



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE TELEINFORMÁTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE TELEINFORMÁTICA
DOUTORADO EM ENGENHARIA DE TELEINFORMÁTICA

ALYSON BEZERRA NOGUEIRA RIBEIRO

UM NOVO SISTEMA AUTOMÁTICO PARA DETECÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE
NÓDULOS PULMONARES EM IMAGENS DE TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA DO TÓRAX USANDO UMA ÚNICA REDE NEURAL
CONVOLUCIONAL

FORTALEZA

2021

ALYSON BEZERRA NOGUEIRA RIBEIRO

UM NOVO SISTEMA AUTOMÁTICO PARA DETECÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE
NÓDULOS PULMONARES EM IMAGENS DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO
TÓRAX USANDO UMA ÚNICA REDE NEURAL CONVOLUCIONAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Teleinformática do Centro de Tecnologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Engenharia de Teleinformática. Área de Concentração: Sinais e sistemas

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Cortez

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R367n Ribeiro, Alyson.

Um Novo Sistema Automático para Detecção e Classificação de Nódulos Pulmonares em Imagens de Tomografia Computadorizada do Tórax Usando uma Única Rede Neural Convolutiva / Alyson Ribeiro. – 2021.

82 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Teleinformática, Fortaleza, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Paulo César Cortez.

1. TC do Tórax. 2. Rede Neural Convolutiva. 3. Visão Computacional. 4. Detecção de nódulos pulmonares. I. Título.

CDD 621.38

Dedico essa tese à minha família, minha mãe pelo amor e suporte, meus irmãos pelo companheirismo, minha esposa Isabelly por estar ao meu lado sempre e ao meu filho Joaquim o qual irei auxiliar a ter um futuro brilhante.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo César Cortez por me orientar em minha tese de doutorado.

Ao Prof. Dr. Tarique Silveira Cavalcante e Prof. Dr. Thomaz Maia pela amizade e orientação desde minha graduação. Agradeço ao meu companheiro de pesquisa Me. Valberto Enoc de infinita disposição. Ao mestrando Saulo Maia pelo apoio nesta pesquisa. Agradeço aos companheiros de laboratório Pedro Elias, Prof Dr.Igor Rafael, Prof. Dr Edson Cavalcanti e mestrando Renê Ripardo.

Agradeço ao meus irmãos Everton Neto e Ítalo pela paciência e parceria. À minha mãe Fabíola, meu avô Everton por todo suporte e atenção. Dedico a minha irmã Tiziana, à minha avó Maria de Lourdes e toda minha família presente.

Agradeço a Universidade Federal do Ceará pelo apoio estrutural que permitiu essa pesquisa acontecer. Agradeço ao pólo de inovação do IFCE pelo suporte e disponibilidade de equipe para auxílio nesta pesquisa. Agradeço ao LESC por garantir espaço em laboratório para realização das atividades. Agradeço a equipe de professores da UFC por me orientar e transferir aprendizados. Por fim, agradeço também ao CNPQ pelo financiamento deste trabalho.

“O que há algum tempo era jovem novo, hoje é
antigo, e precisamos todos rejuvenescer”

(Belchior)

RESUMO

A utilização de Visão Computacional para auxílio ao diagnóstico em exames por imagem é uma atividade que ultimamente obteve grandes avanços na comunidade científica. Nesse contexto, a pesquisa para identificação e tratamento de câncer de pulmão é um dos exemplos que se destacam. Considerada umas das maiores causas de óbito evitável em todo o mundo, dados do Instituto Nacional do Câncer (2018) e Ministério Da Saúde (2014) indicam que este tipo de câncer está contido no grupo das 10 doenças que mais causam mortes no Brasil. Devido a essa importância, são realizados inúmeros estudos que proporcionam a detecção e análise de nódulos presentes no pulmão por meio de algoritmos de Visão Computacional e outras metodologias, sobretudo visando sua automatização. A aplicação de redes neurais convolucionais se destaca entre as estratégias para esse fim. Nesse contexto, esta tese propõe um sistema automático completo para detecção, classificação de nódulos e independente de dados externos usando uma única CNN, dividido em quatro etapas: a primeira é a segmentação do pulmão, a segunda executa o cálculo do grau de curvatura de um objeto 3D combinado com a limiarização de Otsu para seleção de candidatos, a terceira é uma aplicação de uma nova arquitetura de rede neural convolucional para classificação para a detecção e seleção de candidatos e, por fim, a quarta etapa é responsável pela classificação de textura, malignidade, margem do contorno e dimensões de nódulos pulmonares em imagem de TC do tórax. Os resultados obtidos para a detecção de nódulos atinge um valor de sensibilidade igual a 0,902 para uma média de 8 falsos positivos por exame e no caso da classificação de atributos, destaca-se a classificação da malignidade com sensibilidade igual a 0,940. Assim, pode-se concluir que, a partir dos resultados obtidos das métricas, o sistema proposto permite a classificação automática de atributos de nódulos partindo do processo de detecção destes.

Palavras-chave: TC do Tórax. Rede Neural Convolucional. Visão Computacional. Detecção de nódulos pulmonares.

ABSTRACT

The Computer Vision use to aid diagnosis in imaging exams has a great advances in scientific community. Due this context, lung cancer identification and treatment research stands out. Considered one of biggest world preventable causes of death, this cancer type is included in 10 diseases group of most deaths cause in Brazil. Numerous studies are carried out to provide a detection and analysis of lung nodules using Computer Vision algorithms and other methodologies. For nodule detection, convolutional neural networks application stands out among strategies. On the other hand, they are also applied image processing techniques in literature to segment nodules and attributes extraction. The Hessian matrix use is recurrent as analysis factor for nodule segmentation and nodule candidate detection algorithms. These surveys are generally based on very specific conditions or dependent on preliminary step executions. In this case, gold standard works contained lung segmentation and candidate selection to generate nodule detection results. In this context, this thesis propose a new methodology for nodules detection, classification and a data external independency. It is also a complete framework divided into three steps: the first use the 3D image curvedness combined with Otsu thresholding for candidate detection, the second is a convolutional neural network application using a new architecture for candidate classification and, finally, texture, malignancy, contour margin and size of lung nodules classification in thorax CT images. The nodules detection results has a 0.902 sensitivity for a 8 false positives per exam. In case of attribute classification, the malignancy classification has sensitivity 0.940.

Keywords: Thorax CT. Nodule Detection. Computer Vision. Convolution Neural Network.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Representação simplificada de um aparelho de tomografia computadorizada.	22
Figura 2	– Imagens de seções do tórax adquiridas por TC: a) planos de corte em relação ao corpo humano; b) seção sagital; c) seção axial; d) seção coronal.	23
Figura 3	– Escala em Unidade Hounsfield.	24
Figura 4	– Exemplos de nódulos com diâmetro superior a 2 cm: (a) nódulo com alta suspeita de malignidade; (b) nódulo com características benignas.	26
Figura 5	– Exemplos de nódulos com para cada tipo de margem de contorno: (a) margem lisa com alta suspeita de malignidade; (b) nódulo de margem lisa com características benignas;(c) nódulo de margem lobulado com características maligna; (d) Nódulo de margem lobulada com característica benigna; (e) nódulo de margem espiculada e características maligna; (f) nódulo de margem espiculada com características benignas.	27
Figura 6	– Exemplos de nódulos para cada tipo de calcificação: (a) calcificação sólida; (b) calcificação central;(c) Calcificação laminado; (d) Calcificação não central.	28
Figura 7	– Único nódulo presente no banco LIDC-IDRI em que 3 médicos concordam que há presença de gordura.	29
Figura 8	– Exemplos de nódulos para cada tipo de textura: (a) nódulo sólido com alta suspeita de malignidade; (b) nódulo sólido com características benignas;(c) nódulo de parte sólida com característica maligna; (d) Nódulo de parte sólida com característica benigna; (e) nódulo vidro fosco com características maligna; (f) nódulo vidro fosco com características benignas.	30
Figura 9	– Imagens de de TC do tórax em diferentes ajustes de janela: a) Visualização do imagem na janela de parênquima; b) visualização da imagem na janela de mediastino.	32
Figura 10	– Execução da filtragem LogOtsu21 em um exame presente no banco LIDC-IDRI: a) Imagem original com presença de 2 nódulos; b) Aplicação da filtragem LogOtsu21 na região pulmonar.	34
Figura 11	– Exemplo de verificação da determinação do Limiar para realçar nódulos por mistura gaussiana: a) histograma de uma região volumétrica específica que possui nódulo não sólido; b) Criação de 3 curvas gaussianas e definição do limiar que define região de nódulos não sólidos, para este volume.	35

Figura 12 – Execução da filtragem por mistura gaussiana em um exame presente no banco LIDC-IDRI: a) Imagem original com presença de 1 nódulo; b) Aplicação da filtragem por mistura gaussiana na região pulmonar.	36
Figura 13 – Exemplo da aplicação em um VOI de um exame presente no banco LIDC-IDRI para realçar nódulos sólidos: a) Um <i>slice</i> de um VOI exibindo a criação da elipse de inicialização; b) Execução da limiarização na região interna da elipse; c) obtenção da região pleural, externa ao pulmão; d) Utilização do método de Moltz <i>et al.</i> (2008) para realçar o nódulo, excluindo região pleural; e) Observação de parte do nódulo com pequena porção de região externa; f) Refinamento final com base na análise do percentil de distâncias proposta pelo autor	37
Figura 14 – Exemplos de saídas de seleção de candidatos em vários estágios. Em cada estágio, um limiar específico combinado com operação morfológica de abertura são aplicados e a máscara resultante é adicionado à segmentação anterior. A primeira linha mostra um exemplo de um nódulo grande realçado no estágio 1 e a segunda linha mostra um exemplo de um nódulo menor realçado no estágio 4.	38
Figura 15 – Ilustração da estratégia de Murphy <i>et al.</i> (2009) para seleção de candidatos a nódulos.	39
Figura 16 – Exemplo da aplicação de seleção de candidatos por Zhang <i>et al.</i> (2018): a) <i>Slice</i> de um exame com destaque na região com nódulo; b) Coordenadas obtidas após análise de componentes conectados utilizando a filtragem <i>LogOtsu21</i> ; c) coordenadas finais após realização da clusterização.	40
Figura 17 – Exemplo sintético da aplicação da operação <i>Maxpooling</i> com <i>kernel</i> de tamanho 2×2 em uma matriz de tamanho 4×4	41
Figura 18 – Arquitetura 2D utilizada por Setio <i>et al.</i> (2016) no processo de classificação de candidatos.	42
Figura 19 – Arquitetura 3D utilizada por Huang <i>et al.</i> (2017) no processo de classificação de candidatos.	42
Figura 20 – Arquitetura 3D utilizada por Zhang <i>et al.</i> (2018) no processo de classificação de candidatos.	43

Figura 21 – Exemplos de nódulos sintéticos gerados por Onishi <i>et al.</i> (2019): (a) nódulos benignos; (b) nódulos malignos.	45
Figura 22 – Arquitetura de CNN utilizada por Onishi <i>et al.</i> (2019) no processo de classificação de nódulos benignos e malignos.	46
Figura 23 – Utilização de da curva FROC no trabalho de Huang <i>et al.</i> (2017) para verificar acerto de métodos de detecção de nódulos pulmonares.	48
Figura 24 – Utilização de da curva FROC no trabalho de Setio <i>et al.</i> (2017) para verificar acerto de métodos de detecção de nódulos pulmonares.	48
Figura 25 – Sistema proposto para análise de nódulos pulmonares.	50
Figura 26 – <i>Framework</i> para segmentação do pulmão proposto por Silva Filho (2018) . . .	51
Figura 27 – Sistema Proposto para Determinação de Candidatos a Nódulos.	52
Figura 28 – Ilustração do processo de seleção de candidatos. a) imagem original; b) imagem com filtragem anisotrópica aplicada; c) imagem CV após filtragem gaussiana; d) limiarização de Otsu aplicada na imagem CV; e) imagem pós análise de componentes conectados; f) secções de volumes $32 \times 32 \times 32$ desenhado em um <i>slice</i> , baseado na coordenada 3D calculada do candidato; g) aplicação de <i>Non-Max Supression</i> ; h) aplicação do ajuste local de coordenada.	53
Figura 29 – Ilustração da execução da NMS pra redução de candidatos.	54
Figura 30 – Vizinhança analisada pelo ajuste local de coordenada indicando a soma das densidades dos <i>voxels</i> vizinhos.	55
Figura 31 – Exemplo de aplicação de ajuste de janela; (a) ajuste automático para janela de visualização do parênquima; (b) Execução de ajuste de janela para largura de 1500 e nível -100 UH.	56
Figura 32 – Ilustração da arquitetura da CNN proposta.	57
Figura 33 – Ilustração da criação de modelos para validação cruzada.	57
Figura 34 – <i>Ilustração do Data Augmentaion</i> proposto.	58
Figura 35 – Curvas FROC determinadas após etapa de classificação de candidatos pelo sistema proposto.	68
Figura 36 – Curvas FROC determinadas após etapa de classificação de candidatos por outros autores: a) curva FROC determinada por Huang <i>et al.</i> (2017); b) curva FROC definida por Bai <i>et al.</i> (2015); c) curva FROC definida por Nasrullah <i>et al.</i> (2019); d) curva FROC exibida por Setio <i>et al.</i> (2017)	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados da classificação de nódulos realizada por Moura <i>et al.</i> (2019).	49
Tabela 2 – Arquitetura de CNN proposta	56
Tabela 3 – Quantidade de volumes para treinamento após aplicação de <i>Data Augmentation</i>	59
Tabela 4 – Cenários de testes para avaliação da detecção de nódulos.	60
Tabela 5 – Condições para classificação de atributos de nódulos pulmonares propostas.	61
Tabela 6 – Cenários de testes para avaliação da classificação de atributos	61
Tabela 7 – Medidas de sensibilidade para inclusão de nódulos na segmentação do pulmão proposta.	64
Tabela 8 – Medidas de sensibilidade para seleção de candidatos no LIDC-IDRI, utili- zando o sistema proposto e considerando as perdas da segmentação pulmonar.	65
Tabela 9 – Medidas de sensibilidade para seleção de candidatos no LUNA.	65
Tabela 10 – Medidas de sensibilidade para classificação de candidatos utilizando o LIDC- IDRI, considerando as perdas da segmentação pulmonar e da seleção de candidatos no sistema proposto.	66
Tabela 11 – Medidas de sensibilidade para classificação de candidatos de outros autores e do sistema proposto no LUNA.	67
Tabela 12 – Valores de sensibilidade , especificidade, acurácia e precisão para classifica- ção de atributos utilizando o sistema proposto.	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CNN	<i>Redes Neurais Convolucionais</i>
LIDC-IDRI	<i>Lung Image Database Consortium</i>
PDI	<i>Processamento Digital de Imagens</i>
TC	<i>Tomografia Computadorizada</i>
VC	<i>Visão Computacional</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Objetivos	19
<i>1.1.1</i>	<i>Objetivo Geral</i>	<i>19</i>
<i>1.1.2</i>	<i>Objetivos Específicos</i>	<i>19</i>
1.2	Contribuições	20
1.3	Produção Científica	20
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E ESTADO DA ARTE	21
2.1	Imagens de Tomografia Computadorizada do Tórax	21
2.2	Câncer Pulmonar	23
2.3	Análise de Nódulo pulmonar por Visão Computacional	30
<i>2.3.1</i>	<i>Realce de nódulos</i>	<i>30</i>
<i>2.3.1.1</i>	<i>Ajuste de Janela</i>	<i>31</i>
<i>2.3.1.2</i>	<i>Matriz Hessiana</i>	<i>31</i>
<i>2.3.1.3</i>	<i>Combinações de Filtros e Transformadas</i>	<i>33</i>
<i>2.3.2</i>	<i>Métodos para seleção de candidatos a nódulo</i>	<i>36</i>
<i>2.3.3</i>	<i>Métodos para classificação de candidatos a nódulo</i>	<i>40</i>
<i>2.3.4</i>	<i>Métodos para classificação de atributos de nódulos</i>	<i>44</i>
2.4	Análise de Desempenho de Algoritmos	46
3	METODOLOGIA	50
3.1	Segmentação do Pulmão	50
3.2	Seleção de Candidatos a Nódulos	51
3.3	Classificação de Candidatos	54
<i>3.3.1</i>	<i>Treinamento da CNN</i>	<i>56</i>
3.4	Classificação de Atributos	59
3.5	Avaliação do sistema proposto	60
3.6	Complexidade Computacional	61
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	63
4.1	Inclusão de nódulos na segmentação do pulmão	63
4.2	Seleção de Candidatos	64
4.3	Classificação de Candidatos	66

4.4	Classificação de Atributos	68
5	CONCLUSÕES, CONTRIBUIÇÕES E TRABALHOS FUTUROS . . .	71
	REFERÊNCIAS	74

1 INTRODUÇÃO

A utilização de *Visão Computacional* (VC) para auxílio ao diagnóstico por imagens nos últimos anos é uma atividade constante na comunidade científica. Na área médica, uma das principais aplicações deste estudo consiste em extrair informações quantitativas de exames por imagem, proporcionando uma descrição mais detalhada de uma patologia específica e uma seleção de tratamento com menos subjetividade.

O desenvolvimento de sistemas de Visão Computacional é descrito por Gonzalez e Woods (2018): aquisição, pré-processamento, segmentação, extração de atributos e classificação de objetos. No contexto aplicado à Engenharia Biomédica, cada uma destas etapas tem fundamental importância para o sistema de forma geral.

Pesquisas são realizadas para garantir aquisição de imagens com qualidade adequada, de menor custo, de mínima agressão ao meio ambiente, além de proporcionar menores efeitos colaterais para o paciente e operador do equipamento. Dentre o conjunto de equipamentos utilizados para realização de diagnósticos por imagem, destacam-se na literatura os aparelhos de raios-x, ultrassom, ressonância magnética, ecocardiografia, cintilografia e *Tomografia Computadorizada* (TC). Os trabalhos realizados por Mancilla-Escobar *et al.* (2019), Ahmad *et al.* (2019) e Nowik *et al.* (2019) são exemplos de pesquisas direcionadas ao processo de aquisição de imagens médicas, os quais propõem soluções para otimizações de topógrafos, tomografia de impedância e tomografia computadorizada, por exemplo.

O pré-processamento de imagens é objeto de pesquisa constante, observado ao longo das evoluções dos estudos que envolvem métodos de visão computacional com vasta aplicação em imagens médicas. As principais motivações para pré-processar a imagem são as remoções de ruídos, filtragem e realce (LEE *et al.*, 2019; JAOUEN *et al.*, 2019). Todavia, os avanços das pesquisas relacionadas à inteligência artificial permitiram o desenvolvimento de *Redes Neurais Convolucionais* (CNN) que utilizam recursos de Visão Computacional. Neste caso, a necessidade de pré-processar atualmente alia-se também a adequar essa imagem ao processo de treinamento, segmentação e classificação por CNN. Isto está evidente nas pesquisas desenvolvidas por Zhang *et al.* (2018) e Kim *et al.* (2019) que realiza um pré-processamento com intuito de obter um bom desempenho na detecção de nódulos pulmonares por CNN, em imagens de TC do tórax.

O processo de segmentação de imagens, no contexto do presente estudo, é uma etapa de Visão Computacional aplicada com bastante relevância em diversos trabalhos, por exemplo: segmentação de artéria em imagens de ultrassom (YANG *et al.*, 2019), segmentação da árvore

vascular do pulmão (DUAN *et al.*, 2019; RIBEIRO, 2013), segmentação do pulmão em imagens de TC do Tórax (DAI *et al.*, 2015; Silva Filho, 2018), segmentação de nódulos em imagens de TC do Tórax (LASSEN *et al.*, 2015) e segmentação de lóbulos pulmonares (Wei; Hu, 2014; CAVALCANTE, 2016).

Pesquisas que propõem auxílio ao diagnóstico utilizando a extração de atributos de imagens médicas são também as principais responsáveis por permitir os avanços observados na engenharia biomédica. Neste sentido, os trabalhos de Hajjaji *et al.* (2014) e Zou *et al.* (2016) descrevem as técnicas de *Processamento Digital de Imagens* (PDI) usadas para obter informações de objetos presentes em imagens médicas para auxílio ao diagnóstico. Já o trabalho realizado por Armato *et al.* (2011) representa, para esta tese, o de maior relevância no contexto de extração de atributos de imagens médicas. Este consiste em uma criação de banco público Lung Image Database Consortium (LIDC-IDRI) de imagens de TC do tórax com informações detalhadas dos atributos dos nódulos existentes para cada exame. Tais informações são colocadas nestes bancos por médicos especialistas. Embora não aplique técnicas de PDI, mas é de fundamental importância para validar técnicas de segmentação, extração de atributos e classificação ou detecção de nódulos pulmonares.

O processo de classificação e reconhecimento de objetos em imagens médicas é um dos temas mais pesquisados e discutidos pela comunidade científica. Enquadra-se nesta direção, a detecção de câncer de mama, que é tema dos trabalhos de Veta *et al.* (2019), Guzmán-Cabrera *et al.* (2013) e Xiaofeng *et al.* (2019). A detecção de embolia pulmonar também é assunto discutido nos trabalhos de Zhang *et al.* (2013), Özkan *et al.* (2014), Masoudi *et al.* (2018), bem como o câncer de próstata que é objeto de estudo dos trabalhos Shin *et al.* (2017), Vos *et al.* (2012), Kim *et al.* (2014). No conjunto destes estudos para detecção de câncer, o câncer de pulmão é destaque, analisado também em diversos trabalhos.

Considerada umas das maiores causas de óbito em todo o mundo, dados do Instituto Nacional de Câncer (2018) e Ministério da Saúde (2014) indicam que este tipo de câncer está contido no grupo das 10 doenças que mais causam mortes no Brasil. Somente no ano de 2018 foram registrados 3.1270 casos deste tipo de câncer. Apesar de o câncer de próstata ser o que possui maior incidência na população brasileira, o câncer de pulmão figura a maior causa de morte dentre o conjunto total de casos especificados pelo Instituto Nacional de Câncer (2018).

Em termos de estatística mundial, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (2018) informa que o câncer de pulmão e o de mama são os líderes mundiais em ocorrência de

novos casos. Para cada um destes tipos, aproximadamente 2,1 milhões de diagnósticos foram realizados em 2018, contribuindo em 11,6% do conjunto total de incidência de câncer neste ano. Já o câncer de pulmão é o responsável pelo maior número de óbitos, cerca de 1,8 milhões. Um dos motivos atribuídos a esse alto índice é o mau prognóstico desse câncer em todo o planeta, o qual motiva pesquisas que auxiliam no diagnóstico e no tratamento desta doença.

Com intuito de melhorar o processo de diagnóstico e tratamento, a Associação Italiana de Oncologia Médica, por exemplo, propõe as diretrizes para o tratamento de tumores pulmonares em colaboração com todos os especialistas envolvidos no diagnóstico e na abordagem terapêutica para esta doença (FACCHINETTI *et al.*, 2019).

Com prestígio considerável na literatura, a Sociedade Fleischner (1969) desenvolve pesquisas para tratamento de doenças relacionadas ao pulmão. Dentre os trabalhos publicados, destacam-se os de Bankier *et al.* (2017) e MacMahon *et al.* (2017) que propõem estratégias para tratamento e medição de atributos de nódulos no pulmão.

No âmbito da engenharia biomédica, são realizados diversos estudos que auxiliam o diagnóstico e o tratamento desse tipo de câncer. Neste contexto, o estudo realizado por Zhang *et al.* (2018) propõe uma nova arquitetura de rede neural convolucional que classifica regiões volumétricas candidatas a possuir nódulo em imagens de TC do tórax e uma técnica de seleção de candidatos a nódulos, utilizando Limiarização de Otsu e o filtro laplaciano. Na mesma direção, o trabalho realizado por Kim *et al.* (2019) tem por objetivo detectar nódulos pulmonares, utilizando-se uma rede convolucional multi escalar por meio de concatenação de duas sequências de camadas convolucionais paralelas. Noutra direção, a proposta de Taher *et al.* (2015) é a verificação automática de uma região de interesse em imagens coloridas de secreção nasal para descobrir se há câncer de pulmão em fase inicial e que é utilizado como classificador a *Support Vector Machine* (SVM). Por outro lado, na pesquisa realizada por Kumar *et al.* (2019) são utilizadas técnicas de pré-processamento de imagens e uma combinação de quatro métodos de segmentação por PDI para detectar a presença de nódulos pulmonares. Já o trabalho de Hart *et al.* (2018) emprega informações sobre hábitos alimentares, histórico de doenças e características anatômicas do paciente para servirem de atributos de uma rede neural multi parametrizável, cuja saída é a informação de risco de câncer de pulmão.

Nos trabalhos já citados e na pesquisa realizada na literatura científica até o momento, não é encontrado nenhum que empregue uma única CNN para os processos de detecção e de classificação automática de nódulos pulmonares. Além disso, também não usam todos os exames

dos bancos de dados LIDC-IDRI.

Estas pesquisas citadas correspondem a um pequeno grupo, contextualizado nesta tese, que ratificam a importância do vasto ramo de estudos realizados para auxílio ao diagnóstico por imagem para o câncer pulmonar. Com base nesta relevância, a análise desta doença por Visão Computacional constitui a maior motivação desta tese, cujo objetivo é contribuir na obtenção de um sistema que possa auxiliar no seu diagnóstico. É de evidente e de fundamental importância o desenvolvimento de um estudo que proporcione de modo automático, a detecção e extração de atributos de nódulos pulmonares em imagem de TC do tórax. Nesse contexto, a presente tese propõe uma metodologia para auxílio a detecção de nódulos e classificação automática de nódulos pulmonares.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

O principal objetivo desta tese é propor um novo sistema que permita a detecção e classificação automática de nódulos pulmonares em imagens de TC do tórax por uma única rede neural convolucional.

1.1.2 Objetivos Específicos

Além do objetivo geral, há que se alcançar outros objetivos específicos ao longo do desenvolvimento desta tese, listados a seguir.

Propor e avaliar um

- novo método de detecção de nódulos pulmonares em imagens de TC do tórax;
- novo método de seleção de candidatos a nódulos em imagens de TC do tórax;

desenvolver e avaliar um algoritmo para

- classificar textura de nódulos pulmonares;
- classificar a malignidade nódulos pulmonares;
- classificar a forma geométrica nódulos pulmonares;
- identificar nódulos pulmonares com diâmetro maiores do que 2 cm;

e por fim,

- avaliar o novo sistema proposto.

1.2 Contribuições

Nesta tese as principais contribuições são:

- proposta de uma nova técnica de seleção de candidatos;
- uma única e nova arquitetura de rede convolucional para classificação de candidatos, classificação de atributos de malignidade, textura, tamanho e forma geométrica de nódulos pulmonares; e
- proposta uma estratégia nova de *data augmentation* para aumento de informações de nódulos pulmonares.

1.3 Produção Científica

O desenvolvimento desta tese permitiu as seguintes produções científicas:

- Artigo da revista IEEE latin america com ID 5474: aceito e aguardando publicação *Analysis of Fuzzy Connectivity and PDA in the Segmentation of Pulmonary Blood Vessels in Thorax CT Images.*
- artigo publicado em Arquivos Brasileiro de Oftalmologia com ID ABO-2020-0112.R2: *Creation of application to provide corneal topography reports based on artificial intelligence.*
- resumo apresentado no congresso brasileiro de oftalmologia em 2019: Criação de Aplicativo para Confecção de Laudos de Topografia Corneana Baseado na Inteligencia Computacional.
- publicação no congresso brasileiro de engenharia Biomédica em 2018: *Automatic Initialization of 3D Active Models for Lobe Segmentation in Thorax CT Images*
- publicação no congresso brasileiro de engenharia Biomédica em 2018: *A Clinically Viable Approach to Lung Segmentation and Nodules Reinclusion*
- publicação no congresso brasileiro de engenharia Biomédica em 2018: *A comparison of time-delay estimators for Speckle Tracking Echocardiography*
- publicação no congresso brasileiro de engenharia Biomédica em 2018: *Initialization Method for Lung CT Segmentation*

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E ESTADO DA ARTE

Neste Capítulo são descritas as características das imagens de TC do Tórax e descrições das estruturas do pulmão. Em seguida são exibidos os principais estudos sobre o câncer de pulmão e estratégias para diagnóstico atuais. Por fim, é apresentado o estado da arte dos métodos de PDI e *Machine Learning* utilizados no auxílio ao diagnóstico da detecção e análise de nódulos pulmonares.

