



**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**

**IGOR RAFAEL SILVA VALENTE**

**MÉTODO AUTOMÁTICO DE DETECÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES EM  
IMAGENS DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX USANDO  
REDES NEURAS CONVOLUCIONAIS**

**FORTALEZA**

**2019**

IGOR RAFAEL SILVA VALENTE

MÉTODO AUTOMÁTICO DE DETECÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES EM IMAGENS  
DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX USANDO REDES NEURAIAS  
CONVOLUCIONAIS

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

Coorientador: Prof. Dr. José Marques Soares

FORTALEZA

2019

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

---

V249m Valente, Igor Rafael Silva.

Método Automático de Detecção de Nódulos Pulmonares em Imagens de Tomografia Computadorizada do Tórax Usando Redes Neurais Convolucionais / Igor Rafael Silva Valente. – 2019.  
142 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Teleinformática, Fortaleza, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Paulo César Cortez.

Coorientação: Prof. Dr. José Marques Soares.

1. Detecção de nódulos pulmonares. 2. Câncer de pulmão. 3. Tomografia computadorizada. 4. Redes neurais convolucionais. 5. LIDC-IDRI e LUNA16. I. Título.

CDD 621.38

---

IGOR RAFAEL SILVA VALENTE

MÉTODO AUTOMÁTICO DE DETECÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES EM IMAGENS  
DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX USANDO REDES NEURAIAS  
CONVOLUCIONAIS

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

Aprovada em: 29 de Abril de 2019

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Paulo César Cortez (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. José Marques Soares (Coorientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Marcelo Alcântara Holanda  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Pedro Pedrosa Rebouças Filho  
Instituto Federa do Ceará (IFCE)

---

Prof. Dr. Tarique da Silveira Cavalcante  
Instituto Federal do Ceará (IFCE)

---

Prof. Dr. Eduardo Tavares Costa  
Universidade Estadual de Campinas  
(UNICAMP)

---

Prof. Dr. Francisco Marcos de Assis  
Universidade Federal de Campina Grande  
(UFCG)

A todas as crianças, mulheres e homens que após o duro e avassalador diagnóstico de câncer, tomaram a decisão de não desistir e lutam bravamente pela vida.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me conceder o direito à vida e ter se mostrado presente em tantos momentos importantes, que desafiam de maneira surpreendente a lógica e a razão.

À minha esposa, Natália, e meu filho, João Rafael, pela escolha de formar uma família e por me acompanharem nos momentos mais felizes e nos grandes desafios que a vida tem nos colocado.

Aos meus pais, Oliveira e Fátima, por serem exemplo de amor e responsabilidade na criação dos filhos, de honestidade e retidão.

À minha irmã, Cristiane, e meu cunhado, Marcelo, pela cumplicidade e convivência.

Aos demais familiares, que diretamente ou indiretamente contribuíram para a conclusão desta etapa importante da minha formação acadêmica.

Ao Prof. Dr. Paulo César Cortez, que me acolheu e orientou esta pesquisa, durante a qual criei um grande respeito, contribuindo ainda na formação moral e de cidadão.

Ao Prof. Dr. José Marques Soares, que coorientou este trabalho e também se tornou um amigo que espero levar para toda a vida.

Ao Instituto Federal do Ceará (IFCE), por conceder o afastamento das atividades docentes durante o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Laboratório de Engenharia de Sistemas de Computação (LESC) por fornecer a infraestrutura necessária para a realização deste trabalho.

A todos os colegas e funcionários do LESC, que propiciaram um ambiente rico de interação e colaboração.

## RESUMO

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo. Entre todos os tipos, o câncer de pulmão permanece como o mais frequente e a principal causa de morte por câncer, cuja maior dificuldade para o tratamento está relacionada ao estágio do diagnóstico. Em muitos casos a doença é identificada em estágio avançado, quando os tratamentos atuais não são efetivos. Apesar das iniciativas para promover o diagnóstico precoce, os médicos nem sempre fazem o melhor uso das informações obtidas a partir de dispositivos de imagens médicas. Limitações do sistema visual humano, treinamento e experiência insuficientes, fatores como fadiga e distração podem contribuir para o uso ineficiente da informação disponível. Neste contexto, técnicas automáticas de análise e processamento de imagens médicas podem ser aplicadas como uma ferramenta de auxílio ao diagnóstico. A presente tese tem como objetivo propor um método automático de detecção de nódulos pulmonares em imagens de tomografia computadorizada do tórax usando redes neurais convolucionais. Inicialmente são utilizadas as técnicas de limiarização ótima, análise de componentes conectados e operações de morfologia matemática com o objetivo de isolar os pulmões do restante da imagem. Em seguida, os pulmões são analisados com o objetivo de identificar as regiões internas de maior densidade. Amostras de nódulos pulmonares e regiões saudáveis são extraídas dos planos axial, sagital e coronal do exame e são concatenadas para formar uma imagem ortogonal, utilizada no treinamento da rede neural convolucional. Posteriormente, um conjunto de quarenta características extraídas dos nódulos candidatos é utilizado para reduzir a quantidade de falsos positivos em um classificador de padrões SVM. As principais contribuições desta tese são a proposta de um sistema de validação composto por quatro conjuntos de padrões ouro gerados a partir da base de imagens LIDC-IDRI, a criação de um método automático de redução da área de interesse a partir da segmentação dos pulmões, a proposta de uma topologia de redes neurais convolucionais para treinamento e detecção de nódulos pulmonares, a proposta de um conjunto de características extraídas de nódulos candidatos para redução de falsos positivos e, por fim, a detecção e segmentação de nódulos pulmonares. A performance do método é avaliada utilizando a técnica de validação cruzada *10-fold* nas bases de imagens LUNA16 e LIDC-IDRI, obtendo sensibilidade de 84,56% e 74,04–81,54%, respectivamente. Os resultados permitem concluir que as redes neurais convolucionais são efetivas na detecção de nódulos pulmonares.

**Palavras-chave:** Detecção de nódulos pulmonares; câncer de pulmão; tomografia computadorizada; redes neurais convolucionais; SVM; LUNA16; LIDC-IDRI.

## ABSTRACT

Cancer is the second leading cause of death in the world. Among all types, lung cancer remains the most frequent and the leading cause of death due to cancer, whose greater difficulty in treatment is related to the stage of diagnosis. In many cases the disease is identified at an advanced stage, when current treatments are not effective. Despite initiatives to promote early diagnosis, physicians do not always make the best use of information obtained from medical imaging devices. Limitations of the human visual system, insufficient training and experience, factors such as fatigue and distraction may contribute to the inefficient use of available information. In this scenario, automatic techniques for the analysis and processing of medical images can be applied as a diagnostic tool. The main goal of this thesis is to propose an automatic method to detect pulmonary nodules from thorax computed tomography images using convolutional neural networks. Initially optimal thresholding, connected component analysis and mathematical morphology operations are used to isolate the lungs from the whole image. The lungs are then analyzed in order to identify the higher density internal regions. Samples of pulmonary nodules and healthy regions are extracted from axial, sagittal and coronal examination planes and concatenated to compose an orthogonal image used for training of a convolutional neural network. Subsequently, a set of forty features extracted from nodules candidates is used to false positive reduction in an SVM pattern classifier. The main contributions of this thesis are the proposal of a validation system composed of four sets of gold standards created from the LIDC-IDRI database, the creation of an automatic method for reducing the area of interest from the lungs segmentation, the proposal of a convolutional neural network topology for training and detection of pulmonary nodules, the proposal of a set of characteristics extracted from nodules candidates in order to reduce false positives and, finally, the pulmonary nodule detection and segmentation. The method performance is evaluated using the 10-fold cross-validation technique at LUNA16 and LIDC-IDRI databases, obtaining sensitivity of 84.56% and 74.04–81.54%, respectively. The results allows to conclude that convolutional neural networks are effective in the detection of pulmonary nodules.

**Keywords:** Pulmonary nodule detection; lung cancer; computed tomography; convolutional neural networks; SVM; LUNA16; LIDC-IDRI.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – resultado da análise de um sistema CADe: (a) imagem de TC original, (b) resultado da detecção de nódulos (na cor preta) e (c) união do resultado da detecção de nódulos com a imagem de TC original (borda na cor vermelha)	21
Figura 2 – arranjo esquemático de uma projeção de raios X	31
Figura 3 – radiografia de tórax	31
Figura 4 – princípio de medição das projeções de raios X em uma TC	33
Figura 5 – arranjos de diferentes sistemas de medição das TCs: (a) terceira geração, (b) quarta e quinta geração e (c) helicoidal	35
Figura 6 – representação de um <i>voxel</i> no lado esquerdo e um pixel no lado direito	36
Figura 7 – imagens de TC do tórax: (a) planos anatômicos em relação ao corpo humano, (b) plano axial, (c) plano sagital e (d) plano coronal	36
Figura 8 – escala em unidades Hounsfield de algumas estruturas do corpo humano	37
Figura 9 – arquitetura de camadas de uma CNN	40
Figura 10 – exemplo de aplicação da convolução na imagem: à esquerda, uma imagem hipotética representada por um único canal com dimensões 5x5 que recebe a aplicação de um filtro 3x3; à direita, uma matriz ilustrando o somatório que fornece o resultado da convolução	41
Figura 11 – camada de convolução	42
Figura 12 – campo receptivo local	43
Figura 13 – camada de subamostragem utilizando a função máximo (ou <i>max-pooling</i> )	45
Figura 14 – fluxograma da validação cruzada 3-fold ( $k = 3$ )	48
Figura 15 – tipos de nódulos pulmonares em imagens de TC do pulmão: (a) um nódulo não sólido (cor vermelha), (b) um nódulo parcialmente sólido (cor verde) e (c) um nódulo sólido (cor amarela)	49
Figura 16 – fluxograma geral do método proposto	50
Figura 17 – exemplo de um nódulo da base de imagens LIDC-IDRI e os diferentes <i>voxels</i> marcados por cada um dos quatro médicos radiologistas	54
Figura 18 – fluxograma do módulo de pré-processamento	57
Figura 19 – limiarização do volume dos pulmões: (a–c) imagens originais de TC do topo, meio e rodapé do volume do pulmão; (d–f) histogramas de (a–c); e (g–i) imagens limiarizadas de (a–c)	59

Figura 20 – limiarização ótima: (a) imagem da TC original e (b) resultado do cálculo do limiar ótimo com posterior limiarização global . . . . .	60
Figura 21 – vizinhança-18: o ponto na cor preta é o ponto central e os dezoito pontos na cor branca são seus vizinhos . . . . .	61
Figura 22 – análise de componentes conectados 3D: (a) imagem prévia obtida com a limiarização ótima e (b) resultado da seleção do volume dos pulmões utilizando análise de componentes conectados 3D . . . . .	62
Figura 23 – preenchimento de buracos: (a) recorte de uma máscara de segmentação do pulmão com buracos (marcados com círculos na cor vermelha) em seu interior e (b) resultado da eliminação dos buracos com a persistência de erro na limiarização por conta de um nódulo conectado à borda do pulmão (marcado como círculo na cor vermelha) . . . . .	62
Figura 24 – erro na reinclusão de nódulos utilizando processamento morfológico: (a) máscara de segmentação inicial dos pulmões e (b) máscara de segmentação após reinclusão de nódulos da borda do pulmão sem prévia separação dos pulmões, com inclusão indevida da área do mediastino . . . . .	63
Figura 25 – separação dos pulmões: (a) linha divisória das áreas esquerda e direita (cor vermelha) com os respectivos centroides das regiões conectadas 2D (cor azul), (b) pulmão esquerdo e (c) pulmão direito . . . . .	64
Figura 26 – reinclusão de nódulos: (a) máscara de segmentação inicial, (b) máscara de segmentação após operação morfológica de fechamento 3D com elemento estruturante esférico, (c) diferença entre (b) e (a), (d–g) imagens segmentadas do pulmão referentes às máscaras (a–c) . . . . .	66
Figura 27 – redução da área de interesse: (a) máscara de segmentação inicial, (b) pulmões segmentados com a máscara (a), (c) resultado da limiarização interna utilizando o método proposto por Otsu, (d) imagem após operação morfológica de abertura com indicação (círculo na cor vermelha) de componente conectado 2D utilizado na próxima etapa, (e) exemplo de nova limiarização realizada em um dos componentes conectados e (f) máscara de segmentação final após redução da área de interesse . . . . .	67
Figura 28 – topologia da CNN proposta . . . . .	71

Figura 29 – recortes de padrão ouro com a identificação de três centroides (marcados em amarelo) e os limites das janelas que definem as amostras de nódulos no plano axial (marcados em vermelho) . . . . .	73
Figura 30 – imagem ortogonal de nódulo criada a partir da união das janelas extraídas dos planos axial, sagital e coronal, respectivamente . . . . .	74
Figura 31 – remoção dos nódulos da área de interesse de análise: (a) área de interesse de análise original, (b) padrão ouro dilatado e (c) área de interesse de análise após remoção do padrão ouro dilatado . . . . .	74
Figura 32 – imagem ortogonal de região sadia criada a partir da união das janelas extraídas dos planos axial, sagital e coronal, respectivamente . . . . .	75
Figura 33 – geração de nódulos candidatos: (a) imagem do exame original, (b) área de interesse de análise utilizada para gerar os nódulos candidatos e (c) resultado da classificação pela CNN (nódulos candidatos) . . . . .	76
Figura 34 – geração de nódulos candidatos: (a-c) imagens do exame original, (d-f) áreas de interesse de análise utilizadas para gerar os nódulos candidatos e (g-i) resultado da classificação pela CNN (nódulos candidatos) . . . . .	78
Figura 35 – obtenção de nódulos detectados: (a-c) imagens do exame original, (d-f) nódulos candidatos detectados pela CNN e (g-i) resultado da redução de falsos positivos (nódulos detectados) . . . . .	83
Figura 36 – exemplo de uma imagem da base de dados LIDC-IDRI: (a) imagem original e (b) união das anotações dos contornos de nódulos com diâmetro $\geq 3$ mm . . . . .	87
Figura 37 – aparência de um nódulo da base LIDC-IDRI em cada um dos padrões ouro gerados: (a) interseção 4, (b) interseção 3, (c) interseção 2 e (d) união . . . . .	91
Figura 38 – aparência de nódulo no padrão ouro gerado para a base LUNA16 em três fatias ou <i>slices</i> do exame . . . . .	92
Figura 39 – exemplo de formação da imagem de padrão ouro: (a) imagem de nódulo anotada por três radiologistas, (b) o padrão ouro Interseção 2 e (c) o padrão ouro Interseção 3 . . . . .	93
Figura 40 – imagens de pulmões segmentados com a preservação dos nódulos (marcados na cor vermelha) . . . . .	95

Figura 41 – nódulos perdidos na etapa de segmentação dos pulmões: (a) imagem original com nódulos (marcados na cor vermelha), (b) máscara de segmentação e (c) pulmões segmentados com perda dos nódulos . . . . .	95
Figura 42 – imagens da redução da área de interesse (marcados na cor preta) com a preservação dos nódulos (marcados na cor verde) . . . . .	97
Figura 43 – nódulo perdido na etapa de redução da área de interesse: (a) imagem original com nódulo e (b) resultado da redução da área de interesse (cor preta, com nódulo perdido na cor vermelha) . . . . .	97
Figura 44 – processo de detecção de nódulos candidatos . . . . .	100
Figura 45 – análise de nódulos candidatos: (a–c) imagens originais e (d–f) respectivos nódulos candidatos classificados como nódulos verdadeiros (cor verde) e falsos positivos (cor vermelha) . . . . .	101
Figura 46 – redução de falsos positivos: (a–c) nódulos candidatos classificados como verdadeiros (cor verde) e falsos positivos (cor vermelha) e (d–f) nódulos detectados (cor verde) após redução de falsos positivos (cor vermelha) . . .	104
Figura 47 – nódulos detectados, falsos positivos e nódulos perdidos: (a–c) imagens originais e (d–f) <i>voxels</i> de nódulos detectados (cor verde), falsos positivos (cor azul) e nódulos perdidos (cor vermelha) . . . . .	105
Figura 48 – representação de um <i>perceptron</i> . . . . .	121
Figura 49 – <i>perceptron</i> multicamadas . . . . .	122

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – nomes propostos para os padrões ouro da base LIDC-IDRI e suas respectivas descrições . . . . .	55
Tabela 2 – parâmetros utilizados em cada camada da CNN proposta . . . . .	71
Tabela 3 – proposta de vetor de características para redução de falsos positivos . . . . .	81
Tabela 4 – total de exames por espessuras de fatias (ou <i>slice thickness</i> ) da base LIDC-IDRI	87
Tabela 5 – medidas de avaliação de performance de sistemas CADe . . . . .	88
Tabela 6 – cenários utilizados na avaliação do método proposto nesta tese. . . . .	89
Tabela 7 – total de nódulos de acordo com a base de imagens e padrão ouro utilizados .	92
Tabela 8 – total de <i>voxels</i> de nódulos de acordo com a base de imagens e padrão ouro utilizados . . . . .	93
Tabela 9 – nódulos preservados e perdidos após segmentação dos pulmões . . . . .	94
Tabela 10 – redução de <i>voxels</i> obtida após execução da etapa de redução da área de interesse	96
Tabela 11 – nódulos preservados e perdidos após redução da área de interesse . . . . .	96
Tabela 12 – taxas médias de acerto e desvios padrões dos conjuntos de treinamento e teste obtidas com a CNN . . . . .	98
Tabela 13 – nódulos candidatos: sensibilidade e média de FP por exame para os conjuntos de teste . . . . .	100
Tabela 14 – taxas médias de acerto obtidas após a classificação dos nódulos candidatos com SVM . . . . .	102
Tabela 15 – redução de falsos positivos após extração de características de nódulos candidatos e classificação com SVM . . . . .	103
Tabela 16 – nódulos detectados: sensibilidade e média de FP por exame . . . . .	105
Tabela 17 – comparativo dos resultados obtidos com o método proposto nesta tese e as técnicas descritas no estado da arte . . . . .	107
Tabela 18 – taxas de acerto dos conjuntos de treinamento e teste obtidas com as CNNs para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 4 . . . . .	137
Tabela 19 – taxas de acerto dos conjuntos de treinamento e teste obtidas com as CNNs para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 3 . . . . .	137
Tabela 20 – taxas de acerto dos conjuntos de treinamento e teste obtidas com as CNNs para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 2 . . . . .	138

Tabela 21 – taxas de acerto dos conjuntos de treinamento e teste obtidas com as CNNs para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro União . . . . .	138
Tabela 22 – taxas de acerto dos conjuntos de treinamento e teste obtidas com as CNNs para a base LUNA16 . . . . .	138
Tabela 23 – nódulos candidatos: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 4 . . . . .	139
Tabela 24 – nódulos candidatos: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 3 . . . . .	139
Tabela 25 – nódulos candidatos: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 2 . . . . .	140
Tabela 26 – nódulos candidatos: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro União . . . . .	140
Tabela 27 – nódulos candidatos: sensibilidade e média de FP por exame para as bases LIDC-IDRI e LUNA16 . . . . .	140
Tabela 28 – nódulos detectados: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 4 . . . . .	141
Tabela 29 – nódulos detectados: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 3 . . . . .	141
Tabela 30 – nódulos detectados: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 2 . . . . .	142
Tabela 31 – nódulos detectados: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro União . . . . .	142
Tabela 32 – nódulos detectados: sensibilidade e média de FP por exame para as bases LIDC-IDRI e LUNA16 . . . . .	142

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANODE09	<i>Automatic Nodule Detection 2009</i>
CAD	<i>Computer-aided Diagnosis Systems</i>
CADe	Sistema de Detecção
CADx	Sistema de Diagnóstico
CNN	<i>Convolutional Neural Networks</i>
CSV	<i>Comma-separated values</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
ELCAP	<i>Early Lung Cancer Action Program</i>
FNIH	<i>Foundation for the National Institutes of Health</i>
HOG	<i>Histogram of Oriented Gradients</i>
IDRI	<i>Image Database Resource Initiative</i>
LBP	<i>Local Binary Patterns</i>
LIDC	<i>Lung Image Database Consortium</i>
LIDC-IDRI	<i>Lung Image Database Consortium and Image Database Resource Initiative</i>
LUNA16	<i>Lung Nodule Analysis 2016</i>
MLP	<i>Multilayer Perceptron</i>
NELSON	<i>Nederlands Leuvens Longkanker Screeningsonderzoek</i>
ReLU	<i>Rectifier Linear Unit</i>
RNA	Rede Neural Artificial
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
TC	Tomografia Computadorizada
UH	Unidades Hounsfield
XML	<i>Extensible Markup Language</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>19</b>
<b>1.1</b>	<b>Estado da arte</b>	<b>22</b>
<b>1.2</b>	<b>Objetivos</b>	<b>26</b>
<b>1.2.1</b>	<i>Objetivos específicos</i>	<b>26</b>
<b>1.3</b>	<b>Contribuições</b>	<b>27</b>
<b>1.4</b>	<b>Produção científica</b>	<b>28</b>
<b>1.4.1</b>	<i>Produção diretamente ligada a este trabalho</i>	<b>28</b>
<b>1.4.2</b>	<i>Outras produções</i>	<b>28</b>
<b>1.5</b>	<b>Organização do trabalho</b>	<b>29</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>30</b>
<b>2.1</b>	<b>Imagiologia de raios X</b>	<b>30</b>
<b>2.1.1</b>	<i>Tomografia computadorizada</i>	<b>32</b>
<b>2.2</b>	<b>Aprendizagem profunda</b>	<b>38</b>
<b>2.2.1</b>	<i>Redes neurais convolucionais</i>	<b>39</b>
<b>2.2.1.1</b>	<i>Camada de convolução</i>	<b>40</b>
<b>2.2.1.2</b>	<i>Rectified Linear Units</i>	<b>44</b>
<b>2.2.1.3</b>	<i>Camada de subamostragem</i>	<b>44</b>
<b>2.2.1.4</b>	<i>Dropout</i>	<b>45</b>
<b>2.2.1.5</b>	<i>Camada completamente conectada</i>	<b>46</b>
<b>2.3</b>	<b>Validação cruzada</b>	<b>46</b>
<b>2.4</b>	<b>Nódulos pulmonares</b>	<b>48</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODO PROPOSTO</b>	<b>50</b>
<b>3.1</b>	<b>Aquisição de exames</b>	<b>51</b>
<b>3.1.1</b>	<i>Aquisição das imagens</i>	<b>53</b>
<b>3.1.2</b>	<i>Validação utilizando quatro padrões ouro</i>	<b>53</b>
<b>3.2</b>	<b>Pré-processamento</b>	<b>55</b>
<b>3.2.1</b>	<i>Segmentação automática dos pulmões</i>	<b>56</b>
<b>3.2.1.1</b>	<i>Limiarização ótima</i>	<b>57</b>
<b>3.2.1.2</b>	<i>Análise 3D de componentes conectados</i>	<b>60</b>
<b>3.2.1.3</b>	<i>Preenchimento de buracos</i>	<b>61</b>

3.2.1.4	<i>Separação dos pulmões</i>	63
3.2.1.5	<i>Reinclusão de nódulos</i>	64
3.2.1.6	<i>Redução da área de interesse</i>	65
3.2.2	<b><i>Interpolação tridimensional</i></b>	68
3.3	<b>Análise e treinamento</b>	69
3.3.1	<b><i>Definição dos conjuntos de treinamento e teste</i></b>	70
3.3.2	<b><i>Proposta de topologia da CNN</i></b>	70
3.3.3	<b><i>Treinamento da CNN</i></b>	72
3.4	<b>Classificação</b>	75
3.4.1	<b><i>Detecção de nódulos candidatos</i></b>	76
3.4.2	<b><i>Redução de falsos positivos</i></b>	77
3.4.2.1	<i>Vetor de características</i>	79
3.4.2.2	<i>Treinamento do classificador</i>	80
3.4.3	<b><i>Obtenção de nódulos detectados</i></b>	82
4	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	84
4.1	<b>Bases de imagens utilizadas</b>	84
4.1.1	<b><i>LIDC-IDRI</i></b>	85
4.1.2	<b><i>LUNA16</i></b>	87
4.2	<b>Medidas para avaliação de nódulos detectados</b>	88
4.3	<b>Resultados e discussões</b>	89
4.3.1	<b><i>Padrões ouro</i></b>	90
4.3.2	<b><i>Segmentação dos pulmões</i></b>	94
4.3.3	<b><i>Redução da área de interesse</i></b>	94
4.3.4	<b><i>Treinamento da rede neural convolucional</i></b>	97
4.3.5	<b><i>Detecção de nódulos candidatos</i></b>	99
4.3.6	<b><i>Treinamento do classificador para redução de falsos positivos</i></b>	102
4.3.7	<b><i>Obtenção de nódulos detectados</i></b>	103
5	<b>CONCLUSÕES, CONTRIBUIÇÕES E TRABALHOS FUTUROS</b>	112
	<b>REFERÊNCIAS</b>	114
	<b>APÊNDICES</b>	121
	<b>APÊNDICE A – REDES NEURAIAS ARTIFICIAIS</b>	121

<b>APÊNDICE B– EXAMES DE TESTE DA BASE LUNA16 POR CON- JUNTO . . . . .</b>	<b>125</b>
<b>APÊNDICE C– EXAMES DE TESTE DA BASE LIDC-IDRI POR CON- JUNTO . . . . .</b>	<b>135</b>
<b>APÊNDICE D– TAXAS DE TREINAMENTO E TESTE DAS CNNs POR <i>FOLD</i> . . . . .</b>	<b>137</b>
<b>APÊNDICE E– SENSIBILIDADE E FALSOS POSITIVOS DOS NÓ- DULOS CANDIDATOS POR <i>FOLD</i> . . . . .</b>	<b>139</b>
<b>APÊNDICE F– SENSIBILIDADE E FALSOS POSITIVOS DOS NÓ- DULOS DETECTADOS POR <i>FOLD</i> . . . . .</b>	<b>141</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo. No último estudo em escala global disponível, aproximadamente 18,1 milhões de casos novos e 9,6 milhões de mortes relacionadas ao câncer foram estimadas em 2018, afetando populações em todos os países e todas as regiões. Entre todos os tipos, o câncer de pulmão e o câncer de mama são os mais frequentes, cada um com 2,09 milhões de casos estimados em 2018. Entretanto, o câncer de pulmão é a causa de morte de uma parcela maior das pessoas afetadas por esta doença. Estimam-se 1,76 milhões de mortes por câncer de pulmão, enquanto 627 mil mortes são estimadas por câncer de mama no mesmo período (BRAY *et al.*, 2018).

No Brasil estimam-se 18.740 casos novos de câncer de pulmão entre homens e 12.530 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Em homens, estes valores correspondem a um risco estimado de 18,16 casos novos a cada 100 mil, sendo o segundo câncer mais frequente. Em mulheres, calcula-se um risco estimado de 11,81 a cada 100 mil, ocupando a quarta posição em incidência geral de câncer na população feminina. Infelizmente, este tipo de câncer é um dos mais agressivos, com taxa de sobrevivência após 5 anos de diagnóstico entre 10 e 15% (INCA, 2017).

O tabagismo é a causa predominante do câncer de pulmão. Outras causas incluem o contato com radônio, exposição ocupacional a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, certos metais, asbesto e sílica cristalina, bem como as circunstâncias de exposição relevantes para certas categorias de trabalho e exposição à poluição do ar externo, especificamente para o escape de partículas de motores diesel e para a poluição do ar em ambientes fechados, incluindo o fumo passivo e as emissões da combustão doméstica de carvão (STEWART; WILD, 2014).

Uma das maiores dificuldades para o tratamento do câncer de pulmão é o diagnóstico tardio. Na maioria dos casos a doença é identificada em um estágio avançado, no qual os tratamentos atuais não são efetivos. Entretanto, nos casos em que a doença é diagnosticada em estágio inicial, a taxa de sobrevivência após cinco anos de diagnóstico chega a 70%, o que comprova a relevância do diagnóstico precoce. Por esta razão, quando um paciente é submetido a um exame de imagem, muitas vezes por conta de sintomas não relacionados ao câncer de pulmão, uma oportunidade pode estar sendo oferecida e não deve ser desperdiçada (DIEDERICH *et al.*, 2001).

A Tomografia Computadorizada (TC) se tornou o dispositivo de imageamento médico mais sensível na detecção de pequenos nódulos pulmonares, principalmente após a introdução

da tecnologia *multislice* helicoidal. Após identificar um nódulo pulmonar através de um exame de TC, o médico radiologista deve avaliar a possibilidade de malignidade. Durante o processo de investigação, devem ser listadas todas as possibilidades de diagnóstico e, então, através da análise da morfologia do nódulo e do contexto clínico, deve ser realizada a conclusão da impressão diagnóstica. Esta avaliação pode concluir a recomendação de não realizar nenhum tratamento e não haver a necessidade de acompanhamento, pode ter a recomendação de realização de biópsia investigativa ou de acompanhamento através de exames de imagem, bem como pode recomendar ressecção cirúrgica radical imediata. Porém, deve-se sempre considerar o custo-benefício das possíveis estratégias de tratamento, não permitindo que um nódulo potencialmente maligno continue a evoluir, limitando investigações invasivas desnecessárias e a exposição do paciente à radiação de repetidos exames de TC, bem como controlando sua ansiedade. A estratégia escolhida deve seguir recomendações tradicionais e incorporar as mais recentes, extensivas e rapidamente mutáveis descobertas encontradas na literatura. Neste cenário, as características de imagem do nódulo e o papel do médico radiologista são essenciais para o diagnóstico adequado (LEDERLIN *et al.*, 2013).

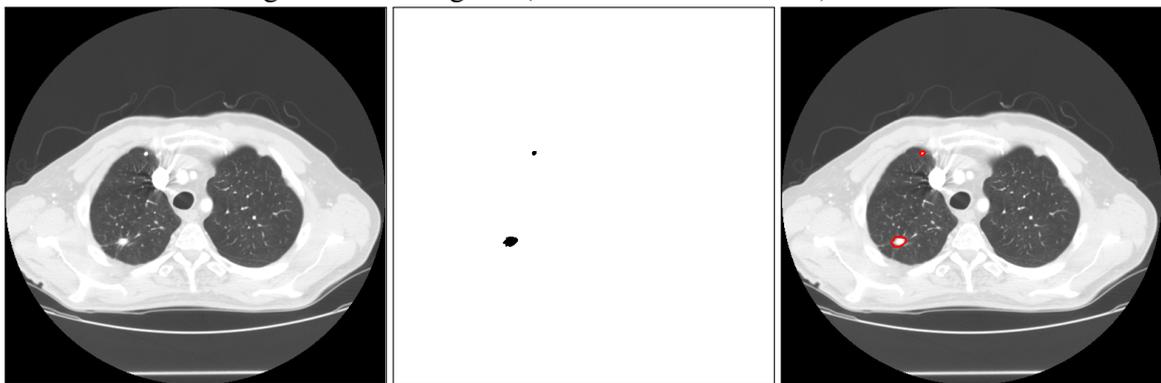
Entretanto, limitações do sistema visual humano, treinamento e experiência insuficientes, fatores como fadiga e distração podem contribuir para o uso ineficiente da informação disponível pelo médico radiologista. Em um esforço para minimizar estas limitações, técnicas automáticas de análise e processamento de imagens médicas podem ser aplicadas como uma ferramenta de auxílio ao diagnóstico. A ideia central desta abordagem é modificar a imagem visualizada, realçando as regiões com possíveis anormalidades. Estas regiões devem ser avaliadas pelo médico radiologista, que pode aceitar ou recusar as sugestões oferecidas pela ferramenta de auxílio ao diagnóstico. Estas novas informações, por sua vez, podem ser utilizadas para a evolução da própria ferramenta, permitindo que as técnicas utilizadas possam ser constantemente atualizadas (LUSTED, 1960; TUDDENHAM, 1962; KUNDEL; REVESZ, 1976; BERBAUM *et al.*, 1990; RENFREW *et al.*, 1992; PETRICK *et al.*, 2013).

Desde 1980, muitas tentativas vêm sendo realizadas com o objetivo de desenvolver uma ferramenta capaz de detectar, segmentar e diagnosticar nódulos pulmonares a partir de exames de imagem. Como a aparência dos nódulos pulmonares varia de acordo com o seu tipo, malignidade ou não, tamanho, estrutura interna e localização, a detecção e segmentação de nódulos pulmonares tornou-se um grande desafio, muitas vezes envolvendo metodologias de vários níveis de complexidade, cada um tratando de um aspecto particular do problema (MA;

TAVARES; JORGE, 2009; MA; TAVARES; JORGE; MASCARENHAS, 2010; BADURA; PIETKA, 2014). Essas ferramentas são conhecidas como *Computer-aided Diagnosis Systems* (CAD) e vão além do simples processamento de imagens com o objetivo de prover informações específicas sobre uma possível anormalidade, que pode auxiliar os radiologistas no diagnóstico. Entretanto, o processamento de imagens sozinho não é capaz de resolver problemas como a fadiga, distração ou limitações no treinamento do médico radiologista (PETRICK *et al.*, 2013).

Os sistemas CAD podem ser divididos em dois subsistemas: Sistema de Detecção (CADe) e Sistema de Diagnóstico (CADx). O objetivo de um sistema CADe, foco da presente tese, é identificar as regiões de interesse na imagem que podem revelar possíveis anormalidades e alertar o médico radiologista. O sistema CADx, por sua vez, tem como objetivo fornecer informações de auxílio na identificação da doença, seu tipo, severidade, estágio, progressão ou regressão. Desta forma, pode ser utilizado somente como um sistema de informações da imagem ou combinado com outras informações relevantes para o diagnóstico. Alguns sistemas CAD podem atuar com os dois subsistemas, identificando inicialmente as regiões da imagem que podem conter anormalidades e, então, fornecendo uma avaliação quantitativa e/ou qualitativa (VALENTE *et al.*, 2016). Na Figura 1 é possível visualizar um exemplo de resultado da análise de um sistema CADe. Neste caso são identificados dois nódulos corretamente.

Figura 1 – resultado da análise de um sistema CADe: (a) imagem de TC original, (b) resultado da detecção de nódulos (na cor preta) e (c) união do resultado da detecção de nódulos com a imagem de TC original (borda na cor vermelha)



(a)

(b)

(c)

Fonte: Autor.

## 1.1 Estado da arte

Nos últimos anos vários estudos foram publicados na área de detecção de nódulos pulmonares, incluindo trabalhos de revisão sistemática de literatura. Nestes estudos, o objetivo é identificar as melhores técnicas desenvolvidas até o momento da publicação, bem como comparar os dados utilizados nas avaliações de resultados. Como exemplos de revisões sistemáticas de literatura, podem ser citados: Zhang, Xia, Cui e Zhang (2018), Rehman *et al.* (2018), Zhang *et al.* (2018), Yang *et al.* (2018), Paulraj e Chelliah (2018), Usman, Fahiem, Farhan e Tauseef (2017), Valente *et al.* (2016), George e S (2015), Kulkarni e Bagal (2015), Firmino *et al.* (2014), El-Baz *et al.* (2013), Eadie, Taylor e Gibson (2012), Suzuki (2012) e Lee, Kouzani e Hu (2012).

A partir da análise dos artigos de revisão sistemática de literatura e através da pesquisa direta por publicações em periódicos realizadas nos últimos dois anos nas bases internacionais Science Direct (ELSEVIER, 2018), PubMed (NCBI, 2018), IEEE Xplore (IEEE, 2018) e Web of Science (CLARIVATE ANALYTICS, 2018), foram selecionadas para comparação as publicações de técnicas automáticas de detecção de nódulos pulmonares com resultados mais relevantes.

Gong *et al.* (2018) propuseram um novo método para detectar nódulos pulmonares baseado no algoritmo *3D tensor filtering* e na análise de características locais da imagem. Inicialmente, aplicaram uma série de etapas de pré-processamento com o objetivo de segmentar o volume do pulmão e gerar dados de volume isotrópicos. Em seguida, uma abordagem única do algoritmo *3D tensor filtering* e a análise de características locais da imagem são utilizadas para detectar os nódulos candidatos. A seguir, é realizada a extração de características dos nódulos candidatos e a seleção das características ótimas utilizando a técnica *correlation feature selection*. Por fim, um classificador *forest* é utilizado para reduzir os falsos positivos. A performance do método foi avaliada em duas bases de imagens: *Lung Nodule Analysis 2016* (LUNA16), com 888 exames e 1186 nódulos, e *Automatic Nodule Detection 2009* (ANODE09), com 5 exames e 39 nódulos. Através da aplicação da validação cruzada *10-fold*, o método proposto obtém sensibilidade de 79,3%, com média de 4 falsos positivos (FP) por exame para a base LUNA16 e sensibilidade de 84,62% com média de 2,8 FP por exame para a base ANODE09.

Gupta, Saar, Martens e Moullec (2018) desenvolveram um sistema CADe para identificação de nódulos pequenos ( $3 \text{ mm} \leq \text{diâmetro} < 6 \text{ mm}$ ), médios ( $6 \text{ mm} \leq \text{diâmetro} < 10 \text{ mm}$ ) e grandes ( $\text{diâmetro} \geq 10 \text{ mm}$ ) a partir de um algoritmo dividido em duas etapas. A primeira etapa é iniciada com a segmentação do pulmão e o refinamento das bordas através

de uma operação morfológica de fechamento, com o objetivo de incluir os nódulos pleurais. Em seguida, três algoritmos são utilizados para detectar os diferentes tipos de tamanhos de nódulos candidatos. Cada algoritmo inclui um fluxo multiestágio de limiar baseado em regras e processos morfológicos. Na etapa final, os nódulos candidatos são multiplicados para otimizar a performance do classificador. Um conjunto de dados com 515 características é utilizado para treinar uma rede neural. O método proposto foi treinado e avaliado com 899 exames obtidos da base de dados *Lung Image Database Consortium and Image Database Resource Initiative* (LIDC-IDRI), bem como avaliado independentemente nas bases AAPM–SPIE–LungX, *Early Lung Cancer Action Program* (ELCAP) e PCF. Para o conjunto de treinamento, obtém-se sensibilidade de 85,6% e 83,5% com média de 8 e 1 FP por exame, respectivamente. Para os três conjuntos de teste independentes, o algoritmo obtém sensibilidade de 68,4% com média de 8 FP por exame.

Xie *et al.* (2019) propuseram uma nova técnica de detecção de nódulos pulmonares baseada em redes neurais convolucionais 2D. Inicialmente, a estrutura da rede convolucional *Faster R-CNN* é ajustada com as duas redes de regiões propostas e uma camada deconvolucional para detectar nódulos candidatos. Em seguida, três modelos são treinados e uma arquitetura baseada em redes convolucionais 2D é projetada para a redução de falsos positivos. As amostras classificadas erroneamente como nódulos permanecem para um processo de retreinamento com o objetivo de melhorar a taxa de sensibilidade. Por fim, os resultados de cada uma das redes são unidos para a avaliação final dos resultados de classificação. A avaliação da performance do algoritmo foi realizada na base de imagens LUNA16, obtendo sensibilidade de 86,42%. Após a redução de falsos positivos, a sensibilidade caiu para 73,4% e 74,4% com média de 1/8 e 1/4 FP por exame, respectivamente.

Zhang, Wang, Li e Chen (2018) propuseram um novo atributo de esqueletização 3D chamado de taxa de remoção de *voxels*. Baseado neste atributo, o sistema CADe é construído para validar sua performance. Inicialmente, os pulmões são segmentados utilizando um modelo global ótimo de contornos ativos. Em seguida, através de operações morfológicas binárias tridimensionais e análise de componentes conectados, os nódulos candidatos são detectados. A seguir, combinando a taxa de remoção de *voxels* com outros nove atributos tridimensionais, os nódulos candidatos são caracterizados. Então, o conhecimento da anatomia do pulmão é utilizado para avaliar um grande número de nódulos candidatos inválidos. Por fim, os falsos positivos são reduzidos utilizando o classificador *Support Vector Machine* (SVM). A performance do

sistema foi avaliada em 71 exames contendo 168 nódulos da base de dados LIDC-IDRI, obtendo sensibilidade média de 89,3%, acurácia de 93,6% e aproximadamente 2,1 FP por exame.

Naqi, Sharif e Yasmin (2018) utilizaram um modelo de segmentação multiestágio para detecção automática de nódulos pulmonares, principalmente os tipos justapleurais e justavasculares. A segmentação dos pulmões é realizada através de um algoritmo de crescimento de regiões com a posterior evolução através de um algoritmo de limiarização ótima. Adicionalmente, operações morfológicas são aplicadas para suavização das bordas, preenchimento de buracos e extração de nódulos justavasculares. As propriedades geométricas ao longo das bordas 3D são avaliadas com o objetivo de extrair os nódulos candidatos. Utilizando o descritor *Geometric texture features descriptor* (GTFD), os dados são extraídos e posteriormente classificados utilizando o SVM. A avaliação de performance foi realizada em um conjunto de 567 nódulos da base de imagens LIDC-IDRI. Os dados foram distribuídos em 70% para treinamento e 30% para teste, obtendo 99% de acurácia, 98,6% de sensibilidade e 98,2% de especificidade com 3,4 FP por exame.

Jiang *et al.* (2018) propuseram um sistema de detecção de nódulos pulmonares baseado em recortes multigrupos realizados a partir das imagens pulmonares, que são posteriormente aprimoradas pelo filtro de Frangi. Através da combinação de dois grupos de imagens, um modelo de redes neurais convolucionais de quatro canais é projetado para aprender o conhecimento de radiologistas em detectar nódulos de quatro níveis. Este sistema CADe foi avaliado com 1006 exames da base de imagens LIDC-IDRI através da técnica de validação cruzada *10-fold*, obtendo sensibilidade de 80,06% e 94% com média de 4,7 e 15,1 FP por exame, respectivamente.

Zhang, Xia, Zeng e Zhang (2018) desenvolveram uma técnica automatizada de detecção de nódulos pulmonares que unifica uma técnica convencional de detecção de nódulos com um modelo baseado em redes neurais profundas. Inicialmente são utilizados filtros laplacianos de gaussianas em múltiplas escalas com análises de tamanho e formato para obter os nódulos candidatos. Em seguida, uma rede neural profunda densa dilatada, que combina camadas convolucionais dilatadas e blocos densos, é aplicada para identificação simultânea de nódulos verdadeiros e estimação de diâmetros. A técnica foi avaliada utilizando a validação cruzada *10-fold*, com 888 exames e 1186 nódulos da base LUNA16, obtendo sensibilidade de 94,9% com média de 1,0 FP por exame.

Gu *et al.* (2018) propuseram um sistema CADe utilizando redes convolucionais 3D combinadas com uma estratégia de predição de múltiplas escalas. O método foi avaliado na

base de imagens LUNA16 com a técnica de validação cruzada *10-fold*, obtendo sensibilidade de 87,94% e 92,93% com média de 1 e 4 FP por exame, respectivamente.

Ali *et al.* (2018) criaram e validaram um sistema CADe baseado em redes neurais profundas para diagnóstico precoce de nódulos pulmonares. Inicialmente o algoritmo obtém a imagem da TC original e faz sua visualização como uma coleção de estados, classificando as imagens que possuem nódulos ou não. A performance do sistema foi avaliada na base de imagens LUNA16, obtendo sensibilidade de 99,2% para o conjunto de treinamento e 58,9% para o conjunto de teste. Não foi calculada a quantidade média de falsos positivos por exame.

Ma *et al.* (2017) desenvolveram um sistema CADe que utiliza um filtro de realce de nódulos para segmentar nódulos candidatos e extrair características. Uma técnica de sobre-amostragem foi aplicada com o objetivo de balancear as amostras e um método baseado em *random forest* foi utilizado para diferenciar nódulos verdadeiros e falsos positivos. Este sistema quantifica a heterogeneidade interna do nódulo e as informações das múltiplas frequências, que são correlacionadas com os nódulos. O método proposto foi avaliado em 1004 exames da base LIDC-IDRI, obtendo sensibilidade de 88,9% com média de 4 FP por exame. Na avaliação foram selecionados aleatoriamente 502 exames para treinamento e 502 exames para teste.

Shaukat, Raja, Gooya e Frangi (2017) propõem um método de detecção de nódulos utilizando um conjunto de características híbrido. Este método é iniciado com uma etapa de pré-processamento, removendo qualquer ruído presente nas imagens, seguido pela segmentação dos pulmões com a técnica de limiarização ótima. Em seguida, a imagem é realçada utilizando o filtro multiescala de realce de pontos. O conjunto de características reúne informações de intensidade, formato e texturas. A classificação dos nódulos é realizada utilizando o SVM. Outros classificadores de aprendizado supervisionado foram testados para efeitos de comparação, como o *K-Nearest-Neighbor* (KNN), *Decision Tree* e *Linear Discriminant Analysis* (LDA). Este sistema foi avaliado em 850 exames da base de imagens LIDC-IDRI através da técnica de validação cruzada *k-fold*, obtendo sensibilidade de 94,2% com média de 2,19 FP por exame.

Naqi, Sharif, Yasmin e Fernandes (2017) desenvolveram um método com várias etapas para detectar nódulos pulmonares. Na primeira etapa os pulmões são segmentados através da técnica de limiarização ótima múltipla. Para suavização das bordas e preenchimento dos espaços presentes no interior das máscaras, operações morfológicas são utilizadas. Na segunda etapa, os nódulos candidatos são detectados utilizando aproximação poligonal. Na terceira etapa, as características de cada nódulo candidato são extraídas e um vetor híbrido é

criado utilizando histogramas de gradientes orientados, intensidade e informações geométricas. Tais características são obtidas após realce dos nódulos candidatos com equalização limitada adaptativa de contraste. Por fim, na última etapa, os vetores são treinados utilizando um classificador SVM. Sua performance foi avaliada utilizando a base de imagens LIDC, com um total de 84 exames (54 exames com nódulos), obtendo sensibilidade de 97,7% com média de 3,8 FP por exame.

A partir da análise detalhada das publicações citadas, é possível concluir que apesar de todos os esforços já envidados no desenvolvimento de uma técnica capaz de detectar todos os nódulos pulmonares com baixas taxas de falsos positivos, não chegou-se ainda a uma técnica definitiva e ótima para este problema. Ao atingir taxas de sensibilidade próximas à 100%, geralmente são obtidas como consequência altas taxas de falsos positivos. A avaliação contrária também pode ser realizada, ou seja, ao tentar obter uma baixa taxa de falsos positivos, a taxa de sensibilidade de nódulos cai consideravelmente.

