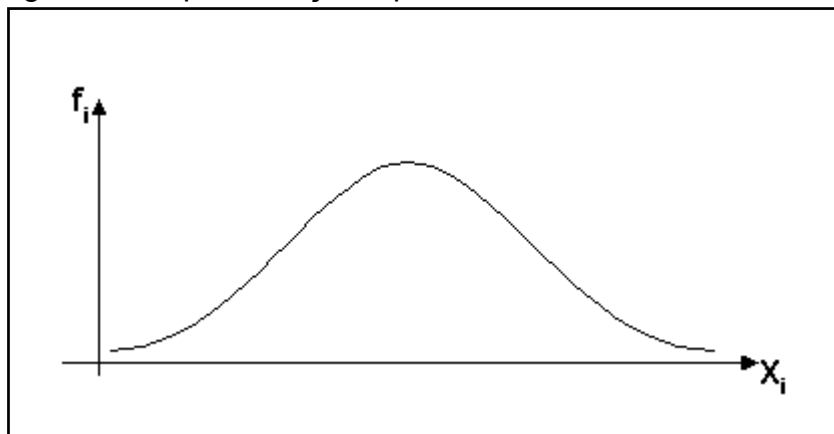
Fonte: O autor, 2018.

2.3.2 Assimetria (SKW)

Em uma curva de distribuição a assimetria informa para qual lado está tendendo a curva, seja para a direita ou para a esquerda. O conceito de assimetria é definido pela medida do coeficiente de Pearson que, por sua vez, define o grau de assimetria de uma distribuição em relação à distribuição normal. Quando a maior cauda de distribuição está à direita, a assimetria é dita positiva. Quando está à esquerda, diz-se que a assimetria é negativa.

Assim, na distribuição normal temos que a média é igual à moda e à mediana, sendo o primeiro coeficiente de Pearson igual a zero. Para as distribuições assimétricas, a média sempre acompanha o lado da cauda (Figuras 3 a 5).

Figura 3 - Representação hipotética de uma curva simétrica



Fonte: O autor, 2018.

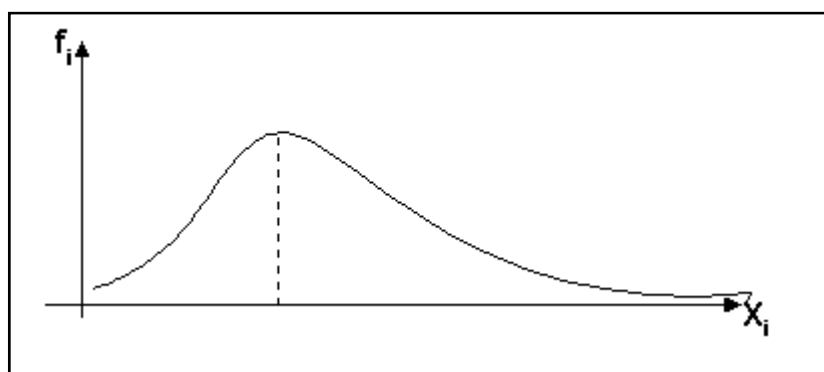
Numericamente, a Assimetria pode ser calculada pelo primeiro Coeficiente de Assimetria de Pearson:

$$SKW = \frac{\text{média} - \text{moda}}{\text{desvio padrão}} \quad (8)$$

A curva é considerada simétrica quando a assimetria é igual a zero ($SKW = 0$).

Com $SKW > 0$ a assimetria é positiva como segue (Figura 4):

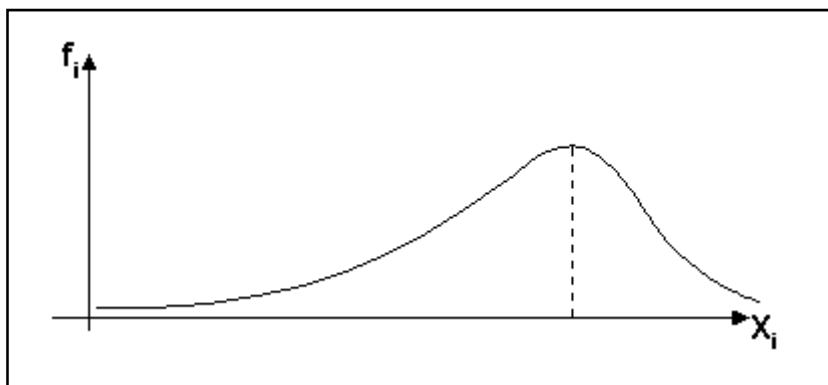
Figura 4 - Distribuição com assimetria positiva



Fonte: O autor, 2018.

E com $SKW < 0$ a assimetria é negativa (Figura 5):

Figura 5 - Distribuição com assimetria negativa



Fonte: O autor, 2018.

3 ESTRUTURAS DE PROGRAMAÇÃO

3.1 A linguagem Python

A linguagem Python foi desenvolvida aproximadamente em 1982 por Guido von Rossum dentro do Instituto em Amsterdã chamado CWI, que em tradução ao português seria Centro de Pesquisa de Matemática e Ciência da Computação.

Inicialmente o projeto da CWI do Argol 68 foi desenvolvido e descontinuado dado o seu fracasso. Depois que o autor entrou no grupo Amoeba, passou a escrever em sistema de *microkernel* e em uma linguagem desenvolvida como ABC. O nome se deve a uma linguagem que fosse muito fácil de aprender como o ABC.

A motivação para a criação de Python foi a percepção da necessidade de uma linguagem de alto nível no projeto Amoeba. O desenvolvimento de utilitários para administração de sistema em C estava tomando muito tempo e fazê-los no programa *shell Bourne* não funcionaria por diversas razões. O mais importante fato foi que, sendo um sistema distribuído de *microkernel*, as operações primitivas do Amoeba eram bem diferentes (e refinadas) que as operações primitivas disponíveis no *shell Bourne*. Portanto, havia necessidade de uma linguagem que "preencheria o vazio entre C e o shell". Por um tempo longo, esse foi o principal lema de Python.

A linguagem existia, mas ainda não tinha nome. A maioria dos programadores usavam ou homenageavam a grandes personalidades como Pascal e Eiffel ou usavam programas de TV. Guido lembrou de seu programa de comédia favorito *Monty Python Flying Circus* e batizou de Python sua linguagem. O próprio corpo editorial da O'Reilly já havia sugerido a colocação da foto de algum animal na capa do livro, e nesse caso foi escolhido uma cobra piton.

Em 20 de fevereiro de 1991 Python foi lançado ao mundo e continua em aperfeiçoamento até os dias atuais.

A escolha da linguagem Python para este trabalho se deve ao fato de ser uma linguagem de alto nível, de escrita bem intuitiva, com uma estruturação fluida sendo obrigatória apenas as tabulações dos blocos de comandos também conhecida como indentação. Esta linguagem possui a capacidade de declarar uma variável no momento de seu uso, sem necessariamente declarar o tipo dessa variável no cabeçalho do

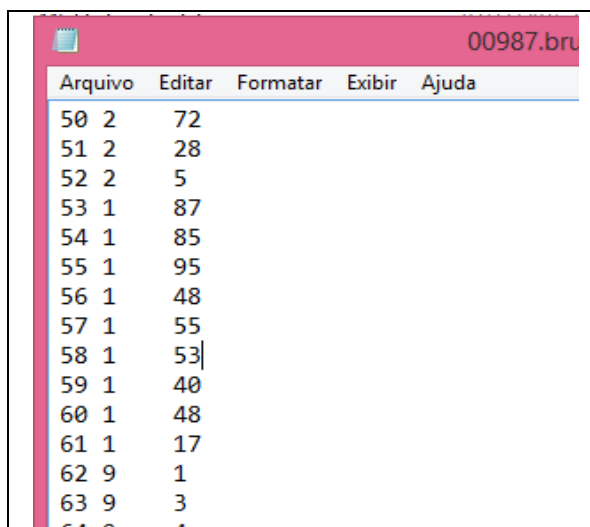
programa. Existe uma grande variedade de repositórios e comunidades em todo o mundo que desenvolvem soluções em Python e compartilham essas soluções de forma objetiva. Caso hajam blocos de comandos prontos e *open source* para um determinado desafio, esses blocos de código são selecionados e adaptados à realidade atual. Esse processo facilita o pesquisador e é responsável por grande economia de tempo.

3.2 O uso do Python para processamento de dados

Como já exposto, o desenvolvimento do Software Bebui foi realizado ainda como aperfeiçoamento do Sistema de Análise de Nódulo Pulmonar SANP desenvolvido em parceria com a Universidade Federal do Maranhão e outras instituições, em linguagem C/C++, em torno do ano 2000 com aperfeiçoamento em 2006. Em 2011, a própria linguagem C teve uma atualização na estrutura da programação e alterar esta estrutura de programação seria pouco viável.

A grande vantagem do Bebui é que ele realiza um arquivo *log* de texto, contendo anotações numéricas, relacionando a Unidade Hounsfield com a frequência de pixels ou voxels. Contudo, o arquivo de texto não respeitava tabulações e a organização do arquivo, quando aberto em programas de texto simples como *notepad* da Microsoft aparentando ter um espaço entre o segundo e terceiro dígito do indicativo da Unidade de Hounsfield, sem realmente haver o caractere espaço. Como segue na Figura 6:

Figura 6 - Amostragem de um pedaço do arquivo de texto gerado pelo programa Bebui



| Arquivo | Editar | Formatar | Exibir | Ajuda |
|---------|--------|----------|--------|-------|
| 50 2 | 72 | | | |
| 51 2 | 28 | | | |
| 52 2 | 5 | | | |
| 53 1 | 87 | | | |
| 54 1 | 85 | | | |
| 55 1 | 95 | | | |
| 56 1 | 48 | | | |
| 57 1 | 55 | | | |
| 58 1 | 53 | | | |
| 59 1 | 40 | | | |
| 60 1 | 48 | | | |
| 61 1 | 17 | | | |
| 62 9 | 1 | | | |
| 63 9 | 3 | | | |

Fonte: O autor, 2018.

Nota-se que entre o número 50 e o 2 aparece um espaço que não existe. O número correto é 502. Para corrigir a formatação usando a linguagem Python e fazer uma verificação de consistência de dados, o arquivo de texto foi aberto e realizada uma leitura linha a linha para a inserção de um fator de quebra na linha, o que foi possível com o procedimento *Split*. Nesse caso o caractere *Split* será nenhum pois o almejado é apenas a tabulação.

A grande vantagem do emprego da linguagem Python é que foi apenas necessário fazer o tratamento na primeira linha. Para as demais foi utilizado o laço de repetição até a última linha do texto, como pode ser visto na Figura 7 :

Figura 7 - Estrutura de laço de repetição “for ... in ...”

```

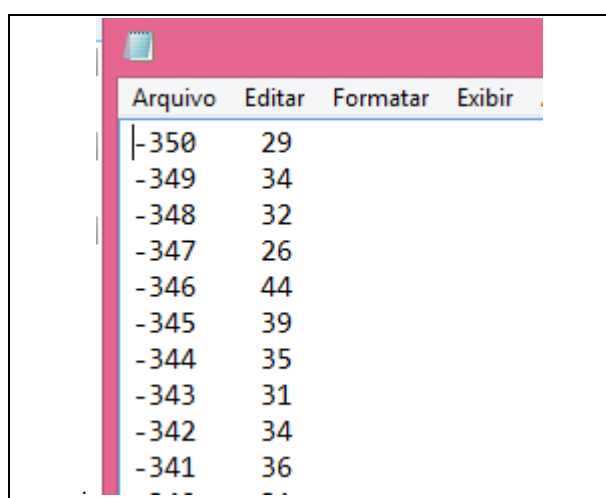
7      arquivo = str(arquivo)
8      dados = open(arquivo, 'r')
9      ii = 0
10     listax = []
11     soma = 0
12     for item in dados:
13         cols = item.split()
14         listax.append(cols[1])
15         parcela = float(cols[1])
16         soma = soma + parcela
17         ii += 1
18         if ii == len(listax) - 1:
19             break

```

Fonte: O autor, 2018.

Naturalmente, deve ser atentado que como se inicia a primeira linha como zero a última linha será sempre o número total de linhas menos um. Caso contrário, o sistema retornará como erro. Assim foi possível obter esse aspecto mostrado na Figura 8 abaixo:

Figura 8 - Arquivo de texto gerado pelo Bebui, exibido em MS Notepad já com a correção aplicada pelo programa desenvolvido em Python



| Arquivo | Editar | Formatar | Exibir |
|---------|--------|----------|--------|
| -350 | 29 | | |
| -349 | 34 | | |
| -348 | 32 | | |
| -347 | 26 | | |
| -346 | 44 | | |
| -345 | 39 | | |
| -344 | 35 | | |
| -343 | 31 | | |
| -342 | 34 | | |
| -341 | 36 | | |
| ... | .. | | |

Fonte: O autor, 2018.

Ainda assim, cada um dos números que se apresentam como caracteres de texto devem ser convertidos em valores numéricos para poderem ser utilizados em cálculos. Dessa forma, é definida para eles a variável como *float* (linha 5 da figura 9).

Com os valores devidamente tratados do ponto de vista computacional, é possível agora calcular a curtose em função de seu quarto momento da média, conforme a fórmula abaixo:

$$curtose = \frac{1}{n} \sum \left[\frac{x_i - \bar{x}}{s} \right]^4 - 3 \quad (9)$$

Nas quais n é o número total de elementos da sequência, X_i elementos dos conjuntos, " \bar{x} " a média e " s " o desvio padrão.

A partir do cálculo da média é possível realizar a diferença como um laço de repetição. Inicialmente, foi calculada a média conforme a Figura 9:

Figura 9 - Bloco de comando para o cálculo da média, exibido no Idle Python

```
soma = 0
for item in dados:
    cols = item.split()
    listax.append(cols[1])
    parcela = float(cols[1])
    soma = soma + parcela
    ii += 1
    if ii == len(listax) - 1:
        break

media = soma/ii
```

Fonte: O autor, 2018.

A cada repetição do laço, a soma é acrescida da parcela e contada quantas parcelas existem. Ao final, todas as parcelas somadas serão divididas pelo incremento *ii* que foi o contador de parcelas (Figura 10):

Figura 10 - Bloco de comandos para representar o cálculo do desvio padrão (raiz quadrada da variância)

```
# calculando do desvio padrao que e a raiz quadrada da variancia

for comp in listax:
    comp = float(comp)
    parc = (comp - media)**2
    totalparc += parc
    count += 1
    if count == len(listax):
        break

variancia = totalparc / (count - 1)
desviopadrao = variancia **(1/2)
```

Fonte: O autor, 2018.