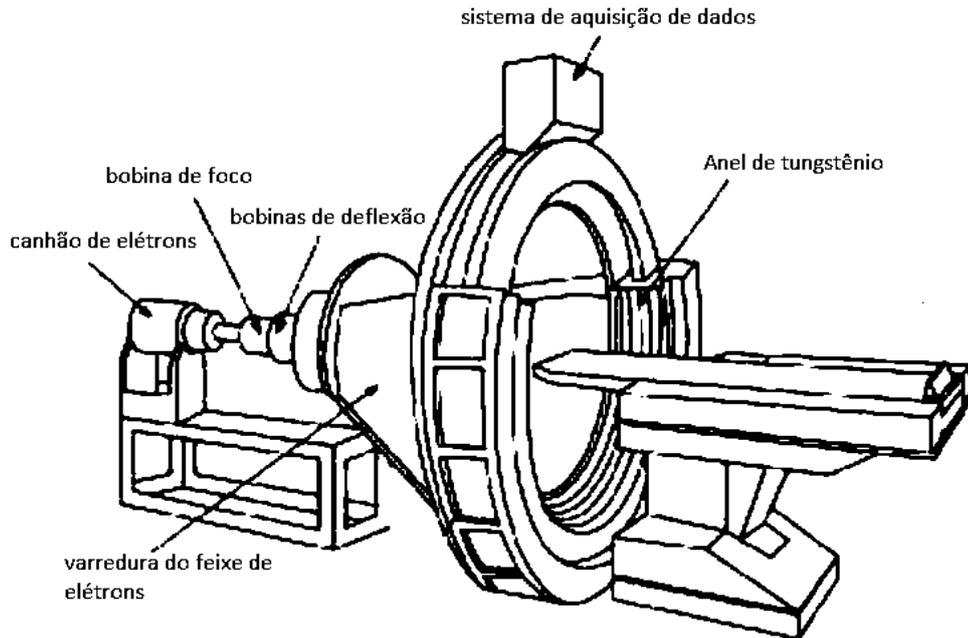
2.1 Imagens de Tomografia Computadorizada do Tórax

Tomografia Computadorizada é o nome dado ao processo de geração de imagens das estruturas anatômicas para diagnóstico, via reconstrução digital de uma transmissão de feixes de raios x em múltiplas direções. O equipamento que realiza esse procedimento é o tomógrafo. Sua estrutura, conforme Figura 1, é composta de uma parte mais proeminente, o anel alvo de tungstênio, o qual é uma moldura circular, rotatória que possui um tubo de raios-X montado em um lado e um detector no lado oposto. Conforme o anel do tomógrafo rotaciona, várias imagens são adquiridas resultando em um conjunto que representa a secção transversal do corpo (WEBSTER, 2010). Baseando-se nestas informações é possível gerar uma visualização 3D, além de permitir criar imagens de diferentes ângulos. A Figura 2 exibe os planos de visualização das imagens adquiridas por TC do tórax.

Os dados adquiridos por TC são uma representação tridimensional do corpo. Neste caso, a menor representação espacial da imagem de tomografia deve ser definida pelo elemento volumétrico *voxel*. Para determinar o valor da densidade de cada *voxel*, é realizada uma medição da atenuação de radiação que o corpo humano provoca quando atravessado por um feixe de raios X (BUSHONG, 2005). A atenuação radiológica é a propriedade que os materiais têm em absorver a radiação eletromagnética (FÉLIX, 2007). Uma medida de atenuação quantifica a fração de radiação absorvida, quando uma determinada quantidade de radiação atravessa um material com espessura específica.

Esta atenuação é realizada por todo o corpo. Portanto, se obtém uma grande quantidade de dados para definir em cada ponto da imagem o valor de atenuação, ou densidade. Para cada elemento de volume é dado um valor numérico que corresponde a média de absorção de radiação (EPSTEIN, 2001). A densidade é diretamente proporcional ao coeficiente de atenuação

Figura 1 – Representação simplificada de um aparelho de tomografia computadorizada.



Fonte: Adaptada de Webster (2010)

UH_{tecido} , o qual pode ser calculado por (EPSTEIN, 2001)

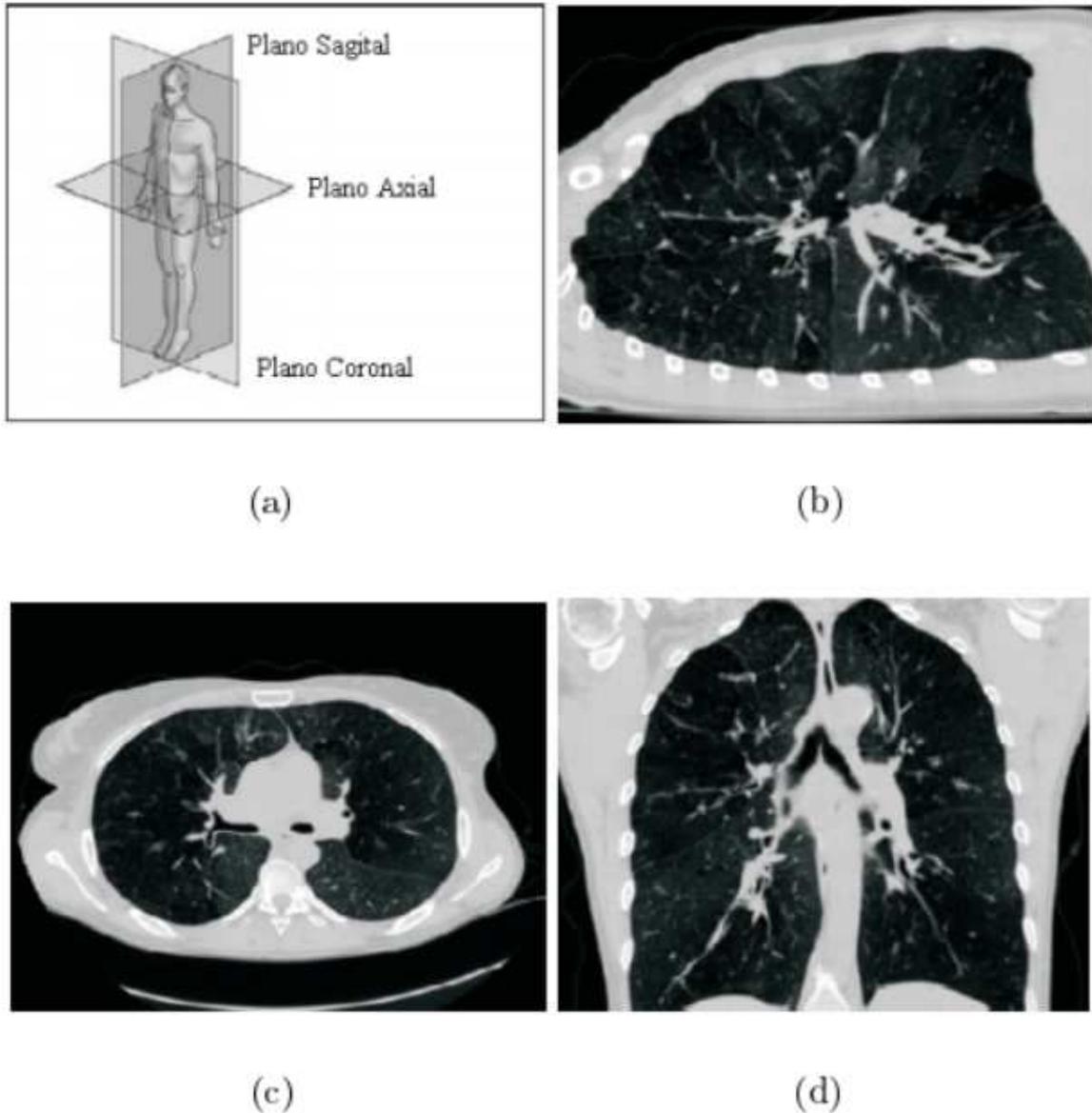
$$UH_{tecido} = 1000 \times \frac{\mu_{tecido} - \mu_{agua}}{\mu_{agua}}, \quad (2.1)$$

em que o parâmetro μ_{tecido} é a medida do coeficiente de absorção do tecido relacionado a um *voxel* e μ_{agua} é o valor do coeficiente de absorção da água.

Em imagens de TC, os valores de atenuação são medidos em unidades Hounsfield (UH). O valor de atenuação do ar e da água são definidos em -1000 UH e 0 UH respectivamente. Estes representam pontos fixos na escala de densidade da imagem de TC e mantêm-se inalterados mesmo com variação da tensão do tubo (BUSHONG, 2005).

Através da comparação com os tecidos circundantes, a estrutura pode ser descrita como isodensa, hipodensa ou hiperdensa. Em órgãos parenquimatosos como cérebro, fígado, rins e pâncreas, o valor de atenuação dos tecidos circundantes saudáveis são descritos como água-densos, aqueles na faixa de gordura como gordura-densos e na região muscular, músculo-densos (BUSHONG, 2005). A Figura 3 exhibe os valores em UH para determinados tipos de tecidos e órgãos do corpo humano.

Figura 2 – Imagens de seções do tórax adquiridas por TC: a) planos de corte em relação ao corpo humano; b) seção sagital; c) seção axial; d) seção coronal.

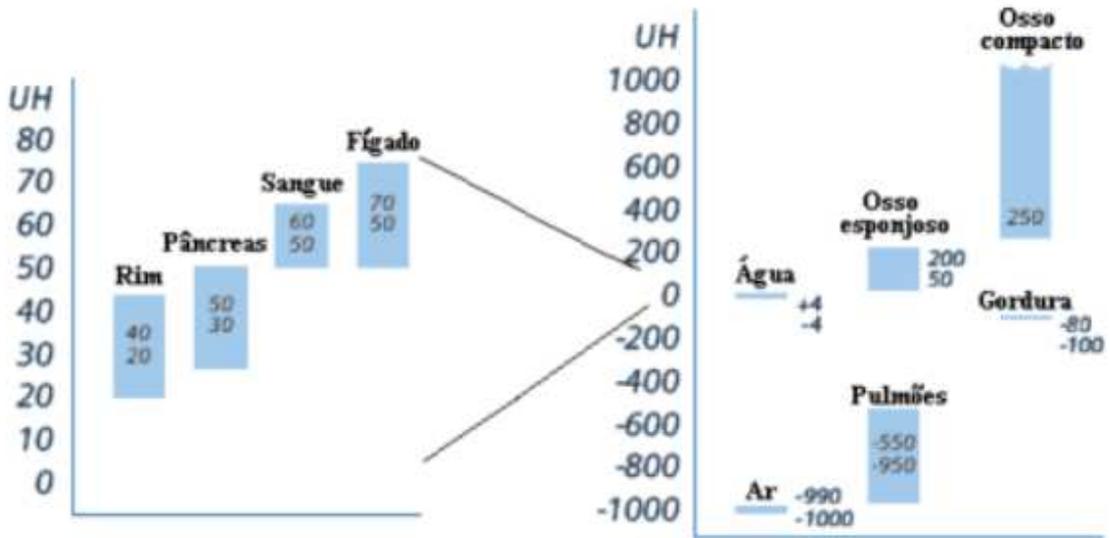


Fonte: Adaptada de Sluimer *et al.* (2005)

2.2 Câncer Pulmonar

O câncer é uma doença oriunda da reprodução celular desordenada que forma tumores, atingindo tecidos e órgãos vizinhos, até distantes do tumor de origem (metástase) (NOVAES *et al.*, 2008). Esses tumores comprometem o funcionamento do órgão afetado e pode causar morte inclusive. Sua presença pode ser de natureza benigna ou maligna e que para caracterizar um câncer, este tumor deve ser diagnosticado maligno. No caso das neoplasias benignas o crescimento dos tumores é padronizado, lento geralmente, limites nítidos e não invadem os tecidos vizinhos ou desenvolvem metástases (Instituto Nacional de Câncer, 2018).

Figura 3 – Escala em Unidade Hounsfield.



Fonte: Adaptada de Siemens (2004)

Dentre o conjunto de órgãos afetados por essa doença, o pulmão ocupa o segundo lugar em números de ocorrências, tal relevância proporciona um estímulo contínuo na sociedade para investigar soluções para auxílio ao diagnóstico e tratamento adequado (Instituto Nacional de Câncer, 2018).

Em muitos casos, o diagnóstico do câncer pulmonar é definido no processo de detecção de nódulos. Isto é observado em exames adquiridos por imagem, o nódulo pulmonar é uma opacidade bem circunscrita, com menos de 3 cm de diâmetro. Lesões maiores que 3 cm são consideradas massas pulmonares ou uma lesão expansiva. Tais nódulos do pulmão podem ter origem em diferentes situações: infecções, lesões de cicatriz de infecções antigas, tumores benignos e tumores malignos, numa fase inicial (MACMAHON *et al.*, 2017).

A importância de realizar um diagnóstico seguro e tratamento adequado de câncer pulmonar motiva a criação do banco de exames LIDC-IDRI, o qual possui também dados de nódulos visualizáveis em exames de TC do tórax com diagnóstico de câncer de pulmão e lesões marcadas junto com cada exame adquirido. É um recurso internacional acessível pela *internet* para desenvolvimento, treinamento e avaliação de métodos assistido por computador para auxílio à detecção e diagnóstico de câncer de pulmão (Cancer Imaging Archive, 2014).

Sete centros acadêmicos e oito empresas colaboraram para criar esse conjunto de dados que contém 1.018 casos. Cada exame inclui imagens de TC do tórax e um arquivo *XML* associado, que registra os resultados de um processo de anotação de imagem em duas fases, realizado por quatro radiologistas experientes. Na fase inicial de leitura, cada radiologista revisou

individualmente cada exame e marcou lesões pertencentes a uma das três categorias: nódulo ≥ 3 mm, nódulo < 3 mm e não nódulo ≥ 3 mm. Na fase subsequente de leitura, cada radiologista revisou independentemente suas próprias marcas, juntamente com as marcas anônimas dos outros três radiologistas, para emitir uma opinião final, cujo objetivo é identificar todos os nódulos pulmonares em cada exame sem a necessidade de consenso forçado.

Além das marcações descritas, os dados contidos LIDC-IDRI possuem também informações de esfericidade, lobulação, presença de espícula, textura, diâmetro, margem, presença de gordura, calcificação, malignidade, dificuldade que o especialista obteve para encontrar o nódulo, informações de concordância de diagnóstico entre os médicos e outras informações do aparelho que capturou as imagens. A malignidade, por exemplo, é dividida em 5 categorias: altamente improvável (1), moderadamente improvável (2), indefinida (3), moderadamente suspeita (4) e altamente suspeita (5).

Pesquisas realizadas na literatura mostram que a utilização das informações contidas neste banco de exames é mais consistente quando concordada pela maioria, ou seja, pelo menos 3 médicos especialistas concordam com a definição de alguma marcação (SETIO *et al.*, 2017).

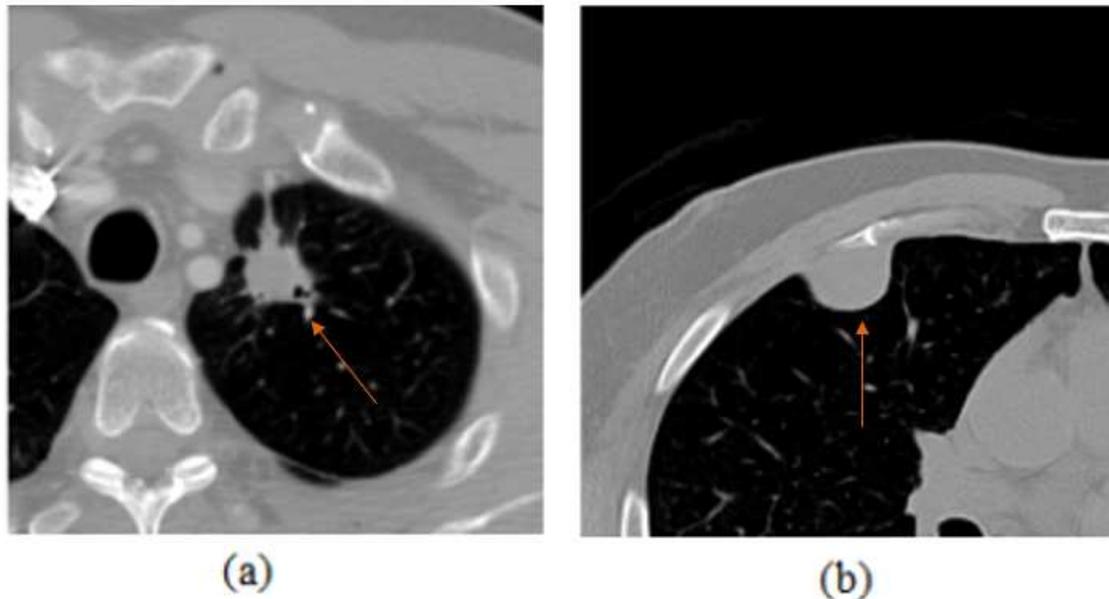
Com base nessa informação, o banco LIDC-IDRI possui 2.669 marcações de nódulos com diâmetro maior ou igual a 3 mm. Neste conjunto, contabilizam-se 1.375 casos em que pelo menos 3 médicos especialistas concordam que a marcação representa um nódulo e não uma outra lesão. A quantidade de nódulos com níveis 4 e 5 de malignidade concordada por pelo menos 3 médicos somam 273. Nódulos que tendem a ser benignos, com níveis 1 e 2 de malignidade, contabilizam 303. Essa informação salienta o desafio para verificar a malignidade do nódulo por análise visual subjetiva, pois apenas 576 nódulos contidos no espaço amostral de 1.375 foram diagnosticados com concordância majoritária, em termos de malignidade. Utilizando essas informações e considerando esse critério de concordância de malignidade é possível verificar se os dados existentes no banco LIDC-IDRI estão de acordo com os estudos realizados na comunidade científica.

No contexto de características morfológicas, para verificar se o nódulo possui natureza benigna ou maligna destacam-se o tamanho, crescimento, as margens, presença de calcificação, presença de gordura e atenuação radiológica (MOSMANN *et al.*, 2016).

Numa perspectiva genérica, nódulos com diâmetro maior que 2 cm possuem probabilidade consideravelmente maior de ser maligno (GODWIN, 1990). Portanto, atribuindo uma concordância de pelo menos 3 médicos em relação a existência, aos dados de malignidade e

tamanho de cada exemplo presente no banco LIDC-IDRI, contabilizam-se 120 nódulos com tamanho superior a 2 cm. Neste conjunto, 117 nódulos são definidos como categoria 4 ou 5 em termos de malignidade. Apenas 3 com categoria 1 ou 2. Na Figura 4 são exibidos nódulos com diâmetro superior a 2 cm e características malignas e benignas.

Figura 4 – Exemplos de nódulos com diâmetro superior a 2 cm: (a) nódulo com alta suspeita de malignidade; (b) nódulo com características benignas.

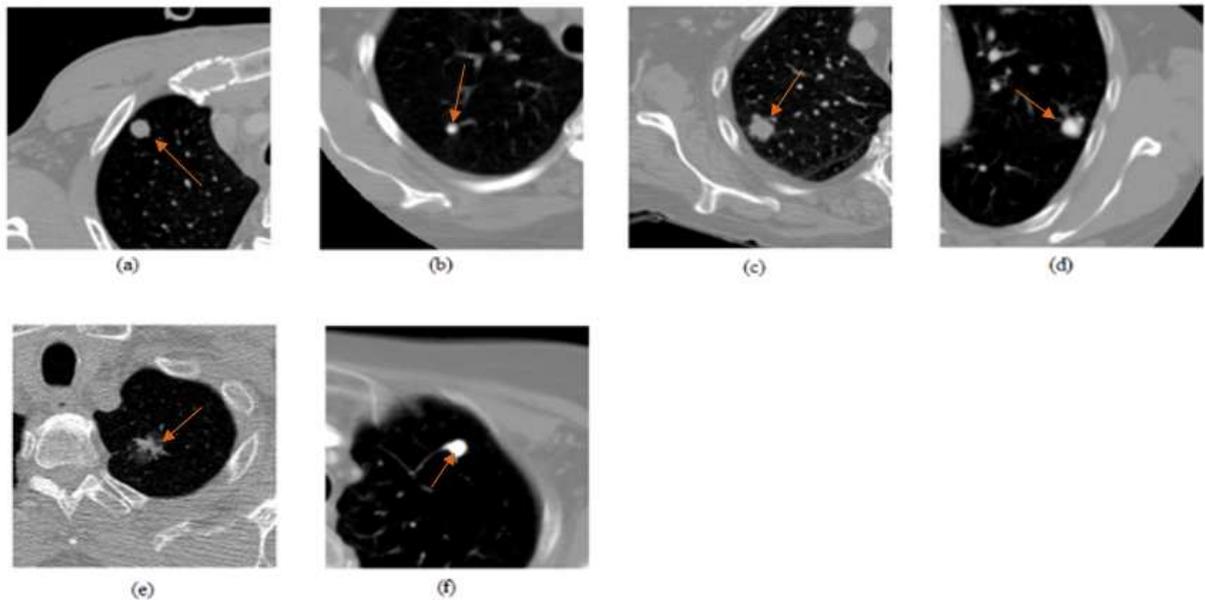


O crescimento de um nódulo é avaliado comparando radiografias anteriores ou TC do tórax seriadas. Neste caso, o tamanho do nódulo de características malignas tende a duplicar em uma ampla variação de tempo, geralmente entre 20 e 300 dias (GOULD *et al.*, 2007). Pra este tipo de análise, uma estabilidade de 2 anos em relação ao crescimento sugere a existência de um nódulo de origem benigna (ERASMUS *et al.*, 2000). Todavia, existem autores que questionam este comportamento devido ao fato de haver casos de câncer com crescimento biológico lento (YANKELEVITZ; HENSCHKE, 1997).

A malignidade pode ser relacionada também avaliando-se a margem do contorno do nódulo, a qual pode ser caracterizada com lisa, lobulada, ou espiculada (MOSMANN *et al.*, 2016). Neste contexto, na condições de concordância entre pelo menos 3 médicos em relação a malignidade e margem no banco LIDC-IDRI, contabilizam-se 372 nódulos de margem lisa (regular), 51 nódulos com margem espiculadas e 31 nódulos com margem lobulada. Estudos indicam que o fato um nódulo possuir margem do contorno lisa, não significa um fator com maior relevância para representar malignidade ou benignidade (SILVA *et al.*, 2009). Essa informação pode ser enfatizada, pois ao observar os 372 nódulos de margem lisa registrados, 284 possuem

suspeita de origem benigna e 88 possuem suspeita de origem maligna. O que representa um percentual de 30% de nódulos malignos com margem lisa. Já os casos de margens lobulada e espiculada (irregular) são fortes indicativos de câncer (MURAM, 2006). No conjunto dos 51 nódulos espiculados, 5 são de suspeita de origem benigna e 46 de origem maligna. Por outro lado, entre os 31 nódulos de margem lobuladas caracterizam-se 5 nódulos de origem benigna e 26 de suspeita de origem maligna. Nódulos com as descritas variações de margem são exibidos na Figura 5.

Figura 5 – Exemplos de nódulos com para cada tipo de margem de contorno: (a) margem lisa com alta suspeita de malignidade; (b) nódulo de margem lisa com características benignas; (c) nódulo de margem lobulado com características maligna; (d) Nódulo de margem lobulada com característica benigna; (e) nódulo de margem espiculada e características maligna; (f) nódulo de margem espiculada com características benignas.



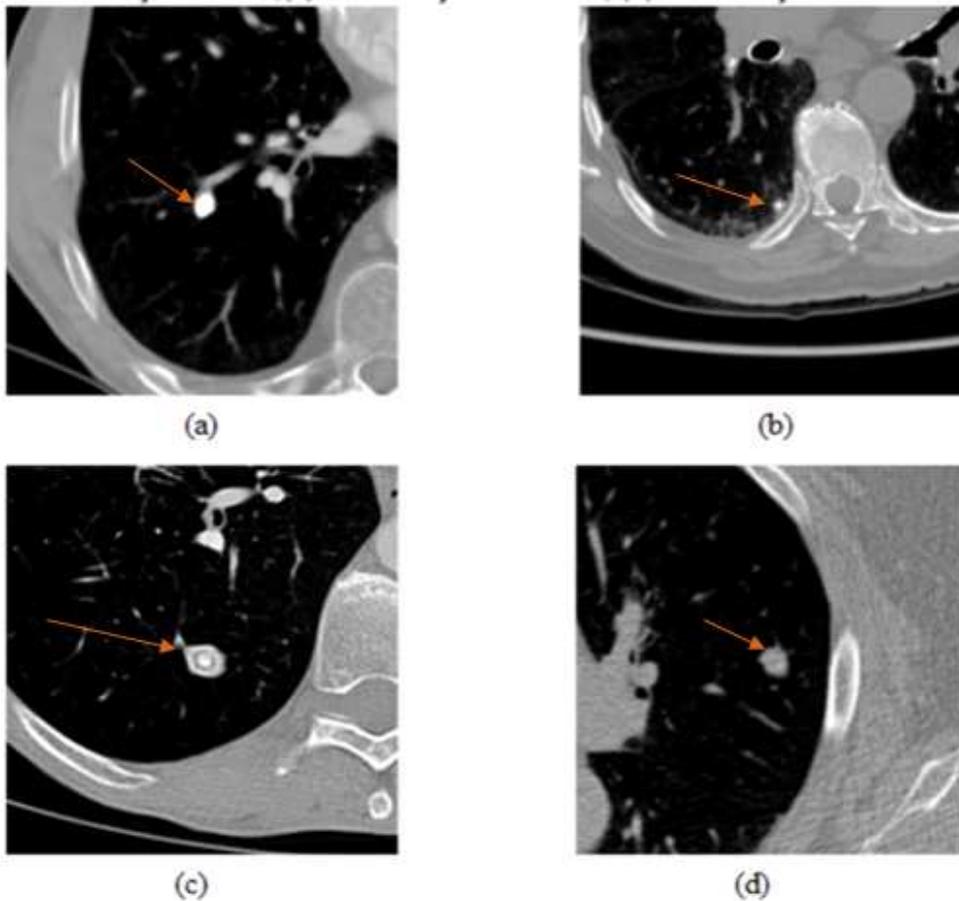
O conjunto de nódulos diagnosticados como benignos e que possuem contornos irregulares, no banco LIDC-IDRI, possuem uma característica em comum, a calcificação. Esta é a principal característica que sugere a benignidade do nódulo (ERASMUS *et al.*, 2000). Já a presença de calcificação indica um nódulo que não evolui e, em muitos casos, não precisa ser removido inclusive, cuja a presença da calcificação reitera este estudo. Neste banco de exames específico, não existiu casos de concordância de 3 médicos em relação as características específicas de calcificação, que podem ser sólida, laminada, central, e não central. Considerando que há um consenso entre pelo menos dois médicos, são contabilizados 154 nódulos com algum grau de calcificação específica, sendo que a calcificação sólida está presente na maior parte, 134 nódulos. A calcificação laminada em 2, central em 5, não central em 13. Nesses casos, apenas 1

nódulo foi considerado com suspeita de malignidade. Existe também na literatura a calcificação pipoca, mas esse tipo de calcificação não foi concordada por dois médicos nas imagens presentes no banco LIDC-IDRI.

Deste modo, considerando 3 médicos que concordam com a existência de qualquer calcificação e de natureza benigna, foram registrados 152 nódulos, somente 1 nódulo foi considerado de natureza maligna. O número total de nódulos calcificados concordados por 3 médicos, sem considerar o critério de malignidade ou benignidade é 156, ou seja, apenas 3 nódulos calcificados não permitiram uma concordância em termos de malignidade e benignidade.

Alguns estudos identificam que até 13% das neoplasias malignas do pulmão podem apresentar algum grau de calcificação, porém, este número é reduzido para apenas 2% das lesões com menos de 3 cm de diâmetro (MURAM, 2006). A Figura 6 exhibe padrões de calcificação em nódulos em exames de TC do Tórax.

Figura 6 – Exemplos de nódulos para cada tipo de calcificação: (a) calcificação sólida; (b) calcificação central; (c) Calcificação laminado; (d) Calcificação não central.