Outra questão diz respeito às metodologias e bases de imagens utilizadas na avaliação de performance destas técnicas. Em geral, é comum encontrar publicações que não usam todos os exames disponíveis em uma determinada base de imagens, mas apenas uma fração destes, bem como usam metodologias de validação diferentes de outros trabalhos. Estas questões dificultam a comparação justa entre as diversas técnicas desenvolvidas. Diante deste cenário, é possível concluir que há espaço para o estudo de novas técnicas de detecção de nódulos pulmonares, bem como devem ser realizadas tentativas de universalização das metodologias de validação de performance, com o objetivo de evoluir e avaliar corretamente os resultados obtidos até o presente momento.

## **1.2 Objetivos**

Esta tese tem como objetivo propor um método automático de detecção de nódulos pulmonares em imagens de TC do tórax, usando técnicas de processamento digital de imagens e redes neurais convolucionais, com validação em um novo sistema de padrões ouro, para fins de auxílio ao diagnóstico precoce de câncer do pulmão.

### ***1.2.1 Objetivos específicos***

Os objetivos específicos que devem ser alcançados neste trabalho são:

- criar uma ferramenta de leitura e organização dos exames em formato DICOM e das anotações de nódulos em formato XML e CSV para as bases de imagens LIDC-IDRI e LUNA16;
- propor um sistema de validação composto por quatro conjuntos de padrões ouro criados a partir da verificação do consenso ou não consenso entre as marcações realizadas pelos quatro médicos radiologistas da base de imagens LIDC-IDRI;
- propor uma metodologia de redução das áreas de interesse compostas pela segmentação dos pulmões e aplicá-la em todos os exames das bases de imagens LIDC-IDRI e LUNA16;
- realizar o pré-processamento dos exames originais das bases de imagens LIDC-IDRI e LUNA16 através da interpolação tridimensional dos planos axial, sagital e coronal;
- propor uma topologia de camadas de redes neurais convolucionais para treinamento e detecção de imagens de nódulos pulmonares;
- propor um novo conjunto de características bidimensionais e tridimensionais de nódulos candidatos para redução de falsos positivos;
- realizar a detecção de nódulos pulmonares em todos os exames das bases de imagens LIDC-IDRI e LUNA16.

### **1.3 Contribuições**

As principais contribuições desta tese são as propostas de:

- um sistema de validação composto por quatro conjuntos de padrões ouro para avaliação de performance do método;
- método automático de redução das áreas de interesse compostas pela segmentação dos pulmões;
- topologia de camadas de redes neurais convolucionais para treinamento e detecção de imagens de nódulos pulmonares;
- conjunto de características bidimensionais e tridimensionais extraídas de nódulos candidatos para redução de falsos positivos;
- detecção e segmentação de nódulos pulmonares utilizando redes neurais convolucionais.

## 1.4 Produção científica

Nesta seção estão listadas as produções científicas desenvolvidas ao longo desta pesquisa, incluindo as diretamente ligadas a esta e as desenvolvidas em parceria com outros pesquisadores.

### 1.4.1 Produção diretamente ligada a este trabalho

- Artigos publicados em periódicos internacionais:

VALENTE, I. R. S.; CORTEZ, P. C.; CAVALCANTI NETO, E.; SOARES, J. M.; DE ALBUQUERQUE, V. H. C.; TAVARES, J. M. R. S. Automatic 3D pulmonary nodule detection in CT images: A survey. *Computer Methods and Programs in Biomedicine (Print)*, v. 124, p. 91-107, 2016.

### 1.4.2 Outras produções

- Artigos publicados em periódicos internacionais:

CAVALCANTI NETO, E.; CORTEZ, P. C.; RODRIGUES, V. E.; CAVALCANTE, T. S.; VALENTE, I. R. S. 3D AUTOCUT: a 3D segmentation algorithm based on cellular automata. *Electronics Letters (Online)*, v. 53, p. 1640-1641, 2017.

- Artigos publicados em conferências nacionais:

VALENTE, I. R. S.; CORTEZ, P. C.; CAVALCANTE, T. S.; ANSELMO, F. J. M.; CAVALCANTI NETO, E.; RIBEIRO, A. B. N.; SILVA FILHO, V. E. R.; HOLANDA, M. A. LISA - Lung Image System Analysis. In: VII Simpósio de Instrumentação e Imagens Médicas (SIIM) / VI Simpósio de Processamento de Sinais, 2015, Campinas. *Anais do VII Simpósio de Instrumentação e Imagens Médicas (SIIM) / VI Simpósio de Processamento de Sinais da UNICAMP*. Campinas: Unicamp, 2015. v. 2, p. 97-100.

RIBEIRO, A. B. N.; SILVA FILHO, V. E. R.; CORTEZ, P. C.; CAVALCANTE, T. S.; CAVALCANTI NETO, E.; VALENTE, I. R. S.; HOLANDA, M. A. Crescimento de Regiões 3D Aplicado na Segmentação de Vasos Sanguíneos em Imagens de TC do Tórax. In: VII Simpósio de Instrumentação e Imagens Médicas (SIIM) / VI Simpósio de Processamento de Sinais, 2015,

Campinas. *Anais do VII Simpósio de Instrumentação e Imagens Médicas (SIIM) / VI Simpósio de Processamento de Sinais da UNICAMP*. Campinas: Unicamp, 2015. v. 2, p. 33-36.

SILVA FILHO, V. E. R.; RIBEIRO, A. B. N.; CORTEZ, P. C.; CAVALCANTE, T. S.; CAVALCANTI NETO, E.; VALENTE, I. R. S.; ALMEIDA, T. M. Sistema de Reconhecimento Facial utilizando o Método LBP para Extração de Características. In: VII Simpósio de Instrumentação e Imagens Médicas (SIIM) / VI Simpósio de Processamento de Sinais, 2015, Campinas. *Anais do VII Simpósio de Instrumentação e Imagens Médicas (SIIM) / VI Simpósio de Processamento de Sinais da UNICAMP*. Campinas: Unicamp, 2015. v. 2, p. 125-128.

– Registros de software:

VALENTE, I. R. S.; CORTEZ, P. C.; SOARES, J. M. Registro Eletrônico de Saúde Baseado em Software Livre. Protocolo BR: BR5120150007564, 2015.

– Patentes depositadas:

CAVALCANTI NETO, E.; CAVALCANTE, T. S.; SILVA FILHO, V. E. R.; RIBEIRO, A. B. N.; ALMEIDA, T. M.; VALENTE, I. R. S. 3D AUTOCUT - nova técnica de segmentação de estruturas 3D em imagens digitais. Protocolo BR: BR1020170154696, 2017.

CAVALCANTI NETO, E.; CAVALCANTE, T. S.; VALENTE, I. R. S.; HOLANDA, M. A.; ALMEIDA, T. M.; NOGUEIRA, I. C.; SILVA FILHO, V. E. R.; RIBEIRO, A. B. N. Método de inicialização automática de sementes para o algoritmo de segmentação 3D Growcut. Protocolo BR: BR1020170274179, 2017.

## **1.5 Organização do trabalho**

Esta tese está organizada em cinco Capítulos. No Capítulo 2 é apresentada a fundamentação teórica necessária à completa compreensão desta tese, incluindo os principais conceitos de imagiologia médica, tomografia computadorizada, aprendizagem profunda e validação cruzada. No Capítulo 3 é descrito o método proposto nesta tese, incluindo as etapas de aquisição de exames, pré-processamento, análise, treinamento e classificação. No Capítulo 4 são apresentados os resultados obtidos com a aplicação do método proposto nas bases LIDC-IDRI e LUNA16, e realizada a discussão. Por fim, no Capítulo 5 são apresentadas as conclusões e elencados os trabalhos futuros.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste Capítulo, inicialmente, são apresentados os conceitos relativos à imagiologia de raios X e TC. Em seguida, são descritos os conceitos de aprendizagem profunda e redes neurais convolucionais, que são utilizados no método proposto nesta tese para realizar a detecção de nódulos pulmonares. O próximo assunto abordado trata da metodologia utilizada na avaliação de desempenho do método proposto, a validação cruzada. Por fim, são apresentados os conceitos de nódulos pulmonares e suas principais características.

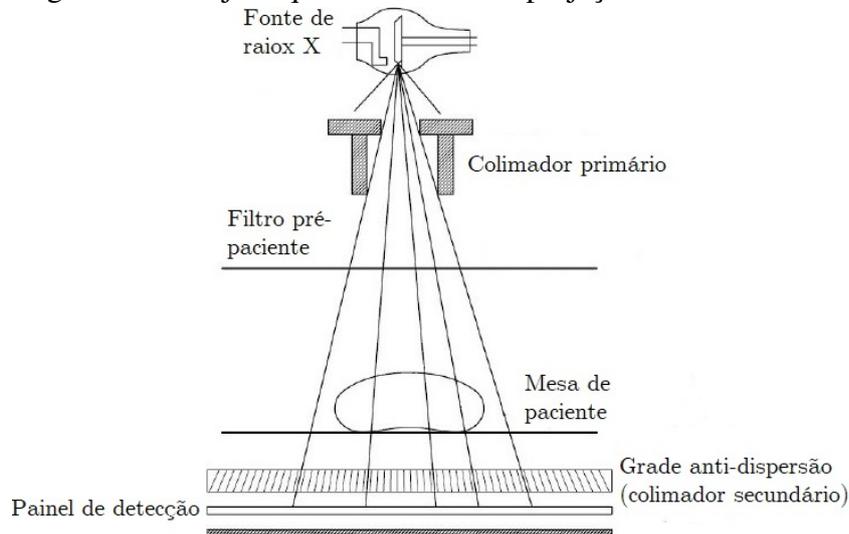
### 2.1 Imagiologia de raios X

A imagiologia de raios X é considerada historicamente a primeira modalidade de imagens médicas utilizada para fins de diagnóstico. Seu princípio de funcionamento tornou-a capaz de fornecer imagens médicas diretamente, sem nenhum tipo de processamento ou reconstrução. O processo teve início com a descoberta dos raios X na última década do século 19 pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen e consiste basicamente de uma fonte de radiação, um volume a ser analisado e um receptor. Idealmente, a fonte de radiação é de dimensão desprezível e, portanto, pode ser considerada um irradiador pontual na primeira aproximação. A imagem resultante é formada pelos valores de intensidade dos raios X modificados ao atravessar o volume que está sendo analisado, por exemplo, uma parte do corpo do paciente. Obviamente, a imagem resultante contém informações sobre o volume tridimensional completo projetado no plano bidimensional do painel de detecção (originalmente uma tela fluorescente, filme ou amplificador de imagem, atualmente também um tipo de detector digital de tela plana). Quando se obtém a saída em uma imagem digital, cada pixel resultante representa a intensidade do raio X incidente que contém as informações sobre a atenuação total ao longo do percurso do respectivo raio. A imagem resultante pode ser interpretada como uma mistura de imagens de planos paralelos ao plano de projeção (JAN, 2006).

O arranjo esquemático de uma projeção de raios X pode ser visualizado na Figura 2. Como a fonte emite os raios X de forma difusa, um colimador primário é utilizado para direcionar os feixes, evitando o efeito semelhante ao de um ruído, comum neste tipo de emissão. O filtro pré-paciente é utilizado para remover os raios X de baixa energia, que são inúteis do ponto de vista de formação da imagem. O colimador secundário é formado por uma grade estreita de chumbo, orientada de modo a deixar passar a radiação útil. O resultado deste processo

pode ser visualizado na Figura 3, em que o tórax de um paciente foi submetido a um exame de raios X (FELIX, 2011).

Figura 2 – arranjo esquemático de uma projeção de raios X



Fonte: adaptado de Jan (2006).

Figura 3 – radiografia de tórax



Fonte: Cancer Imaging Archive (2011).

Entretanto, a relevância de uma imagem de raios X convencional para o diagnóstico médico é limitada, uma vez que a imagem é gerada pela projeção dos feixes de raios X através de um objeto tridimensional, mas que são visualizados através de uma imagem bidimensional. Se no percurso de um determinado raio X forem encontradas grandes variações na densidade dos tecidos e órgãos, pequenas variações podem ser perdidas, o que pode impactar no diagnóstico médico. Um exemplo típico desta situação pode ser visualizado na Figura 3, em que as densas estruturas dos ossos do tórax dificultam a visualização dos tecidos de menor densidade presentes

dentro da região dos pulmões. Recentemente, avanços na tecnologia permitiram obter imagens de melhor qualidade, revelando informações de estruturas que anteriormente não eram visualizadas. Apesar destes avanços, o uso de raios X em projeções bidimensionais com fins de diagnóstico médico, principalmente em relação às doenças no pulmão, tem limitações importantes. Por esta razão, novos equipamentos de imageamento foram desenvolvidos com o objetivo de superar as dificuldades existentes com o uso de raios X em projeções bidimensionais. Neste contexto, um grande avanço foi obtido com o desenvolvimento da tomografia computadorizada (WEBSTER, 2010).

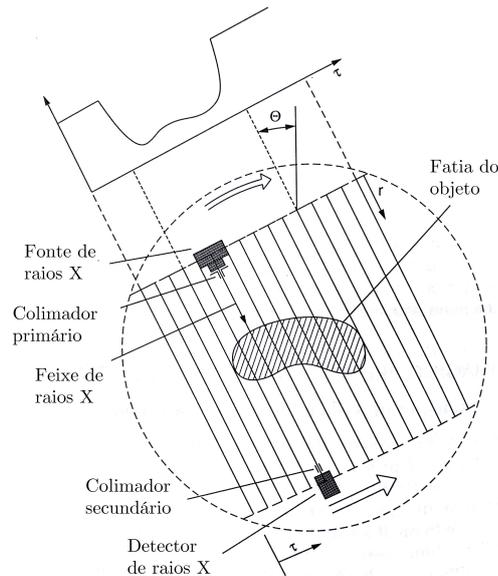
### ***2.1.1 Tomografia computadorizada***

A tomografia computadorizada (TC) é o nome dado ao processo de imageamento no qual a informação anatômica de um objeto ou paciente é digitalmente reconstruída a partir de raios X transmitidos em várias direções em um mesmo plano (WEBSTER, 2010). A TC foi inventada simultaneamente, mas de forma independente, por Sir Godfrey N. Hounsfield e pelo professor Allan M. Cormack, tornando-se viável com o desenvolvimento da tecnologia computacional na década de 1960, mas algumas das ideias em que se baseia são mais antigas. Em 1917, o matemático Radon provou em um trabalho de fundamental importância que a distribuição de um material em uma camada de um objeto pode ser calculada se os valores integrais ao longo de qualquer número de linhas que passam através desta camada são conhecidas. As primeiras aplicações desta teoria foram desenvolvidas para a radioastronomia por Bracewell em 1956, mas eles tiveram pouca resposta e a teoria não foi explorada com fins de diagnóstico médico (GONZALEZ; WOODS, 2010; KALENDER, 2006).

O princípio básico das medições realizadas durante um exame de TC de primeira geração pode ser visualizado na Figura 4. A fonte de raios X, em conjunto com o colimador primário, emite um feixe muito fino de raios X, que atravessa o objeto e é recebido pelo detector. Em seguida, este arranjo linear (fonte de raios X, colimadores e detector) é movido perpendicularmente em relação ao objeto e um novo feixe é emitido e captado. Este processo é repetido várias vezes, até que todo o objeto tenha sido analisado. Em seguida, todo o conjunto, com exceção da mesa e do objeto analisado, é rotacionado. O processo de movimentação perpendicular da fonte de raios X, colimadores e detector é realizado novamente. Todo este processo, incluindo a movimentação perpendicular e a rotação do conjunto, é repetido várias vezes com o objetivo de obter projeções de atenuações de raios X a partir de diferentes ângulos

que, através de um processo de reconstrução matemática, permitem gerar uma imagem que representa uma “fatia” do objeto analisado. Portanto, para obter o conjunto de imagens que representam o objeto tridimensionalmente, é necessário repetir este processo várias vezes, movimentando a mesa em que o objeto está situado a cada ciclo, obtendo desta forma várias “fatias” que unidas representam o objeto analisado tridimensionalmente (JAN, 2006).

Figura 4 – princípio de medição das projeções de raios X em uma TC



Fonte: adaptado de Jan (2006).

Com a evolução na tecnologia da TC, novas abordagens de medição foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar a qualidade da imagem e reduzir o tempo necessário para executar o processo. A grande desvantagem das TCs de primeira geração é o tempo longo de escaneamento (muitos minutos). Os sistemas de segunda geração resolveram parcialmente este problema, utilizando um pequeno conjunto linear de detectores, ao invés de um único detector. Entretanto, a movimentação perpendicular do conjunto formado pela fonte de raios X, colimadores e detectores ainda era necessário. Nos sistemas de terceira geração, conforme pode ser observado na Figura 5a, um novo conjunto de detectores curvados em um segmento circular é utilizado. Neste caso, a fonte de raios X possui um foco de abertura largo (30a 60), permitindo que uma única emissão de raios X seja capaz de cobrir todo o objeto analisado e ser captada simultaneamente pelo conjunto de detectores, uma vez que o segmento tem foco na fonte de emissão de raios X. Com esta abordagem, a movimentação linear do conjunto formado pela fonte de raios X e os detectores não é mais necessária, o que contribui significativamente

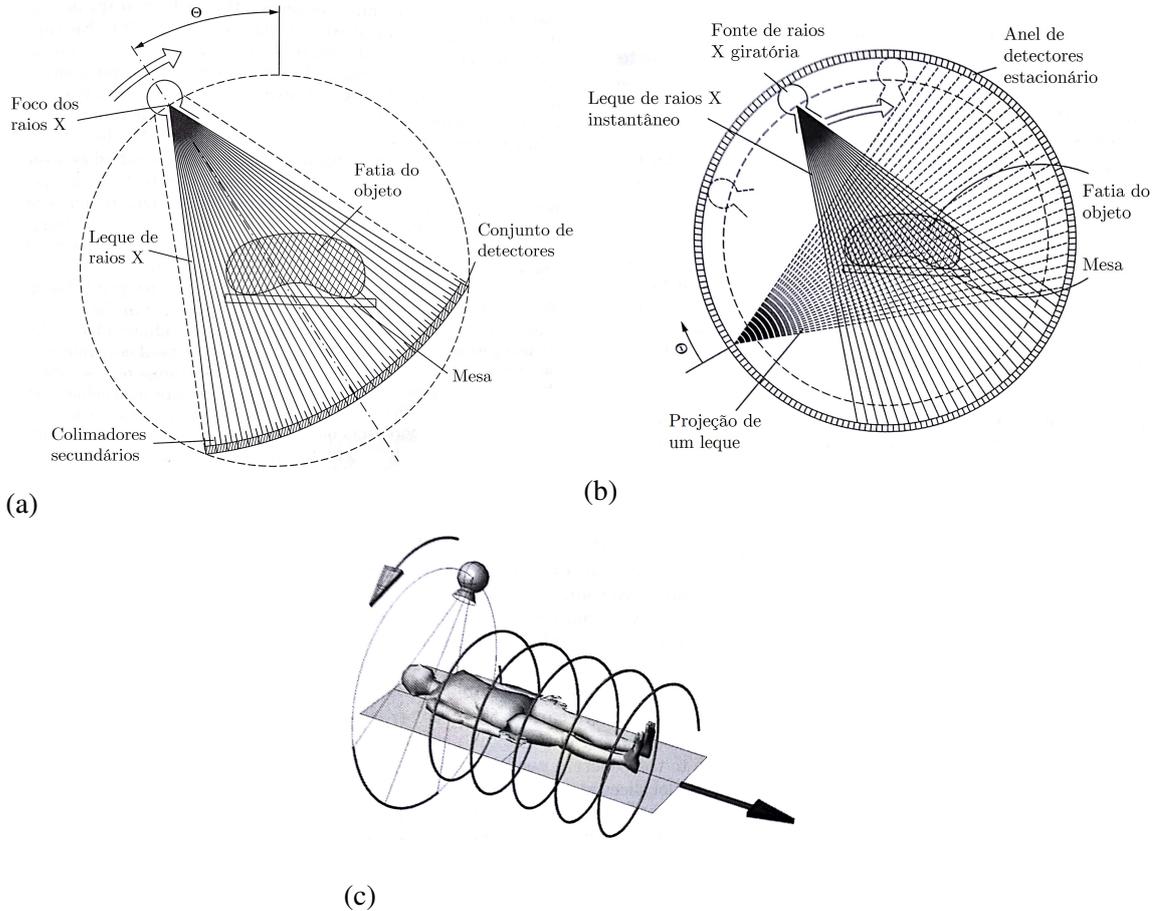
para redução do tempo de escaneamento. Os sistemas de quarta e quinta geração são similares aos de terceira geração nos aspectos conceituais de formação da imagem, mas possuem algumas diferenças no arranjo. Os sistemas de quarta geração, conforme pode ser visualizado na Figura 5b, diferem da geração anterior por possuir um conjunto estacionário de detectores espaçados de forma equidistante, o que elimina a necessidade complexa de transferir os sinais captados por um conjunto de detectores em movimento. Nesta geração, somente a fonte de raios X é rotacionada em torno do paciente. Entretanto, há uma desvantagem relacionada à construção dos colimadores secundários, que precisam aceitar feixes de diferentes ângulos e, por esta razão, não são tão eficientes quanto os utilizados nos sistemas de terceira geração. Os sistemas de quinta geração utilizam o mesmo arranjo, com a única diferença que a fonte de raios X não é rotacionada mecanicamente. Em vez disso, um grande ânodo metálico circular é colocado no local original da fonte de raios X, percorrendo todo o caminho até uma posição estacionária. O feixe de elétrons é varrido eletronicamente para alcançar o ânodo na posição instantânea desejada do foco, permitindo a geração de imagens de qualidade muito mais rapidamente, inclusive em situações de movimento (por exemplo, o coração humano). Naturalmente, esta abordagem requer um envelope de vácuo significativamente grande, mas a ausência de partes móveis em movimento permite que a digitalização seja muito mais rápida (JAN, 2006).

Novas evoluções neste sistema foram realizadas, inicialmente com a adoção do escaneamento helicoidal. Este sistema é caracterizado pela movimentação do objeto analisado enquanto o processo de escaneamento está sendo realizado, conforme pode ser visualizado na Figura 5c. Esta TC é conhecida como helicoidal.

Por fim, sistemas *multislice* permitem que mais de uma “fatia”, ou imagem, seja captada a cada rotação. Isto é possível através da utilização de mais de um anel de detectores, o que permite que os feixes de raios X emitidos sejam captados por estes anéis e possam gerar mais de uma “fatia” simultaneamente. Na maioria dos casos, este tipo de arranjo utiliza quatro anéis de detectores, o que permite a geração de quatro imagens a cada rotação. Este sistema é conhecido como TC *multislice* helicoidal.

A estimativa do cálculo de atenuação dos raios X é realizada de forma precisa pela TC. Para realizar esta tarefa, a TC utiliza diversas medições de atenuação dos feixes de raios X emitidos em diversos ângulos, por meio de um plano de espessuras de tamanho finito em seções cruzadas. O sistema de aquisição de dados utiliza estas informações para reconstruir uma imagem digital desta seção analisada, em que cada pixel na imagem reconstruída representa

Figura 5 – arranjos de diferentes sistemas de medição das TCs: (a) terceira geração, (b) quarta e quinta geração e (c) helicoidal



Fonte: adaptado de Jan (2006).

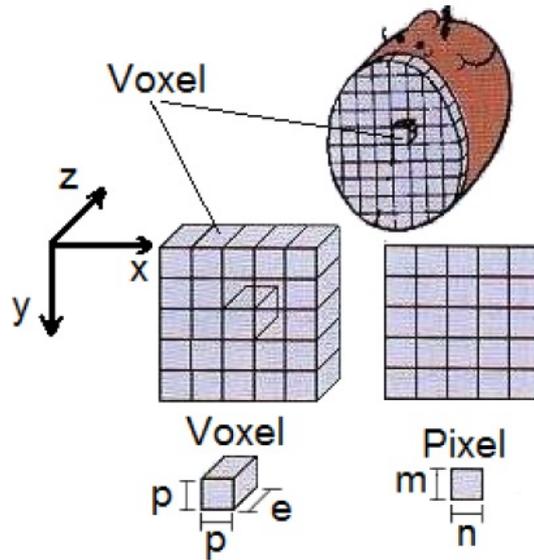
a média da atenuação radiográfica de um elemento tridimensional, no formato de uma caixa, denominado de *voxel*, que se estende pela espessura da seção. Um *voxel*, ou menor elemento de volume, corresponde ao valor real de uma imagem tridimensional com largura  $p$ , altura  $p$  e profundidade  $e$  (HOUNSFIELD, 1973; BONTRAGER, 2000).

A profundidade  $e$  é representada pela espessura da fatia da seção, conforme ilustrado na Figura 6. O valor de cada *voxel* da imagem corresponde à atenuação da intensidade de raios X incidentes no tecido do órgão analisado (MAHESH, 2002).

Através do uso de técnicas de reconstrução matemática, é possível visualizar a informação anatômica do objeto em diferentes planos anatômicos. Utilizando como exemplo de volume analisado o tórax de um paciente, é possível observar na Figura 7 os três planos anatômicos de imagens que podem ser gerados a partir de um exame de TC.

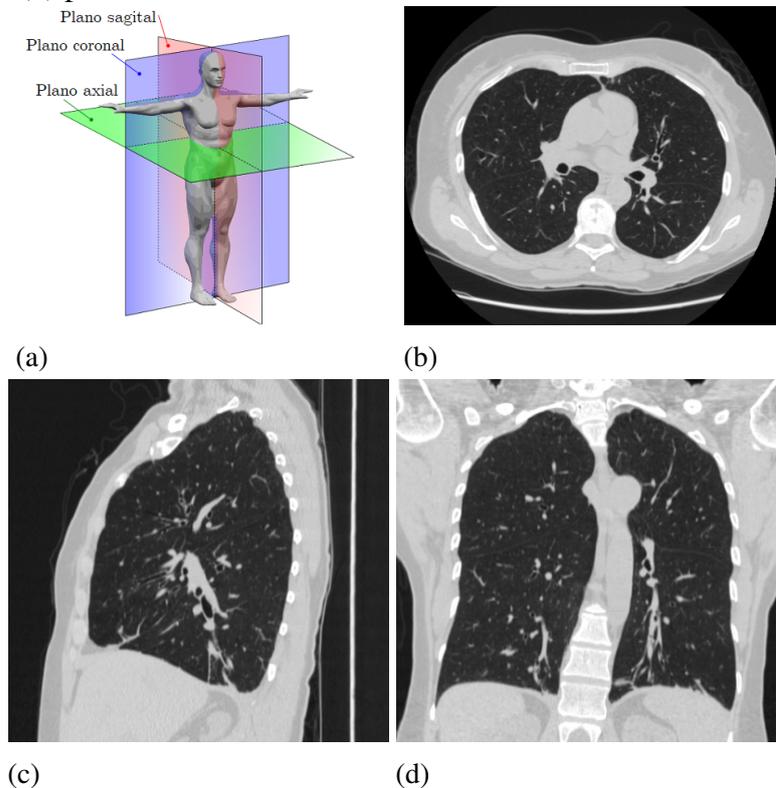
A TC possui uma escala de densidade radiográfica representada em Unidades Hounsfield (UH), em homenagem ao seu criador. Nesta escala, diferentes tipos de tecidos do corpo humano apresentam valores distintos em UH, permitindo a determinação de faixas de densidade

Figura 6 – representação de um *voxel* no lado esquerdo e um *pixel* no lado direito



Fonte: adaptado de Bontrager (2000).

Figura 7 – imagens de TC do tórax: (a) planos anatômicos em relação ao corpo humano, (b) plano axial, (c) plano sagital e (d) plano coronal

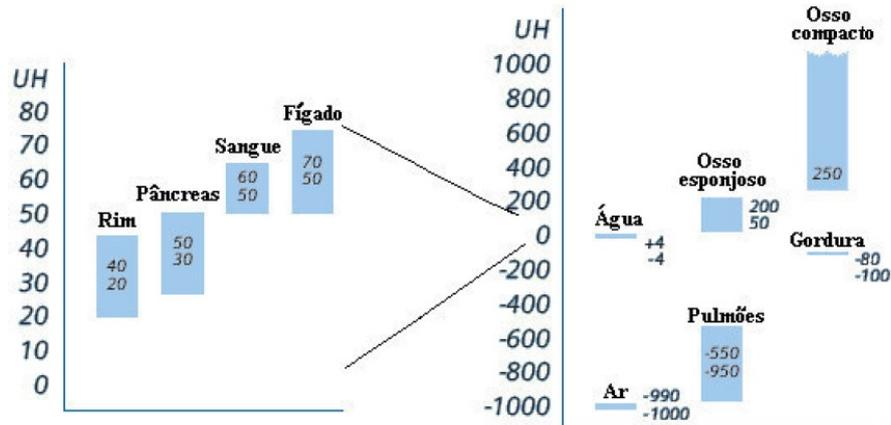


Fonte: adaptado de Cancer Imaging Archive (2011).

para cada tipo de tecido. Os valores em UH para alguns tipos de tecidos e órgãos do corpo humano são apresentados na Figura 8.

A TC se tornou o dispositivo de imageamento médico mais sensível na detecção

Figura 8 – escala em unidades Hounsfield de algumas estruturas do corpo humano



Fonte: adaptado de Siemens (2004).

de pequenos nódulos pulmonares, principalmente após a introdução da tecnologia *multislice* helicoidal. Esta tecnologia permite a realização de exames com maior quantidade de imagens e fatias mais finas, em intervalo de tempo mais curto. Adicionalmente, o surgimento de programas de monitoramento através de TCs de baixa dosagem aplicadas particularmente a grupos de risco, tais como fumantes, têm sido uma esperança para diagnosticar a doença em um estágio inicial, contribuindo significativamente para os resultados do tratamento (DIEDERICH *et al.*, 2001; SANTOS *et al.*, 2014).

A quantidade de imagens ou “fatias” obtidas através de um exame de TC é variável de acordo com a espessura de corte definida pelo operador no momento da realização do exame. Esta espessura pode variar de valores muito baixos, como 0,5 mm, até valores mais altos, como 10,0 mm. Quanto menor a espessura de corte, maior resolução espacial é obtida, bem como maior quantidade de imagens. Entretanto, o exame é mais demorado e o paciente é exposto a maior quantidade de radiação.

A avaliação clínica de um paciente com suspeita de doença no pulmão pode ser um problema difícil. Sintomas semelhantes e, em alguns casos, achados radiológicos no tórax podem estar associados a uma variedade de doenças agudas ou crônicas. Neste contexto, exames de TC juntamente com avaliações clínicas têm assumido um papel cada vez mais importante na avaliação e no diagnóstico dos pacientes (STRZELECKI; SZCZYPINSKI; MATERKA; KLEPACZKO, 2013).

## 2.2 Aprendizagem profunda

Durante o processo de aprendizagem, os seres humanos são inicialmente conduzidos a interpretar e entender conceitos mais simples, para mais tarde, no decorrer da sua vida, construir a capacidade de aprender conceitos mais complexos baseados nos conceitos previamente observados. Este tipo de aprendizado sugere que o cérebro é organizado através de uma divisão de camadas hierárquicas com diferentes responsabilidades. Diversos trabalhos de psicologia cognitiva têm demonstrado esta ideia. No caso da interpretação visual, por exemplo, o ser humano é capaz de abstrair detalhes menos relevantes de uma imagem para extrair conceitos semânticos. Assim, a interpretação ocorre a partir da extração de características mais simples que gradualmente são integradas em representações mais abstratas (FERNANDES, 2013; HUBEL; WIESEL, 1962; BENGIO, 2009).

Hubel e Wiesel (1962) demonstraram que os campos receptivos do cérebro estão organizados em células denominadas simples e complexas. As células simples são sintonizadas para estímulos de bordas em orientações e posições específicas. Por outro lado, as células complexas também apresentam seletividade para bordas em orientações específicas, mas são invariantes às posições. A integração de várias camadas simples e complexas pode, então, progressivamente criar representações invariantes para objetos complexos.

Serre, Wolf e Poggio (2005) desenvolveram uma teoria quantitativa para avaliar o processamento de informações realizado no fluxo ventral do córtex primário visual. Eles demonstraram que a sequência de processamento no sistema visual primário se inicia pela detecção de contornos e reconhecimento de formas primitivas para então gradualmente reconhecer formas mais complexas.

De acordo com Bengio (2009), cada nível de abstração do cérebro consiste da excitação neural de um pequeno subconjunto de um largo número de características que, em geral, não são mutuamente exclusivas. Esse tipo de fluxo de informação é chamado de representação distribuída, arranjo no qual a informação está distribuída ao longo de vários neurônios ao invés de estar concentrada em um único neurônio. Além disso, o cérebro aparenta utilizar uma representação esparsa da informação, com a presença de poucos neurônios ativos ao mesmo tempo, em torno de 1% a 4%.

Ao contrário do processo de aprendizagem realizado pelo cérebro humano, as técnicas convencionais de aprendizado de máquina são limitadas em sua capacidade de processar as informações em seu formato original. Por décadas, a construção de sistemas de reconhecimento

de padrões requereu dos engenheiros e cientistas esforço cuidadoso e considerável nível de conhecimento no domínio da aplicação para desenvolver extratores de características. Estes transformam a informação original (como os valores de pixels de uma imagem) em um vetor de características com o qual o sistema é treinado e posteriormente validado com a identificação ou classificação de amostras não conhecidas. Desta forma, o sucesso de uma técnica de aprendizado de máquina depende não somente da capacidade de generalização do classificador, mas também da habilidade na escolha de um conjunto de características que possa representar adequadamente a variabilidade existente no conjunto de dados (LECUN; BENGIO; HINTON, 2015).

Os métodos de aprendizagem profunda (ou *deep learning*) permitem eliminar a necessidade da especificação e utilização de um extrator de características, conforme ocorre nas técnicas convencionais de aprendizado de máquina. Desta forma, busca aproximar-se da metodologia de processamento da informação utilizada pelo cérebro humano, definindo um conjunto de métodos para o aprendizado de características hierárquicas através da composição de características mais simples.

O termo “profundo” refere-se ao número de camadas intermediárias na rede: quanto mais camadas, mais profunda a rede. As redes neurais tradicionais contêm geralmente 2 ou 3 camadas, enquanto as redes profundas podem ter centenas (LECUN; BENGIO; HINTON, 2015).

Entre as várias arquiteturas de aprendizagem profunda, dois tipos de redes vêm alcançando um notável destaque em suas áreas de aplicação. Redes neurais recorrentes têm obtido grande sucesso na manipulação de dados sequenciais como texto e processamento de linguagem natural. Redes neurais convolucionais, por sua vez, vêm gerando grandes avanços no reconhecimento de fala, processamento de áudio, vídeo e imagens. Outras técnicas de aprendizagem profunda também estão sendo utilizadas, tais como *Deep Belief Networks*, *Long Short Term Memory Networks* e *Stacked Denoising Autoencoder*, entre outras (SILVA, 2017; LECUN; BENGIO; HINTON, 2015).

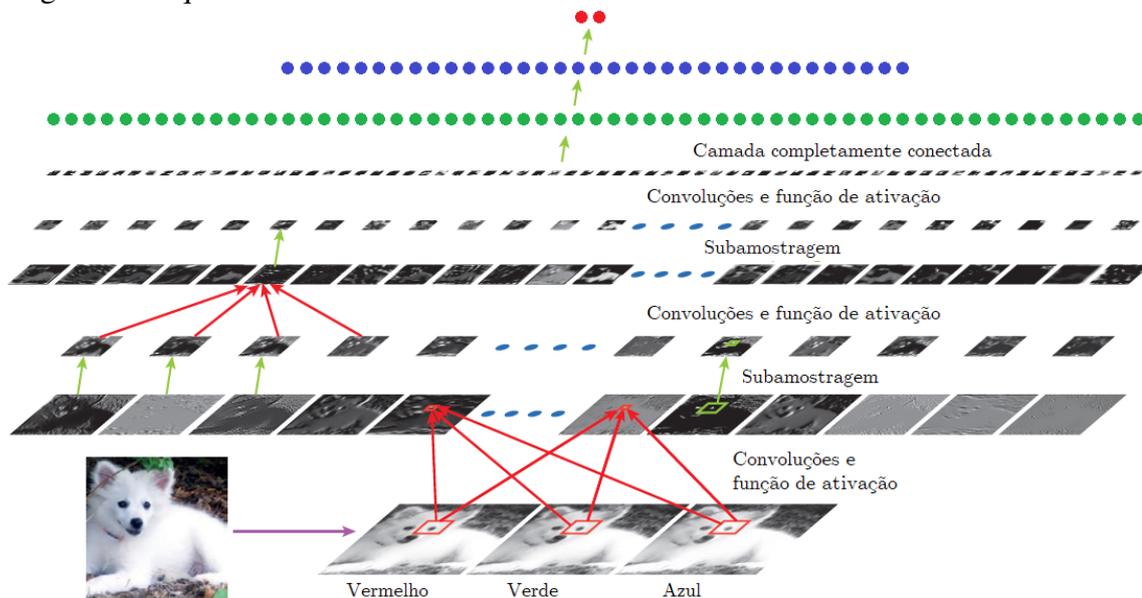
### **2.2.1 Redes neurais convolucionais**

Redes neurais convolucionais, ou *Convolutional Neural Networks* (CNNs), são modelos biologicamente inspirados que possuem a capacidade de aprender características de forma hierárquica. As *Convolutional Neural Networks* (CNNs) realizam o processamento de dados na forma de múltiplos vetores, por exemplo, uma imagem colorida composta por três matrizes, cada uma contendo os valores de intensidade de pixels de um canal de cor. Em

várias aplicações é possível identificar dados na forma de múltiplos vetores: 1D para sinais, incluindo linguagem; 2D para imagens ou espectrogramas de áudio e 3D para vídeo ou imagens volumétricas. Existem quatro ideias-chave contidas nas CNNs que aproveitam as propriedades naturais dos sinais: conexões locais, pesos compartilhados, subamostragem e o uso de muitas camadas (LECUN; BOTTOU; BENGIO; HAFFNER, 1998; LECUN; BENGIO; HINTON, 2015).

Uma CNN, conforme proposta por LeCun *et al.* (1989), é composta basicamente por três tipos de camadas: convolução, subamostragem e completamente conectada. Na Figura 9 é possível visualizar um exemplo de arquitetura de camadas de uma CNN. Os detalhes de cada uma das camadas são discutidos nas subseções a seguir.

Figura 9 – arquitetura de camadas de uma CNN



Fonte: adaptado de LeCun, Bengio e Hinton (2015).

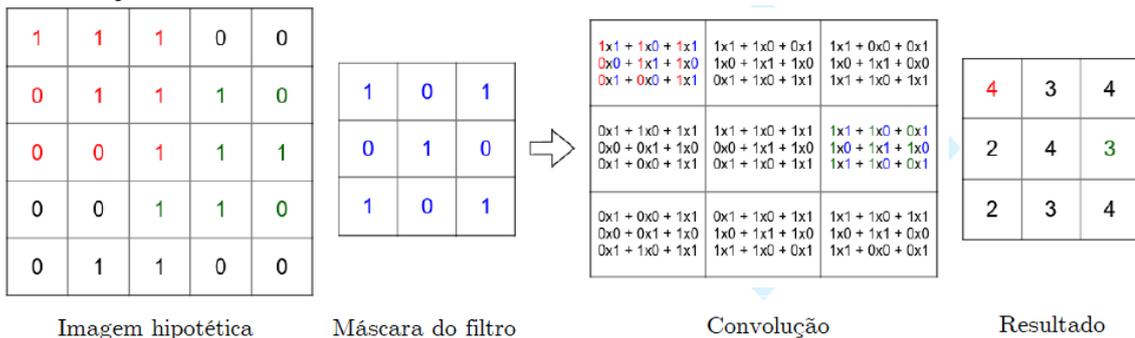
### 2.2.1.1 Camada de convolução

A convolução é uma operação matemática realizada entre duas funções  $f$  e  $w$ , produzindo como resultado uma terceira função, que pode ser interpretada como uma função modificada de  $f$ . No processamento de imagens, em que a imagem é definida como uma função bidimensional, a convolução está associada ao processo de mover uma máscara rotacionada em 180 por uma imagem e calcular a soma dos produtos em cada um de seus elementos. O conceito de correlação é algumas vezes confundido com o conceito de convolução, uma vez que a única diferença entre os dois conceitos é a utilização de uma máscara não rotacionada. Ainda

em processamento de imagens, a convolução é útil para realizar uma série de operações, tais como detecção de bordas, suavização de imagem, extração de atributos, entre outras aplicações (PARKER, 2011; GONZALEZ; WOODS, 2010).

Na Figura 10 é possível visualizar um exemplo de convolução aplicada a uma imagem hipotética, em que cada elemento desta imagem é multiplicado pela máscara e o cálculo da soma destes produtos compõem os elementos do resultado desta convolução. Na abordagem utilizada neste exemplo, após a aplicação da máscara de convolução, a imagem original é reduzida em tamanho proporcional às dimensões da máscara utilizado. Todavia existem outras abordagens de aplicação utilizando, por exemplo, criação de novas células adjacentes às bordas da imagem, fazendo com que a imagem resultante mantenha as mesmas dimensões da imagem original após a aplicação da máscara de convolução (FERREIRA, 2017).

Figura 10 – exemplo de aplicação da convolução na imagem: à esquerda, uma imagem hipotética representada por um único canal com dimensões 5x5 que recebe a aplicação de um filtro 3x3; à direita, uma matriz ilustrando o somatório que fornece o resultado da convolução

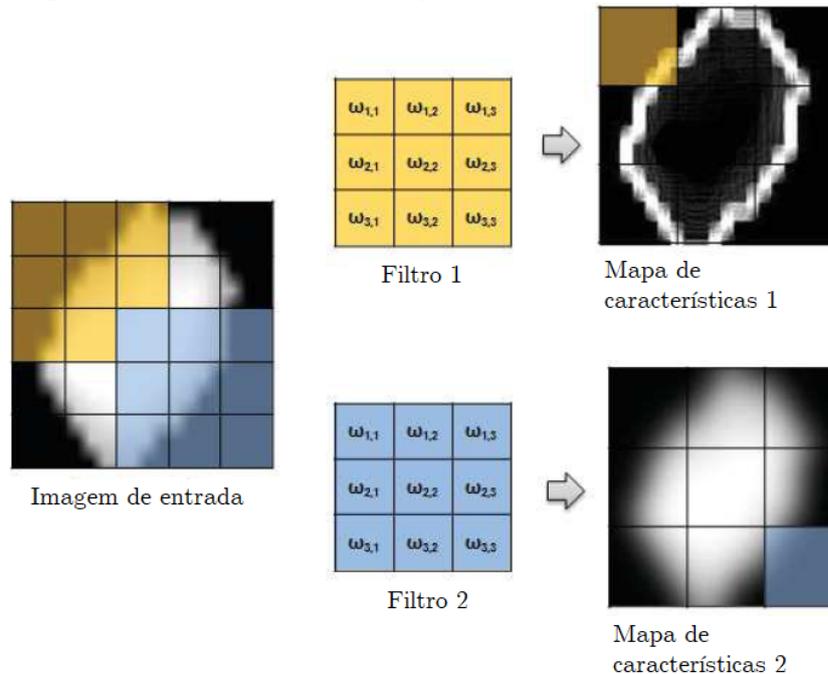


Fonte: adaptado de Ferreira (2017).

Na arquitetura de uma CNN, inicialmente é comum aplicar uma ou mais camadas de convolução às informações de entrada da rede. Uma camada de convolução é composta por diversos neurônios, cada um responsável por aplicar um filtro em uma região específica da matriz (por exemplo, uma imagem). Neste caso, pode-se imaginar cada neurônio conectado a um conjunto de pixels da camada anterior, com um peso definido para cada conexão. A combinação das entradas de um neurônio, utilizando os respectivos pesos de cada conexão, produz uma saída utilizada na camada seguinte. Os pesos atribuídos às conexões de um neurônio podem ser interpretados como uma matriz que representa o filtro de uma convolução de imagens no domínio espacial. Geralmente, após a convolução, uma função de ativação é aplicada em cada neurônio com o objetivo de realizar uma transformação nos dados. Normalmente são utilizadas funções de ativação com algum grau de não-linearidade, permitindo que as aplicações sucessivas de camadas

de convolução tornem as saídas linearmente separáveis (VARGAS; PAES; VASCONCELOS, 2019). Na Figura 11 é possível visualizar a aplicação de dois filtros diferentes em uma mesma imagem de entrada, cada um responsável por gerar um mapa de características distinto.

Figura 11 – camada de convolução



Fonte: adaptado de Silva (2017).

Enquanto na formulação de redes neurais clássicas cada neurônio é conectado a todos os neurônios da camada anterior, nas camadas de convolução das CNNs apenas um subconjunto de entradas é conectado ao neurônio. Com a mudança de arquitetura, as redes neurais convolucionais passam a realizar a análise de campos receptivos locais. Um mapa é produzido pelo agrupamento das saídas de neurônios que juntos processam uma parte da imagem que tenha sido analisada por um filtro em comum. Para que um conjunto de neurônios de um determinado mapa aplique o mesmo filtro em diferentes posições da imagem, é feito um compartilhamento dos pesos durante o processo de treinamento. Tal compartilhamento diminui significativamente o número de parâmetros a serem aprendidos e, conseqüentemente, o tempo de treinamento da rede. A dimensão do filtro define a vizinhança que cada neurônio deve processar. Outra variável relevante na camada convolucional é o passo (ou *stride*), que representa a quantidade de pixels de margem utilizados entre duas janelas convolucionais. Diferentemente do processo tradicional de visão computacional, no qual o modelo parte da definição de filtros ou características a serem utilizadas, nas CNNs é preciso definir a arquitetura dos filtros: quantidade e dimensões. O tipo de filtro não precisa ser definido, o próprio processo de treinamento da rede

altera os pesos até encontrar os melhores valores para o conjunto de dados utilizado. Por se tratar de um processo automático, diversas pesquisas foram realizadas com o objetivo de elucidar o que as redes aprendem, tal como Zeiler e Fergus (2014). Uma das formas de avaliar o aprendizado é verificar as ativações dos filtros obtidas ao final do treinamento. Em redes voltadas para detecção de objetos, pode-se perceber que as primeiras camadas costumam aprender filtros de arestas, bordas e cores. Analisando níveis mais profundos, destacam-se regiões de interesse e detalhes cada vez mais complexos (VARGAS; PAES; VASCONCELOS, 2019).

