

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS DA INFORMAÇÃO E GESTÃO
EM SAÚDE**

Ricardo Wunderlich

**Um modelo baseado em redes neurais convolucionais para predição de
malignidade de nódulos pulmonares a partir de imagens pré-processadas em
MIP**

Porto Alegre

2021

Ricardo Wunderlich

**Um modelo baseado em redes neurais convolucionais para predição de
malignidade de nódulos pulmonares a partir de imagens pré-processadas em
MIP**

Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do título de mestre em
Tecnologias da Informação e Gestão em
saúde da Universidade Federal de Ciências
da Saúde de Porto Alegre.

Orientadora: Profa. Dra. Carla Diniz Becker

Coorientadora: Profa. Dra. Thatiane Alves
Pianoschi Alva

Porto Alegre

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

W965r

Wunderlich, Ricardo

Um modelo baseado em redes neurais convolucionais para predição de malignidade de nódulos pulmonares a partir de imagens pré-processadas em MIP / Ricardo Wunderlich. – 2021.

76 f.

Orientadora: Carla Diniz Becker

Coorientadora: Thatiane Alves Pianoschi Alva

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Programa de Pós-Graduação em Tecnologias da Informação e Gestão em Saúde, Porto Alegre, BR-RS.

1. Nódulos pulmonares – exames de Raios X. 2. Tomografia computadorizada. 3. Inteligência Artificial – *Deep Learning*. I. Becker, Carla Diniz. II. Alva, Thatiane Alves Pianoschi. III. Título.

Bibliotecário: Mário Sérgio Leandro – CRB-10/2468

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ricardo Wunderlich

Um modelo baseado em redes neurais convolucionais para predição de malignidade de nódulos pulmonares a partir de imagens pré-processadas em MIP

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Tecnologias da Informação e Gestão em saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Orientadora: Profa. Dra. Carla Diniz Becker

Coorientadora: Profa. Dra. Thatiane Alves Pianoschi Alva

Aprovado em: Porto Alegre, 23 de março de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Viviane Rodrigues Botelho
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Prof. Dr. Mirko Salomón Alva Sánchez
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Prof. Dr. Paulo Roberto Fonseca Filho
Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que de alguma forma me apoiaram durante esse processo.

A minha orientadora Carla Diniz Becker e seu grande conhecimento na área de Redes Neurais Convolucionais, e por acreditar na minha ideia.

A coorientadora Thatiane Alves Pianoschi Alva, pelo apoio irrestrito e incentivo nos momentos certos

A todos os colegas do PPGTIG.

Ao colega Eduardo Henrique Pais Pooch, por sua disposição e seu tempo.

Ao professor Silvio César Cazella.

A Irmandade Santa Casa de Porto Alegre.

Ao setor de Engenharia da Santa Casa e ao CDI.

A Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

A minha esposa e filha pela paciência e palavras de conforto. Muito Obrigado.

RESUMO

A Inteligência Artificial, mais precisamente o *Deep Learning* e as redes neurais convolucionais, estão sendo utilizadas para a detecção de nódulos pulmonares e outras doenças em exames de Raios X e principalmente Tomografia computadorizada. O presente trabalho teve como objetivo propor uma metodologia para predição de malignidade em nódulos pulmonares pré-processados em imagens em MIP, utilizando redes neurais convolucionais, em exames de tomografia computadorizada. As imagens oriundas do *dataset* LIDC-IDRI foram pré-processadas em padrão MIP (máxima intensidade de projeção), manualmente em estação de trabalho, GE ADW 4.1 utilizando a ferramenta de reformatação multiplanar. Tanto as imagens dos nódulos, no plano axial, como as imagens reformatadas em MIP foram utilizadas para treinamento e testes na rede neural convolucional ResNet-50, o treinamento foi supervisionado, foi utilizado o método de validação cruzada. O uso de imagens no padrão MIP, fornece informações suficientes para o treinamento de redes neurais, mas perde desempenho em relação as axiais, detectando características de borda. O valor de AUC médio para os 5 folds foi de 0,79 no MIP e de 0,74 no uso do MIP+axial e de 0,95 no axial.

Palavras-chave: Nódulos pulmonares. Redes neurais convolucionais. MIP.

ABSTRACT

Artificial Intelligence, more precisely Deep Learning and convolutional neural networks, are being used for the detection of pulmonary nodules and other diseases in X-Ray exams and mainly Computed Tomography. This study aimed to propose a methodology for predicting malignancy in pre-processed pulmonary nodules in MIP images, using convolutional neural networks in computed tomography scans. The images from the LIDC-IDRI dataset were pre-processed in MIP pattern (maximum projection intensity), manually in a GE ADW 4.1 workstation using the multiplanar reformatting tool. Both the images of the nodules, in the axial plane, and the images reformatted in MIP were used for training and tests in the ResNet-convolutional neural network. 50, the training was supervised, the cross-validation method was used. The use of images in the MIP pattern provides enough information for the training of neural networks, but it loses performance in relation to the axial ones, detecting edge characteristics. The AUC value average for the 5 folds was 0,79 in the MIP and 0,74 in the use of the MIP+axial and 0,95 in the axial.