Esse laço de repetição é feito para ser equivalente a $\sum (X_i - \bar{X})^2$, ao mesmo tempo em que a variância é calculada. Elevando o resultado à fração $\frac{1}{2}$ se obtém a raiz quadrada como resultado, também denominado desvio padrão.

Os próximos laços irão calcular a formula da curtose com a subtração de três (3) unidades ao final, conforme Figura 11 abaixo:

Figura 11 - Bloco de comando para cálculo de curtose

```

# somatorio parcela xi - media sobre desvio padrao e elevada a quarta
for ax in listax:
    ax = float(ax)
    ax = ((ax - media)/desviopadrao)**4
    totalparc2 += ax
    count2 += 1
    if count2 == len(listax):
        break
# calculando a curtose finalmente!!! ufa

curtose = totalparc2/count2 - 3

```

Fonte: O autor, 2018.

Os laços de repetição nesse ponto são fundamentais para otimizar o tempo de cálculo, uma vez que para cada linha do arquivo é necessário repetir todos os comandos de operação matemática, e os arquivos com histogramas geralmente apresentam em torno de 800 a 1000 linhas.

Para cada arquivo foi repetido o processo de cálculo completamente conforme descrito acima. O laço de repetição “for” demonstrou utilidade, pois a mencionada lista de arquivos é lida dentro da pasta/diretório até que não haja nenhum outro arquivo a ser processado conforme demonstrado na Figura 12 abaixo:

Figura. 12 - Bloco para processamento de diversos arquivos de texto dentro da pasta/diretório

```

lista = os.listdir(".")

escreve = darqs.writer(open('resultado.txt', 'a'))
escreve.writerow([" Registro", "Identificacao", "Curtose", "Assimetria"])
i=0
for args in lista:
    if args.endswith('.txt'):
        colunas = args.split('.')
        nomearg = args
        nomearg = str(nomearg)
        print(nomearg)
        resultado = cacularcurtose.calculacurt(nomearg)
        escreve.writerow([colunas[0], colunas[1], resultado])
        plotador.plotar(args)
    i += 1

```

Fonte: O autor, 2018.

Desta forma, foi definida uma lista com todos os arquivos do diretório corrente (onde estão os arquivos referentes aos *logs* gerados pelo programa BEBUI após o processo de segmentação).

Com o laço de repetição “*for*” todos os itens na lista (no caso cada arquivo terminado em *.txt*) é aberto e lido e, assim é obtido como “resultado” o cálculo da curtose retornado pela função descrita anteriormente. Os arquivos foram gravados em formato *.txt* com a seguinte configuração: *registro.identificação.txt* sendo mais fácil para o programa reconhecer as diversas informações para organizar uma tabela.

Após o processamento de todos os arquivos, obtém-se um arquivo do tipo “*.csv*” (separados por vírgulas) completamente transformável em tabela pelo MS Excel™ apesar de ser escolhida a linguagem estatística R (r-project.org) para o devido processamento estatístico.

Para a plotagem do gráfico mostrando o histograma, foi utilizado o *Matplotlib* (matplotlib.org) uma ferramenta desenvolvida para Python que é utilizada para o design de gráficos. Um rápido encadeamento de códigos e um *Procedure plotador* foi desenvolvido. O resultado foi um arquivo com nome semelhante ao “*txt*” gravado em formato “*png*” também de forma automática utilizando laços de repetição conforme demonstrado na Figura 13:

Figura 13 - Processamento de lista de arquivo

```
def plotar_(arquivo):
    import matplotlib.pyplot as plt

    print("arquivo:", arquivo)
    caminho = "c:/bebui/teste/"
    arquivo2 = str(caminho + arquivo)
    dados = open(arquivo2, 'r')
    ii = 0
    listay = []
    listax = []
    soma = 0
    for item in dados:
        cols = item.split()
        listax.append(cols[1])
        parcela = float(cols[1])
        soma = soma + parcela
        listay.append(cols[0])
        ii += 1
        if ii == len(listax) - 1:
            break

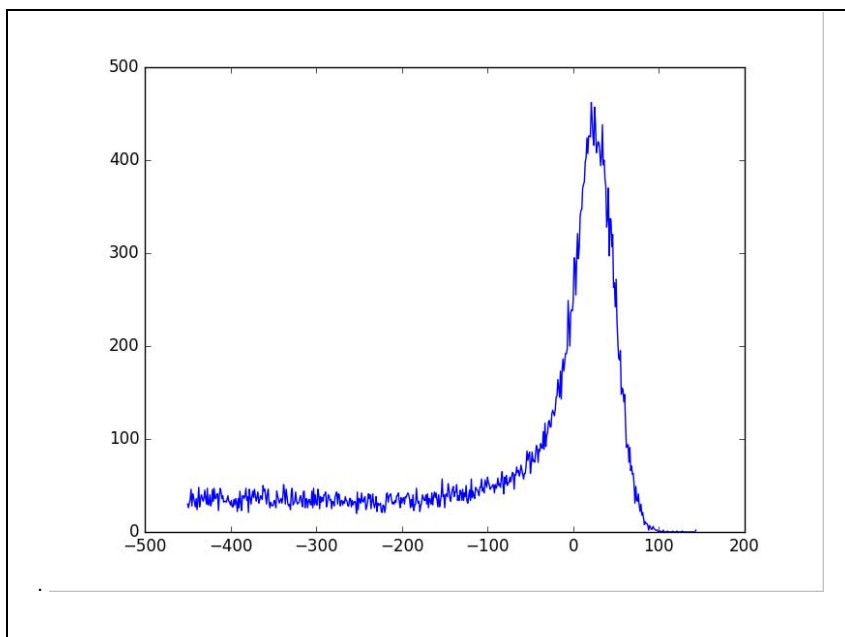
    media = soma/ii
    print(soma)
    print(media)

    print('eis o grafico')
    print(listay)
    print(listax)
    plt.plot(listay, listax)
    #plt.show()
    nomeparasave = arquivo2.title()
    plt.savefig(nomeparasave + ".png")
```

Fonte: O autor, 2018.

O resultado da plotagem segue como no exemplo abaixo (Figura. 14):

Figura 14 – Exemplo de gráfico plotado através do algoritmo Mathplotlib de um histograma de um nódulo pulmonar de aspecto maligno gerado no Software BEBUI, com aspecto leptocúrtico e com assimetria negativa



Fonte: O autor, 2018.

Todo o desenvolvimento em Python foi realizado através do IDLE Pycharm Community Edition 2016 da JetBrains™ para facilitar a escrita e a depuração dos códigos e linhas de erro.

3.3 Cálculo do tempo de dobra

Apesar de não fazer parte diretamente do tratamento estatístico dos dados a serem acrescentados provenientes do programa, um *software* foi desenvolvido visando uma determinação rápida e precisa do tempo de dobra calculado em dias, para facilitar o acompanhamento de pacientes portadores de nódulo pulmonar e ratificar (tempo de dobra maior que 2.000 dias), em conjunto com a estabilidade volumétrica, a condição de benignidade.

Para calcular o tempo de dobra, uma função exponencial, tendo como base a determinação volumétrica atual (V_t) e a inicial (V_i) utilizou-se a seguinte fórmula:

$$T_{dobra} = \frac{\text{tempo} \times \log(2)}{\log \frac{V_t}{V_i}} \quad (10)$$

O tempo entre a aferição dos dois volumes nodulares é medido em dias e o volume inicial (V_i) e final (V_t) em mililitros (mL).

Neste caso, seria desejável um *front end* amigável, de utilização rápida e intuitiva para a utilização no ambulatório. Para melhor compatibilidade com a maioria dos sistemas MS Windows™ foi utilizada para programação a linguagem basic com o MS Visual Studio 2015, exibindo uma janela estilo formulário com dois comparativos: data e volume do exame inicial e data e volume do exame final (Figura 15).

Figura 15 - Front end de um software para a determinação do Tempo de Dobra

The image shows a software window titled "Calculadora de Tempo de Dobra - Projeto Nódulo Pulmonar UERJ". The window contains two columns of input fields. The left column is labeled "Dados do Primeiro Exame" and includes a date field with the value "23/04/2018" and a volume field labeled "Volume em ml:". The right column is labeled "Dados do segundo ou último exame:" and includes a date field with the value "23/04/2018" and a volume field labeled "Volume em ml:". Below these columns are three buttons: "Sobre...", "Limpar Campos", and "Calcular". At the bottom of the window, there is a section titled "Mais informações" with two input fields: "Percentual de aumento de volume:" and "Intervalo de tempo entre os exame (em dias):". The final result is displayed in a large box: "Tempo de Dobra do nódulo estudado (em dias):" followed by an empty input field.

Fonte: O autor, 2018.

Uma das vantagens em estruturar aplicativos em MS Visual Studio [™] é a possibilidade de operar com datas, adicionar ou mesmo subtrair, obtendo diretamente o resultado em dias. A partir de então, as regras de proporção simples foram codificadas para cálculos do percentual de aumento e finalmente compor o cálculo final do tempo de dobra.

4 METODOLOGIA DE ESTUDO

Foi realizada uma análise retrospectiva de exames tomográficos de nódulos benignos e nódulos malignos, a partir de bases de dados.

A base de nódulos benignos foi constituída por um conjunto de 50 (cinquenta) pacientes do Ambulatório de Nódulo Pulmonar da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, cujos exames evidenciaram nódulo pulmonar solitário, sólido, sem achados radiológicos típicos de benignidade ou malignidade, mas que apresentaram critérios de estabilidade (mínima variação volumétrica e tempo de dobra superior a 2.000 dias) após pelo menos três anos de observação. Os exames foram submetidos à segmentação semi-automática da imagem nodular em três dimensões e tratamento estatísticos dos dados de histograma, capaz de fornecer padrões de textura do nódulo pulmonar solitário (NPS). O uso da imagem médica destes pacientes foi realizado mediante termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Foram excluídos pacientes com nódulos constituídos pelo padrão vidro fosco total ou parcial ou nódulos que possuíssem características radiológicas sugestivas de benignidade, como calcificação total, central, lamelar ou em pipoca ou sugestivas de malignidade como espiculação ou grande irregularidade. Estes últimos eram imediatamente encaminhados para diagnóstico invasivo, estadiamento e tratamento no Ambulatório Geral de Cirurgia Torácica.

Foram também excluídos do estudo pacientes que possuíssem em seus exames mais de uma formação nodular, ipsi ou contralateral. Também foram excluídos pacientes cujos exames não apresentassem cortes entre 0,9 e 1,25 mm de espessura na região de interesse do nódulo.

A base de nódulos malignos foi constituída por 50 exames de tomografias computadorizadas cujo diagnóstico foi confirmado por métodos invasivos e histopatologia. Estes nódulos foram adquiridos em diferentes bases de dados sendo composto por pacientes do HUPE (Ambulatório do Nódulo Pulmonar) e Projetos de desenvolvimento de programas de detecção de nódulos armazenados pelo *Cancer*

Imaging Archive, servidor mantido pela SIEMENS Healthcare TM, com dados de pacientes não identificados.

Os bancos de dados foram:

- a) CPTAC-LUAD: Bancos de Dados Nacional Norte Americano do *Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium* que contou com exames de praticamente 03 centros (Beamouth Heath System, Royal Oak, MI/USA; Boston Medical Center, Boston, MA/USA; St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, AZ/USA).
- b) LCTSC: Proveniente de dados do *Lung CT Segmentation Challenge 2017*, promovidos pelo próprio Cancer Imaging Archive.
- c) APOLLO: *Applied Proteogenomics Organizational Learning and Outcomes*: Uma rede de trabalho que conta com a colaboração do NCI americano e o Departamento de Defesa do mesmo país, que trabalha com pesquisa e determinação de protocolos para incorporar o proteogenoma na abordagem ao câncer de pulmão.
- d) QIN LUNG CT: Dados provenientes do *H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute*, Tampa, FL/USA
- d) TGCA-LUAD: Banco de dados do *The Cancer Genome Atlas* que é uma parceria da Universidade de Washington, Universidade de Pitsburgh, Universidade da Carolina do Norte e Lahey Hospital and Medical Center, com dados essencialmente de adenocarcinoma.

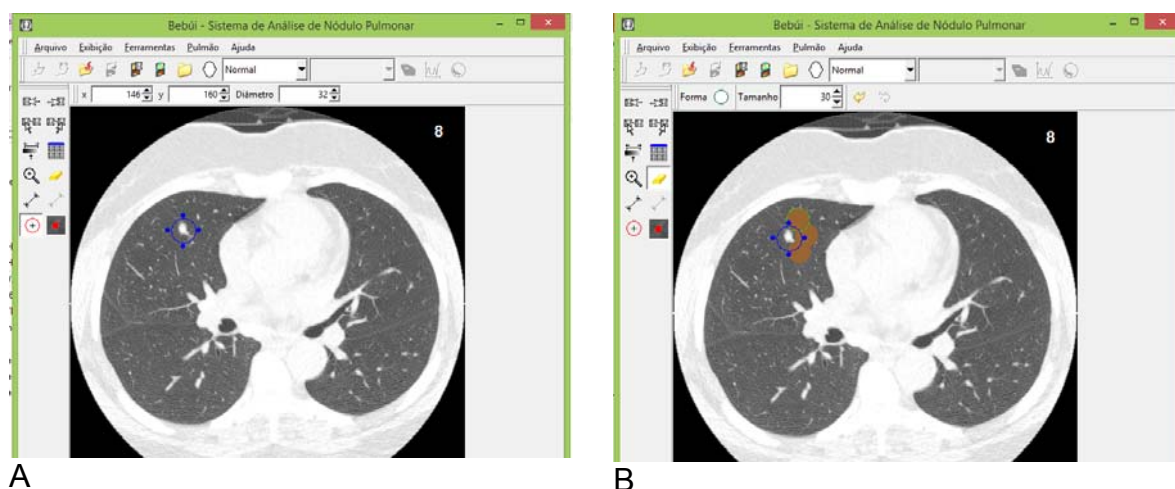
Para o estudo do nódulo pulmonar utilizou-se o *software* BEBUI. Este sistema foi desenvolvido em linguagem C/C++, compilado em Visual C/C++. Basicamente acessa a imagem DICOM e proporciona a utilização de ferramentas que realizam a subtração digital de vasos sanguíneos e vias aéreas, bem como eventuais estrias fibróticas adjacentes ao nódulo. O *software* permitia instalar através de uma "semente" um algoritmo de processamento e segmentação por crescimento de região gerando um banco de dados daquele nódulo com volume e informações de histograma.