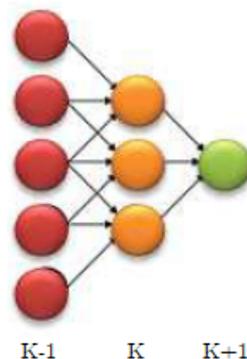
Matematicamente, o cálculo de um mapa de características pode ser definido por (SILVA, 2017)

$$(h_k)_{ij} = (w_k * x)_{ij} + b_k \quad (2.1)$$

em que  $k$  é o índice do neurônio,  $i$  e  $j$  são as coordenadas dos pixels da imagem,  $h_k$  é o mapa de características do neurônio,  $w_k$  são os pesos do filtro treinável,  $x$  é o mapa de características da entrada,  $b_k$  é o termo bias  $k$  e  $*$  representa o processo de convolução espacial bidimensional. Cada mapa é responsável por detectar uma característica em particular que ocorre em qualquer parte da imagem. Quando uma característica é detectada, sua localização na imagem de entrada torna-se irrelevante (HAFEMANN, 2014; LECUN; BOTTOU; BENGIO; HAFFNER, 1998).

Diante disto, as características são extraídas de uma camada para outra da rede, em que um neurônio na camada  $K$  conecta-se a um campo receptivo local na camada anterior  $K - 1$ , conforme mostrado na Figura 12. Assim, as características são combinadas sequencialmente para, por conseguinte, serem extraídas características de mais alto nível de complexidade (FERNANDES, 2013). Esta abordagem tem como objetivo imitar o processo de aprendizagem do cérebro humano de acordo com o que se conhece atualmente.

Figura 12 – campo receptivo local



Fonte: adaptado de Silva (2017).

### 2.2.1.2 *Rectified Linear Units*

Na arquitetura das CNNs é comum uma camada convolucional ser seguida de uma função de ativação, cuja função é introduzir um componente não linear à rede, sendo utilizadas também em redes neurais artificiais com o mesmo objetivo. Sigmoidal, tangente hiperbólica e *Rectifier Linear Units* (ReLU) são exemplos de funções de ativação, com destaque para esta última. Com a aplicação das funções de ativação, pretende-se que o modelo seja mais expressivo do que um modelo linear, uma vez que a camada de convolução realiza somente operações lineares. Em CNNs, a função de ativação ReLU é aplicada em cada pixel do mapa de características para retificar os valores negativos, de acordo com (DALVI, 2018)

$$ReLU(x,y) = \max(0, g(x,y)), \quad (2.2)$$

em que  $g(x,y)$  é o valor de entrada,  $(x,y)$  as coordenadas do pixel e  $\max$  a função máximo. Assim, valores abaixo de zero são transformados em zero e acima de zero têm seu valor mantido. Esta função possui algumas variantes, nas quais os valores negativos não são substituídos por zero, mas multiplicados por um parâmetro  $\alpha$  que pode ser pré-determinado conforme proposto por Maas, Hannun e Ng (2013) ou aprendido na etapa de treinamento como proposto por He, Zhang, Ren e Sun (2015). Em ambos os casos, a função é expressa por (DALVI, 2018)

$$ReLU(x,y) = \max(0, g(x,y)) + \alpha \min(0, g(x,y)). \quad (2.3)$$

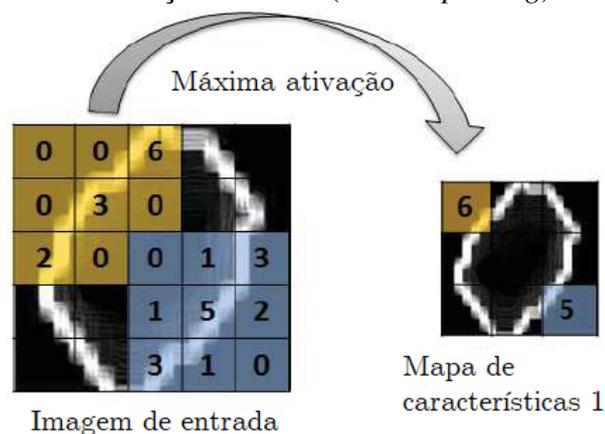
em que  $g(x,y)$  é o valor de entrada,  $(x,y)$  as coordenadas do pixel,  $\max$  e  $\min$  são as funções máximo e mínimo, respectivamente.

### 2.2.1.3 *Camada de subamostragem*

A camada de subamostragem, ou *pooling*, é utilizada após uma ou mais camadas convolucionais e funções de ativação, sendo muito importante para a arquitetura da CNN. Esta camada reduz a resolução espacial dos mapas de características e seleciona características invariantes a deslocamentos e distorções. Outro efeito obtido é a redução do tempo de treinamento da rede, dado que a quantidade de dados é menor após a subamostragem (LECUN; BENGIO; HINTON, 2015).

A construção da camada de subamostragem é realizada aplicando um elemento estruturante sobre a matriz de entrada de dados, de forma semelhante à convolução, mas no lugar de realizar a multiplicação de valores (no caso de imagens, por exemplo), um valor é selecionado através da sobreposição do elemento estruturante com a matriz de entrada. Este valor selecionado pode variar de acordo com o tipo de operação realizada. Em geral, uma das funções mais utilizadas no processo de agrupamento é a função máximo, mas também podem ser utilizadas as funções média ou mediana. Ao utilizar a função máximo, é comum se referir a esta camada como *max-pooling*. Na Figura 13 é possível observar o exemplo da aplicação de uma camada *max-pooling* com elemento estruturante de dimensão 3x3.

Figura 13 – camada de subamostragem utilizando a função máximo (ou *max-pooling*)



Fonte: adaptado de Silva (2017).

#### 2.2.1.4 Dropout

Um dos problemas mais comuns em tarefas de classificação que utilizam o aprendizado supervisionado é a adaptação em demasia do modelo aos dados de treino. Isso faz com que o classificador perca sua capacidade de generalização, gerando resultados abaixo do esperado quando novas amostras são utilizadas. Na literatura foram publicadas diversas técnicas com o objetivo de minimizar este problema, que são conhecidas como técnicas de regularização. Dentre estas, o *Dropout* ganha destaque. Esta técnica é um procedimento introduzido nos processos de aprendizado supervisionado com o objetivo de evitar o efeito conhecido como *overfitting*. Para tanto, esta técnica exclui aleatoriamente parte dos neurônios para cada amostra de treinamento. Esta exclusão é realizada impondo um valor de ativação zero temporariamente aos neurônios escolhidos. Desta forma, os neurônios são treinados com uma combinação aleatória

de suas entradas, possibilitando uma maior capacidade de generalização da rede. Existem outras variações deste operador, como o *DropConnect*, que realiza um procedimento semelhante ao *Dropout*, porém sobre os pesos dos neurônios. Na arquitetura de uma CNN, este operador pode ser utilizado em várias camadas, como após uma função de ativação ReLU ou na camada completamente conectada (DALVI, 2018).

#### 2.2.1.5 Camada completamente conectada

Em uma arquitetura CNN voltada para classificação de padrões, após a execução das várias camadas de convolução e subamostragem, os pixels de todos os mapas de características produzidos pela última camada são apresentados a uma camada completamente conectada, responsável pela classificação dos padrões de entrada (FERNANDES, 2013).

Essa camada possui a mesma arquitetura utilizada em uma Rede Neural Artificial (RNA) do tipo *perceptron* multicamadas. As RNAs são modelos matemáticos inspirados no sistema nervoso central humano. Tais redes podem ser definidas como um conjunto de unidades de processamento, denominadas neurônios artificiais, que são interligadas por uma grande quantidade de interconexões, denominadas sinapses artificiais (SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010). As RNAs são utilizadas em diversas aplicações de reconhecimento de padrões, tais como reconhecimento de voz, detecção de objetos, identificação de nódulos cancerígenos, entre outras (HERTZ; KROGH; PALMER, 1991). Uma descrição detalhada sobre as RNAs pode ser encontrada no Apêndice A.

### 2.3 Validação cruzada

A validação é uma etapa do processo de aprendizagem de máquinas em que é verificada a capacidade de generalização de um modelo previamente treinado, ou seja, a capacidade de um modelo realizar a predição correta de amostras não conhecidas. Conforme descrito por Larson (1931) no início década de 40, treinar um algoritmo e avaliar sua performance estatística, utilizando o mesmo conjunto de dados, tem como resultado uma performance sobrestimada. Por esta razão, é importante que na etapa de validação de um determinado modelo sejam utilizados dados novos, ou seja, que não foram utilizados na etapa de treinamento do modelo. Isto, em princípio, deve tornar o cálculo da performance estatística mais realista. A validação cruzada foi criada com o intuito de implementar este modelo (MOSTELLER; TUKEY, 1968; STONE,

1974; GEISSER, 1975).

Validação cruzada é um método estatístico de avaliação e comparação de algoritmos de aprendizado de máquinas que divide os dados em dois conjuntos: um utilizado para aprender ou treinar um modelo e outro utilizado para validar o modelo. Em uma configuração típica de validação cruzada, os conjuntos de treinamento e validação devem ser cruzados em rodadas sucessivas até que cada amostra do conjunto de dados tenha a chance de ser validada pelo menos uma vez. A forma básica da validação cruzada é conhecida como *k-fold*. Outras formas de validação cruzada são casos especiais da validação cruzada *k-fold* ou envolvem rodadas repetidas desta mesma validação (REFAEILZADEH; TANG; LIU, 2009).

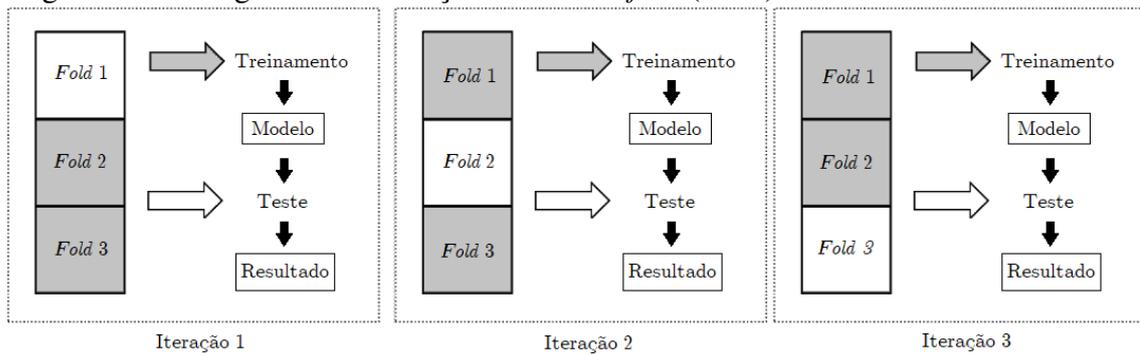
O conceito de validação cruzada *k-fold*, com  $k \in \{1, \dots, n\}$  foi introduzido por Geisser (1975) como uma alternativa ao computacionalmente caro *leave-one-out*. Na validação cruzada *k-fold* é realizado um particionamento preliminar dos dados em  $k$  subconjuntos com cardinalidade aproximadamente igual a  $n/k$ . Cada subconjunto é utilizado independentemente para validação. Formalmente, considere que  $A_1, \dots, A_k$  seja uma partição de  $\{1, \dots, n\}$  com  $\forall j, \text{Card}(A_j) \approx n/k$ . Então, o estimador de risco da validação *k-fold* de  $\mathcal{A}(D_n)$  é dado por (ARLOT; CELISSE, 2010)

$$\widehat{\mathcal{L}}^{kF}(\mathcal{A}; D_n; (A_j)_{1 \leq j \leq k}) = \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k \left[ \frac{1}{\text{Card}(A_j)} \sum_{i \in A_j} \gamma(\widehat{s}(D_n^{(-A_j)}); \xi_i) \right] \quad (2.4)$$

com  $B = V$  e  $I_j^{(t)} = A_c^j$  para  $j = 1, \dots, B$ , em que  $D_n^{(-A_j)} = (\xi_i)_{i \in A_j^c}$ .

Em uma validação cruzada *k-fold*, inicialmente os dados são particionados igualmente (ou o mais próximo possível) em  $k$  conjuntos ou *folds*. Então, subsequentemente  $k$  iterações de treinamento e validação são realizadas de tal forma que a cada iteração um diferente *fold* é utilizado no conjunto de validação, enquanto os  $k - 1$  *folds* restantes são utilizados no conjunto de treinamento. Na Figura 14 é possível visualizar o procedimento realizado em uma validação cruzada com  $k = 3$ . Neste caso são realizadas 3 iterações de treinamento e validação, utilizando em cada iteração um *fold* diferente para compor o conjunto de validação. Em cada iteração, os *folds* marcados com a cor cinza são utilizados para treinamento, enquanto o *fold* marcado com a cor branca é utilizado na validação. Ao realizar as 3 iterações, é possível garantir que cada amostra que compõe o conjunto de dados é validada uma vez e utilizada no conjunto de treinamento  $k - 1$  vezes. Nas áreas de aprendizado de máquinas e mineração de dados, a validação cruzada *10-fold* ( $k = 10$ ), é a mais comum (REFAEILZADEH; TANG; LIU, 2009).

Figura 14 – fluxograma da validação cruzada 3-fold ( $k = 3$ )



Fonte: adaptado de Refaeilzadeh, Tang e Liu (2009).

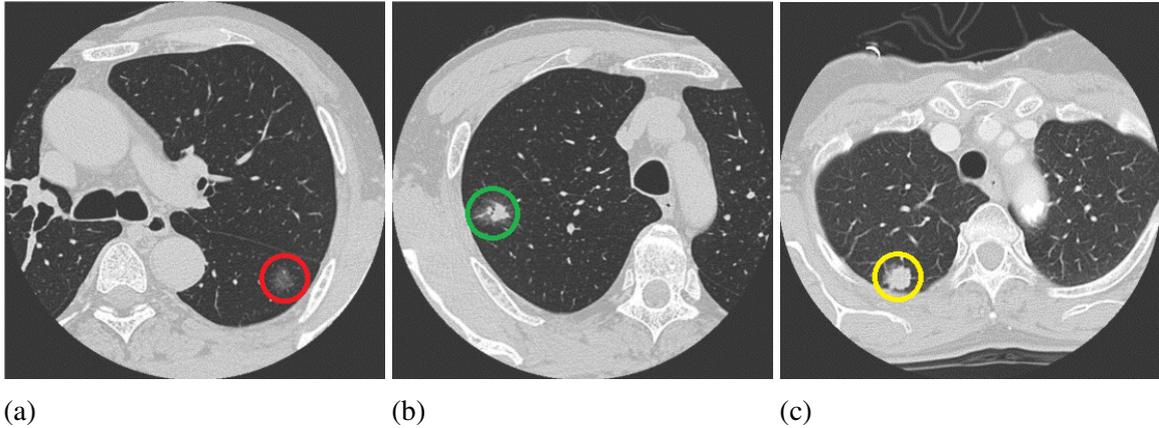
## 2.4 Nódulos pulmonares

Em termos gerais, um nódulo pulmonar é definido como uma opacidade focal com diâmetro entre 3 e 30 mm. O termo “micronódulo” é utilizado para opacidades menores que 3 mm em diâmetro e o termo “massa” é utilizado para opacidades com diâmetro maior que 30 mm. A precisão no cálculo do diâmetro do nódulo é crítica, pois há uma relação entre o diâmetro do nódulo e o grau de probabilidade de malignidade. Por exemplo, o percentual de malignidade encontrado na base de imagens *Early Lung Cancer Action Program* (ELCAP) é de 1% para nódulos menores que 5 mm, 24% para nódulos entre 6 e 10 mm, 33% entre 11 e 20 mm e 80% para nódulos com diâmetro superior a 20 mm. Em nódulos assimétricos ou não esféricos, erros podem ocorrer durante a medição do diâmetro. Fatores como a livre interpretação do médico radiologista podem causar uma variação significativa nesta medição. Por esta razão, se o nódulo é muito pequeno, as medidas devem ser calculadas após a ampliação da imagem. Como resultado destas variações, métodos automatizados para medir diâmetros de nódulos têm sido desenvolvidos (HANSELL *et al.*, 2008; I-ELCAP; VIA, 2003; HENSCHKE *et al.*, 1999; REVEL *et al.*, 2004).

Com o objetivo de compreender a dificuldade de avaliar as margens dos nódulos e, em consequência, definir o seu diâmetro, na Figura 15 é possível observar os três principais tipos de nódulos em termos de densidade. Em especial, o tipo de nódulo não sólido, conforme pode ser observado na Figura 15a, apresenta maior dificuldade na definição das margens, bem como o nódulo parcialmente sólido, conforme pode ser visualizado na Figura 15b.

Com base nos conceitos e características apresentados neste Capítulo sobre TC, aprendizagem profunda, validação cruzada, nódulos pulmonares e bases de imagens pulmonares, um conjunto de processos foi elaborado para propor um novo método de detecção de nódulos pulmonares.

Figura 15 – tipos de nódulos pulmonares em imagens de TC do pulmão: (a) um nódulo não sólido (cor vermelha), (b) um nódulo parcialmente sólido (cor verde) e (c) um nódulo sólido (cor amarela)



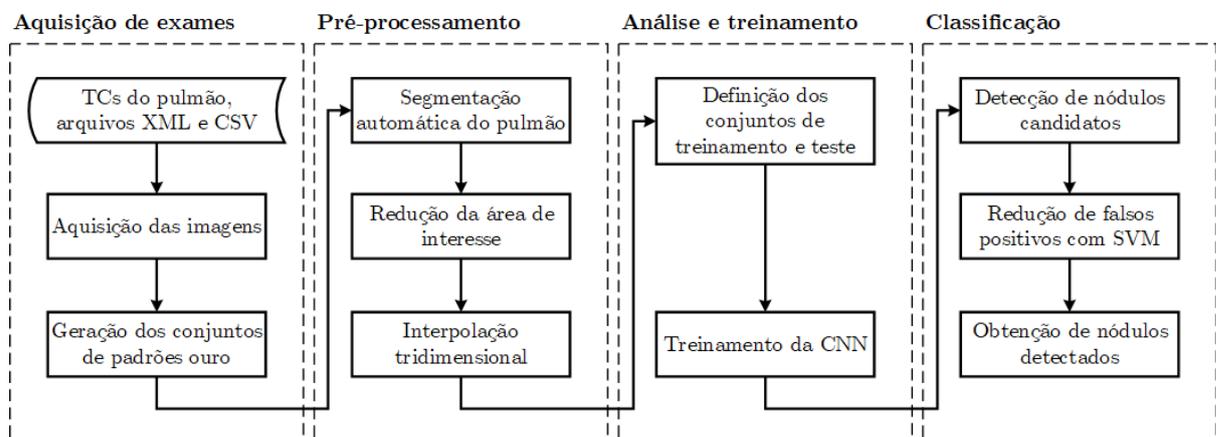
Fonte: adaptado de Suzuki *et al.* (2006).

Os processos utilizados no método proposto foram escolhidos com base na acurácia, eficiência e velocidade. As etapas prévias de pré-processamento, incluindo a segmentação dos pulmões e sua posterior redução, utilizam em parte técnicas consagradas em suas respectivas aplicações, bem como configurações específicas com o objetivo de detectar nódulos pulmonares. A utilização da CNN na classificação de nódulos pulmonares foi realizada após diversas rodadas de testes com algoritmos de extração de texturas associados a descritores de características, tais como *Local Binary Patterns* (LBP) e *Histogram of Oriented Gradients* (HOG). Estas tentativas não lograram êxito, obtendo resultados significativamente inferiores em relação à CNN.

### 3 MÉTODO PROPOSTO

O método de detecção de nódulos pulmonares proposto nesta tese está descrito em detalhes neste Capítulo, incluindo todas as etapas que o compõem e parâmetros de configuração. De forma geral, o processo é dividido em quatro módulos: (1) aquisição, (2) pré-processamento, (3) análise e treinamento e; por fim, (4) classificação. Em cada módulo, um conjunto de etapas é desenvolvido para atender os objetivos determinados. Na Figura 16 é possível visualizar o fluxograma geral do método proposto.

Figura 16 – fluxograma geral do método proposto



Fonte: Autor.

No módulo de aquisição os exames são carregados e têm suas imagens ordenadas automaticamente de acordo com os metadados armazenados juntamente com as imagens. Em seguida, através da leitura das marcações realizadas pelos quatro médicos radiologistas em arquivos *Extensible Markup Language* (XML), no caso da base LIDC-IDRI, são propostos quatro conjuntos de padrões ouro para avaliação da performance do método proposto. Para a base LUNA16 é realizada a importação de um arquivo *Comma-separated values* (CSV) contendo as anotações de nódulos em que foi obtido consenso de pelo menos 3 dos 4 radiologistas acerca de suas existências e localizações.

O módulo de pré-processamento tem como objetivo inicial identificar e segmentar automaticamente o volume correspondente aos pulmões. Em seguida, o volume segmentado passa por um novo processamento com o objetivo de identificar as regiões internas de maior densidade, reduzindo a área de interesse. Por fim, uma interpolação tridimensional é realizada com o objetivo de equalizar a resolução espacial dos planos axial, sagital e coronal.

A primeira etapa do módulo de análise e treinamento consiste em aplicar uma

metodologia de validação para o método proposto. As publicações mais recentes encontradas na literatura de detecção de nódulos pulmonares têm utilizado com frequência a validação cruzada como abordagem de divisão do conjunto de dados, em substituição à validação através da metodologia *hold-out*. Nesta, um limiar arbitrário é definido para separar os dados de treinamento e teste. Com o objetivo de comparar a performance do método proposto nesta tese com os algoritmos citados de forma justa, o método de divisão do conjunto de dados utilizado é a validação cruzada *10-fold*.

Para tanto, inicialmente é realizada a alocação dos exames em cada um dos dez conjuntos (*folds*) utilizados no processo de treinamento e teste da rede neural convolucional. Em seguida, para cada conjunto de treinamento e teste definido, as amostras de nódulos são extraídas nos planos axial, sagital e coronal, sendo compostas lado a lado para formar uma imagem única que representa a amostra nos três planos. Adicionalmente, utilizando a mesma metodologia, são extraídas amostras de regiões saudáveis do pulmão. Estas imagens são utilizadas para realizar o treinamento de uma CNN para cada conjunto de treinamento e teste. Uma vez treinada, os pesos desta rede são armazenados para posterior utilização.

No módulo de classificação a CNN previamente treinada é utilizada para gerar os nódulos candidatos, ou seja, regiões que podem conter nódulos pulmonares. Em seguida, uma etapa de redução de falsos positivos é aplicada com o objetivo de melhorar a performance do método, excluindo do resultado regiões que não possuem as características comuns a nódulos pulmonares. Neste processo é proposto um novo vetor de características que é utilizado em um classificador SVM. Por fim, utilizando os modelos treinados para redução de falsos positivos, são geradas as imagens que contêm os nódulos detectados para cada exame. Nas seções a seguir são descritas cada uma das etapas utilizadas no método proposto.

### **3.1 Aquisição de exames**

A aquisição dos exames da base LIDC-IDRI é realizada através da leitura e análise dos arquivos que compõem cada exame, armazenados no padrão *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), juntamente com um arquivo XML contendo as anotações dos médicos radiologistas. A base LUNA16, por sua vez, utiliza uma estrutura de armazenamento diferente da base LIDC-IDRI, apesar de ser apenas um recorte desta, juntamente com um arquivo CSV que descreve as anotações dos nódulos presentes na base de dados. Com o objetivo de utilizar a mesma estrutura desenvolvida para aquisição dos exames da base LIDC-IDRI, a

identificação dos exames utilizados pela base LUNA16 foi realizada e as anotações armazenadas no arquivo CSV foram sincronizadas.

Um arquivo no padrão DICOM armazena a imagem obtida e um conjunto de metadados com diversas informações relevantes, entre as quais podem ser citadas: dimensões do *voxel* (altura, largura e profundidade), identificação do exame, configurações utilizadas na TC, altura e largura da imagem, quantidade de bits por pixel, data da realização do exame, entre outras. Em geral, também são armazenadas informações de identificação do paciente, mas por se tratar de bases públicas, estas informações foram excluídas.

Os arquivos XML utilizados pela base LIDC-IDRI contém as anotações dos quatro médicos radiologistas. Para nódulos com diâmetro inferior a 3 mm, é anotado somente o centroide aproximado. Para nódulos com diâmetro superior a 3 mm e inferior a 30 mm, é fornecido o contorno do nódulo e um conjunto de parâmetros obtido através da avaliação subjetiva do médico radiologista:

- sutileza, que determina o grau de dificuldade que o radiologista teve ao detectar o nódulo em uma escala de 1 a 5;
- estrutura interna, que define a composição interna do nódulo e pode ser classificada como tecido mole, líquido, gordura e ar;
- calcificação, que determina a presença ou não de calcificação no interior do nódulo, em uma escala de 1 a 5;
- esfericidade, que assinala o quão esférico é o nódulo em uma escala de 1 a 5;
- espiculação, que define o grau de espiculação do nódulo em uma escala de 1 a 5;
- textura, que determina a textura interna do nódulo em uma escala de 1 a 5, em que 1 representa um nódulo não sólido e 5 representa um nódulo totalmente sólido; e
- malignidade, uma avaliação subjetiva acerca da probabilidade de malignidade do nódulo, em uma escala de 1 a 5.

O arquivo CSV disponibilizado na base LUNA16 contém 1.186 linhas, cada uma representando as informações de um nódulo presente na base de dados. Para cada nódulo são informados a posição tridimensional aproximada do centroide, juntamente com o respectivo diâmetro calculado a partir dos contornos marcados por no mínimo três médicos radiologistas. Estas informações são disponibilizadas a partir de um sistema de coordenadas conhecido como “coordenadas mundiais”. Com o objetivo de utilizar a estrutura definida para a base LIDC-IDRI, este sistema de coordenadas foi sincronizado com o sistema de coordenadas utilizado por este

último. Este processo compreende a identificação de cada coordenada nos três planos disponíveis, bem como a identificação da fatia da imagem, cujo centroide tridimensional está localizado. Em seguida, a projeção de uma esfera com o raio especificado na anotação é criada a partir do centroide definido.

### 3.1.1 Aquisição das imagens

As imagens utilizadas no método proposto são extraídas de arquivos no padrão DICOM. A quantidade de imagens que cada exame possui varia de acordo com a espessura de fatia utilizada durante a aquisição do exame. Adicionalmente, a sequência utilizada para definir os nomes destes arquivos não possui necessariamente relação com a sequência em que estes foram adquiridos. Por esta razão, a análise de um metadado disponível no arquivo DICOM, denominado “*slice location*”, que determina a posição em mm da fatia da imagem em relação ao plano principal, é utilizada para realizar a ordenação do exame.

Cada pixel que compõe a imagem armazena o valor de densidade em UH calculado durante a aquisição do exame. Após a leitura da imagem, é necessário realizar o ajuste destes valores de densidade. Para tanto, são utilizados os metadados “*rescale slope*” e “*rescale intercept*”, conforme definido por

$$UH_{ajustado} = UH_{original} \times RescaleSlope + RescaleIntercept, \quad (3.1)$$

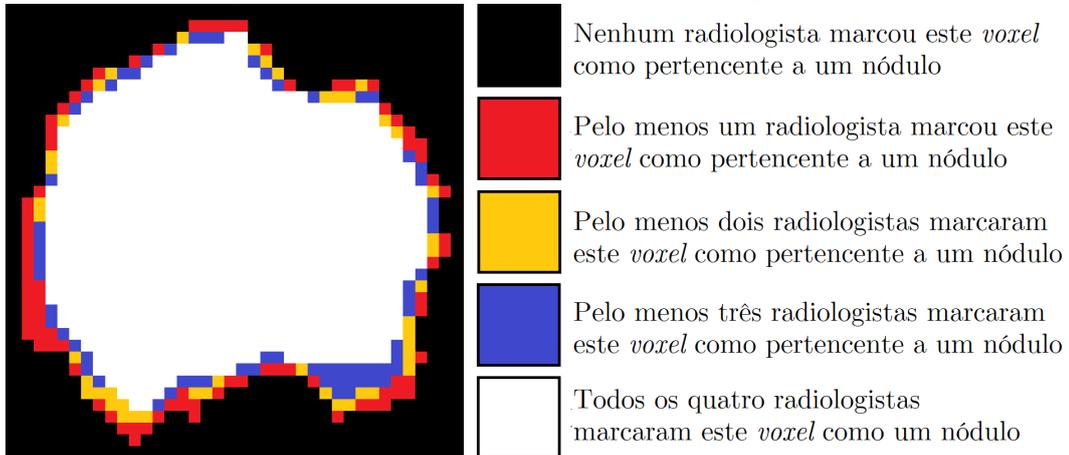
em que  $UH_{original}$  corresponde ao valor de intensidade em UH original da imagem. Desta forma, os valores de densidade calculados são obtidos corretamente.

### 3.1.2 Validação utilizando quatro padrões ouro

A metodologia escolhida para a construção da base de imagens LIDC-IDRI não obriga a formação de consenso entre os médicos radiologistas, ou seja, a concordância de todos sobre a presença de um nódulo em uma determinada região na imagem não é obrigatória. Por esta razão, é possível que apenas um dos radiologistas defina que uma determinada região representa um nódulo, enquanto os outros três radiologistas não concordam. Da mesma forma, dois, três ou até os quatro radiologistas podem concordar. Entretanto, mesmo havendo a concordância entre os quatro radiologistas sobre a presença do nódulo em uma determinada região, pode haver discordância na definição do contorno deste nódulo. Na Figura 17 é possível

visualizar os diferentes contornos para um mesmo nódulo que foram gerados pelos quatro médicos radiologistas.

Figura 17 – exemplo de um nódulo da base de imagens LIDC-IDRI e os diferentes *voxels* marcados por cada um dos quatro médicos radiologistas



Fonte: Autor.

O impacto da não formação de consenso é relevante durante o processo de geração de resultados a partir da base de dados, uma vez que a quantidade de nódulos existentes pode variar significativamente dependendo da diretriz escolhida. Como o padrão ouro foi construído por 4 médicos radiologistas, existem quatro cenários possíveis: (a) apenas um radiologista identificou a região como nódulo; (b) dois radiologistas identificaram a região como nódulo; (c) três radiologistas identificaram a região como nódulo e; (d) todos os quatro radiologistas identificaram a região como nódulo.

Diferentemente do que ocorre em diversos trabalhos encontrados na literatura, em que apenas um destes cenários é considerado, propõe-se nesta tese a criação de um sistema de validação a partir da formação de quatro conjuntos de imagens que são utilizados como padrão ouro para a avaliação da performance do método proposto na base LIDC-IDRI, conforme apresentado na Tabela 1. Desta forma, a avaliação de performance do método proposto é apresentada individualmente para cada tipo de padrão ouro. A maior vantagem desta abordagem é a mensuração da performance da técnica a partir de todos os cenários possíveis, o que permite uma comparação justa.

A base LUNA16, por sua vez, já definiu em seu processo de formação a utilização de apenas um cenário de padrão ouro, em que pelo menos três médicos radiologistas precisam concordar que uma determinada região trata-se de um nódulo para que esta seja considerada. Neste caso, é calculada uma média entre os centroides aproximados marcados por cada médico

Tabela 1 – nomes propostos para os padrões ouro da base LIDC-IDRI e suas respectivas descrições

Nome proposto	Descrição
União	Pelo menos um radiologista concorda que o <i>voxel</i> pertence a um nódulo para ser incluído neste padrão ouro.
Interseção dois	Pelo menos dois radiologistas concordam que o <i>voxel</i> pertence a um nódulo para ser incluído neste padrão ouro.
Interseção três	Pelo menos três radiologistas concordam que o <i>voxel</i> pertence a um nódulo para ser incluído neste padrão ouro.
Interseção quatro	Todos os radiologistas concordam que o <i>voxel</i> pertence a um nódulo para ser incluído neste padrão ouro.

Fonte: Autor.

radiologista, bem como do diâmetro, formando então um conjunto de imagens de padrão ouro único. Este padrão ouro diverge do formado na base LIDC-IDRI por conta da eliminação de exames com espessura de fatia maior que 2,5 mm e daqueles com imagens ausentes, ou com alguma outra inconsistência. Portanto, apesar de similar ao padrão ouro denominado como Interseção 3, são padrões diferentes com quantidades de nódulos diferentes.

### 3.2 Pré-processamento

O módulo de pré-processamento tem como objetivo preparar o conjunto de imagens que compõem os exames para a extração de amostras de regiões sadias e com nódulos. Para tanto, a primeira etapa do método é composta por um processo conhecido como segmentação.

A segmentação de imagens é um processo que consiste em separar regiões com propriedades semelhantes em uma determinada imagem, utilizando para tal tarefa informações como níveis de cinza, bordas, textura ou outras características específicas de uma determinada aplicação. Portanto, consiste em atribuir um rótulo a cada pixel da imagem, identificando a qual região este pertence, de acordo com suas propriedades. Este processo é essencial dentro da área de visão computacional, pois a qualidade da imagem segmentada determina o eventual sucesso ou fracasso de etapas posteriores (GONZALEZ; WOODS, 2010).

De acordo com Gonzalez e Woods (2010), os processos de segmentação de imagens geralmente são baseados em critérios de similaridade ou descontinuidade. A primeira categoria baseia-se na divisão da imagem em regiões similares através de um critério estabelecido previamente. Como exemplo de técnicas de segmentação baseadas em similaridade, podem ser citadas a limiarização e o crescimento de regiões. A segmentação baseada em descontinuidade, por sua vez, separa as regiões de uma imagem ao detectar mudanças bruscas nas características de pixels

vizinhos, como a detecção de linhas e bordas na imagem.

No método proposto nesta tese um processo conhecido como limiarização ótima é utilizado. O objetivo é eliminar regiões que estão presentes nas imagens e que não são de interesse para o método, reduzindo, desta forma, a área de interesse de análise. Esta fase é crucial para o correto funcionamento do método, uma vez que nódulos não identificados como pertencentes à segmentação dos pulmões são definitivamente perdidos, prejudicando a performance geral. A partir da segmentação inicial obtida com a limiarização ótima, uma série de processamentos são realizados com o objetivo de isolar a máscara de segmentação dos pulmões do restante da imagem, bem como corrigir erros ou omissões da segmentação inicial. Com a análise tridimensional de componentes conectados, preenchimento de buracos e reinclusão de nódulos através de processamento morfológico, obtém-se a máscara de segmentação dos pulmões. Esta máscara é uma imagem binária, em que os pixels com valor 1 representam a área correspondente aos pulmões e os pixels com valor 0 representam o restante da imagem.

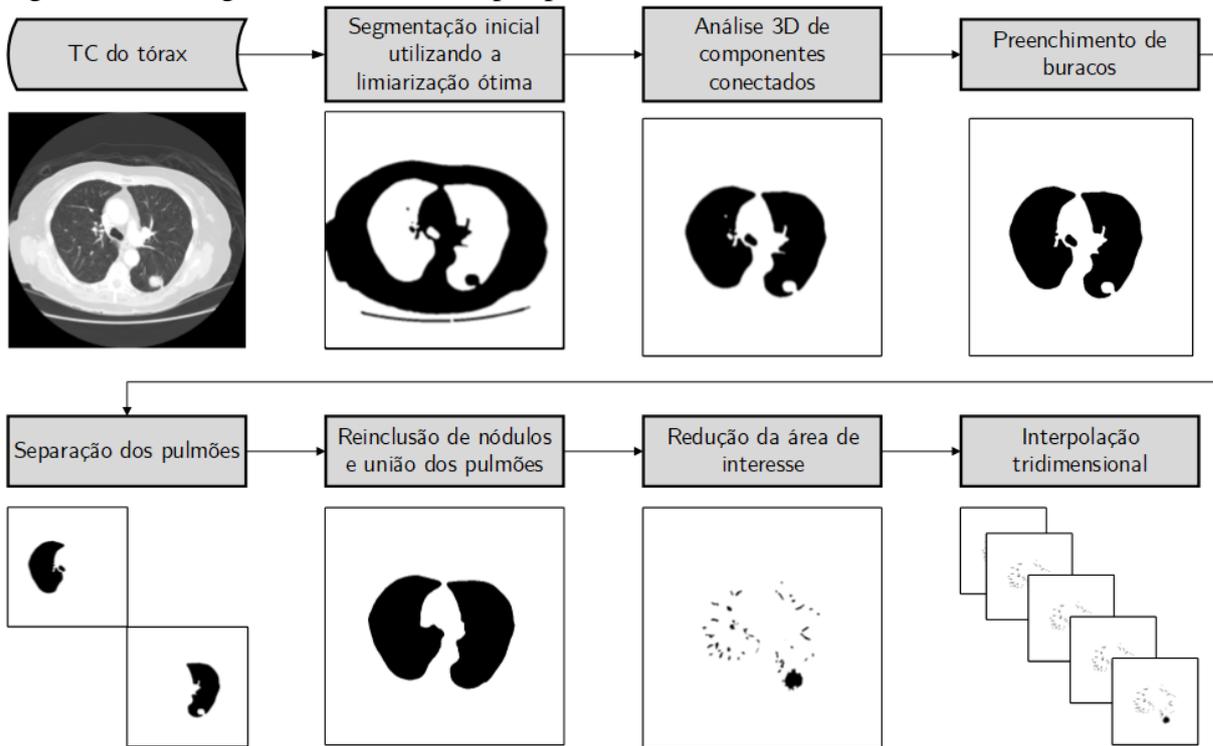
Ainda com o objetivo de reduzir a área de interesse que é analisada pelo método proposto, os pulmões segmentados são analisados com o objetivo de identificar as regiões internas com maior densidade. O ar presente nos pulmões possui menor densidade em UH do que as estruturas internas do pulmão. Por esta razão, esta nova etapa busca selecionar somente as regiões de maior densidade, reduzindo ainda mais a área de interesse. Por fim, utilizando-se das informações de metadados presentes nos exames, é realizada uma interpolação tridimensional de todas as imagens. Todas estas etapas compõem o módulo de pré-processamento e são resumidas na Figura 18.

### **3.2.1 Segmentação automática dos pulmões**

A segmentação dos pulmões é o primeiro processamento realizado neste método para a detecção de nódulos pulmonares. Seu objetivo é separar os *voxels* que pertencem à cavidade dos pulmões das regiões que circundam a anatomia dos pulmões, a partir de imagens axiais de TCs. Este é um método eficiente na detecção de nódulos candidatos, uma vez que regiões fora dos pulmões podem ser confundidas com nódulos pulmonares (CHOI; CHOI, 2014).

Nesta tese é proposta uma segmentação automática composta pelas etapas: (a) segmentação inicial realizada com a técnica de limiarização ótima; (b) o volume equivalente aos pulmões é extraído utilizando análise tridimensional de componentes conectados; (c) o volume é processado com o objetivo de preencher os buracos existentes dentro da máscara; (d) os pulmões

Figura 18 – fluxograma do módulo de pré-processamento



Fonte: Autor.

são separados com a análise bidimensional de componentes conectados; e (e) um processo morfológico é aplicado a cada pulmão independentemente com o objetivo de fazer a reinclusão de nódulos perdidos previamente. As etapas (a) e (b) foram adaptadas a partir do método proposto por Choi e Choi (2014), sendo as demais desenvolvidas a partir dos experimentos realizados para esta tese. Todas as etapas que compõem a segmentação automática do pulmão são descritas a seguir.

### 3.2.1.1 Limiarização ótima

Em virtude das propriedades intuitivas, simplicidade de implementação e velocidade computacional, a limiarização de imagens ocupa uma posição importante nas aplicações de segmentação de imagem. Supondo que o histograma de intensidade de uma imagem  $f(x,y)$ , composta por objetos claros sobre um fundo escuro de tal forma que os pixels do objeto e do fundo tenham valores de intensidade agrupados em dois grupos dominantes (modos), uma forma óbvia de extrair os objetos claros do fundo é selecionar um valor de limiar  $T$  capaz de separar estes modos. Então, qualquer ponto  $(x,y)$  na imagem em que  $f(x,y) > T$  é chamado de ponto do objeto; caso contrário, é chamado de ponto de fundo. Formalmente, a imagem limiarizada

$g(x, y)$  pode ser definida por (GONZALEZ; WOODS, 2010)

$$g(x, y) = \begin{cases} 1, & \text{se } f(x, y) > T \\ 0, & \text{se } f(x, y) \leq T \end{cases} \quad (3.2)$$

A utilização de um único limiar  $T$  em todos os pixels de uma imagem é conhecida como limiarização global. Um raciocínio similar pode ser utilizado em imagens de exames de TC do tórax com fins de segmentação do pulmão. Neste caso, é importante conhecer a escala UH com o objetivo de extrair da imagem as regiões que compõem a cavidade pulmonar. Por exemplo, nesta escala a atenuação do ar é definida como  $-1.000$  UH e maioria dos tecidos pulmonares está situada na faixa de  $-910$  UH e  $-500$  UH, enquanto a parede torácica, o sangue e os ossos possuem densidade acima de  $-500$  UH (BROWN *et al.*, 1997; HU; HOFFMAN; REINHARDT, 2001).

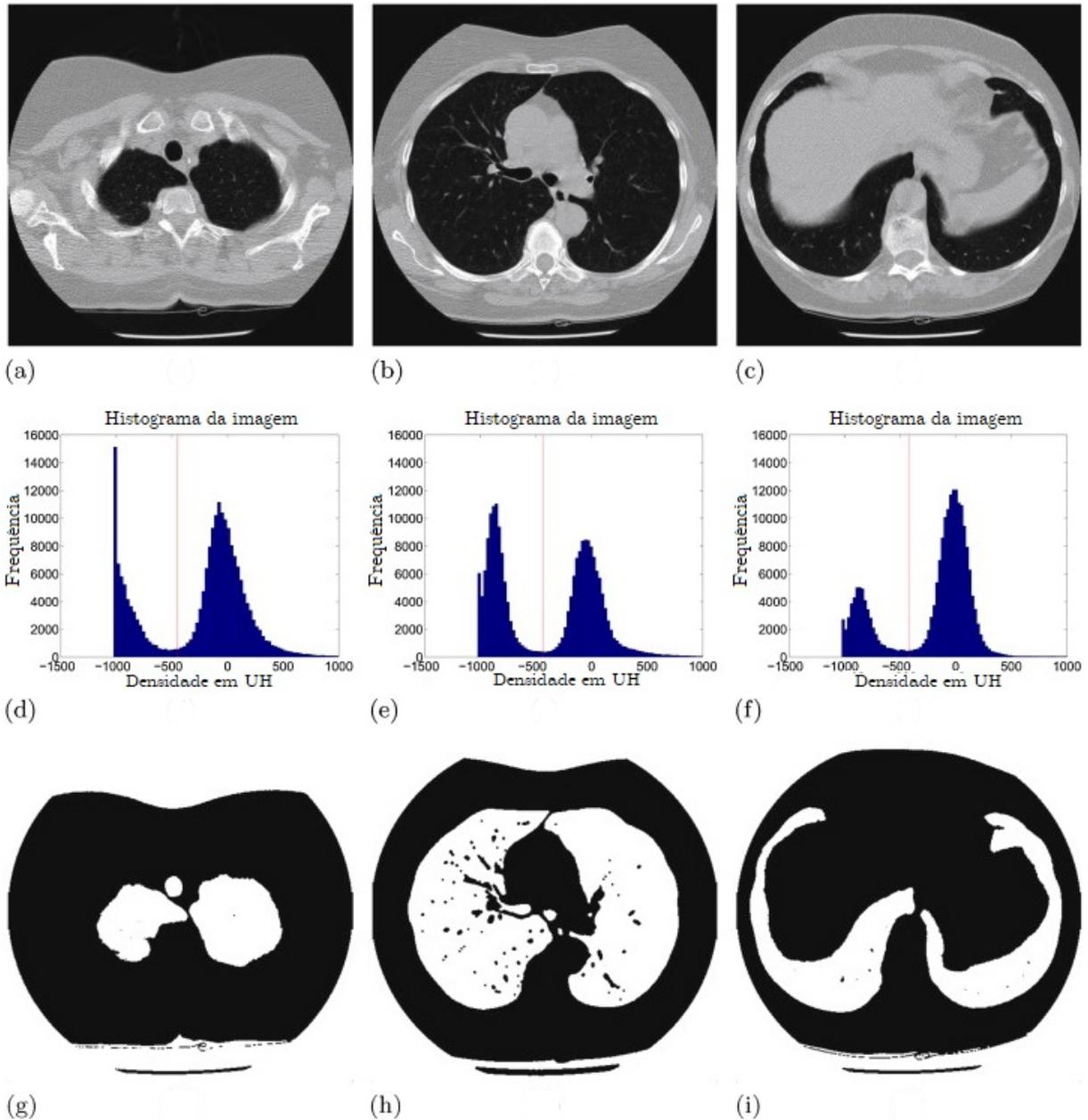
Portanto, para realizar a limiarização global em uma imagem de TC do tórax com fins de segmentação do pulmão, pode-se utilizar um valor de limiar  $T^{(0)}$  igual a  $-500$  UH. Na Figura 19 é possível observar o resultado deste processo, incluindo as imagens originais de TCs do pulmão, seus respectivos histogramas e limiarização inicial realizada utilizando o valor definido por  $T^{(0)}$ .