A presença de gordura intra nodular aumenta a probabilidade de um nódulo ser considerado benigno (MOSMANN *et al.*, 2016). Todavia, alguns estudos verificam presença

de gordura em tumores malignos, principalmente em metástases de lipossarcoma ou carcinoma de células renais (ERASMUS *et al.*, 2000). No Banco de exames estudado há concordância de presença de gordura em apenas 1 nódulo. A Figura 7 mostra esta condição.

Figura 7 – Único nódulo presente no banco LIDC-IDRI em que 3 médicos concordam que há presença de gordura.

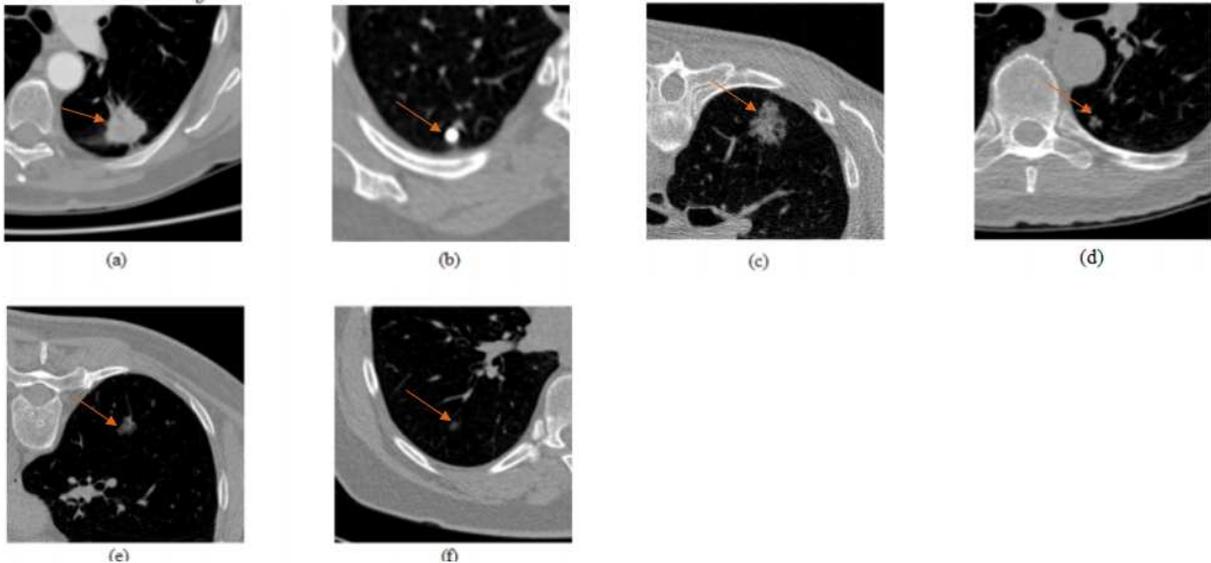


A textura de um nódulo é também um fator a ser considerado para diagnosticar o câncer pulmonar (MOSMANN *et al.*, 2016). De acordo o estudo de Silva *et al.* (2010) que analisou o Consenso Brasileiro Ilustrado Sobre a Terminologia dos Descritores e Padrões Fundamentais da TC de Tórax, os nódulos pulmonares solitários podem ser classificados como sólidos, parcialmente sólidos ou não sólidos.

A presença de nódulos sólidos é maioria considerável no banco LIDC-IDRI, que possui 286 de nódulos sólidos e com suspeitas de serem benignos concordadas por pelo menos 3 médicos especialistas e os nódulos sólidos malignos contabilizam 237. Considerando concordância de malignidade e benignidade, nódulos de parte sólida são concordados em 13 marcações e nódulos não sólidos (vidro fosco) definidos em 14 marcações, em que todos esses casos são verificados com base na análise de textura. Já os nódulos de parte sólida são descritos por 4 marcações de suspeita benignas e 9 de suspeita maligna e os não sólidos são representados por 4 marcações de suspeita benignas e 10 marcações de suspeitas malignas. A Figura 8 evidencia os padrões de textura descritos.

Após verificar as interseções de informações contidas no banco LIDC-IDRI é possível concluir que a verificação do diâmetro e a irregularidade do contorno do nódulo são os conjuntos de atributos mais representativos para definir a malignidade dentre o conjunto das características descritas, todavia a combinação de todos os atributos podem aumentar o grau de certeza no processo de realizar o diagnóstico.

Figura 8 – Exemplos de nódulos para cada tipo de textura: (a) nódulo sólido com alta suspeita de malignidade; (b) nódulo sólido com características benignas; (c) nódulo de parte sólida com característica maligna; (d) Nódulo de parte sólida com característica benigna; (e) nódulo vidro fosco com características malignas; (f) nódulo vidro fosco com características benignas.



2.3 Análise de Nódulo pulmonar por Visão Computacional

Para extrair informações relevantes que possa auxiliar ao diagnóstico, é necessário considerar estratégias que abordam, desde realce de nódulos até a definição de suas características extraídas após a detecção deste. Nesta seção são descritas algumas das principais técnicas utilizadas para realce, extração de características, detecção e classificação de nódulos pulmonares.

2.3.1 Realce de nódulos

O objetivo de executar o realce dos nódulos é permitir que a imagem, que será utilizada pelos algoritmos de detecção, segmentação e classificação de nódulos seja mais apropriada para execução destes. Em imagens de TC do tórax, os valores de densidade dos *voxels* variam em média entre -3.000 UH para regiões mais aeradas e 2.000 UH para áreas de mais alta densidade, tais como regiões calcificadas por exemplo.

Outra importante tarefa do realce de nódulos é evidenciar a textura de um nódulo. A característica de textura é definida com base nos valores de densidade. No caso de nódulos sólidos, os valores de atenuação radiológica variam entre -200 UH e 200 UH conforme estudo realizado por HU *et al.* (2000). Nódulos não sólidos possuem faixa de densidade entre -750 UH e -300 UH (REEVES *et al.*, 2006). Numa operação básica de limiarização utilizando esses valores

de densidade, não é possível segmentar nódulos ou detectá-los, pois existem várias estruturas no pulmão que possuem valores de densidade semelhante, tais como vasos sanguíneos, bordas de vias aéreas e fissuras por exemplo. Neste contexto, são várias as estratégias de realce de nódulos observadas na literatura. Dentre estas destacam-se: ajuste de janela, matriz hessiana, combinações de filtros e Transformadas.

2.3.1.1 *Ajuste de Janela*

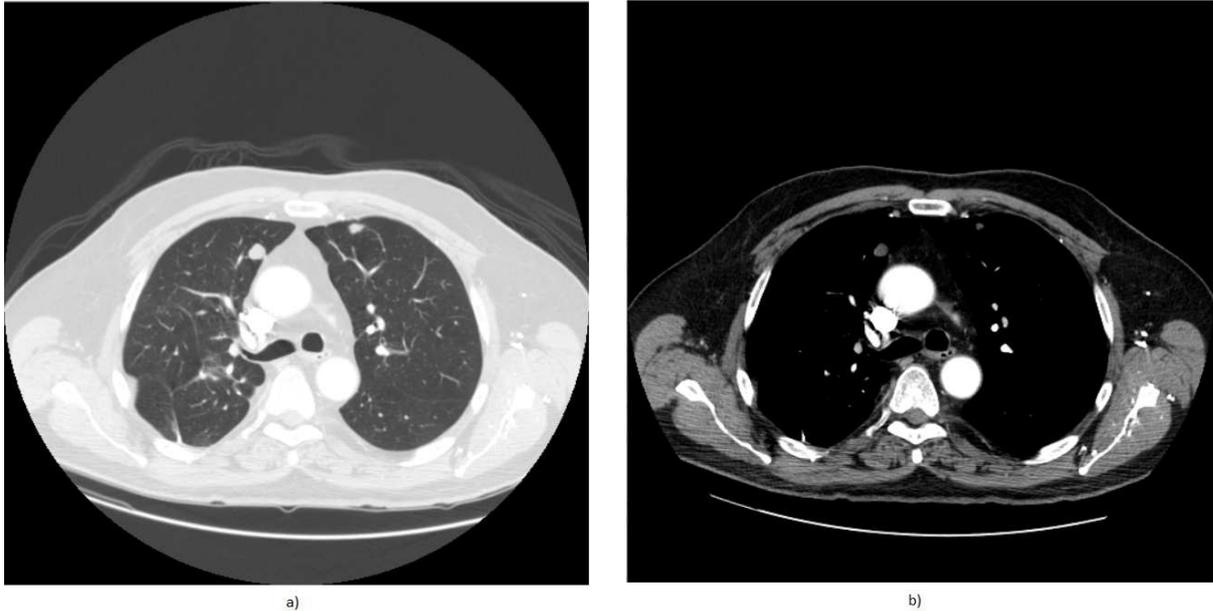
Uma das técnicas muito utilizadas pela comunidade médica para visualizar as estruturas específicas do pulmão é a análise de janela, baseada no seu ajuste (YAO, 2016). Além disso, a utilização deste pré-processamento influencia diretamente no desempenho de algoritmos de PDI que processam análise de estruturas pulmonares (MANAS; MAHANTA, 2018). A Figura 9 exhibe a aplicação de exemplo de ajuste de janela em imagem de TC do tórax. Um ajuste de janela aplicado no mediastino permite ocultar muitas estruturas que podem confundir um algoritmo que deve detectar os nódulos pulmonares sólidos, por exemplo.

A visualização da imagem de TC do tórax utilizando a janela de parênquima é definida com uma largura de 1.600 e um valor de nível em -600 UH. Já para a janela de mediastino a largura é definida por 400 e nível de 40 UH (YAO, 2016). A definição do nível de cada janela refere-se ao valor médio em UH representado na configuração. Quanto menor for o nível da janela, mais brilhante deve ser a imagem resultante. Já a largura da janela corresponde à faixa de unidades UH para diferentes valores de densidade. Neste caso, qualquer valor de densidade UH que possua valor menor que o limite inferior da largura da janela tem seu valor substituído pela menor densidade possível, enquanto qualquer valor de densidade UH que estiver acima do valor superior da largura da janela terá seu valor substituído pela mais alta densidade possível. No caso específico da janela de mediastino, o valor de nível é 40 UH, o valor inferior da largura da janela é -160 UH enquanto o valor superior é 240 UH.

2.3.1.2 *Matriz Hessiana*

A matriz Hessiana H é uma matriz quadrada, definida a partir da derivada parcial de segunda ordem da função I , que representa a imagem 3D (LANG, 1975). A configuração de

Figura 9 – Imagens de de TC do tórax em diferentes ajustes de janela: a) Visualização do imagem na janela de parênquima; b) visualização da imagem na janela de mediastino.



uma matriz Hessiana para estas condições eé dada por (GONÇALVES *et al.*, 2016)

$$H(I) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 I}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 I}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 I}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 I}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 I}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 I}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 I}{\partial z^2} \end{pmatrix}. \quad (2.2)$$

Em visão computacional, a utilização da matriz hessiana permite realçar pontos críticos da imagem, utilizando o cálculo de seus autovalores (KOENDERINK, 1990). Nos trabalhos realizados por Koenderink e Doorn (1992), Gonçalves *et al.* (2016), Murphy *et al.* (2009) e Jung *et al.* (2018) é salientada a análise da função Hessiana para realce de objetos.

Os autovalores λ_1 , λ_2 e λ_3 desta matriz são os parâmetros que definem, por exemplo, o índice de forma (SI), índice de curva (CV) e índice de media central adaptativa (CV_{med}). Estes se destacam por serem aplicados também para realce de nódulos em imagens de TC (MURPHY *et al.*, 2009), Gonçalves *et al.* (2016). Considerando $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$, o cálculo de SI é definido por

$$SI = \frac{2}{\pi} \arctan \frac{\lambda_1 + \lambda_2}{\lambda_1 - \lambda_2}. \quad (2.3)$$

O cálculo do índice de forma resulta em uma matriz 3D que possui valores no intervalo $[-1,1]$. Com exceção da forma plana, é possível obter um valor que represente todas as forma. As Formas côncavas na faixa de valores $-1 < SI < -1/2$, formas hiperboloides $-1/2 < SI < 1/2$ e formas convexas $1/2 < SI < 1$ (KOENDERINK; DOORN, 1992). No

trabalho realizado por Gonçalves *et al.* (2016) é proposto utilizar os valores máximos e mínimos de autovalores, ou seja, o autovalor λ_3 é inserido na Equação 2.3 substituindo λ_2 .

Além do índice de forma, Koenderink e Doorn (1992) definem o índice de curva para determinar o grau de curvatura de uma superfície. O cálculo deste é definido por

$$CV = \sqrt{\frac{\lambda_1^2 + \lambda_2^2}{2}}. \quad (2.4)$$

Para execução adequada dessas duas estratégias de realce, é aconselhável aplicação de um filtro gaussiano com valor adequado de sigma para remover ruídos de alta frequência na imagem (MURPHY *et al.*, 2009).

No trabalho de Krissian *et al.* (2000) foi desenvolvido o índice de média central adaptativa. Este é aplicado quando a soma dos três autovalores é menor que zero. Com foco em realce de estruturas cilíndricas, possui vantagem de permitir realce de vasos sanguíneos e maior diferenciação dessas estruturas de nódulos. O cálculo do CV_{med} é dado por

$$CV_{med} = \begin{cases} 0, & \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \geq 0 \\ -\frac{\lambda_2}{\lambda_1} \cdot (\lambda_1 + \lambda_2), & \text{caso contrário.} \end{cases}. \quad (2.5)$$

Outros autores utilizam variações distintas de realce empregando autovalores da matriz hessiana para variadas situações, como pode ser observado nos trabalhos de Jung *et al.* (2018), Lin *et al.* (2014), Wiemker *et al.* (2012) e Ghorbani *et al.* (2019).

2.3.1.3 Combinações de Filtros e Transformadas

Estruturas como vasos sanguíneos, vias aéreas, fissuras e outros elementos de maior densidade, são responsáveis por falhas em detecção e segmentação de nódulos em diversos trabalhos. É comum utilização de filtros de remoção de elementos de alta frequência para suavizar a presença desses objetos.

No trabalho de Zhang *et al.* (2018), por exemplo, é utilizada a combinação do filtro Laplaciano, Gaussiano e Limiarização de Otsu (LogOtsu21). Esta implementação é definida como Laplaciano de Gaussiano (LoG), cuja a Equação é dada por

$$l_{norm}(x, y, \sigma_i) = \sigma_i^2 \nabla^2 G(x, y, \sigma_i). \quad (2.6)$$

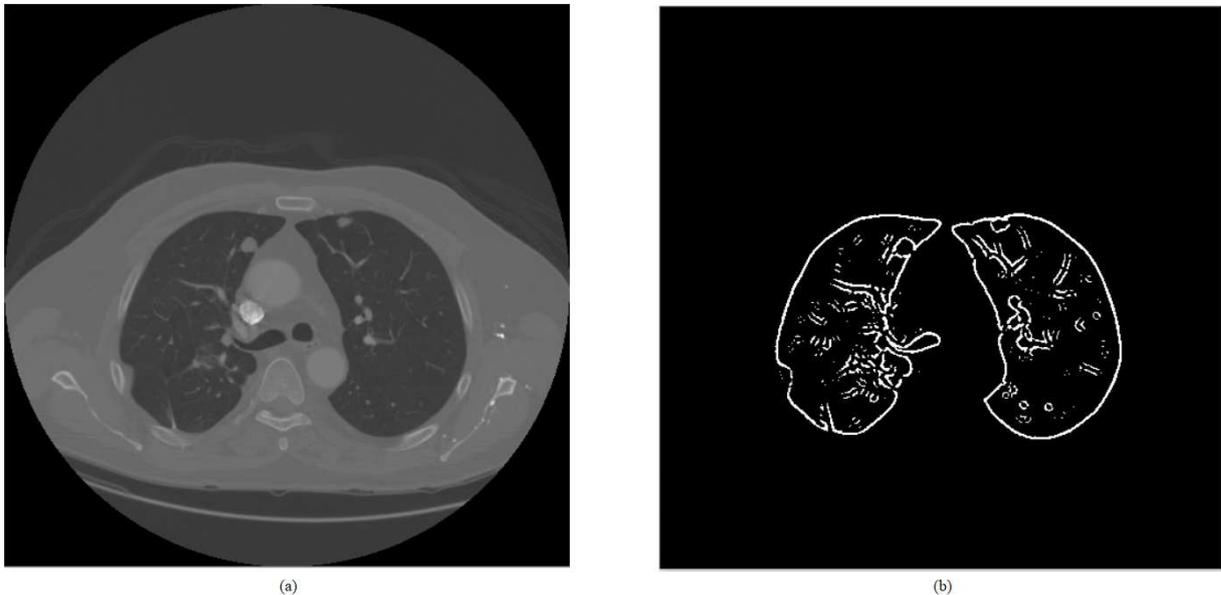
O parâmetro $G(x, y, \sigma_i)$ representa uma função gaussiana com desvio padrão σ_i . Considerando um *slice* de uma TC do tórax como $I(x, y)$ é realizado uma convolução de $I(x, y)$

com $l_{norm}(x,y,\sigma_i)$

$$v(x,y) = I(x,y) * l_{norm}(x,y,\sigma_i), i = 1,2,3,4...21. \quad (2.7)$$

O limiar de Otsu é aplicado na resposta $V(x,y)$ posteriormente. Para garantir que uma maior variabilidade de nódulos sejam realçados esse processo é repetido 21 vezes. Nesse caso o índice i indica o desvio padrão da iteração e o valor de σ_i varia entre 1 e 5 com um passo de 0,2. A Figura 10 ilustra a aplicação desta estratégia de realce.

Figura 10 – Execução da filtragem LogOtsu21 em um exame presente no banco LIDC-IDRI: a) Imagem original com presença de 2 nódulos; b) Aplicação da filtragem LogOtsu21 na região pulmonar.



No trabalho feito por Jung *et al.* (2018) é realizada um metodologia que permite realçar, principalmente, os nódulos com textura não sólida. Nesse caso, é realizada uma análise local utilizando um volume de interesse (VOI) com dimensões $4cm \times 4cm \times 4cm$. Este processo consiste em combinar filtragem anisotrópica com análise de histograma por mistura gaussiana.

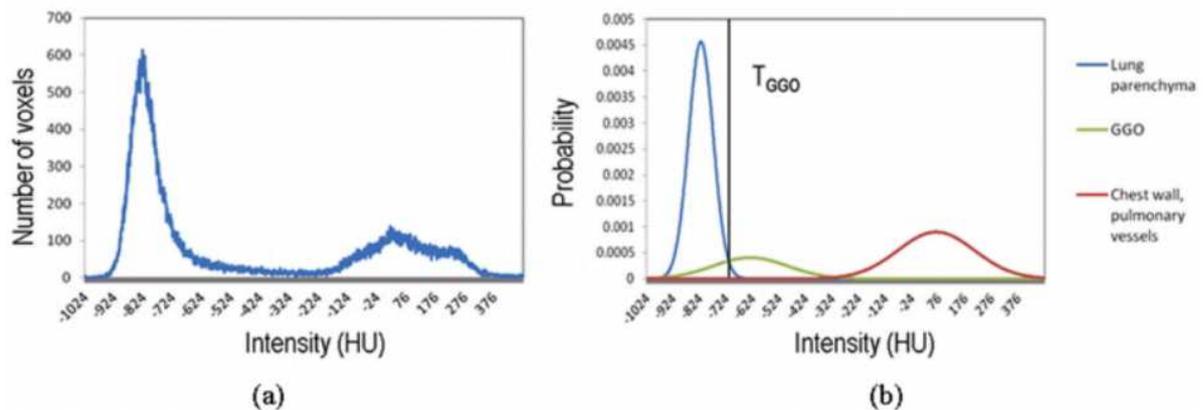
A Utilização da filtragem anisotrópica para finalidade de realce foi proposta por Perona e Malik (1990). Considerando I uma imagem de entrada para o filtro, define-se

$$I_t = div(c(|\nabla I| \nabla I), c(\nabla I)) = \frac{1}{1 + (\nabla I/K)^2}, \quad (2.8)$$

em que div representa o operador divergência e c indica o coeficiente de difusão. O parâmetro K é determinado empiricamente. Se o gradiente ∇I da imagem possuir valor menor que o valor definido para K , o coeficiente de difusão deve possuir um alto valor (JUNG *et al.*, 2018).

Para realçar nódulos não sólidos, três modelos gaussianos estimados a partir do algoritmo *Expectation Maximization* (EM) são aplicados no VOI. Um limiar é definido com base na diferença suficientemente pequena entre histogramas de intensidade UH, conforme Figura 11 (JUNG *et al.*, 2018).

Figura 11 – Exemplo de verificação da determinação do Limiar para realçar nódulos por mistura gaussiana: a) histograma de uma região volumétrica específica que possui nódulo não sólido; b) Criação de 3 curvas gaussianas e definição do limiar que define região de nódulos não sólidos, para este volume.



Fonte: Adaptada de Jung *et al.* (2018)

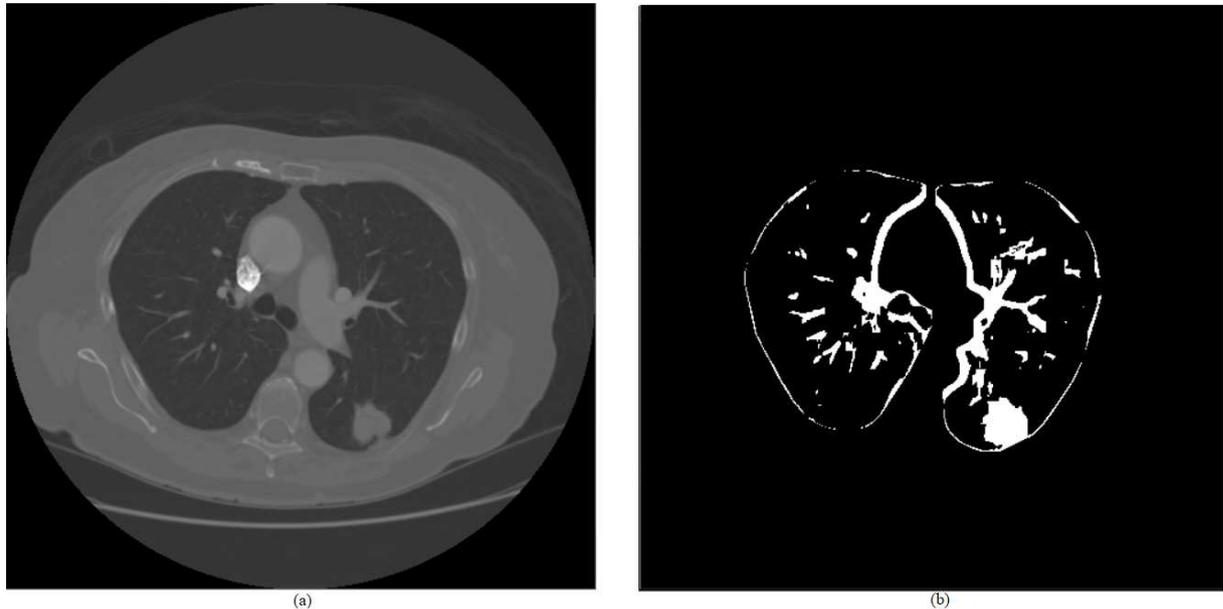
A definição do limiar para cada VOI local da região pulmonar, permite um realce de estruturas do pulmão similares a nódulos. A aplicação deste realce pode ser observado na Figura 12.

Por outro lado, um método para realçar exclusivamente nódulos sólidos é descrito no trabalho de Mukhopadhyay (2016). Neste é aplicado inicialmente uma limiarização com valor fixo de -500 UH. Testes realizados pelo autor sugerem quem é possível excluir informações do parênquima, considerando este valor. Definindo um VOI de dimensão $4\text{cm} \times 4\text{cm} \times 4\text{cm}$ é aplicada uma técnica de aproximação elipsóide descrita por Moltz *et al.* (2008).

A partir de uma coordenada pré-definida, raios são traçados por todos os *voxels* em torno desta semente que formam um cubo de dimensões $5 \times 5 \times 5$ *voxels*, até que alcancem o limite do nódulo ou o limite do VOI. Os pontos que estão localizados na fronteira do nódulo, nos casos bem circunscritos e justas vasculares, são usados para ajustar o elipsoide delimitado em torno do nódulo.

A fronteira do nódulo é definida utilizando 95^o percentil das distâncias de todos os pontos de fronteira estimado pela elipsoide e, conforme Figura 13, uma máscara binária é

Figura 12 – Execução da filtragem por mistura gaussiana em um exame presente no banco LIDC-IDRI: a) Imagem original com presença de 1 nódulo; b) Aplicação da filtragem por mistura gaussiana na região pulmonar.



definida.

2.3.2 Métodos para seleção de candidatos a nódulo

Estudos realizados na literatura que abordam o processo de detecção de nódulos sugerem que a quantidade de falsos positivos é consideravelmente reduzida, se uma etapa de seleção de candidatos à nódulo for desenvolvida (SETIO *et al.*, 2017).

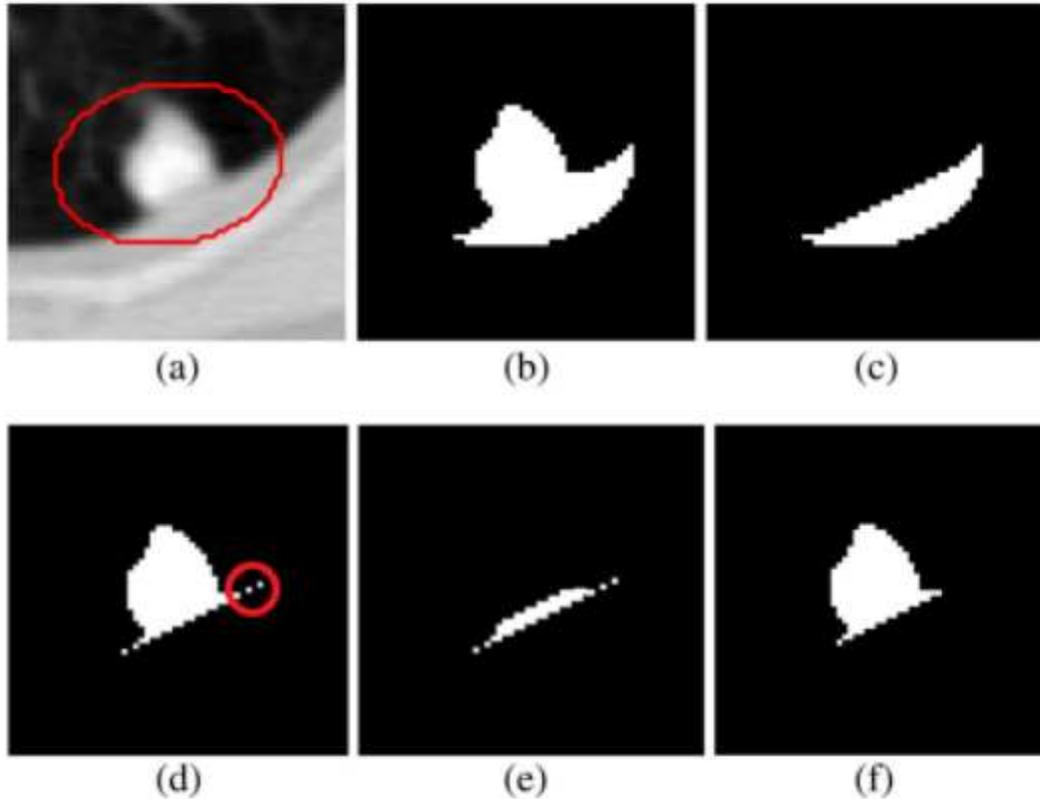
De maneira geral, as metodologias usuais de determinação de candidatos consistem nos processos de segmentação do pulmão, realce de estruturas prováveis de ser um nódulo, análise geométrica e utilização de classificadores (SETIO *et al.*, 2017; ??; Dou *et al.*, 2017; Van Ginneken *et al.*, 2015; MURPHY *et al.*, 2009).

No trabalho realizado por Setio *et al.* (2015), a seleção de candidatos é realizada em 4 etapas: segmentação do pulmão, pré-processamento, análise de componentes conectados, aplicação de técnica de segmentação de nódulos nas regiões realçadas.

A segmentação do pulmão foi realizada utilizando a estratégia descrita por van Rikxoort *et al.* (2009). Salienta-se que, nesta etapa, quando o algoritmo de segmentação de pulmão falha é realizada uma correção manual com ajuste da inicialização da segmentação.