O Sistema utiliza duas bibliotecas adicionais para interface e desenho, desenvolvidas pelo Laboratório TecGraph – que são o IUP e CDT (Canvas Draw Tecgraph) e compilado com o visual C++ da Microsoft. A plataforma de execução foi constituída por um PC com ambiente Windows.(LEVY, 1996)

Após a segmentação do nódulo no software BEBUI foi determinado o seu volume e o histograma contendo a frequência de pixels de acordo com a Unidade Hounsfield (UH). Os dados do histograma global do nódulo foram tratados, inicialmente no *software* Excel 2013 da Microsoft para obtenção da Curtose e Assimetria a partir dos quartis e percentis da distribuição, modificado por uma ferramenta específica desenvolvida no escopo deste trabalho na linguagem Phyton.

Os pacientes realizaram exames no Tomógrafo Computadorizado Helicoidal GE *pro Speed*, sendo a voltagem do tubo de 120 Kv, a intensidade da corrente de 100 mA, o tamanho da imagem de 512 x 512 pixels, a espessura da fatia de 1mm e o *pitch* 1:1. As imagens foram quantizadas em 12 bits, ou seja, o equivalente a 2^{12} níveis de cinza e armazenadas no formato DICOM (*Digital Imaging Communications in Medicine*). O tamanho do *voxel* variou de 0,59mm x 0,59mm x 1mm a 0,69 mm x 0,69 mm x 1 mm. Os dados digitais eram gravados em CD e transferidos para o programa BEBUI de Análise de Nódulos Pulmonares, abrindo os arquivos DICOM do exame tomográfico sem a necessidade de visualizadores externos. Ao ser encontrado o nódulo no parênquima pulmonar e com a janela de contraste devidamente ajustada, foi utilizado um delimitador circular (ferramenta círculo) para a segmentação semi-automática (Figura 16 A) Com a ferramenta borracha foram subtraídos digitalmente os vasos, brônquios, linhas de fibrose e demais estruturas não pertencentes ao nódulo (Figura 16 B).

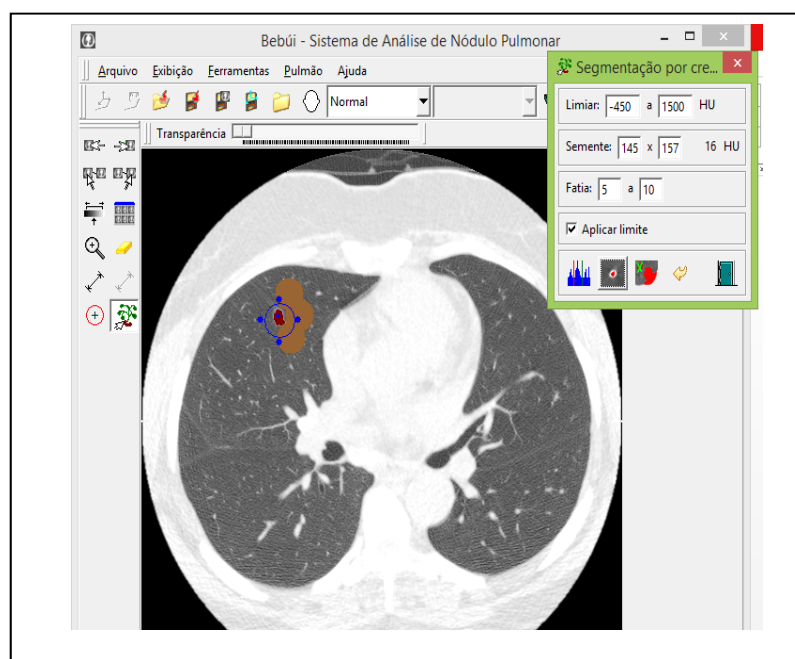
Figura 16 - Janela se Software Bebui



Legenda: **A** Ferramenta Círculo. **B** Ferramenta Borracha.
Fonte: O autor, 2018.

Na caixa de diálogo do *software* foi definido o intervalo de Unidades Hounsfield (-450/1500) e colocado o voxel-semente no interior do nódulo que, por intermédio de um algoritmo de crescimento por região 3D analisava os voxels vizinhos procurando a inclusão ou exclusão quanto aos parâmetros determinados na caixa de diálogo: intervalos de contraste e quantidade de fatias. A localização da semente na fatia era revelada automaticamente pelas coordenadas bidimensionais X e Y (Figura 17).

Figura.17 – Janela do software BEBÚI mostrando a pseudo cor vermelha assinalando o material a área nodular segmentada



Fonte: O autor, 2018.

A partir da estatística de voxels, foi determinada uma planilha de dados que comportava em um conjunto, os coeficientes de curtose em momento do histograma dos exames realizados. Da mesma forma, foram determinados os coeficientes primeiros de Pearson que compuseram um segundo conjunto de dados.

Após processados, os arquivos de texto foram salvos em formato próprio: `Instituição.Matricula.curtose.assimetria (p ex. HUPE.123456.6,22.1,73)`.

4.1 Validação dos resultados e quantificação

A partir do diagnóstico previamente conhecido de benignidade e malignidade do nódulo pulmonar (padrão ouro) quatro situações se configuraram possíveis em relação ao desempenho da curtose e assimetria para a avaliação dos nódulos pulmonares, a partir de um ponto de corte:

- a) O teste é positivo e o nódulo é maligno – verdadeiro positivo (vp)
- b) O teste é positivo e o nódulo é benigno – falso positivo (fp)
- c) O teste é negativo e o nódulo é maligno – falso negativo (fn)
- d) O teste é negativo e o nódulo é benigno – verdadeiro negativo (vn)

Para o cálculo da Sensibilidade (Sens.) que visa a identificação de nódulos malignos utilizou-se a fórmula:

$$Sens. = \frac{vp}{vp + fn} \quad (11)$$

Para o cálculo da Especificidade (Esp.) que visa a identificação de nódulos benignos utilizou-se a equação:

$$Esp. = \frac{vn}{vn + fp} \quad (12)$$

Para o cálculo da Taxa de classificação correta ou Acurácia (Ac.) quanto à distinção de nódulos benignos e malignos foi usada a fórmula:

$$Ac. = \frac{vp + vn}{vp + vn + fp + fn} \quad (13)$$

4.2 Estabelecimento de Curva ROC

Para valores em sequência, se faz necessário o estabelecimento de um ponto de corte e, conseqüentemente, a determinação da melhor sensibilidade e especificidade, o que é possível com a construção de uma curva ROC. Foi utilizado no presente estudo o pacote estatístico SPSS da IBM™ que, através do estabelecimento de variáveis de teste e variáveis de estado, plota automaticamente a curva ROC e calcula o melhor ponto de corte.

Para que o sistema fosse alimentado com dados, foi construída uma tabela cuja primeira coluna continha os valores das curtoses linha por linha tanto dos nódulos malignos quanto dos nódulos benignos. A segunda coluna continha apenas os números 0 e 1 dispostos linha por linha e relacionados à primeira coluna sendo atribuído zero (0) se o valor da curtose pertencia a um caso benigno e um (1) se o valor da curtose pertencia a um determinado caso maligno.

Assim, a primeira coluna foi definida no *software* como variável de teste (para dados para a curva ROC) e a segunda coluna como a variável estado. A partir de então o *software* realiza os cálculos necessários definindo a área sob a curva, o melhor ponto de corte com sensibilidade e especificidade além do valor de p .

5 RESULTADOS

Dos cem (100) nódulos componentes desse estudo, 50 deles foram considerados benignos pois permaneceram estáveis por pelo menos três anos de acompanhamento. Os cinquenta (50) considerados malignos, por confirmação histopatológica, foram provenientes de vários bancos de dados, conforme descrito no capítulo da Metodologia.

As Tabelas 1 e 2, abaixo, mostram os valores individuais da curtose e assimetria de cada nódulo benigno e maligno.

Tabela 1 - Resultados Nódulos Benignos (continua)

| Nódulos Benignos | | | | |
|------------------|---------|------------|----------|---------|
| Registro | Curtose | Assimetria | Média UH | Desvpad |
| 1020897 | 1,54 | 1,08 | 1,14 | 1,1 |
| 1028439 | 3,9 | 1,78 | 0,7 | 1 |
| 1102386 | 3,85 | 1,62 | 1,06 | 1,22 |
| 1106201 | 2,71 | 1,82 | 0,29 | 0,56 |
| 1254877 | 1,28 | 1,15 | 1,07 | 1,15 |
| 1256475 | 2,28 | 1,51 | 1,64 | 1,73 |
| 1312321 | 1,64 | 1,09 | 1,26 | 1,15 |
| 1553662 | 2,99 | 1,43 | 2,66 | 2,33 |
| 1569357 | 0,45 | 0,75 | 1,42 | 1,21 |
| 1589338 | 1,42 | 1,26 | 1,02 | 1,21 |
| 1609638 | 3,07 | 1,57 | 0,49 | 0,7 |
| 1610558 | 0,37 | 0,98 | 11,07 | 9,25 |
| 1613005 | 1,37 | 1,39 | 7,69 | 10,48 |
| 1622085 | 3,43 | 1,5 | 1,13 | 1,19 |
| 1624724 | 0,39 | 0,89 | 1,11 | 1,08 |
| 1625171 | 1,44 | 1,19 | 1,27 | 1,31 |
| 1630605 | 1,07 | 1,11 | 0,96 | 1,04 |

Tabela 1 - Resultados Nódulos Benignos (continuação)

| | | | | |
|---------|-------|------|-------|-------|
| 1644969 | 2,25 | 1,38 | 1 | 1,14 |
| 1642389 | 0,99 | 5,34 | 0,05 | 0,24 |
| 1662578 | 1,5 | 1,62 | 4,49 | 7,11 |
| 1670266 | 1,61 | 1,31 | 1,03 | 1,17 |
| 1673429 | 11,18 | 3,01 | 0,15 | 0,41 |
| 1673704 | 18,54 | 4 | 0,08 | 0,31 |
| 1677297 | 6,31 | 2,31 | 3,54 | 3,62 |
| 1681749 | 13,17 | 3,6 | 0,08 | 0,3 |
| 1685994 | 2,33 | 1,45 | 3,2 | 2,89 |
| 1695608 | 1,43 | 1,13 | 1,72 | 1,54 |
| 1710814 | 6,01 | 1,84 | 2,04 | 1,91 |
| 1713017 | 2,34 | 1,46 | 0,95 | 1,13 |
| 1713772 | 2,32 | 1,53 | 0,48 | 0,72 |
| 1717257 | 0,56 | 0,86 | 1,44 | 1,29 |
| 1718322 | 7,01 | 2,74 | 6,6 | 8,98 |
| 1738165 | 0,97 | 1,03 | 1,47 | 1,33 |
| 1738650 | 0,37 | 0,97 | 0,9 | 0,96 |
| 1749187 | 2,72 | 1,54 | 1,51 | 1,93 |
| 1749189 | 3,12 | 1,65 | 7,65 | 6,48 |
| 1750497 | 0,51 | 1,04 | 0,57 | 0,7 |
| 1752482 | 3,49 | 2,05 | 0,21 | 0,46 |
| 1762234 | 0,58 | 0,81 | 1,86 | 1,46 |
| 1712425 | 0,9 | 3,58 | 30,16 | 60,53 |
| 1766317 | 16,56 | 3,8 | 2,35 | 4,99 |
| 1770005 | 5,53 | 2,36 | 3,95 | 4,89 |
| 1778694 | 5,45 | 2,44 | 5,43 | 6,76 |
| 1783549 | 1,02 | 0,83 | 7,69 | 3,73 |
| 1787792 | 4,21 | 1,94 | 2,72 | 3,61 |
| 1788490 | 0,86 | 1,24 | 0,5 | 0,7 |
| 1791098 | 1,21 | 0,82 | 2,43 | 1,7 |
| 1794616 | 6,24 | 2 | 0,54 | 0,79 |

Tabela 1 - Resultados Nódulos Benignos (conclusão)

| | | | | |
|----------------------|------------------|--------------------|-------------|--------------|
| 1812822 | 2,76 | 1,55 | 0,6 | 0,81 |
| 1819658 | 4,45 | 2,32 | 22,7 | 28,68 |
| 1825658 | 0,64 | 1,01 | 2,5 | 1,76 |
| MEDIAS | 3,3792157 | 1,738823529 | | |
| Desvio Padrão | 3,8870626 | 0,948585572 | | |

Fonte: O autor, 2018.

Tabela 2 - Resultados Nódulos Malignos (continua)

| Nódulos Malignos | | | | |
|--------------------|----------------|-------------------|-----------------|----------------|
| Registro | Curtose | Assimetria | Média UH | Desvpad |
| 1583945 | 6,38 | 2,59 | 12,65 | 14,43 |
| 1591864 | 17,7 | 4,16 | 8,67 | 17,86 |
| 1788968 | 9,23 | 3,17 | 36,76 | 69,98 |
| 1791098 | 1,21 | 0,82 | 2,43 | 1,7 |
| 1820960 | 2,62 | 1,87 | 21,16 | 20,83 |
| 1827321 | 11,87 | 3,38 | 3,2 | 5,12 |
| AP-6H6G | 2,34 | 1,16 | 1,23 | 1,16 |
| AP-6M60 | 5,16 | 2,53 | 418,23 | 914,8 |
| AP-9GTR | 3,88 | 2,22 | 18,89 | 33,72 |
| AP-CL9I | 2,81 | 1,44 | 1,87 | 1,95 |
| C3N—00704 | 0,95 | 1,29 | 3,19 | 3,73 |
| LIDC-IDRI 1 | 3,3 | 1,87 | 7,43 | 7,11 |
| LIDC-IDRI 2 | 3,53 | 1,92 | 4,01 | 5,48 |
| LIDC-IDRI 3 | 0,94 | 1,14 | 0,98 | 1,1 |
| LIDC-IDRI 4 | 0,24 | 0,43 | 5,27 | 3,18 |
| LIDC-IDRI 5 | 4,97 | 2,25 | 11,73 | 10,91 |
| LIDC-IRDI 6 | 1,74 | 1,38 | 0,64 | 0,86 |
| LIDC-IRDI 7 | 1,68 | 1,16 | 1,85 | 1,66 |
| LIDC-IRDI 8 | 0,44 | 0,73 | 2,92 | 2,19 |