Keywords: Pulmonary nodules. Convolutional neural networks. MIP.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Tomografia helicoidal	22
Figura 2 – Composição sequencial da posição frontal para posterior ao longo do raio. (a) O ponto de vista localizado na frente. (b) O ponto de vista localizado oposto a (a)	26
Figura 3 – Imagem processada workstation GE Comparação entre o nódulo em padrão MIP, à esquerda, e sua imagem original à direita	27
Figura 4 – INTELLABS	31
Figura 5 – Arquitetura Lenet-5.....	32
Figura 6 – Diagrama do Perceptron Multicamadas (PMCs).	33
Figura 7 – O bloco residual da ResNet.	34
Figura 8 – Reformatação multiplanar	43
Figura 9 – Delimitação do nódulo em e nódulo segmentado	44
Figura 10 – Nódulo reformatado em MIP e em 3D.....	44
Figura 11 – Etapas para obtenção das topologias de RNCs.....	46
Figura 12 – Exemplos de nódulos axiais benignos	47
Figura 13 – Exemplos de nódulos axiais malignos.....	47
Figura 14 – Exemplos de nódulos benignos em processados em MIP	48
Figura 15– Exemplos de nódulos malignos em processados em MIP	48
Figura 16 – Representação do processo de dropout.	51
Figura 17 – Ilustração do processo de 5-Folds de VC	52
Figura 18 – Exemplo de uma Matriz de Confusão.	53
Figura 19 – Exemplo de uma curva ROC.....	55
Figura 20 – Matriz de confusão e curva ROC para o 1-Fold com MIP	56
Figura 21 – Matriz de confusão e curva ROC para o 2-Fold com MIP	56
Figura 22 – Matriz de confusão e curva ROC para o 3-Fold com MIP	57
Figura 23 – Matriz de confusão e curva ROC para o 4-Fold com MIP	57
Figura 24 – Matriz de confusão e curva ROC para o 5-Fold com MIP.	57
Figura 25 – Matriz de confusão e curva ROC para o 1-Fold com Axial.....	58
Figura 26 – Matriz de confusão e curva ROC para o 2-Fold com Axial.....	58
Figura 27 – Matriz de confusão e curva ROC para o 3-Fold com Axial.....	59
Figura 28 – Matriz de confusão e curva ROC para o 4-Fold com Axial.....	59

Figura 29 – Matriz de confusão e curva ROC para o 5-Fold com Axial.....	59
Figura 30 – Matriz de confusão e curva ROC para o 1-Fold com Axial e MIP.	60
Figura 31 – Matriz de confusão e curva ROC para o 2-Fold com Axial e MIP.	60
Figura 32 – Matriz de confusão e curva ROC para o 3-Fold com Axial e MIP	61
Figura 33 – Matriz de confusão e curva ROC para o 4-Fold com Axial e MIP	61
Figura 34 – Matriz de confusão e curva ROC para o 5-Fold com Axial e MIP.	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – A performance do algoritmo CheXNet ultrapassou os 14 melhores resultados publicados, na detecção de diversas patologias de pulmão	29
Tabela 2 – Desempenho médio das RNCs após 200 épocas de treinamento.	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	Area Under the Curve
CAD	Detecção/Diagnóstico Auxiliada por Computador
CADs	Sistemas de Auxílio-Diagnóstico Computadorizado
CLAHE	Contrast-Limited adaptive histogram equalization
CPUs	Unidades Centrais de Processamento
CT	Tomografia Computadorizada
GPUs	Unidades de Processamento Gráfico
IA	Inteligência Artificial
IEEE	Instituto de Engenheiros Eletricistas e Eletrônicos
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LDCT	Low Dose Tomography
LIDC	Lung Image Database Consortium
MIP	Projeção de Intensidade Máxima
NP	Nódulos Pulmonares
NPs	Nódulos Pulmonares
NPS	Nódulo Pulmonar Solitário
NPSs	Nódulo Pulmonar SolitárioS
PET-CT	Pet-Scan
PMCS	Perceptron Multicamadas
RELU	Unidade Linear Retificada
RGB	Sistema de cores
RN	Rede Neural
RNA	Rede Neural Artificial
RNCs	Redes Neurais Convolucionais
ROC	Receiver Operating Characteristic
TC	Tomografia Computadorizada
TFP	Taxa de Falso Positivo
TI	Tecnologia da Informação
TVP	Taxa de Verdadeiro Positivo
VC	Validação Cruzada

SUMÁRIO

PARTE I - INTRODUÇÃO	12
1 INTRODUÇÃO	13
1.1 JUSTIFICATIVA	15
1.2 OBJETIVOS	16
1.2.1 Objetivos específicos	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 O CÂNCER PULMONAR	17
2.1.1 Nódulos Pulmonares	18
2.1.2 Nódulo Pulmonar Solitário Características e Detecção	19
2.1.3 Tomografia Helicoidal Multislice	21
2.1.4 Imagens Axiais	23
2.1.5 O MIP- Máxima Intesidade De Projeção	24
2.2 A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL	27
2.2.1 Machine Learning	28
2.2.2 Deep Learning	29
2.2.3 Redes Neurais Convolucionais	30
2.2.3.1 A ResNet	33
2.3 TRABALHOS RELACIONADOS	35
PARTE II- DESENVOLVIMENTO	37
3 ARTIGO CIENTÍFICO	38
PARTE III - CONCLUSÃO	67
4 CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS	69

PARTE I - INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os serviços de radiologia diagnóstica são compostos por diversas tecnologias na área de imagens médicas, como: Raios X, ultrassom, mamógrafos, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Todos estes equipamentos estão conectados via rede com sistemas informatizados gerando e armazenando as imagens e laudos dos pacientes, possibilitando, ainda, que essas informações, laudos e imagens, mais os dados sociodemográficos fiquem armazenados em servidores e bancos de dados.

Assim que foi possível digitalizar e carregar imagens médicas em um computador, os pesquisadores criaram sistemas para análise automatizada. Inicialmente, das décadas de 1970 a 1990, a análise de imagens médicas foi realizada com a aplicação sequencial de processamento de pixel de baixo nível (filtros de borda e linha, crescimento) e modelagem matemática (linhas de ajuste, círculos e elipses) para construir sistemas baseados em regras que resolviam as tarefas citadas (LITJENS *et al.*, 2017).

Avanços nas áreas da informática e na tecnologia da informação (TI) estão alterando a prática da imagiologia médica e terapias guiadas por imagem substancialmente nas próximas décadas. Cada elemento do processo de geração de imagens será afetado pelo aumento na capacidade de computação com a perfeita integração da tecnologia digital em nossa sociedade em geral. A TI está provocando efeitos na prática da radiologia moderna (BRINK *et al.*; 2017). Inicialmente, o processamento das imagens radiológicas era executado manualmente, em estações de trabalho dedicadas e com *softwares* proprietários. Aos poucos foram surgindo ferramentas de visualização e manipulação de imagens médicas. Atualmente, o avanço das técnicas de inteligência artificial *deep learning* e das redes neurais convolucionais, está propiciando a evolução de sistemas de detecção automática de doenças e lesões, como por exemplo, os nódulos pulmonares (NPs) (LITJENS *et al.*, 2017).