Após o processo de segmentação do pulmão e ajuste manual de erros, inicia-se a etapa de pré-processamento. Um redimensionamento isotrópico de 1 mm é realizado combinado com

Figura 13 – Exemplo da aplicação em um VOI de um exame presente no banco LIDC-IDRI para realçar nódulos sólidos: a) Um *slice* de um VOI exibindo a criação da elipse de inicialização; b) Execução da limiarização na região interna da elipse; c) obtenção da região pleural, externa ao pulmão; d) Utilização do método de Moltz *et al.* (2008) para realçar o nódulo, excluindo região pleural; e) Observação de parte do nódulo com pequena porção de região externa; f) Refinamento final com base na análise do percentil de distâncias proposta pelo autor



Fonte: Adaptada de Mukhopadhyay (2016)

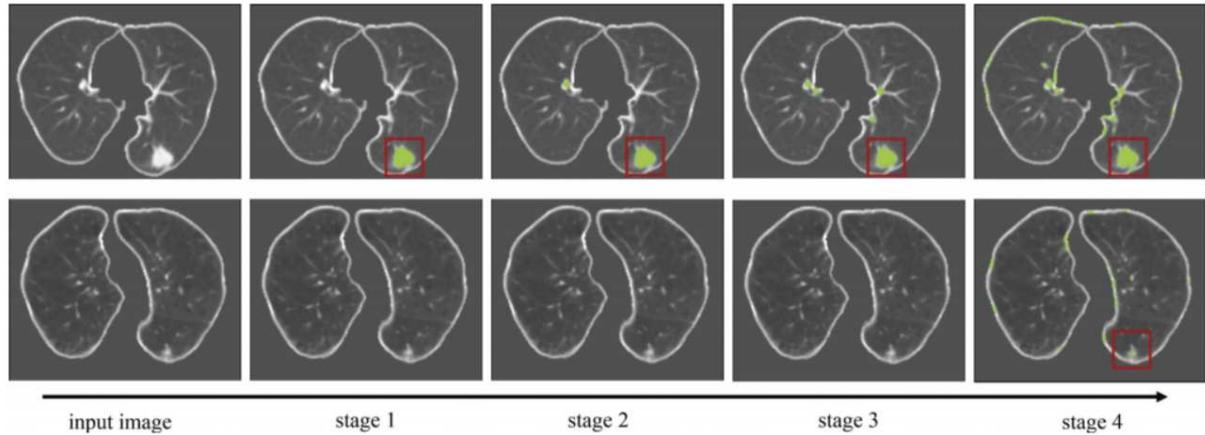
uma filtragem gaussiana. Posteriormente, uma limiarização de imagens é aplicada, utilizando limiar com valor $-300UH$. Esse limiar permite realçar estruturas de alta densidade, tais como vasos sanguíneos, bordas de vias aéreas e nódulos sólidos. Ao final desta etapa é realizada a soma de 4 operações morfológicas de dilatação com elemento estruturante esférico. Neste caso, são definidos os diâmetros dos elementos estruturantes em 9,7,5 e 3 mm.

Na terceira etapa é realizada uma análise de componentes conectados. Regiões com volume menor que 268 mm^3 e volume maior que 33.524 mm^3 são descartadas do processo.

A última etapa é determinada pela aplicação da técnica de segmentação de nódulos sólidos desenvolvida por Kuhnigk *et al.* (2006). Considerando a semente como o centroide dos componentes conectados determinados na etapa anterior, essa técnica se baseia e na combinação do algoritmo crescimento de regiões e operações morfológicas para separar os nódulos de regiões vasculares e da região justa pleural. Segmentações com diâmetro menor que 10 mm são

descartadas. Figura 14 ilustra a execução dessas etapas de seleção de candidatos.

Figura 14 – Exemplos de saídas de seleção de candidatos em vários estágios. Em cada estágio, um limiar específico combinado com operação morfológica de abertura são aplicados e a máscara resultante é adicionada à segmentação anterior. A primeira linha mostra um exemplo de um nódulo grande realçado no estágio 1 e a segunda linha mostra um exemplo de um nódulo menor realçado no estágio 4.



Fonte: Adaptada de Setio *et al.* (2015)

A seleção de candidatos realizada no trabalho de Murphy *et al.* (2009) é fundamentada nas características da imagem após aplicação de realce de imagens utilizando índice de forma e grau de curvatura, conforme seção 2.3.1.2.

O primeiro passo é a segmentação do pulmão que usa a técnica desenvolvida por Sluimer *et al.* (2005). Posteriormente são aplicadas as técnicas de realce por índice de forma (SI) e grau de curvatura (CV) no exame após filtragem gaussiana com desvio padrão unitário.

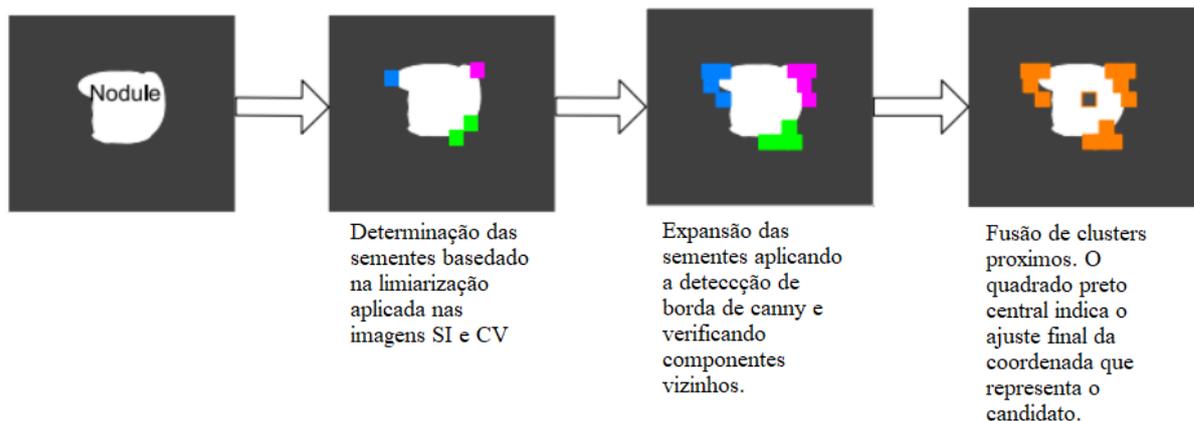
Obtidas as imagens realçadas, um processo de limiarização é aplicado. Neste caso, os *voxels* com valor entre 0,8 e 1 para regiões centrais do pulmão e 0,9 e 1 para regiões justapleurais na imagem SI são considerados pré-sementes. Na imagem resultante do cálculo de grau de curvatura CV, os limiares definidos foram valores entre 0,3 e 1 para considerar o *voxel* como uma pré-semente. Uma operação lógica *and* é realizada nas pré-sementes de CV e SI. O resultado dessa operação define as sementes resultantes deste processo. Entretanto, há necessidade de aumentar a quantidade de sementes, o próximo passo é aplicação da detecção de bordas de Canny nas imagens SI e CV. Na imagem SI, são definidos limiares entre 0,7 e 1. Na imagem CV os limiares são determinados entre 1,3 e 0,2. Uma operação *and* é realizada entre as respostas de detecção de borda. Os *voxel* que são a saída da operação *and* são utilizados na próxima etapa. Os *voxels* com conectividades em 6 com as sementes são adicionados ao conjunto de sementes,

iterativamente.

A partir da definição das conexões entre sementes, um conjunto de *clusters* é definido. Regiões conectadas em região justa pleural com menos de 4 *voxels* são descartadas. Em outras regiões do pulmão, define-se um limiar de 15 *voxels* para restringir o número de *clusters*. No final desta etapa é realizada uma fusão entre os *clusters* que estão até 3 *voxels* de proximidade um do outro, recursivamente até que não possuam mais *clusters* próximos.

A última etapa consiste em realizar um ajuste na posição do candidato, pois a fusão de *clusters* desloca os pontos centrais destes. O ajuste é realizado por meio de análise dos 6 vizinhos do *voxel* central e é calculada a média de densidades UH da vizinhança destes *voxels*. Neste caso, o ponto com a vizinhança de maior média deve ser a nova localização do candidato. A Figura 15 ilustra a execução da estratégia de Murphy *et al.* (2009) para seleção de candidatos.

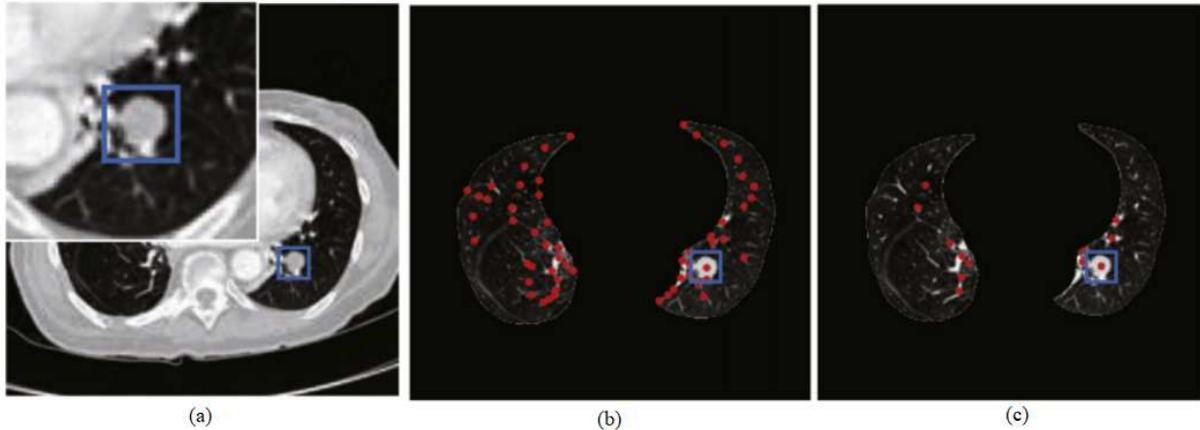
Figura 15 – Ilustração da estratégia de Murphy *et al.* (2009) para seleção de candidatos a nódulos.



Fonte: Adaptada de Murphy *et al.* (2009)

No trabalho realizado por Zhang *et al.* (2018) a seleção de candidatos é baseada na aplicação do *LogOtsu21* descrito na Seção 2.3.1.3. A primeira etapa é a segmentação de pulmão. O autor utiliza limiarização com valor de limiar em -400 UH. Somente estruturas com densidade superior são consideradas, posteriormente uma sequência de operações morfológicas são realizadas para concluir a segmentação. Na segunda etapa é realizado o realce das estruturas candidatas por meio da aplicação do *LogOtsu21*. Em seguida é realizada uma análise de componentes conectados 2D. Para cada região, é calculada a circularidade e a área. Regiões com circularidade menor do que 1, área menor que 9 *pixels*² ou área maior que 1.000 *pixels*² são descartadas. Por fim, é realizada uma análise de componentes conectados 3D. As regiões conectadas com menos de 3 mm de distância entre estas são fundidas em um único *cluster*.

Figura 16 – Exemplo da aplicação de seleção de candidatos por Zhang *et al.* (2018): a) *Slice* de um exame com destaque na região com nódulo; b) Coordenadas obtidas após análise de componentes conectados utilizando a filtragem *LogOtsu21*; c) coordenadas finais após realização da clusterização.



Fonte: Adaptada de Zhang *et al.* (2018).

2.3.3 Métodos para classificação de candidatos a nódulo

De posse das regiões do pulmão candidatas a serem um nódulo pulmonar, são desenvolvidos classificadores e redes neurais na comunidade científica para executar a tarefa exclusiva de verificar se o candidato é um nódulo de fato ou outra estrutura.

No trabalho realizado por Setio *et al.* (2016) é proposta a utilização de redes neurais convolucionais 2D (CNN2D) para realizar esta tarefa. Conforme Figura 18 é possível observar que o autor sugere uma fusão de 3 camadas densas com a função de ativação *Softmax* σ (CHOLLET, 2018)

$$\sigma_i = \frac{e^{z_i}}{\sum_{j=1}^k e^{z_j}}. \quad (2.9)$$

Nessa Equação, o parâmetro i define o índice do neurônio de saída calculado e j representa iterativamente os índices de todos os neurônios de um nível, a variável z designa o vetor de neurônios de saída. Portanto, em um classificação de três classes, por exemplo, a saída é um vetor de 3 posições, em que cada elemento representa o grau de pertinência e o somatório destes deve ser igual a 1 (CHOLLET, 2018).

A motivação para esta combinação é o fato de permitir a divisão da tarefa de classificação de uma estrutura que é 3D, em múltiplas classificações 2D. Todavia, somente na última camada que é tomada a decisão pela rede (Setio *et al.*, 2016).

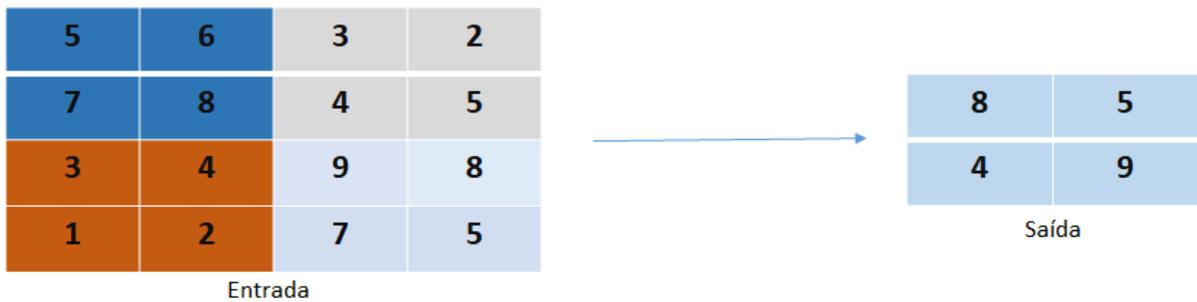
As camadas convolucionais iniciais representadas por operações de convoluções

2D G e *maxpooling* estão dispostas alternadamente, na qual a convolução 2D é definida por Gonzalez e Woods (2018)

$$G(x,y) = \sum_{s=-a}^a \sum_{t=-b}^b w(s,t).f(x+s,y+t). \quad (2.10)$$

O parâmetros x e y indicam a coordenada do *pixel* a ser analisado, w indica a máscara convolucional e f a imagem de entrada da camada. Considerando o *kernel* convolucional de dimensões $N \times M$, define-se $a = (M - 1)/2$ e $b = (N - 1)/2$. Após realizada a convolução é executada a operação *maxpooling* ilustrada na Figura 17. Neste caso, verifica-se uma redução do tamanho da matriz de entrada, atribuindo os máximos valores locais da imagem na resposta do filtro (PATTERSON, 2017). Esta configuração sequencial de camadas *maxpooling* após convolução

Figura 17 – Exemplo sintético da aplicação da operação *Maxpooling* com *kernel* de tamanho 2×2 em uma matriz de tamanho 4×4 .



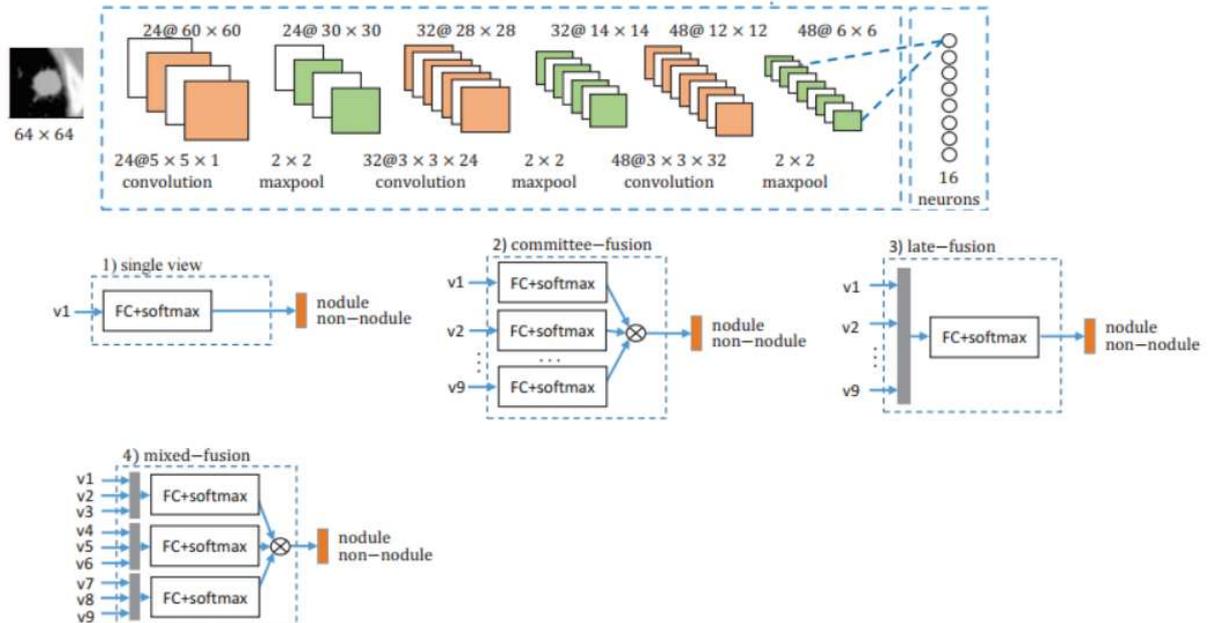
2D é bastante utilizada na literatura (SETIO *et al.*, 2017). Neste tipo de convolução é verificado o realce do objeto de interesse por meio da atualização dos pesos do *kernel*, via *backpropagation*, enquanto que a camada *maxpooling* reduz o número de parâmetros para camadas posteriores, diminuindo a probabilidade da rede aprender somente as características do banco de treino, ou seja *overfitting*. (BROWNLEE, 2019).

No trabalho de Huang *et al.* (2017) é proposta uma arquitetura 3D de rede convolucional. Nesse caso, ao observar a Figura 19, verifica-se que a imagem de entrada é representada por um candidato volumétrico com dimensões $32 \times 32 \times 32$. São utilizados 3 blocos de camadas convolucionais 3D G_{3D} dadas por

$$G_{3D}(x,y,z) = \sum_{s=-a}^a \sum_{t=-b}^b \sum_{k=-c}^c w(s,t,k).f(x+s,y+t,z+k). \quad (2.11)$$

Os parâmetros da Equação 2.11 são os mesmos definidos pela expressão 2.10, em que neste caso, é realizada uma expansão para o eixo z mantendo as mesmas características. Cada bloco é composto de convoluções 3D seguidos por camadas *maxpooling* 3D e as últimas 3 camadas

Figura 18 – Arquitetura 2D utilizada por Setio *et al.* (2016) no processo de classificação de candidatos.



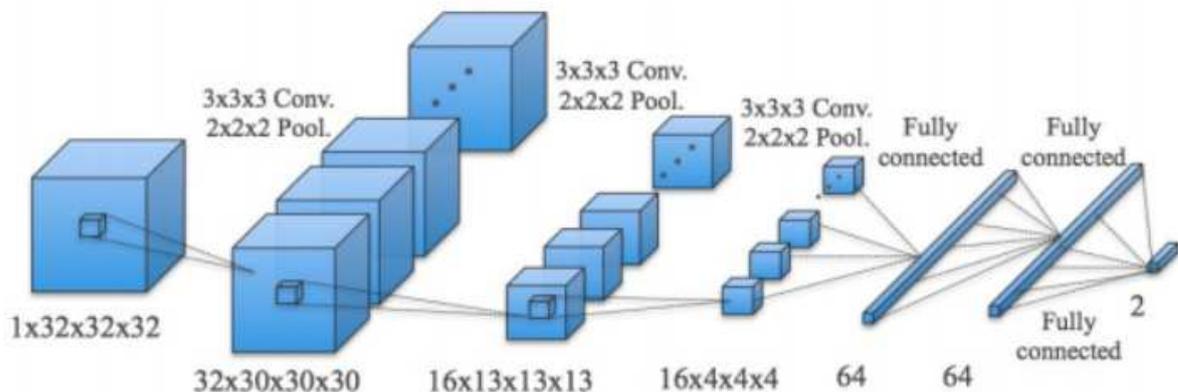
Fonte: Adaptada de Setio *et al.* (2016).

densas possuem função de ativação linear retificada (ReLU) (PATTERSON, 2017)

$$ReLU(i) = \max(0, i). \quad (2.12)$$

A Vantagem de utilizar função de ativação ReLu é a simplicidade em otimizar, devido ao fato de sua semelhança com a função identidade e sua ativação foi analisada por Chollet (2018). Esta caracteriza-se mais eficiente do que as funções sigmoidais, a qual tornou-se uma das descobertas que contribuiu de forma relevante para a recente popularidade das redes neurais convolucionais.

Figura 19 – Arquitetura 3D utilizada por Huang *et al.* (2017) no processo de classificação de candidatos.



Fonte: Adaptada de Huang *et al.* (2017).

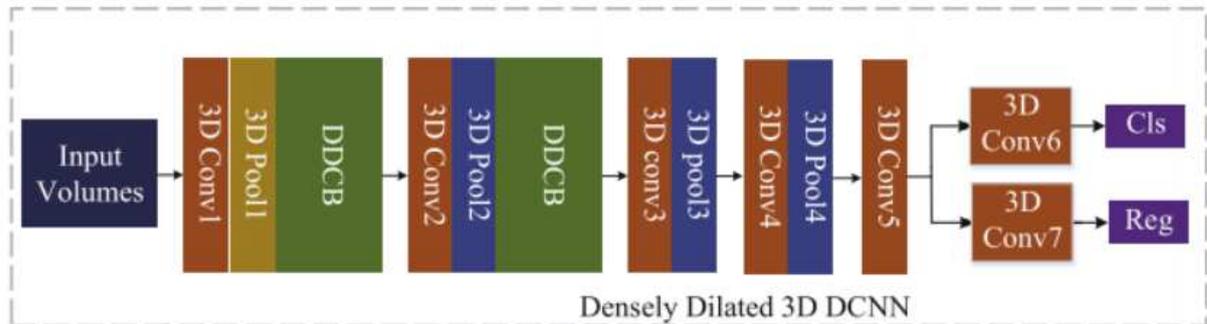
No trabalho de Zhang *et al.* (2018) uma rede convolucional 3D também é proposta,

cuja principal diferença neste desenvolvimento é a existência de um sub-bloco dilatado denso (DDCB) dentro de cada bloco de camadas convolucionais, conforme Figura 20. O volume de entrada possui dimensões $32 \times 32 \times 32$ *voxels*. Quando este volume atinge a etapa do bloco DDCB, este é submetido à duas convoluções, a primeira com *kernel* $3 \times 3 \times 3$ *voxels* e a segunda $5 \times 5 \times 5$ *voxels*. Ao final é executada uma convolução dilatada dada por

$$G_{3D}(x,y,z) = \sum_{s=-a}^a \sum_{t=-b}^b \sum_{k=-c}^c w(s,t,k) \cdot f(x+s \cdot \phi, y+t \cdot \phi, z+k \cdot \phi). \quad (2.13)$$

O parâmetro ϕ indica o fator de dilatação, mas se este é unitário, a convolução 3D é convencional. Se $\phi > 1$ a convolução resulta em uma imagem dilatada. Essa abordagem tem duas vantagens. Primeiro, a densa conexão com as camadas anteriores atenua efeito de dissipação do gradiente. Este problema é devido ao fato de normalmente diminuir exponencialmente ao longo das camadas, tornando o aprendizado lento. Em segundo, descobriu-se que uma rede mais fina e densa supera o desempenho de uma rede normal mais ampla e, conseqüentemente, melhora a eficiência da parametrização da rede (BROWNLEE, 2019).

Figura 20 – Arquitetura 3D utilizada por Zhang *et al.* (2018) no processo de classificação de candidatos.



Fonte: Adaptada de Zhang *et al.* (2018).

Por fim, na arquitetura descrita por Zhang *et al.* (2018) existem duas camadas de saída. Uma para classificar o candidato em nódulo ou não nódulo e outra para estimar o diâmetro do nódulo detectado.

Também são abordadas na literatura estratégias de classificação de candidatos baseadas na extração de atributos para utilização de classificadores do tipo *Random Forest* (Bai *et al.*, 2015), *K-Nearest Neighbors* (KNN) (MURPHY *et al.*, 2009) e *Support Vector Machines* (SVM) (ZHOU *et al.*, 2016), por exemplo.

O esforço diferencial nesse tipo de abordagem de classificação de candidatos é definir os atributos de treinamento mais adequados que devem ser utilizados no processo, por isso no

trabalho de Setio *et al.* (2015) são definidos 24 atributos para serem entrada do classificador SVM. Dentre o conjunto de atributos, destacam-se por exemplo, a média da densidade da região, volume, diâmetro da segmentação da região candidata, esfericidade, distância para região justa pleural e distância para a região do ápice.

No trabalho de Murphy *et al.* (2009) são utilizados 135 atributos para servirem de entrada do classificador KNN. Nesse caso, além dos atributos que são também utilizados no trabalho de Setio *et al.* (2015), constatam-se a quantidade de *voxels* da região conectada nas imagens CV e SI, média, mediana e desvio padrão das regiões candidatas nas imagens CV e SI, razão entre a quantidade de *voxels* segmentadas e a quantidade de *voxel* do VOI, por exemplo.

2.3.4 Métodos para classificação de atributos de nódulos

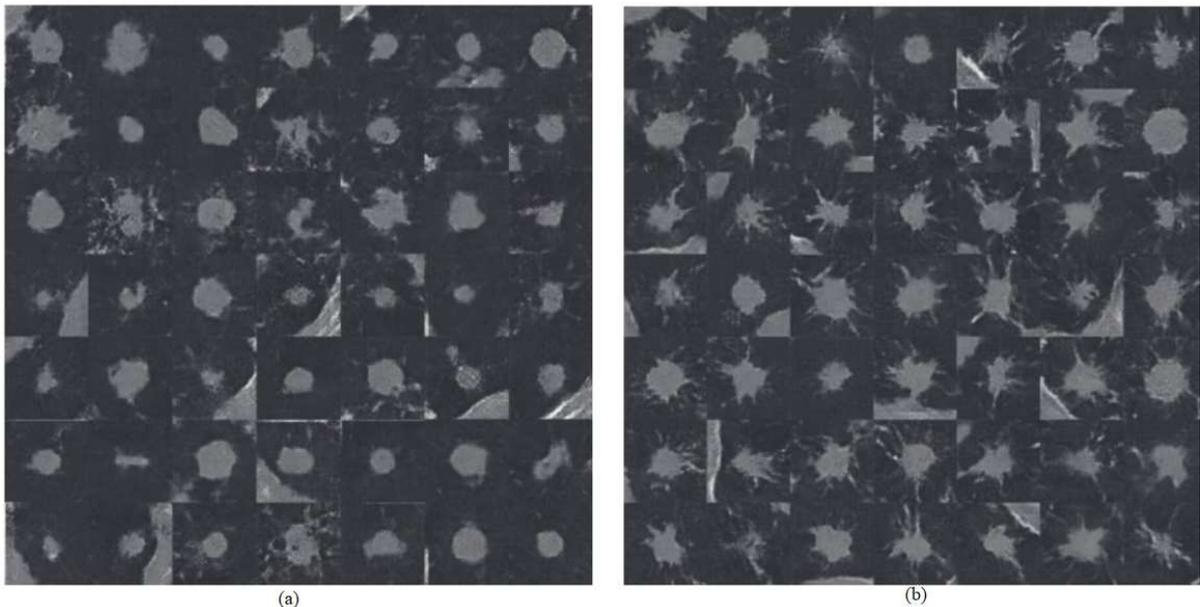
Com conhecimento da região do pulmão que possui o nódulo, é possível verificar quais atributos dessa estrutura podem ser determinados para permitir uma análise e auxílio ao diagnóstico adequado. Dentre o conjunto de atributos que podem ser classificados, destacam-se trabalhos que classificam a textura do nódulo (MUKHOPADHYAY, 2016), o diâmetro (ZHANG *et al.*, 2018) e classificação entre nódulo benigno e maligno (ONISHI *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2020a).