Uma variação na abordagem da limiarização global foi proposta com o objetivo de refinar a limiarização de acordo com os valores de intensidade de cada pixel da imagem. Este processo é conhecido como limiarização ótima e tem como objetivo calcular um valor de limiar ideal para cada imagem do exame. Para tanto, é realizado um processo iterativo em que a mesma imagem é limiarizada várias vezes, utilizando como ponto de partida um limiar  $T^{(0)}$  e calculando o próximo limiar utilizando como base a limiarização realizada no passo anterior. Formalmente, seja  $T^{(i)}$  o valor utilizado na  $i$ -ésima limiarização,  $\mu_a$  e  $\mu_b$  os valores médios de intensidade em UH do objeto e o plano de fundo, calcula-se o próximo valor de limiar por (CHOI; CHOI, 2014)

$$T^{(i+1)} = \frac{\mu_a + \mu_b}{2}. \quad (3.3)$$

Essa abordagem iterativa é repetida várias vezes, até a convergência do valor de limiar, que é então considerado o valor de limiar ótimo  $T^{op}$  para esta imagem. Este processo deve ser repetido individualmente para cada imagem do exame, de forma que cada uma possua o seu valor de limiar ótimo  $T^{op}$ . Por conta da irrelevância de valores de intensidade inferiores a  $-1.000$

Figura 19 – limiarização do volume dos pulmões: (a–c) imagens originais de TC do topo, meio e rodapé do volume do pulmão; (d–f) histogramas de (a–c); e (g–i) imagens limiarizadas de (a–c)

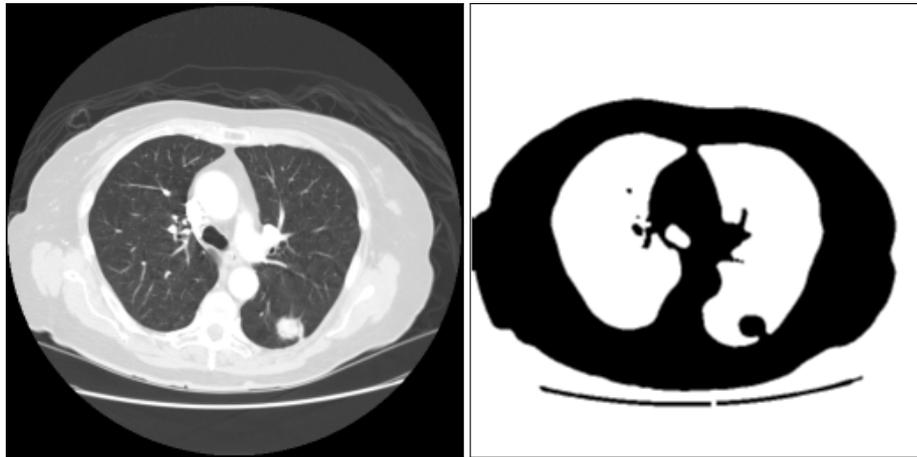


Fonte: adaptado de Choi e Choi (2014).

UH no processo de limiarização, bem como para auxiliar no processo de convergência, este valor foi definido como mínimo e todos os valores de intensidade abaixo deste foram modificados para este valor mínimo. Após a aplicação da limiarização ótima, as áreas definidas na cor branca representam as regiões dos pulmões e as áreas externas ao corpo do paciente, enquanto as áreas definidas na cor preta representam o tórax do paciente. Na Figura 20 é possível visualizar o resultado da limiarização ótima.

Conforme apresentado, esta limiarização não isola completamente o volume dos

Figura 20 – limiarização ótima: (a) imagem da TC original e (b) resultado do cálculo do limiar ótimo com posterior limiarização global



(a)

(b)

Fonte: Autor.

pulmões das regiões que o circundam, sendo possível ainda visualizar o volume que representa o tórax do paciente. Por esta razão, uma etapa posterior de identificação e separação do volume dos pulmões do restante da imagem é necessária.

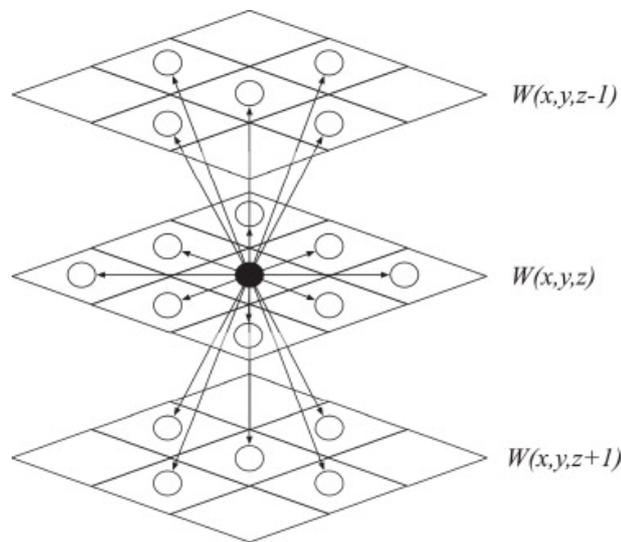
### 3.2.1.2 *Análise 3D de componentes conectados*

Esta etapa tem como principal objetivo identificar e isolar o volume dos pulmões das outras regiões presentes nas imagens geradas com a limiarização ótima. Para tanto, é realizada a análise 3D de componentes conectados. Na Figura 21 é possível observar a vizinhança-18, que é utilizada para obter os componentes conectados 3D.

Nesta análise de vizinhança, todo ponto que tocar uma das faces ou lados da vizinhança é considerado vizinho do ponto central. Este processo é realizado em todos os pixels do volume 3D do exame, respeitadas as margens necessárias, identificando quais regiões 3D (cor branca do volume binário) estão conectadas entre si no volume. A análise da quantidade de pixels de cada região conectada 3D permite identificar qual delas corresponde ao volume dos pulmões.

Uma vez identificadas todas as regiões conectadas 3D no volume do exame, as três com maiores volumes são selecionadas. Estas regiões normalmente representam áreas externas ao tórax e os pulmões, não necessariamente nesta ordem. Para identificar qual destas regiões representa o volume 3D dos pulmões, os questionamentos a seguir, definidos empiricamente com base em observações e experimentações, são analisados; a região:

Figura 21 – vizinhança-18: o ponto na cor preta é o ponto central e os dezoito pontos na cor branca são seus vizinhos



Fonte: Choi e Choi (2014).

1. está conectada a alguma borda da imagem?
2. possui uma área mínima de 100.000 pixels?
3. está presente em pelo menos 40% das imagens do exame?

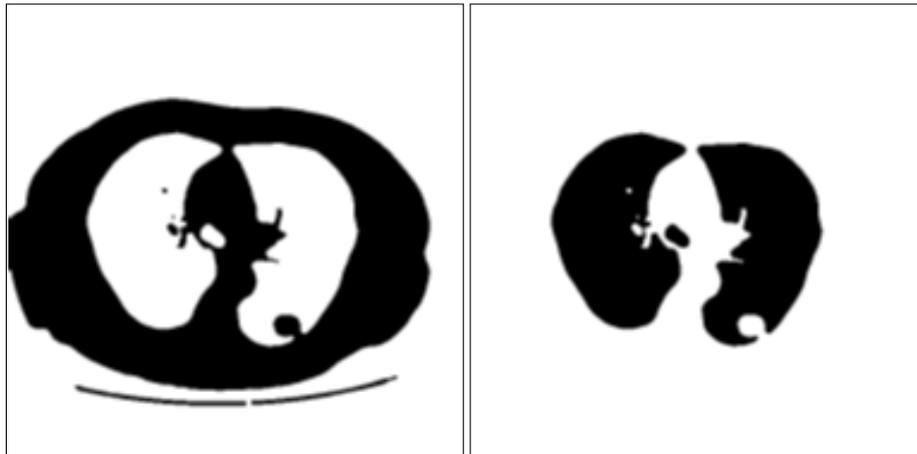
Caso a região conectada 3D atenda ao primeiro questionamento, é eliminada do processo de identificação do volume dos pulmões. Caso não atenda ao primeiro questionamento e atenda ao segundo e terceiro questionamentos, esta região é então considerada como o volume inicial que pertence aos pulmões.

Após esta identificação, um novo volume com as mesmas dimensões do exame original é criado. Este volume possui todos os valores iniciais definidos com nível de cinza 0. Por fim, os valores correspondentes às posições da região conectada 3D identificada como o volume dos pulmões são modificados para nível de cinza 1. Na Figura 22 é possível visualizar o resultado da análise de componentes conectados 3D.

### 3.2.1.3 Preenchimento de buracos

Os pulmões possuem diversas estruturas em seu interior, tais como vias aéreas e vasos sanguíneos. Algumas destas estruturas possuem densidades em UH maiores que os limiares ótimos calculados e utilizados para realizar a segmentação inicial da imagem. Por esta razão, é comum a existência de regiões internas ao pulmão que não estão incluídas na segmentação inicial, conforme pode ser visualizado na Figura 23a.

Figura 22 – análise de componentes conectados 3D: (a) imagem prévia obtida com a limiarização ótima e (b) resultado da seleção do volume dos pulmões utilizando análise de componentes conectados 3D

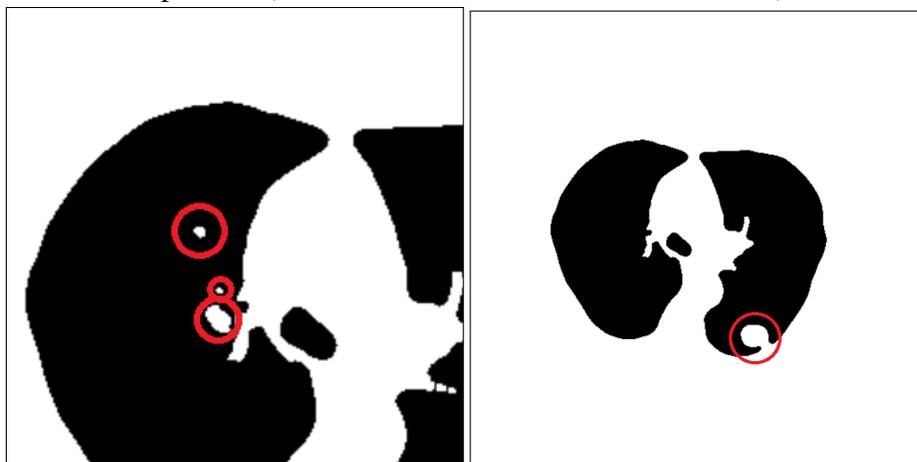


(a)

(b)

Fonte: Autor.

Figura 23 – preenchimento de buracos: (a) recorte de uma máscara de segmentação do pulmão com buracos (marcados com círculos na cor vermelha) em seu interior e (b) resultado da eliminação dos buracos com a persistência de erro na limiarização por conta de um nódulo conectado à borda do pulmão (marcado como círculo na cor vermelha)



(a)

(b)

Fonte: Autor.

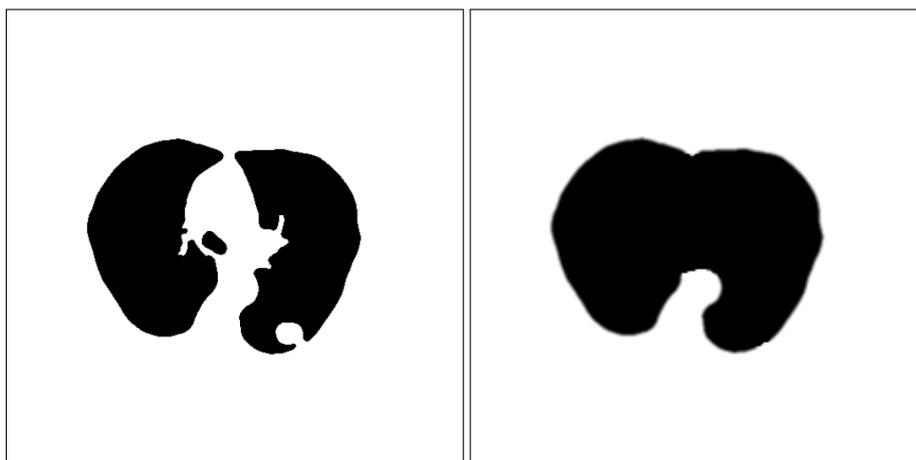
Conceitualmente, um buraco é um conjunto de pixels de fundo que não pode ser atingido pelo crescimento de uma região a partir das bordas da imagem. Portanto, para preencher estes buracos é realizado um crescimento de regiões a partir das bordas do volume. O complemento do volume resultante deste crescimento de regiões corresponde à máscara de segmentação dos pulmões com os buracos eliminados, conforme pode ser visualizado na Figura 23b. Entretanto, este processo não é capaz de realizar a reinclusão de nódulos conectados à borda do pulmão que eventualmente são eliminados da segmentação durante o processo de limiarização

ótima. Um exemplo desta situação pode ser visualizado na Figura 23b, com realce em vermelho. Com o objetivo de corrigir este erro, inicialmente é realizada a separação dos pulmões para, então, ser realizada a aplicação de uma técnica capaz de reincluir os nódulos conectados à borda do pulmão.

#### 3.2.1.4 Separação dos pulmões

A etapa de separação dos pulmões é um procedimento inicial para a etapa de reinclusão de nódulos utilizando processamento morfológico. Isto se deve a proximidade existente entre os pulmões esquerdo e direito em alguns exames de TC. Ao utilizar esta técnica sem separar os pulmões há o risco de unir a máscara de segmentação do pulmão esquerdo ao pulmão direito, com a inclusão indevida da região do mediastino, conforme pode ser visualizado na Figura 24. Este erro pode causar problemas nas etapas posteriores do método. Por esta razão, a etapa de separação dos pulmões esquerdo e direito é fundamental para o correto funcionamento da etapa de reinclusão de nódulos.

Figura 24 – erro na reinclusão de nódulos utilizando processamento morfológico: (a) máscara de segmentação inicial dos pulmões e (b) máscara de segmentação após reinclusão de nódulos da borda do pulmão sem prévia separação dos pulmões, com inclusão indevida da área do mediastino



(a)

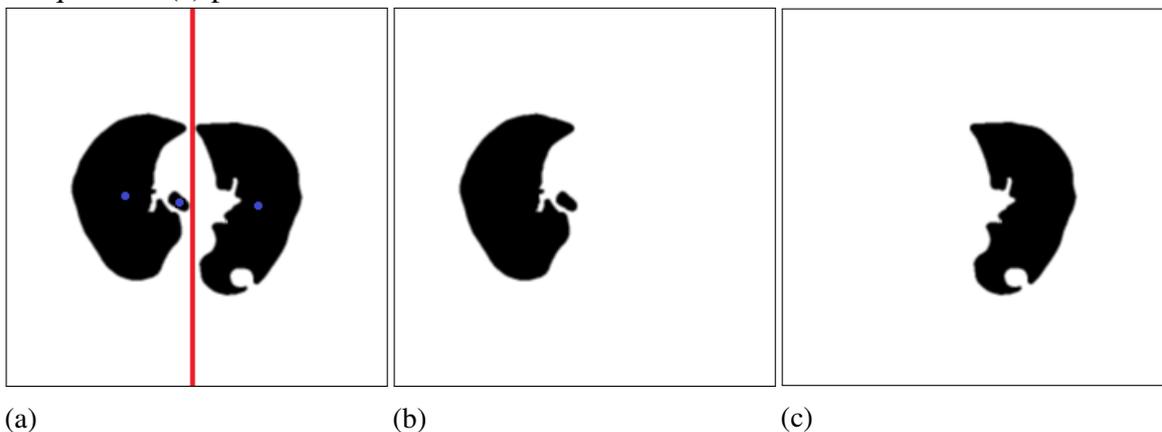
(b)

Fonte: Autor.

Para realizar esta tarefa, inicialmente é calculado o centroide  $(x, y)$  de acordo com as dimensões das imagens que compõem o exame. Como todas as imagens das bases LIDC-IDRI e LUNA16 possuem  $512 \times 512$  pixels, o centroide aproximado é identificado pelo pixel (256, 256). Este centroide é utilizado para definir uma linha que divide a imagem verticalmente em

duas áreas: esquerda e direita. São definidas como pertencentes à área esquerda todas as regiões conectadas 2D que possuem centroide ao lado esquerdo desta linha. De forma análoga, são definidas como pertencentes à área direita todas as regiões conectadas 2D que possuem centroide ao lado direito desta linha. Este processamento é realizado individualmente em cada uma das imagens que compõem o exame. Ao final, os conjuntos formados por todas as áreas esquerda e direita são processados separadamente para gerar as duas regiões conectadas 3D que representam, respectivamente, o pulmão esquerdo e o pulmão direito. O resultado deste processo pode ser visualizado na Figura 25.

Figura 25 – separação dos pulmões: (a) linha divisória das áreas esquerda e direita (cor vermelha) com os respectivos centroides das regiões conectadas 2D (cor azul), (b) pulmão esquerdo e (c) pulmão direito



(a) Fonte: Autor.

### 3.2.1.5 Reinclusão de nódulos

Os nódulos pulmonares podem estar localizados em qualquer região dos pulmões, inclusive conectados a uma de suas bordas. Neste tipo de situação, é comum que a segmentação dos pulmões utilizando um algoritmo de limiarização falhe na inclusão deste nódulo na máscara de segmentação. Isto ocorre porque a densidade em UH do nódulo pode ser próxima a do tórax. Por esta razão, a limiarização tende a associá-lo ao tórax e não aos pulmões.

Com o objetivo de contornar este tipo de situação, o método proposto nesta tese inclui uma etapa específica para reinclusão de nódulos pulmonares. Esta etapa é realizada através de um processo morfológico conhecido como fechamento. O objetivo deste processo é suavizar os contornos da máscara de segmentação, unindo descontinuidades estreitas, eliminando buracos e preenchendo lacunas. Neste processo, um elemento estruturante 3D em forma de esfera com

diâmetro de 15 pixels (metade do maior diâmetro de nódulo) é utilizado. Formalmente, pode-se definir que a operação de fechamento do conjunto  $A$  por um elemento estruturante  $B$ , indicada por  $A \bullet B$ , pode ser definida por (GONZALEZ; WOODS, 2010)

$$A \bullet B = (A \oplus B) \ominus B, \quad (3.4)$$

em que  $\oplus$  representa uma operação morfológica de dilatação e  $\ominus$  uma operação morfológica de erosão. Portanto, pode-se dizer que uma operação de fechamento é composta por uma operação de dilatação seguida de uma erosão. Na Figura 26a é possível visualizar uma máscara de segmentação do pulmão direito com um nódulo excluído em seu inferior. Na Figura 26b é possível visualizar a máscara de segmentação após a realização da operação morfológica de fechamento e na Figura 26c a diferença entre as duas imagens, ou seja, quais regiões foram incluídas pela operação morfológica de fechamento. Nas Figuras 26d–f é possível visualizar o resultado da aplicação das máscaras a–c nas imagens originais, respectivamente. Observa-se que o nódulo não contido na Figura 26d, está incluído na Figura 26e.

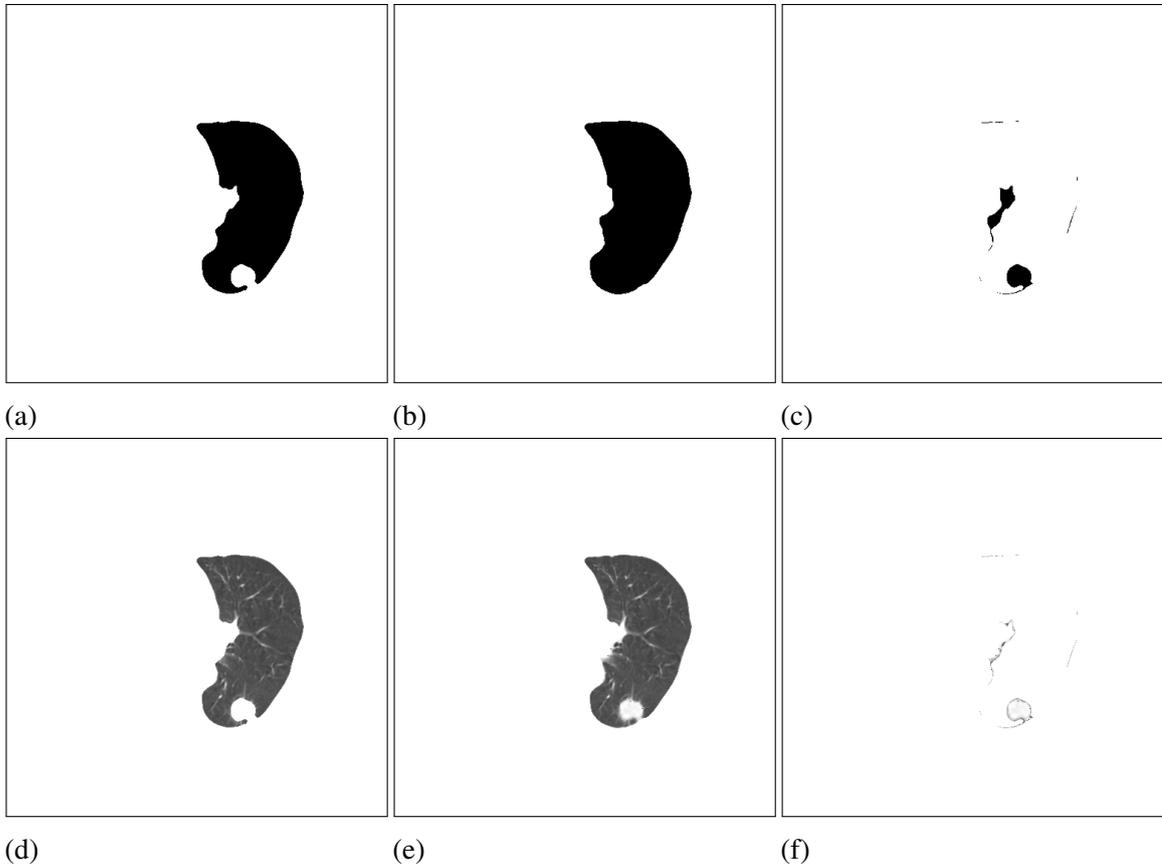
### 3.2.1.6 Redução da área de interesse

A etapa de segmentação automática dos pulmões é concluída com a definição da máscara de segmentação que inclui a região composta pela cavidade pulmonar, evitando que regiões externas aos pulmões sejam analisadas pelo método.

No volume interno dos pulmões, por sua vez, também há regiões que podem ser descartadas do processo de detecção de nódulos pulmonares por conta de suas características específicas na imagem permitirem concluir que não contém nódulos. Em geral, a maioria dos nódulos pulmonares possui densidade próxima a outras estruturas internas do pulmão, tais como vasos sanguíneos e vias aéreas. Por esta razão, nesta etapa propõe-se reduzir ainda mais a área de interesse, excluindo da máscara de segmentação as áreas com densidade mais baixa, que na maioria dos casos não contém nódulos pulmonares. Este processo contribui significativamente para a redução da quantidade de pixels a serem analisados e, conseqüentemente, na redução de tempo de processamento.

Para identificar o limiar a ser utilizado para separar as regiões de maior e menor densidade dentro dos pulmões é utilizado o método criado por Otsu (1979). Este método assume que a imagem contém duas classes de pixels: os pixels de fundo e os pixels do objeto. Qualquer

Figura 26 – reinclusão de nódulos: (a) máscara de segmentação inicial, (b) máscara de segmentação após operação morfológica de fechamento 3D com elemento estruturante esférico, (c) diferença entre (b) e (a), (d–g) imagens segmentadas do pulmão referentes às máscaras (a–c)

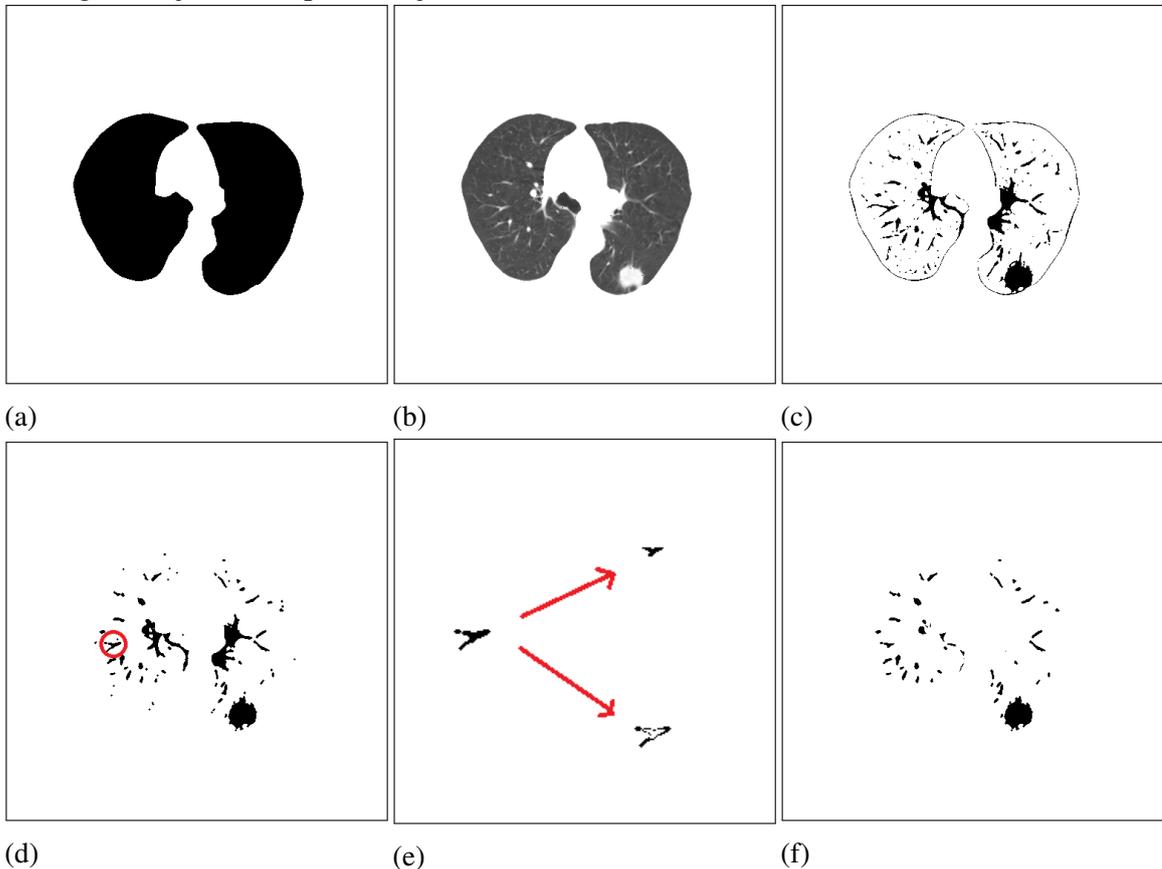


Fonte: Autor.

heterogeneidade existente dentro desta faixa é ignorada. O objetivo do método é minimizar a sobreposição entre as duas distribuições de classes, identificando o valor de limiar em que a variância intra-classes é máxima. Na Figura 27a é possível visualizar a máscara de segmentação obtida com o método proposto nesta tese e na Figura 27b a imagem resultante da aplicação desta máscara na imagem original. Na Figura 27c é possível visualizar o resultado da limiarização da cavidade pulmonar utilizando o limiar calculado pelo método de Otsu. É possível observar bordas e regiões muito sutis, ambas indesejadas. Por esta razão, um operador morfológico de erosão com elemento estruturante de apenas 1 pixel é aplicado com o objetivo de eliminar estas regiões indesejadas. O resultado desta operação pode ser visualizado na Figura 27d.

Ainda com o objetivo de refinar a área de interesse de análise, cada elemento conectado 2D é analisado individualmente. Na Figura 27d é possível observar uma região (círculo na cor vermelha) selecionada para análise. Inicialmente, cada região é analisada quanto

Figura 27 – redução da área de interesse: (a) máscara de segmentação inicial, (b) pulmões segmentados com a máscara (a), (c) resultado da limiarização interna utilizando o método proposto por Otsu, (d) imagem após operação morfológica de abertura com indicação (círculo na cor vermelha) de componente conectado 2D utilizado na próxima etapa, (e) exemplo de nova limiarização realizada em um dos componentes conectados e (f) máscara de segmentação final após redução da área de interesse



Fonte: Autor.

a sua circularidade e solidez, definidas pelas equações a seguir

$$\text{circularidade} = \frac{P^2}{4 * \pi * A}, \quad (3.5)$$

em que P representa o total de pixels no perímetro da região e A representa a área da região, ou total de pixels que contém;

$$\text{solidez} = \frac{A}{CA}, \quad (3.6)$$

em que A representa a área da região e CA representa a área do *convex hull* da região.

Regiões com valores de circularidade inferiores a 3,5 e solidez superiores a 0,6 (obtidos através de observações e experimentações) são mantidos. Regiões que não atendem aos

critérios citados passam por uma nova etapa de análise. Nesta etapa, um novo cálculo de limiar utilizando o método Otsu é realizado, considerando-se somente a área interna do componente conectado. Um exemplo desta limiarização por ser visualizado na Figura 27e. Nesta imagem é possível observar a divisão do componente conectado em duas regiões, uma com densidade mais alta (acima) e outra com densidade mais baixa (abaixo). Esta análise tem como objetivo isolar o objeto com maior densidade de uma possível conexão com pixels de densidade próxima que não pertencem à estrutura, mas que por sua densidade similar, estão modificando a forma real do objeto de maior densidade.

O próximo passo trata de aplicar a análise inicial de circularidade e solidez às duas regiões obtidas com a nova limiarização. Entretanto, este novo limiar pode dividir o componente conectado 2D em vários componentes, e não apenas dois. Por isto, cada elemento é analisado individualmente e mantido ou descartado, dependendo dos valores de circularidade e solidez. O resultado final desta operação pode ser visualizado na Figura 27f. Ao realizar uma comparação entre as Figuras 27a e 27f, torna-se evidente a redução significativa da área de interesse de análise.

### **3.2.2 Interpolação tridimensional**

As bases de imagens LIDC-IDRI e LUNA16 são heterogêneas, contemplando exames obtidos em equipamentos de diferentes fabricantes e utilizando diversas configurações. Entre as diversas variações encontradas nos exames, a quantidade de imagens ganha destaque. Alguns exames possuem em torno de 100 imagens, enquanto outros possuem aproximadamente 900 imagens. Esta variação significativa cria um fator relevante que precisa ser considerado, uma vez que o método proposto nesta tese utiliza uma medida de janela fixa na extração das amostras: a medida do *voxel*. Um *voxel* possui três dimensões: altura, largura e profundidade. Cada uma destas dimensões define qual a respectiva representação em milímetros do *voxel*, em relação às dimensões dos pulmões de cada paciente. Um *voxel* que possui altura e largura igual a 0,7032 mm e profundidade igual a 2,5 mm, por exemplo, define uma caixa 3D na qual a atenuação medida especificamente nesta posição em relação às dimensões é armazenada. No plano axial são contempladas as dimensões de altura e largura, que normalmente possuem valores iguais entre si. A profundidade define a espessura de fatia (ou *slice thickness*) utilizada na aquisição das imagens, ou seja, a distância existente entre a aquisição de uma imagem e outra no plano axial. Este valor é, muitas vezes, superior à altura e à largura.

Como os exames podem possuir dimensões distintas de voxels, uma janela 3D de 10 x 10 x 10 pixels (altura, largura e profundidade) pode representar no corpo de um paciente uma região equivalente a 7,32 x 7,32 x 25 mm. Em outro exame, por exemplo, pode representar uma região equivalente a 6,40 x 6,40 x 12,5 mm. Além da evidente discrepância entre altura, largura e profundidade, uma variação relevante também pode ser notada entre exames. Uma vez que a medida dos nódulos está compreendida na faixa entre 3 e 30 mm, a dimensão de janela fixa representa um volume variável no corpo do paciente, dependendo das configurações utilizadas na aquisição do exame. Isto pode dificultar o processo de treinamento e aprendizado, reduzindo a performance geral do método.

Com o objetivo de resolver esta questão, um processo de interpolação tridimensional é aplicado a todos os exames, de forma que cada voxel possua 1 mm de altura, largura e profundidade. Para tanto, são calculados três coeficientes de transformação que uma vez aplicados às dimensões originais do voxel, resultam no valor desejado. Este processo modifica as dimensões e a quantidade das imagens que compõem cada exame, de acordo com os valores originais em milímetros do voxel. Para os exames com espessura de fatia superior a 1 mm, por exemplo, imagens são adicionadas através de interpolação até que a dimensão de 1 mm seja atingida. No plano axial, caso um exame possua valor de altura e largura inferiores a 1 mm, a imagem deve ser reduzida através de redimensionamento até que a dimensão de 1 mm seja atingida. Como resultado deste processo, a utilização de uma janela de dimensão fixa torna-se possível, sem qualquer distorção.

Outro aspecto relevante deste processo é a técnica utilizada no processo de redimensionamento. Os métodos de interpolação linear e cúbico, por exemplo, calculam valores novos de pixels baseados em suas vizinhanças, os quais podem não estar presentes no exame original. Estas modificações podem ter impacto no processo de aprendizado. Por esta razão, a técnica de interpolação pelo vizinho mais próximo é utilizada no processo de redimensionamento. Com a realização da interpolação tridimensional, o módulo de pré-processamento é finalizado.

### **3.3 Análise e treinamento**

O módulo de análise e treinamento é composto por três etapas que são realizadas sequencialmente. Inicialmente, os exames das bases LIDC-IDRI e LUNA16 são divididos em conjuntos de treinamento e teste utilizando a técnica de validação cruzada *10-fold*, de forma que o algoritmo de aprendizado de máquina utilizado no método proposto possa aprender as

características de imagem que definem os nódulos e regiões sadias em cada imagem.

Uma vez realizada a definição dos conjuntos de treinamento e teste, uma topologia de CNN é proposta para realizar a identificação de nódulos pulmonares. Esta topologia é capaz de processar imagens ortogonais de nódulos pulmonares e regiões sadias, obtidas a partir da união de amostras dos planos axial, sagital e coronal. Estas imagens bidimensionais são processadas através de camadas convolucionais, funções de ativação, subamostragem e completamente conectada, identificando diretamente regiões que possuem as características de nódulos pulmonares.

Após a definição dos conjuntos de treinamento/teste e da topologia da CNN, o processo de treinamento da rede convolucional é realizado. Os pesos obtidos com o treinamento da rede são armazenadas para posterior classificação dos conjuntos de teste, ou seja, exames que não participaram dos conjuntos de treinamento. O detalhamento das etapas citadas é realizado nas seções a seguir.

### ***3.3.1 Definição dos conjuntos de treinamento e teste***

Na base LUNA16 são estabelecidos previamente dez conjuntos, nos quais os 888 exames da base são distribuídos. Uma vez que a divisão do total de exames pelo número de conjuntos apresenta resto diferente de zero, os oito primeiros conjuntos são alocados com 89 exames cada e os dois últimos conjuntos com 88 exames cada. A relação dos exames que são alocados em cada conjunto é definida na própria base de imagens e pode ser visualizada no Apêndice B.

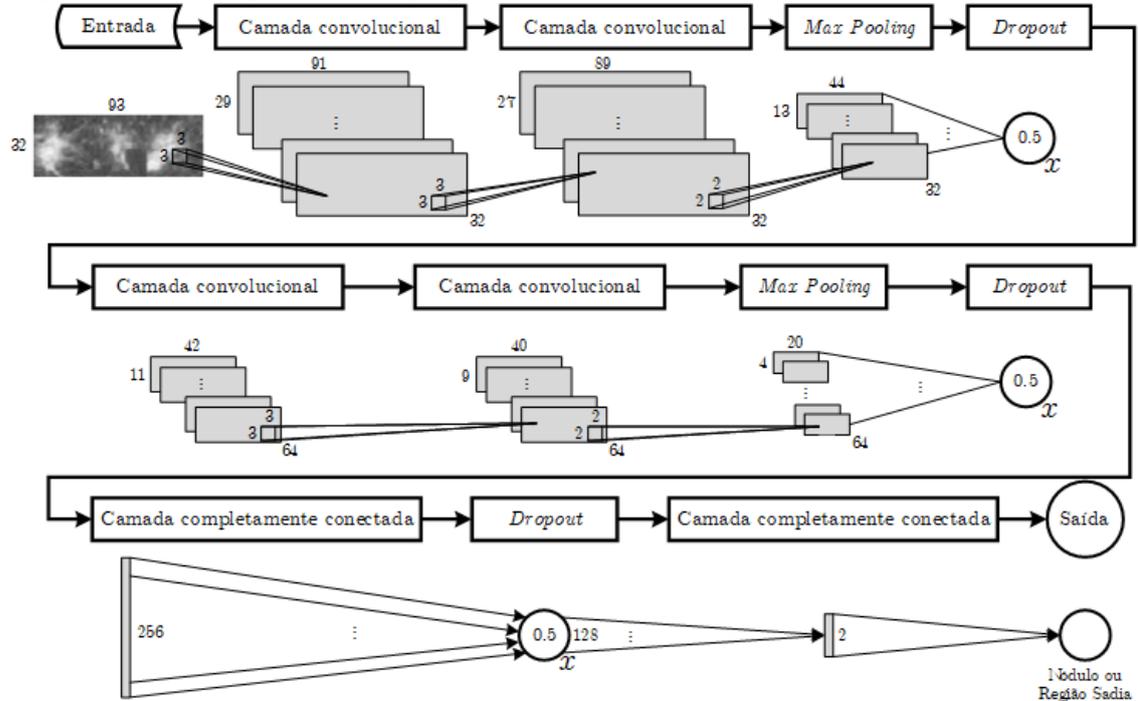
Para a base LIDC-IDRI é estabelecida a mesma quantidade de conjuntos, sendo a divisão dos exames realizada mediante sorteio. Nesta base, os nove primeiros conjuntos são alocados com 101 exames e o último conjunto com 109 exames. O resultado da divisão de exames da base LIDC-IDRI pode ser visualizado no Apêndice C.

### ***3.3.2 Proposta de topologia da CNN***

As CNNs podem ser utilizadas como filtros não lineares que são treinados com imagens e a identificação de suas respectivas classes. Geralmente, são compostas por um conjunto de camadas convolucionais, subamostragem ou *pooling*, *dropout* e completamente conectadas. Na topologia proposta para esta tese um total de 13 camadas é utilizado, sendo uma camada de entrada, quatro camadas convolucionais, duas camadas de subamostragem, três

camadas de *dropout* e uma camada de saída. Na Figura 28 é possível visualizar a topologia da CNN proposta e na Tabela 2 os parâmetros utilizados em cada camada.

Figura 28 – topologia da CNN proposta



Fonte: Autor.

Tabela 2 – parâmetros utilizados em cada camada da CNN proposta

Nº	Camada	Kernel	Stride	Taxa	Filtros	Unidades	Ativação	Formato da saída
1	Input	-	-	-	-	-	-	31 x 93, 1
2	Conv2D	3 x 3	1 x 1	-	32	-	ReLu	29 x 91, 32
3	Conv2D	3 x 3	1 x 1	-	32	-	ReLu	27 x 89, 32
4	MaxPooling2D	2 x 2	1 x 1	-	-	-	-	13 x 44, 32
5	Dropout	-	-	0,5	-	-	-	13 x 44, 32
6	Conv2D	3 x 3	1 x 1	-	64	-	ReLu	11 x 42, 64
7	Conv2D	3 x 3	1 x 1	-	64	-	ReLu	9 x 40, 64
8	MaxPooling2D	2 x 2	1 x 1	-	-	-	-	4 x 20, 64
9	Dropout	-	-	0,5	-	-	-	4 x 20, 64
10	Fully Connected	-	-	-	-	256	ReLu	256, 1
11	Dropout	-	-	0,5	-	-	-	256, 1
12	Fully Connected	-	-	-	-	2	Softmax	2, 1
13	Saída	-	-	-	-	-	-	1, 1

Fonte: Autor.

Na topologia proposta, a imagem original é processada inicialmente por uma camada convolucional bidimensional. Esta camada utiliza 32 filtros com *kernel* de dimensões 3x3, *stride* de dimensões 1x1 e função de ativação ReLu. Em seguida, outra camada convolucional com igual configuração é aplicada. O resultado é, a seguir, processado por uma camada de

subamostragem com *kernel* de dimensões  $2 \times 2$  e *stride* de dimensões  $1 \times 1$ , o que reduz o tamanho da amostra em 50%.

Uma camada de *dropout* é aplicada em seguida com o objetivo de reduzir a taxa de aprendizagem da rede, evitando desta forma o sobre-ajustamento aos dados de treino. Em seguida, duas camadas convolucionais com 64 filtros, *kernel* de dimensões  $3 \times 3$ , *stride* de dimensões  $1 \times 1$  e função de ativação ReLu são aplicadas. O resultado desta operação é processado por uma camada de subamostragem com *kernel* de dimensões  $2 \times 2$  e *stride* de dimensões  $1 \times 1$ , que reduz novamente o tamanho da amostra em 50%.

Outra camada de *dropout* é aplicada em seguida. Após esta operação, as informações são concatenadas em um vetor unidimensional de 5.120 características para aplicação em uma rede completamente conectada com camada oculta de 256 neurônios e função de ativação ReLu. Uma nova camada de *dropout* é aplicada, definindo função de ativação zero a 50% dos neurônios. Por fim, este resultado é aplicado a outra camada completamente conectada com função de ativação *softmax*, que classifica a amostra entre as duas classes existentes: nódulo ou região sadia.

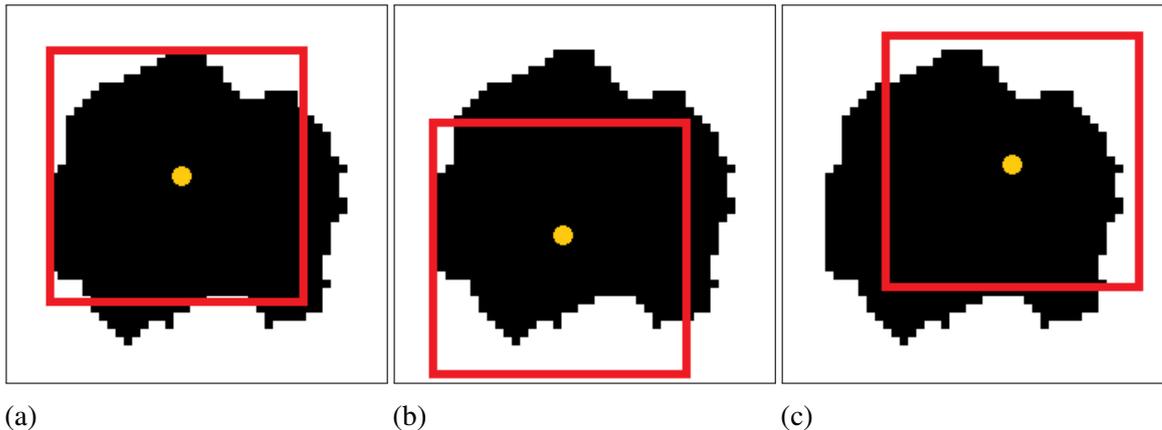
### 3.3.3 *Treinamento da CNN*

O processo de treinamento da CNN é composto por um conjunto de etapas vinculadas aos cenários de simulação definidos no método. Para a base LUNA16 um único cenário de simulação é realizado. Portanto, um único ciclo de treinamento dos dez conjuntos é executado. A base LIDC-IDRI, por sua vez, possui quatro cenários diferentes de simulação vinculados aos quatro conjuntos de padrão ouro definidos. Portanto, neste caso, quatro ciclos de treinamento dos dez conjuntos são realizados, cada um utilizando um padrão ouro diferente. Para todas as bases e cenários de simulação, o processo é descrito a seguir.

Inicialmente são sorteados os exames que compõem os conjuntos de treinamento e teste do primeiro conjunto da base analisada na simulação. Em seguida, o padrão ouro de todos os exames de treinamento é analisado. Para cada pixel que compõe um nódulo no padrão ouro, uma janela bidimensional com dimensões  $31 \times 31$  (maior diâmetro de nódulo acrescido de uma unidade) é extraída utilizando esse pixel como centroide. Para esta janela ser considerada uma amostra do conjunto de treinamento, pelo menos 90% da área do nódulo deve ser localizada dentro da mesma ou pelo menos 90% da área da janela deve estar preenchida pelo nódulo. Esta restrição tem como objetivo limitar parcialmente o número total de amostras extraídas. Este

processo deve ser repetido para todos os pixels que compõem os diversos nódulos presentes no padrão ouro utilizado. Nas Figuras 29a-c é possível observar três recortes de um padrão ouro e a identificação dos limites de três amostras distintas de um mesmo nódulo no plano axial. O ponto amarelo representa o pixel analisado e as bordas vermelhas os limites da janela extraída. Os limites definidos pelas janelas são, em seguida, extraídos da imagem original do exame.

Figura 29 – recortes de padrão ouro com a identificação de três centroides (marcados em amarelo) e os limites das janelas que definem as amostras de nódulos no plano axial (marcados em vermelho)

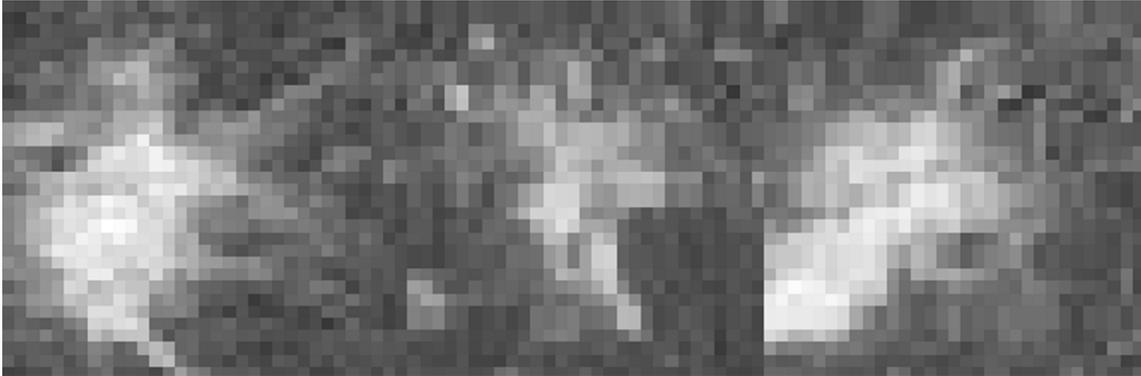


Fonte: Autor.

Porém, a amostra do nódulo utilizada para fins de treinamento da CNN não é composta apenas pela janela extraída do plano axial. No decorrer das simulações observou-se que a taxa de detecção de nódulos pulmonares obtém acréscimo significativo se a composição de todos os planos da janela for utilizada. Por esta razão, utilizando o centroide definido na amostra do plano axial e a identificação da fatia da imagem analisada, novas janelas são obtidas a partir dos eixos sagital e coronal. Estas três janelas são concatenadas lado a lado para compor uma imagem bidimensional ortogonal do nódulo, conforme pode ser visualizado na Figura 30. Este processo é repetido até que todos os nódulos sejam analisados e uma matriz composta pelas amostras de treinamento seja criada.