No mundo todo o câncer de pulmão é o que causa mais mortes, além de possuir uma das menores taxas de sobrevivência após o diagnóstico (COSTA *et al.*; 2018). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), este tipo de câncer é o tumor maligno mais comum (INCA, 2020) e a sua incidência aumenta 2% ao ano, estando

fortemente associado ao uso de tabaco. Anualmente, o número de mortes por câncer de pulmão excede o número total de mortes por tumores colorretal, de mama e próstata (INCA, 2020).

Os exames de tórax realizados em tomógrafos helicoidais *multislice* melhoram a capacidade diagnóstica, entretanto, aumenta-se consideravelmente o número de imagens e o tempo de análise dos radiologistas. Em geral, 300 cortes ou mais são revisados pelo radiologista (REMY-JARDIN *et al.*, 2002). Uma possível solução para este problema seria a realização de reconstruções das imagens em uma projeção de intensidade máxima (MIP) que reduz o número de imagens para análise (REMY-JARDIN *et al.*, 1996). Além disso, alguns NPs podem apresentar formas assimétricas, e que não serão representadas corretamente por um único corte medial, no plano axial, o que é o padrão na maioria dos trabalhos encontrados nesta área, por exemplo, (NASRULLAH *et al.*, 2019; GIOVANNI *et al.*, 2016; PAUL *et al.*, 2018). Dentro deste contexto, a utilização de técnicas de segmentação de imagens, detecção de descontinuidades e detecção de bordas, auxiliam no reconhecimento e na interpretação dos nódulos, porém ainda é necessário evoluir no processo de classificação dos NPs, sendo o nódulo pulmonar solitário (NPS) um desafio para o diagnóstico clínico.

Com o aumento da utilização da Tomografia computadorizada (TC) de tórax, a identificação dos NPSs vem aumentando, e com o câncer de pulmão no horizonte global de programas de triagem, é crucial que os médicos estejam familiarizados com a avaliação e manejo de imagens de TC com NPSs, através da avaliação dos fatores de risco do paciente combinados às características deste tipo de nódulo, incluindo tamanho, taxa de crescimento, características das margens, calcificação, densidade e localização (CRUICKSHANK; STIELER; AMEER, 2019). A avaliação convencional de nódulos depende de discriminadores visualmente identificáveis, como tamanho, localização e bordas (WILSON; DEVARAJ, 2017). O pós-processamentos tem auxiliado no processo de identificação e análise deste tipo de nódulo (GONZALEZ; WOODS, 2000), desde reconstruções 3D, até a utilização de programas de detecção/diagnóstico auxiliada por computador (CAD) específicos, mas que necessitam de melhoria em seu grau de assertividade. Na área de processamento de imagens digitais existem técnicas que podem ser utilizadas para a definição do nódulo na imagem de Raios X, se considerarmos o nódulo como um

tipo de descontinuidade, sendo que existem 3 tipos básicos de descontinuidade em imagens digitais: pontos, linhas e bordas. Embora a detecção de pontos e de linhas sejam elementos de qualquer discussão sobre segmentação, a detecção de bordas é a abordagem mais comum para a detecção de descontinuidades significativas nos níveis de cinza (GONZALEZ; WOODS, 2000). Diversos trabalhos científicos abordam a detecção dos nódulos, utilizando os mais diversos métodos computacionais (CHUNRAN; YUANVUAN; YI, 2018), inclusive com o uso de técnicas de *deep learning* que são capazes de realizar de forma automática o processo de detecção (TEKADE; RAJESWARI, 2018), porém, ainda é incipiente o progresso com relação a questão da malignidade do NPS, baseado nas informações fornecidas pelos exames de imagem. Em uma consulta no portal IEEE (Instituto de Engenheiros Eletricistas e Eletrônicos) buscando artigos cujo assunto seja a detecção de nódulos de pulmão temos entre 2015 e 2020, temos 459 artigos, enquanto artigos relacionados à classificação de nódulos possuía 210, no mesmo período.

Assim, esta pesquisa tem o objetivo de desenvolver um modelo de predição de malignidade de NPSs em imagens de TC pré-processadas em formato MIP, utilizando redes já treinadas no reconhecimento de imagens, visando contribuir para o aprimoramento do grau de assertividade desse tipo de nódulo (maligno ou benigno). As imagens utilizadas no estudo foram retiradas do banco de dados *The Lung Image Database Consortium* (LIDC, 2021), que tem por conteúdo imagens axiais de nódulos pulmonares, com 158 resultados histopatológicos, e 44 imagens continham as informações necessárias para a localização correta do nódulo, no conjunto de imagens de cada paciente, em média, 300 imagens.

1.1 JUSTIFICATIVA

Quando um nódulo pulmonar (NP) é detectado por exames de imagem, além do acompanhamento do crescimento e comportamento radiológico desta lesão (estadiamento), uma das abordagens utilizadas é a biópsia percutânea, guiada por TC. Tal procedimento é invasivo e relativamente seguro, porém, algumas complicações podem ocorrer, e em casos mais raros até mesmo a morte (HEERINK *et al.*; 2017).

Por se tratar do segundo tipo de câncer que mais acomete a população brasileira, o seu diagnóstico precoce evita a sobrecarga no Sistema Único de Saúde, com pacientes realizando longos tratamentos. Além de, no futuro, com a evolução do método, evitar a necessidade de diagnósticos mais invasivos, com resultados mais demorados, portanto poderemos desonerar o sistema, evitar complicações oriundas de procedimentos invasivos, bem como agilizar o processo de diagnóstico.

1.2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivo principal desenvolver um modelo embasado em RNCs de predição de malignidade de NPs pré-processados em imagens em MIP, de exames de TC.

1.2.1 Objetivos específicos

- a) Construir o banco de dados de imagens pré-processadas em MIP;
- b) Realizar o experimento com as imagens de TC em cortes axiais e pré-processadas em MIP, e extrair métricas para comparar o desempenho da rede neural;
- c) Avaliar o desempenho do algoritmo para predição de malignidade do tumor para os diferentes dados de entrada.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O CÂNCER PULMONAR

Enquanto nos Estados Unidos o câncer de pulmão é o segundo em causas de morte por câncer, em 2016, eram esperados 224.390 novos casos de câncer de pulmão, juntamente com 158.080 mortes relacionadas (HOFFMAN; SANCHEZ, 2017).