Essas classificações descritas são baseadas na extração de atributos e análise desses atributos por algoritmos e classificadores. No trabalho de Mukhopadhyay (2016), por exemplo, é realizada a classificação da textura do nódulo em duas categorias: sólido ou não sólido. Com base na técnica de realce ilustrada na Figura 13 é possível obter alguns atributos da região realçada. Nesse caso, o autor define uma região $5 \times 5 \times 5$ *voxels* partindo do centro da região realçada e estabelece um limiar entre - 300 UH E -700 UH para definir que este nódulo é da categoria não sólido. Neste caso, depende de que a região que contém o nódulo garanta que este se encontra centralizado. O autor utiliza as coordenadas centralizadas definidas pelos médicos especialistas para testar o processo de classificação de textura.

Já o diâmetro do nódulos é determinado no trabalho de Zhang *et al.* (2018), o qual utiliza a arquitetura exibida na Figura 20, em que uma das camadas finais é utilizada para determinar o diâmetro. Na descrição do trabalho não há informação quantitativa de acerto para determinação do diâmetro. Todavia, neste trabalho possui somente dois exemplos classificação de candidatos com valores de diâmetros estimados que se aproximam da anotação do médico especialista em torno de 0,9 mm.

No trabalho de Onishi *et al.* (2019) é desenvolvida uma arquitetura de CNN projetada para distinguir nódulos benignos de malignos. O autor utiliza a rede neural *Wasserstein GAN* (WIGAN) para gerar imagens 2D de nódulos sintéticos malignos e benignos, além de também utilizar 60 exames com nódulos reais. Essa geração sintética pode ser observada na Figura 21. Neste caso, foi notado uma alternativa promissora de realização de *data augmentation* (ARJOVSKY *et al.*, 2017).

Figura 21 – Exemplos de nódulos sintéticos gerados por Onishi *et al.* (2019): (a) nódulos benignos; (b) nódulos malignos.

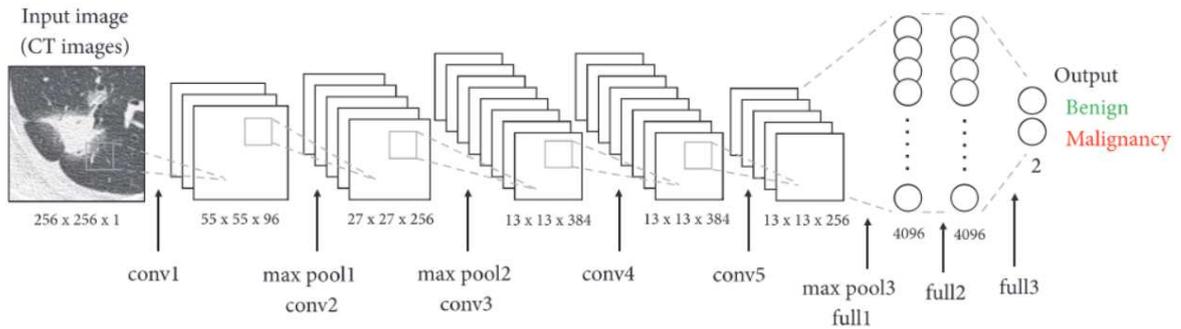


Fonte: Adaptada de Onishi *et al.* (2019).

A arquitetura utilizada para realizar a classificação é mostrada na Figura 22. Esta rede neural, inspirada na rede *AlexNet* proposta por Krizhevsky *et al.* (2012), é treinada com nódulos sintéticos e reais embaralhados. A saída da rede, determinada pela última camada densa, é um vetor de duas posições que indica a probabilidade do nódulo ser maligno ou benigno. A principal limitação do método descrito neste trabalho é o fato de a classificação ser realizada em regiões que foram definidas manualmente ou sinteticamente. Além disso, somente uma seção do volume do nódulo é classificada. Isto proporciona uma alta dependência de uma localização ideal para classificação destes atributos.

Além de utilização de CNN, também são abordadas metodologias de classificação com base na extração de atributos das imagens. No trabalho realizado por Moura *et al.* (2019), por exemplo, a classificação de nódulos malignos e benignos é desenvolvida sob este contexto. Usa-se uma regressão logística binária para realizar o processo de classificação dos atributos definidos

Figura 22 – Arquitetura de CNN utilizada por Onishi *et al.* (2019) no processo de classificação de nódulos benignos e malignos.



Fonte: Adaptada de Onishi *et al.* (2019).

por meio dos cálculos de texturas de Haralick: momento angular, correlação, dissimilaridade, contraste, entropia, homogeneidade, variância e média dos níveis de tons de cinza da matriz de co-ocorrência. A necessidade de intervenção manual é novamente observada, pois os descritores são obtidos considerando somente a região segmentada por médicos especialistas.

2.4 Análise de Desempenho de Algoritmos

O banco LIDC-IDRI é um dos bancos de exames mais utilizados na literatura para realizar avaliações de algoritmos. Nos casos de algumas pesquisas, é analisada também uma filtragem do banco LIDC-IDRI, remoção de alguns exames e exclusão de algumas marcações de nódulos considerados duvidosos. Isto representa o banco Lung Nodule Analysis (LUNA), utilizado em uma competição de trabalhos, cujo propósito é detecção de nódulos pulmonares (SETIO *et al.*, 2017). Outros bancos de exames também são citados na literatura, em particular, O banco *The Cancer Imaging archive* (TCIA), por exemplo, é utilizado no trabalho de Mukherjee *et al.* (2014) para detecção e classificação de nódulos pulmonares. Neste caso, o autor utiliza 20 exames para realizar testes. Já no trabalho de Onishi *et al.* (2019) é utilizado um banco de exames composto de 60 exames oriundos do hospital universitário Fujita Health, do Japão, que é empregado para testar também a classificação de nódulos pulmonares. Todavia, a utilização do banco LIDC-IDRI e LUNA são, de modo relevante, as bases de exames mais utilizadas para o contexto de análise de nódulos pulmonares.

Após a definição do *dataset* apropriado para treino e teste, é necessário realizar avaliação quantitativa dos métodos desenvolvidos para análise de nódulos pulmonares. Pesquisas realizadas na literaturas indicam que as principais formas de avaliação quantitativas para o processo de detecção de nódulos são *Free Response Operating Characteristic* (FROC) e

a utilização de métricas de sensibilidade. No trabalho realizado por Huang *et al.* (2017), por exemplo, são comparados os desempenhos de alguns algoritmos de detecção de nódulos, conforme está mostrado na Figura 23.

No contexto de detecção de nódulos, a resposta da rede neural gera um valor que representa a probabilidade de a imagem a ser classificada possuir um nódulo contido nesta. De acordo com essa probabilidade, é possível estabelecer notas de corte que podem aumentar ou diminuir a taxa de sensibilidade, bem como alterar também a taxa média de falsos positivos. No caso mostrado na Figura 23, é possível observar que, para uma sensibilidade de 0,9, existem, em média, 5 falsos positivos por exame considerando o método proposto pelo autor. Um ajuste no valor da nota de corte para aumento de sensibilidade tem como consequência um aumento também de falsos positivos. O mesmo autor exhibe desempenho de outras metodologias como aplicação de CNN 2D, CNN 3D e modelos geométricos. Em todos os outros casos, a sensibilidade é menor que 0,9 para uma taxa média de 10 falsos positivos por exame. A utilização da curva FROC também é utilizada nos trabalhos de Setio *et al.* (2017), Zhang *et al.* (2018) e Murphy *et al.* (2009), que analisam também o acerto de detecção de nódulos pulmonares. Na Figura 24 são postos os 5 melhores resultados descritos no trabalho realizado por Setio *et al.* (2017). A combinação dos 5 melhores resultados proporcionam uma sensibilidade de 0,952 com média de 16 Falsos positivos por exame.

No contexto de classificação de textura, Mukhopadhyay (2016) utiliza medida de sensibilidade dada por

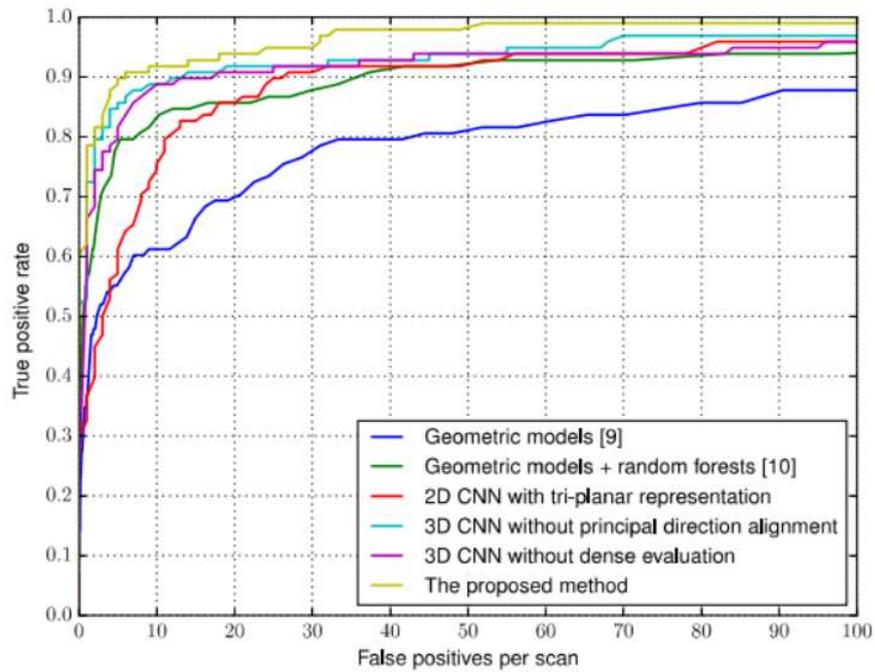
$$\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{VP + FN}. \quad (2.14)$$

O parâmetro VP informa se o objeto é um verdadeiro positivo, ou seja, pertence a classe A e foi classificado como pertencente a classe A . Se um objeto que pertence a classe A e não foi classificado como pertencente a esta, é contabilizado como falso negativo FN . No caso do trabalho de Mukhopadhyay (2016), foi obtida uma taxa de 0,97, para 891 nódulos presentes no banco de exames LIDC-IDRI. Ratifica-se, no entanto, as limitações de centralização descritas na Seção 2.3.4.

A avaliação da classificação do atributo de malignidade realizada por Moura *et al.* (2019) é baseada na utilização de métricas de sensibilidade (Equação 2.14), acurácia e especificidade dadas por

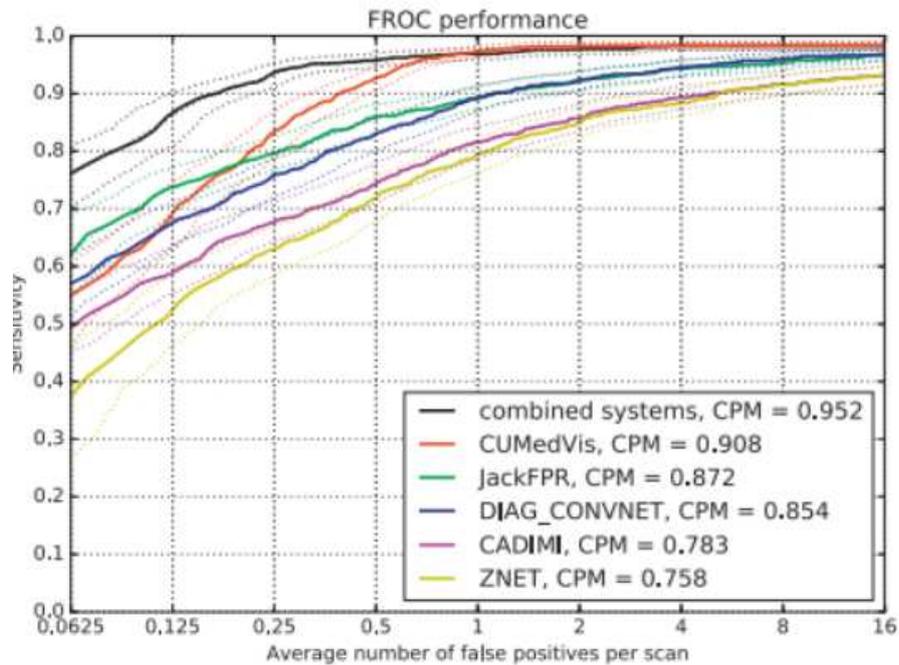
$$\text{Acuracia} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}, \quad (2.15)$$

Figura 23 – Utilização de da curva FROC no trabalho de Huang *et al.* (2017) para verificar acerto de métodos de detecção de nódulos pulmonares.



Fonte: Adaptada de Huang *et al.* (2017).

Figura 24 – Utilização de da curva FROC no trabalho de Setio *et al.* (2017) para verificar acerto de métodos de detecção de nódulos pulmonares.



Fonte: Adaptada de Setio *et al.* (2017).

$$Especificidade = \frac{VN}{VN + FN}. \quad (2.16)$$

O parâmetro VN indica um verdadeiro negativo. Nesse caso, uma classificação de uma estrutura que não pertence a classe A é classificada como não pertencente a classe A . O valor FP informa falsa classificação, ou seja, uma estrutura que não pertence a classe A foi classificada como pertencente a classe A . Outra métrica também utilizada para verificar a relevância de falsos positivos é a precisão, definida por

$$Precisao = \frac{Vp}{Vp + Fp}. \quad (2.17)$$

Para analisar o desempenho da sua estratégia de classificação de nódulos em benignos ou malignos, Moura *et al.* (2019) considera classificar imagens 2D e 3D. Os resultados obtidos ao realizar a classificação no banco de exames de testes estão descrito na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados da classificação de nódulos realizada por Moura *et al.* (2019).

Imagem	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
2D	0,75	0,53	0,65
3D	0,70	0,64	0,68

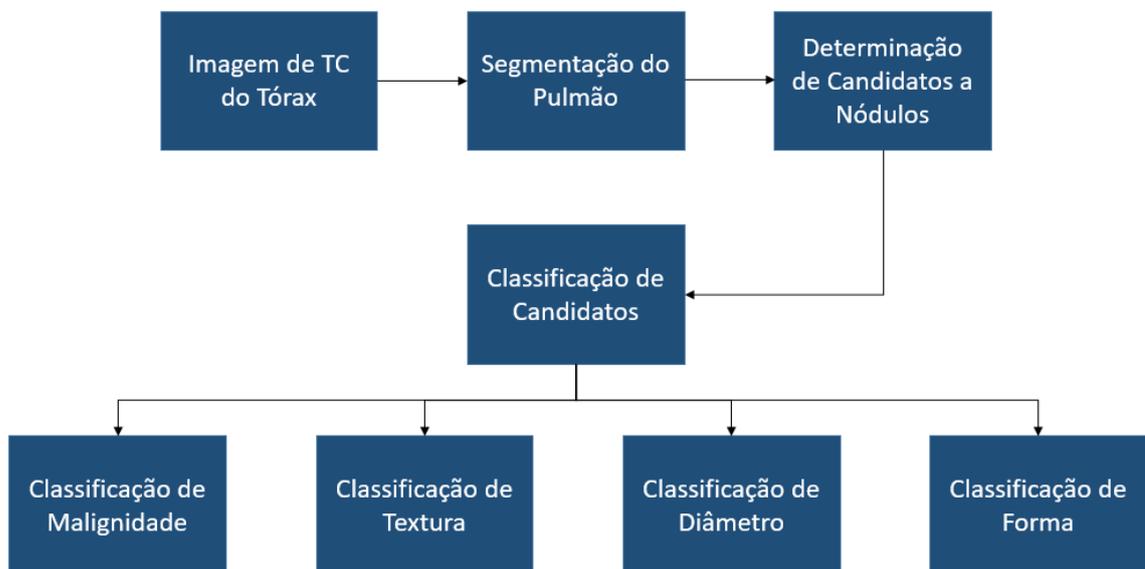
Fonte: Adaptada de Moura *et al.* (2019).

Essas pesquisas sugerem que existem alternativas para avanço, pois não foi encontrado, após pesquisas na literatura, um sistema que conecta o processo de detecção de nódulos com múltiplas classificações de atributos destes. Em termos de acurácia, as avaliações das classificações de atributos encontradas consideram sempre a posição marcada por um médico especialista. Portanto é possível uma evolução na pesquisa de classificação de atributos de nódulos sem intervenção manual.

3 METODOLOGIA

Neste Capítulo é descrito o sistema proposto para análise de nódulos e descrito o *dataset* utilizado no processo avaliativo. De maneira específica, é realizado o processo de descrição da proposta para detecção de nódulos e classificação de atributos destes. De maneira geral, o processo de análise nódulos é desenvolvido de acordo com o diagrama de blocos exibido na Figura 25, em que as informações detalhadas sobre os procedimentos que ocorrem em cada bloco são detalhadas nas seções deste capítulo. Por fim, é mostrado a complexidade computacional para execução do sistema.

Figura 25 – Sistema proposto para análise de nódulos pulmonares.

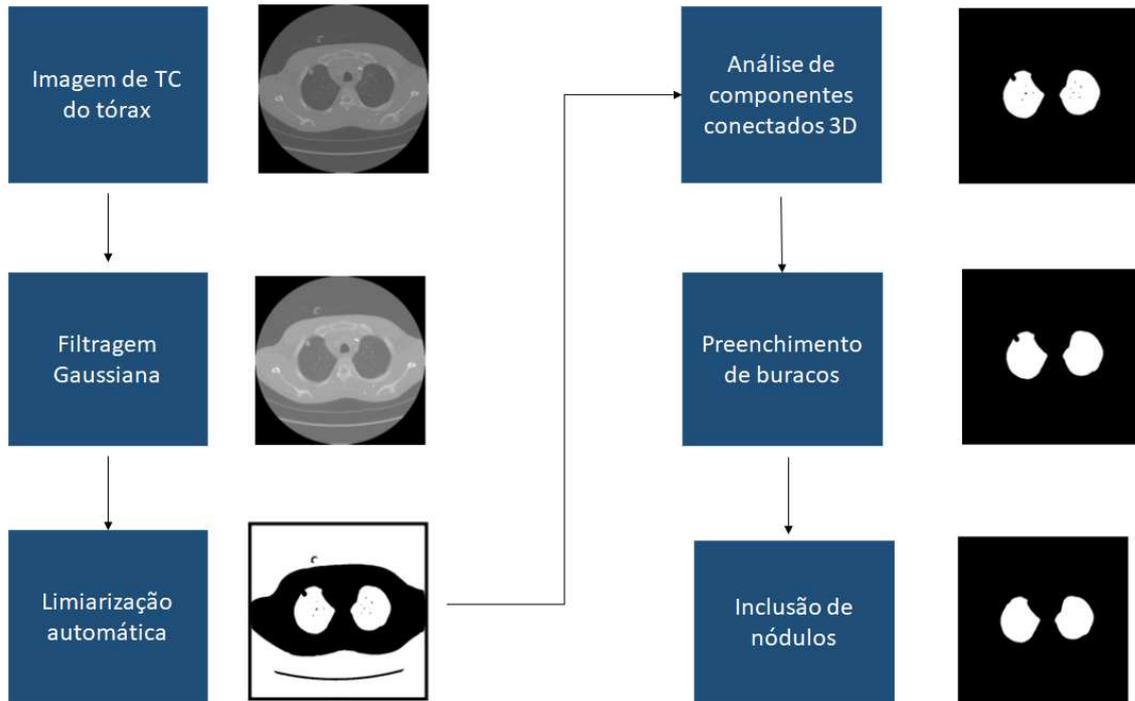


3.1 Segmentação do Pulmão

A segmentação do pulmão incorporada no presente sistema foi desenvolvida por Silva Filho (2018). Sua principal contribuição é o fato de manter os nódulos contidos na segmentação pulmonar, cujo processo é definido por 6 etapas, conforme Figura 26.

A primeira etapa é a filtragem gaussiana, parametrizada por uma máscara de tamanho 7×7 pixels, cujo objetivo é suavizar as regiões de borda da imagem. Após a filtragem, um limiarização automática é aplicada, baseada em uma análise iterativa, partindo de um limiar inicial, com valor de -500UH. Posteriormente, é realizado o cálculo da média das regiões da imagem com valor menor t_l e maior t_h que o limiar inicial t_0 . O novo limiar t_n é definido media entre t_h e t_l . Se o valor de t_n é diferente de t_0 , o processo deve continuar e n_t assume a posição de

Figura 26 – *Framework* para segmentação do pulmão proposto por Silva Filho (2018)



t_0 na próxima iteração. Quando t_n for igual a t_0 encerra-se o processo de determinação do limiar automático.

O resultado da limiarização automática é utilizado para realizar uma análise de componentes conectados e calcular a área dos componentes, excentricidade e máximos comprimentos horizontais e verticais. São mantidos os componentes conectados com excentricidade maior que zero e menor que 0,86, área maior que 170 e menor que 1200, comprimentos máximos menor que 360 e maior que 20.

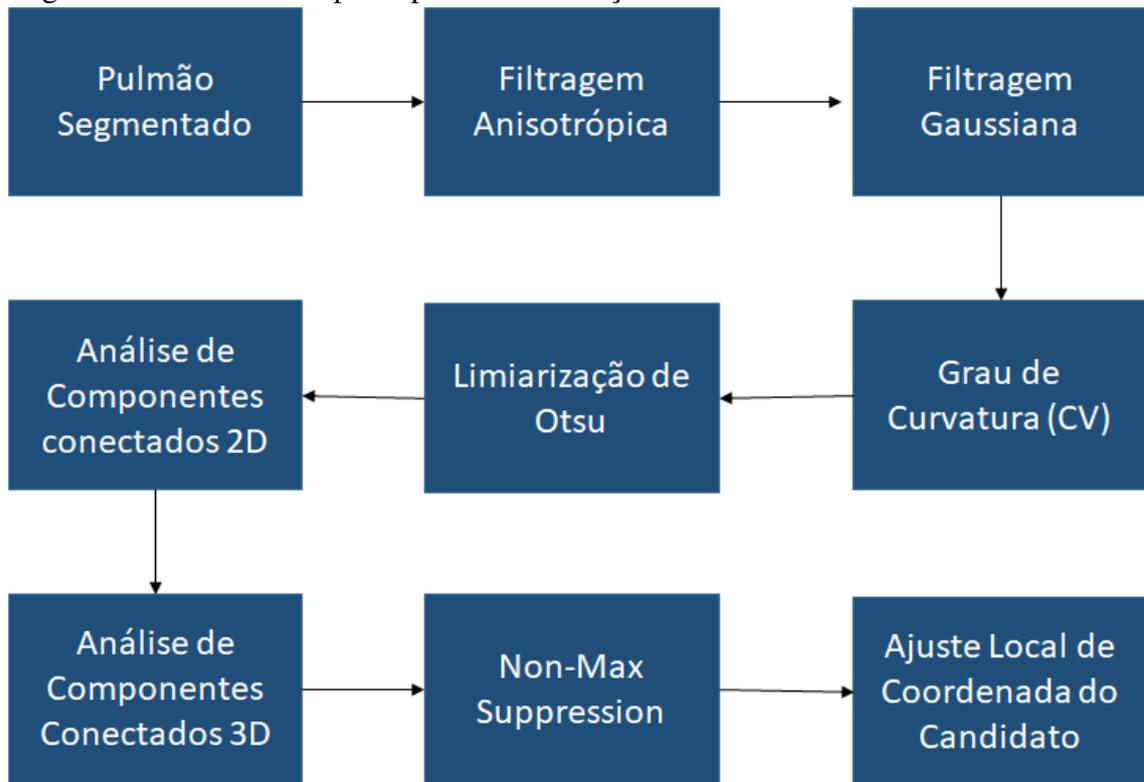
A próxima etapa é a utilização da técnica de *Fill Holes* para garantir homogeneidade na região interna dos volumes conectados. Por fim, o processo de inclusão de nódulos. Este considera utilização de técnicas de morfologia matemática, com elemento estruturante elíptico com tamanho 7×7 , *dedilataoparaincluirndulosjustaspleuraiseajustefinalutilizandoconvex hull*.

3.2 Seleção de Candidatos a Nódulos

De posse do volume de imagens de TC do tórax com o pulmão segmentado é iniciado o processo de determinação de candidatos a nódulos. A execução desta etapa é determinada conforme a sequência de processos definidos na Figura 27.

O processo de filtragem anisotrópica, exemplificado na Figura 28(b), é executado pra filtrar pequenos vasos e estruturas que possam caracterizar um ruído para etapas posteriores.

Figura 27 – Sistema Proposto para Determinação de Candidatos a Nódulos.

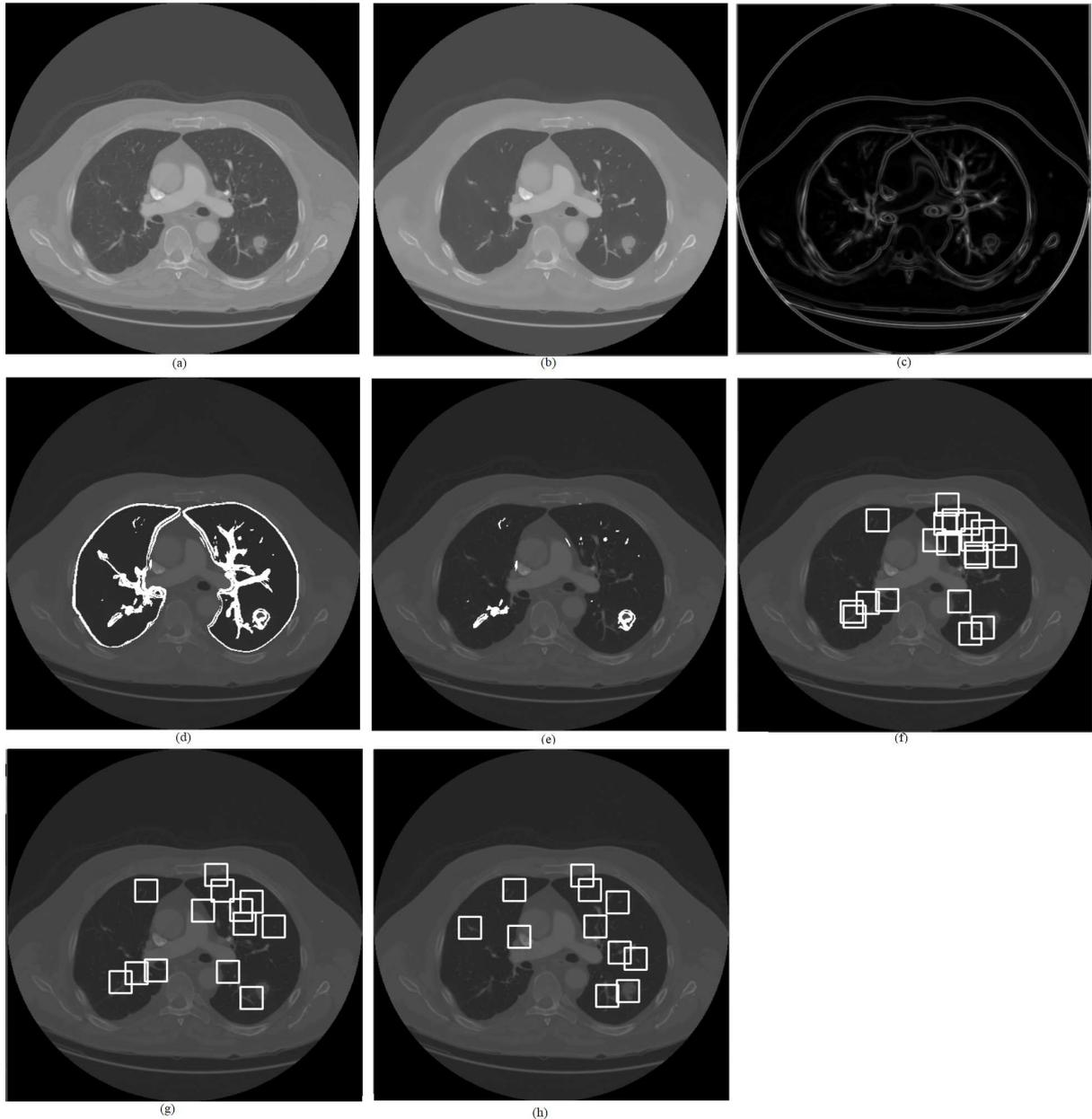


A aplicação deste pré-processamento foi realizada conforme definido na Equação 2.8, em que o parâmetro K da Equação foi definido com valor igual a 45 após inúmeros testes. Após execução da filtragem anisotrópica, uma filtragem gaussiana passa-baixas, com desvio padrão $\sigma = 0.5$ é executada. O resultado da filtragem gaussiana é utilizado como entrada do cálculo da imagem CV , conforme descrição realizada nas Equações 2.2 e 2.4, em que é mostrado na Figura 28(c). Utilizando a informação de segmentação do pulmão para não realizar o processamento de regiões externas ao pulmão, uma limiarização de Otsu é aplicada na resposta do cálculo da imagem CV , conforme mostrado na Figura 28(d). Em seguida, a próxima etapa é a realização de uma análise de componentes conectados $2D$, considerando uma conectividade de 4 *voxels*. Posteriormente, a imagem binária resultante é submetida a uma análise de componentes conectados $3D$ com conectividade de 6 *voxels*. Por fim, calcula-se o centroide de cada região volumétrica, o qual representa a localização central do pré-candidato.