Após a extração de todas as amostras ortogonais de nódulos que compõem o conjunto de treinamento do primeiro conjunto da simulação, os nódulos presentes no padrão ouro devem ser removidos da área de interesse de análise previamente obtida após a segmentação dos pulmões. Este processo tem como objetivo evitar que amostras de nódulos sejam utilizadas involuntariamente como amostras de regiões sadias. Para realizar este processo, uma operação morfológica de dilatação é realizada em todas as regiões que compõem os nódulos do padrão ouro. O elemento estruturante utilizado possui dimensão de 17 pixels (metade do maior diâmetro

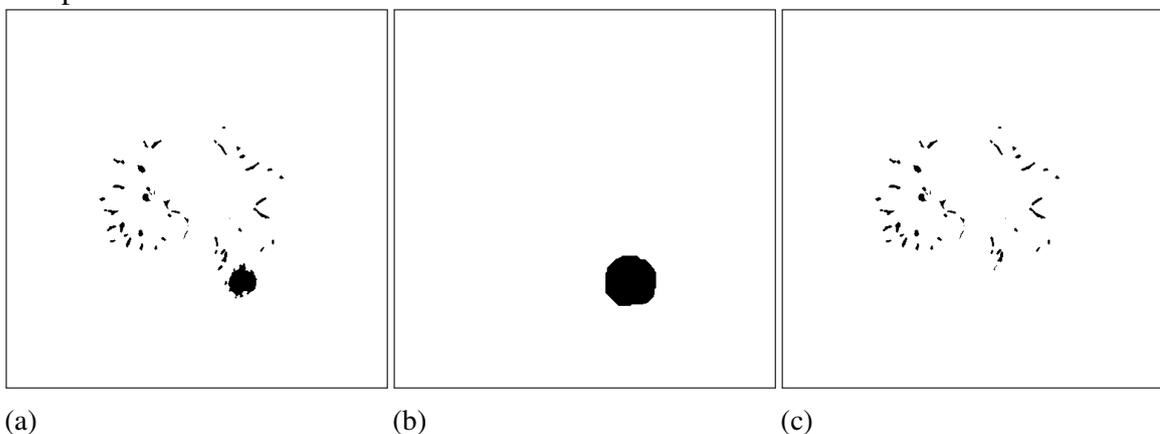
Figura 30 – imagem ortogonal de nódulo criada a partir da união das janelas extraídas dos planos axial, sagital e coronal, respectivamente



Fonte: Autor.

de nódulo acrescido de duas unidades) e formato de disco. Em seguida, o padrão ouro dilatado é removido da área de interesse de análise, permitindo que as amostras de regiões sadias sejam obtidas. Na Figuras 31a-c é possível observar uma área de interesse de análise que contém um nódulo, o respectivo padrão ouro dilatado e o resultado da exclusão deste padrão ouro dilatado da área de interesse de análise.

Figura 31 – remoção dos nódulos da área de interesse de análise: (a) área de interesse de análise original, (b) padrão ouro dilatado e (c) área de interesse de análise após remoção do padrão ouro dilatado

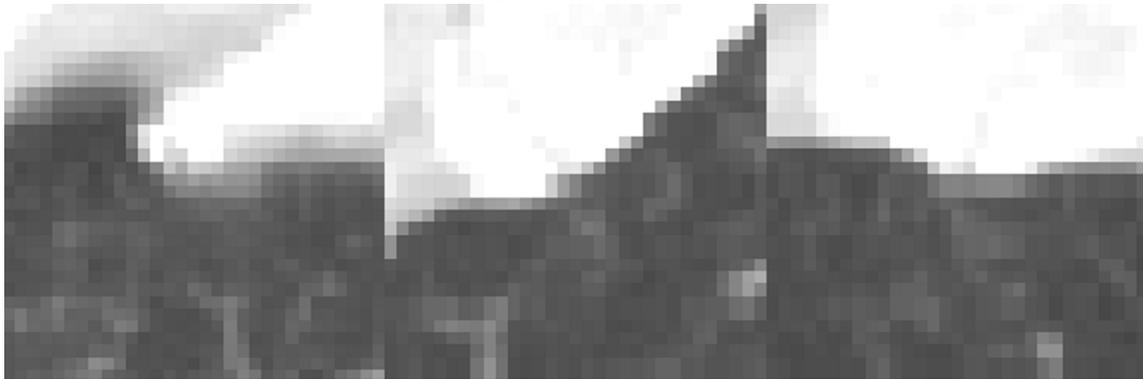


Fonte: Autor.

Com o objetivo de manter o equilíbrio entre o total de amostras de nódulos e regiões sadias dos pulmões, a mesma quantidade de amostras de nódulos é sorteada entre as regiões sadias existentes no conjunto de imagens da área de interesse de análise. Se em um exame são extraídas mil amostras de nódulos, por exemplo, são sorteadas mil amostras entre os pixels que compõem o volume da área de interesse de análise deste exame. Cada um destes pixels é utilizado como centroide para extrair as janelas nos eixos axial, sagital e coronal. Desta forma, é mantida a mesma proporção entre amostras de nódulos e regiões sadias no conjunto de treinamento.

Na Figura 32 é possível visualizar um exemplo de imagem ortogonal de uma região sadia dos pulmões.

Figura 32 – imagem ortogonal de região sadia criada a partir da união das janelas extraídas dos planos axial, sagital e coronal, respectivamente



Fonte: Autor.

Após a conclusão da extração de todas as amostras de nódulos e regiões sadias do primeiro conjunto da simulação, o treinamento da CNN é realizado. Em razão da grande quantidade de amostras utilizadas no treinamento, apenas três épocas são suficientes para a convergência da CNN. Com a conclusão do treinamento do primeiro conjunto, o processo deve ser repetido novamente para todos os conjuntos restantes, em todos os cenários de simulação. É importante ressaltar que o número de amostras utilizadas no treinamento está diretamente relacionado com o número de nódulos que compõem o padrão ouro. Na simulação que utiliza a base LIDC-IDRI e o padrão ouro de União, o número de amostras utilizadas no treinamento é superior ao do cenário em que a mesma base é utilizada, mas com o padrão ouro Interseção 4. Como resultado final desta etapa, obtém-se o conjunto de modelos treinados para utilização no módulo de classificação.

### 3.4 Classificação

O módulo de classificação é responsável por utilizar os modelos de CNNs previamente treinados com o objetivo de identificar os nódulos pulmonares presentes nos exames de teste. Para tanto, após a classificação inicial e detecção dos nódulos candidatos, um novo vetor de características é proposto para extrair características bidimensionais e tridimensionais dos nódulos candidatos. Este vetor de características é utilizado no processo de treinamento e teste dos nódulos candidatos em conjunto com um classificador de padrões SVM, com o objetivo de reduzir os falsos positivos. Por fim, após a etapa de redução de falsos positivos, os nódulos

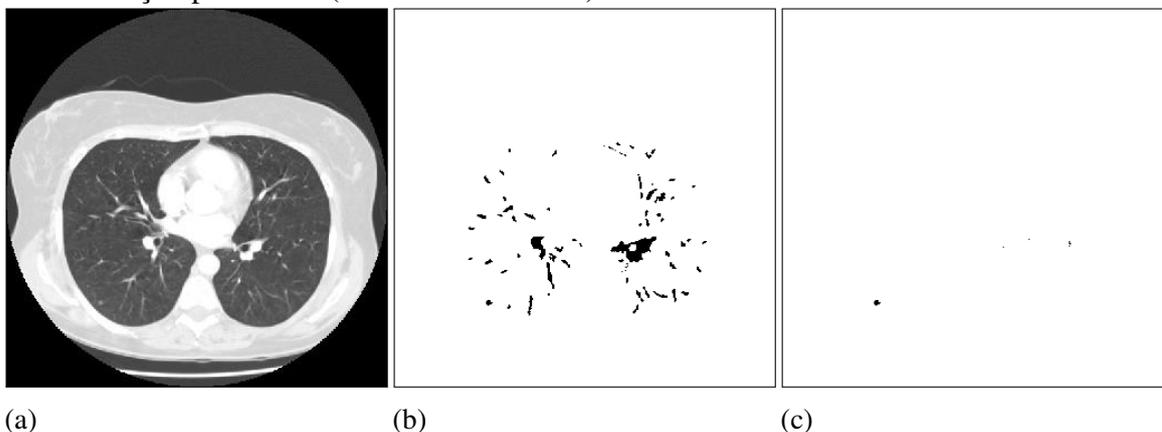
detectados são gerados. As etapas que compõem o módulo de classificação são descritas em detalhes a seguir.

### 3.4.1 Detecção de nódulos candidatos

No método proposto nesta tese, a detecção de nódulos pulmonares é realizada em duas etapas. Na primeira etapa, conhecida como detecção de nódulos candidatos, os modelos de CNNs previamente treinados são utilizados para realizar a predição de exames não pertencentes ao conjunto de treinamento.

O processo é iniciado com a leitura dos volumes que compõem as áreas de interesse de análise de cada exame, previamente obtidas a partir do refinamento da máscara de segmentação dos pulmões. Para cada pixel encontrado na área de interesse de análise, uma janela de dimensões 31 x 31 pixels é extraída a partir do exame original em seu plano axial, utilizando para tanto as coordenadas dos pixels obtidas a partir da área de interesse de análise. Ainda utilizando este mesmo pixel como centroide, em conjunto com a identificação da fatia da imagem em que está localizado, são extraídas as janelas do exame original em seus planos sagital e coronal. Estas três janelas são concatenadas lado e lado e classificadas pela CNN previamente treinada em uma das classes possíveis: nódulo ou região sadia. Uma vez classificado este pixel, o valor é armazenado e o processo é repetido para os pixels restantes dos volumes que compõem a área de interesse de análise. Nas Figuras 33a-c é possível visualizar uma fatia de um exame da base LIDC-IDRI, sua área de interesse de análise gerada pelo método proposto nesta tese e o resultado da classificação da CNN previamente treinada (nódulos candidatos).

Figura 33 – geração de nódulos candidatos: (a) imagem do exame original, (b) área de interesse de análise utilizada para gerar os nódulos candidatos e (c) resultado da classificação pela CNN (nódulos candidatos)



Fonte: Autor.

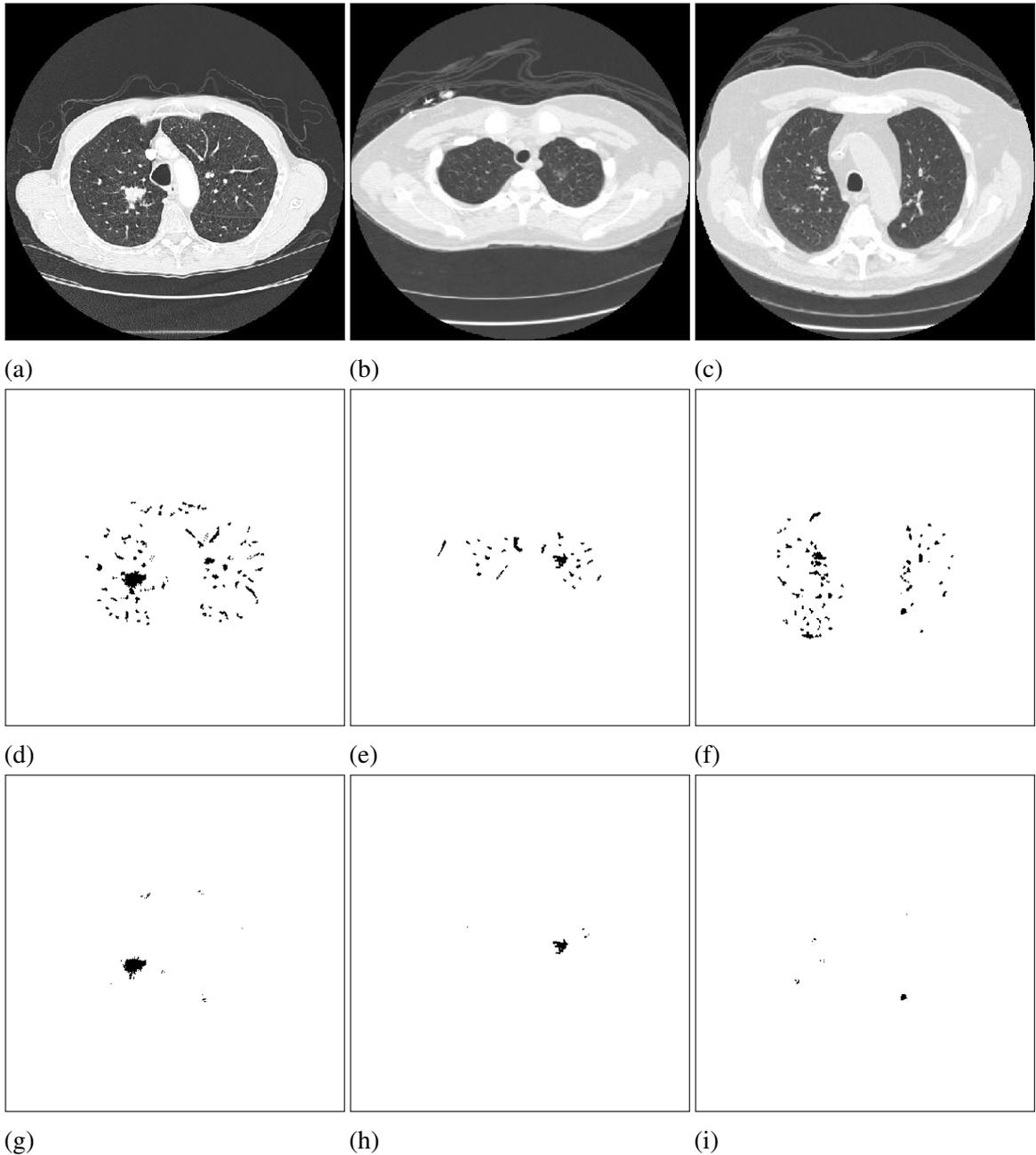
A abordagem utilizada no método proposto nesta tese apresenta um diferencial em relação a outros trabalhos. Como a análise é realizada por pixel, ou seja, para cada pixel pertencente à região de interesse de análise são extraídas três janelas, uma em cada plano do exame, sendo posteriormente concatenadas lado a lado e classificadas pela CNN, o resultado obtido identifica não apenas as regiões com nódulos candidatos, mas fornece uma segmentação inicial próxima ao formato real do nódulo candidato. Na Figura 33c é possível comprovar esta observação. Este método contribui significativamente para os resultados obtidos na fase de redução de falsos positivos, uma vez que as características bidimensionais e tridimensionais extraídas dos volumes identificados como nódulos candidatos são próximas às reais. Em abordagens em que a imagem é dividida em janelas bidimensionais ou volumes tridimensionais, a classificação é realizada identificando que uma determinada região possui um nódulo candidato, mas não apresenta uma segmentação inicial como resultado. Portanto, a abordagem diferenciada utilizada nesta tese constitui uma contribuição adicional. Na Figura 34 é possível visualizar outros exemplos de nódulos candidatos detectados com o método proposto neste tese.

Conforme pode ser visualizado nas Figuras 33 e 34, a classificação realizada pela CNN reduz significativamente o número de regiões existentes na área de interesse de análise. Entretanto, ainda é possível observar que entre os nódulos candidatos persistem regiões que não correspondem aos nódulos verdadeiros. Por esta razão, o método proposto contempla uma etapa específica com o objetivo de eliminar a maior parte destas regiões, contribuindo desta forma para a redução de falsos positivos. Esta etapa é descrita em detalhes a seguir.

### ***3.4.2 Redução de falsos positivos***

Os falsos positivos são regiões classificadas inicialmente como nódulos, mas que correspondem verdadeiramente a regiões que não apresentam nódulos. Há uma questão importante a ser analisada quanto à importância dos falsos positivos. Em primeiro lugar, os métodos de detecção de nódulos pulmonares devem obter altas taxas de sensibilidade, ou seja, devem ser identificados corretamente o maior número de nódulos possível. Ao mesmo tempo, uma técnica que consegue identificar todos os nódulos existentes em um exame mas mantém um número alto de falsos positivos pode tornar-se inviável. Assim, em um exame que possui um único nódulo verdadeiro, por exemplo, pode tornar-se um problema obter como resultado cinquenta falsos positivos. Taxas como estas podem contribuir para a não utilização do método como uma ferramenta de auxílio ao diagnóstico. Portanto, é importante a existência de um equilíbrio entre

Figura 34 – geração de nódulos candidatos: (a-c) imagens do exame original, (d-f) áreas de interesse de análise utilizadas para gerar os nódulos candidatos e (g-i) resultado da classificação pela CNN (nódulos candidatos)



Fonte: Autor.

a taxa de sensibilidade e o número total de falsos positivos. Com o objetivo de reduzir os falsos positivos obtidos com a classificação da CNN, um novo vetor de características é proposto para ser utilizado em um classificador SVM.

### 3.4.2.1 Vetor de características

O processo de aprendizado supervisionado utiliza as propriedades definidas no conjunto de amostras de treinamento para entender as características que definem a classificação de uma amostra em uma das classes que compõem o conjunto. Por esta razão, é importante que as propriedades do conjunto de amostras sejam representativas e permitam realizar esta diferenciação. A ideia é que este conhecimento, uma vez aprendido, possa ser utilizado para estimar as classes de novas amostras, que não participaram do processo de treinamento.

No método proposto nesta tese um novo vetor de 40 características bidimensionais e tridimensionais é proposto com o objetivo de reduzir os falsos positivos identificados pela CNN. Neste vetor são contempladas diversas características dos nódulos candidatos. A primeira e uma das mais relevantes é o número total de *slices* ou imagens em que o nódulo candidato está presente. Um nódulo candidato que está presente somente em uma imagem, por exemplo, tem alta probabilidade de ser um falso positivo. Outra característica relevante é o total de pixels que compõem o volume do nódulo candidato, uma vez que os valores mínimo e máximo desta característica podem ser identificados no processo de treinamento do classificador.

Outras características que contribuem no processo de identificação de falsos positivos são as áreas mínima, média e máxima do nódulo candidato por *slice*. A ideia desta característica é verificar a distorção existente entre a apresentação do nódulo nas diferentes fatias da imagem em que está presente. Também os valores máximo, mínimo e médio da densidade em UH do volume do nódulo candidato são características analisadas. Em uma região com densidade mais alta, por exemplo, há uma maior chance da presença de um nódulo sólido ou de uma via aérea, por exemplo. Neste caso, outras características são analisadas em conjunto para a determinação da classe correta.

A análise da excentricidade e da circularidade é realizada em cada fatia da imagem em que o nódulo candidato está presente e tem como objetivo identificar regiões com aparência circular. Outras medidas relacionadas ao tamanho também são contempladas, tais como os maiores diâmetros vertical, horizontal e entre *slices*, pois um nódulo possui diâmetro entre 3 e 30 mm. Portanto, nódulos candidatos que tenham medidas de diâmetro fora desta faixa podem ser definidos como falsos positivos.

Outra característica relevante é a análise dos centroides das diversas regiões 2D que compõem o volume do nódulo candidato nos *slices* em que está presente. Um vaso sanguíneo, quando cortado perpendicularmente em uma imagem do plano axial, possui aspecto circular e

densidade próxima a um nódulo pulmonar. Por esta razão, pode facilmente ser confundido com um nódulo de pequenas dimensões. Entretanto, pode-se observar que ao longo das imagens em que o vaso pulmonar está presente, o seu centroide normalmente é deslocado lateralmente, uma vez que o vaso sanguíneo geralmente não possui ângulo reto. O nódulo pulmonar, por sua vez, geralmente não possui este comportamento, tendendo seu centroide a manter-se razoavelmente próximo em todas as fatias que o compõem. Desta forma, ao analisar as características de distância máxima, mínima e média entre centroides, busca-se obter propriedades para realizar esta diferenciação. Outras propriedades também foram definidas, cuja lista completa do vetor de características proposto para redução de falsos positivos pode ser visualizado na Tabela 3.

#### 3.4.2.2 *Treinamento do classificador*

O classificador SVM é originalmente binário. Por esta razão, as amostras utilizadas no treinamento devem ser divididas em dois conjuntos distintos de classes. Na etapa de redução de falsos positivos proposta neste método, as amostras utilizadas compreendem nódulos candidatos que representam nódulos verdadeiros e nódulos candidatos que representam falsos positivos. O processo de treinamento do classificador SVM é definido a seguir.

Inicialmente, o primeiro conjunto de uma simulação é selecionado para análise. Para todos os exames que compõem o conjunto de treinamento deste conjunto, os nódulos candidatos gerados pela CNN são avaliados individualmente. As 40 características bidimensionais e tridimensionais propostas são extraídas e o nódulo candidato é avaliado em relação ao padrão ouro utilizado na simulação. Caso este volume pertença a um nódulo verdadeiro, as características extraídas são armazenadas no conjunto de amostras de nódulos verdadeiros deste conjunto. Caso negativo, são armazenadas no conjunto de amostras de falsos positivos. Esta análise é realizada para todos os nódulos candidatos que compõem os exames deste conjunto. Ao final, o total de amostras de nódulos verdadeiros é contabilizado.

A mesma quantidade de amostras de falsos positivos é sorteada aleatoriamente para compor o conjunto utilizado no treinamento. Esta seleção tem como objetivo equilibrar o total de amostras existente entre as duas classes, uma vez que a proporção entre nódulos candidatos verdadeiros e falsos positivos nesta etapa é da ordem de 1:700 em média. Se esta etapa de equilíbrio não for realizada, o classificador SVM pode ter sua habilidade em reconhecer corretamente as classes prejudicada. Este processo deve ser repetido para todos os conjuntos, em todos os cenários de simulação. Após simulações, a função de *kernel* que apresentou melhor

Tabela 3 – proposta de vetor de características para redução de falsos positivos

Índice	Característica	Descrição
1	Total de <i>slices</i>	Total de imagens em que o volume 3D está presente.
2	Volume	Total de pixels que compõem o volume 3D.
3	Área mínima de <i>slice</i>	Menor área de todas as regiões 2D.
4	Área máxima de <i>slice</i>	Maior área de todas as regiões 2D.
5	Área média de <i>slice</i>	Área média de todas as regiões 2D.
6	Variância de [5]	Variância da área média de <i>slice</i> .
7	Desvio padrão de [5]	Desvio padrão da área média de <i>slice</i> .
8	Valor máximo em UH	Maior valor de intensidade em UH do volume 3D.
9	Valor mínimo em UH	Menor valor de intensidade em UH do volume 3D.
10	Valor médio em UH	Valor médio em UH de todas as regiões 2D.
11	Variância de [10]	Variância do valor médio de intensidade em UH.
12	Desvio padrão de [10]	Desvio padrão do valor médio de intensidade em UH.
13	Excentricidade mínima de <i>slice</i>	Menor excentricidade de todas as regiões 2D.
14	Excentricidade máxima de <i>slice</i>	Maior excentricidade de todas as regiões 2D.
15	Excentricidade média de <i>slice</i>	Valor médio de excentricidade das regiões 2D.
16	Variância de [15]	Variância do valor médio de excentricidade.
17	Desvio padrão de [15]	Desvio padrão do valor médio de excentricidade.
18	Maior diâmetro horizontal	Maior diâmetro horizontal das regiões 2D.
19	Maior diâmetro vertical	Maior diâmetro vertical das regiões 2D.
20	Maior diâmetro entre <i>slices</i>	Maior diâmetro entre <i>slices</i> das regiões 2D.
21	Extensão	Razão do volume pelo <i>bounding box</i> do volume.
22	Solidez	Razão do volume pelo <i>convex hull</i> do volume.
23	Diâmetro equivalente	Diâmetro de uma esfera com a mesma área do volume.
24	Distância máxima entre centroides	Maior distância entre os centroides das regiões 2D.
25	Distância mínima entre centroides	Menor distância entre os centroides das regiões 2D.
26	Distância média entre centroides	Distância média entre os centroides das regiões 2D.
27	Variância de [26]	Variância da distância média entre centroides.
28	Desvio padrão de [26]	Desvio padrão da distância média entre centroides.
29	Entropia	Entropia do <i>bounding box</i> .
30	<i>Skewness</i>	Calcula a métrica <i>skewness</i> do volume.
31	Circularidade mínima de <i>slice</i>	Menor circularidade de todas as regiões 2D.
32	Circularidade máxima de <i>slice</i>	Maior circularidade de todas as regiões 2D.
33	Circularidade média de <i>slice</i>	Valor médio de circularidade de todas as regiões 2D.
34	Variância de [33]	Variância do valor médio de circularidade.
35	Desvio padrão de [33]	Desvio padrão do valor médio de circularidade.
36	Solidez mínima de <i>slice</i>	Menor solidez de todas as regiões 2D.
37	Solidez máxima de <i>slice</i>	Maior solidez de todas as regiões 2D.
38	Solidez média de <i>slice</i>	Valor médio de solidez de todas as regiões 2D.
39	Variância de [38]	Variância do valor médio de solidez.
40	Desvio padrão de [38]	Desvio padrão do valor médio de solidez.

Fonte: Autor.

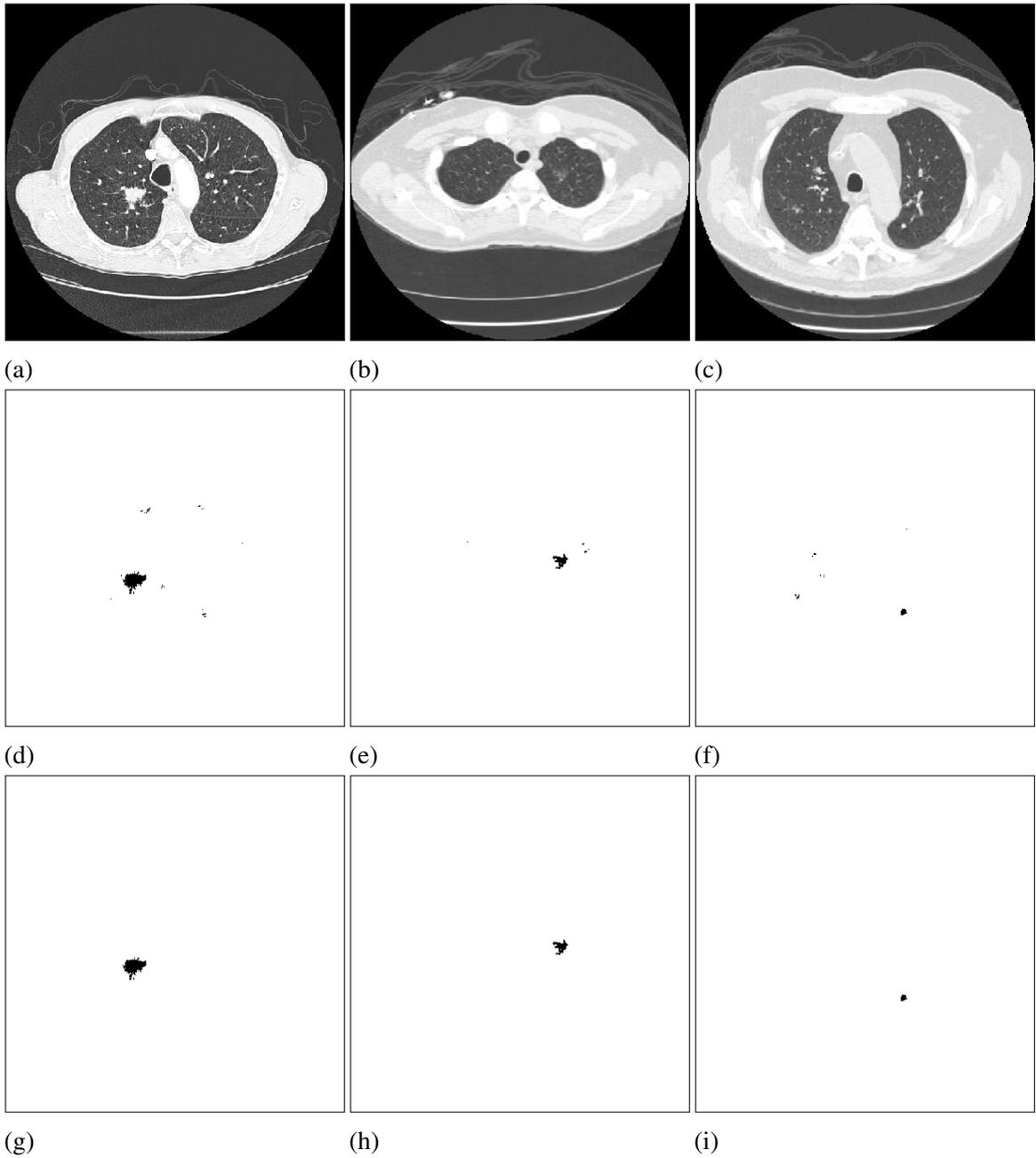
performance no treinamento do classificador SVM é a *Radial Basis*. Por esta razão, é utilizada neste processo. Como resultado final desta etapa, obtém-se um modelo de redução de falsos positivos treinado para cada conjunto de cada simulação, que é utilizado posteriormente na etapa de obtenção de nódulos detectados.

### ***3.4.3 Obtenção de nódulos detectados***

A obtenção de nódulos detectados compõe a última etapa do método proposto nesta tese. Para cada conjunto de todas as simulações, o processo é iniciado com a leitura dos volumes que compõem os nódulos candidatos de cada exame de teste, previamente obtidos a partir da classificação realizada pela CNN. Para cada nódulo candidato encontrado, o modelo SVM do conjunto a que este nódulo candidato pertence é carregado. Em seguida, as 40 características bidimensionais e tridimensionais são extraídas e classificadas pelo modelo de redução de falsos positivos previamente treinado. Este modelo tem como saída a identificação de um nódulo verdadeiro ou falso positivo. Dependendo do resultado obtido, esta região é mantida ou eliminada do volume original de nódulos candidatos. Desta forma, após a verificação e classificação de todos os nódulos candidatos de um exame, obtém-se a resposta final do método proposto: os nódulos detectados. Na Figura 35 é possível visualizar as etapas que compõem a obtenção de nódulos detectados.

Uma vez descrito o método proposto, pode-se aplicá-lo nas bases de imagens LIDC-IDRI e LUNA16 para obtenção dos resultados.

Figura 35 – obtenção de nódulos detectados: (a-c) imagens do exame original, (d-f) nódulos candidatos detectados pela CNN e (g-i) resultado da redução de falsos positivos (nódulos detectados)



Fonte: Autor.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste Capítulo, inicialmente, é realizada a descrição das bases de imagens utilizadas na avaliação do método proposto. Em seguida, são apresentadas as métricas de avaliação disponíveis, bem como a definição de quais destas são calculadas para este método. Os resultados obtidos em cada etapa são apresentados individualmente em seguida. Por fim, este método é comparado aos trabalhos descritos na literatura científica pesquisada.

### 4.1 Bases de imagens utilizadas

Os primeiros trabalhos publicados com o objetivo de detectar nódulos pulmonares utilizaram, de acordo com as possibilidades disponíveis à época, um número reduzido de exames geralmente obtidos em hospitais ou clínicas, com um laudo para cada exame elaborado por um ou mais médicos radiologistas pertencentes a estas instituições. Neste cenário, muitas vezes não é possível realizar uma comparação justa entre as diferentes técnicas de detecção de nódulos pulmonares, uma vez que as bases de dados particulares são diferentes umas das outras.

Por conta da existência de diferentes tipos de formatos de nódulos, localizações diversas, texturas e tamanhos, trabalhos que apresentam excelentes taxas de detecção de nódulos podem não necessariamente ser melhores que outros trabalhos que apresentam taxas de detecção mais modestas, uma vez que estes últimos, em princípio, podem utilizar um grupo de exames com menor diâmetro de nódulos ou textura não sólida, por exemplo, o que torna a detecção mais complexa. Isto ocorria porque não haviam bases de dados públicas que permitissem uma comparação justa entre as diversas técnicas de detecção de nódulos que estavam sendo desenvolvidas.

Atualmente, do ponto de vista do desenvolvimento e projeto de sistemas CADe, existem algumas bases de dados públicas que podem ser utilizadas para desenvolvimento, manutenção e treinamento. Geralmente estas bases de dados são utilizadas para treinar estudantes, como repositório de casos raros e para permitir a comparação entre a performance de diferentes sistemas CADe (TANGARO *et al.*, 2008).

Entre as bases de dados públicas disponíveis, podem ser citadas: *Early Lung Cancer Action Program* — ELCAP (ELCAP, 2003), *Nederlands Leuvens Longkanker Screeningsonderzoek* — NELSON (Ru Zhao *et al.*, 2011), *Automatic Nodule Detection 2009* — ANODE09 (GINNEKEN *et al.*, 2010), *Lung Image Database Consortium* — LIDC (MCNITT-GRAY *et*

*al.*, 2007; LIN; CHEN; WANG, 2011), *Lung Image Database Consortium and Image Database Resource Initiative* — LIDC-IDRI (ARMATO *et al.*, 2011) e *Lung Nodule Analysis 2016* — LUNA16 (SETIO *et al.*, 2017).

Para a avaliação de performance do método proposto nesta tese são utilizadas as bases de imagens LIDC-IDRI e LUNA16. Esta escolha é dada principalmente pelo maior número de exames, bem como a crescente utilização destas pelas publicações mais recentes disponíveis na literatura de detecção de nódulos pulmonares. Os detalhes das bases de imagens escolhidas, tais como quantidade de exames e total de nódulos são descritos a seguir.

#### **4.1.1 LIDC-IDRI**

A base de imagens LIDC-IDRI é um repositório de 1018 exames de TCs do tórax com informações de lesões suspeitas de nódulos pulmonares, bem como das suas avaliações subjetivas, atuando como repositório de pesquisa de imagens médicas. Esta base foi criada a partir de uma expansão realizada na base *Lung Image Database Consortium* (LIDC), que contém 399 exames. Em ambas as bases, quatro radiologistas revisaram cada exame utilizando o processo a seguir. Na primeira fase, também denominada como fase “cega”, cada médico radiologista avaliou todos os exames da base de dados independentemente. Na segunda fase, conhecida como fase “não cega”, os resultados de todas as quatro avaliações cegas foram compilados e apresentados a cada radiologista para uma segunda avaliação, permitindo que fossem comparadas as suas respectivas anotações com as dos outros médicos radiologistas. Neste momento, cada radiologista pôde revisar ou não suas anotações, não sendo obrigatória a formação de um consenso. Os resultados das avaliações da segunda fase foram compilados para formar a avaliação final da fase “não cega”. As marcações dos radiologistas incluem o contorno das lesões  $\geq 3$  mm, de diâmetro, em cada imagem em que são visíveis, bem como de um conjunto de avaliações subjetivas: presença de calcificação, estrutura interna, dificuldade de identificação, lobulação, margens, esfericidade, malignidade, textura e espiculação. As anotações também incluem uma única marcação (o centroide aproximado) das lesões  $\leq 3$  mm, de diâmetro, bem como de não-nódulos  $\geq 30$  mm (LIN; CHEN; WANG, 2011; MCNITT-GRAY *et al.*, 2007; CHOI; CHOI, 2012).

Guiado pela premissa que “parcerias público-privadas são essenciais para acelerar a descoberta científica para a saúde humana” e os sucessos obtidos neste domínio, a *Foundation for the National Institutes of Health* (FNIH) criou a *Image Database Resource Initiative* (IDRI)

em 2004, com o objetivo de avançar ainda mais os esforços iniciados com a base de dados LIDC. O IDRI juntou-se às cinco instituições do LIDC, dois centros acadêmicos adicionais e oito empresas de imagens médicas. Através do IDRI, estas empresas forneceram recursos adicionais para expandir substancialmente o banco de dados do LIDC para 1.000 TCs e para criar um banco de dados complementar de aproximadamente 300 radiografias torácicas digitais associadas a um subconjunto dessas TCs.

Como resultado, o banco de imagens LIDC-IDRI foi concluído com um total de 1018 exames de TCs (incluindo os 399 exames da base LIDC), cada um dos quais incluindo imagens de uma TC torácica clínica e um arquivo XML associado que registra os resultados de um processo de anotação de imagem em duas fases, avaliado por quatro radiologistas experientes. O banco de imagens contém 7.371 lesões marcadas como “nódulo” por pelo menos um radiologista e 2.669 dessas lesões foram marcadas como “nódulo  $\geq 3$  mm” por pelo menos um radiologista, dos quais 928 (34,7%) receberam as mesmas avaliações de todos os quatro radiologistas. Essas 2.669 lesões incluem contornos de nódulos e 19 classificações subjetivas de características dos nódulos (ARMATO *et al.*, 2011).

Na base LIDC-IDRI os exames foram adquiridos em TCs de diversos fabricantes. 670 exames foram adquiridos em sete modelos diferentes do fabricante *GE Medical Systems LightSpeed*, 74 exames foram adquiridos de quatro modelos diferentes do fabricante *Phillips Brilliance*, 205 exames foram obtidos a partir de cinco modelos diferentes do fabricante *Siemens Definition, Emotion and Sensation* e 69 foram obtidos em um modelo do fabricante *Toshiba Aquilion*. Independente do fabricante, todas as imagens apresentam dimensões de 512 x 512 pixels (altura e largura), com até 16 bits. A distância (*slice thickness* ou espessura de fatia) entre as diversas imagens adquiridas para cada exame varia de acordo com o protocolo utilizado. Na Tabela 4 é possível visualizar as espessuras de fatias e as respectivas quantidades de exames. Esta variabilidade tem um impacto importante na análise de nódulos pulmonares pequenos, uma vez que estes podem ser representados em apenas uma ou duas imagens do exame, tornando a identificação mais complexa (ARMATO *et al.*, 2011).

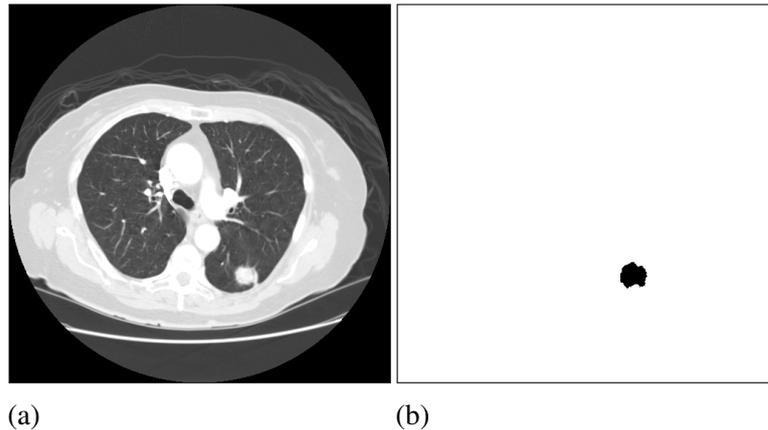
Apesar de todas as imagens dos exames possuírem as mesmas dimensões em quantidade de pixels, há uma variabilidade na largura e altura em milímetros que cada pixel representa em relação ao paciente. Este valor varia de 0,461 a 0,977 mm, com valor médio de 0,688 mm. Um exemplo do banco de imagens LIDC-IDRI e a união das anotações dos contornos de nódulos  $\geq 3$  mm de diâmetro, elaborados pelos quatro radiologistas, pode ser visualizado na Figura 36.

Tabela 4 – total de exames por espessuras de fatias (ou *slice thickness*) da base LIDC-IDRI

Espessura de fatia (mm)	Total de exames
0,6	7
0,75	30
0,9	2
1,0	58
1,25	349
1,5	5
2,0	124
2,5	322
3,0	117
4,0	1
5,0	3

Fonte: Autor.

Figura 36 – exemplo de uma imagem da base de dados LIDC-IDRI: (a) imagem original e (b) união das anotações dos contornos de nódulos com diâmetro  $\geq 3$  mm



Fonte: adaptado de Cancer Imaging Archive (2011).

#### 4.1.2 LUNA16

O conjunto de dados utilizado na base de imagens LUNA16 foi obtido a partir de um recorte da base de imagens LIDC-IDRI. Foram eliminados da base original exames com espessura de corte maior que 3 mm, bem como foram eliminados exames com espessura de corte inconsistente ou com fatias ausentes. Por conta destas regras de eliminação, o número de exames foi reduzido de 1018 para 888. Em relação ao padrão ouro, na base LUNA16 são considerados nódulos somente as marcações com diâmetro maior do que 3 mm e que possuem a concordância de pelo menos três radiologistas, ou seja, a maioria dos quatro radiologistas que avaliaram os exames. Neste cenário, apenas 1.186 nódulos dos 2.669 disponíveis na base LIDC-IDRI são utilizados (SETIO *et al.*, 2017).

## 4.2 Medidas para avaliação de nódulos detectados

Os sistemas CADe podem ter a performance avaliada através de várias medidas, tais como: sensibilidade, especificidade, acurácia, similaridade, valor de predição positivo, valor de predição negativo e taxa de falsos positivos. Estas medidas utilizam no cálculo os conceitos de verdadeiro positivo (VP), falso positivo (FP), verdadeiro negativo (VN) e falso negativo (FN). O VP é definido quando uma amostra é classificada pelo sistema como nódulo e realmente possui a doença. Um FP, ao contrário, ocorre quando uma amostra é classificada como nódulo e não possui a doença. O VN ocorre quando uma amostra é classificada como não-nódulo e não possui a doença. Por fim, o FN ocorre quando uma amostra é classificada como não-nódulo e possui a doença. Na Tabela 5 é possível visualizar os diferentes tipos de medidas de performance utilizadas em sistemas CADe e suas respectivas equações matemáticas (PAULRAJ; CHELLLIAH, 2018).

Tabela 5 – medidas de avaliação de performance de sistemas CADe

Medida	Equação matemática
Sensibilidade	$\frac{VP}{VP+FN} \times 100$
Especificidade	$\frac{VN+FP}{VP+VN} \times 100$
Acurácia	$\frac{VP+VN+FP+FN}{2 \times VP} \times 100$
Similaridade	$\frac{2 \times VP+FP+FN}{VP} \times 100$
Valor de predição positivo	$\frac{VP+FP}{VN} \times 100$
Valor de predição negativo	$\frac{VN+FN}{VN} \times 100$
Taxa de falso positivo	$1 - \frac{VN+FN}{VN+FP} \times 100$

Fonte: adaptado de Paulraj e Chelliah (2018).

Além das métricas apresentadas, o valor médio de falsos positivos por exame tem sido amplamente utilizado nas publicações mais recentes disponíveis na literatura. Esta métrica é calculada através da soma do total de falsos positivos obtidos na classificação do conjunto de teste, seguidos da divisão pela quantidade de exames utilizados. Além desta métrica, a sensibilidade também tem sido amplamente encontrada nas publicações mais recentes. Em virtude disso, estas duas métricas são utilizadas para avaliação de performance deste método.

### 4.3 Resultados e discussões

O método proposto nesta tese é avaliado em cinco cenários distintos, sendo quatro cenários utilizando a base LIDC-IDRI e um cenário utilizando a base LUNA16. Na base LIDC-IDRI, cada cenário utiliza um padrão ouro diferente criado a partir da observância do consenso ou não consenso entre as anotações realizadas pelos quatro médicos radiologistas. Na base LUNA16 é avaliado o único cenário disponível, no qual pelo menos três médicos radiologistas, em consenso, consideraram uma região como nódulo para que esta seja incluída no padrão ouro. Na Tabela 6 é possível visualizar as informações dos cinco cenários utilizados na avaliação do método.

Tabela 6 – cenários utilizados na avaliação do método proposto nesta tese.

Cenário	Base de imagens	Padrão ouro
1	LIDC-IDRI	Interseção 4
2	LIDC-IDRI	Interseção 3
3	LIDC-IDRI	Interseção 2
4	LIDC-IDRI	União
5	LUNA16	Único

Fonte: Autor.

Os resultados são apresentados passo a passo para cada etapa descrita. A ideia é permitir a avaliação individualizada de cada etapa e, desta forma, facilitar a compreensão dos pontos em que a técnica pode evoluir futuramente. De acordo com o objetivo de cada etapa são apresentados os percentuais e totais de nódulos preservados após uma segmentação ou redução da área de interesse, ou a sensibilidade e o valor médio de falsos positivos nas etapas em que uma classificação é realizada. Ao final, os resultados são consolidados e a performance geral do método para cada cenário de avaliação é calculada, seguidos pela comparação e discussão com os trabalhos publicados nesta área de pesquisa.

O primeiro resultado alcançado trata-se da proposta de utilização de quatro padrões ouro distintos criados a partir das anotações definidas na base LIDC-IDRI. Adicionalmente, também são apresentados os resultados obtidos com a geração do padrão ouro criado a partir das anotações de nódulos da base LUNA16. Em seguida são apresentados os resultados atingidos com a segmentação dos pulmões, incluindo o cálculo do total de *voxels* dos exames e a quantidade de nódulos presentes e perdidos em cada cenário de simulação. A seguir são descritos os resultados

alcançados com a redução da área de interesse de análise, incluindo o cálculo da redução do número de *voxels* de todos os exames, a quantidade de nódulos presentes e perdidos.