Tabela 2 - Resultados Nódulos Malignos (continuação)

| | | | | |
|--------------|-------|------|-------|-------|
| LIDC-IRDI 9 | 2,02 | 1,48 | 11,66 | 10,11 |
| LIDC-IRDI 10 | 1,79 | 1,52 | 22,38 | 20,14 |
| LIDC-IRDI 11 | 6,83 | 2,28 | 13,81 | 19,83 |
| LIDC-IRDI 12 | 3,97 | 1,77 | 4,43 | 3,85 |
| LIDC-IRDI 13 | 3,44 | 1,77 | 6,31 | 7,76 |
| LIDC-IRDI 14 | 4,13 | 2,03 | 7,4 | 9,77 |
| TCGA-17-Z017 | 13,73 | 2,34 | 4,27 | 7,06 |
| TCGA-17-Z018 | 9,98 | 2,16 | 5,1 | 5,77 |
| TCGA-17-Z023 | 5,99 | 2,19 | 8,55 | 7,75 |
| TCGA-17-Z031 | 4,65 | 2,58 | 13,9 | 24,22 |
| TCGA-17-Z035 | 5,33 | 1,27 | 19,55 | 14,82 |
| TCGA-17-Z039 | 1,9 | 3,66 | 16,81 | 32,18 |
| TCGA-17-Z042 | 7,93 | 3,28 | 40,48 | 69,74 |
| TCGA-17-Z051 | 0,81 | 2,59 | 27,99 | 32,83 |
| TCGA-17-Z059 | 6,5 | 2,38 | 24,92 | 41,65 |
| TCGA-17-Z060 | 0,41 | 2,27 | 6,7 | 11,48 |
| TCGA-34-2605 | 21,23 | 1,13 | 6,83 | 4,69 |
| TCGA-34-5239 | 13,9 | 2,95 | 53,19 | 82,59 |
| TCGA-50-5044 | 27,48 | 1,45 | 81,01 | 92,53 |
| TCGA-50-5072 | 0,23 | 1,73 | 1,58 | 1,46 |
| TCGA-50-5936 | 3,14 | 0,67 | 10,36 | 5,98 |
| TCGA-50-5946 | 1,08 | 4,52 | 10,29 | 23,95 |
| TCGA-50-6673 | 1,28 | 3,6 | 7,12 | 9,53 |
| M.T.S. | 17,97 | 4,93 | 5,17 | 13,05 |
| M.J.S.J. | 11,1 | 1,28 | 58,8 | 76,55 |
| Lung1-003 | 6,05 | 2,07 | 53,51 | 85,06 |
| LUNG1-004 | 4,88 | 1 | 7,17 | 5,31 |
| IUNG1-007 | 4,74 | 1,01 | 1,79 | 1,51 |
| LUNG1-008 | 5,69 | 2,58 | 13,8 | 25,12 |
| LUNG1-011 | 1,63 | 1,27 | 19,55 | 14,82 |
| LUNG1-014 | 6,05 | 2,34 | 4,27 | 7,06 |

Tabela 2 - Resultados Nódulos Malignos (conclusão)

| | | | | |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------|--------------|
| 1764274 | 12,18 | 3,58 | 30,16 | 60,53 |
| Média | 5,863333333 | 2,101764706 | | |
| Desvio Padrão | 5,812165747 | 1,009846931 | | |

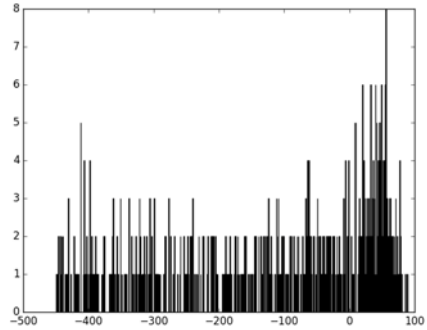
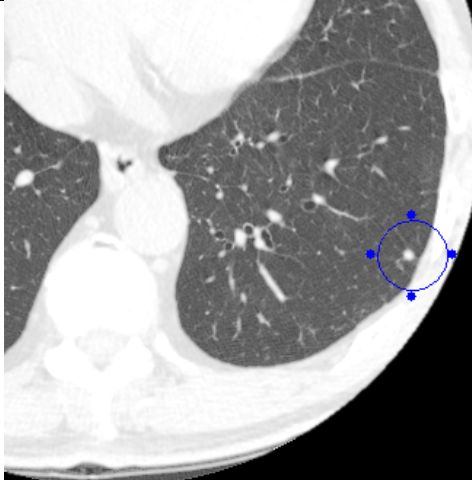
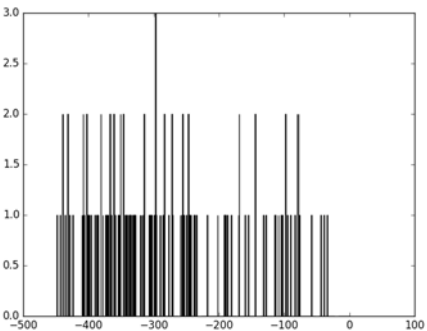
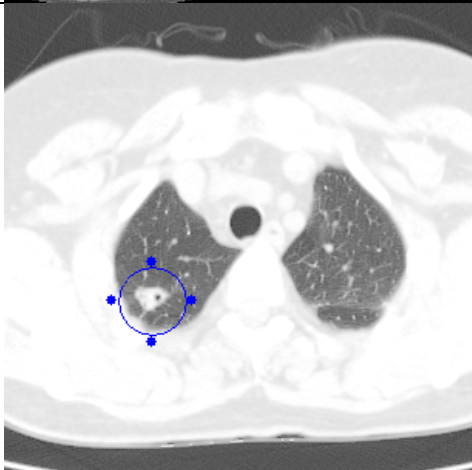
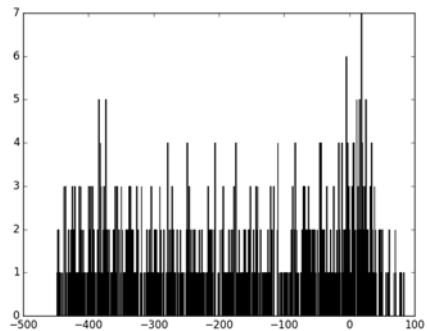
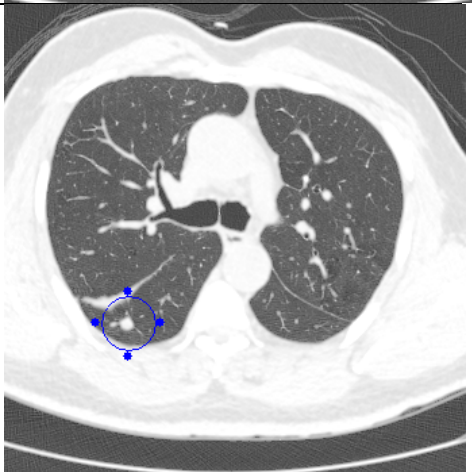
Fonte: O autor, 2018.

O Quadro 1, composto de oito casos exemplificativos de nódulos benignos, mostra um corte axial de tomografia contendo a imagem nodular benigna, o histograma e os valores da média e desvio padrão dos coeficientes de atenuação de todo o volume do nódulo, a curtose e a assimetria.

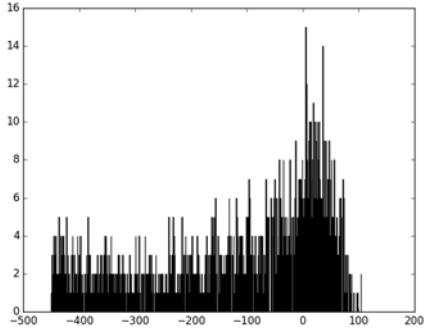
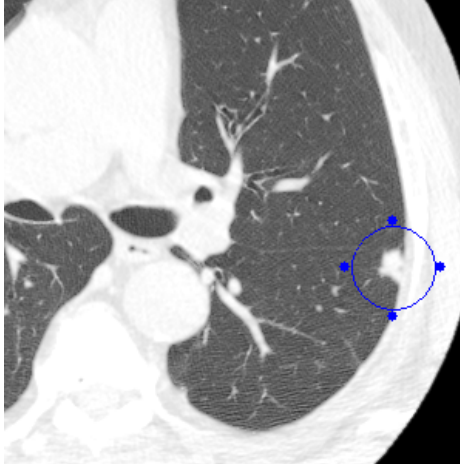
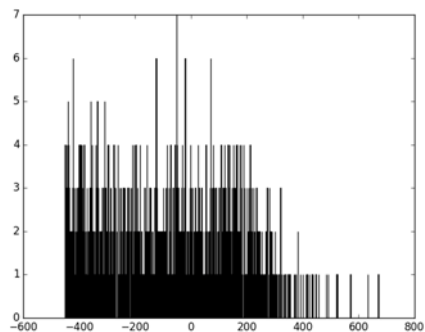
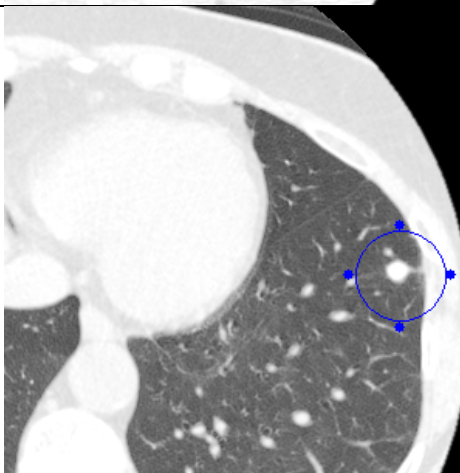
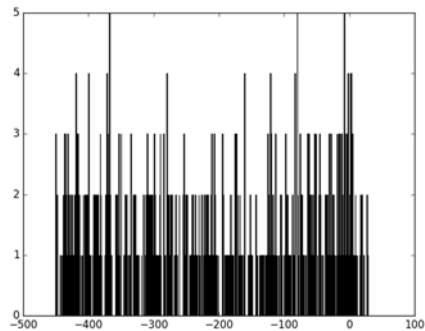

Quadro 1 - Exposição de 8 casos com imagem tomográfica, dados de curtose e assimetria e gráficos correspondentes a Nódulos Benignos (continua)

| Registro | Gráfico | Imagem Tomográfica |
|---|---------|--------------------|
| HUPE 1020897 Curt: 1,54 Ass: 1,08 Med: 1,14 DP: 1,1 | | |
| HUPE 1028439 Curt: 3,9 Ass: 1,78 Med: 0,7 DP: 1,0 | | |

Quadro 1 - Exposição de 8 casos com imagem tomográfica, dados de curtose e assimetria e gráficos correspondentes a Nódulos Benignos (continuação)

| | | |
|--|---|--|
| <p>HUPE 1102386</p> <p>Curt: 3,85 Ass: 1,62 Med: 1,06 DP: 1,22</p> |  |  |
| <p>HUPE 1106201</p> <p>Curt: 2,71 Ass: 1,82 Med: 0,26 DP: 0,56</p> |  |  |
| <p>HUPE 1312321</p> <p>Curt: 1,64 Ass: 1,09 Med: 1,26 DP: 1,15</p> |  |  |

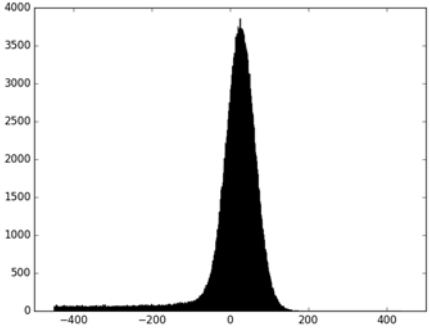
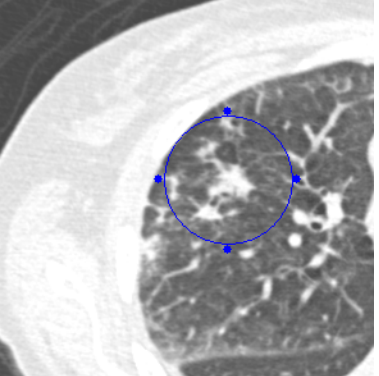
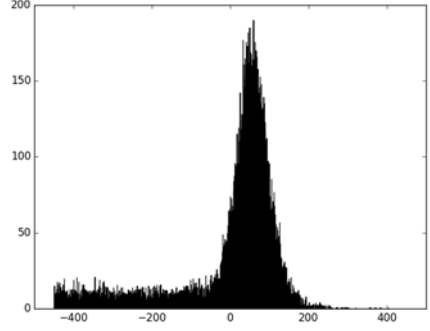
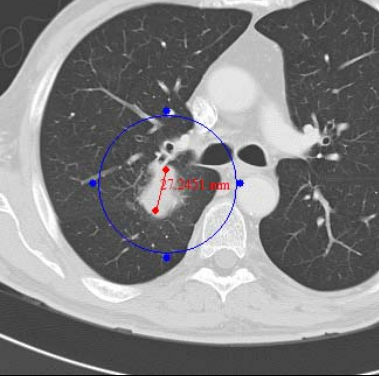
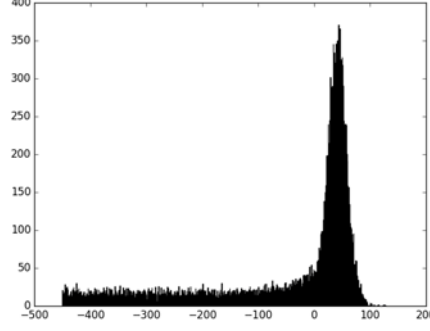
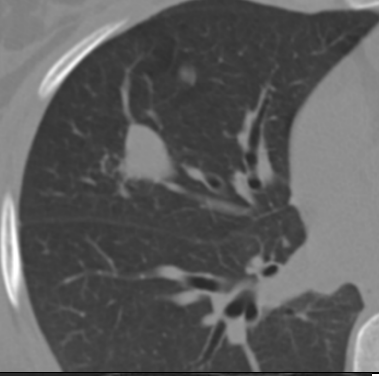
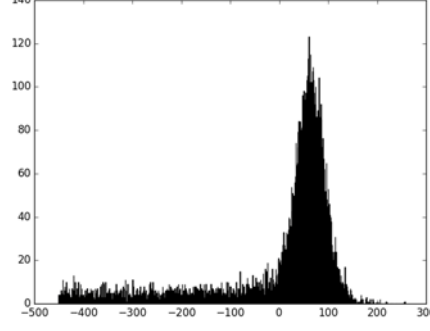
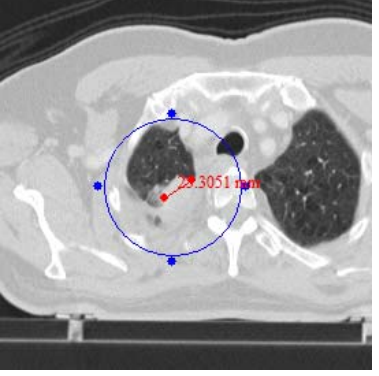
Quadro 1 - Exposição de 8 casos com imagem tomográfica, dados de curtose e assimetria e gráficos correspondentes a Nódulos Benignos (conclusão)

| | | |
|--|---|--|
| <p>HUPE 1553662</p> <p>Curt: 2,99 Ass: 1,43 Med: 2,66 DP: 2,33</p> |  |  |
| <p>HUPE 1589338</p> <p>Curt: 1,42 Ass: 1,26 Med: 1,02 DP: 1,21</p> |  |  |
| <p>HUPE 1624724</p> <p>Curt: 0,39 Ass: 0,89 Med: 1,1 DP: 1,08</p> |  |  |