Nessa etapa, define-se o candidato com volume de $32 \times 32 \times 32$ *voxels* e o centroide precisa ser, em situação ideal, posicionado no centro do nódulo. Além disso, é importante eliminar estruturas densas que causam detecção de falsos positivos, por exemplo, vasos de grosso calibre.

Neste contexto, para reduzir a quantidade de candidatos e garantir que a posição do

Figura 28 – Ilustração do processo de seleção de candidatos. a) imagem original; b) imagem com filtragem anisotrópica aplicada; c) imagem CV após filtragem gaussiana; d) limiarização de Otsu aplicada na imagem CV; e) imagem pós análise de componentes conectados; f) secções de volumes $32 \times 32 \times 32$ desenhado em um *slice*, baseado na coordenada $3D$ calculada do candidato; g) aplicação de *Non-Max Supression*; h) aplicação do ajuste local de coordenada.

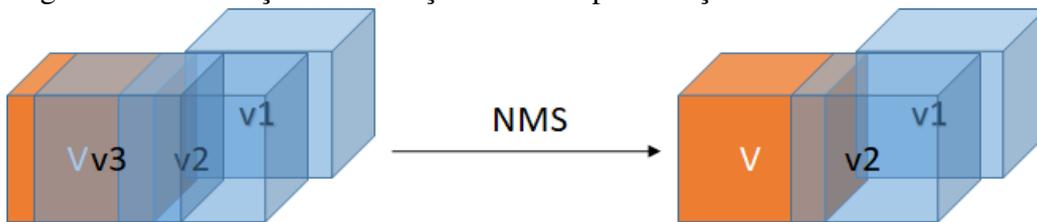


candidato seja adequada, é proposta nesta tese a execução das técnicas *Non-Max Supression* (NMS) seguida por uma ajuste local de coordenadas.

Neste sentido, o principal objetivo da execução específica da NMS é definir a menor quantidade possível de VOIs para representar uma única estrutura. Os pré-candidatos definidos por um centroide de coordenada (x, y, z) , que possuem eixo z no mesmo *slice* são os dados de entrada para execução da NMS. Considerando o volume V , é analisada a intercessão de

voxels existente entre V e outros volumes que compartilham a mesma região. Neste caso, existe uma exclusão de volumes que possuem 100 ou mais *voxels* interseccionados com o volume de referência. Na Figura 29, por exemplo, é ilustrada uma situação hipotética em que o volume V_3 foi excluído pelo algoritmo devido ao fato de atender ao critério de exclusão. A execução da NMS no processo de seleção de candidatos em imagem de TC do tórax pode ser observada na Figura 28.

Figura 29 – Ilustração da execução da NMS pra redução de candidatos.



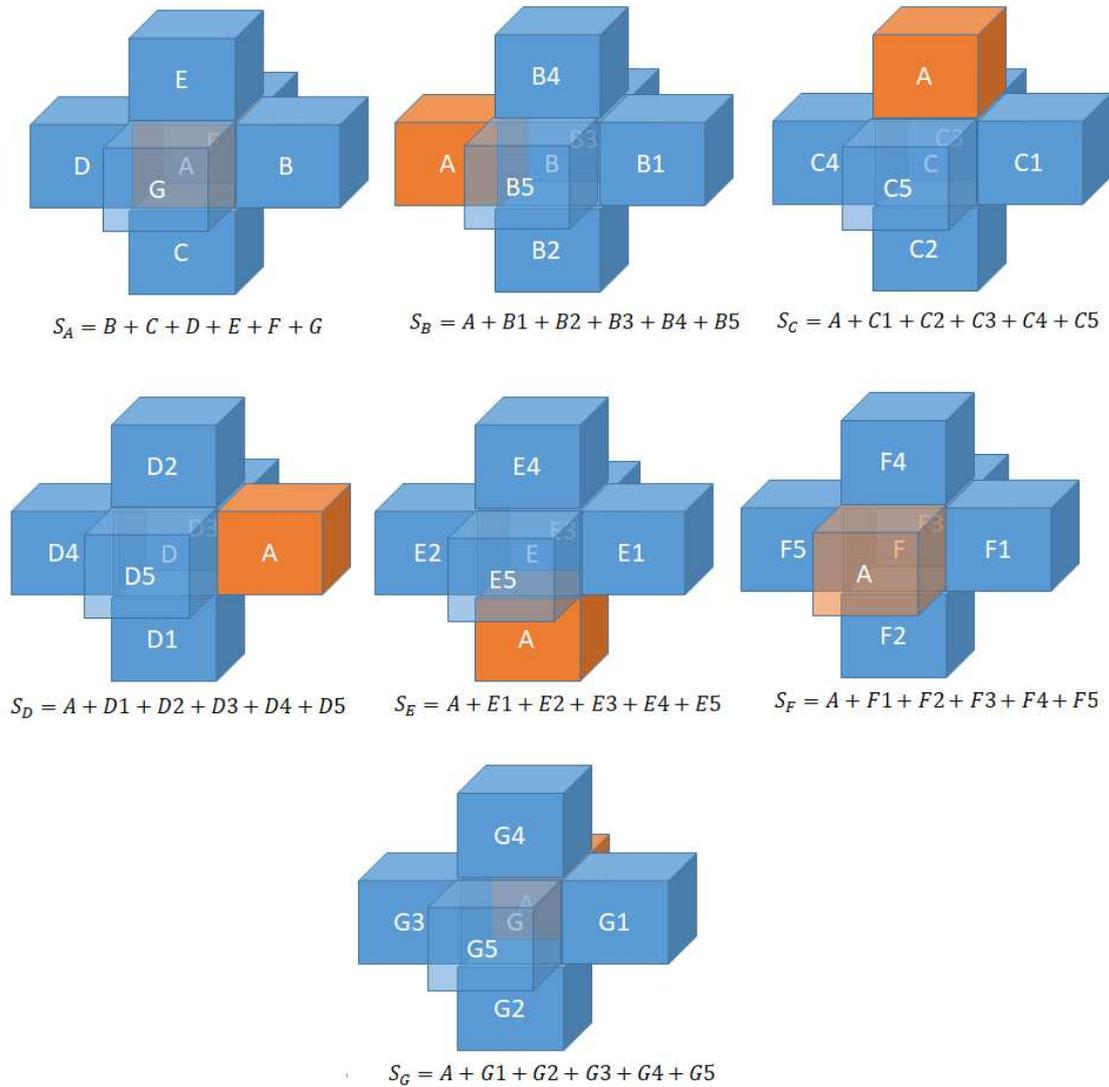
Após execução da NMS, é executada o ajuste local de coordenadas. É descrita nesta tese uma adaptação da estratégia desenvolvida por Murphy *et al.* (2009). Uma análise iterativa com todos os *voxels* pré-candidatos é executada. Tomando como referência a Figura 30, considere o *voxel* A como o representante da coordenada inicial. Neste processo, é realizada a soma das densidades dos *voxels* 6 vizinhos de A . Além disso, também é calculada a soma das densidades dos 6 vizinhos dos vizinhos de A . Deste modo, determina-se o conjunto de somas $S = (S_A, S_B, S_C, S_D, S_E, S_F, S_G)$, na qual a posição final da coordenada do candidato é representada pelo *voxel* com maior valor definido no conjunto S . Na Figura 28(h) é exibido o final do processo de seleção de candidatos.

3.3 Classificação de Candidatos

As coordenadas definidas na etapa de seleção de candidatos são utilizadas para gerar volumes de tamanho $32 \times 32 \times 32$ *voxels*, os quais devem ser classificados por uma CNN em duas classes: nódulo e não nódulo.

Antes de um volume ser classificado pela CNN, a imagem de TC é submetida a uma etapa de pré-processamento, o qual é um ajuste de janela para realçar nódulos e diminuir informações de estruturas que podem causar erros de classificação. Após inúmeros testes, foi utilizado um ajuste de janela com largura de 1.500 e nível de -100 UH. Com estes valores foi possível realçar parte sólida de nódulos sem perca de informações de nódulos não sólidos, que é

Figura 30 – Vizinhança analisada pelo ajuste local de coordenada indicando a soma das densidades dos *voxels* vizinhos.



exemplificado na Figura 31. Por fim, é feita uma normalização da imagem atribuindo valores entre 0 e 1.

A CNN proposta para este processo possui arquitetura descrita na Tabela 2. A estrutura da rede neural foi definida após inúmeros testes empíricos, de configurações distintas de camadas convolucionais e suas parametrizações.

Nesta rede neural, a camada *Conv3D* equivale a execução de uma convolução 3D conforme definição pela Equação 2.11 e a operação *Maxpooling3D* representa uma expansão para terceira dimensão do processo que foi descrito na seção 2.3.3. Já o objetivo de utilizar a camada *Dropout* após aplicação de *maxpooling3D* e *Conv3D* é eliminar um percentual de amostras para treinamento em cada época, diminuindo a probabilidade de haver um *overfitting*.

Um dado volume $32 \times 32 \times 32$, que é entrada do processo, *voxels* é sequencialmente

Figura 31 – Exemplo de aplicação de ajuste de janela; (a) ajuste automático para janela de visualização do parênquima; (b) Execução de ajuste de janela para largura de 1500 e nível -100 UH.

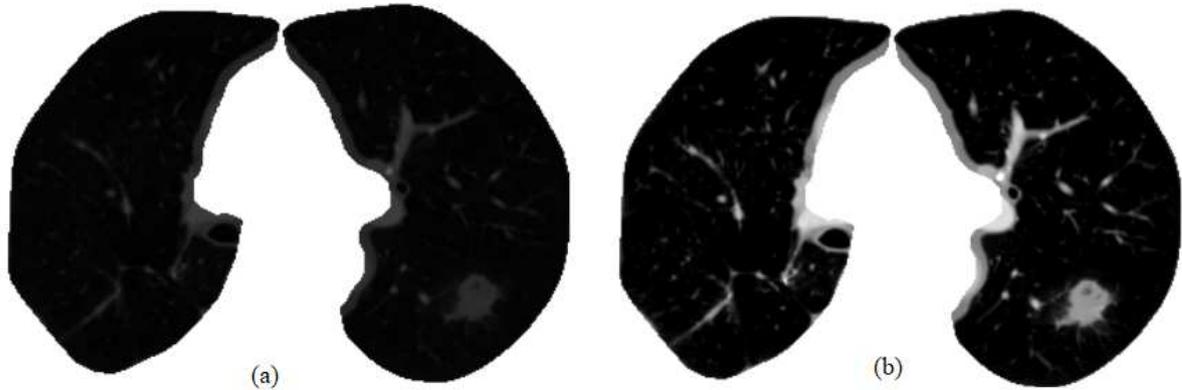


Tabela 2 – Arquitetura de CNN proposta

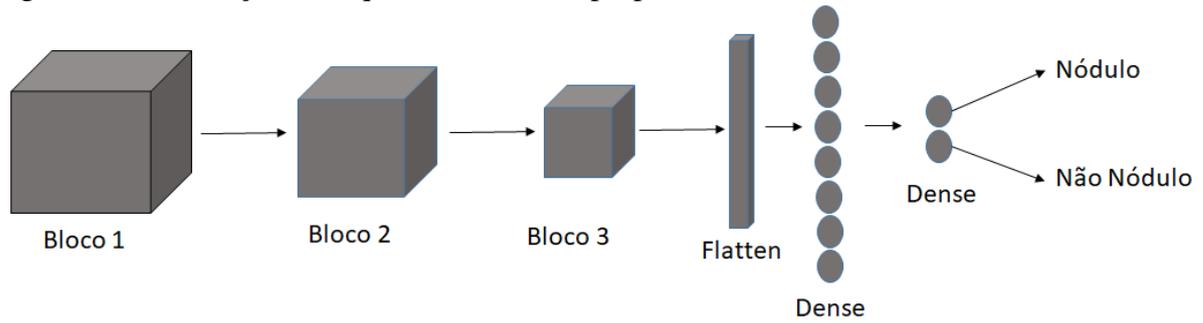
Camada	Número de Filtros	Tamanho do Filtro	Função de Ativação	Taxa de Des-carte	Número de Neurônios
Conv3D	16	$3 \times 3 \times 3$	-	-	-
Conv3D	8	$3 \times 3 \times 3$	Relu	-	-
MaxPooling3D	-	$2 \times 2 \times 2$	-	-	-
Dropout	-	-	-	0.1	-
Conv3D	8	$3 \times 3 \times 3$	Relu	-	-
MaxPooling3D	-	$2 \times 2 \times 2$	-	-	-
Dropout	-	-	-	0.1	-
Conv3D	8	$3 \times 3 \times 3$	Relu	-	-
MaxPooling3D	-	$2 \times 2 \times 2$	-	-	-
Dropout	-	-	-	0.25	-
Flatten	-	-	-	-	-
Dense	-	-	Relu	-	8
Dense	-	-	Softmax	-	2

processado pelas camadas convolucionais. A operação em sequência de *Conv3D*, *Maxpooling* e *Dropout* descrita na tabela 2 forma um bloco de extração de característica. Após execução de 3 blocos, de acordo com a Figura 32, o volume é redimensionado para um vetor unidimensional utilizando a operação *Flatten*, em que na Tabela 2, o final de cada bloco é representado pela camada *Dropout*. Esse vetor é o parâmetro de entrada de uma camada densa com função de ativação *Relu* de 8 neurônios e sua classificação final é definida na última camada densa, com 2 neurônios e função de ativação *softmax*.

3.3.1 Treinamento da CNN

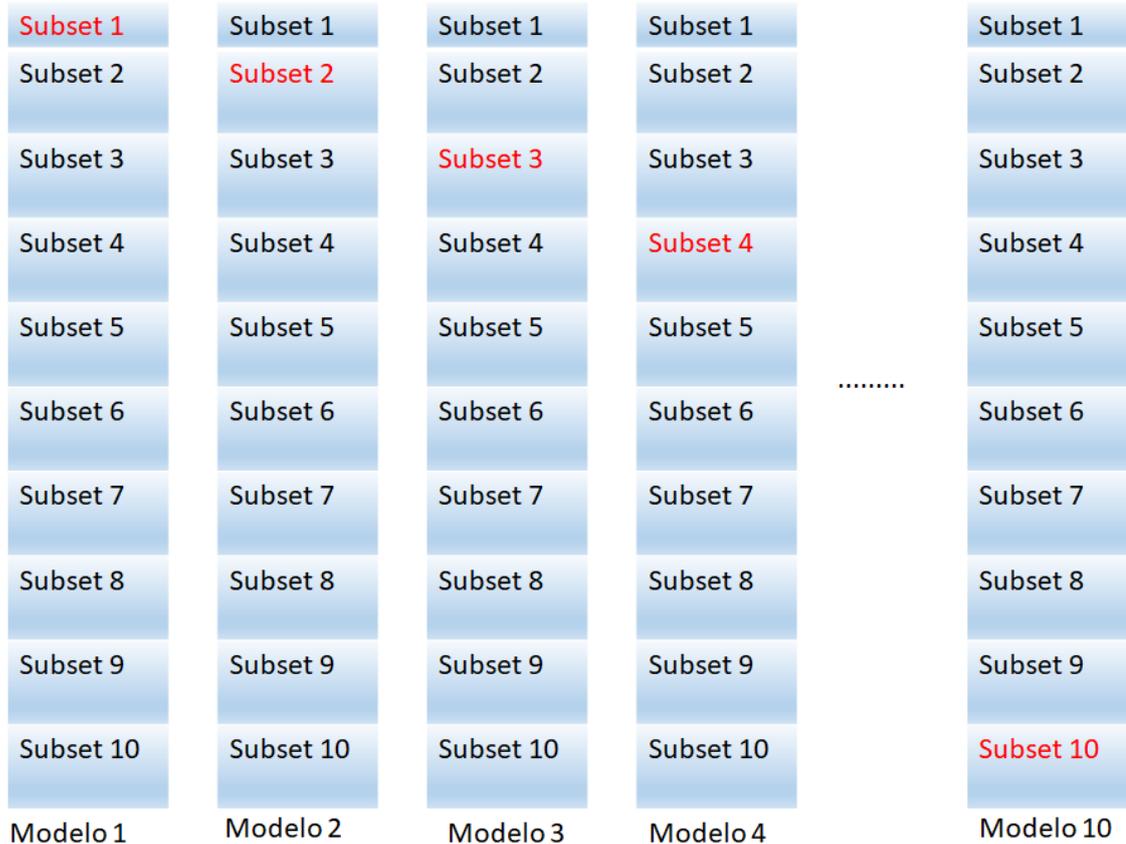
O treinamento da rede neural proposta é realizado utilizando a metodologia de validação cruzada *K – fold*. No caso desta tese, foi definida divisão do banco de exames em 10

Figura 32 – Ilustração da arquitetura da CNN proposta.



subsets. Em cada ciclo de treinamento foram gerados modelos em que 1 *subset* é excluído do processo de treinamento. Na Figura 33 os *subsets* em vermelho são os que são excluídos em cada ciclo de treino. Para gerar um modelo n , o conjunto de imagens é dividido em 80% para treino e 20% para validação. É considerado o método de otimização estocástica *Adam* no processo de treinamento (KINGMA; BA, 2017). São consideradas 100 épocas de treinamento, mas se o cálculo do erro não reduzir pelo menos 0,05 em 25 épocas, o treinamento é interrompido e os pesos do modelo são definidos.

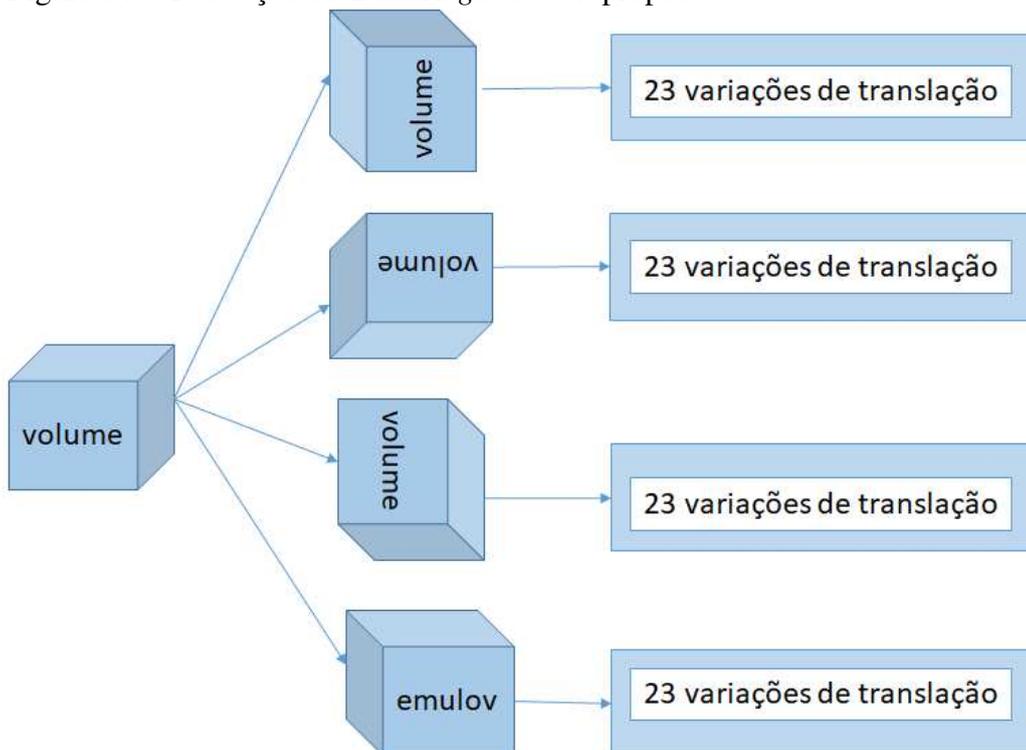
Figura 33 – Ilustração da criação de modelos para validação cruzada.



Os volumes de regiões que possuem nódulos foram definidos por meio de mar-

cação manual realizada por médicos especialistas e também pela execução da etapa seleção de candidatos. Neste caso, as coordenadas que possuem distância euclidiana menor ou igual a 10 *voxels* da marcação realizada pelos médicos especialistas são rotuladas como regiões que possuem nódulo. Nesta situação, não há execução da NMS e do ajuste local de coordenada. Além disso, para aumentar o volume de dados de treinamento, foram executadas as rotações em 90,180 e 270 graus no plano axial, bem com a aplicação de um espelhamento. Neste caso, para cada volume rotacionado e espelhado foi também executada uma translação, realizando a combinação das coordenadas (x,y,z) com $step = 4 \text{ voxels}$, criando mais 23 variações de volumes para cada ponto. Nesse contexto define-se o conjunto de combinações $C = \{(x,y,z \pm step), (x,y \pm step,z), (x \pm step,y,z) \dots (x \pm step,y \pm step,z \pm step)\}$ que está ilustrado na Figura 34.

Figura 34 – Ilustração do Data Augmentation proposto.



Nesse caso, considerando uma situação específica em que há 3 nódulos marcados pelos médicos especialistas, a etapa de seleção de candidatos retorna 5 posições em média para cada nódulo. Ou seja, nesse estágio existem 18 volumes e após aplicação de *Data Augmentation* nestes, define-se 96 novas amostras para cada um dos 18 volumes.

O volume de regiões, que não são nódulos, foram definidas em uma amostragem aleatória de 400 candidatos por exame que estão a uma distância euclidiana mínima de 40 *voxels*

da coordenada definida pela marcação manual dos médicos. Nesse contexto, considerando o *dataset* completo de exames de TC do tórax, foi possível realizar treinamento com 355 mil imagens volumétricas de regiões que não contém nódulos e 350 mil imagens de regiões que possuem nódulos.

3.4 Classificação de Atributos

Similar à estratégia de classificação de candidatos, a classificação de atributos utiliza a rede neural definida na Tabela 2. Todavia, em vez de classificar o volume em não nódulo ou nódulos, a rede deve classificar em possíveis dois atributos para cada bloco pós classificação de candidatos, definidos na Figura 25. Neste contexto, as classes definidas representam a classificação de:

- Diâmetro: nódulo maior que $2cm$ ou menor que $2cm$
- Forma geométrica: nódulo com forma regular ou irregular
- Malignidade: nódulo maligno ou benigno
- Textura: nódulo sólido ou não sólido

O treinamento da CNN, no caso da classificação de atributos foi preparado também para um processo de validação cruzada. Assim, os volumes de treinamento foram definidos com base na marcação dos médicos especialistas e nas coordenadas definidas na etapa de seleção de candidatos que estão há uma distância máxima de 10 *voxels* da marcação do médico. Foram definidos também 10 *subsets* para cada conjunto a ser classificado e foi realizado igualmente o processo descrito na seção 3.3.1 de *Data Augmentation*. É possível observar na Tabela 3 a quantidade de volumes que são utilizados para treinar a rede neural em cada caso. Para realização da validação cruzada, define-se, portanto, 10 modelos de redes neurais para cada categoria de classificação de atributos.

Tabela 3 – Quantidade de volumes para treinamento após aplicação de *Data Augmentation*

Atributos	Quantidade de volumes
Nódulo maior que 2cm	14.400
Nódulo menor que 2cm	106.530
Nódulo irregular	8.010
Nódulo regular	92.400
Nódulo sólido	108.330
Nódulo não sólido	11.250
Nódulo maligno	24.300
Nódulo benigno	27.000

3.5 Avaliação do sistema proposto

Para treinar e avaliar o sistema proposto foram utilizados o banco de Exames LIDC-IDRI e LUNA. Na seção 2.2 foi realizada a análise das marcações realizadas pelos médicos especialistas que fizeram as marcações de nódulos no banco LIDC-IDRI e verificado que as informações são consistentes com os trabalhos feitos pela comunidade científica da medicina. Devido a essa consistência e ampla utilização na literatura, foi escolhido este banco de exames também para essa tarefa de avaliação do presente sistema proposto.

O banco de exames LUNA é um subgrupo de exames contidos no *dataset* LIDC-IDRI. São 888 exames em que são considerados somente exames que possuem *slice thickness* menor que 2,5 mm, nódulos marcados por pelo menos 3 médicos especialistas, diâmetro mínimo do nódulo de 3 mm e exclusão de alguns nódulos considerados duvidosos que se encaixam nessas condições. Por esta razão, a utilização desse banco de exames é referência para competição de algoritmos de detecção de nódulos (*The LUNA16 challenge*) (SETIO *et al.*, 2017). A escolha desse banco de exames para realizar a presente avaliação foi devido a sua também extensa utilização na comunidade científica.

Para analisar o processo de detecção de nódulos, consideram-se os seguintes requisitos em relação ao banco de exames LIDC-IDRI:

- nódulos com diâmetro superior ou igual a 3 mm;
- análise de resultados de concordância de pelo menos 1,2,3 e 4 marcações de médicos especialistas;
- espessura de corte (*slice thickness*) de máximo 2 mm.

Ao realizar essa filtragem de exames é possível observar os cenários de teste na Tabela 4. Estes cenários foram analisados em três etapas: verificação de nódulos inclusos na segmentação do pulmão, nódulos detectados na etapa de seleção de candidatos e nódulos incluídos na etapa de classificação de candidatos.

Tabela 4 – Cenários de testes para avaliação da detecção de nódulos.

<i>Dataset</i>	Condição	Quantidade de Exames	Quantidade de nódulos
LIDC-IDRI	1 anotação	768	2.287
LIDC-IDRI	2 anotações	694	1.603
LIDC-IDRI	3 anotações	607	1.191
LIDC-IDRI	4 anotações	486	779
LIDC-IDRI	3 anotações de malignidade	221	275
LUNA	-	888	1.186

Considerando o padrão de avaliação observado na literatura, para medir quantitativamente o desempenho da detecção de nódulos, empregam-se a medida de sensibilidade conforme Equação 2.14 e as curvas FROC.

Para avaliar a classificação de atributos é considerada também a medida de sensibilidade definida na Equação 2.14, a medida de especificidade definida na Equação 2.16, o valor da acurácia de acordo com a Equação 2.15 e para analisar com mais detalhe a influência de falsos positivos, é também utilizada a precisão definida na Equação 2.17. Já a divisão dos nódulos entre as classes é realizada com a concordância de pelo menos 3 médicos especialistas, em que para cada atributo, com exceção do tamanho, existe uma variação de grau 1 até 5. Nesta tese foram consideradas as condições de avaliação descritas na Tabela 5. Neste caso, o grau 3 dos atributos são desconsiderados. Por fim, as condições dos conjuntos de testes com base em 3 anotações de médicos especialistas são descritas na Tabela 6.

Tabela 5 – Condições para classificação de atributos de nódulos pulmonares propostas.

Atributo	Graus 1 e 2	Graus 4 e 5	Diâmetro
Malignidade	benigno	maligno	-
Textura	não sólido	sólido	-
Forma Geométrica	regular	irregular	-
Tamanho	-	-	maior ou menor que 2 cm

Tabela 6 – Cenários de testes para avaliação da classificação de atributos

<i>Dataset</i>	Condição	Quantidade de nódulos
LIDC-IDRI	Nódulos regulares	1.037
LIDC-IDRI	Nódulos irregulares	91
LIDC-IDRI	Nódulos malignos	275
LIDC-IDRI	Nódulos benignos	304
LIDC-IDRI	Nódulos sólidos	1.220
LIDC-IDRI	Nódulos não sólidos	125
LIDC-IDRI	Maiores que 2cm	275
LIDC-IDRI	Nódulos menores que 2cm	1.196

3.6 Complexidade Computacional

O sistema proposto é desenvolvido com a linguagem de programação python, na plataforma *Pycharm*. Este é uma aplicação funcional que recebe um exame de tomografia computadorizada do tórax em formato DICOM e retorna uma estrutura de dados em forma de lista de *arrays* indicando as coordenadas tridimensionais das localizações dos nódulos e a

classificação de atributos dos nódulos detectados.