Segundo o INCA, o câncer de pulmão é o segundo mais comum em homens e mulheres no Brasil (sem contar o câncer de pele não melanoma). É o primeiro em todo o mundo desde 1985, tanto em incidência quanto em mortalidade. Cerca de 13% de todos os casos novos de câncer são de pulmão. Na estimativa mundial feita em 2012, apontou incidência de 1,8 milhão de casos novos, sendo 1,24 milhão em homens e 583 mil em mulheres (INCA, 2021). A taxa de incidência vem diminuindo desde meados da década de 1980 entre homens e desde meados dos anos 2000 entre as mulheres. Essa diferença deve-se aos padrões de adesão e cessação do tabagismo constatados nos diferentes sexos. No Brasil, a doença foi responsável por 26.498 mortes em 2015. O tabagismo e a exposição passiva ao tabaco são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão em todo o mundo. Em cerca de 85% dos casos diagnosticados, o câncer de pulmão está associado ao consumo de derivados de tabaco. A taxa de sobrevida relativa em cinco anos para câncer de pulmão é de 18% (15% para homens e 21% para mulheres). Apenas 16% dos cânceres são diagnosticados em estágio inicial (câncer localizado), para o qual a taxa de sobrevida de cinco anos é de 56% (INCA, 2021).

Ainda segundo informações do INCA a detecção precoce do câncer é uma estratégia para encontrar um tumor em fase inicial e, assim, possibilitar maior chance de tratamento, a detecção pode ser feita por meio da investigação com exames clínicos, laboratoriais ou radiológicos, de pessoas com sinais e sintomas sugestivos da doença (diagnóstico precoce), ou com o uso de exames periódicos em pessoas sem sinais ou sintomas (rastreamento), mas pertencentes a grupos com maior chance de ter a doença. Não há evidência científica de que o rastreamento do câncer de pulmão na população geral traga mais benefícios do que riscos e, portanto, até o momento, ele não é recomendado. Existe a possibilidade de que a

realização de uma tomografia de baixa dose de radiação em grandes fumantes (um maço por dia por 30 anos), com mais de 55 anos de idade, possa reduzir a mortalidade por esse câncer. Entretanto, há riscos ligados à investigação que se segue nos casos positivos. Por isso, a decisão de fazer ou não esse exame deve ser discutido entre o paciente e o médico. Já o diagnóstico precoce do câncer de pulmão é possível em apenas parte dos casos, pois a maioria dos pacientes só apresenta sinais e sintomas em fases mais avançadas da doença (INCA, 2021). Existem outros exames diagnósticos, porém o raio X do tórax, complementado por tomografia computadorizada são os exames iniciais para investigar uma suspeita de câncer de pulmão em pacientes assintomáticos sob risco de câncer de pulmão ou com sintomas precoces sugestivos (emagrecimento, tosse persistente, padrão de tosse diferente do habitual). A broncoscopia (endoscopia respiratória) deve ser feita para avaliar a árvore traqueobrônquica e, eventualmente, permitir a biópsia. Uma vez obtida a confirmação histopatológica da doença, é feito o estadiamento, que avalia o estágio de evolução, ou seja, verifica se a doença está restrita ao pulmão ou disseminada para outros órgãos. O estadiamento é feito por meio de vários exames, como biópsia pulmonar guiada por tomografia, biópsia por broncoscopia, tomografia de tórax, ressonância nuclear, PET-CT, cintilografia óssea, mediastinoscopia, ecobroncoscopia, entre outros (INCA, 2021).

2.1.1 Nódulos Pulmonares

Um grande número de nódulos pulmonares é detectado acidentalmente durante os estudos realizados por outros motivos. A prevalência é estimada em 25% a 51% em voluntários saudáveis e em pacientes submetidos à triagem de câncer de pulmão. Uma análise meticulosa do nódulo em termos de tamanho, morfologia e densidade, utilizando uma técnica de aquisição apropriada, ajudará na tomada de decisões. Várias diretrizes destinadas a padronizar o manejo de nódulos pulmonares incidentais foram publicadas, e são atualizadas continuamente. Embora o ponto de partida para diagnóstico seja o tamanho, as orientações dão maior importância a probabilidade de malignidade associada ao próprio nódulo e outros fatores de risco do paciente (TRINIDAD LÓPEZ *et al.*, 2019). Um nódulo pulmonar solitário é definido como uma opacidade arredondada e com margens bem definidas, menor ou igual a

3 cm de diâmetro, que é completamente cercado por pulmão parênquima e não está associado a adenopatia, atelectasia ou derrame pleural. Lesões maiores que 3 cm são consideradas malignas e são investigadas. Os nódulos pulmonares são classificados como sólidos e sub sólidos, de acordo com sua densidade. Nódulos sub sólidos são por sua vez divididos em não sólido (opacidade em vidro fosco que vão obscurecer as estruturas broncovasculares) e parte sólida (opacidade em vidro fosco com um componente sólido). Nódulos sólidos são granulomas, cicatrizes, linfonodos, malignidades primárias ou metástases. A maioria dos nódulos sub sólidos é transitória e infecção secundária ou hemorragia. Quando eles persistem, eles muitas vezes representam patologia no espectro de adenocarcinoma; nódulos não sólidos correspondem a não invasivos, adenocarcinoma minimamente invasivos ou predominantemente lipídicos, e a maioria dos nódulos parcialmente sólidos corresponde a adenocarcinomas. Não é fácil diferenciar esses tipos de nódulos. Esta tarefa está sujeita a considerável variabilidade Inter observadores. Até mesmo radiologistas experientes só conseguem uma 'boa' concordância de 0,62 e 0,67 para nódulos sólidos e não sólidos, respectivamente. De acordo com Ridge *et al.* (2016), apenas 58% dos nódulos foram classificados corretamente, enquanto em outro estudo (GOULD *et al.*, 2013) a discordância ocorreu em 36,4% dos casos (TRINIDAD LÓPEZ).