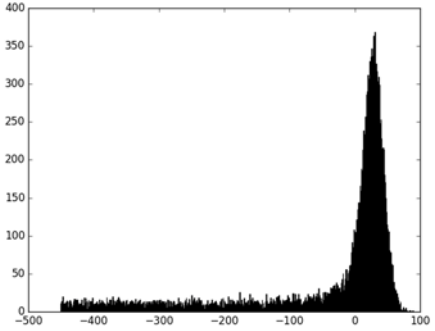
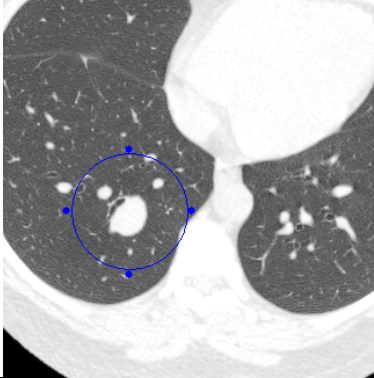
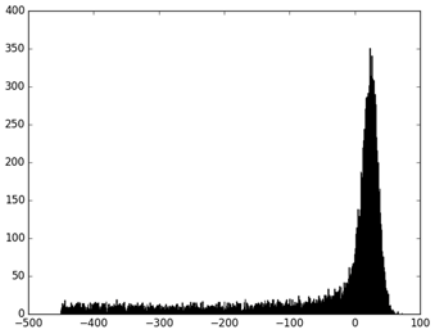
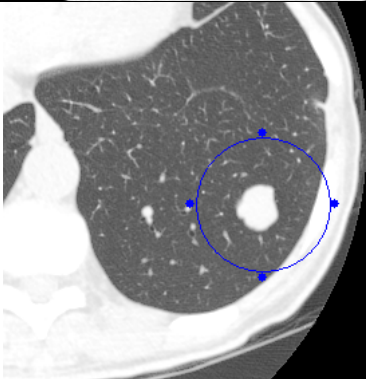
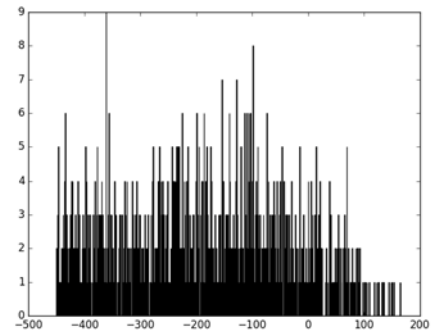
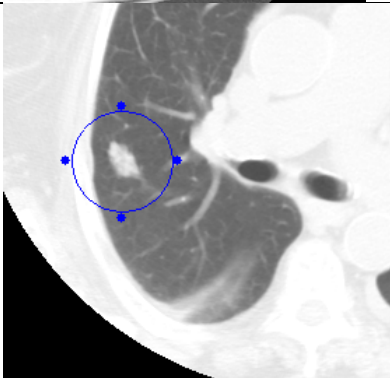
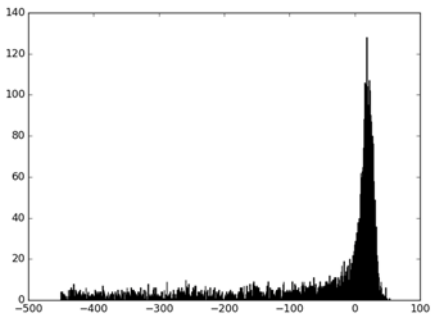

Fonte: O autor, 2018.

O Quadro 2, composto de oito nódulos malignos, mostra um corte axial de tomografia contendo a imagem nodular maligna, o histograma e os valores da média e desvio padrão dos coeficientes de atenuação de todo o volume do nódulo, a curtose e a assimetria.

Quadro 2 - Exposição de 8 casos com imagem tomográfica, dados de curtose e assimetria e gráficos correspondentes a Nódulos Malignos (continua)

| Registro | Gráfico do Histograma | Imagem da Tomografia |
|---|---|---|
| Ap-6M60 Curt: 5,16 Ass: 2,53 Med: 418 DP: 914,8 |  |  |
| TCGA-17-Z031 Curt: 4,65 Ass: 2,58 Med: 13,9 DP: 24,22 |  |  |
| TCGA-17-2018 Curt: 9,98 Ass: 2,16 Med: 5,1 DP: 5,77 |  |  |
| Lung1-008 Curt: 5,69 Ass: 2,58 Med: 13,8 DP: 25,22 |  |  |

Quadro 2 - Exposição de 8 casos com imagem tomográfica, dados de curtose e assimetria e gráficos correspondentes a Nódulos Malignos (conclusão)

| | | |
|---|---|--|
| <p>1788968 Curt: 9,23 Ass: 3,17 Med: 36,76 DP: 69,78</p> |  |  |
| <p>1764274 Curt: 12,18 Ass: 3,58 Med: 30,16 DP: 60,53</p> |  |  |
| <p>TCGA-50-6673 Curt: 1,08 Ass: 4,52 Med: 7,12 DP: 9,53</p> |  |  |
| <p>1591864 Curt: 17,7 Ass: 4,16 Med: 8,67 DP: 17,86</p> |  |  |

Fonte: O autor, 2018.

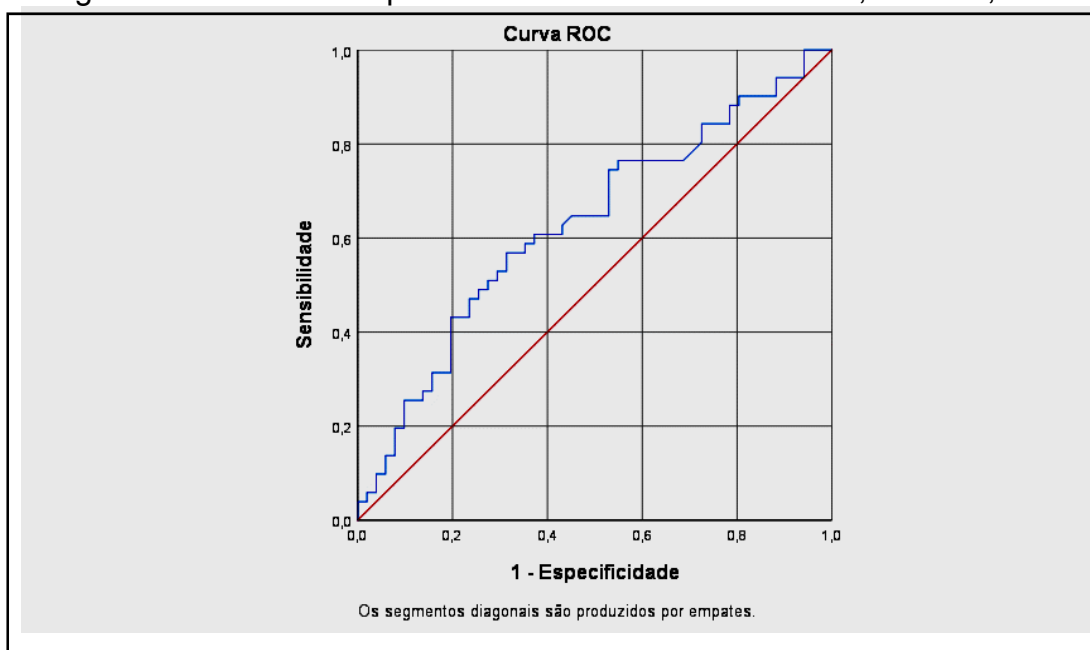
5.1 Curtose

A média aritmética da curtose do conjunto de 50 nódulos benignos foi de 3,37 com desvio padrão de 3,88 ($3,37 \pm 3,88$).

A média aritmética da curtose do conjunto de 50 nódulos malignos foi de 5,88 com desvio padrão de 5,11 ($5,88 \pm 5,11$).

Em função dos resultados, foi obtida a curva ROC evidenciando que para curtoses acima de 6.0 a sensibilidade e especificidade para distinção entre nódulos malignos e benignos foram respectivamente de 65% e 66%, com a área sob a curva de 0,709 e $p < 0,0001$, conforme consta na Figura 18.

Figura 18 - Curva ROC para Curtose. Área sob a curva 0,709. $P < 0,0001$



Fonte: O autor, 2018.

5.2 Assimetria

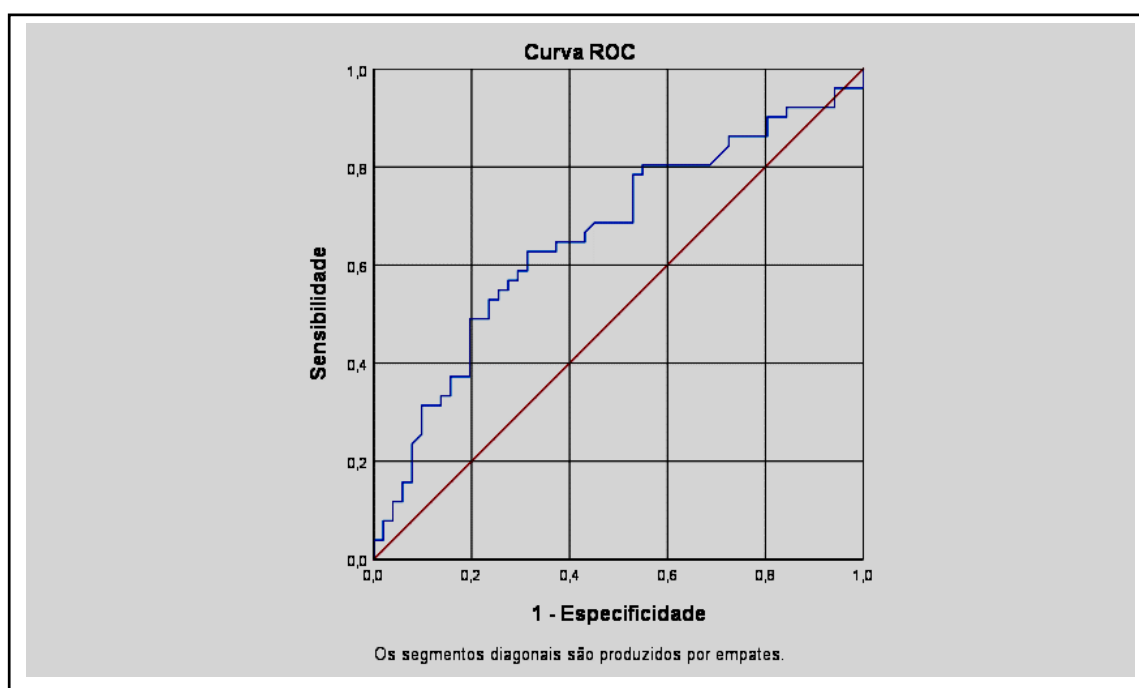
As assimetrias do conjunto de 50 nódulos benignos apresentou uma média aritmética de 1,73 com desvio padrão de 0,94 ($1,73 \pm 0,94$) enquanto que para o

conjunto de 50 nódulos malignos a média aritmética das assimetrias foi de 2,07 com desvio padrão de 1,01 ($2,07 \pm 1,01$).

Assim, se somente a média fosse utilizada para a análise das assimetrias, seriam encontrados quase 100% benignos se a assimetria do histograma for abaixo de 1,73 e quase 100 % de malignos se a assimetria se apresentasse acima de 2,07. No entanto, o intervalo entre 1,73 e 2,07 ficaria em superposição e conseqüentemente como indeterminado, pois nesta faixa os desvios padrões do conjunto de nódulos malignos e dos benignos apresentam uma interseção.

A curva ROC permitiu o estabelecimento estatístico de um ponto de corte que melhor enquadra sensibilidade e especificidade da Assimetria sendo 3,1 o ponto de corte para nódulos malignos e benignos. Tal valor apresentou uma sensibilidade de 62,7% e uma especificidade de 69% com área sob a curva de 0,705 ($p < 0,005$) para a segregação entre nódulos malignos e benignos, conforme consta na Figura 19.

Figura19 - Curva ROC para assimetria. Área sob a curva 0.705 $p < 0,005$

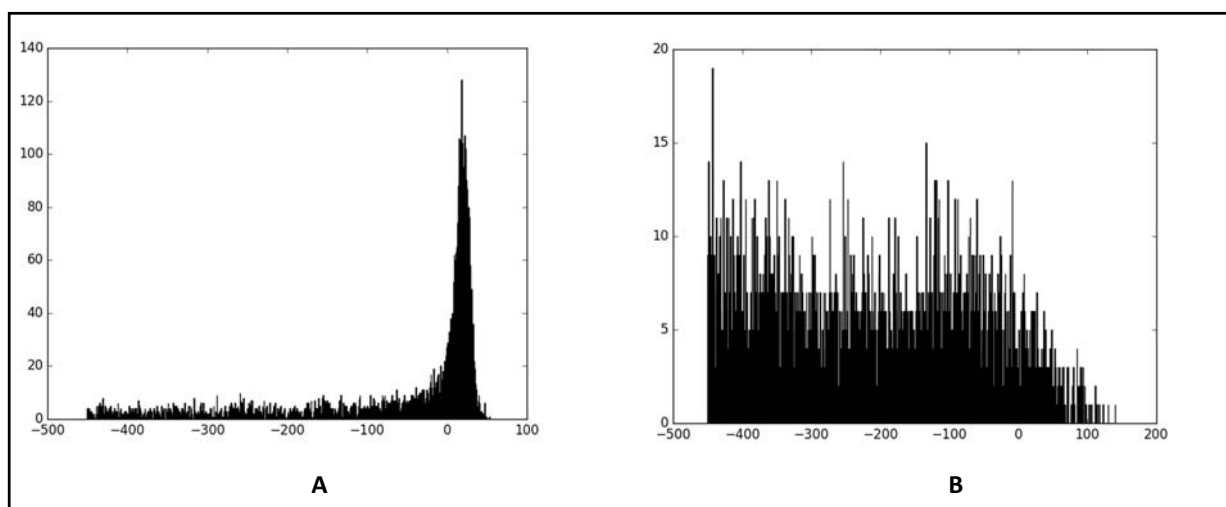


Fonte: O autor, 2018.