O tempo necessário para realizar uma classificação no *dataset* testado é 5 minutos por exame, em média. O processo de treinamento para detecção de nódulos gera um modelo em 24 horas, aproximadamente. O processo de classificação de atributos gera um modelo a cada 8 horas de processamento, em média.

O hardware utilizado para geração de modelos foi um computador com processador Core i7 9700-KF, placa de vídeo GeForce RTX 2060 SUPER e memória RAM DDR4 64 GB. Para para detecção e classificação de nódulos, foi utilizado um notebook ASUS predator com processador intel core i7 7th geração, placa de vídeo GeForce GTX 1060 e memoria RAM DDR4 16 GB.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo são mostrados resultados quantitativos obtidos pelo sistema proposto em cada etapa. Ratifica-se que o objetivo desta avaliação é observar o desempenho do sistema como um todo, considerando perdas pela segmentação e não utilização de padrão ouro pronto. Deste modo, garante-se um processo independente e com capacidade de ser avaliado em diversos bancos de exames.

4.1 Inclusão de nódulos na segmentação do pulmão

Para analisar a inclusão de nódulos na segmentação do pulmão foi verificado se o VOI com dimensão de $32 \times 32 \times 32$ *voxels*, com centroide volumétrico definido no centro da marcação de cada nódulo, está pelo menos 50% contido dentro da imagem binária, resultante da segmentação pulmonar. O banco de exames LUNA possui disponível um conjunto de segmentações do pulmão já realizadas, com intuito de permitir uma maior facilidade no processo de detecção de nódulos pelas equipes no processo competitivo para detecção de nódulos (SETIO *et al.*, 2017).

A proposta desta tese é incorporar um sistema completo de análise de nódulos. Nesse contexto, é necessária implementação de uma segmentação automática do pulmão. Na Tabela 7 é possível observar o desempenho da segmentação de pulmão utilizada no sistema proposto quanto a inclusão de nódulos. Em comparação ao padrão ouro disponível no banco LUNA, por exemplo, a segmentação desenvolvida por Silva Filho (2018) se caracteriza dentro dos padrões observados na literatura, em termos de qualidade da segmentação, de acordo com os resultados informados no trabalho do autor. Todavia, foram também observados casos em que existem falhas de segmentação, que no caso da segmentação padrão ouro contida no LUNA, não há. Estas falhas são representadas por inclusão de regiões externas ao pulmão na segmentação e exclusão de nódulos.

A verificação da inclusão de nódulos neste processo não é uma informação recorrente nos trabalhos que propõem redes neurais convolucionais para detecção de nódulos em imagem de TC do tórax. No trabalho de Zhang *et al.* (2018) é proposta uma segmentação de pulmão, cuja descrição não permite um embasamento teórico que garante a inclusão de todos os nódulos na segmentação. Estima-se que o autor desconsidera os nódulos não inclusos na segmentação para medir a sensibilidade e exibir curvas FROC no processo final de detecção de nódulos. Já

Tabela 7 – Medidas de sensibilidade para inclusão de nódulos na segmentação do pulmão proposta.

<i>Dataset</i>	Condição	Sensibilidade	vp	fn
LIDC-IDRI	mínimo de 1 anotação	0,948	2.170	117
LIDC-IDRI	mínimo de 2 anotações	0,958	1.536	67
LIDC-IDRI	mínimo de 3 anotações	0,959	1.191	48
LIDC-IDRI	mínimo de 4 anotações	0,964	751	28
LUNA	-	0,950	1.125	58
LIDC-IDRI	mínimo de 3 anotações para malignidade	0,97	267	8

em relação aos trabalhos analisados que utilizam o banco de exames LUNA, todos utilizam a segmentação padrão ouro disponibilizada (SETIO *et al.*, 2017).

4.2 Seleção de Candidatos

A etapa de seleção de candidatos já possui a perda de nódulos que não foram inclusos na segmentação do pulmão. A Tabela 8 exibe a sensibilidade e média de candidatos para os cenários de testes definidos. No pior caso, existe uma média de 1.087 candidatos por exame e sensibilidade 0,925. Esta quantidade média de candidatos diminui quando se aumenta a exigência de anotações, pois alguns exames não são mais contabilizados e o volume total de candidatos é reduzido e a sensibilidade aumenta.

Os trabalhos publicados que utilizam o banco de exames LIDC-IDRI possuem dados de sensibilidade para essa etapa. Neste contexto, é possível realizar uma comparação entre os resultados obtidos pelo sistema proposto e os demais trabalhos.

No trabalho de Setio *et al.* (2015) foi analisado somente nódulos com diâmetro maior que 10 mm e mínimo de 3 anotações por médicos especialistas. Neste caso, foi obtido uma média de 145,5 candidatos por exames e sensibilidade 0,966. Essa quantidade reduzida de candidatos sugere que a execução do algoritmo de seleção é parametrizada de modo a desconsiderar pequenas estruturas, o que justifica a exclusão de nódulos menores que 10 mm no processo de definição de resultados quantitativos. Ratifica-se também que, neste trabalho, houve um ajuste manual na segmentação pulmonar para incluir os nódulos inicialmente não inclusos. Nesta tese, os candidatos a nódulos malignos são os que mais se aproximam do conjunto que foi utilizado no sistema proposto por Setio *et al.* (2015).

No trabalho de Novo *et al.* (2015) são utilizados nódulos com 3 mm de diâmetro mínimo e mínimo de 3 anotações por médicos especialistas. O autor informa que o valor da sensibilidade é 0,98 com média de 397 candidatos por exame. Neste caso, são desconsideradas

as perdas de nódulos pela segmentação pulmonar, pois utiliza a mesma segmentação de pulmão que Murphy *et al.* (2009), ou seja, realiza ajuste manual de segmentação para incluir nódulos perdidos quando existe falha.

Tabela 8 – Medidas de sensibilidade para seleção de candidatos no LIDC-IDRI, utilizando o sistema proposto e considerando as perdas da segmentação pulmonar.

Autor	Condição	Sensibilidade	vp	fn	Média de candidatos por exame
Sistema proposto	mínimo de 1 anotação	0,925	2.106	170	1.087
Sistema proposto	mínimo de 2 anotações	0,938	1.500	98	991
Sistema proposto	mínimo de 3 anotações	0,945	1.122	65	877
Sistema proposto	mínimo de 4 anotações	0,956	744	34	696
Sistema proposto	3 anotações para malignidade	0,952	262	13	279
Duggan <i>et al.</i> (2015)	27 exames do Sistema proposto	0,960	16		
Gu <i>et al.</i> (2019)	154 exames do LIDC	0,871	1.054		

Utilizando o banco de exames LUNA foi possível atingir desempenho similar ao que foi obtido no banco de exames LIDC-IDRI para condição de 3 anotações. A diferença que existe entre esses dois cenários de testes é o fato de que no banco de exames LUNA existe ainda uma exclusão de nódulos com 3 anotações inclusive. Existe uma compilação de resultados obtidos no banco de exames LUNA que foi publicado por Setio *et al.* (2017). O melhor resultado para seleção de candidatos na competição foi verificado no trabalho de Tan *et al.* (2011), que obteve uma taxa de sensibilidade de 0,929 com uma média de 333 candidatos por exame. Ratifica-se que foi utilizada a segmentação de pulmão disponibilizada no banco de exames. A Tabela 9 descreve alguns resultados para seleção de candidatos de outros autores no LUNA. Assim, é possível observar que, em termos de sensibilidade da solução proposta nesta tese, os valores estão próximos dos resultados observados na literatura. A partir dos números mostrados na Tabela 8, observa-se uma quantidade média de candidatos maior pelo fato de haver limitações na segmentação pulmonar que causam vazamento. Em alguns casos existem candidatos em regiões de borda pulmonar devido a ausência de maior refino na segmentação do pulmão. Salienta-se que não há intervenção manual para correção de falha em nenhuma etapa do sistema proposto.

Tabela 9 – Medidas de sensibilidade para seleção de candidatos no LUNA.

Autor	Sensibilidade	Média de candidatos por exame
Tan <i>et al.</i> (2011)	0,929	333
Dou <i>et al.</i> (2017)	0,971	219
Pereira <i>et al.</i> (2019)	0,818	703
Chen <i>et al.</i> (2020)	0,904	147
Sistema proposto	0,944	752

4.3 Classificação de Candidatos

Considerando a estratégia de validação cruzada, o sistema proposto foi avaliado seguindo o padrão observado na literatura. Muitos cenários de testes que foram observados em outros trabalhos consideram uma restrição para presença de nódulos maior do que a utilizada nesta tese. Desta forma, os resultados obtidos pelo sistema proposto para sensibilidade na etapa de classificação de candidatos são descritos na Tabela 10. Com base nesses resultados, é possível observar que a sensibilidade do sistema proposto tende a aumentar quando a restrição para existência de nódulos aumenta. Por outro lado, no caso do banco de exames LUNA, pelo fato de haver uma seleção mais refinada de exames e de nódulos, foi possível obter o melhor resultado para os cenários de testes avaliados.

No banco de exames LIDC-IDRI existe uma variabilidade de espessura de corte e presença de outras doenças que tornam mais desafiador o processo de detecção de nódulos. Não foram encontrados na literatura trabalhos que utilizam 100% dos exames contidos no banco LIDC-IDRI para detecção de nódulos. Neste contexto, considera-se mais vantajoso o desenvolvimento de algoritmos especializados em determinadas condições que estão presente neste banco de exames.

Tabela 10 – Medidas de sensibilidade para classificação de candidatos utilizando o LIDC-IDRI, considerando as perdas da segmentação pulmonar e da seleção de candidatos no sistema proposto.

Autor	Condição	Sensibilidade	FP por exame
Sistema proposto	mínimo de 1 anotação	0,747	16
Sistema proposto	mínimo de 2 anotações	0,832	16
Sistema proposto	mínimo de 3 anotações	0,870	16
Sistema proposto	mínimo de 4 anotações	0,898	16
Sistema proposto	3 anotações para malignidade	0,894	16
Bai <i>et al.</i> (2015)	99 exames	0,840	10
Huang <i>et al.</i> (2017)	99 exames	0,900	5
Alilou <i>et al.</i> (2014)	60 exames	0,880	10
Tan <i>et al.</i> (2011)	125 exames	0,875	4
Khehrah <i>et al.</i> (2020)	75 exames	0,930	0,13 por <i>slice</i>

O cenário mais restrito analisado nesta tese é o caso de 3 anotações de malignidade, definida por 221 exemplares do banco de exames LIDC-IDRI. Todavia, nas Tabelas 10 e 11, as quais possuem valores de sensibilidade em outros trabalhos, verificam-se testes realizados com 60, 99, 75 e 125 exames do banco LIDC-IDRI. Essas restrições sugerem que os algoritmos destes autores são especializados nesses casos específicos. O trabalho de Setio *et al.* (2015), por

exemplo, é dedicado a apenas exames com nódulos sólidos somente e com 10 mm de diâmetro mínimo. Por outro lado, no trabalho de Huang *et al.* (2017) é limitado o *slice thickness* do exame em 1,25 mm, o que diminui consideravelmente o espaço amostral de casos para teste.

Tabela 11 – Medidas de sensibilidade para classificação de candidatos de outros autores e do sistema proposto no LUNA.

Autor	Dataset	Sensibilidade	FP por exame
Xu <i>et al.</i> (2020)	-	0,931	8
Setio <i>et al.</i> (2015)	nódulos sólidos e 10 mm de diâmetro mínimo no LUNA	0,950	4
Dou <i>et al.</i> (2017)	-	0,922	8
Sistema proposto	-	0,902	8

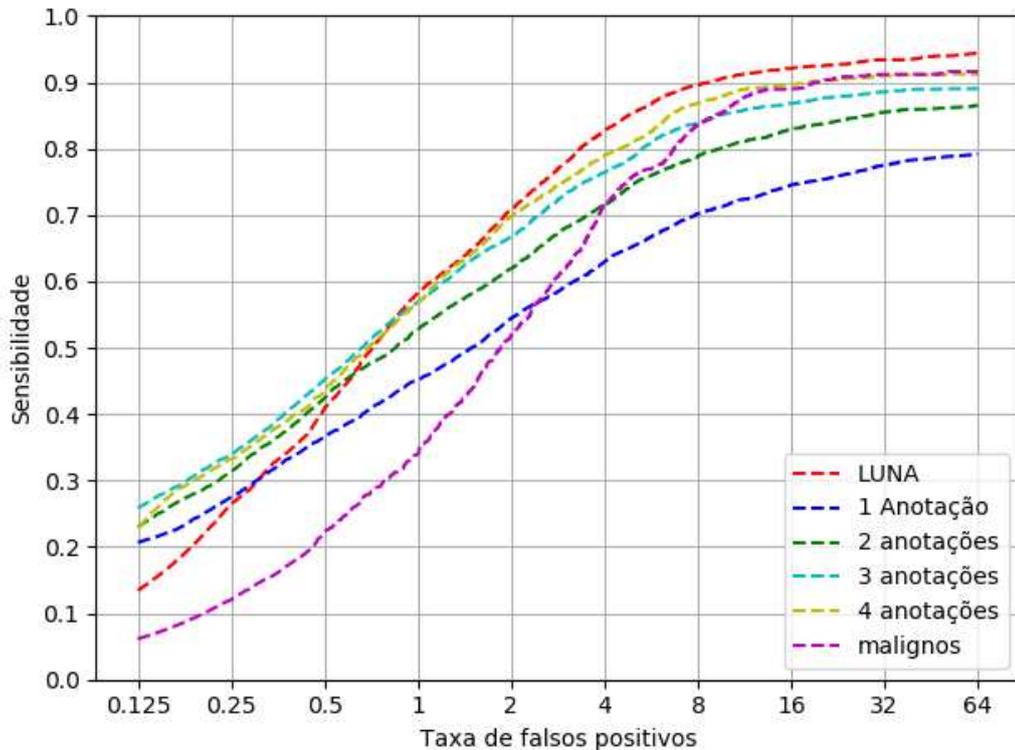
Os outros trabalhos, que utilizam o banco de exames LUNA, consideram os 888 exemplares contidos neste banco. Todavia, Xu *et al.* (2020) utiliza somente os candidatos disponíveis pela plataforma de competição, que possuem sensibilidade 1. Por fim, no trabalho de Dou *et al.* (2017) são utilizados candidatos determinados pelo autor.

Nesta tese, a curva FROC determinada para cada cenário de teste pode ser observada na Figura 35. Em um caso de 16 FP por exame, é possível atingir um valor de sensibilidade 0,923 para o banco de exames LUNA. Porém, o sistema proposto possui limitação quando se exige uma taxa de falsos positivos em até 4 FP por exame. A sensibilidade neste caso é 0,853 para o banco de exames LUNA.

Na Figura 36 é possível observar o comportamento da sensibilidade em função da taxa de falsos positivos em alguns trabalhos. Na curva exibida por Setio *et al.* (2017), mostrada na Figura 36 (d), são analisados 6 algoritmos que competiram no (*The LUNA16 challenge*). Neste caso, são mostrados os resultados da classificação de candidatos que foram determinados por cada equipe. Além disso, existe uma modalidade, a qual vale ratificar, em que os competidores utilizam o conjunto de candidatos determinados pelo próprio banco de exames, chamada de etapa para redução de falsos positivos.

Como este conjunto de candidatos é disponibilizado publicamente, existem vários trabalhos, principalmente a partir do ano de 2018, que desconsideram as etapa de segmentação pulmonar e seleção de candidatos. Estes exibem resultados de redução de falso positivo aplicado no *dataset* LUNA utilizando os candidatos deste banco de exames. O trabalho de Nasrullah *et al.* (2019) é um exemplo. O sistema apresenta uma baixa taxa de FP por exames e uma alta sensibilidade. Todavia, enfatiza-se que o treinamento da rede neural proposta pelo autor foi realizado com os candidatos propostos pelo banco de exames LUNA que possui 100% dos

Figura 35 – Curvas FROC determinadas após etapa de classificação de candidatos pelo sistema proposto.



nódulos neste conjunto.

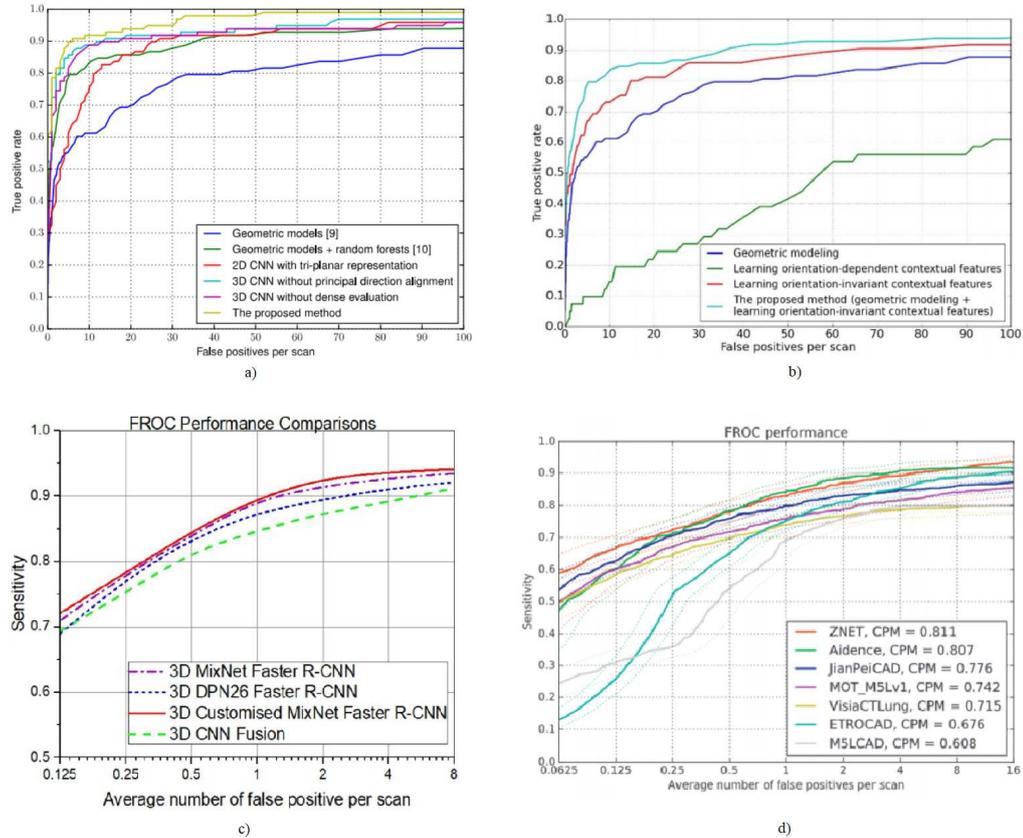
No trabalho de Setio *et al.* (2017) verificam-se casos de algoritmos que possuíram valores de sensibilidade 0,97 e taxa de 1 *FP* por exame quando os candidatos em questão são os definidos pela organização da competição.

A rede neural proposta nesta tese foi também testada com os candidatos determinados no banco de exames LUNA. Foi obtida uma sensibilidade 0,935 para uma quantidade média de 8 falsos positivos por exame. Salienta-se o fato de o treinamento desta rede neural ser realizado com os candidatos determinados pela metodologia proposta desta tese e não com os candidatos disponíveis pelo banco de exames.

4.4 Classificação de Atributos

As métricas obtidas após classificação de atributos podem ser observadas na Tabela 12. A malignidade representa o atributo que foi classificado de forma mais consistente, com valores a partir de 0,90. Por isto, torna-se evidente que a parametrização da rede neural permitiu uma generalização do aprendizado. Além disso, o fato de haver um balanceamento nos dados de treinamento também contribuiu para este melhor desempenho.

Figura 36 – Curvas FROC determinadas após etapa de classificação de candidatos por outros autores: a) curva FROC determinada por Huang *et al.* (2017); b) curva FROC definida por Bai *et al.* (2015); c) curva FROC definida por Nasrullah *et al.* (2019); d) curva FROC exibida por Setio *et al.* (2017)



A classificação de nódulos sólidos e não sólidos gerou erros no processo de verificação de nódulos não sólidos, conforme discutido na seção 2.2, em que é comum encontrar a definição da classificação de nódulos em: sólidos, parcialmente sólidos e não sólidos. Estima-se que os nódulos parcialmente sólidos, que no banco de treinamento foram incorporados à classe não sólido, ao serem submetidos à rede neural foram classificados como pertencentes a outra classe. Ou seja, houve uma tendência da rede neural ao verificar uma maior densidade, classificar como nódulo sólido.

A verificação da forma geométrica, de acordo com os resultados obtidos, sugere que a rede neural tendenciou a classificação para a classe regular. Isto por que houve um desbalanceamento do banco de treinamento e a complexidade desta diferenciação não permitiu um aprendizado adequado.

Como a variabilidade de diâmetros de nódulos é alta, utilizar uma rede neural com 2 neurônios na camada densa final é inadequado. Este tipo de rede, apesar do objetivo de usar a mesma arquitetura para multi classificação, não se aplica ao processo de verificação de dimensão.

Tabela 12 – Valores de sensibilidade , especificidade, acurácia e precisão para classificação de atributos utilizando o sistema proposto.

Condição	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	Precisão
Nódulo Maligno	0,940	0,952	0,931	0,90
Nódulo Benigno	0,925	0,905	0,931	0,952
Nódulo Sólido	1,0	1,0	0,966	0,95
Nódulo não Sólido	0,898	0,952	0,966	1
Nódulo Regular	0,987	0,960	0,919	0,907
Nódulo Irregular	0,748	0,906	0,919	0,960
Nódulo Menor que 2cm	0,572	0,501	0,693	0,973
Nódulo Maior que 2cm	0,964	0,973	0,693	0,501

No trabalho realizado por Zhang *et al.* (2018) é realizado uma estimativa do diâmetro do nódulo detectado. Todavia o autor não apresenta resultados quantitativos dessa estimativa. São exibidos apenas 2 exemplos, o que não garante uma generalização.

Na pesquisa realizada por Moura *et al.* (2019) foi realizada a classificação de malignidade, que obteve taxas de sensibilidade 0,70 e especificidade 0,64. Outro trabalho recente para classificação de malignidade foi realizado por Krishnamurthy *et al.* (2018), com sensibilidade com valor 0,88. Dos trabalhos pesquisados na literatura, os melhores resultados são observados no trabalho de Zhang *et al.* (2020b), que informa acurácia de 0,916. Por outro lado, os resultados do sistema proposto apresenta acurácia superior, com um valor 0,931.

A classificação de textura foi realizada por Mukhopadhyay (2016) e obteve sensibilidade 0,97. No trabalho de Tu *et al.* (2017) é realizada a classificação em 3 classes de textura: sólida, parte sólida e não sólida. Foi obtida sensibilidade 0,97 para classe não sólida, 0,89 para parte sólida e 0,72 para sólida. Estima-se que a presença da classe intermediária parte sólida, por possuir uma definição subjetiva proporciona erros de classificação.

Em relação a classificação da forma geométrica, os trabalhos encontrados são baseados em análises específicas de lobulação e espicularidade de nódulos utilizando técnicas de segmentação de imagens. No trabalho de Dhara *et al.* (2016), por exemplo, existe a determinação de graus de espicularidade, esfericidade e lobulação com base em técnicas de PDI. Entretanto, não há uma classificação e sim a definição de um valor numérico variando entre 0 e 1, indicando o grau de pertinência da forma geométrica para cada classe. Portanto, é possível enfatizar a contribuição da metodologia de classificação de atributos realizada nesta tese. Na literatura pesquisada, não houve identificação de trabalhos que classificam a forma geométrica automática com proposta semelhante a esta tese.

5 CONCLUSÕES, CONTRIBUIÇÕES E TRABALHOS FUTUROS

Nesta tese é apresentado um novo sistema para detecção e classificação de nódulos pulmonares, utilizando uma mesma arquitetura de rede neural convolucional em imagens de exames de TC do tórax. Para realização deste processo são propostas quatro etapas: segmentação pulmonar, seleção de candidatos, classificação de candidatos e classificação de atributos. A etapa de segmentação pulmonar é baseada na proposta realizada por Silva Filho (2018) e a seleção de candidatos é uma contribuição desta tese, baseadas na análise do autovalor da matriz Hessiana e limiarização de Otsu. Além disso, para classificação de candidatos e atributos é desenvolvida uma nova arquitetura de uma rede neural convolucional.

O desenvolvimento deste sistema é baseado em pesquisas realizadas em trabalhos similares na literatura, que abordam análise de nódulos pela perspectiva da medicina e da engenharia biomédica. No contexto da medicina, são analisadas as características de um nódulo que permitam diagnosticar um câncer de pulmão, a partir de informações visuais contidas em exames de TC do tórax. Estas características são importantes, pois estabelecem prioridades, que devem ser garantidas no processo de implementação do sistema. Por outro lado, sob a perspectiva de visão computacional aplicada à engenharia biomédica, são estudadas técnicas de realce e segmentação de nódulos pulmonares. Além disso, são analisadas e comparadas com as melhores metodologias encontradas na literatura pesquisada para a detecção de nódulos por redes neurais convolucionais e outros classificadores.

Para realizar avaliação e treinamento da CNN, que compõe o sistema proposto, são utilizados os bancos de exames LIDC-IDRI e LUNA. Neste caso, é realizado um estudo para verificar se os dados de nódulos contido no banco LIDC-IDRI estão de acordo com as informações de outros trabalhos na comunidade científica. Após esta análise, são gerados resultados para detecção e classificação de nódulos, com informação de valores de sensibilidade e média de falsos positivos por exame.

Visando uma maior generalização, a quantidade de exames analisada nesta tese foi maior do que a observada nos trabalhos estudados e são consideradas também mais condições de variabilidade de anotações, por exemplo, testes com nódulos com três anotações de malignidade. Além disso, foram considerados os exames com 1, 2, 3 e 4 anotações de nódulos por médicos especialistas e *slice thickness* de no máximo 2 mm.

Neste contexto, a estratégia para seleção de candidatos que foi apresentada nesta tese obteve resultados para sensibilidade próximos dos números observados na literatura, todavia

há necessidade de mais estudos para redução da quantidade de candidatos por exame e redução de falsos positivos. No caso dos resultados para classificação de candidatos, são mostradas curvas FROC com valores de sensibilidade e média de falsos positivos semelhantes aos valores observados em outros trabalhos, quando se considera o mesmo conjunto de teste.

A realização da classificação de atributos mostra-se relevante, principalmente para verificação de malignidade de nódulos, cujas taxas de acurácia, em particular, foram superiores aos trabalhos comparados. Já para realização da classificação de textura, forma e tamanho são necessários estudos posteriores para garantir maior generalização no aprendizado da rede neural, além da necessidade de um estudo para tratamento mais adequado dos dados para treinamento.

A partir da implementação do novo sistema proposto nesta tese, produz-se um conjunto de contribuições, as quais destacam-se:

- separação das classes para classificação de nódulos malignos e benigno com base no banco LIDC-IDRI;
- separação das classes para classificação de nódulos regulares e irregulares com base no banco LIDC-IDRI;
- estratégia de *data augmentation* utilizada na classe de volumes que contem nódulos;
- nova arquitetura de rede neural convolucional para classificação de candidatos;
- utilização da mesma arquitetura de rede neural para detecção e classificação de nódulos pulmonares;
- realização da multi classificação de nódulos nas classes discutidas nesta tese;
- constatações das limitações da classificação de atributos utilizada nesta tese; e
- desenvolvimento de um sistema novo que permite sem intervenção manual a detecção e classificação, principalmente da malignidade do nódulo pulmonar.

O novo sistema proposto ainda não se encontram esgotadas as modificações que possam melhorar ainda mais seu desempenho, assim para trabalhos futuros sugerem-se:

- a utilização de transferência de aprendizado para classificação de nódulos;
- desenvolvimento de um sistema para análise de nódulos com mais de uma arquitetura de rede neural;
- contemplar futuramente a segmentação semântica, para obter a extração de atributos mais detalhada de nódulos pulmonares; e
- empregar a segmentação dos pulmões usadas nos bancos de dados LIDC-IDRI

e LUNA para treinar e classificar com a rede neural CNN proposta nesta tese e avaliar seus resultados.

REFERÊNCIAS

Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer. **Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018**. [S.l.]: World Health Organization, 2018.

AHMAD, S.; STRAUSS, T.; KUPIS, S.; KHAN, T. Comparison of statistical inversion with iteratively regularized gauss newton method for image reconstruction in electrical impedance tomography. **Applied Mathematics and Computation**, v. 358, p. 436 – 448, 2019. ISSN 0096-3003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0096300319302711>>.