2.1.2 Nódulo Pulmonar Solitário Características e Detecção

Um NPS é uma lesão esférica única com menos de 3 cm de diâmetro e completamente cercado por parênquima pulmonar. A incidência deste tipo de lesão em radiografias simples de tórax varia de 0,09% a 0,2%. O câncer de pulmão tem 1,5 vezes mais probabilidade de ocorrerem no pulmão direito do que no pulmão esquerdo. Estudos têm mostrado que 70% dos cânceres de pulmão estão localizados na parte superior lóbulos e ocorrem com mais frequência no pulmão direito. Assim, deve-se examinar cuidadosamente os lobos superiores ao revisar as imagens do tórax, pois a maioria não cânceres de pulmão estão localizados no lobo superior direito (WINER-MURAM, 2006).

Os NPSs requerem avaliação ou tratamento e alguns podem ser monitorados ao longo do tempo. Quando o médico deve avaliar e tratar um NPS por

broncoscopia, agulha biópsia ou excisão cirúrgica? O tempo entre a detecção de um NPS e o início do tratamento adequado depende da correta determinação de que a lesão seja maligna e a precisa detecção desta malignidade beneficia o tempo, o custo, complicações, sensibilidade e especificidade de várias abordagens de diagnóstico e o desejo de evitar estratégias invasivas em pacientes com doença benigna ou comorbidades que predisõem eles a complicações. A principal causa de um NPS que é mais preocupante é o câncer. Por esse motivo, o diagnóstico diferencial inicial costuma ser dividido em duas categorias: benignas e malignas. Prever a malignidade somente com exames de imagem é uma ciência inexata. O método mais usado ainda é o acompanhamento da lesão, estadiamento. Os fatores do paciente associados a uma maior probabilidade de malignidade incluem idade avançada, histórico de tabagismo e histórico de malignidade prévia (ALVARADO; ALBERT, 2005).

Características dos nódulos que indicam malignidade propostas como úteis ao fazer uma avaliação incluem:

- a) Calcificação: as lesões calcificadas têm menos probabilidade de serem malignas do que as não calcificadas, mas o padrão de calcificação é muito importante. Padrões de maneira mais consistente associados à doença benigna incluem central, difusa, laminar ou semelhante a pipoca calcificação. Nódulos com calcificação pontilhada ou excêntrica são possivelmente neoplásicos. Notavelmente, até 7% das lesões que aparecem calcificadas no peito não apareceram na TC;
- b) Características das bordas: lesões com bordas lisas são mais propensas a serem benignas; lesões espiculadas são mais propensas a serem malignas;
- c) Taxa de crescimento: lesões malignas têm um tempo de duplicação entre 30 e 360 dias, enquanto, lesões que não alteram o tamanho em um intervalo igual ou maior que 2 anos são consideradas benignas;
- d) Quantificando a densidade de NPs por TC, ou seja, determinando a Unidade de Hounsfield, densidades > 164 H podem ser considerados benignos (ALVARADO; ALBERT, 2005).

Em radiografias de tórax, a identificação incidental de lesões pulmonares, como os nódulos pulmonares solitários (NPS) são uma ocorrência comum em

grandes hospitais. Embora anormalidades benignas sejam as mais prováveis, o NPS pode ser a causa ou se tornar a causa de um câncer de pulmão. Assim, a caracterização de NPSs tem sido um foco importante em imagens desde os primeiros dias da radiologia, principalmente com a objetivo de diagnosticar e tratar câncer de pulmão em um estágio inicial (WINER-MURAM, 2006).

Os NPSs benignos são mais radiopacos que NPSs malignos, com a utilização de Raios X. Com a introdução da CT, a caracterização do NPS evoluiu, quando observaram que a medição de altos valores de voxel dentro de NPSs não calcificados poderiam ser usados como indicativo de que estes seriam benignos (SIEGELMAN *et al.*, 1980).

A TC helicoidal possibilitou a detecção de muitos nódulos pulmonares com maior importância médica do que a radiografia ou a tomografia convencional (DAVIS, 1991); no entanto, com a evolução para a tomografia helicoidal *multislice*, os médicos conseguem diferenciar estruturas com pequenas diferenças de densidade e portanto pouco contraste entre si, nas imagens de raios x isso não acontece, as imagens se sobrepõe, desafiando os radiologistas a detectar e atribuir importância clínica a um achado presente em até 69% dos pacientes (SWENSEN *et al.*, 2003; MACMAHON *et al.*, 2005). Com o crescente tamanho e complexidade dos conjuntos de dados de TC de pulmão, os radiologistas descobriram que, como observadores humanos, eram capazes de perder nódulos pulmonares importantes (GURNEY, 1996; KAKINUMA *et al.*, 1999). Embora a otimização das condições para a visualização da TC melhore a interpretação (SELTZER *et al.*, 1998), parece que a detecção consistente e abrangente de nódulos pulmonares com a tomografia computadorizada provavelmente exigirá o auxílio de computadores (ARMATO *et al.*, 2002; GODOY *et al.*, 2013).

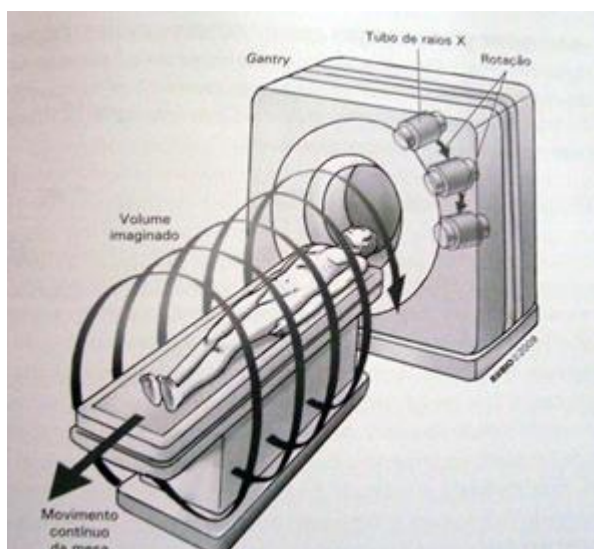
2.1.3 Tomografia Helicoidal Multislice

A TC revolucionou a prática da medicina. Tanto o espectro de aplicações clínicas quanto o papel da TC no aprimoramento da compreensão das doenças foram aumentados. Embora quase 90000 artigos sobre TC tenham sido publicados em revistas especializadas nos últimos 40 anos, menos de 5% deles foram publicados em Radiologia. No entanto, esses quase 4000 artigos forneceram uma

base para muitos avanços médicos importantes. Ao permitir uma compreensão aprofundada da anatomia, fisiologia e patologia, a TC facilitou os principais avanços na detecção e gerenciamento de doenças. A TC possui um papel importante nos principais desafios à saúde, incluindo acidente vascular cerebral, doenças vasculares, câncer, trauma, dor abdominal aguda e difusa doenças pulmonares, entre estes os NPSs, relacionadas aos principais avanços técnicos na TC e manifestadas na Radiologia (RUBIN, 2014).