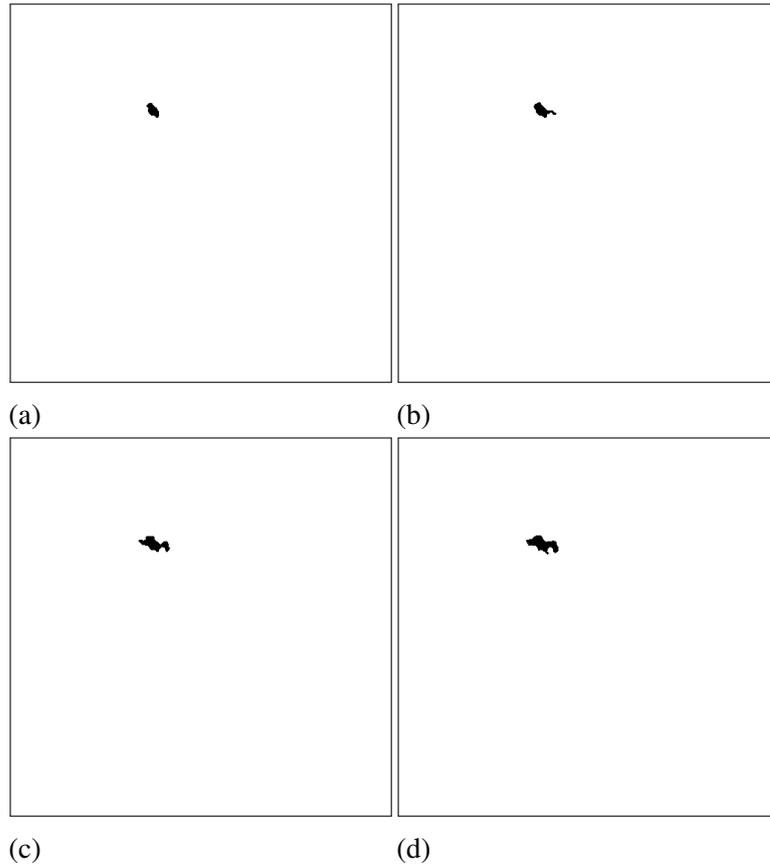
No próximo passo são apresentados os resultados obtidos no processo de treinamento e teste da CNN, com amostras extraídas das duas bases utilizadas para avaliar o método. Para a base LIDC-IDRI, a definição dos dez conjuntos de treinamento e teste que compõem a validação cruzada *10-fold*, em cada um dos cenários de simulação, é realizada através de sorteio. Para a base LUNA16, os conjuntos de exames são previamente estabelecidos. Com os resultados obtidos a partir do processo de treinamento, é possível observar as taxas de classificação obtidas individualmente para cada conjunto. Em seguida, são calculados o total de nódulos candidatos detectados, as taxas de sensibilidade e o valor médio de falsos positivos por exame em cada cenário de simulação. Uma etapa de redução de falsos positivos é aplicada a seguir, utilizando classificadores SVM em conjunto com o vetor de quarenta características proposto. Por fim, após esta redução, são calculadas a taxa de sensibilidade e total de falsos positivos médio por exame para cada cenário avaliado. Os detalhes das etapas descritas estão definidos nas seções a seguir.

#### 4.3.1 Padrões ouro

A geração das imagens utilizadas como padrão ouro é o primeiro procedimento a ser executado para posterior utilização nas demais etapas do método. Porém, as bases LIDC-IDRI e LUNA16 não disponibilizam as imagens de padrão ouro diretamente, mas através de informações armazenadas em arquivos XML e CSV. Por esta razão, um trabalho de análise se faz necessário. Na Figura 37 é possível observar a aparência de um mesmo nódulo da base LIDC-IDRI nos quatro padrões ouro gerados a partir do consenso ou não consenso entre os médicos radiologistas.

É possível observar uma redução da área do nódulo no padrão ouro Interseção 4 (Figura 37a) em relação ao padrão ouro União (Figura 37d). Isto ocorre porque o padrão ouro Interseção 4 é gerado a partir do consenso dos 4 médicos radiologistas, ou seja, somente os *voxels* que todos os médicos entraram em consenso como pertencentes a um nódulo são incluídos neste padrão ouro. No padrão ouro União, por sua vez, se pelo menos um médico indicar que um *voxel* pertence a um nódulo, este é incluído no padrão ouro. Esta última abordagem, na maioria das vezes, gera um padrão ouro com áreas de nódulos maiores do que as encontradas no padrão ouro Interseção 4. Outro aspecto relevante dos padrões ouro gerados, a partir da base LIDC-IDRI, é que os contornos dos nódulos são informados pelos médicos radiologistas, permitindo a geração de padrões ouro que representam a segmentação do nódulo.

Figura 37 – aparência de um nódulo da base LIDC-IDRI em cada um dos padrões ouro gerados: (a) interseção 4, (b) interseção 3, (c) interseção 2 e (d) união

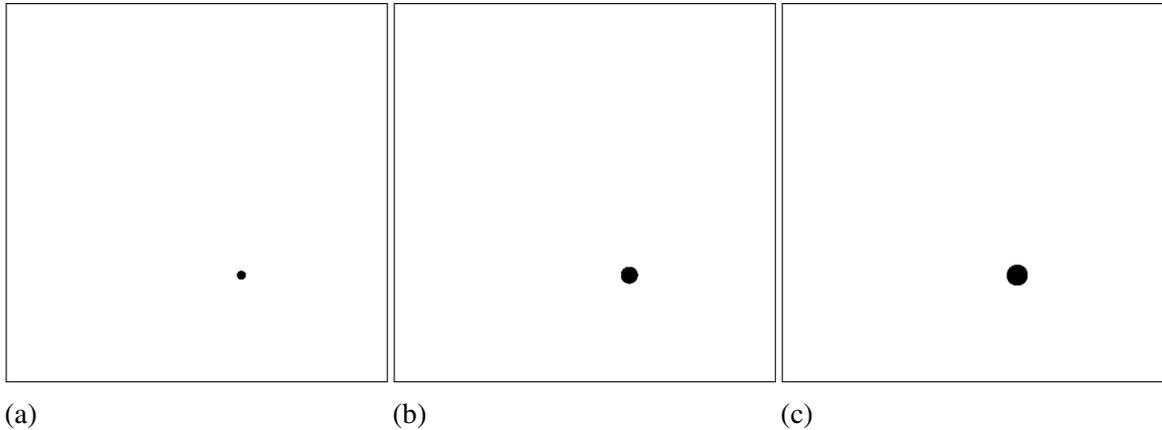


Fonte: Autor.

Na base LUNA16, por sua vez, apenas o valor do diâmetro do nódulo e seu centroide aproximado são informados. Por esta razão, o padrão ouro não representa a segmentação do nódulo. Para cada anotação, uma esfera com o diâmetro especificado é criada e seu centroide é definido de acordo com o valor obtido na anotação. Assim, o padrão ouro criado para avaliar a base LUNA16 é composto por um conjunto de esferas, cada uma representando um nódulo distinto, com dimensão de diâmetro definida pelos médicos radiologistas. Na Figura 38 é possível observar um exemplo de padrão ouro da base LUNA16, em que cada imagem representa uma fatia ou *slice* do exame em que o nódulo está presente.

Por conta da observância do consenso ou não consenso entre os médicos radiologistas, o total de nódulos presente em cada padrão ouro varia significativamente. Na Tabela 7 é possível visualizar o total de nódulos gerados em cada padrão ouro. Ao contrário de selecionar apenas um dos cenários, o método proposto é executado integralmente para cada um dos padrões ouro disponíveis. Adicionalmente, com a utilização do método de validação cruzada *10-fold*, acredita-se que a performance obtida pode ser reproduzida em exames independentes ou de

Figura 38 – aparência de nódulo no padrão ouro gerado para a base LUNA16 em três fatias ou *slices* do exame



(a) Fonte: Autor.

outras bases.

Tabela 7 – total de nódulos de acordo com a base de imagens e padrão ouro utilizados

Base de imagens	Padrão ouro	Total de nódulos
LIDC-IDRI	Interseção 4	1.076
LIDC-IDRI	Interseção 3	1.588
LIDC-IDRI	Interseção 2	2.018
LIDC-IDRI	União	2.669
LUNA16	Único	1.186

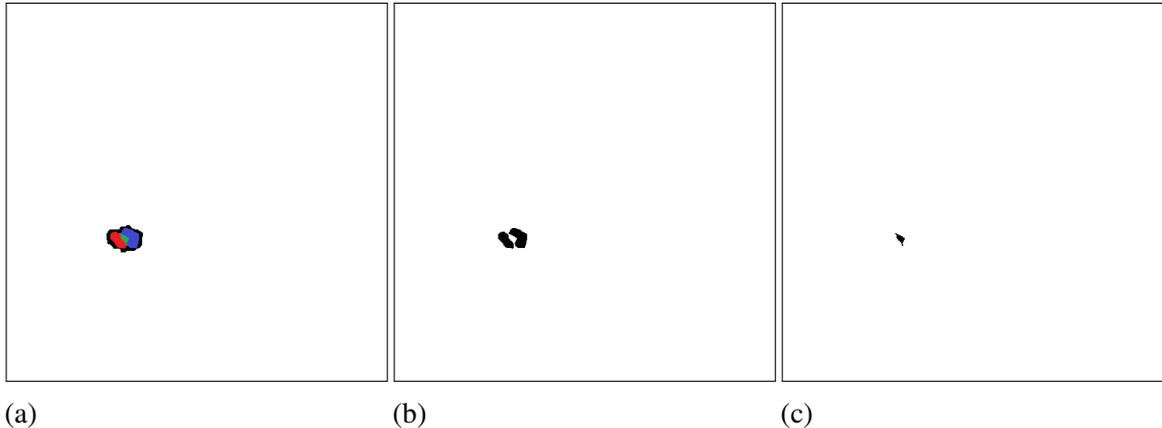
Fonte: Autor.

De acordo com a descrição da base de imagens LIDC-IDRI, em apenas 928 casos houve consenso dos 4 médicos radiologistas acerca da presença de um determinado nódulo. Entretanto, como é possível observar na Tabela 7, no cenário de simulação Interseção 4 são gerados 1.076 nódulos, uma diferença de 148 nódulos a mais do que o descrito na base de imagens. Acredita-se que este comportamento mantém-se também nos outros padrões ouro de Interseção. Isto, em princípio, prejudica o cálculo de sensibilidade do método proposto nesta tese.

Até o presente momento, observou-se que uma razão que contribui para esta diferença é a metodologia utilizada na criação deste tipo de padrão ouro, conforme pode ser visualizado na Figura 39. Neste caso, um nódulo é anotado por três radiologistas, sendo que o primeiro radiologista identificou uma área mais extensa (cor preta) e os outros dois radiologistas identificaram áreas reduzidas (cor vermelha e cor azul), com uma pequena interseção (cor verde) que divide as duas áreas. Embora um único nódulo esteja sendo identificado, quando o limiar que identifica os voxels marcados por pelo menos dois radiologistas é utilizado, dois nódulos são

obtidos (Figura 39b), ao invés de um. Novos esforços estão sendo realizados com o objetivo de identificar outras situações que eventualmente contribuem para esta diferença.

Figura 39 – exemplo de formação da imagem de padrão ouro: (a) imagem de nódulo anotada por três radiologistas, (b) o padrão ouro Interseção 2 e (c) o padrão ouro Interseção 3



(a) Fonte: Autor.

Ainda com o objetivo de demonstrar a variação existente no número total de nódulos entre cada padrão ouro, na Tabela 8 é possível visualizar o total de *voxels* de nódulos presentes em cada padrão ouro. É importante destacar que o padrão ouro União possui o equivalente ao triplo de *voxels* em relação ao padrão ouro Interseção 4. Isto significa que um número maior de amostras de nódulos está disponível para treinamento da CNN. Desta forma, nódulos com formatos, texturas e localizações distintas podem ser detectados com maior precisão. Ao mesmo tempo, por conta da grande variabilidade existente nos dados de treino, há também uma tendência de acréscimo no valor médio de falsos positivos por exame.

Tabela 8 – total de *voxels* de nódulos de acordo com a base de imagens e padrão ouro utilizados

Base de imagens	Padrão ouro	Total de <i>voxels</i>
LIDC-IDRI	Interseção 4	918.980
LIDC-IDRI	Interseção 3	1.426.949
LIDC-IDRI	Interseção 2	1.928.158
LIDC-IDRI	União	2.822.575
LUNA16	Único	1.015.141

Fonte: Autor.

### 4.3.2 Segmentação dos pulmões

A segmentação dos pulmões é uma etapa importante do método proposto nesta tese. Seu principal objetivo é isolar a cavidade correspondente aos pulmões do restante da imagem. Neste processo, nódulos podem ser perdidos. Isto ocorre geralmente quando nódulos estão conectados à borda do pulmão ou quando outras doenças dificultam a delimitação correta destas bordas. Por esta razão, o método proposto define uma etapa específica de reinclusão de nódulos. O total de nódulos preservados e perdidos após a segmentação dos pulmões é apresentado na Tabela 9.

Tabela 9 – nódulos preservados e perdidos após segmentação dos pulmões

Base de imagens	Padrão ouro	Nódulos preservados	Nódulos perdidos
LIDC-IDRI	Interseção 4	99,91% (1.075)	0,09% (1)
LIDC-IDRI	Interseção 3	99,74% (1.584)	0,26% (4)
LIDC-IDRI	Interseção 2	99,71% (2.012)	0,29% (6)
LIDC-IDRI	União	99,85% (2.665)	0,15% (4)
LUNA16	Único	99,67 % (1.182)	0,33% (4)

Fonte: Autor.

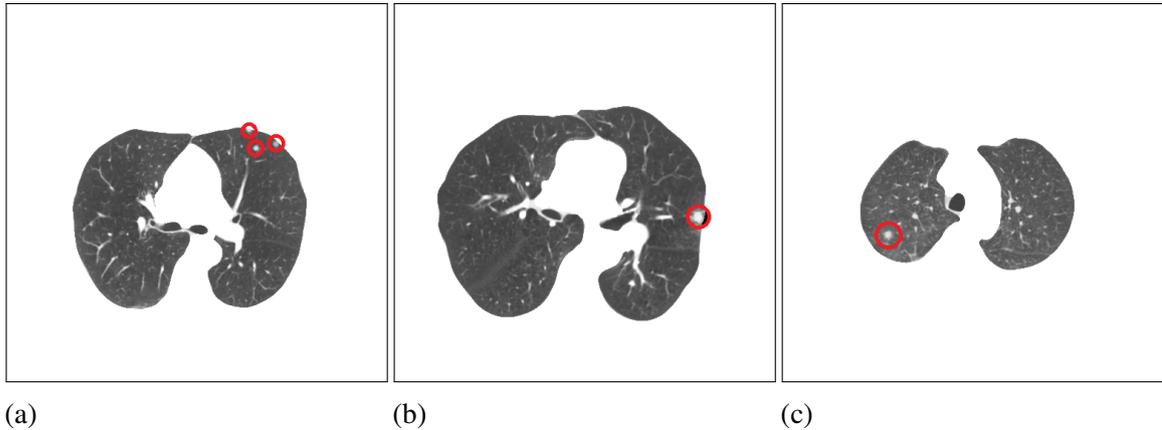
Como se observa, a técnica de segmentação utilizada obtém um resultado importante na manutenção dos nódulos dentro da máscara de segmentação dos pulmões, uma vez que nódulos perdidos nesta etapa não são recuperados posteriormente. Em todos os cenários disponíveis, o maior número de nódulos perdidos é 6 (seis). Isto representa apenas 0,29% dos nódulos da base neste cenário, portanto, de todos os nódulos, 2.012 (dois mil e doze) são mantidos ou 99,71%. Na Figura 40 é possível visualizar imagens de pulmões segmentados com a preservação de todos os nódulos presentes.

Um dos casos em que nódulos são perdidos após a segmentação dos pulmões pode ser visualizado na Figura 41. Neste caso, é possível observar a presença de uma doença pulmonar que dificulta a delimitação correta das bordas do pulmão. Por esta razão, dois nódulos são perdidos definitivamente.

### 4.3.3 Redução da área de interesse

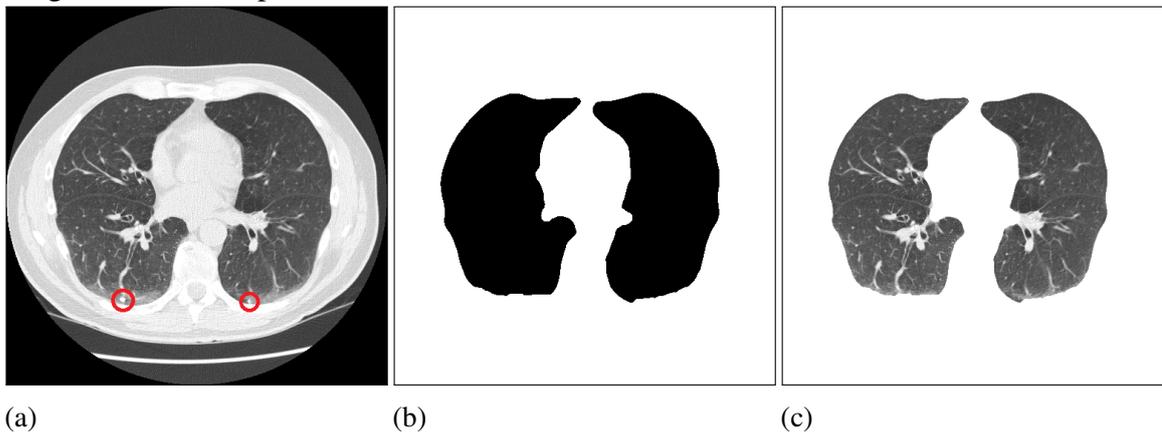
A redução da área de interesse tem como principal objetivo analisar a segmentação dos pulmões e excluir as regiões internas que possuem menor densidade, cujos valores normalmente não representam nódulos. Como resultado desta etapa, obtém-se uma redução no total de

Figura 40 – imagens de pulmões segmentados com a preservação dos nódulos (marcados na cor vermelha)



Fonte: Autor.

Figura 41 – nódulos perdidos na etapa de segmentação dos pulmões: (a) imagem original com nódulos (marcados na cor vermelha), (b) máscara de segmentação e (c) pulmões segmentados com perda dos nódulos



Fonte: Autor.

*voxels* analisados pelo método proposto, contribuindo na diminuição do custo computacional.

O conjunto composto por todas as máscaras de segmentação dos pulmões da base LIDC-IDRI possui um total de 8.690.893.280 (oito bilhões, seiscentos e noventa milhões, oitocentos e noventa e três mil, duzentos e oitenta) *voxels*. Após a execução da etapa de redução da área de interesse, este valor é reduzido para 482.718.171 (quatrocentos e oitenta e dois milhões, setecentos e dezoito mil, cento e setenta e um) *voxels*. Portanto, uma redução de 94,44%. A base LUNA16, por sua vez, possui um total de 8.160.397.023 (oito bilhões, cento e sessenta milhões, trezentos e noventa e sete mil e vinte e três) *voxels*. Após a execução da etapa de redução da área de interesse, este valor é reduzido para 453.270.949 (quatrocentos e cinquenta e três milhões, duzentos e setenta mil, novecentos e quarenta e nove) *voxels*, ou seja, também uma redução de 94,44%. Na Tabela 10 é possível visualizar de forma consolidada os resultados obtidos com a

redução da área de interesse.

Tabela 10 – redução de *voxels* obtida após execução da etapa de redução da área de interesse

Base de imagens	<i>Voxels</i> originais	<i>Voxels</i> após redução	Redução obtida
LIDC-IDRI	8.690.893.280	482.718.171	94,44%
LUNA16	8.160.397.023	453.270.949	94,44%

Fonte: Autor.

O próximo passo trata de verificar a quantidade de nódulos que são mantidos e a quantidade que são perdidos após a redução da área de interesse, operação realizada em todos os cenários de simulação definidos no método proposto por esta tese. O resultado deste processo pode ser visualizado na Tabela 11. A coluna ‘Nódulos perdidos’ representa o percentual e o quantitativo numérico de nódulos que foram perdidos acumuladamente até a execução desta etapa do método, enquanto a coluna ‘Acréscimo’ indica o quantitativo numérico de nódulos que foram perdidos com a execução da etapa de redução da área de interesse.

Tabela 11 – nódulos preservados e perdidos após redução da área de interesse

Base de imagens	Padrão ouro	Nódulos preservados	Nódulos perdidos	Acréscimo <sup>1</sup>
LIDC-IDRI	Interseção 4	99,16% (1.067)	0,84% (9)	8
LIDC-IDRI	Interseção 3	98,93% (1.571)	1,07% (17)	13
LIDC-IDRI	Interseção 2	98,96% (1.997)	1,04% (21)	15
LIDC-IDRI	União	98,72% (2.635)	1,27% (34)	30
LUNA16	Único	99,50% (1.180)	0,50% (6)	2

Fonte: Autor.

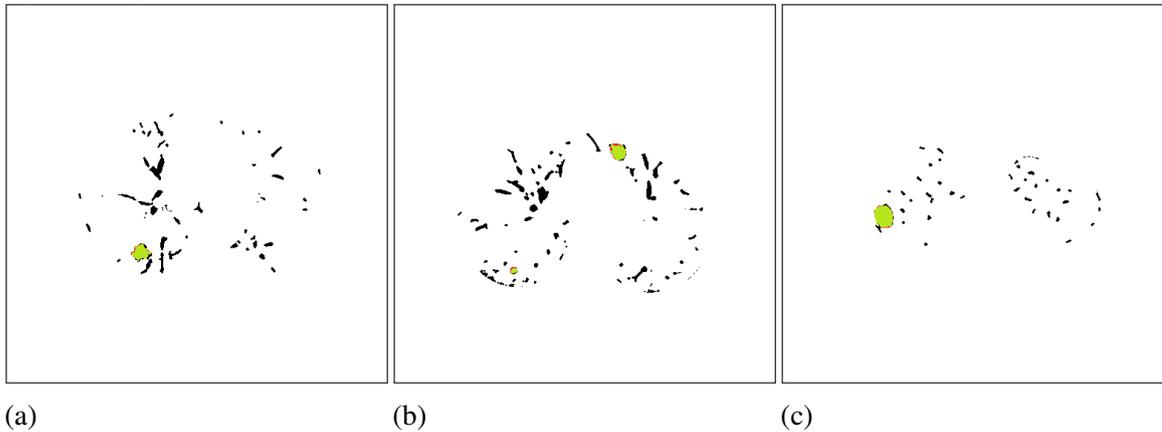
Como é possível observar, a redução da área de interesse implica em acréscimo na perda de nódulos. Na base LUNA16 ocorre a menor perda de nódulos em relação à segmentação dos pulmões, com o acréscimo de apenas dois nódulos. No total, após a segmentação dos pulmões e redução da área de interesse, seis nódulos são perdidos. A maior perda de nódulos da base LIDC-IDRI ocorre no padrão ouro União. Neste caso, trinta nódulos são acrescentados aos quatro perdidos na etapa de segmentação dos pulmões, totalizando trinta e quatro nódulos.

Apesar desta perda, é importante destacar que, mesmo após a redução da área de interesse em 94,4% em relação à segmentação dos pulmões, pelo menos 98,72% dos nódulos são preservados. No cenário com melhor resultado, 99,5% dos nódulos são preservados. Diante deste resultado, acredita-se que a etapa de redução da área de interesse produz um resultado de

<sup>1</sup> Em relação à perda obtida com a etapa de segmentação dos pulmões.

maior valor do que as perdas de nódulos obtidas. Na Figura 42 é possível visualizar imagens após a redução de áreas de interesse com a preservação dos nódulos presentes.

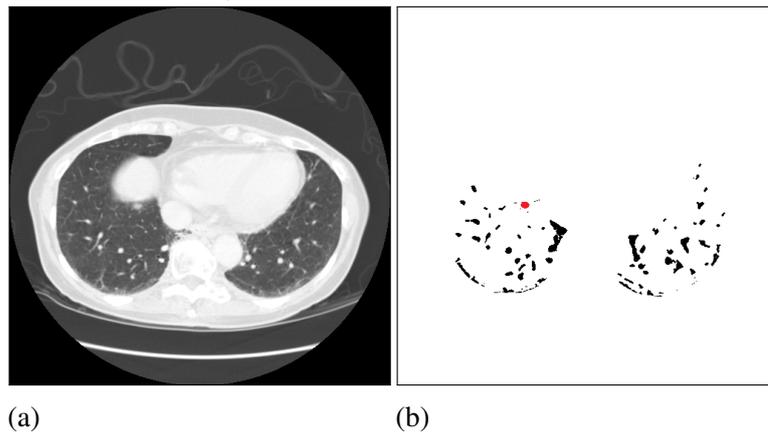
Figura 42 – imagens da redução da área de interesse (marcados na cor preta) com a preservação dos nódulos (marcados na cor verde)



(a) Fonte: Autor.

Um dos casos em que nódulos são perdidos após a redução da área de interesse pode ser visualizado na Figura 43. Neste caso, é possível observar que a proximidade da borda do pulmão, a presença de ruído e a baixa densidade do nódulo são os responsáveis por sua exclusão.

Figura 43 – nódulo perdido na etapa de redução da área de interesse: (a) imagem original com nódulo e (b) resultado da redução da área de interesse (cor preta, com nódulo perdido na cor vermelha)



(a) Fonte: Autor.

#### 4.3.4 Treinamento da rede neural convolucional

A etapa de treinamento da CNN é responsável por utilizar as amostras de nódulos e regiões sadias do pulmão previamente extraídas para aprender as características que definem

cada uma destas classes. Este processo é realizado individualmente para cada conjunto, em cada cenário de simulação. Portanto, são realizados cinquenta processos de treinamento, dez para cada cenário. Em virtude da alta quantidade de amostras usadas, apenas três épocas são suficientes para o treinamento da rede, pois na experimentação observa-se que a partir da quarta época ocorre um sobre-ajustamento da rede aos dados de treino. Como resultado, as taxas de classificação obtidas com os dados de teste obtêm redução significativa. Por esta razão, o total de três épocas é definido para o treinamento.

Para cada modelo treinado, são calculadas as taxas de acerto obtidas com a classificação das amostras que compõem os conjuntos de treinamento e teste de cada conjunto. Estes valores não tratam do cálculo da sensibilidade e não identificam o total de nódulos detectados, mas apenas indicam a taxa de acerto calculada após o processo de treinamento, utilizando para tanto as mesmas amostras usadas no processo de treinamento e as amostras desconhecidas extraídas dos exames de teste. Estas amostras de teste possuem, assim como os dados de treinamento, igual quantidade entre as duas classes disponíveis e representam apenas uma fração do total de *voxels* que cada exame possui para análise. O objetivo deste cálculo é identificar a qualidade do aprendizado da rede e a eventual ocorrência de *overfitting*. Os resultados são calculados individualmente para cada conjunto, em todos os cenários. Na forma analítica, estes resultados estão disponíveis no Apêndice D e são apresentados de forma consolidada na Tabela 12.

Tabela 12 – taxas médias de acerto e desvios padrões dos conjuntos de treinamento e teste obtidas com a CNN

Base de imagens	Padrão ouro	Treinamento (%)	Desvio padrão	Teste (%)	Desvio padrão
LIDC-IDRI	Interseção 4	95,92	0,08	95,35	0,52
LIDC-IDRI	Interseção 3	96,30	0,11	95,14	1,07
LIDC-IDRI	Interseção 2	95,33	0,20	94,64	0,77
LIDC-IDRI	União	91,67	0,12	92,38	0,80
LUNA16	Único	96,52	0,08	94,94	1,57

Fonte: Autor.

Como é possível observar, a classificação do mesmo conjunto de amostras utilizado no processo de treinamento obtêm os valores máximos de 96,52% para a base LUNA16 e 96,30% para a base LIDC-IDRI. Com este resultado, é possível concluir que a rede obtêm um resultado significativo no aprendizado, mas não o ideal. Isto ocorre principalmente devido ao grau de dificuldade imposto pelas amostras existentes nas bases utilizadas. Os nódulos com diâmetro próximo a 3 mm, principalmente, constituem-se no maior desafio desta classificação. Entretanto, ao analisar o resultado obtido com a classificação das amostras de teste, é possível verificar

que em um dos cenários simulados a taxa é 0,71% superior à taxa obtida com os dados de treinamento. Isto ocorre na base LIDC-IDRI para o padrão ouro União. Acredita-se que isto ocorre devido à maior variabilidade presente nos dados de treino deste cenário de simulação, o que permite à rede convolucional um aprendizado mais amplo das características que definem os nódulos pulmonares, ao mesmo tempo que contribui para o acréscimo na confusão nos dados.

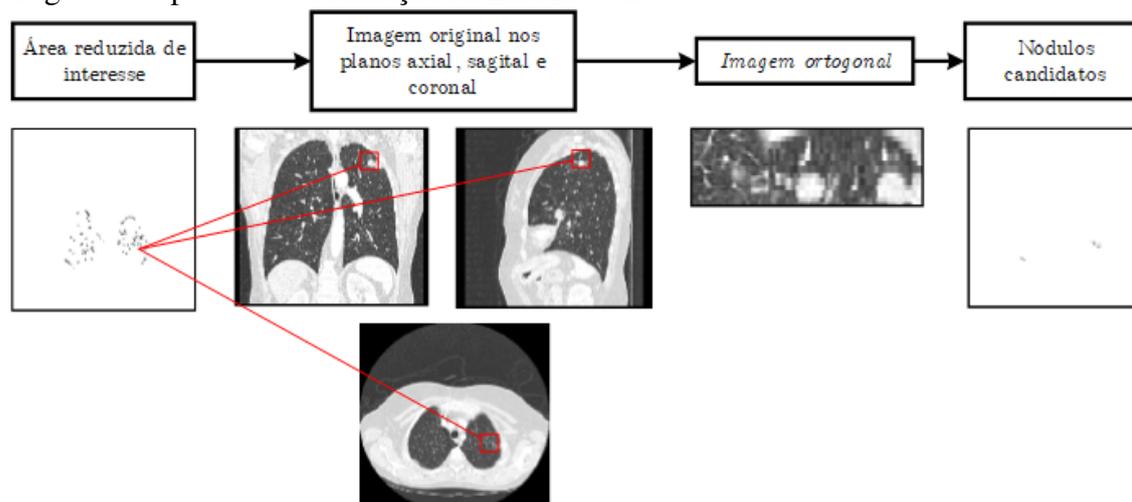
Ainda mais importante, é possível observar que a maior diferença existente entre as taxas de classificação dos dados de treinamento e teste é de 1,58%, ou seja, há um baixo ajustamento da rede neural convolucional aos dados de treino. Em outras palavras, a rede utilizada é capaz de aprender as características que definem nódulos e regiões sadias e prever novas amostras com taxas próximas às obtidas com os dados de treinamento.

#### **4.3.5 Detecção de nódulos candidatos**

Após a conclusão da etapa de treinamento da CNN, cinquenta modelos de classificação são gerados. Cada modelo é responsável por classificar os exames que compõem as amostras de teste de um determinado conjunto. Inicialmente, as áreas reduzidas de interesse de um exame são carregadas. Para cada *voxel* identificado nesta área reduzida de interesse, é gerada uma imagem ortogonal, composta pela concatenação de três janelas extraídas dos planos axial, sagital e coronal, cada uma com dimensões de 31 x 31 pixels. Estas janelas são extraídas utilizando esse voxel como centroide de referência. Essa imagem ortogonal é, então, classificada pelo modelo previamente treinado. Sua utilização contribuiu significativamente para a correta identificação dos nódulos, em comparação à utilização da imagem isolada do plano axial. Como resultado da classificação de todos os *voxels* de uma imagem da área reduzida de interesse, uma nova imagem é obtida, contendo somente as regiões que foram classificadas como nódulos candidatos. O processo descrito pode ser visualizado na Figura 44.

Esse processo é realizado para todos os exames que compõem as amostras de teste de cada conjunto, em todos os cenários de simulação definidos. Após sua conclusão, a presença de nódulos e falsos positivos é avaliada. Esta verificação é iniciada a partir da leitura das imagens que contém os nódulos candidatos obtidos para um determinado exame. Em seguida, de acordo com o cenário de simulação utilizado, o respectivo padrão ouro é carregado. Este processo continua com a identificação de todos os componentes conectados 3D presentes no volume definido pelos nódulos candidatos. Em seguida, cada componente conectado é avaliado individualmente para verificar se foi realizada a detecção de um nódulo verdadeiro, conforme

Figura 44 – processo de detecção de nódulos candidatos



Fonte: Autor.

definido no padrão ouro utilizado, ou de um falso positivo. Após realizar esta verificação para todos os exames de um cenário de simulação, são contabilizadas a sensibilidade e o valor médio de falsos positivos por exame, cujo resultado pode ser visualizado na Tabela 13.

Tabela 13 – nódulos candidatos: sensibilidade e média de FP por exame para os conjuntos de teste

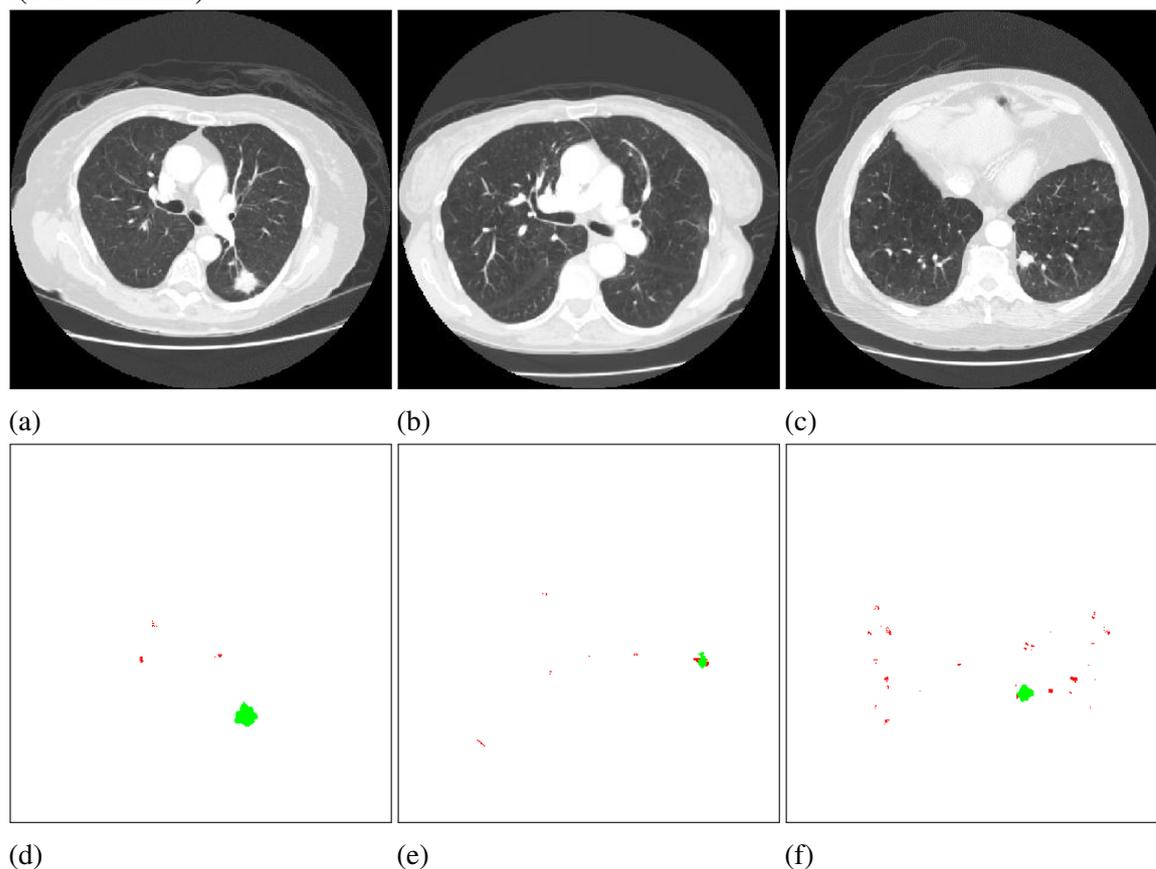
Base de imagens	Padrão ouro	Sensibilidade (%)	Média de FP por exame
LIDC-IDRI	Interseção 4	95,53	441,77
LIDC-IDRI	Interseção 3	95,95	586,78
LIDC-IDRI	Interseção 2	95,92	733,61
LIDC-IDRI	União	93,69	1.165,09
LUNA16	Único	98,10	686,51

Fonte: Autor.

Como é possível observar, em todos os cenários simulados são obtidas taxas de sensibilidade maiores do que 93%. A maior taxa de sensibilidade é obtida com a base LUNA16, com a detecção de 98,10% dos nódulos presentes no padrão ouro e a menor taxa de sensibilidade é obtida com a base LIDC-IDRI no padrão ouro União, com a detecção de 93,69% dos nódulos. Este resultado confirma o comportamento esperado, uma vez que o cenário de simulação composto pela base LIDC-IDRI e padrão ouro União contém a maior quantidade de nódulos de todos os cenários. É importante ressaltar que 651 nódulos, que fazem parte deste cenário, são identificados por um radiologista isoladamente, opinião não validada pelos outros três radiologistas. De forma análoga, o melhor resultado obtido com a base LUNA16 também é esperado, uma vez que são utilizadas nesta base somente exames com espessura de fatia iguais ou inferiores a 2,5 mm, permitindo que, mesmo os menores nódulos, sejam visualizados em

pelo menos duas imagens consecutivas do exame. Adicionalmente, também são excluídos desta base exames com inconsistências nesta espessura de fatia. Na Figura 45 é possível visualizar imagens em que podem ser identificados nódulos candidatos classificados como verdadeiros e falsos positivos.

Figura 45 – análise de nódulos candidatos: (a–c) imagens originais e (d–f) respectivos nódulos candidatos classificados como nódulos verdadeiros (cor verde) e falsos positivos (cor vermelha)



Fonte: Autor.

Entretanto, apesar das taxas de sensibilidade obtidas em todos os cenários, o valor médio de falsos positivos por exame desta etapa é alto. O caso com menor quantidade destes foi obtido na base LIDC-IDRI com o padrão ouro Interseção 4, com média de falsos positivos por exame de 441,77, e o caso com maior quantidade destes foi obtido na base LIDC-IDRI com o padrão ouro União, com média de falsos positivos por exame de 1.165,09. Estas taxas são frequentemente encontradas nos trabalhos desenvolvidos nesta área de pesquisa, razão pela qual os métodos geralmente contemplam uma etapa específica com o objetivo de reduzir os falsos positivos. A maior parte destes falsos positivos consistem de regiões com poucos pixels e presentes apenas em uma fatia do exame, o que na maioria das vezes caracteriza um falso positivo.

Desta forma, podem ser eliminadas facilmente. Entretanto, outra parcela dos falsos positivos necessita de uma análise mais específica para permitir sua remoção, tarefa que é realizada pela etapa de redução de falsos positivos.

#### 4.3.6 *Treinamento do classificador para redução de falsos positivos*

A etapa de redução de falsos positivos desenvolvida no método proposto nesta tese é composta pela extração de características bidimensionais e tridimensionais dos nódulos candidatos, seguidas pelo treinamento de um classificador SVM. Este processo é realizado individualmente para cada conjunto, em cada cenário de simulação. No total, são realizados 50 processos de treinamento, 10 para cada cenário.

Usando a mesma abordagem das etapas anteriores, são utilizados no processo de treinamento as amostras extraídas de cada conjunto de treinamento. Em seguida, os nódulos candidatos pertencentes às amostras de treinamento e teste de cada conjunto são classificados com o objetivo de identificar os nódulos verdadeiros e falsos positivos. Para cada modelo treinado, são calculadas as taxas de acerto obtidas com a classificação das amostras de treinamento e teste de cada conjunto. Estes valores, assim como no treinamento da CNN, não tratam do cálculo da sensibilidade e não identificam o total de nódulos detectados, mas apenas indicam a taxa de acerto calculada após o processo de treinamento. Para tanto, são utilizadas as mesmas amostras do processo de treinamento e as amostras desconhecidas extraídas dos exames de teste. O objetivo deste cálculo é mensurar a qualidade do aprendizado dos classificadores SVM e a eventual ocorrência de *overfitting*. Os resultados consolidados são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 – taxas médias de acerto obtidas após a classificação dos nódulos candidatos com SVM

Base de imagens	Padrão ouro	Treinamento (%)	Teste (%)
LIDC-IDRI	Interseção 4	93,57	93,11
LIDC-IDRI	Interseção 3	93,23	92,39
LIDC-IDRI	Interseção 2	91,73	91,42
LIDC-IDRI	União	89,77	89,96
LUNA16	Único	93,50	92,34

Fonte: Autor.

Como é possível observar, a classificação do mesmo conjunto de amostras utilizado no processo de treinamento obtém os valores máximos de 93,50% para a base LUNA16 e 93,57% para a base LIDC-IDRI. Com este resultado, conclui-se que os classificadores SVM obtém um

resultado adequado no aprendizado. Ao analisar o resultado obtido com a classificação das amostras de teste, observa-se que em um dos cenários simulados a taxa é 0,19% superior à taxa obtida com os dados de treinamento. Isto ocorre na base LIDC-IDRI para o padrão ouro União. Também se verifica que a maior diferença existente entre as taxas de classificação dos dados de treinamento e teste é de 1,16%, ou seja, há um baixo ajustamento dos classificadores aos dados de treino. Estes resultados permitem obter uma indicação da performance do classificador SVM na tarefa proposta. Entretanto, o resultado mais relevante da etapa de redução de falsos positivos está relacionado com a quantidade final de falsos positivos obtida por exame, bem como o percentual geral de redução, que são mostrados na Tabela 15.

Tabela 15 – redução de falsos positivos após extração de características de nódulos candidatos e classificação com SVM

Base de imagens	Padrão ouro	FP/exame original (%)	FP/exame após redução	Redução (%)
LIDC-IDRI	Interseção 4	441,77	5,67	98,71
LIDC-IDRI	Interseção 3	586,78	7,95	98,64
LIDC-IDRI	Interseção 2	733,61	10,82	98,52
LIDC-IDRI	União	1.165,09	17,55	98,49
LUNA16	Único	686,51	9,86	98,56

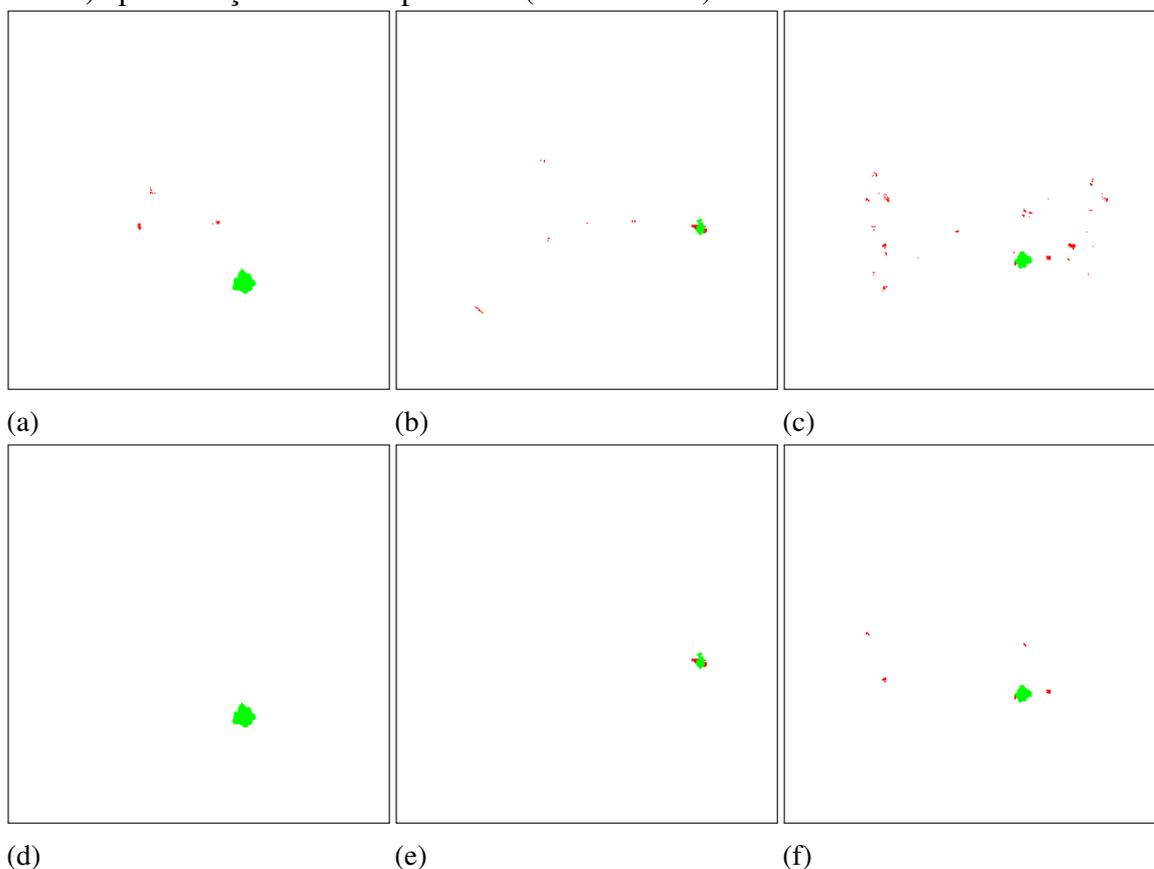
Fonte: Autor.

Em todos os cenários observados há uma redução acima de 98% no valor médio de falsos positivos por exame, em relação à média obtida com a detecção dos nódulos candidatos. Este resultado permite concluir que a etapa de redução de falsos positivos é efetiva e o vetor de características proposto nesta tese apresenta performance adequada de redução, em conjunto com a utilização de um classificador SVM. Experimentos preliminares foram realizados utilizando redes neurais *Multilayer Perceptron* (MLP), sendo obtido resultado inferior. Nas Figuras 47d–f é possível visualizar, respectivamente, um exemplo de imagem em que todos os falsos positivos são removidos, um exemplo em que a vizinhança de um nódulo é identificada equivocadamente e, por fim, um exemplo em que os falsos positivos não são totalmente removidos.

#### 4.3.7 Obtenção de nódulos detectados

A última etapa do método proposto consiste em obter os nódulos detectados após a redução de falsos positivos. Para cada nódulo candidato analisado na etapa de redução de falsos positivos, o volume correspondente aos *voxels* deste nódulo é removido ou mantido, de acordo com o resultado obtido na classificação. Por conta da utilização da técnica de validação cruzada

Figura 46 – redução de falsos positivos: (a–c) nódulos candidatos classificados como verdadeiros (cor verde) e falsos positivos (cor vermelha) e (d–f) nódulos detectados (cor verde) após redução de falsos positivos (cor vermelha)



Fonte: Autor.

10-fold, todos os exames da base LIDC-IDRI e da base LUNA16 são avaliados no processo de teste. Isto é possível através da realização de dez iterações para cada cenário de simulação. Em cada iteração, os exames de um conjunto são utilizados para teste e os exames dos demais nove conjuntos são utilizados para treinamento. Com a variação do conjunto utilizado como teste a cada iteração e após a execução de todas as dez iterações, todos os exames da base são utilizados no conjunto de teste. Portanto, o resultado de sensibilidade apresentado compreende a identificação do conjunto total de nódulos presente na base e não apenas uma fração. Na Tabela 16 é possível visualizar os valores de sensibilidade e média de falsos positivos por exame em cada um dos cenários simulados e na Figura 47 é possível visualizar três exames em que são identificados nódulos detectados, falsos positivos e nódulos perdidos.