ALILOU, M.; KOVALEV, V.; SNEZHKO, E.; TAIMOURI, V. A comprehensive framework for automatic detection of pulmonary nodules in lung ct images. **Image Analysis Stereology**, v. 33, n. 1, 2014. Disponível em: <<https://www.ias-iss.org/ojs/IAS/article/view/1081>>.

ARJOVSKY, M.; CHINTALA, S.; BOTTOU, L. **Wasserstein GAN**. 2017.

ARMATO, S. G. I.; MCLENNAN, G.; BIDAUT, L.; MCNITT-GRAY, M. F.; MEYER, C. R.; REEVES, A. P.; ZHAO, B.; ABERLE, D. R.; HENSCHKE, C. I.; HOFFMAN, E. A.; KAZEROONI, E. A.; MACMAHON, H.; BEEK, E. J. R. van; YANKELEVITZ, D.; BIANCARDI, A. M.; BLAND, P. H.; BROWN, M. S.; ENGELMANN, R. M.; LADERACH, G. E.; MAX, D.; PAIS, R. C.; QING, D. P.-Y.; ROBERTS, R. Y.; SMITH, A. R.; STARKEY, A.; BATRA, P.; CALIGIURI, P.; FAROOQI, A.; GLADISH, G. W.; JUDE, C. M.; MUNDEN, R. F.; PETKOVSKA, I.; QUINT, L. E.; SCHWARTZ, L. H.; SUNDARAM, B.; DODD, L. E.; FENIMORE, C.; GUR, D.; PETRICK, N.; FREYMAN, J.; KIRBY, J.; HUGHES, B.; CASTEELE, A. V.; GUPTA, S.; SALLAM, M.; HEATH, M. D.; KUHN, M. H.; DHARAIYA, E.; BURNS, R.; FRYD, D. S.; SALGANICOFF, M.; ANAND, V.; SHRETER, U.; VASTAGH, S.; CROFT, B. Y.; CLARKE, L. P. The lung image database consortium (lidc) and image database resource initiative (idri): A completed reference database of lung nodules on ct scans. **Medical Physics**, v. 38, n. 2, p. 915–931, 2011. Disponível em: <<https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.3528204>>.

Bai, J.; Huang, X.; Liu, S.; Song, Q.; Bhagalia, R. Learning orientation invariant contextual features for nodule detection in lung ct scans. In: **2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)**. [S.l.: s.n.], 2015. p. 1135–1138.

BANKIER, A. A.; MACMAHON, H.; GOO, J. M.; RUBIN, G. D.; SCHAEFER-PROKOP, C. M.; NAIDICH, D. P. Recommendations for measuring pulmonary nodules at ct: A statement from the fleischner society. **Radiology**, v. 285, n. 2, p. 584–600, 2017. PMID: 28650738. Disponível em: <<https://doi.org/10.1148/radiol.2017162894>>.

BROWNLEE, J. **Deep Learning for Computer Vision**. [S.l.]: Machine Learning Mastery, 2019.

BUSHONG, S. **Radiology Science for Technologist: physics, biology and protection**. [S.l.]: Mosby-Year Book, 2005. v. 6.

Cancer Imaging Archive. **LIDC-IDRI: Lung Image Database Consortium**. 2014. Disponível em: <<https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/LIDC-IDRI>>.

CAVALCANTE, T. d. S. **Método de superfícies ativas usando local binary patterns (LBP) aplicado na segmentação de lobos pulmonares em imagens de tomografia**

computadorizada do tórax. Tese (Doutorado em Engenharia de Teleinformática) — Centro de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Teleinformática, Fortaleza, 2016.

CHEN, J.; WANG, W.; JU, B.; JIANG, J.; ZHANG, L.; HE, H.; ZHANG, X.; SHEN, Y. An automatic and efficient pulmonary nodule detection system based on multi-model ensemble. **bioRxiv**, Cold Spring Harbor Laboratory, 2020. Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/early/2020/04/14/2020.04.14.040931>>.

CHOLLET, F. **Deep Learning with Python.** [S.l.]: Mnnng Shelter Island, 2018. ISBN 9781617294433.

DAI, S.; LU, K.; DONG, J.; ZHANG, Y.; CHEN, Y. A novel approach of lung segmentation on chest ct images using graph cuts. **Neurocomputing**, v. 168, p. 799 – 807, 2015. ISSN 0925-2312. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925231215007201>>.

DHARA, A. K.; MUKHOPADHYAY, S.; SAHA, P.; GARG, M.; KHANDELWAL, N. Differential geometry-based techniques for characterization of boundary roughness of pulmonary nodules in ct images. **Int J CARS**, v. 11, 2016.

Dou, Q.; Chen, H.; Yu, L.; Qin, J.; Heng, P. Multilevel contextual 3-d cnns for false positive reduction in pulmonary nodule detection. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 64, n. 7, p. 1558–1567, 2017.

DUAN, H.-H.; SU, G.-Q.; HUANG, Y.-C.; SONG, L.-T.; NIE, S.-D. Segmentation of pulmonary vascular tree by incorporating vessel enhancement filter and variational region-growing. **JOURNAL OF X-RAY SCIENCE AND TECHNOLOGY**, 27, n. 2, p. 343–360, 2019. ISSN 0895-3996.

DUGGAN, N.; BAE, E.; SHEN, S.; HSU, W.; BUI, A.; JONES, E.; GLAVIN, M.; VESE, L. A technique for lung nodule candidate detection in ct using global minimization methods. In: TAI, X.-C.; BAE, E.; CHAN, T. F.; LYSAKER, M. (Ed.). **Energy Minimization Methods in Computer Vision and Pattern Recognition.** Cham: Springer International Publishing, 2015. p. 478–491. ISBN 978-3-319-14612-6.

EPSTEIN, C. **The Mathematics of Medical Imaging.** [S.l.]: University of Pennsylvania, 2001.

ERASMUS, J.; MCADAMS, H.; CONNOLLY, J. Solitary pulmonary nodules: Part ii. evaluation of the indeterminate nodule. **Radiographics**, v. 20, 2000.

FACCHINETTI, F.; PILOTTO, S.; METRO, G.; BALDINI, E.; BERTOLACCINI, L.; CAPPUZZO, F.; DELMONTE, A.; GASPARINI, S.; INNO, A.; MARCHETTI, A.; PASSIGLIA, F.; PUMA, F.; RICARDI, U.; ROSSI, A.; CRINÒ, L.; NOVELLO, S. Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: guidelines of the italian association of medical oncology (aiom). **Tumori Journal**, v. 105, p. 3–14, 2019. PMID: 31264531. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0300891619857418>>.

FÉLIX, J. **Sistema de visão computacional para detecção e quantificação de enfisema pulmonar.** Tese (Mestrado em Engenharia de Teleinformática) — Centro de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Teleinformática, Fortaleza, 2007.

GHORBANI, B.; KRISHNAN, S.; XIAO, Y. An investigation into neural net optimization via hessian eigenvalue density. **CoRR**, abs/1901.10159, 2019.

GODWIN, J. D. The solitary pulmonary nodule. In: _____. **Radiologic Diagnosis of Chest Disease**. New York, NY: Springer US, 1990. p. 450–466. ISBN 978-1-4684-0347-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4684-0347-3_33>.

GONZALEZ, R.; WOODS, R. **Digital Image Processing**. Pearson Education, 2018. ISBN 9780133002324. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=MaYuAAAQBAJ>>.

GONÇALVES, L.; NOVO, J.; CAMPILHO, A. Hessian based approaches for 3d lung nodule segmentation. **Expert Systems with Applications**, v. 61, p. 1 – 15, 2016. ISSN 0957-4174. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957417416302494>>.

GOULD, M.; FLETCHER, J.; IANNETTON, M. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? **ACCP evidence based clinical practice guidelines**, v. 2, 2007.

GU, Y.; LU, X.; ZHANG, M. B.; ZHAO, Y.; ; YU, D.; GAO, L.; GUIMEI; WU, L.; ZHOU, T. Automatic lung nodule detection using multi-scale dot nodule-enhancement filter and weighted support vector machines in chest computed tomography. **PLOS ONE**, v. 14, n. 3, p. 38–42, dez. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6328111/>>.

GUZMÁN-CABRERA, R.; GUZMÁN-SEPÚLVEDA, J. R.; TORRES-CISNEROS, M.; MAY-ARRIOJA, D. A.; RUIZ-PINALES, J.; IBARRA-MANZANO, O. G.; AVIÑA-CERVANTES, G.; PARADA, A. G. Digital image processing technique for breast cancer detection. **International Journal of Thermophysics**, v. 34, n. 8, p. 1519–1531, Sep 2013. ISSN 1572-9567. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10765-012-1328-4>>.

HAJJAJI, M. A.; BOURENNANE, E.-B.; ABDELALI, A. B.; MTIBAA, A. Combining haar wavelet and karhunen loeve transforms for medical images watermarking. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/313078>>.

HART, G. R.; ROFFMAN, D. A.; DECKER, R.; DENG, J. A multi-parameterized artificial neural network for lung cancer risk prediction. **PLoS ONE**, v. 13, n. 10, p. 1 – 13, 2018. ISSN 19326203. Disponível em: <<http://search.ebscohost-com.ez11.periodicos.capes.gov.br/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=132556750&lang=pt-br&site=ehost-live>>.

HU, K.; K, H.; CP, H.; D, M.; T, U.; M., T. Automatic detection and quantification of ground glass opacities on high-resolution ct using multiple neural networks: comparison with a density mask. **Am J Roentgenol**, 2000.

HUANG, X.; SHAN, J.; VAIDYA, V. Lung nodule detection in ct using 3d convolutional neural networks. In: . [S.l.: s.n.], 2017.

Instituto Nacional de Câncer. **Estatísticas de câncer**. 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>.

JAOUEN, V.; BERT, J.; BOUSSION, N.; FAYAD, H.; HATT, M.; VISVIKIS, D. Image Enhancement With PDEs and Nonconservative Advection Flow Fields. **IEEE TRANSACTIONS ON IMAGE PROCESSING**, 28, n. 6, p. 3075–3088, JUN 2019.

JUNG, J.; HONG, H.; GOO, J. M. Ground-glass nodule segmentation in chest ct images using asymmetric multi-phase deformable model and pulmonary vessel removal. **Computers in Biology and Medicine**, 2018.

KHEHRAH, N.; FARID, M. S.; BILAL, S.; KHAN, M. H. Lung nodule detection in ct images using statistical and shape-based features. **Journal of Imaging**, v. 6, n. 2, 2020. ISSN 2313-433X. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2313-433X/6/2/6>>.

KIM, B.-C.; YOON, J. S.; CHOI, J.-S.; SUK, H.-I. Multi-scale gradual integration CNN for false positive reduction in pulmonary nodule detection. **NEURAL NETWORKS**, 115, p. 1–10, JUL 2019.

KIM, J. Y.; KIM, S. H.; KIM, Y. H.; LEE, H. J.; KIM, M. J.; CHOI, M. S. Low-risk prostate cancer: The accuracy of multiparametric mr imaging for detection. **Radiology**, v. 271, n. 2, p. 435–444, 2014. PMID: 24484061. Disponível em: <<https://doi.org/10.1148/radiol.13130801>>.

KINGMA, D. P.; BA, J. **Adam: A Method for Stochastic Optimization**. 2017.

KOENDERINK, J.; DOORN, A. van. Surface shape and curvature scales. **Image and Vision Computing**, 1992.

KOENDERINK, J. J. **Solid Shape**. [S.l.]: MIT Press, 1990. v. 1.

KRISHNAMURTHY, S.; NARASIMHAN, G.; RENGASAMY, U. Early and accurate model of malignant lung nodule detection system with less false positives. **BRAZILIAN ARCHIVES OF BIOLOGY AND TECHNOLOGY**, 2018.

KRISSIAN, K.; MALANDAIN, G.; AYACHE, N.; VAILLANT, R.; TROUSSET, Y. Model based detection of tubular structures in 3d images. **Computer Vision and Image Understanding**, 2000.

KRIZHEVSKY, A.; SUTSKEVER, I.; HINTON, G. E. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. In: PEREIRA, F.; BURGESS, C. J. C.; BOTTOU, L.; WEINBERGER, K. Q. (Ed.). **Advances in Neural Information Processing Systems**. Curran Associates, Inc., 2012. v. 25, p. 1097–1105. Disponível em: <<https://proceedings.neurips.cc/paper/2012/file/c399862d3b9d6b76c8436e924a68c45b-Paper.pdf>>.

KUHNIGK, J.; DICKEN, V.; BORNEMANN, L.; BAKAI, A.; KRASS, S.; PEITGEN, H. O. Morphological segmentation and partial volume analysis for volumetry of solid pulmonary lesions in thoracic ct scans. **IEEE Trans. Med. Imaging**, p. 417–434, 2006.

KUMAR, K. S.; VENKATALAKSHMI, K.; KARTHIKEYAN, K. Lung cancer detection using image segmentation by means of various evolutionary algorithms. **Computational Mathematical Methods in Medicine**, p. 1 – 16, 2019. ISSN 1748670X. Disponível em: <<http://search-ebSCOhost-com.ez11.periodicos.capes.gov.br/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=134223781&lang=pt-br&site=ehost-live>>.

LANG, S. **Cálculo**. [S.l.]: Addison-Wesley, 1975. v. 2.

LASSEN, B. C.; JACOBS, C.; KUHNIGK, J.-M.; GINNEKEN, B. van; RIKXOORT, E. M. van. IOP Publishing, v. 60, n. 3, p. 1307–1323, jan 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1088%2F0031-9155%2F60%2F3%2F1307>>.

LEE, S.; PARK, S. J.; JEON, J. M.; LEE, M.-H.; RYU, D. Y.; LEE, E.; KANG, S.-H.; LEE, Y. Noise removal in medical mammography images using fast non-local means denoising algorithm for early breast cancer detection: a phantom study. **OPTIK**, 180, p. 569–575, 2019.

LIN, B.; SUN, Y.; SANCHEZ, J.; QIAN, X. Efficient vessel feature detection for endoscopic image analysis. **IEEE transactions on bio-medical engineering**, 2014.

MACMAHON, H.; NAIDICH, D. P.; GOO, J. M.; LEE, K. S.; LEUNG, A. N. C.; MAYO, J. R.; MEHTA, A. C.; OHNO, Y.; POWELL, C. A.; PROKOP, M.; RUBIN, G. D.; SCHAEFER-PROKOP, C. M.; TRAVIS, W. D.; SCHIL, P. E. V.; BANKIER, A. A. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on ct images: From the fleischner society 2017. **Radiology**, v. 284, n. 1, p. 228–243, 2017. PMID: 28240562. Disponível em: <<https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>>.

MANAS, D.; MAHANTA, L. Lung segmentation from ct images: Impact of different window settings on the accuracy of segmentation. **Journal of Emerging Technologies and Innovative Research**, 12 2018.

MANCILLA-ESCOBAR, B.; MALACARA-HERNÁNDEZ, Z.; MALACARA-HERNÁNDEZ, D. Keratometer with two circular led arrays: Design, characterization and testing. **Optics Communications**, v. 445, p. 171 – 181, 2019. ISSN 0030-4018. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0030401819303207>>.

MASOUDI, M.; POURREZA, H.-R.; SAADATMAND-TARZJAN, M.; EFTEKHARI, N.; ZARGAR, F. S.; RAD, M. P. A new dataset of computed-tomography angiography images for computer-aided detection of pulmonary embolism. **SCIENTIFIC DATA**, 5, SEP 4 2018.

Ministério da Saúde. **PORTARIA Nº 957**. [S.l.]: Secretaria De Atenção à Saúde, 2014.

MOLTZ, J.; KUHNIGK, J.; BORNEMANN, L.; PEITGEN, H. Segmenation of juxtapleural lung nodules in ct scan based on ellipsoid approximation. **First International Workshop on Pulmonary Image Processing**, 2008.

MOSMANN, M. P.; BORBA, M. A.; MACEDO, F. P. N. de; LIGUORI, A. de A. L.; NETO, A. V.; LIMA, K. C. de. Nódulo pulmonar solitário. parte 1: epidemiologia, avaliação morfológica e probabilidade de câncer. **Radiol Bras**, v. 49, 2016. ISSN 1678-7099.

MOURA, L. V. de; DARTORA, C. M.; SILVA, A. M. Marques da. Lung nodules classification in ct images using texture descriptors. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 13, n. 3, p. 38–42, dez. 2019. Disponível em: <<https://www.rbfm.org.br/rbfm/article/view/549>>.

Mukherjee, J.; Chakrabarti, A.; Shaikh, S. H.; Kar, M. Automatic detection and classification of solitary pulmonary nodules from lung ct images. In: **2014 Fourth International Conference of Emerging Applications of Information Technology**. [S.l.: s.n.], 2014. p. 294–299.

MUKHOPADHYAY, S. A segmentation framework of pulmonary nodules in lung ct images. **J Digit Imaging**, v. 29, 2016.

MURAM, H. W. The solitary pulmonary nodule. **Radiology**, 2006.

MURPHY, K.; GINNEKEN, B. van; SCHILHAM, A.; HOOP, B. de; GIETEMA, H.; B, M. P. A large-scale evaluation of automatic pulmonary nodule detection in chest ct using local image features and k-nearest-neighbour classification. **Medical Image Analysis**, 2009.

NASRULLAH, N.; SANG, J.; ALAM, M.; MATEEN, M.; CAI, B.; HU., H. Automated lung nodule detection and classification using deep learning combined with multiple strategies. **Sensors (Basel)**, 2019.

NOVAES, F.; CATANEO, D.; RUIZ JUNIOR, R.; DEFAVERI, J.; MICHELIN, O.; CATANEO, A. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. **J Bras Pneumol**, v. 34, n. 8, p. 595–600, 2008.

NOVO, J.; GONÇALVES, L.; MENDONÇA, A. M.; CAMPILHO, A. 3d lung nodule candidate detection in multiple scales. In: **2015 14th IAPR International Conference on Machine Vision Applications (MVA)**. [S.l.: s.n.], 2015. p. 61–64.

NOWIK, P.; POLUDNIOWSKI, G.; SVENSSON, A.; BUJILA, R.; MORSBACH, F.; BRISMAR, T. B. The synthetic localizer radiograph – a new ct scan planning method. **Physica Medica**, v. 61, p. 58 – 63, 2019. ISSN 1120-1797. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1120179719300961>>.

ONISHI, Y.; TERAMOTO, A.; TSUJIMOTO, M.; TSUKAMOTO, T.; SAITO, K.; TOYAMA, H.; IMAIZUMI, K.; FUJITA, H. Automated pulmonary nodule classification in computed tomography images using a deep convolutional neural network trained by generative adversarial networks. **BioMed Research International**, 2019.

PATTERSON, A. G. J. **Deep Learning: A Practitioner’s Approach**. [S.l.]: O’Reilly Media, Inc, 2017.

PEREIRA, F.; MENOTTI, D.; OLIVEIRA, L. A 3d lung nodule candidate detection by grouping dcnn 2d candidates. In: . [S.l.: s.n.], 2019. p. 537–544.

PERONA, P.; MALIK, J. Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. **IEEE Trans. Pattern Analysis Mach. Intell**, v. 12, 1990.

REEVES, A.; CHAN, A.; YANKELEVITZ, D.; HENSCHKE, C.; KRESSLER, B.; KOSTIS., W. measuring the change in size of pulmonary nodules. **IEEE Trans Med Imaging**, 2006.

RIBEIRO, A. B. N. **Segmentação de Vasos Sanguíneos em Imagens de TC do Tórax**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Teleinformática) — Centro de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Telinformática, Fortaleza, 2013.

Setio, A. A. A.; Ciompi, F.; Litjens, G.; Gerke, P.; Jacobs, C.; van Riel, S. J.; Wille, M. M. W.; Naqibullah, M.; Sánchez, C. I.; van Ginneken, B. Pulmonary nodule detection in ct images: False positive reduction using multi-view convolutional networks. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 35, n. 5, p. 1160–1169, 2016.

SETIO, A. A. A.; JACOBS, C.; GELDERBLUM, J.; GINNEKEN, B. van. Automatic detection of large pulmonary solid nodules in thoracic ct images. **Medical Physics**, v. 42, n. 10, p. 5642–5653, 2015.

SETIO, A. A. A.; TRAVERSO, A.; BEL, T. de; BERENS, M. S.; BOGAARD, C. v. d.; CERELLO, P.; CHEN, H.; DOU, Q.; FANTACCI, M. E.; GEURTS, B.; AL. et. Validation, comparison, and combination of algorithms for automatic detection of pulmonary nodules in computed tomography images: The luna16 challenge. **Medical Image Analysis**, Elsevier BV, v. 42, p. 1–13, Dec 2017. ISSN 1361-8415. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2017.06.015>>.

SHIN, T.; SMYTH, T. B.; UKIMURA, O.; AHMADI, N.; ABREU, A. L. de C.; OISHI, M.; MIMATA, H.; GILL, I. S. Detection of prostate cancer using magnetic

resonance imaging/ultrasonography image-fusion targeted biopsy in african-american men. **BJU International**, v. 120, n. 2, p. 233–238, 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bju.13786>>.

SIEMENS. **Computer Tomography: Its History and Tecnology**. 2004. Disponível em: <www.SiemensMedical.com>.

SILVA, C.; MARCHIORI, E.; JÚNIOR, A. S. Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da tc de tórax. **J Bras Pneumol**, 2010.

SILVA, D.; BAGLIO, P.; GAZZANA, M. Nódulo pulmonar solitário. **Bras Clin Med**, v. 9, 2009.

Silva Filho, V. E. R. d. **Uma Nova abordagem para a segmentação pulmonar com reinclusão de nódulos**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Teleinformática) — Centro de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Telinformática, Fortaleza, 2018.

SLUIMER, I.; PROKOP, M.; GINNEKEN, B. Toward automated segmentation of the pathological lung in ct. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 24, n. 8, p. 1025–1038, 2005.

Sociedade Fleischner. **White Papers**. 1969. Disponível em: <<https://fleischner.memberclicks.net/>>.

TAHER, F.; WERGIHI, N.; AL-AHMAD, H. Computer aided diagnosis system for early lung cancer detection. **Algorithms**, v. 8, n. 4, p. 1088–1110, 2015. ISSN 1999-4893. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4893/8/4/1088>>.

TAN, M.; DEKLERCK, R.; JANSEN, B.; BISTER, M.; CORNELIS, J. A novel computer-aided lung nodule detection system for ct images. **Med Phys**, v. 38, outubro 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21992380/>>.

TU, X.; XIE, M.; GAO, J.; MA, Z.; CHEN, D.; WANG, Q.; FINLAYSON, S.; OU, Y.; CHENG, J.-Z. Automatic categorization and scoring of solid, part-solid and non-solid pulmonary nodules in ct images with convolutional neural network. **Scientific Reports**, v. 7, 12 2017.

Van Ginneken, B.; Setio, A. A. A.; Jacobs, C.; Ciompi, F. Off-the-shelf convolutional neural network features for pulmonary nodule detection in computed tomography scans. p. 286–289, 2015.

van Rikxoort, E.; de Hoop, B.; VIERGEVER, M. A.; PROKOP, M.; van Ginneken, B. Automatic lung segmentation from thoracic computed tomography scans using a hybrid approach with error detection. **Med. Phys**, p. 2934–2947, 2009.

VETA, M.; HENG, Y. J.; STATHONIKOS, N.; BEJNORDI, B. E.; BECA, F.; WOLLMANN, T.; ROHR, K.; SHAH, M. A.; WANG, D.; ROUSSON, M.; HEDLUND, M.; TELLEZ, D.; CIOMPI, F.; ZERHOUNI, E.; LANYI, D.; VIANA, M.; KOVALEV, V.; LIAUCHUK, V.; PHOULADY, H. A.; QAISER, T.; GRAHAM, S.; RAJPOOT, N.; SJOBLUM, E.; MOLIN, J.; PAENG, K.; HWANG, S.; PARK, S.; JIA, Z.; CHANG, E. I.-C.; XU, Y.; BECK, A. H.; DIEST, P. J. van; PLUIM, J. P. W. Predicting breast tumor proliferation from whole-slide images: The TUPAC16 challenge. **MEDICAL IMAGE ANALYSIS**, 54, p. 111–121, MAY 2019. ISSN 1361-8415.

VOS, P. C.; BARENTSZ, J. O.; KARSSEMEIJER, N.; HUISMAN, H. J. Automatic computer-aided detection of prostate cancer based on multiparametric magnetic resonance image analysis. **Physics in Medicine and Biology**, IOP Publishing, v. 57, n. 6, p. 1527–1542, mar 2012.

WEBSTER, J. G. **Medical Instrumentation, Application and Design**. [S.l.]: John Wiley Sons, Inc, 2010. v. 4.

Wei, Q.; Hu, Y. A hybrid approach to segmentation of diseased lung lobes. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 18, n. 5, p. 1696–1706, 2014.

WIEMKER, R.; DHARAIYA, E. D.; BüLOW, T. Informatics in radiology: Hesse rendering for computer-aided visualization and analysis of anomalies at chest ct and breast mr imaging. **RadioGraphics**, v. 32, n. 1, p. 289–304, 2012.

XIAOFENG, Q.; LEI, Z.; YAO, C.; YONG, P.; YI, C.; LV, Q.; YI, Z. Automated diagnosis of breast ultrasonography images using deep neural networks. **MEDICAL IMAGE ANALYSIS**, ELSEVIER SCIENCE BV, 52, p. 185–198, FEB 2019. ISSN 1361-8415.

XU, Y.; ZHANG, T.; XU, H.; QI, L.; ZHANG, W.; ZHANG, Y.; GAO, D.; YUAN, M.; YU, T. Deep learning in ct images: Automated pulmonary nodule detection for subsequent management using convolutional neural network. **Cancer Manag Res**, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.2147/CMAR.S239927>>.

YANG, J.; FARAJI, M.; BASU, A. Robust segmentation of arterial walls in intravascular ultrasound images using Dual Path U-Net. **ULTRASONICS**, 96, p. 24–33, JUL 2019. ISSN 0041-624X.

YANKELEVITZ, D.; HENSCHKE, C. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? **AJR Am J Roentgenol**, 1997.

YAO, G. Value of window technique in diagnosis of the ground glass opacities in patients with non-small cell pulmonary cancer. **Oncol Lett**, 12 2016.

ZHANG, G.; YANG, Z.; GONG, L.; JIANG, S.; WANG, L.; ZHANG, H. Classification of lung nodules based on ct images using squeeze-and-excitation network and aggregated residual transformations. **Radiol med**, 2020.

ZHANG, G.; YANG, Z.; GONG, L.; JIANG, S.; WANG, L.; ZHANG, H. Classification of lung nodules based on ct images using squeeze-and-excitation network and aggregated residual transformations. *La radiologia medica*, 2020.

ZHANG, J.; XIA, Y.; ZENG, H.; ZHANG, Y. NODULe: Combining constrained multi-scale LoG filters with densely dilated 3D deep convolutional neural network for pulmonary nodule detection. **NEUROCOMPUTING**, 317, p. 159–167, NOV 23 2018. ISSN 0925-2312.

ZHANG, L. J.; LUO, S.; YEH, B. M.; ZHOU, C. S.; TANG, C. X.; ZHAO, Y.; LI, L.; ZHENG, L.; HUANG, W.; LU, G. M. Diagnostic accuracy of three-dimensional contrast-enhanced mr angiography at 3-t for acute pulmonary embolism detection: Comparison with multidetector ct angiography. **International Journal of Cardiology**, v. 168, n. 5, p. 4775 – 4783, 2013. ISSN 0167-5273. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527313014538>>.

ZHOU, T.; LU, H.; ZHANG, J.; SHI, H. Pulmonary nodule detection model based on svm and ct image feature-level fusion with rough sets. **BioMed Research International**, v. 2016, n. 5, 2016.

ZOU, Y.; GU, J.; FU, H. Medical entity and attributes extraction system based on relation annotation. **Wuhan University Journal of Natural Sciences**, v. 21, n. 2, p. 145–150, Apr 2016. ISSN 1993-4998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11859-016-1151-z>>.

ÖZKAN, H.; OSMAN, O.; ŞAHİN, S.; BOZ, A. F. A novel method for pulmonary embolism detection in cta images. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 113, n. 3, p. 757 – 766, 2014. ISSN 0169-2607. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260713004045>>.