Os atuais scanners de TC podem adquirir 512 cortes axiais em 1 segundo, representando um aumento na eficiência de 1,5 bilhão por cento. Em 2004 a tecnologia helicoidal e de *multislice*, mais de um corte ou imagem por volta, e com capacidade de aquisição de voxels isotrópicos, causou a evolução da técnica e segue incrementando o número de cortes a cada ano, 320 cortes atualmente com uma resolução temporal de *msec*. Com este tipo de configuração, a grande evolução nos exames, é conseguir imagens de órgãos em movimento, com maior resolução, e pelo fato de a aquisição ser helicoidal. A Figura 1 mostra o funcionamento da aquisição em hélice ou helicoidal, é possível a reconstrução em 3D, dos volumes obtidos (RUBIN, 2014).

Figura 1 – Tomografia helicoidal



Fonte Santos e Nacif ([202-])

Existe ainda a preocupação com a dose de radiação da triagem por TC, e a possibilidade de carcinogênese induzida por radiação. Embora o teste inicial a TC de

triagem é realizada em uma dose baixa, achados positivos podem ser acompanhados durante toda a vida do paciente, a exposição à radiação associada à tomografia computadorizada de baixa dose é de cerca de 1,5 mSv por exame. Em um TC convencional é de 8 mSv e até 14 mSv de PET / TC. Embora os cálculos sejam baseados em evidências indiretas, estimou-se que a exposição à radiação do rastreamento de câncer de pulmão com LDCT (*low dose tomography*) causa uma morte por câncer para cada 2.500 indivíduos rastreados em 20 anos (HOFFMAN; SANCHEZ, 2017).

2.1.4 Imagens Axiais

Os radiologistas ao realizarem a avaliação de patologias em geral, usando a TC, avaliam as imagens corte a corte, em um processo que pode ser realizado em computadores com sistemas de visualização de imagens médicas. Como já citado, o número de imagens aumenta a cada dia junto com a evolução do *hardware* e dos *softwares* disponíveis. Um exame de coronárias, por exemplo, pode possuir até 1000 imagens axiais, ou seja, 1000 fatias de 0,6 mm para serem avaliadas individualmente. Os radiologistas “rolam” essas imagens para cima e para baixo a procura de lesões, um processo trabalhoso e minucioso. Que depende de muito treinamento, estudo e conhecimento tanto da anatomia e fisiologia, como das doenças passíveis de serem diagnosticadas por imagens e sujeitas a erros humanos. Os cortes axiais são realizados ao longo do eixo z, que é o referencial longitudinal do paciente. Diferentemente das imagens geradas em equipamentos de Raios X, a imagem axial gerada no tomógrafo, por seu método de aquisição, não sobrepõe estruturas, nem mesmo as com densidades muito próximas possibilitando a visualização das mais diferentes estruturas (CHILES, 2014). Entretanto as imagens axiais não fornecem a visão total e extensão do nódulo, e como já mencionado é necessário visualizar diversas imagens do tórax para que se tenha a noção exata dos limites do nódulo (GRUDEN *et al.*, 2002).

2.1.5 O MIP- Máxima Intesidade De Projeção

Com o uso de uma técnica conhecida como Máxima intensidade de projeção (MIP), dependendo dos parâmetros selecionados pelo radiologista, em uma única imagem pode-se visualizar todo o nódulo ou estrutura que esteja sendo analisada, o MIP e as imagens axiais são técnicas que se complementam no diagnóstico por TC (KILBURN-TOPPIN *et al.*, 2013).

A exibição tridimensional em imagens médicas permite uma melhor percepção da continuidade de estruturas e relações espaciais em grande escala do que a exibição de fatias individuais, mas rotineiramente a visualização tridimensional não é utilizada em cintilografia. Técnicas de renderização de volume são comparadas usando dados de medicina nuclear. Os métodos são discutidos em relação aos objetivos de exibição tridimensional e novos métodos de renderização são propostos para imagens de medicina nuclear (WALLIS *et al.*, 1989).

Uma imagem plana possui um melhor contraste por não sobrepor estruturas. No entanto, os benefícios de tomografia são obtidos às custas da proliferação do número de imagens. Enquanto um estudo cintilográfico planar estático pode conter 10-15 imagens, estudos tomográficos em medicina nuclear contém até 64 cortes sagitais, 64 coronais e 64 transversais. Mesmo que todo o órgão seja avaliado o resultado ocupa apenas metade do volume da imagem e fatias adjacentes são combinadas para simplificar a interpretação entre 40-50 imagens. Durante a interpretação, a falta de continuidade das imagens torna mais difícil desenvolver uma impressão tridimensional do órgão adquirido (WALLIS *et al.*, 1989).

O uso da MIP é um método novo para exibição de medicina nuclear, que é bem adequado para imagens com diferentes intensidades de sinal. Raios de dados são extraídos do cubo como na Figura 1, e o valor de projeção para cada raio é tomado como o valor máximo das contagens nos voxels ao longo de cada raio (WALLIS *et al.*, 1989).