5.3 Análise gráfica – padrão pico e meseta

Em se analisando a morfologias das curvas de distribuição dos diferentes histogramas, notou-se que as curvas tendendo a platicúrticas, em sua maioria, aparecem em nódulos benignos mostrando distribuição mais regular, e menos assimétricas. Por outro lado, os nódulos malignos apresentaram -se, geralmente, com uma curva de distribuição tendendo ao aspecto leptocúrtico, exibindo um pico com uma cauda longa à esquerda o que conferiu uma assimetria maior e negativa. Morfologicamente, curtoses menores geralmente exibem uma curva de padrão menos apiculado, semelhante a uma meseta e curtoses maiores exibem um padrão mais apiculado. Os aspectos típicos de um nódulo maligno e outro benigno encontram-se na Figura 20 A e B.

Figura 20 - Histograma de nódulo maligno e benigno para comparação



Legenda: A. Histograma de nódulo maligno com curva de distribuição de aspecto leptocúrtico e assimétrico, com desvio para a esquerda e um padrão do tipo pico. B. Histograma de nódulo benigno, com curva de distribuição de aspecto platicúrtico e com menor assimetria, assemelhando-se a uma “meseta”

Fonte: O autor, 2018.

Procurou-se separar os nódulos segundo o padrão “pico” ou padrão “meseta”. O padrão pico ficou definido como uma elevação monomodal da curva acima da altura de sua vizinhança em pelo menos três vezes. O padrão meseta foi definido como uma distribuição de apresentação mais regular em que a vizinhança próxima de qualquer abscissa, apresenta ordenada de valores próximos.

Assim, foi averiguado que dos 50 nódulos malignos somente 08 apresentavam “padrão meseta” enquanto que o “padrão pico” só aparecia em 13 dos 50 pacientes benignos. Para este parâmetro de aspecto global foi calculada uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 74%, com acurácia de 79%. A Tabela 3 evidencia a classificação morfológica “ em pico” e “em meseta”.

Tabela 3 - Resultados – Histogramas Padrão Pico e Meseta

| Correlação Gráfica Padrão Pico e Meseta | | |
|--|-------------|---------------|
| | Pico | Meseta |
| Benignos | 13 | 37 |
| Malignos | 42 | 8 |
| Sensibilidade | 84% | |
| Especificidade | 74% | |
| V P P | 0,76 | |
| V P N | 0,82 | |
| Acurácia | 0,79 | |

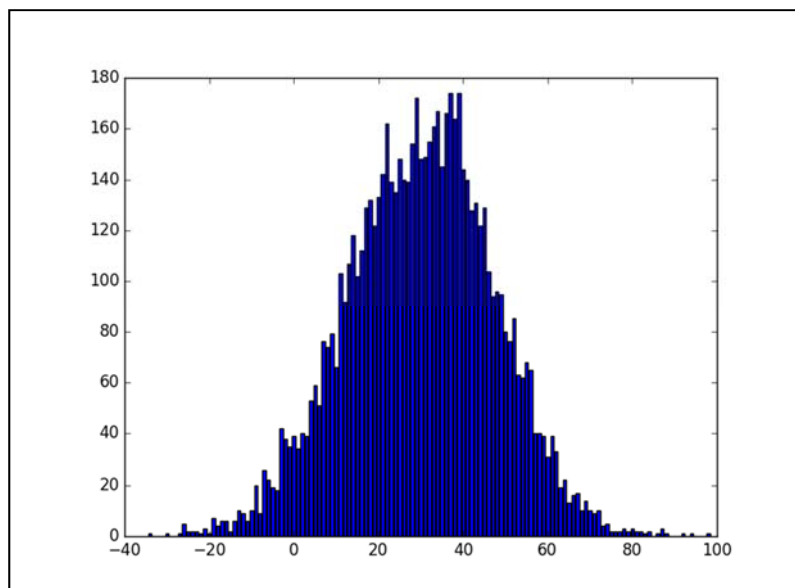
Fonte: O autor, 2018.

5.4 Curtose e Assimetria em amostragens de tecidos normais

Foi realizada a título de complemento, para possibilitar uma discussão comparativa de histogramas oito segmentações de tecidos normais com 0,5 cm de diâmetro e 10 cortes de 1 (um) milímetro de espessura.

Para o tecido muscular, foi utilizada a própria imagem da tomografia de tórax e segmentado um “cilindro” de tecido muscular paravertebral. O histograma foi obtido conforme gráfico abaixo na Figura 21 a seguir:

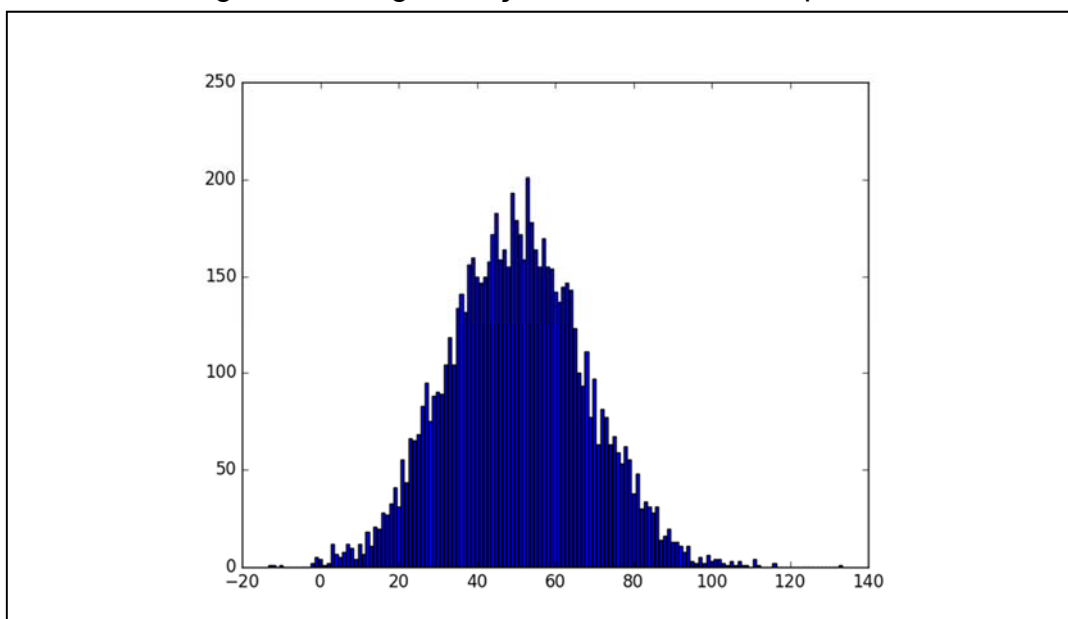
Figura 21 - Histograma de segmentação de musculatura paravertebral normal com cilindro de 0,5 cm de diâmetro por 10 cortes de 01 mm



Fonte: O autor, 2018.

Foi encontrada uma distribuição normocúrtica com curtose em torno de 3. O histograma apresentou-se bem regular em relação à distribuição entre 0 e 60 HU. Quando a amostra era realizada no corpo vertebral, tecido adiposo e fígado a forma da curva foi semelhante. A Figura 22 corresponde ao histograma do tecido hepático.

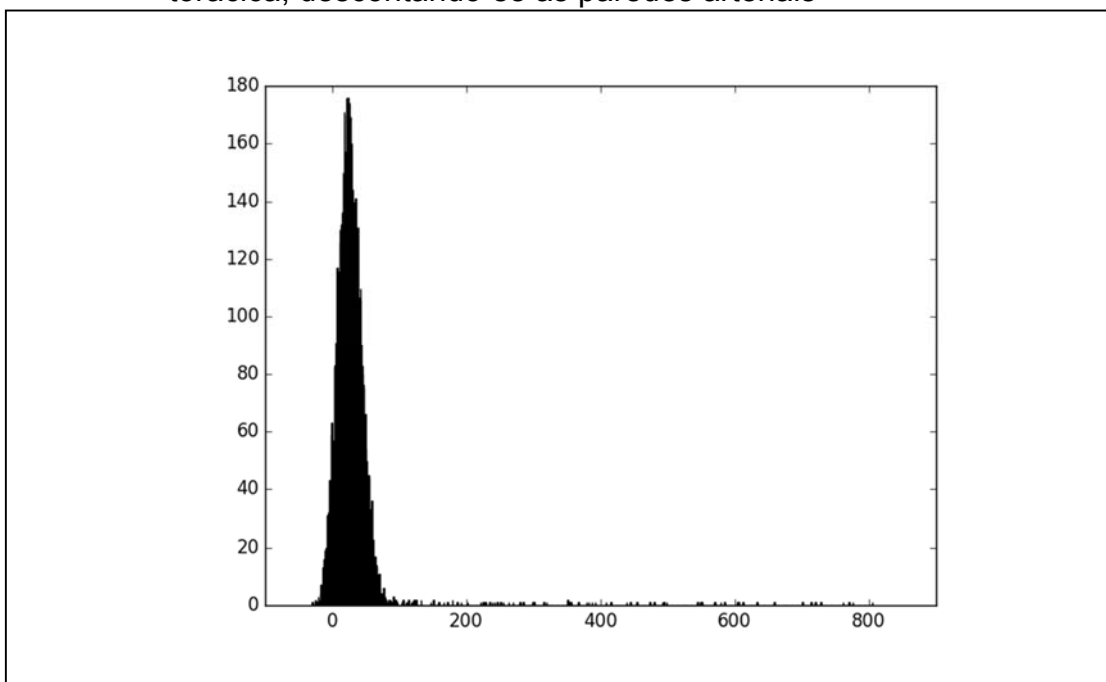
Figura 22 - Segmentação de lobo direito hepático



Fonte: O autor, 2018.

Foi também realizada a amostragem do lúmen da aorta torácica, obtendo-se como resultado o histograma com pico e assimetria positiva com viés à direita, conforme a Figura 23 abaixo.

Figura 23 - Histograma da Segmentação de conteúdo interno da artéria aorta torácica, descontando-se as paredes arteriais



Fonte: O autor, 2018.

A média e o desvio padrão foram calculados como parte integrante do cálculo da curtose e da assimetria.

6 DISCUSSÃO

A casuística para nódulos benignos foi composta por uma base única, enquanto a dos nódulos malignos teve de ser composta por diversos bancos de imagens diferentes, visto que não seria ético o acompanhamento de nódulos com alta probabilidade de malignidade. Destarte, alguns pacientes que tiveram o diagnóstico de nódulos malignos, tanto no HUPE/UERJ como nos diversos centros hospitalares pesquisados no trabalho, tiveram tomografias fora dos critérios de inclusão para o trabalho em questão – geralmente por utilizar cortes de 2 (dois) mm ou estarem disponíveis apenas na versão contrastada. Na base dos pacientes do HUPE os cortes eram feitos com cortes de 1 mm e sem contraste. Para não fugir expressivamente desta padronização, foi tolerada para as imagens de bancos externos uma espessura de fatia na faixa de 0,9 a 1,25 mm nos diversos bancos de dados de nódulos malignos. A diferença da espessura das fatias e a presença de contraste injetado fez com que muitos exames externos fossem excluídos.

Para o processamento eficaz dos dados houve necessidade do desenvolvimento de uma ferramenta específica na linguagem Python. Os histogramas gerados pelo software BEBUI eram compostos a partir de dados em formato de textos com divisões em duas colunas (mas não tabelados) correspondendo na coluna da esquerda determinado número de Hounsfield e na coluna da direita a quantidade de voxels, padrão esse seguido em cada linha.

Apesar de parâmetros como esse já terem sido objeto de cálculos por Nishio e Nagashima (2017), a determinação da curtose e assimetria por meio de um processamento linha por linha para a montagem do histograma seria um processo longo e suscetível a diversos erros.

Para a resolução desse primeiro processamento numérico foi utilizada a linguagem de programação Python, evocando método “*Split*” para cortar o texto utilizando dois parâmetros: o caractere “espaço” como parâmetro divisor de dados e um laço de repetição “*for*” para cada linha até o final da série histográfica. Com um divisor de linha e um de coluna, o texto foi transformado em tabela, processada de forma numérica.

O ponto (“.”) quando chamado no Idle do Python serviu como parâmetro separador de forma que a partir o próprio nome do arquivo fosse calculado o seu

conteúdo e formada uma tabela numericamente processável. O segundo parâmetro separador foi a própria disposição dos dados linha por linha. O aspecto final foi de uma tabela do *software* Excel com os dados do paciente e do exame.

Conforme referido na metodologia, o programa teve uma execução de tempo moderado, muito devido a quantidade de dados a serem processados e a geração de dados separados por vírgulas, sintetizando assim arquivos do tipo *.CSV* (*comma separator value*), que são perfeitamente processáveis em MS Excel TM.

No presente trabalho, cuidou-se para que não houvesse escolha específica de nódulos. O processo de seleção se deteve apenas para averiguar se o exame estava dentro dos critérios seletivos pré-estabelecidos. Uma vez que tal exame cumpria esses critérios, ele era armazenado e segmentado. No entanto, seus resultados iniciais não eram visualizados, apenas o arquivo.TXT gerado pelo software BEBUI para cada exame segmentado era armazenado em uma única pasta. Neste momento, é que o software calculador de curtose era acionado e calculava curtose e plotava tabelas e gráficos em uma única etapa, sendo os dados calculados visualizáveis apenas no final do processo. Desta forma, os vieses de seleção eram minimizados.

O exame foi aberto e processado no software BEBUI projetado e testado para o acompanhamento de nódulos pulmonares. Optou-se por processar todos os nódulos na mesma versão do BEBUI mesmo com eventuais limitações decorrentes da não atualização, para evitar bugs e incongruências de cálculo ou mesmo variações nos resultados - que poderia ocorrer ou não - mas que obrigaria a um teste comparativo para avaliar eventuais variações inter-versões.

Os gráficos apresentados demonstram que os nódulos malignos apresentaram um padrão apiculado na faixa de 0 a 100 HU, o que corresponde a faixa de tecidos predominantemente proteicos como o tecido de partes moles. O fato de não haver diagnóstico histológico fez com que a textura tecidual dos 50 nódulos benignos passasse a ser verificada apenas ao nível radiológico, o que implicou em uma limitação deste trabalho. Frise-se que nódulos com características patognomônicas de benignidade à TC foram excluídos deste estudo e isto, sem dúvida, traz um viés de seleção em se considerando o universo dos nódulos. No entanto, é justamente no cenário do nódulo indeterminado que cresce a importância do seu diagnóstico e, por isto, esta limitação tornou-se aceitável.