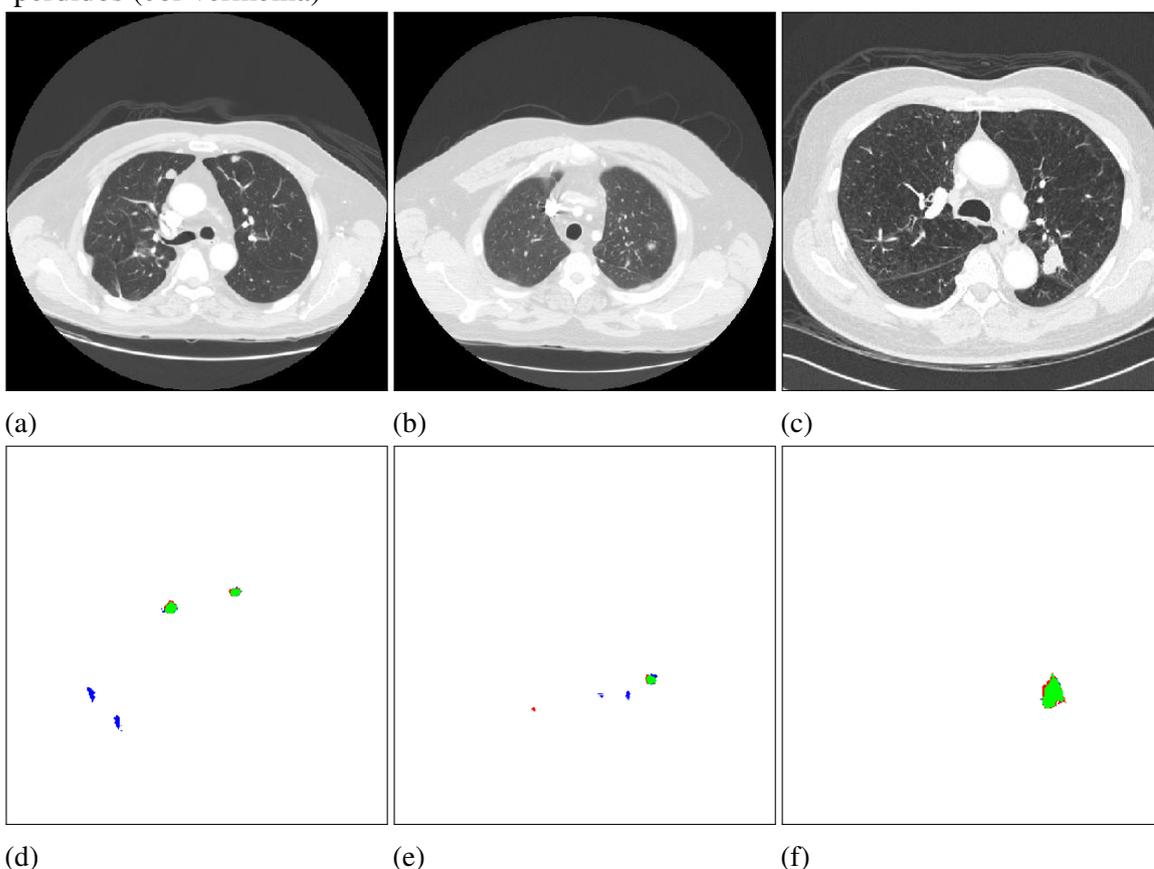
A simulação realizada na base LUNA16 apresenta a maior taxa de detecção de nódulos do método proposto, com sensibilidade de 84,56% e valor médio de 9,86 falsos positivos por exame. O cenário definido pela utilização da base LIDC-IDRI em conjunto com o padrão ouro União apresenta a menor taxa de detecção de nódulos, com sensibilidade de 74,04% e valor

Tabela 16 – nódulos detectados: sensibilidade e média de FP por exame

Base de imagens	Padrão ouro	Sensibilidade (%)	Média de FP por exame
LIDC-IDRI	Interseção 4	79,33	5,67
LIDC-IDRI	Interseção 3	81,54	7,95
LIDC-IDRI	Interseção 2	80,30	10,82
LIDC-IDRI	União	74,04	17,55
LUNA16	Único	84,56	9,86

Fonte: Autor.

Figura 47 – nódulos detectados, falsos positivos e nódulos perdidos: (a–c) imagens originais e (d–f) *voxels* de nódulos detectados (cor verde), falsos positivos (cor azul) e nódulos perdidos (cor vermelha)



Fonte: Autor.

médio de 17,55 falsos positivos por exame. A menor média de falsos positivos por exame é obtida na base LIDC-IDRI com o padrão ouro Interseção 4, em que o 5,67 falsos positivos por exame são identificados. Acredita-se que isto se deve ao conjunto de amostras de nódulos mais restrito utilizado no treinamento, uma vez que neste cenário foram utilizados nódulos em que há consenso entre 4 médicos radiologistas.

De acordo com os resultados obtidos, é possível concluir que a etapa de redução de falsos positivos remove parte dos nódulos verdadeiros presentes entre os nódulos candidatos, os quais com diâmetro próximo a 3 mm são os mais afetados por esta etapa, seja pela sua presença

em apenas uma ou duas imagens do exame ou por imprecisão dos valores calculados para as métricas definidas no vetor de características da etapa de redução de falsos positivos. Estes valores têm sua qualidade reduzida quando as regiões analisadas são muito pequenas, uma vez que parte destas medidas são calculadas a partir de informações como perímetro, área ou volume, por exemplo. Quando estas regiões possuem áreas muito reduzidas, as medidas tendem a ser imprecisas, prejudicando a qualidade dos dados utilizados no classificador SVM. Por isto, parte dos nódulos verdadeiros é confundida com falsos positivos e eliminada do resultado.

Nos últimos anos, a maior parte das técnicas de detecção de nódulos pulmonares desenvolvidas têm utilizado bases de imagens públicas para realizar a avaliação de desempenho. Isto é importante, uma vez que facilita a comparação entre essas técnicas. Entretanto, ainda é possível encontrar diversas publicações em que os exames não são utilizados em sua totalidade ou a validação é realizada em apenas uma fração da base de imagens. Portanto, é fundamental analisar a metodologia utilizada por cada trabalho publicado com o objetivo de realizar uma avaliação justa. Um comparativo dos resultados obtidos com o método proposto nesta tese e as técnicas descritas no estado da arte pode ser visualizado na Tabela 17.

Ao analisar os resultados descritos nestas publicações, é possível identificar valores de sensibilidade mais altos e falsos positivos inferiores aos obtidos pelo método proposto nesta tese. Contudo, a análise detalhada das metodologias utilizadas pela maioria destes trabalhos demonstra que a validação empregada diverge significativamente da utilizada pelo método proposto nesta tese. Esta divergência tem um impacto significativo nos resultados obtidos. Assim, cada trabalho é discutido individualmente a seguir.

Ma *et al.* (2017) utilizam a base LIDC-IDRI para avaliar sua técnica. São selecionados 1004 exames dos 1018 existentes e 1361 nódulos do total de 2669. São considerados somente os nódulos em que houve consenso de pelo menos três radiologistas. Adicionalmente, são sorteados aleatoriamente 502 exames para treinamento e 502 exames para teste, com 663 e 698 nódulos, respectivamente. Neste caso, a metodologia utilizada se aproxima do método proposto nesta tese quando utilizado o padrão ouro Interseção 3. Entretanto, apenas 502 exames são utilizados no conjunto de teste, enquanto o método proposto nesta tese analisa todos os 1.018 exames da base. Isto se deve à utilização da validação cruzada *10-fold*. Assim, não há como garantir que os resultados obtidos por Ma *et al.* (2017) tenham a mesma performance quando toda a base de imagens for analisada.

De forma similar, o trabalho publicado por Shaukat, Raja, Gooya e Frangi (2017)

Tabela 17 – comparativo dos resultados obtidos com o método proposto nesta tese e as técnicas descritas no estado da arte

Método	Base de imagens	Exames	Nódulos	Sensibilidade (%)	FP/exame
Ma <i>et al.</i> (2017)	LIDC-IDRI	1.004	1.361	88,9	4,0
Shaukat, Raja, Gooya e Frangi (2017)	LIDC-IDRI	850	2.242	94,2	2,19
Naqi, Sharif, Yasmin e Fernandes (2017)	LIDC	84	NI	97,7	3,8
		888	1.186		
Gong <i>et al.</i> (2018)	LUNA16	5	39	79,3	4,0
	ANODE09			84,62	2,8
		893	1.225		
		899	1.390		
	LIDC-IDRI	70	83	83,5 e 85,6	8,0 e 1,0
Gupta, Saar, Martens e Moullec (2018)	AAPM-SPIE	50	403	68,4	8
	ELCAP	33	40	68,4	8
	PCF			68,4	8
		1.052	1.916		
Zhang, Wang, Li e Chen (2018)	LIDC-IDRI	71	168	89,3	2,1
Naqi, Sharif e Yasmin (2018)	LIDC-IDRI	250	567	98,6	3,4
Jiang <i>et al.</i> (2018)	LIDC-IDRI	1006	25.723 (2D)	80,06 e 94,0	4,7 e 15,1
Zhang, Xia, Zeng e Zhang (2018)	LUNA16	888	1.186	94,7	1,0
Ali <i>et al.</i> (2018)	LUNA16	888	1.186	58,9	NI
Xie <i>et al.</i> (2019)	LUNA16	888	1.186	73,4 e 74,4	1/8 e 1/4
		<b>1018</b>	<b>2.669</b>		
<b>Proposto</b>	<b>LIDC-IDRI</b>	<b>888</b>	<b>1.186</b>	<b>74,04–81,45</b>	<b>5,67–17,55</b>
	<b>LUNA16</b>			<b>84,56</b>	<b>9,86</b>
		<b>1.906</b>	<b>3.855</b>		

Fonte: Autor.

utiliza a base LIDC-IDRI. Entretanto, apenas 850 exames são utilizados. Não foi descrita no trabalho uma justificativa para esta decisão. No total são utilizados 2.242 nódulos, obtendo sensibilidade de 94,2% com 2,19 falsos positivos por exame.

Naqi, Sharif, Yasmin e Fernandes (2017) utilizam apenas 84 exames da base LIDC e são considerados apenas os nódulos em que houve consenso dos quatro médicos radiologistas. Adicionalmente, ao invés da técnica de validação cruzada, são utilizadas 4 faixas de divisão dos exames entre treinamento e teste: 80-20, 70-30, 50-50, 30-70. Desta forma, além da pequena quantidade de exames utilizada, o teste é realizado em apenas uma parte deste conjunto. A maior sensibilidade é obtida no cenário 80-20, ou seja, em que 80% dos exames são utilizados para treinamento e 20% são utilizados para teste. Diante da baixa quantidade de exames, não é possível concluir que a sensibilidade obtida se mantenha em um universo maior de exames.

O trabalho publicado por Gong *et al.* (2018) utiliza as bases LUNA16 e ANODE09 para validar o desempenho de sua técnica. Todos os exames foram incluídos na análise de validação cruzada 10-*fold*. Os resultados obtidos na base LUNA16 são inferiores ao método proposto nesta tese em sensibilidade, mas são superiores em total de falsos positivos.

Gupta, Saar, Martens e Moullec (2018) valida o desempenho da sua técnica em quatro bases de imagens distintas. Na base LIDC-IDRI são eliminados os exames com espessura

de fatia maiores que 3,0 mm. No total, são utilizados 899 exames desta base para treinamento. Os mesmo exames são utilizados novamente para teste. Portanto, os resultados de sensibilidade de 83,5% e 85,6% com respectivamente 8,0 e 1,0 falsos positivos não são obtidos em exames novos, mas em exames utilizados no treinamento. O modelo usado no treinamento da base LIDC-IDRI é avaliado em outras bases de imagens de forma conjunta. Nestas bases, que correspondem a exames não utilizados no treinamento, é obtida sensibilidade de 68,4% com 8 falsos positivos por exame.

A técnica publicada por Zhang, Wang, Li e Chen (2018) utiliza a base LIDC-IDRI para avaliar o seu desempenho. Entretanto, apenas 71 exames com 168 nódulos são utilizados, com desempenho de 89,3% de sensibilidade e 2,1 falsos positivos por exame.

Naqi, Sharif e Yasmin (2018) também avalia o desempenho de sua técnica na base LIDC-IDRI, mas somente 250 exames são utilizados. Do total de exames da base, são eliminados 121 com espessura de fatia maior que 3,0 mm. Em seguida, também são eliminados 9 exames que têm espessura de fatia inconsistente. Para este método, são considerados somente os nódulos em que houve consenso dos 4 radiologistas, com eliminação de todos os exames que não contém nódulos. Logicamente, esta decisão privilegia uma redução no total de falsos positivos. Por fim, também são eliminados todos os exames que contém mais de 8 nódulos. A quantidade de restrições aplicadas à base reduzem consideravelmente o total de exames utilizados, o que prejudica a avaliação sobre a capacidade de generalização da técnica para outros exames. Por isto, não há como garantir que a sensibilidade de 98,6% seja obtida em um conjunto maior de exames de teste.

Jiang *et al.* (2018) utiliza a base LIDC-IDRI para avaliar o desempenho de sua técnica. De acordo com os autores, foram excluídos da validação os exames em que o arquivo XML com as respectivas marcações de nódulos não foi encontrado. No total, 1.006 exames são utilizados. Todas as marcações de nódulos são consideradas, incluindo as marcações em que apenas um médico radiologista considerou a região como nódulo. A técnica utiliza uma abordagem de validação cruzada. Entretanto, a metodologia estabelecida pelos autores define a seleção de todas as imagens que contém nódulos e, em seguida, a seleção da mesma quantidade de imagens que não contém nódulos. Este conjunto é, então, utilizado na validação cruzada. Diferentemente do que acontece na maioria dos trabalhos de detecção de nódulos, os exames não são analisados por completo, mas apenas as imagens selecionadas para o processo. Torna-se evidente que esta metodologia privilegia um menor número de falsos positivos, além de não garantir que exames

utilizados no conjunto de treinamento não estejam também sendo concomitantemente utilizados no conjunto de teste. Os autores também identificam apenas a quantidade de imagens em que os nódulos são localizados, e não efetivamente a quantidade de nódulos que são utilizados.

Zhang, Xia, Zeng e Zhang (2018) avaliaram o desempenho de sua técnica na base LUNA16 com a metodologia de validação cruzada *10-fold*, obtendo sensibilidade de 94,7% e 1,0 falso positivo por exame, valores superiores aos obtidos no método proposto nesta tese. Entretanto, um importante fator precisa ser avaliado. Por conta do uso de redes convolucionais 3D e da complexidade da técnica proposta, uma configuração computacional complexa é necessária para seu funcionamento. Os autores descrevem a utilização de um servidor com alto poder de processamento, incluindo placa de vídeo NVidia Titan X GPU e 512 GB de memória RAM. A título de comparação, o método proposto nesta tese foi treinado em um computador *desktop* com 32 GB de memória RAM e placa de vídeo GeForce GTX 1070, com 8GB de RAM, configuração modesta em relação à utilizada por Zhang, Xia, Zeng e Zhang (2018). Este fator torna-se relevante em virtude do objetivo principal de todos os trabalhos desenvolvidos nesta área de pesquisa, que é servir como ferramenta de auxílio ao diagnóstico para as equipes médicas. A demanda de processamento computacional utilizada na técnica proposta por Zhang, Xia, Zeng e Zhang (2018) normalmente é restrita a centros de processamento computacional de alto desempenho, não sendo encontrada em centros de diagnóstico por imagem, ambiente no qual pretende-se que estas técnicas sejam efetivamente utilizadas.

O trabalho publicado por Ali *et al.* (2018) utiliza a base LUNA16 para avaliar o desempenho do método proposto. São utilizados todos os exames e nódulos da base no processo. Entretanto, por conta da técnica de validação definida, apenas 30% dos exames são utilizados no teste e 70% no treinamento. Os resultados de sensibilidade obtidos são inferiores ao do método proposto nesta tese. Não foi calculado o valor médio de falsos positivos por exame para esta técnica.

Xie *et al.* (2019) também avalia o desempenho da técnica proposta na base LIDC-IDRI e utiliza o método de validação cruzada *10-fold*. O desempenho obtido foi inferior em sensibilidade ao método proposto nesta tese. Entretanto, os falsos positivos obtém melhores resultados.

Diante da análise realizada nas publicações encontradas na literatura científica pesquisada, percebe-se que em poucos trabalhos são utilizadas as melhores metodologias em termos de validação, capazes de dar confiança na generalização dos resultados obtidos por cada

técnica. Este ponto é uma questão central a ser analisada, uma vez que bases públicas estão disponíveis e permitem realizar uma comparação justa nos casos em que as metodologias de validação são similares.

O método proposto nesta tese utiliza uma metodologia de validação que analisa todos os exames de ambas as bases em conjuntos de teste isolados, garantindo que um exame utilizado em um conjunto de teste não seja utilizado ao mesmo tempo no conjunto de treinamento. É importante ressaltar que nenhum exame foi excluído, inclusive aqueles com espessura de fatia igual ou maior a 3 mm ou com alguma inconsistência presente na base LIDC-IDRI. Em relação às publicações descritas no estado da arte, o método proposto é o único que realiza a validação completa nas duas maiores bases disponíveis publicamente, a LIDC-IDRI e LUNA16.

Outro aspecto que merece destaque é a utilização de diversos cenários para avaliar a quantidade de nódulos da base LIDC-IDRI. Em geral, as técnicas que utilizam esta base escolhem uma única abordagem para realizar a validação. O consenso entre dois, três ou até quatro radiologistas é utilizado para definir os nódulos considerados na simulação. Em outras técnicas, a indicação individual de um único médico radiologista é considerada suficiente.

Com o objetivo de apresentar resultados da forma mais completa possível, o método proposto nesta tese é avaliado individualmente nos quatro cenários possíveis de padrão ouro da base LIDC-IDRI, bem como no único cenário disponível para a base LUNA16. Adicionalmente, os resultados obtidos são descritos passo a passo, permitindo a realização de uma avaliação completa de todas as etapas que compõem o método proposto. Cabe ainda evidenciar que este método é o único que utiliza todos os exames da base LIDC-IDRI em conjunto com a validação cruzada *10-fold*, dentre os descritos no estado da arte.

Um diferencial apresentado pelo método proposto está relacionado com o resultado final obtido após a execução do método. Em grande parte das publicações disponíveis na literatura, apenas o centroide e o diâmetro dos nódulos detectados são obtidos como resultado final da técnica. No método proposto, uma segmentação inicial dos nódulos candidatos é gerada como resultado final, podendo ser utilizada por técnicas específicas de segmentação de nódulos como uma imagem de entrada. Assim, acredita-se que o método proposto realiza uma contribuição adicional.

Ao comparar os resultados obtidos pelo método proposto nesta tese com os resultados descritos no estado da arte, pode-se concluir que apenas um trabalho com metodologia de validação similar obtém resultados superiores em ambas as métricas utilizadas. Entretanto, o

custo computacional desta técnica é alto e a validação é realizada apenas na base LUNA16, com 1.186 nódulos. No cenário definido pela utilização da base LIDC-IDRI com o padrão ouro União, 2.669 nódulos são identificados. Portanto, ainda há a necessidade de comprovar se os valores de sensibilidade e falsos positivos obtidos por esta técnica se mantêm em um cenário de simulação mais adverso.

Duas técnicas obtêm menor quantidade de falsos positivos por exame, mas ao mesmo tempo o método proposto nesta tese obtêm maior sensibilidade. Nos demais trabalhos em que a metodologia de validação utilizada não impede uma comparação justa, os resultados obtidos pelo método proposto são superiores. Adicionalmente, o método proposto é avaliado em um total de 1.906 exames e 3.855 nódulos, somando-se os exames das bases avaliadas, valores maiores que todas as publicações da literatura científica pesquisada. Diante do exposto, conclui-se que as redes neurais convolucionais utilizadas no método proposto são efetivas na detecção de nódulos pulmonares e que o método proposto nesta tese está a altura dos trabalhos encontrados na literatura científica pesquisada.

## 5 CONCLUSÕES, CONTRIBUIÇÕES E TRABALHOS FUTUROS

Na presente tese é proposto um método automático de detecção de nódulos pulmonares em imagens de TCs do tórax que usa redes neurais convolucionais. Este método é dividido em quatro módulos: aquisição de exames, pré-processamento, análise e treinamento e, classificação. O resultado obtido com o módulo de aquisição de exames é um volume 3D, composto por um conjunto de imagens 2D de sua respectiva base, prontas para iniciar o processo de segmentação que constitui a primeira etapa do módulo de pré-processamento. Já no módulo de análise e treinamento, inicia-se com o processo de definição dos conjuntos de treinamento e teste, utilizando-se das imagens de nódulos formadas por suas respectivas vistas em três planos (axial, sagital e coronal) para o treinamento da CNN. Por fim, no módulo de classificação, que se inicia pelo processo de detecção de nódulos candidatos, é produzido o resultado final que é o conjunto de nódulos detectados.

Para verificar o desempenho do método são utilizadas as bases de imagens LIDC-IDRI e LUNA16 em um total de cinco cenários de simulação, sendo quatro cenários com a base LIDC-IDRI e um cenário com a base LUNA16, totalizando-se 1.906 exames e 3.855 nódulos. Os resultados obtidos para estas quantidades de exames e nódulos estão compreendidos nas faixas de 74,04% a 84,56% para a sensibilidade e 5,67 a 17,55 para o valor médio de falsos positivos por exame, destacando-se que, na literatura avaliada, estes resultados são obtidos para os maiores números de exames e de nódulos. No caso específico da base LUNA16, os valores obtidos para a sensibilidade e valor médio de falsos positivos por exame são 84,56% e 9,86, respectivamente; que embora sejam valores inferiores aos resultados obtidos por Zhang, Xia, Zeng e Zhang (2018), apenas 888 exames e 1.186 nódulos são utilizados, cujos valores são substancialmente inferiores aos usados pelo método proposto nesta tese. Por outro lado, não há garantia de que este melhor desempenho seja obtido com a base LIDC-IDRI. Além disso, utiliza-se de recursos computacionais complexos, inviabilizando-se a comparação com outros métodos.

A partir da análise da metodologia de validação utilizada pelos métodos descritos no estado da arte, é possível concluir que, a despeito da utilização de bases públicas de imagens, ainda há uma variação significativa nos métodos de validação. Desta forma, a comparação justa entre as técnicas fica prejudicada. Entretanto, nos casos em que a comparação é possível, o método proposto nesta tese obtém maior sensibilidade, com exceção de uma única técnica. Em dois casos o método proposto obtém pior resultado no cálculo de falsos positivos, mas obtém

melhor resultado na métrica de sensibilidade. Diante do exposto, conclui-se que a rede neural convolucional utilizadas no método proposto é efetiva na detecção de nódulos pulmonares e que este método está a altura dos trabalhos encontrados na literatura científica pesquisada, podendo servir como início de uma sólida pesquisa na detecção de nódulos pulmonares.

As principais contribuições obtidas no desenvolvimento do método proposto nesta tese são:

- sistema de validação composto por quatro novos conjuntos de padrões ouro criados a partir da verificação do consenso ou não consenso entre as marcações realizadas pelos quatro médicos radiologistas na base de imagens LIDC-IDRI;
- novo método de redução da área de interesse, a partir da segmentação dos pulmões, e sua aplicação a todos os exames das bases de imagens LIDC-IDRI e LUNA16;
- pré-processamento dos exames originais das bases de imagens LIDC-IDRI e LUNA16 através da interpolação tridimensional dos planos axial, sagital e coronal;
- nova topologia de redes neurais convolucionais para treinamento e detecção de nódulos pulmonares em imagens de TC do tórax;
- novo conjunto de características bidimensionais e tridimensionais de nódulos candidatos para redução de falsos positivos; e
- detecção e segmentação dos nódulos pulmonares para todos os exames das bases de imagens LIDC-IDRI e LUNA16.

Com a proposta deste método, pretende-se também estimular o desenvolvimento de novas pesquisas que possam aprimorá-lo:

- utilização de novas técnicas de segmentação dos pulmões, com vistas a reduzir ao máximo a quantidade de nódulos perdidos nesta etapa;
- análise das características morfológicas dos falsos positivos;
- estudo e avaliação de outras arquiteturas de redes convolucionais;
- aplicação de novas dimensões de janela na identificação de nódulos pulmonares, especificamente para os nódulos com diâmetro próximo de 3 mm;
- simulação de novas topologias de redes neurais convolucionais 2D;
- aplicação de redes convolucionais 2D na etapa de redução de falsos positivos;
- aplicação de redes convolucionais 3D nas etapas de detecção de nódulos candidatos e redução de falsos positivos.

## REFERÊNCIAS

- ALI, I. *et al.* Lung Nodule Detection via Deep Reinforcement Learning. **Frontiers in Oncology**, v. 8, p. 1–7, 2018.
- ARLOT, S.; CELISSE, A. A survey of cross-validation procedures for model selection. **Statistics Surveys**, v. 4, p. 40–79, 2010.
- ARMATO, S. G. *et al.* 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.
- BADURA, P.; PIETKA, E. Soft computing approach to 3D lung nodule segmentation in CT. **Computers in biology and medicine**, v. 53, p. 230–43, 2014.
- BENGIO, Y. Learning deep architectures for AI. **Foundations and Trends in Machine Learning**, v. 2, p. 1–127, 2009.
- BERBAUM, K. S. *et al.* Satisfaction of search in diagnostic radiology. **Investigative radiology**, v. 25, n. 2, p. 133–40, 1990.
- BONTRAGER, K. L. **Tratado de Técnica Radiológica e Base Anatômica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.
- BROWN, M. *et al.* Method for segmenting chest CT image data using an anatomical model: preliminary results. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 16, n. 1, p. 828–839, 1997.
- CANCER IMAGING ARCHIVE. **Lung Image Database Consortium Image Collection**. 2011. Disponível em: <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/LIDC-IDRI>. Acesso em: 23 jul. 2018.
- CHOI, W.; CHOI, T. Genetic programming-based feature transform and classification for the automatic detection of pulmonary nodules on computed tomography images. **Information Sciences**, v. 212, p. 57–78, 2012.
- CHOI, W.-J.; CHOI, T.-S. Automated pulmonary nodule detection based on three-dimensional shape-based feature descriptor. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 113, n. 1, p. 37–54, 2014.
- CLARIVATE ANALYTICS. **Science Direct**. 2018. Disponível em: <http://apps-webofknowledge.ez11.periodicos.capes.gov.br>. Acesso em: 29 ago. 2018.
- DALVI, R. d. F. **Suporte a Detecção e Classificação de Câncer a partir de Mamografias Digitalizadas e Redes Neurais Convolucionais**. 2018.
- DIEDERICH, S. *et al.* Detection of pulmonary nodules at spiral CT: comparison of maximum intensity projection sliding slabs and single-image reporting. **European Radiology**, v. 11, n. 8, p. 1345–1350, 2001.

EADIE, L. H.; TAYLOR, P.; GIBSON, A. P. A systematic review of computer-assisted diagnosis in diagnostic cancer imaging. **European Journal of Radiology**, v. 81, n. 1, p. e70–6, 2012.

EL-BAZ, A. *et al.* Automatic Detection of 2D and 3D Lung Nodules in Chest Spiral CT Scans. **International Journal of Biomedical Imaging**, v. 2013, 2013. Article ID 517632, 11 páginas.

ELCAP. **ELCAP Public Lung Image Database**. 2003. Acesso em: 02/10/2018. Disponível em: <http://www.via.cornell.edu/lungdb.html>.

ELSEVIER. **Science Direct**. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com>. Acesso em: 29 ago. 2018.

FELIX, J. H. da S. **Métodos de contornos ativos Hilbert 2D aplicados na segmentação de imagens dos pulmões em tomografia computadorizada do tórax**. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará, 2011.

FERNANDES, B. J. T. **Redes Neurais com Extração Implícita de Características para Reconhecimento de Padrões Visuais**. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, 2013.

FERREIRA, A. dos S. **Redes Neurais Convolucionais Profundas na Detecção de Plantas Daninhas em Lavoura de Soja**. 2017.

FIRMINO, M. *et al.* Computer-aided detection system for lung cancer in computed tomography scans: review and future prospects. **Biomedical engineering online**, v. 13, 2014. Article ID 41, 16 páginas.

GEISSER, S. The Predictive Sample Reuse Method with Applications. **Journal of the American Statistical Association**, v. 70, p. 320–328, 1975.

GEORGE, M.; S, G. A Survey on Lung Nodule Detection in CT-Images. **International Journal of Scientific Engineering Research**, v. 6, n. 12, p. 632–636, 2015.

GINNEKEN, B. van *et al.* Comparing and combining algorithms for computer-aided detection of pulmonary nodules in computed tomography scans: The ANODE09 study. **Medical Image analysis**, v. 14, n. 6, p. 707–722, 2010.

GONG, J. *et al.* Automatic detection of pulmonary nodules in CT images by incorporating 3D tensor filtering with local image feature analysis. **Physica Medica**, v. 46, p. 124–133, 2018.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. C. **Processamento digital de imagens**. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2010.

GU, Y. *et al.* Automatic lung nodule detection using a 3D deep convolutional neural network combined with a multi-scale prediction strategy in chest CTs. **Computers in Biology and Medicine**, v. 103, p. 220–231, 2018.

GUPTA, A.; SAAR, T.; MARTENS, O.; MOULLEC, Y. L. Automatic detection of multisize pulmonary nodules in CT images: Large-scale validation of the false-positive reduction step. **Medical Physics**, v. 45, n. 3, p. 1135–1149, 2018.

HAFEMANN, L. G. **An analysis of deep neural networks for texture classification**. 2014.

- HANSELL, D. M. *et al.* Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. **Radiology**, v. 246, n. 3, p. 697–722, 2008.
- HAYKIN, S. S. **Redes neurais: princípios e prática**. 2. ed. Porto Alegre: Bookman, 2000.
- HAYKIN, S. S. **Neural Networks and Learning Machines**. [S. l.]: Pearson Prentice Hall, 2008.
- HE, K.; ZHANG, X.; REN, S.; SUN, J. Delving deep into rectifiers: Surpassing human-level performance on imagenet classification. In: **Proceedings of the 2015 IEEE International Conference on Computer Vision**. Dezembro 13-16, Santiago, Chile: IEEE, 2015. p. 1026–1034.
- HENSCHKE, C. I. *et al.* Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. **Lancet**, v. 354, n. 9173, p. 99–105, 1999.
- HERTZ, J.; KROGH, A.; PALMER, R. G. **Introduction to theory of neural computation**. 1. ed. Estados Unidos: Basic Books, 1991.
- HOUNSFIELD, G. N. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. **British Journal of Radiology**, v. 46, p. 1016–1022, 1973.
- HU, S.; HOFFMAN, E.; REINHARDT, J. Automatic lung segmentation for accurate quantitation of volumetric X-ray CT images. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 20, n. 1, p. 490–498, 2001.
- HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. **The Journal of physiology**, v. 160, p. 106–154, 1962.
- I-ELCAP; VIA. **ELCAP Public Lung Image Database**. 2003. Disponível em: <http://www.via.cornell.edu/lungdb.html>. Acesso em: 23 jul. 2018.
- IEEE. **IEEE Xplore Digital Library**. 2018. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/Xplore/home.jsp>. Acesso em: 29 ago. 2018.
- INCA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017.
- JAN, J. **Medical Image Processing Reconstruction and Restoration: concepts and methods**. Boca Raton: CRC Press, 2006.
- JIANG, H. *et al.* An automatic detection system of lung nodule based on multigroup patch-based deep learning network. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 22, n. 4, p. 1227–1237, 2018.
- KALENDER, W. A. X-ray computed tomography. **Physics in Medicine Biology**, v. 51, p. R29–R43, 2006.
- KULKARNI, S. G.; BAGAL, S. B. Techniques for Lung Cancer Nodule Detection: A Survey. **International Research Journal of Engineering and Technology**, v. 2, n. 9, p. 2593–2597, 2015.
- KUNDEL, H. L.; REVESZ, G. Lesion conspicuity, structured noise, and film reader error. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 126, n. 6, p. 1233–8, 1976.
- LARSON, S. C. The shrinkage of the coefficient of multiple correlation. **Journal of Educational Psychology**, v. 22, p. 45–55, 1931.

- LECUN, Y.; BENGIO, Y.; HINTON, G. Deep learning. **Nature**, v. 521, p. 436–444, 2015.
- LECUN, Y. *et al.* Backpropagation applied to handwritten zip code recognition. **Neural Computing**, v. 1, p. 541–551, 1989.
- LECUN, Y.; BOTTOU, L.; BENGIO, Y.; HAFFNER, P. Gradient-based learning applied to document recognition. In: **Proceedings of the IEEE**. Novembro: IEEE, 1998. p. 2278 – 2324.
- LEDERLIN, M. *et al.* Management strategy of pulmonary nodule in 2013. **Diagnostic and Interventional Imaging**, v. 94, n. 11, p. 1081–1094, 2013.
- LEE, S. L. A.; KOUZANI, A. Z.; HU, E. J. Automated detection of lung nodules in computed tomography images: a review. **Machine Vision and Applications**, v. 23, n. 1, p. 151–163, 2012.
- LIN, H.; CHEN, Z.; WANG, W. A Pulmonary Nodule View System for the Lung Image Database Consortium (LIDC). **Academic Radiology**, v. 18, n. 9, p. 1181–1185, 2011.
- LUSTED, L. B. Logical analysis in roentgen diagnosis. **Radiology**, v. 74, p. 178–93, 1960.
- MA, J. *et al.* Computerized detection of lung nodules through radiomics. **Medical Physics**, v. 44, n. 8, p. 4148–4158, 2017.
- MA, Z.; TAVARES, J.; JORGE, R. N. A review on the current segmentation algorithms for medical images. In: **IMAGAPP 2009 - Proceedings of the 1st International Conference on Computer Imaging Theory and Applications**. Fevereiro 5-8, Lisboa, Portugal: INSTICC Press, 2009. p. 135–140.
- MA, Z.; TAVARES, J. M. R.; JORGE, R. N.; MASCARENHAS, T. A review of algorithms for medical image segmentation and their applications to the female pelvic cavity. **Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering**, v. 13, n. 2, p. 235–246, 2010.
- MAAS, A.; HANNUN, A.; NG, A. Rectifier non linearities improve neural network acoustic models. In: **Proceedings of the 30th International Conference on Machine Learning**. Junho 16-21, Atlanta, GA, EUA: ACM, 2013. p. 1 – 6.
- MAHESH, M. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. **Radiographics**, v. 22, n. 4, p. 949–962, 2002.
- MCNITT-GRAY, M. F. *et al.* The Lung Image Database Consortium (LIDC) data collection process for nodule detection and annotation. **Academic Radiology**, v. 14, n. 12, p. 1464–1474, 2007.
- MOSTELLER, F.; TUKEY, J. W. Data analysis, including statistics. In: LINDZEY, G.; ARONSON, E. (Ed.). **Handbook of Social Psycholog**. [*S. l.*]: Addison-Wesley, 1968. v. 2.
- NAQI, S.; SHARIF, M.; YASMIN, M.; FERNANDES, S. L. Lung Nodule Detection Using Polygon Approximation and Hybrid Features from CT Images. **Current Medical Imaging Reviews**, v. 14, n. 1, p. 108–117, 2017.
- NAQI, S. M.; SHARIF, M.; YASMIN, M. Multistage segmentation model and SVM-ensemble for precise lung nodule detection. **International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery**, v. 13, n. 7, p. 1083–1095, 2018.

NCBI. **PubMed**. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 29 ago. 2018.

OTSU, N. A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms. **IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics**, v. 9, n. 1, p. 62–66, 1979.

PARKER, J. R. **Algorithms for Image Processing and Computer Vision**. 2. ed. Indianapolis: Wiley Publishing, 2011.

PAULRAJ, T.; CHELLLIAH, K. S. V. Computer-aided Diagnosis of Lung Cancer in Computed Tomography Scans: A Review. **Current Medical Imaging Reviews**, v. 14, n. 3, p. 374–388, 2018.

PETRICK, N. *et al.* Evaluation of computer-aided detection and diagnosis systems. **Medical Physics**, v. 639, n. 2007, 2013.

REFAEILZADEH, P.; TANG, L.; LIU, H. Cross validation. In: LIU, L.; ÖZSU, M. T. (Ed.). **Encyclopedia of Database Systems**. [S. l.]: Springer US, 2009. p. 1–6.

REHMAN, M. Zia ur *et al.* An appraisal of nodules detection techniques for lung cancer in CT images. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 41, p. 140–151, 2018.

RENFREW, D. L. *et al.* Error in radiology: classification and lessons in 182 cases presented at a problem case conference. **Radiology**, v. 183, n. 1, p. 145–50, 1992.

REVEL, M.-P. *et al.* Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? **Radiology**, v. 231, n. 2, p. 453–8, 2004.

Ru Zhao, Y. *et al.* NELSON lung cancer screening study. **Cancer Imaging**, v. 11, p. S79–S784, 2011.

SANTOS, A. M. *et al.* Automatic detection of small lung nodules in 3D CT data using Gaussian mixture models, Tsallis entropy and SVM. **Engineering Applications of Artificial Intelligence**, v. 36, p. 27–39, 2014.

SERRE, T.; WOLF, L.; POGGIO, T. Object recognition with features inspired by visual cortex. In: **Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition**. Junho 20-25, San Diego, CA, EUA: IEEE, 2005. p. 994–1000.

SETIO, A. A. A. *et al.* Validation, comparison, and combination of algorithms for automatic detection of pulmonary nodules in computed tomography images: The LUNA16 challenge. **Medical Image Analysis**, v. 42, p. 1–13, 2017.

SHAUKAT, F.; RAJA, G.; GOOYA, A.; FRANGI, A. F. Fully automatic detection of lung nodules in CT images using a hybrid feature set. **Medical Physics**, v. 44, n. 7, p. 3615–3629, 2017.

SIEMENS. **Computed Tomography: Its History and Technology**. 2004. Disponível em: <http://www.siemensmedical.com>. Acesso em: mai. 2009.

SILVA, A. C. **Algoritmos para diagnóstico assistido de nódulos pulmonares solitários em imagens de tomografia computadorizada**. Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica, 2004.

- SILVA, G. L. F. da. **Diagnóstico de nódulos pulmonares em imagens de tomografia computadorizada usando redes neurais convolucionais evolutivas**. 2017.
- SILVA, I. D.; SPATTI, D. H.; FLAUZINO, R. A. **Redes neurais artificiais para engenharia e ciência aplicadas**. 1. ed. São Paulo: Artliber, 2010.
- STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). **World Cancer Report 2014**. Lyon: IARC, 2014.
- STONE, M. Cross-validatory choice and assessment of statistical predictions. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, v. 36, p. 111–147, 1974.
- STRZELECKI, M.; SZCZYPINSKI, P.; MATERKA, A.; KLEPACZKO, A. A software tool for automatic classification and segmentation of 2d/3d medical images. **Nuclear Instruments Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors, and Associated Equipment**, v. 702, p. 137–140, 2013.
- SUZUKI, K. A review of computer-aided diagnosis in thoracic and colonic imaging. **Quantitative imaging in medicine and surgery**, v. 2, n. 3, p. 163–76, 2012.
- SUZUKI, K. *et al.* Radiologic Classification of Small Adenocarcinoma of the Lung: Radiologic-Pathologic Correlation and Its Prognostic Impact. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 81, n. 2, p. 413–419, 2006.
- TANGARO, S. *et al.* MAGIC-5: an Italian mammographic database of digitised images for research. **La Radiologia Medica**, v. 113, n. 4, p. 477–485, 2008.
- TUDDENHAM, W. J. Visual search, image organization, and reader error in roentgen diagnosis. Studies of the psycho-physiology of roentgen image perception. **Radiology**, v. 78, p. 694–704, 1962.
- USMAN, G.; FAHIEM, M. A.; FARHAN, S.; TAUSEEF, H. Evaluating Various Lung Cancer Nodule Detection Techniques—A Comparative Study. **Journal of Testing and Evaluation**, v. 46, n. 2, p. 798–819, 2017.
- VALENTE, I. R. S. *et al.* Automatic 3D pulmonary nodule detection in CT images: A survey. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 124, p. 91–107, 2016.
- VARGAS, A. C. G.; PAES, A.; VASCONCELOS, C. N. Um estudo sobre redes neurais convolucionais e sua aplicação em detecção de pedestres. In: **Proceedings of the XXIX Conference on Graphics, Patterns and Images**. Outubro 4-7, São José dos Campos, Brasil: SBC, 2019. p. 1 – 4.
- WEBSTER, J. G. (Ed.). **Medical instrumentation: application and design**. Nova York: Wiley, 2010.
- XIE, H. *et al.* Automated pulmonary nodule detection in CT images using deep convolutional neural networks. **Pattern Recognition**, v. 85, p. 109–119, 2019.
- YANG, Y. *et al.* Deep learning aided decision support for pulmonary nodules diagnosing: a review. **Journal of thoracic disease**, v. 10, n. Suppl 7, p. S867–S875, 2018.
- ZEILER, M. D.; FERGUS, R. Visualizing and Understanding Convolutional Networks. In: **Computer Vision – ECCV 2014**. Setembro 6-12, San Juan, Zurique, Suíça: Springer, 2014. p. 818–833.

ZHANG, G. *et al.* Automatic nodule detection for lung cancer in CT images: A review. **Computers in Biology and Medicine**, v. 103, p. 287–300, 2018.

ZHANG, J.; XIA, Y.; CUI, H.; ZHANG, Y. Pulmonary nodule detection in medical images: A survey. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 43, p. 138–147, 2018.

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**, v. 317, p. 159–167, 2018.

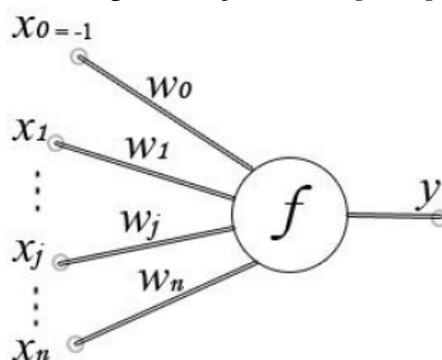
ZHANG, W.; WANG, X.; LI, X.; CHEN, J. 3D skeletonization feature based computer-aided detection system for pulmonary nodules in CT datasets. **Computers in Biology and Medicine**, Pergamon, v. 92, p. 64–72, 2018.

## APÊNDICE A – REDES NEURAIS ARTIFICIAIS

O texto apresentado neste Apêndice foi escrito, em sua maior parte, com base em Haykin (2008). Os trechos adaptados de outras publicações são explicitamente citados.

O *perceptron*, ou neurônio artificial, é um modelo de neurônio biológico e a forma mais básica de uma rede neural. Este neurônio artificial consiste de um conjunto de  $n$  entradas ( $x_i$ ) associadas a  $n$  pesos ( $w_i$ ), uma função de ativação  $f$  e uma saída  $y$ , conforme ilustrado na Figura 48.

Figura 48 – representação de um *perceptron*



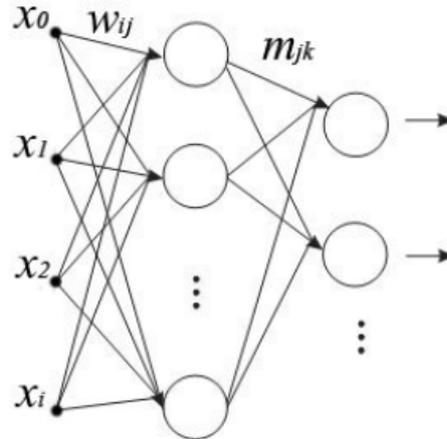
Fonte: Haykin (2008)

A saída ou resposta de um neurônio depende das entradas e de seus pesos associados e pode servir de entrada para outros neurônios, formando uma rede disposta em camadas, podendo ser calculada de acordo com

$$y = f \left( \sum_{i=0}^n x_i w_i \right) \quad (\text{A.1})$$

em que  $x_1, x_2, \dots, x_n$  representam os sinais de entrada do neurônio artificial,  $w_1, w_2, \dots, w_n$  são os pesos sinápticos e  $f$  é a função de ativação. As funções de ativação mais frequentemente utilizadas são: identidade, sigmóide, tangente hiperbólica e mais recentemente, a ReLU.

Embora existam muitas arquiteturas de RNAs, a arquitetura do tipo *perceptron* multicamadas, ou MLP, é certamente a mais encontrada na literatura (SILVA, 2004). As redes MLP são caracterizadas pela presença de pelo menos uma camada oculta de neurônios, localizada entre as camadas de entrada e de saída (SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010). Os neurônios na camada oculta capacitam a rede a aprender tarefas complexas extraindo progressivamente as características mais significativas dos padrões de entrada (HAYKIN, 2000). A arquitetura básica de uma rede MLP com apenas uma camada oculta pode ser visualizada na Figura 49.

Figura 49 – *perceptron* multicamadas

Fonte: Haykin (2008).

Nessa arquitetura, o vetor de pesos  $w_j$  associado ao  $j$ -ésimo neurônio da camada intermediária e  $m_k$  associado ao  $k$ -ésimo neurônio da camada de saída são dados respectivamente por

$$w_j = \begin{pmatrix} w_{0j} \\ \vdots \\ w_{Pj} \end{pmatrix} \text{ e } m_k = \begin{pmatrix} m_{0k} \\ \vdots \\ m_{Qk} \end{pmatrix} \quad (\text{A.2})$$

em que  $P$  representa a quantidade de entradas e  $Q$  a quantidade de neurônios da camada oculta. Assim, da mesma forma que o *perceptron* simples, a rede MLP também possui as fases de treinamento e execução. Apesar da fase de treinamento também ser realizada de forma supervisionada, seu comportamento é significativamente diferente do treinamento de um *perceptron* simples. Isto se deve ao fato da rede MLP possuir pelo menos uma camada intermediária. Esta camada também necessita da atualização de seus pesos, mas diferentemente da rede *perceptron* simples, não possui resposta esperada, uma vez que a resposta esperada somente é conhecida na camada de saída.