O processamento de imagens MIP consiste em projetar o voxel com maior valor de atenuação em todas as visualizações e em todo o volume para uma imagem 2D, assim é possível encontrar todas as estruturas hiperdensas em um volume, a partir de um intervalo escolhido. O MIP tende a exibir estruturas ósseas e contrastadas, além de esconder estruturas de atenuação mais baixa. Uma das

principais aplicações clínicas do MIP é melhorar a detecção de nódulos pulmonares e avaliar a sua profusão (MEDICAL HARBOUR, [2021]). Este recurso também ajuda a caracterizar a distribuição de pequenos nódulos. Além disso, o MIP é excelente para avaliar o tamanho e localização dos vasos, incluindo as artérias e veias pulmonares. Na Figura 5 podemos observar a diferença na apresentação de uma imagem MIP a esquerda, e sua imagem axial de origem à direita (MEDICAL HARBOUR, [2021]).

Contudo, o MIP tem uma grande desvantagem, pois as informações de profundidade e oclusão não podem ser percebidas nas imagens de saída. Uma maneira de diminuir esse problema é mudar ocasionalmente o ponto de vista da percepção de profundidade. Para apoiar esta função em tempo real, o MIP deve ser executado em uma taxa de quadros interativa (KWON *et al.*, 2015).

O método MIP é implementado por meio de amostragem e composição. Durante o processo de amostragem, calculamos as localizações equidistantes dentro do volume e computamos os valores dos dados dessas posições. A posição de amostragem, $r(i)$ é calculada pela equação 1:

$$r(i) = v + i \times d(x, y) \quad (1)$$

Em que v é o ponto de vista e $d(x, y)$ representa a direção do raio. Ao aumentar o valor de i , o raio progride do ponto de vista, o valor na posição amostrada é geralmente calculado por uma interpolação tri linear de oito voxels dos vizinhos mais próximos. A composição é então executada simplesmente comparando o valor da amostra e o valor máximo atual, chamado de raio máximo ou projeção máxima, e tomando o valor maior, calculado pela equação 2:

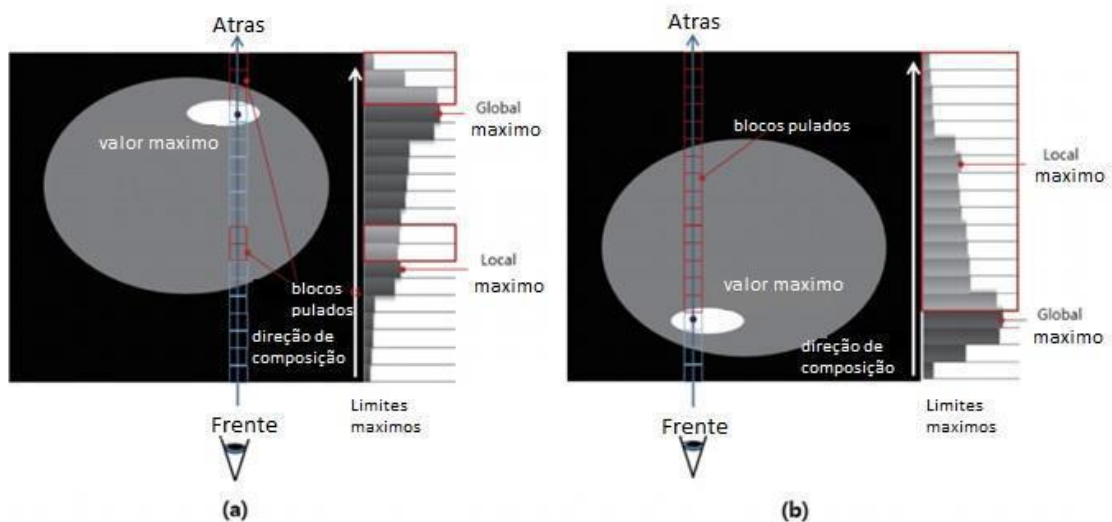
$$C_{out} = \max(C_{out}, C(r(i))) \quad (2)$$

Em que $C(r(i))$ é o valor amostrado na posição $r(i)$ e C_{out} representa o raio máximo. Após o processamento todas as amostras ao longo do raio, são convertidas para a intensidade do pixel por meio de o mapeamento pré-definido de valores de dados para níveis de cinza. A Equação (2) implica que o MIP não requer nenhuma integração numérica. Em vez disso, o valor apenas contribui para a imagem final. A

maioria das amostras são desnecessárias, exceto por uma amostra no valor máximo. Uma estrutura de dados do tipo bloco para o volume tem sido amplamente usada, melhorando a eficiência das avaliações. Cada bloco se refere ao valor máximo entre seus voxels constituintes. O raio salta sobre o bloco se seu valor máximo não for maior que o máximo do raio atual. Caso contrário, o processo de amostragem convencional é utilizado para pesquisar o valor máximo. Esses procedimentos continuam até que o raio visite todos os blocos por onde passa. Este processo de composição sequencial é um pouco limitado em termos de aceleração porque pula apenas alguns blocos quando a maioria dos máximos de bloco são aumentando monotonicamente na ordem de composição, conforme ilustrado na Figura 2 (a). Por outro lado, se o volume é visto na direção reversa, conforme mostrado na Figura 2 (b), o raio pode atingir o máximo global antes e, assim, pule mais blocos. Isso indica que o desempenho do MIP depende da direção de visualização, na Figura 3 temos um exemplo de nódulo representado em MIP, e sua imagem axial correspondente (KWON *et al.*, 2015).