Os pixels ou voxels captados na tomografia e compositores da imagem, nada mais são do que o resultado da atenuação dos raios X do emissor ao passar por uma

minúscula porção de tecido vivo. O comportamento das diversas atenuações é responsável pela construção do histograma e seu estudo constitui apenas mais um degrau na escada para diferenciação de nódulos benignos e malignos, de forma que quando uma tomografia computadorizada detecta o nódulo pulmonar, seu formato inicial (espículas, lobulações, diâmetro médio, retração da pleura visceral, etc.) integrado à experiência do especialista, deve ser avaliado de imediato para a definição de uma provável malignidade, com auxílio de dados clínicos. Em persistindo a dúvida, e classificado o nódulo como indeterminado, realizar o seguimento volumétrico e a determinação do tempo de dobra, são altamente recomendados. Neste contexto, o histograma que não utiliza contraste pode ser útil; principalmente em pacientes que apresentem fatores impeditivos à administração do referido contraste radiológico e com dificuldades para realizar o seguimento.

No presente estudo, foi verificado que curtose e assimetria são medidas estatísticas que podem ser utilizadas para auxiliar na diferenciação entre nódulos malignos e benignos. Pelas sensibilidades e especificidades próximas a 65%, não devem, entretanto, ser utilizadas como um método isolado, mas de forma associada a outros parâmetros. A evolução volumétrica e o tempo de dobra ainda são elementos fundamentais na avaliação de nódulos pulmonares indeterminados (BARROS NETO et al., 2012; de CARVALHO FILHO et al., 2017; MARTINEZ, 2014).

Associado aos cálculos estatísticos dos valores da curtose e assimetria, a disposição gráfica do histograma parece agregar contribuição na diferenciação de nódulos indeterminados em malignos e benignos, com uma acurácia em torno de 79%. Os resultados de sensibilidade e especificidade se mostraram bem animadores com relação ao acréscimo deste método na identificação da malignidade.

Todos os nódulos malignos estudados tecidualmente, quer por biópsia excisional ou não, e que realizaram exames contrastados, mostraram alta captação de contraste, o que pode sugerir que o pico que surge no histograma não necessariamente se trate de um aumento de densidade proveniente das células malignas em si, mas esteja relacionado com o nível de vascularização do tumor; o que é condizente com a morfologia da maioria dos nódulos malignos (ZHANG M et al., 1997).

No entanto, é ainda possível que nos nódulos malignos o alto grau de proteínas se relacione a uma atividade celular de síntese mais aumentada, ou seja, talvez o pequeno conjunto tecidual que corresponda a um voxel na imagem, tenha também

correspondência a um conjunto de células em franca atividade de síntese proteica. Neste aspecto, de fato, a Tomografia por emissão de Pósitrons tem evidenciado a maior atividade metabólica dos nódulos malignos.

Por outro lado, nódulos pulmonares com histograma mais achatado, menos assimétrico “padrão meseta” apresentam uma diversidade de valores de unidade de Hounsfield que passam por tecido amorfo não vascular, gorduras e minicalcificações. Assim, talvez um maior espectro tecidual seja mais próprio do nódulo benigno.

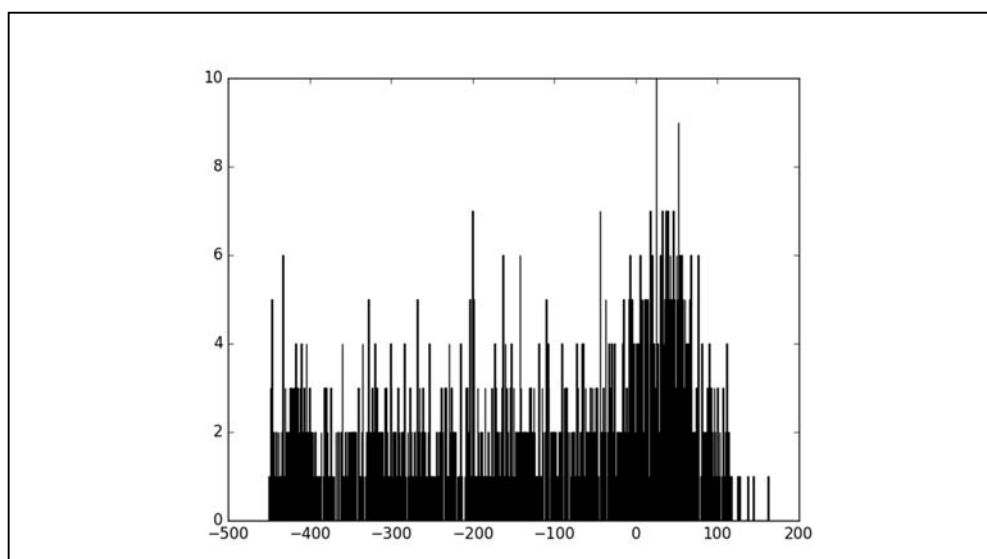
De fato, os nódulos benignos, em sua grande maioria tuberculomas ou outros granulomas, apresentam uma certa quantidade de material amorfo, gordura e uma densidade proteica mais baixa em relação a nódulos com mais atividade metabólica e neoformação proteica (WILLEMINK, 2013). Talvez essa pluralidade de materiais componentes do nódulo benigno justifique uma curva mais achatada, platicúrtica, que não apresente picos em seu histograma. Naturalmente, os nódulos benignos podem exibir densidades extremas como gorduras ou calcificações extensas como os hamartomas gerando evolutivamente picos (PETKOVSKA, 2007). No entanto, neste caso, o próprio padrão de imagem analisado sob o sistema visual humano pode ser altamente sugestivo ou mesmo patognomônico de benignidade. Como já referido, no presente trabalho, entretanto, os nódulos são por definição indeterminados e, portanto, sem esses critérios.

O programa desenvolvido em Python exposto na metodologia além do cálculo de curtose e assimetria, gerou arquivos .PNG com a ferramenta Matplotlib (www.matplotlib.org) para Python e assim foi possível separar os padrões “pico”, dos padrões “meseta”. A partir de então uma tabela 2x2 em que constavam malignos/benignos x padrão “pico”/ padrão “meseta”.

O que foi surpreendente e não esperado a princípio - mas percebido durante a confecção da pesquisa - foi o surgimento de padrões gráficos durante a montagem do histograma e esses trouxeram algumas características. Nos dados do HUPE, foi notado que os nódulos malignos apresentavam uma distribuição de pixels de acordo com a unidade de Hounsfield correspondente e se comportavam com a apresentação de uma cauda, geralmente à esquerda do gráfico para em seguida apresentar na faixa entre 0 e 100 unidades de Hounsfield uma elevação quase que súbita, formando um pico. Apesar da casuística pequena inicial, o padrão se repetia na maioria dos nódulos estudados. Este padrão foi chamado de “pico”. De outra forma, os nódulos benignos apresentavam um padrão mais regular sem maiores picos como que em “meseta”.

Um fator que dificulta o enquadramento de todos os nódulos em dois tipos básicos de curva (“pico” ou “meseta”) é o fenômeno de que alguns pixels isoladamente apresentam uma alta frequência, repercutindo no histograma e originando um aspecto “peludo” do gráfico que distorce o cálculo da curtose, fazendo surgir um falso negativo, como pode ser visto na Figura 24. Como os nódulos benignos foram segmentados em exames de alta do paciente, não é incomum encontrar padrões bem variados com relação a determinadas frequências de pixels no histograma. O próprio nódulo em si apresenta modificações de densidade ao longo do tempo, podendo configurar volumetrias e histogramas ligeiramente diferentes (NETTO et al., 2017).

Figura 24 - Gráfico de Histograma com alguns pixels isolados apresentando altas frequências, determinando um aspecto “peludo” ao gráfico



Nota: Nesse caso a curtose veio em valor baixo em torno de 1,79, o que determinaria um padrão meseta. Contudo, ao verificar a área do histograma mais densa no gráfico visualiza-se que existe uma cauda e um pico. O histopatológico revelou nódulo maligno. Reparar o pico denso entre 0 e 100 HU.

Fonte: O autor, 2018.

Foram percebidos três casos de nódulos benignos, com acompanhamento de três anos, com curtoses muito elevadas. Estes nódulos não foram excluídos do estudo, mas tiveram seus gráficos analisados de forma mais detalhada com o objetivo de encontrar uma explicação plausível para a distorção. Os nódulos eram diminutos, e não apresentavam gráficos de histogramas densos, apenas algumas barras mostrando picos de predomínio de determinadas Unidades de Hounsfield compatíveis

com gordura ou tecidos de baixa densidade proteica. Se uma linha unisse esses picos isolados, teríamos o padrão meseta, porém o *software* de cálculo leva em consideração o formato do gráfico em si, sem qualquer regressão ou suavização da curva, trazendo possivelmente uma distorção no cálculo da curtose. Embora alguns programas de “suavização” da curva pudessem ser utilizados, como o LabPlot (www.ufrgs.org.br/engcart/labpot) as perdas de dados seriam muito significativas.

Em contrapartida, foram verificados nódulos malignos com curtose muito baixas. Interessantemente, as características foram diametralmente opostas ao nódulo benigno encontrado com curva em “pico”. Os nódulos malignos que apresentaram padrão meseta (cinco no total) eram nódulos maiores, quase no limite de tamanho para o estudo e mais centrais. Talvez uma maior perfusão de vasos sanguíneos calibrosos e o contato com vias aéreas inferiores, possam ter modificado, o grau de atenuação do raio X incidente no nódulo, o que seria menos frequente no caso de um nódulo pulmonar sólido periférico.

Para exploração do aspecto de histograma a que o nódulo maligno se assemelhava, foi necessário encontrar no corpo um tecido com alta densidade proteica e que pudesse apresentar características semelhantes. Curiosamente, foi verificado que o sangue melhor se adequou à curva do nódulo maligno, no entanto com curva assimétrica positiva, para a direita. Possivelmente o alto teor celular e, conseqüentemente, proteico na ordem de milhões de hemácias e milhares de leucócitos e plaquetas por mm^3 talvez possam ser responsáveis por este fato. Este achado poderia, em tese, reforçar que talvez seja a vascularização aumentada do nódulo maligno a explicação para o pico encontrado. Para verificar esta hipótese seria necessário uma rotina de exames contrastados e avaliação histológica vascular nos nódulos benignos e malignos, tudo sob rigorosa técnica de registro, conforme protocolo de Radiômica (XUE et al., 2018). No entanto, esta experimentação foge ao escopo do presente trabalho.

CONCLUSÕES

Na presente casuística constituída de 50 nódulos benignos e 50 nódulos malignos, de diferentes bases, o histograma do nódulo indeterminado segmentado tridimensionalmente mostrou para a curtose valores de média de $3,37 \pm 3,88$ para nódulos benignos e $5,88 \pm 5,11$ para nódulos malignos. A sensibilidade foi 65% e a especificidade 66%.

Os valores da média para a assimetria foram de $1,73 \pm 0,94$ para os nódulos benignos e $2,07 \pm 1,01$ para os nódulos malignos. A sensibilidade foi 62,7% e a especificidade 69%.

A análise gráfica classificando o padrão em “pico” ou em “meseta”, que conjuga morfologicamente a assimetria e a curtose, mostrou uma sensibilidade de 84%, especificidade de 74% e acurácia de 79%, com valor preditivo positivo de 76% e valor preditivo negativo de 82% para a distinção entre nódulos indeterminados benignos e malignos.

A curtose e assimetria podem contribuir para o diagnóstico não invasivo de malignidade ou benignidade dos nódulos pulmonares solitários indeterminados, mas não devem ser utilizadas como método isolado, nem prescindir dos dados clínicos.

REFERÊNCIAS

- BERGER, Roger L. Histograma. In: CASELLA, George; BERGER, Roger L. **Inferência estatística**: tradução da 2ª edição americana. 2. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. Cap. 8. p. 134-145.
- BRAWLEY, Otis W.; FLENAUGH, Eric L. Low-Dose Spiral CT Screening and Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule. **Oncology**, Atlanta, v. 28, n. 5, p.85-86, 15 maio 2014.
- CALCAGNI, Maria Lucia et al. 18 F-fluoro-deoxy-glucose focal uptake in very small pulmonary nodules: fact or artifact? Case reports. **World Journal Of Surgical Oncology**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.70-73, 28 abr. 2012. Springer Nature. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-10-71>.
- CALCAGNI, Maria Lucia et al. Diagnostic Performance of 18F-Fluorodeoxyglucose in 162 Small Pulmonary Nodules Incidentally Detected in Subjects Without a History of Malignancy. **The Annals Of Thoracic Surgery**, [s.l.], v. 101, n. 4, p.1303-1309, abr. 2016. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.10.072>.
- CARILLO, Gerardo Andres Obeso; VAZQUEZ, Jose Eduardo Rivo; VILLAR, Alberto Fernandez. Prevalence of Benign Pulmonary Lesions Excised for Suspicion of Malignancy: Could It Reflect a Quality Management Index of Indeterminate Lung Lesions?. **The Korean Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery**, [s.l.], v. 47, n. 5, p.458-464, 5 out. 2014. Korean Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. DOI: <http://dx.doi.org/10.5090/kjtcs.2014.47.5.458>.
- CARVALHO FILHO, Antonio Oseas de et al. Automatic detection of solitary lung nodules using quality threshold clustering, genetic algorithm and diversity index. **Artificial Intelligence In Medicine**, [s.l.], v. 60, n. 3, p.165-177, mar. 2014. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.artmed.2013.11.002>.
- CARVALHO FILHO, Antonio Oseas de et al. Computer-aided diagnosis system for lung nodules based on computed tomography using shape analysis, a genetic algorithm, and SVM. **Medical & Biological Engineering & Computing**, [s.l.], v. 55, n. 8, p.1129-1146, 3 out. 2016. Springer Nature. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11517-016-1577-7>.
- CLUNIE, David A. Basic encoding principles. In: CLUNIE, David A. **DICOM Structured Reporting**. Pennsylvania: Pixelmed Publishing, 2010. Cap. 15. p. 351-355.
- COOLEN, Johan et al. Characterisation of solitary pulmonary lesions combining visual perfusion and quantitative diffusion MR imaging. **European Radiology**, [s.l.], v. 24, n. 2, p.531-541, 31 out. 2013. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-013-3053-1>.

[DATA Bank of Cancer Imaging Archive. S. I.]: The Cancer Imaging Archive, c2014-2019. Disponível em: www.cancerimagingarchive.net. Acesso em: 10 jan. 2018.

GÓMEZ-SÁEZ, N. et al. Prevalence and variables associated with solitary pulmonary nodules in a routine clinic-based population: a cross-sectional study. **European Radiology**, [s.l.], v. 24, n. 9, p.2174-2182, 25 jun. 2014. Springer Nature. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3249-z>.

GONZALEZ, Rafael C. Image Restoration. In: GONZALEZ, Rafael C.; WOODS, Richard E. **Digital Image Processing**. 3. ed. New York: Prehall, 2000. Cap. 5. p. 221-237.