Com o objetivo de resolver essa questão, o algoritmo de retropropagação do erro (ou *backpropagation*) tem sido extensivamente utilizado em redes MLP. Este algoritmo é dividido basicamente em duas etapas. Na primeira etapa, a rede MLP realiza o cálculo das saídas de todos os neurônios pertencentes à rede, em todas as camadas. Portanto, ao se apresentar um vetor de entradas  $x$  à rede MLP, são calculadas todas as ativações  $u_j(t)$  de cada neurônio da camada

oculta na iteração  $t$  por

$$u_j(t) = \sum_{i=0}^P w_{ij}(t)x_i(t), \quad j = 1, \dots, Q, \quad (\text{A.3})$$

em que  $w_{ij}$  é uma conexão sináptica entre a  $i$ -ésima entrada e o  $j$ -ésimo neurônio da camada oculta,  $Q$  é o número de neurônios da camada oculta e  $P$  é a dimensão do vetor de entrada. A partir das ativações, são calculadas as saídas dos respectivos neurônios por

$$z_j(t) = \phi_j(u_j(t)), \quad (\text{A.4})$$

em que  $\phi_j$  é a função de ativação do  $j$ -ésimo neurônio. Caso a rede MLP possua mais de uma camada oculta, as saídas  $z_j$  de cada neurônio são apresentadas na camada seguinte como entradas  $x_i$ . Um processo análogo ocorre entre a última camada oculta e a camada de saída, conforme as equações que se seguem

$$u_k(t) = \sum_{j=0}^Q m_{jk}(t)z_j(t) \quad (\text{A.5})$$

$$y_k(t) = \phi_k(u_k(t)) \quad (\text{A.6})$$

em que  $u_k(t)$  e  $y_k(t)$  são o resultado da multiplicação da entrada da camada de saída por seus pesos e o resultado da função de ativação da camada de saída, respectivamente. A função de ativação  $\phi_k$  assume a forma da função sinal dada por

$$y_k = \text{sign}(u_k(t)) = \begin{cases} +1, & y_k(t) > 0, \\ 0, & y_k(t) = 0, \\ -1, & y_k(t) < 0. \end{cases} \quad (\text{A.7})$$

Na segunda etapa de treinamento são realizados os cálculos do erro, gradientes locais e ajuste dos pesos dos neurônios das camadas ocultas e da camada de saída. Nessa etapa o fluxo de informações ocorre no sentido contrário, da camada de saída para a camada de entrada. Inicialmente calcula-se o erro de cada neurônio de acordo com

$$e_k(t) = d_k(t) - y_k(t), \quad (\text{A.8})$$

em que  $e_k(t)$  é o erro entre a camada de saída desejada  $d_k(t)$  para o neurônio da camada de saída  $k$  e a saída gerada por  $y_k(t)$ . O erro na camada oculta é calculado através da propagação do erro gerado na camada de saída, obtido pelo cálculo do gradiente local dos neurônios, conforme definido por

$$\delta_k(t) = e_k(t)\phi'(u_k(t)), \quad (\text{A.9})$$

em que  $\phi'(u_k(t))$  é a derivada da função de ativação adotada. Utilizando os erros calculados, os pesos de todas as camadas são atualizados de acordo com as equações que se seguem

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + \Delta w_{ij}(t) \quad (\text{A.10})$$

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + \alpha \delta_i(t) x_j(t) \quad (\text{A.11})$$

em que  $\alpha$  corresponde a taxa de aprendizagem e  $\delta_i$  ao gradiente local do  $i$ -ésimo neurônio. Por fim, a atualização dos pesos para a camada de saída é dada pelas equações que se seguem

$$m_{ki}(t+1) = m_{ki}(t) + \Delta m_{ki}(t) \quad (\text{A.12})$$

$$m_{ki}(t+1) = m_{ki}(t) + \alpha \delta_k(t) z_i(t) \quad (\text{A.13})$$

em que  $\alpha$  corresponde a taxa de aprendizagem e  $\delta_k$  ao gradiente local do  $k$ -ésimo neurônio. Uma vez que a rede estiver treinada e o erro em nível satisfatório, os pesos calculados podem ser utilizados para a classificação de dados não utilizados no processo de treinamento.

## APÊNDICE B – EXAMES DE TESTE DA BASE LUNA16 POR CONJUNTO

O prefixo “1.3.6.1.4.1.14519.5.2.1.6279.6001.” foi removido da identificação dos exames listados a seguir.

### – Conjunto 1:

105756658031515062000744821260, 108197895896446896160048741492, 109002525524522225658609808059, 111172165674661221381920536987, 122763913896761494371822656720, 124154461048929153767743874565, 126121460017257137098781143514, 126264578931778258890371755354, 128023902651233986592378348912, 129055977637338639741695800950, 130438550890816550994739120843, 134996872583497382954024478441, 137763212752154081977261297097, 138080888843357047811238713686, 139258777898746693365877042411, 139713436241461669335487719526, 141069661700670042960678408762, 144438612068946916340281098509, 146429221666426688999739595820, 154677396354641150280013275227, 187451715205085403623595258748, 188209889686363159853715266493, 188376349804761988217597754952, 194440094986948071643661798326, 194465340552956447447896167830, 202811684116768680758082619196, 210837812047373739447725050963, 213140617640021803112060161074, 216882370221919561230873289517, 219087313261026510628926082729, 219909753224298157409438012179, 227962600322799211676960828223, 231645134739451754302647733304, 238522526736091851696274044574, 241570579760883349458693655367, 249530219848512542668813996730, 250438451287314206124484591986, 250863365157630276148828903732, 269689294231892620436462818860, 272042302501586336192628818865, 277445975068759205899107114231, 278660284797073139172446973682, 280972147860943609388015648430, 281489753704424911132261151767, 293757615532132808762625441831, 294188507421106424248264912111, 295298571102631191572192562523, 295420274214095686326263147663, 302134342469412607966016057827, 303421828981831854739626597495, 305858704835252413616501469037, 310548927038333190233889983845, 310626494937915759224334597176, 311981398931043315779172047718, 313334055029671473836954456733, 313605260055394498989743099991, 313835996725364342034830119490, 317087518531899043292346860596, 323302986710576400812869264321, 323859712968543712594665815359, 332453873575389860371315979768, 333145094436144085379032922488, 334517907433161353885866806005, 395623571499047043765181005112, 397062004302272014259317520874, 404364125369979066736354549484, 417815314896088956784723476543, 430109407146633213496148200410, 450501966058662668272378865145, 511347030803753100045216493273, 525937963993475482158828421281, 534006575256943390479252771547, 534083630500464995109143618896, 564534197011295112247542153557, 566816709786169715745131047975, 621916089407825046337959219998, 640729228179368154416184318668, 657775098760536289051744981056, 716498695101447665580610403574, 724251104254976962355686318345, 752756872840730509471096155114, 805925269324902055566754756843, 826812708000318290301835871780, 832260670372728970918746541371,

868211851413924881662621747734, 898642529028521482602829374444, 905371958588660410240398317235, 975254950136384517744116790879, 979083010707182900091062408058.

– **Conjunto 2:**

100684836163890911914061745866, 104562737760173137525888934217, 106719103982792863757268101375, 108231420525711026834210228428, 111017101339429664883879536171, 113697708991260454310623082679, 114218724025049818743426522343, 121824995088859376862458155637, 128059192202504367870633619224, 128881800399702510818644205032, 134370886216012873213579659366, 139595277234735528205899724196, 140527383975300992150799777603, 144943344795414353192059796098, 145759169833745025756371695397, 146603910507557786636779705509, 152684536713461901635595118048, 161002239822118346732951898613, 161073793312426102774780216551, 162207236104936931957809623059, 162718361851587451505896742103, 162901839201654862079549658100, 163994693532965040247348251579, 168037818448885856452592057286, 168605638657404145360275453085, 169128136262002764211589185953, 171919524048654494439256263785, 173106154739244262091404659845, 179049373636438705059720603192, 179162671133894061547290922949, 183184435049555024219115904825, 183843376225716802567192412456, 184019785706727365023450012318, 186021279664749879526003668137, 193408384740507320589857096592, 193808128386712859512130599234, 197987940182806628828566429132, 200558451375970945040979397866, 206539885154775002929031534291, 208737629504245244513001631764, 216652640878960522552873394709, 222087811960706096424718056430, 226456162308124493341905600418, 231002159523969307155990628066, 231834776365874788440767645596, 243094273518213382155770295147, 247769845138587733933485039556, 250397690690072950000431855143, 259018373683540453277752706262, 259543921154154401875872845498, 270390050141765094612147226290, 272961322147784625028175033640, 275766318636944297772360944907, 282512043257574309474415322775, 286647622786041008124419915089, 287966244644280690737019247886, 300271604576987336866436407488, 306948744223170422945185006551, 308183340111270052562662456038, 309672797925724868457151381131, 310395752124284049604069960014, 314789075871001236641548593165, 315214756157389122376518747372, 325164338773720548739146851679, 326057189095429101398977448288, 331211682377519763144559212009, 334105754605642100456249422350, 335866409407244673864352309754, 336894364358709782463716339027, 458525794434429386945463560826, 479402560265137632920333093071, 503980049263254396021509831276, 561458563853929400124470098603, 616033753016904899083676284739, 655242448149322898770987310561, 66301925562977079636333877035, 674809958213117379592437424616, 690929968028676628605553365896, 756684168227383088294595834066, 768276876111112560631432843476, 801945620899034889998809817499, 802595762867498341201607992711, 861997885565255340442123234170, 888291896309937415860209787179, 892375496445736188832556446335, 910607280658963002048724648683, 935683764293840351008008793409,

952265563663939823135367733681, 970264865033574190975654369557.

– **Conjunto 3:**

100621383016233746780170740405, 102133688497886810253331438797, 113586291551175790743673929831,  
 116492508532884962903000261147, 117383608379722740629083782428, 121993590721161347818774929286,  
 124663713663969377020085460568, 126704785377921920210612476953, 133378195429627807109985347209,  
 137375498893536422914241295628, 139444426690868429919252698606, 142485715518010940961688015191,  
 143412474064515942785157561636, 144883090372691745980459537053, 147250707071097813243473865421,  
 153536305742006952753134773630, 156322145453198768801776721493, 156579001330474859527530187095,  
 159521777966998275980367008904, 159996104466052855396410079250, 163901773171373940247829492387,  
 172845185165807139298420209778, 176362912420491262783064585333, 183924380327950237519832859527,  
 184412674007117333405073397832, 187108608022306504546286626125, 187966156856911682643615997798,  
 190298296009658115773239776160, 191301539558980174217770205256, 192256506776434538421891524301,  
 199171741859530285887752432478, 199220738144407033276946096708, 199975006921901879512837687266,  
 212346425055214308006918165305, 213022585153512920098588556742, 216526102138308489357443843021,  
 217589936421986638139451480826, 217697417596902141600884006982, 217955041973656886482758642958,  
 220205300714852483483213840572, 221945191226273284587353530424, 223098610241551815995595311693,  
 225154811831720426832024114593, 226383054119800793308721198594, 22779634977753378641347819780,  
 227885601428639043345478571594, 230078008964732806419498631442, 232071262560365924176679652948,  
 235364978775280910367690540811, 240969450540588211676803094518, 252634638822000832774167856951,  
 253283426904813468115158375647, 253322967203074795232627653819, 259227883564429312164962953756,  
 265133389948279331857097127422, 265453131727473342790950829556, 267519732763035023633235877753,  
 267957701183569638795986183786, 270152671889301412052226973069, 272259794130271010519952623746,  
 280072876841890439628529365478, 281967919138248195763602360723, 283569726884265181140892667131,  
 283733738239331719775105586296, 296863826932699509516219450076, 299767339686526858593516834230,  
 302557165094691896097534021075, 306788423710427765311352901943, 311236942972970815890902714604,  
 323753921818102744511069914832, 325580698241281352835338693869, 443400977949406454649939526179,  
 461155505515403114280165935891, 466284753932369813717081722101, 470912100568074901744259213968,  
 504324996863016748259361352296, 557875302364105947813979213632, 624425075947752229712087113746,  
 669518152156802508672627785405, 692598144815688523679745963696, 707218743153927597786179232739,  
 743969234977916254223533321294, 776429308535398795601496131524, 803808126682275425758092691689,  
 885292267869246639232975687131, 922852847124879997825997808179, 939152384493874708850321969356,  
 943403138251347598519939390311, 964952370561266624992539111877.

– **Conjunto 4:**

100620385482151095585000946543, 100953483028192176989979435275, 106164978370116976238911317774,  
 121391737347333465796214915391, 123697637451437522065941162930, 125356649712550043958727288500,  
 126631670596873065041988320084, 127965161564033605177803085629, 135657246677982059395844827629,  
 145474881373882284343459153872, 148447286464082095534651426689, 149463915556499304732434215056,  
 154703816225841204080664115280, 160216916075817913953530562493, 162845309248822193437735868939,  
 167919147233131417984739058859, 171667800241622018839592854574, 172573195301625265149778785969,  
 177685820605315926524514718990, 177785764461425908755977367558, 177985905159808659201278495182,  
 179730018513720561213088132029, 191266041369462391833537519639, 191617711875409989053242965150,  
 192419869605596446455526220766, 194488534645348916700259325236, 197063290812663596858124411210,  
 199069398344356765037879821616, 199670099218798685977406484591, 202187810895588720702176009630,  
 202464973819273687476049035824, 202476538079060560282495099956, 203741923654363010377298352671,  
 204303454658845815034433453512, 20585255362702089950453265567, 208511362832825683639135205368,  
 210426531621179400035178209430, 215086589927307766627151367533, 219349715895470349269596532320,  
 225227615446398900698431118292, 229664630348267553620068691756, 237428977311365557972720635401,  
 244204120220889433826451158706, 244447966386688625240438849169, 244681063194071446501270815660,  
 252697338970999211181671881792, 254254303842550572473665729969, 264090899378396711987322794314,  
 268589491017129166376960414534, 268838889380981659524993261082, 269075535958871753309238331179,  
 272190966764020277652079081128, 274052674198758621258447180130, 275007193025729362844652516689,  
 276556509002726404418399209377, 277662902666135640561346462196, 278010349511857248000260557753,  
 292057261351416339496913597985, 29359376632891717035937373080, 300246184547502297539521283806,  
 313283554967554803238484128406, 314519596680450457855054746285, 319009811633846643966578282371,  
 319066480138812986026181758474, 321465552859463184018938648244, 323541312620128092852212458228,  
 324290109423920971676288828329, 324567010179873305471925391582, 334022941831199910030220864961,  
 336225579776978874775723463327, 339142594937666268384335506819, 367204840301639918160517361062,  
 398955972049286139436103068984, 404768898286087278137462774930, 481278873893653517789960724156,  
 487745546557477250336016826588, 603166427542096384265514998412, 614147706162329660656328811671,  
 619372068417051974713149104919, 625270601160880745954773142570, 710845873679853791427022019413,  
 822128649427327893802314908658, 842317928015463083368074520378, 850739282072340578344345230132,  
 961063442349005937536597225349, 965620538050807352935663552285, 969607480572818589276327766720,  
 970428941353693253759289796610, 975426625618184773401026809852.

– **Conjunto 5:**

100530488926682752765845212286, 103115201714075993579787468219, 104780906131535625872840889059,  
 107351566259572521472765997306, 114195693932194925962391697338, 115386642382564804180764325545,  
 119806527488108718706404165837, 122914038048856168343065566972, 125067060506283419853742462394,  
 141430002307216644912805017227, 141511313712034597336182402384, 142154819868944114554521645782,  
 145283812746259413053188838096, 146987333806092287055399155268, 148229375703208214308676934766,  
 156821379677057223126714881626, 161855583909753609742728521805, 163931625580639955914619627409,  
 164988920331211858091402361989, 173101104804533997398137418032, 177252583002664900748714851615,  
 178680586845223339579041794709, 185226274332527104841463955058, 189483585244687808087477024767,  
 198698492013538481395497694975, 200837896655745926888305239398, 202643836890896697853521610450,  
 203179378754043776171267611064, 204802250386343794613980417281, 205993750485568250373835565680,  
 209269973797560820442292189762, 211051626197585058967163339846, 211071908915618528829547301883,  
 211956804948320236390242845468, 214800939017429618305208626314, 216252660192313507027754194207,  
 218476624578721885561483687176, 228511122591230092662900221600, 230416590143922549745658357505,  
 232011770495640253949434620907, 232058316950007760548968840196, 242761658169703141430370511586,  
 244590453955380448651329424024, 248357157975955379661896491341, 252358625003143649770119512644,  
 259123825760999546551970425757, 261678072503577216586082745513, 265775376735520890308424143898,  
 265960756233787099041040311282, 268992195564407418480563388746, 270215889102603268207599305185,  
 276710697414087561012670296643, 287560874054243719452635194040, 300146276266881736689307479986,  
 303865116731361029078599241306, 304676828064484590312919543151, 304700823314998198591652152637,  
 307835307280028057486413359377, 312704771348460502013249647868, 316393351033132458296975008261,  
 320111824803959660037459294083, 320967206808467952819309001585, 329326052298830421573852261436,  
 330425234131526435132846006585, 333319057944372470283038483725, 337845202462615014431060697507,  
 339546614783708685476232944897, 385151742584074711135621089321, 390009458146468860187238398197,  
 390513733720659266816639651938, 401389720232123950202941034290, 419601611032172899567156073142,  
 428038562098395445838061018440, 438308540025607517017949816111, 449254134266555649028108149727,  
 463214953282361219537913355115, 584871944187559733312703328980, 63104751745823432252264161877,  
 670107649586205629860363487713, 741709061958490690246385302477, 779493719385047675154892222907,  
 780558315515979171413904604168, 797637294244261543517154417124, 799582546798528864710752164515,  
 811825890493256320617655474043, 826829446346820089862659555750, 885168397833922082085837240429,  
 897684031374557757145405000951, 910435939545691201820711078950.

– **Conjunto 6:**

100332161840553388986847034053, 100398138793540579077826395208, 101228986346984399347858840086,

106419850406056634877579573537, 110678335949765929063942738609, 111258527162678142285870245028, 111780708132595903430640048766, 112740418331256326754121315800, 118140393257625250121502185026, 120196332569034738680965284519, 129567032250534530765928856531, 132817748896065918417924920957, 133132722052053001903031735878, 134638281277099121660656324702, 138894439026794145866157853158, 138904664700896606480369521124, 140239815496047437552471323962, 143410010885830403003179808334, 143782059748737055784173697516, 152706273988004688708784163325, 154837327827713479309898027966, 160124400349792614505500125883, 160586340600816116143631200450, 162351539386551708034407968929, 174907798609768549012640380786, 174935793360491516757154875981, 176638348958425792989125209419, 178391668569567816549737454720, 183056151780567460322586876100, 188265424231150847356515802868, 188484197846284733942365679565, 190144948425835566841437565646, 194246472548954252250399902051, 200841000324240313648595016964, 201890795870532056891161597218, 205523326998654833765855998037, 205615524269596458818376243313, 219281726101239572270900838145, 219428004988664846407984058588, 224465398054769500989828256685, 229171189693734694696158152904, 234400932423244218697302970157, 238042459915048190592571019348, 238855414831158993232534884296, 244442540088515471945035689377, 245349763807614756148761326488, 245391706475696258069508046497, 246225645401227472829175288633, 246589849815292078281051154201, 255999614855292116767517149228, 257840703452266097926250569223, 258220324170977900491673635112, 262736997975960398949912434623, 273525289046256012743471155680, 275755514659958628040305922764, 275986221854423197884953496664, 285926554490515269336267972830, 290135156874098366424871975734, 291539125579672469833850180824, 296738183013079390785739615169, 299476369290630280560355838785, 301582691063019848479942618641, 308655308958459380153492314021, 309955814083231537823157605135, 323408652979949774528873200770, 323899724653546164058849558431, 328695385904874796172316226975, 334184846571549530235084187602, 338104567770715523699587505022, 338114620394879648539943280992, 338875090785618956575597613546, 339882192295517122002429068974, 394470743585708729682444806008, 397202838387416555106806022938, 413896555982844732694353377538, 439153572396640163898529626096, 504845428620607044098514803031, 553241901808946577644850294647, 596908385953413160131451426904, 627998298349675613581885874395, 693480911433291675609148051914, 725023183844147505748475581290, 745109871503276594185453478952, 750792629100457382099842515038, 842980983137518332429408284002, 866845763956586959109892274084, 910757789941076242457816491305, 980362852713685276785310240144, 986011151772797848993829243183.

– **Conjunto 7:**

106630482085576298661469304872, 107109359065300889765026303943, 117040183261056772902616195387, 119209873306155771318545953948, 119304665257760307862874140576, 119515474430718803379832249911,

120842785645314664964010792308, 123654356399290048011621921476, 129007566048223160327836686225,  
 130765375502800983459674173881, 136830368929967292376608088362, 147325126373007278009743173696,  
 149893110752986700464921264055, 150684298696437181894923266019, 151764021165118974848436095034,  
 153646219551578201092527860224, 156016499715048493339281864474, 161067514225109999586362698069,  
 164790817284381538042494285101, 167237290696350215427953159586, 168737928729363683423228050295,  
 168985655485163461062675655739, 170052181746004939527661217512, 170921541362033046216100409521,  
 171682845383273105440297561095, 173556680294801532247454313511, 174168737938619557573021395302,  
 176030616406569931557298712518, 177888806135892723698313903329, 182798854785392200340436516930,  
 190937805243443708408459490152, 200725988589959521302320481687, 221017801605543296514746423389,  
 226564372605239604660221582288, 233433352108264931671753343044, 233652865358649579816568545171,  
 235217371152464582553341729176, 240630002689062442926543993263, 241717018262666382493757419144,  
 245248446973732759194067808002, 247816269490470394602288565775, 249450003033735700817635168066,  
 251215764736737018371915284679, 252814707117018427472206147014, 254138388912084634057282064266,  
 254473943359963613733707320244, 255409701134762680010928250229, 266009527139315622265711325223,  
 270951128717816232360812849541, 275849601663847251574860892603, 277452631455527999380186898011,  
 282779922503707013097174625409, 286217539434358186648717203667, 290410217650314119074833254861,  
 292194861362266467652267941663, 297251044869095073091780740645, 306558074682524259000586270818,  
 307921770358136677021532761235, 308153138776443962077214577161, 309955999522338651429118207446,  
 313756547848086902190878548835, 315187221221054114974341475212, 315770913282450940389971401304,  
 316900421002460665752357657094, 316911475886263032009840828684, 321935195060268166151738328001,  
 329404588567903628160652715124, 329624439086643515259182406526, 330544495001617450666819906758,  
 338447145504282422142824032832, 341557859428950960906150406596, 404457313935200882843898832756,  
 414288023902112119945238126594, 416701701108520592702405866796, 463588161905537526756964393219,  
 465032801496479029639448332481, 475325201787910087416720919680, 513023675145166449943177283490,  
 561423049201987049884663740668, 569096986145782511000054443951, 618434772073433276874225174904,  
 652347820272212119124022644822, 658611160253017715059194304729, 669435869708883155232318480131,  
 725236073737175770730904408416, 803987517543436570820681016103, 877026508860018521147620598474,  
 948414623428298219623354433437, 955688628308192728558382581802.

– **Conjunto 8:**

105495028985881418176186711228, 106379658920626694402549886949, 111496024928645603833332252962,  
 113679818447732724990336702075, 114249388265341701207347458535, 116097642684124305074876564522,  
 116703382344406837243058680403, 122621219961396951727742490470, 125124219978170516876304987559,

129982010889624423230394257528, 130036599816889919308975074972, 131150737314367975651717513386,  
 139889514693390832525232698200, 140253591510022414496468423138, 141149610914910880857802344415,  
 143813757344903170810482790787, 151669338315069779994664893123, 159665703190517688573100822213,  
 163217526257871051722166468085, 167500254299688235071950909530, 170825539570536865106681134236,  
 171177995014336749670107905732, 174692377730646477496286081479, 179209990684978588019929720099,  
 185154482385982570363528682299, 187803155574314810830688534991, 195913706607582347421429908613,  
 199282854229880908602362094937, 214252223927572015414741039150, 215640837032688688030770057224,  
 219618492426142913407827034169, 223650122819238796121876338881, 226889213794065160713547677129,  
 227707494413800460340110762069, 228934821089041845791238006047, 230675342744370103160629638194,  
 233001470265230594739708503198, 238019241099704094018548301753, 242624386080831911167122628616,  
 245546033414728092794968890929, 246758220302211646532176593724, 248360766706804179966476685510,  
 248425363469507808613979846863, 249032660919473722154870746474, 249404938669582150398726875826,  
 252709517998555732486024866345, 256542095129414948017808425649, 261700367741314729940340271960,  
 264251211689085893915477907261, 266581250778073944645044950856, 270788655216695628640355888562,  
 271307051432838466826189754230, 272348349298439120568330857680, 276351267409869539593937734609,  
 279300249795483097365868125932, 279953669991076107785464313394, 280125803152924778388346920341,  
 294120933998772507043263238704, 295462530340364058116953738925, 297433269262659217151107535012,  
 303066851236267189733420290986, 306112617218006614029386065035, 307946352302138765071461362398,  
 314836406260772370397541392345, 315918264676377418120578391325, 323426705628838942177546503237,  
 323535944958374186208096541480, 328789598898469177563438457842, 332829333783605240302521201463,  
 336198008634390022174744544656, 339039410276356623209709113755, 362762275895885013176610377950,  
 447468612991222399440694673357, 483655032093002252444764787700, 550599855064600241623943717588,  
 592821488053137951302246128864, 613212850444255764524630781782, 664409965623578819357819577077,  
 664989286137882319237192185951, 686193079844756926365065559979, 749871569713868632259874663577,  
 771831598853841017505646275338, 837810280808122125183730411210, 897279226481700053115245043064,  
 900182736599353600185270496549, 908250781706513856628130123235, 944888107209008719031293531091,  
 957384617596077920906744920611, 994459772950022352718462251777.

– **Conjunto 9:**

100225287222365663678666836860, 108193664222196923321844991231, 131939324905446238286154504249,  
 137773550852881583165286615668, 143622857676008763729469324839, 149041668385192796520281592139,  
 153181766344026020914478182395, 153732973534937692357111055819, 161633200801003804714818844696,  
 161821150841552408667852639317, 168833925301530155818375859047, 172243743899615313644757844726,

175318131822744218104175746898, 177086402277715068525592995222, 179943248049071805421192715219,  
 183982839679953938397312236359, 188059920088313909273628445208, 194766721609772924944646251928,  
 198016798894102791158686961192, 200513183558872708878454294671, 202283133206014258077705539227,  
 203425588524695836343069893813, 204287915902811325371247860532, 204566802718283633558802774757,  
 206028343897359374907954580114, 206097113343059612247503064658, 207341668080525761926965850679,  
 213854687290736562463866711534, 219254430927834326484477690403, 225515255547637437801620523312,  
 226152078193253087875725735761, 236698827306171960683086245994, 239358021703233250639913775427,  
 241083615484551649610616348856, 246178337114401749164850220976, 247060297988514823071467295949,  
 249314567767437206995861966896, 253317247142837717905329340520, 254957696184671649675053562027,  
 257383535269991165447822992959, 257515388956260258681136624817, 259124675432205040899951626253,  
 262873069163227096134627700599, 271220641987745483198036913951, 272123398257168239653655006815,  
 283878926524838648426928238498, 286422846896797433168187085942, 286627485198831346082954437212,  
 288701997968615460794642979503, 292049618819567427252971059233, 296066944953051278419805374238,  
 297964221542942838344351735414, 297988578825170426663869669862, 299806338046301317870803017534,  
 300136985030081433029390459071, 301462380687644451483231621986, 302403227435841351528721627052,  
 305887072264491016857673607285, 306520140119968755187868602181, 317613170669207528926259976488,  
 324649110927013926557500550446, 336102335330125765000317290445, 339484970190920330170416228517,  
 346115813056769250958550383763, 373433682859788429397781158572, 397522780537301776672854630421,  
 454273545863197752384437758130, 478062284228419671253422844986, 486999111981013268988489262668,  
 487268565754493433372433148666, 518487185634324801733841260431, 608029415915051219877530734559,  
 622243923620914676263059698181, 671278273674156798801285503514, 67554341314993860000570588203,  
 701514276942509393419164159551, 724562063158320418413995627171, 766881513533845439335142582269,  
 774060103415303828812229821954, 776800177074349870648765614630, 792381786708289670758399079830,  
 814122498113547115932318256859, 882070241245008756731854510592, 888615810685807330497715730842,  
 897161587681142256575045076919, 931383239747372227838946053237, 939216568327879462530496768794,  
 997611074084993415992563148335.

– **Conjunto 10:**

102681962408431413578140925249, 109882169963817627559804568094, 112767175295249119452142211437,  
 114914167428485563471327801935, 121108220866971173712229588402, 121805476976020513950614465787,  
 124656777236468248920498636247, 124822907934319930841506266464, 129650136453746261130135157590,  
 134519406153127654901640638633, 138674679709964033277400089532, 138813197521718693188313387015,  
 139577698050713461261415990027, 141345499716190654505508410197, 145510611155363050427743946446,

148935306123327835217659769212, 150097650621090951325113116280, 153985109349433321657655488650, 167661207884826429102690781600, 170706757615202213033480003264, 173931884906244951746140865701, 174449669706458092793093760291, 176869045992276345870480098568, 179683407589764683292800449011, 182192086929819295877506541021, 187694838527128312070807533473, 188385286346390202873004762827, 188619674701053082195613114069, 193721075067404532739943086458, 193964947698259739624715468431, 194632613233275988184244485809, 195557219224169985110295082004, 196251645377731223510086726530, 199261544234308780356714831537, 212608679077007918190529579976, 215104063467523905369326175410, 215785045378334625097907422785, 217754016294471278921686508169, 220596530836092324070084384692, 222052723822248889877676736332, 227968442353440630355230778531, 229096941293122177107846044795, 229860476925100292554329427970, 229960820686439513664996214638, 230491296081537726468075344411, 237215747217294006286437405216, 237915456403882324748189195892, 250481236093201801255751845296, 254929810944557499537650429296, 259453428008507791234730686014, 265570697208310960298668720669, 265780642925621389994857727416, 268030488196493755113553009785, 272344603176687884771013620823, 286061375572911414226912429210, 291156498203266896953765649282, 292576688635952269497781991202, 292994770358625142596171316474, 300270516469599170290456821227, 300392272203629213913702120739, 300693623747082239407271583452, 306140003699110313373771452136, 309901913847714156367981722205, 311476128731958142981941696518, 312127933722985204808706697221, 328944769569002417592093467626, 330043769832606379655473292782, 330643702676971528301859647742, 334166493392278943610545989413, 337005960787660957389988207064, 34001277775661021262977442176, 340158437895922179455019686521, 387954549120924524005910602207, 392861216720727557882279374324, 436403998650924660479049012235, 440226700369921575481834344455, 472487466001405705666001578363, 558286136379689377915919180358, 603126300703296693942875967838, 712472578497712558367294720243, 733642690503782454656013446707, 747803439040091794717626507402, 765459236550358748053283544075, 765930210026773090100532964804, 771741891125176943862272696845, 855232435861303786204450738044, 927394449308471452920270961822, 946129570505893110165820050204.

## APÊNDICE C – EXAMES DE TESTE DA BASE LIDC-IDRI POR CONJUNTO

O prefixo “LIDC-IDRI-” foi removido da identificação dos exames listados a seguir.

### – Conjunto 1:

609, 452, 123, 448, 872, 772, 99, 746, 174, 333, 635, 556, 971, 396, 932, 1009, 699, 294, 244, 281, 692, 32, 643, 361, 408, 40, 22, 460, 960, 860, 261, 303, 653, 175, 545, 34, 758, 773, 646, 152, 796, 678, 343, 744, 92, 705, 600, 723, 865, 301, 170, 999, 325, 784, 756, 682, 520, 983, 440, 409, 304, 742, 797, 905, 91, 146, 894, 119, 763, 190, 672, 319, 625, 112, 127, 241, 816, 824, 798, 762, 592, 423, 475, 838, 871, 749, 532, 402, 165, 306, 35, 6, 948, 881, 265, 720, 834, 752, 732, 789, 840.

### – Conjunto 2:

419, 673, 518, 944, 336, 121, 271, 390, 877, 767, 519, 851, 804, 228, 160, 593, 841, 236, 805, 710, 55, 506, 488, 963, 376, 636, 649, 148, 661, 931, 869, 879, 3, 790, 358, 96, 870, 166, 802, 320, 691, 739, 880, 136, 594, 269, 68, 530, 16, 882, 674, 1008, 140, 135, 651, 599, 69, 310, 542, 832, 115, 464, 956, 425, 911, 584, 369, 11, 913, 399, 101, 54, 975, 951, 105, 899, 675, 335, 578, 296, 883, 176, 902, 218, 360, 30, 321, 950, 726, 461, 1017, 706, 689, 721, 357, 400, 969, 133, 291, 186, 149.

### – Conjunto 3:

1011, 736, 892, 224, 45, 853, 473, 184, 652, 597, 365, 373, 467, 529, 648, 216, 884, 77, 748, 560, 280, 338, 585, 650, 826, 670, 823, 211, 666, 485, 727, 640, 893, 947, 740, 570, 887, 517, 235, 60, 442, 1004, 217, 378, 219, 616, 982, 829, 113, 214, 254, 171, 812, 487, 249, 836, 147, 292, 150, 939, 435, 163, 743, 547, 469, 74, 623, 888, 78, 381, 72, 441, 62, 970, 499, 70, 980, 903, 229, 129, 394, 266, 544, 232, 242, 107, 134, 504, 384, 854, 424, 471, 345, 559, 665, 859, 51, 33, 7, 426, 655.

### – Conjunto 4:

86, 474, 715, 780, 437, 933, 382, 843, 331, 770, 835, 918, 695, 182, 237, 755, 757, 923, 738, 212, 694, 351, 196, 750, 221, 103, 398, 898, 866, 886, 38, 991, 885, 934, 505, 590, 238, 410, 457, 418, 965, 573, 807, 708, 557, 754, 696, 278, 922, 267, 725, 100, 786, 157, 769, 340, 58, 465, 388, 445, 541, 703, 76, 494, 205, 916, 143, 81, 172, 1002, 550, 926, 722, 645, 523, 817, 259, 822, 187, 366, 818, 159, 1013, 337, 372, 569, 202, 89, 912, 42, 379, 450, 1007, 827, 162, 989, 322, 564, 28, 537, 552.

### – Conjunto 5:

258, 858, 783, 566, 904, 690, 967, 326, 128, 145, 909, 907, 164, 521, 839, 586, 413, 230, 716, 968, 496, 328, 669, 151, 349, 988, 1010, 17, 925, 346, 401, 873, 422, 239, 558, 929, 454, 397, 479, 374, 930, 862, 562, 223, 131, 332, 317, 846, 849, 220, 194, 575, 41, 227, 979, 427, 745, 555, 548, 120, 998, 660, 47, 704, 195, 522, 490, 111, 180, 863, 924, 316, 751, 429, 938, 491, 250, 367, 455, 453, 946, 717, 697, 730, 98, 213, 404, 300, 459, 80, 463, 509, 614, 284, 375, 638, 831, 536, 792, 14, 193.

– **Conjunto 6:**

856, 247, 255, 156, 647, 339, 46, 295, 662, 155, 273, 598, 596, 617, 56, 658, 283, 299, 759, 995, 63, 240, 197, 198, 144, 688, 581, 954, 431, 312, 540, 253, 305, 724, 515, 964, 533, 776, 327, 428, 613, 104, 534, 919, 93, 411, 837, 876, 417, 204, 766, 591, 659, 117, 656, 354, 712, 502, 958, 513, 511, 966, 478, 252, 8, 181, 67, 347, 791, 84, 139, 208, 828, 641, 891, 782, 897, 927, 701, 602, 362, 735, 667, 90, 97, 1016, 677, 619, 169, 476, 290, 978, 248, 138, 634, 632, 501, 605, 380, 810, 389.

– **Conjunto 7:**

83, 59, 622, 543, 210, 583, 377, 395, 231, 737, 921, 820, 403, 106, 449, 233, 775, 844, 1006, 489, 466, 787, 864, 286, 420, 611, 500, 644, 79, 383, 287, 910, 676, 142, 209, 900, 256, 188, 626, 525, 330, 642, 761, 1001, 878, 5, 654, 996, 483, 433, 407, 510, 668, 806, 830, 987, 201, 480, 371, 508, 48, 512, 481, 179, 698, 314, 177, 1005, 935, 973, 272, 808, 108, 412, 53, 29, 850, 874, 21, 329, 311, 627, 492, 495, 707, 952, 353, 624, 356, 443, 774, 364, 985, 574, 538, 438, 861, 447, 729, 436, 595.

– **Conjunto 8:**

25, 482, 257, 52, 268, 959, 945, 302, 477, 553, 801, 906, 819, 917, 185, 549, 109, 781, 847, 37, 439, 657, 405, 531, 868, 604, 355, 279, 64, 406, 352, 955, 890, 554, 31, 896, 713, 778, 486, 49, 234, 298, 275, 986, 415, 514, 270, 462, 309, 803, 875, 1012, 680, 777, 628, 387, 246, 178, 1015, 795, 813, 734, 551, 681, 344, 468, 621, 811, 942, 788, 539, 928, 27, 943, 282, 183, 733, 771, 110, 962, 587, 809, 61, 981, 88, 50, 546, 568, 87, 26, 848, 914, 941, 760, 524, 940, 718, 472, 43, 984, 577.

– **Conjunto 9:**

857, 631, 565, 456, 493, 825, 526, 867, 124, 192, 764, 421, 274, 94, 785, 189, 161, 446, 779, 833, 842, 458, 687, 993, 821, 589, 571, 19, 102, 977, 200, 44, 264, 855, 799, 794, 130, 15, 315, 243, 615, 324, 289, 567, 961, 203, 73, 992, 1, 606, 990, 125, 308, 199, 393, 307, 719, 414, 173, 561, 36, 949, 385, 318, 588, 768, 116, 82, 323, 920, 498, 576, 71, 1014, 497, 700, 215, 444, 639, 620, 23, 601, 994, 663, 141, 702, 370, 686, 288, 683, 535, 579, 637, 610, 1000, 815, 126, 137, 503, 915, 664.

– **Conjunto 10:**

430, 207, 607, 392, 363, 582, 262, 293, 563, 793, 629, 65, 277, 889, 953, 741, 747, 709, 158, 618, 153, 276, 285, 225, 765, 728, 2, 391, 132, 731, 263, 114, 4, 895, 18, 451, 85, 470, 342, 976, 222, 972, 633, 245, 75, 191, 603, 679, 974, 527, 852, 24, 95, 684, 937, 206, 693, 507, 167, 348, 800, 432, 154, 484, 671, 572, 39, 997, 341, 957, 168, 936, 13, 1018, 9, 434, 66, 20, 57, 122, 251, 845, 10, 416, 12, 814, 528, 313, 297, 226, 368, 630, 386, 908, 350, 334, 685, 901, 260, 711, 608, 580, 612, 516, 753, 118, 1003, 359, 714.

## APÊNDICE D – TAXAS DE TREINAMENTO E TESTE DAS CNNs POR FOLD

Tabela 18 – taxas de acerto dos conjuntos de treinamento e teste obtidas com as CNNs para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 4

<i>Fold</i>	Taxa de acerto do treinamento (%)	Taxa de acerto do teste (%)
1	95,94	94,86
2	95,87	95,87
3	95,85	94,89
4	95,93	95,06
5	95,95	95,33
6	96,03	94,92
7	95,94	96,32
8	96,11	95,62
9	95,78	94,73
10	95,86	95,94
Média	95,92	95,35

Fonte: Autor.

Tabela 19 – taxas de acerto dos conjuntos de treinamento e teste obtidas com as CNNs para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 3

<i>Fold</i>	Taxa de acerto do treinamento (%)	Taxa de acerto do teste (%)
1	96,41	94,04
2	96,29	96,93
3	96,44	95,88
4	96,30	95,71
5	96,17	94,84
6	96,48	93,24
7	96,26	94,09
8	96,08	96,32
9	96,24	95,45
10	96,34	94,97
Média	96,30	95,14

Fonte: Autor.

Tabela 20 – taxas de acerto dos conjuntos de treinamento e teste obtidas com as CNNs para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 2

<i>Fold</i>	Taxa de acerto do treinamento (%)	Taxa de acerto do teste (%)
1	95,38	94,36
2	95,89	96,35
3	95,32	95,41
4	95,10	94,01
5	95,23	94,13
6	95,46	93,35
7	95,23	94,58
8	95,22	94,85
9	95,27	94,82
10	95,24	94,61
Média	95,33	94,64

Fonte: Autor.

Tabela 21 – taxas de acerto dos conjuntos de treinamento e teste obtidas com as CNNs para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro União

<i>Fold</i>	Taxa de acerto do treinamento (%)	Taxa de acerto do teste (%)
1	91,79	91,24
2	91,47	93,54
3	91,64	92,40
4	91,73	91,73
5	91,51	92,83
6	91,93	91,28
7	91,71	92,50
8	91,72	93,52
9	91,69	92,99
10	91,57	91,79
Média	91,67	92,38

Fonte: Autor.

Tabela 22 – taxas de acerto dos conjuntos de treinamento e teste obtidas com as CNNs para a base LUNA16

<i>Fold</i>	Taxa de acerto do treinamento (%)	Taxa de acerto do teste (%)
1	96,52	96,98
2	96,43	96,05
3	96,57	95,59
4	96,64	91,51
5	96,66	94,37
6	96,57	96,41
7	96,54	94,44
8	96,44	93,09
9	96,50	95,07
10	96,37	95,89
Média	96,52	94,94

Fonte: Autor.

**APÊNDICE E – SENSIBILIDADE E FALSOS POSITIVOS DOS NÓDULOS  
CANDIDATOS POR *FOLD***

Tabela 23 – nódulos candidatos: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 4

<i>Fold</i>	Sensibilidade (%)	Média de FP por exame
1	95,14	396,18
2	94,69	413,97
3	94,11	409,97
4	97,14	437,08
5	95,14	458,81
6	93,39	426,34
7	95,61	563,91
8	95,32	420,42
9	97,84	504,55
10	97,29	390,55
Geral	95,53	441,77

Fonte: Autor.

Tabela 24 – nódulos candidatos: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 3

<i>Fold</i>	Sensibilidade (%)	Média de FP por exame
1	95,89	649,00
2	95,90	417,67
3	93,71	475,12
4	94,15	574,74
5	96,45	585,19
6	95,00	828,77
7	95,50	605,58
8	98,05	642,03
9	97,87	583,57
10	97,53	512,05
Geral	95,95	586,78

Fonte: Autor.

Tabela 25 – nódulos candidatos: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 2

<i>Fold</i>	Sensibilidade (%)	Média de FP por exame
1	97,93	747,26
2	94,97	549,79
3	94,88	817,55
4	93,43	559,02
5	97,66	999,72
6	94,08	718,15
7	96,01	673,62
8	96,42	809,87
9	97,48	900,39
10	96,84	573,41
Geral	95,92	733,61

Fonte: Autor.

Tabela 26 – nódulos candidatos: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro União

<i>Fold</i>	Sensibilidade (%)	Média de FP por exame
1	92,36	954,00
2	92,39	925,15
3	93,40	1.363,47
4	88,38	718,15
5	96,81	1.484,01
6	93,41	1.317,88
7	93,79	1.172,81
8	94,88	1.192,47
9	96,10	1.194,18
10	96,51	1.316,73
Geral	93,69	1.165,09

Fonte: Autor.

Tabela 27 – nódulos candidatos: sensibilidade e média de FP por exame para as bases LIDC-IDRI e LUNA16

<i>Fold</i>	Sensibilidade (%)	Média de FP por exame
1	99,10	682,19
2	97,61	708,57
3	99,17	949,31
4	99,09	775,52
5	96,03	552,32
6	96,29	686,98
7	100,00	623,08
8	98,19	802,01
9	98,29	521,27
10	97,00	560,56
Geral	98,10	686,51

Fonte: Autor.

**APÊNDICE F – SENSIBILIDADE E FALSOS POSITIVOS DOS NÓDULOS  
DETECTADOS POR *FOLD***

Tabela 28 – nódulos detectados: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 4

<i>Fold</i>	Sensibilidade (%)	Média de FP por exame
1	73,78	4,79
2	77,87	5,61
3	74,79	4,89
4	81,90	5,16
5	83,49	5,57
6	78,30	5,21
7	78,07	6,93
8	82,22	5,63
9	88,17	7,27
10	76,57	5,65
Geral	79,33	5,67

Fonte: Autor.

Tabela 29 – nódulos detectados: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 3

<i>Fold</i>	Sensibilidade (%)	Média de FP por exame
1	73,97	6,99
2	79,53	5,84
3	76,57	7,29
4	83,11	6,74
5	86,52	9,89
6	86,25	10,93
7	78,09	8,47
8	84,41	7,80
9	87,23	8,58
10	81,48	7,04
Geral	81,54	7,95

Fonte: Autor.

Tabela 30 – nódulos detectados: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro Interseção 2

<i>Fold</i>	Sensibilidade (%)	Média de FP por exame
1	74,74	10,16
2	79,90	8,18
3	78,60	12,14
4	79,29	8,28
5	84,21	16,85
6	81,77	10,52
7	78,31	9,74
8	80,10	11,23
9	83,92	12,56
10	83,15	8,66
Geral	80,30	10,82

Fonte: Autor.

Tabela 31 – nódulos detectados: sensibilidade e média de FP por exame para a base LIDC-IDRI e o padrão ouro União

<i>Fold</i>	Sensibilidade (%)	Média de FP por exame
1	68,70	12,69
2	76,44	15,09
3	72,22	19,16
4	64,08	9,76
5	79,54	24,67
6	74,03	18,19
7	74,82	20,31
8	75,98	16,00
9	80,54	19,54
10	75,96	19,93
Geral	74,04	17,55

Fonte: Autor.

Tabela 32 – nódulos detectados: sensibilidade e média de FP por exame para as bases LIDC-IDRI e LUNA16

<i>Fold</i>	Sensibilidade (%)	Média de FP por exame
1	83,03	9,79
2	84,92	10,01
3	90,90	14,29
4	81,81	9,47
5	84,92	8,10
6	81,48	10,46
7	84,49	9,85
8	82,88	10,88
9	85,47	7,90
10	85,00	7,86
Geral	84,56	9,86

Fonte: Autor.