HARALICK, Robert M.; SHANMUGAM, K.; DINSTEN, Its'hak. Textural Features for Image Classification. **Ieee Transactions On Systems, Man, And Cybernetics**, [s.l.], v. -3, n. 6, p.610-621, nov. 1973. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/tsmc.1973.4309314>.

HARTMAN, Thomas E.. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. **Seminars In Thoracic And Cardiovascular Surgery**, [s.l.], v. 14, n. 3, p.261-267, jul. 2002. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/stcs.2002.33155>.

HEIN, Patrick A. et al. Variability of Semiautomated Lung Nodule Volumetry on Ultralow-Dose CT: Comparison with Nodule Volumetry on Standard-Dose CT. **Journal Of Digital Imaging**, [s.l.], v. 23, n. 1, p.8-17, 5 set. 2008. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10278-008-9157-5>.

HOREWEG, Nanda et al. Characteristics of Lung Cancers Detected by Computer Tomography Screening in the Randomized NELSON Trial. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 187, n. 8, p.848-854, 15 abr. 2013. American Thoracic Society. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201209-1651oc>.

IBGE. **Censo Demográfico**. [Brasília, DF, 2018]. Disponível em: www.ibge.gov.br. Acesso em: 20 jun. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. [Estatística estimada do Instituto Nacional de Câncer]. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 20 jul. 2018.

JACOBS, Colin et al. Automatic detection of subsolid pulmonary nodules in thoracic computed tomography images. **Medical Image Analysis**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.374-384, fev. 2014. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2013.12.001>.

JAIN, Anil K. Enhanced Imaging. In: JAIN, Anil K.. **Fundamentals of Digital Imaging Processing**. Englewood Cliffs: Prentice Hall Publishing, 1989. Cap. 7. p. 223-245.

KAMIYA, Ayano et al. Kurtosis and skewness assessments of solid lung nodule density histograms: differentiating malignant from benign nodules on CT. **Japanese Journal Of Radiology**, [s.l.], v. 32, n. 1, p.14-21, 19 nov. 2013. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11604-013-0264-y>.

KIM, Hyun Soo; SHIN, Kyung Eun; LEE, Ju-hie. Single Nodular Opacity of Granulomatous Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in an Asymptomatic Lymphoma Patient. **Korean Journal Of Radiology**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.440-443, 2015. The Korean Society of Radiology (KAMJE). DOI: <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2015.16.2.440>.

KO, Jane P. et al. Pulmonary Nodules: Growth Rate Assessment in Patients by Using Serial CT and Three-dimensional Volumetry. **Radiology**, [s.l.], v. 262, n. 2, p.662-671, fev. 2012. Radiological Society of North America (RSNA). DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.11100878>.

KOYAMA, Hisanobu et al. Effect of reconstruction algorithm on image quality and identification of ground-glass opacities and partly solid nodules on low-dose thin-section CT: Experimental study using chest phantom. **European Journal Of Radiology**, [s.l.], v. 74, n. 3, p.500-507, jun. 2010. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.03.013>.

LEE, Kyung Hee et al. Computer-Aided Detection of Malignant Lung Nodules on Chest Radiographs: Effect on Observers' Performance. **Korean Journal Of Radiology**, [s.l.], v. 13, n. 5, p.564-571, 2012. The Korean Society of Radiology (KAMJE). DOI: <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2012.13.5.564>.

LEEF, Johnsey L; KLEIN, Jeffrey S. The solitary pulmonary nodule. **Radiologic Clinics Of North America**, [s.l.], v. 40, n. 1, p.123-143, jan. 2002. Elsevier BV. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0033-8389\(03\)00113-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0033-8389(03)00113-1).

LEVY, Carlos Henrique et al. IUP/LED: A Portable User Interface Development Tool. **Software: Practice & Experience**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 7, p.737-762, maio 1996.

LI, Xuechen; SHEN, Linlin; LUO, Suhuai. A Solitary Feature-Based Lung Nodule Detection Approach for Chest X-Ray Radiographs. **Ieee Journal Of Biomedical And Health Informatics**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.516-524, mar. 2018. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/jbhi.2017.2661805>.

LÓPEZ, Ober van Gómez et al. 18F-FDG-PET/CT in the assessment of pulmonary solitary nodules: comparison of different analysis methods and risk variables in the prediction of malignancy. **Translational Lung Cancer Research**, Hong Kong, v. 4, n. 3, p.228-235, jun. 2015.

MACMAHON, Heber et al. Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society. **Radiology**, [s.l.], v. 237, n. 2, p.395-400, nov. 2005. Radiological Society of North America (RSNA). DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2372041887>.

MARCHIORI, Edson; IRION, Klaus Loureiro. Avanços no diagnóstico radiológico dos nódulos pulmonares. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.2-3, jan. 2008. FapUNIFESP (SciELO). DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132008000100002>.

MARTÍNEZ, Carlos J. Álvarez et al. Guideline on Management of Solitary Pulmonary Nodule. **Archivos de Bronconeumología (english Edition)**, [s.l.], v. 50, n. 7, p.285-293, jul. 2014. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2014.05.007>.

MEHTA, Hiren J. et al. The Utility of Nodule Volume in the Context of Malignancy Prediction for Small Pulmonary Nodules. **Chest**, [s.l.], v. 145, n. 3, p.464-472, mar. 2014. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-0708>.

MILLER, Daniel L.. Management of the subcentimeter pulmonary nodule. **Seminars In Thoracic And Cardiovascular Surgery**, Atlanta, v. 14, n. 3, p.281-285, jul. 2002.

MIZUUCHI, Hiroshi et al. Solitary pulmonary metastasis from malignant melanoma of the bulbar conjunctiva presenting as a pulmonary ground glass nodule: Report of a case. **Thoracic Cancer**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.97-100, jan. 2015. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.12124>.

MURRMANN, Gabriele B.; VAN VOLLENHOVEN, Femke H.m.; MOODLEY, Loven. Approach to a solid solitary pulmonary nodule in two different settings - "Common is common, rare is rare". **Journal Of Thoracic Disease**, Hong Kong, v. 6, n. 3, p.237-248, mar. 2014.

NETTO, Stelmo Magalhães Barros et al. Analysis of directional patterns of lung nodules in computerized tomography using Getis statistics and their accumulated forms as malignancy and benignity indicators. **Pattern Recognition Letters**, [s.l.], v. 33, n. 13, p.1734-1740, out. 2012. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.patrec.2012.05.010>.

NETTO, Stelmo Magalhães Barros et al. Voxel-based comparative analysis of lung lesions in CT for therapeutic purposes. **Medical & Biological Engineering & Computing**, [s.l.], v. 55, n. 2, p.295-314, 14 maio 2016. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11517-016-1510-0>.

NIKOLAIDS, Nikos. Measurement of Intrinsic Volumes and Related Quantities. In: NIKOLAIDS, Nikos; PITAS, Ioanis. **3-D Image Processing Algorithms**. 2. ed. New York: John Wiley, 2000. Cap. 5. p. 149-166.

NISHIO, Mizuho; NAGASHIMA, Chihiro. Computer-aided Diagnosis for Lung Cancer. **Academic Radiology**, [s.l.], v. 24, n. 3, p.328-336, mar. 2017. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2016.11.007>.

NUNES, Rodolfo Acatauassú et al. Pulmonary Solitary Nodule. **Pulmão RJ**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 1, p.6-11, maio 2009.

NUNES, Rodolfo Acatauassu. **Estudo Volumétrico de Nódulos Pulmonares**. 2004. 1 v. Tese (Livre Docência) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2004.

PARKER, John R. Grey-Level Segmentation. In: PARKER, John R. **Algorithms for Image Processing and Computer Vision**. 2. ed. Indianápolis: Wiley Publishing, Inc., 2011. Cap. 4. p. 137-177.

PETKOVSKA, Iva et al. The Effect of Lung Volume on Nodule Size on CT. **Academic Radiology**, [s.l.], v. 14, n. 4, p.476-485, abr. 2007. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2007.01.008>.

QUADRELLI, S. et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Incidentally Detected Lung Cancers. **International Journal Of Surgical Oncology**, [s.l.], v. 2015, p.1-6, 2015. Hindawi Limited. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/287604>.

SATOH, Shiro et al. Evaluation of Indeterminate Pulmonary Nodules with Dynamic MR Imaging. **Magnetic Resonance In Medical Sciences**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.31-38, 2013. Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine. DOI: <http://dx.doi.org/10.2463/mrms.2012-0020>.

SHINOHARA, Shinji et al. Evaluation of undiagnosed solitary lung nodules according to the probability of malignancy in the American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines. **Radiology And Oncology**, [s.l.], v. 48, n. 1, p.50-55, 1 mar. 2014. Walter de Gruyter GmbH. DOI: <http://dx.doi.org/10.2478/raon-2013-0064>.

SILVA, Aristófanos Correa; CARVALHO, Paulo Cesar. Sistema de Análise de Nódulo Pulmonar. **II Workshop de Informática Médica Aplicada à Saúde**, [s.l.], p.123-128, maio 2002.

SILVA, Aristófanos Correa; CARVALHO, Paulo Cesar; GATASS, Marcelo. Diagnóstico de Nódulo Pulmonar Solitário Utilizando Textura e Geometria em Imagens de Tomografia Computadorizada: Resultados Preliminares. **Ieee Latin America Transactions**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.75-80, jun. 2004.

SILVERMAN, J. D.; PAUL, N. S.; SIEWERDSEN, J. H. Investigation of lung nodule detectability in low-dose 320-slice computed tomography. **Medical Physics**, [s.l.], v. 36, n. 5, p.1700-1710, 16 abr. 2009. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1118/1.3112363>.

SIM, Yee Ting; POON, Fat Wui. Imaging of solitary pulmonary nodule—a clinical review. **Quant Imaging Med Surg**, [s.l.], v. 3, n. 6, p.316-326, dez. 2013

SÖDERMAN, Christina et al. Evaluation of Accuracy and Precision of Manual Size Measurements in Chest Tomosynthesis using Simulated Pulmonary Nodules. **Academic Radiology**, [s.l.], v. 22, n. 4, p.496-504, abr. 2015. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2014.11.012>.

SUGIMOTO, Aiko et al. Development of Temporal Subtraction Method for Chest Radiographs by Using Pixel Matching Technique. **Japanese Journal Of Radiological Technology**, [s.l.], v. 69, n. 8, p.855-863, 2013. Japanese Society of Radiological Technology. DOI: http://dx.doi.org/10.6009/jjrt.2013_jsrt_69.8.855.

SWENSEN, S J et al. Lung nodule enhancement at CT: prospective findings.. **Radiology**, [s.l.], v. 201, n. 2, p.447-455, nov. 1996. Radiological Society of North America (RSNA). DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.201.2.8888239>.

SWENSEN, Stephen J. et al. Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study. **Radiology**, [s.l.], v. 214, n. 1, p.73-80, jan. 2000. Radiological Society of North America (RSNA). DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.214.1.r00ja1473>.

SZUCS-FARKAS, Zsolt et al. Comparison of Dual-Energy Subtraction and Electronic Bone Suppression Combined With Computer-Aided Detection on Chest Radiographs: Effect on Human Observers' Performance in Nodule Detection. **American Journal Of Roentgenology**, [s.l.], v. 200, n. 5, p.1006-1013, maio 2013. American Roentgen Ray Society. DOI: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.12.8877>.

TANG, A.W.K; MOSS, H.A; ROBERTSON, R.J.H. The solitary pulmonary nodule. **European Journal Of Radiology**, [s.l.], v. 45, n. 1, p.69-77, jan. 2003. Elsevier BV. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0720-048x\(02\)00297-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0720-048x(02)00297-8).

TOMIYAMA, Noriyuki et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: A survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. **European Journal Of Radiology**, [s.l.], v. 59, n. 1, p.60-64, jul. 2006. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.02.001>.

VAN KLAVEREN, Rob J. et al. Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 361, n. 23, p.2221-2229, 3 dez. 2009. Massachusetts Medical Society. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0906085>.

WANG, Huan et al. Multilevel binomial logistic prediction model for malignant pulmonary nodules based on texture features of CT image. **European Journal Of Radiology**, [s.l.], v. 74, n. 1, p.124-129, abr. 2010. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.01.024>.

WANG, J.J. et al. Prediction Models for Solitary Pulmonary Nodules Based on Curvelet Textural Features and Clinical Parameters, *Asian Pac J Cancer Prev*, v. 14 n. 10, p. 6019-6023.

WANG, Ying et al. Volumetric measurement of pulmonary nodules at low-dose chest CT: effect of reconstruction setting on measurement variability. **European Radiology**, [s.l.], v. 20, n. 5, p.1180-1187, 18 nov. 2009. Springer Nature. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1634-9>.

WANG, Yi-xiang J. et al. Evidence based imaging strategies for solitary pulmonary nodule. **Journal Of Thoracic Disease**, Hong Kong, v. 6, n. 7, p.872-887, jul. 2014.

WAY, Ted et al. Computer-Aided Diagnosis of Lung Nodules on CT Scans. **Academic Radiology**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.323-332, mar. 2010. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2009.10.016>.

WILLEMINK, Martin J. et al. The Effects of Computed Tomography with Iterative Reconstruction on Solid Pulmonary Nodule Volume Quantification. **Plos One**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.127-130, 27 fev. 2013. Public Library of Science (PLoS). DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058053>.

XUE, Xing et al. Use of a Radiomics Model to Predict Tumor Invasiveness of Pulmonary Adenocarcinomas Appearing as Pulmonary Ground-Glass Nodules. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2018, p.1-9, 13 jun. 2018. Hindawi Limited. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/6803971>.

YAMASHITA, Keiji et al. Intratumoral Necrosis of Lung Carcinoma. **Journal Of Thoracic Imaging**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.181-187, jul. 1997. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005382-199707000-00003>.

YANKELEVITZ, David et al. Avaliação de nódulo pulmonar solitário. In: COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA; AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **Critérios de adequação de exames de imagem e radioterapia**. São Paulo: CBR, 2015. V. 2, cap. Imagem torácica, p. 709-713. Disponível em: https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2017/06/01_01v2.pdf. Acesso em: 18 dez. 2017

YILMAZ, Farise; TASTEKIN, Gungor. Sensitivity of (18)F-FDG PET in evaluation of solitary pulmonary nodules. **Int J Clin Exp Med**, [s,i], v. 8, n. 1, p.45-51, jan. 2015.

ZHANG, M; KONO, M. Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow patterns with dynamic CT.. **Radiology**, [s.l.], v. 205, n. 2, p.471-478, nov. 1997. Radiological Society of North America (RSNA). DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.205.2.9356631>.

ZHANG, Xuan et al. Comparison of three mathematical prediction models in patients with a solitary pulmonary nodule. **Chin J Cancer Res**, Guangzhou, v. 26, n. 6, p.647-652, dez. 2014.