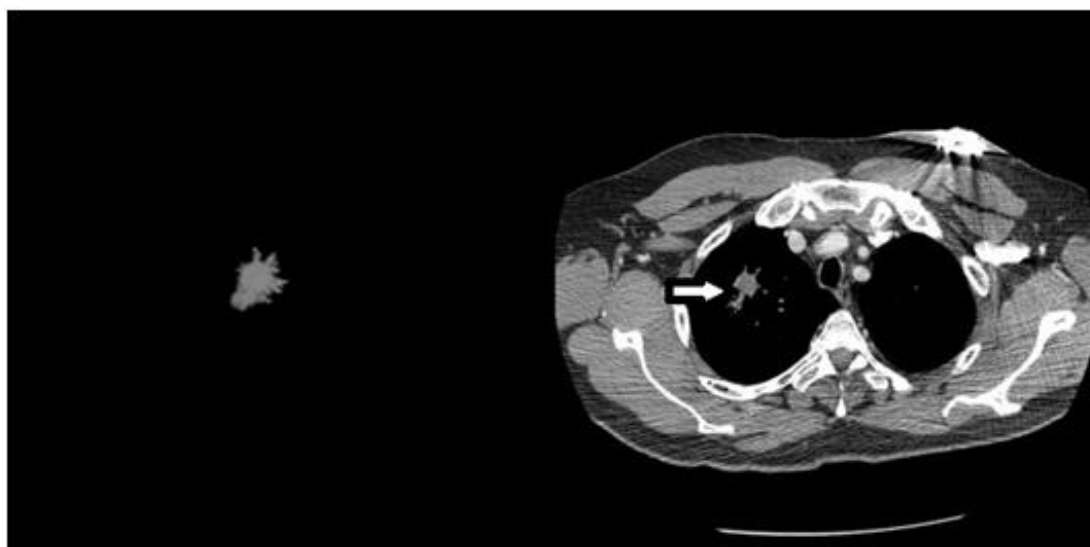
Figura 2 – Composição sequencial da posição frontal para posterior ao longo do raio.

(a) O ponto de vista localizado na frente. (b) O ponto de vista localizado oposto a (a)



Fonte: Kwon *et al.* (2015).

Figura 3 – Imagem processada workstation GE Comparação entre o nódulo em padrão MIP, à esquerda, e sua imagem original à direita



Fonte: Elaborado pelo autor.

2.2 A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A inteligência artificial (IA) é um ramo da ciência da computação que tenta compreender e construir entidades inteligentes, muitas vezes instanciadas como programas de computador (YU; BEAM; KOHANE, 2018). O termo IA é um termo genérico para uma máquina (ou processo) que responde aos estímulos do ambiente e então modifica sua operação para maximizar um índice de desempenho, na prática, o processo de aprendizagem é implementado usando a matemática, a estatística, a lógica e a programação. O processo de aprendizagem permite que o modelo seja treinado com dados em um procedimento iterativo com ajuste de parâmetros por tentativa e erro usando regras de reforço. O índice de desempenho pode ser a minimização da diferença entre as previsões do modelo e os dados experimentais. Uma vez treinado, o modelo pode ser aplicado a novos dados para tomar decisões. A tomada de decisão pode envolver detecção, discriminação e classificação. Esta abordagem é conhecida como aprendizagem supervisionada, pois é análoga a um sistema adaptativo com um ciclo de *feedback* e um processo de aprendizagem direcionado a objetivos. Os exemplos incluem o diagnóstico de uma doença a partir de resultados de patologia, ou atribuição de nomes corretos a imagens rotuladas de diferentes tipos de câncer de pele. Um grande desafio no

desenvolvimento futuro da IA é como explorar grandes massas de dados, ou do inglês *big data*, para produzir abstrações de alto nível que podem simular uma resposta subjetiva humana. Em um contexto clínico, existe potencial para o desenvolvimento de um especialista digital que facilite a conversão automática de patologia resultados em um relatório escrito ou uma explicação verbal (BENKE; BENKE, 2018).

2.2.1 Machine Learning

O *machine learning* (do inglês, aprendizado de máquina) é um campo da ciência da computação e uma subárea da IA que usa algoritmos para identificar padrões em dados (YU; BEAM; KOHANE, 2018). O aprendizado de máquina é uma área da IA que se concentra em como os computadores são capazes de aprender/identificar padrões em dados. Surge na intersecção entre a estatística, que busca aprender relações com os dados, e da ciência da computação, com ênfase em algoritmos eficientes. Esta junção é impulsionada pelos desafios computacionais únicos de construir modelos estatísticos a partir de grandes conjuntos de dados. Os tipos de aprendizagem usados por computadores são convenientemente sub classificados em categorias, como aprendizagem supervisionada e aprendizagem não supervisionada.

Com essas categorias amplas em mente, podemos visitar algumas áreas da medicina que se beneficiaram ou podem se beneficiar de abordagens de aprendizado de máquina. Em nosso caso de pesquisa, a definição de malignidade de nódulos pulmonares (DEO, 2015).

Tabela 1 – A performance do algoritmo CheXNet ultrapassou os 14 melhores resultados publicados, na detecção de diversas patologias de pulmão

Pathology	Wang et al. (2017)	Yao et al. (2017)	CheXNet (ours)
Atelectasis	0.716	0.772	0.8209
Cardiomegaly	0.807	0.904	0.9048
Effusion	0.784	0.859	0.8831
Infiltration	0.609	0.695	0.7204
Mass	0.706	0.792	0.8618
Nodule	0.671	0.717	0.7766
Pneumonia	0.633	0.713	0.7632
Pneumothorax	0.806	0.841	0.8932
Consolidation	0.708	0.788	0.7939
Edema	0.835	0.882	0.8932
Emphysema	0.815	0.829	0.9260
Fibrosis	0.769	0.767	0.8044
Pleural Thickening	0.708	0.765	0.8138
Hernia	0.767	0.914	0.9387

Fonte: Rajpurkar *et al.* (2017).

2.2.2 Deep Learning

Dentre as técnicas de aprendizado de máquina embasadas no conceito de redes neurais artificiais, o aprendizado profundo ou *Deep Learning* deve ser destacado, uma vez que vem sendo empregado com sucesso na construção de sistemas de auxílio-diagnóstico computadorizado (CADs) (BIBAULT *et al.*, 2018; MENEGOTTO, 2019). O aprendizado de máquina profundo dá ênfase ao aprendizado através de sucessivas camadas. Cada camada é responsável pelo aprendizado de parte da informação, sendo esta a grande diferença desta abordagem em relação ao aprendizado de máquina tradicional (MENEGOTTO, 2019). De acordo com o trabalho de Rajpurkar *et al.* (2017) o algoritmo desenvolvido na pesquisa, o CheXNet, que utiliza uma rede neural convolucional com 121 camadas, treinada com a base de dados ChestX-ray14 com mais de 100.000 exames de Raios X de tórax em projeção anteroposterior, foi capaz de superar a capacidade de radiologistas treinados na detecção de diversas doenças, como é demonstrado na Tabela 1.

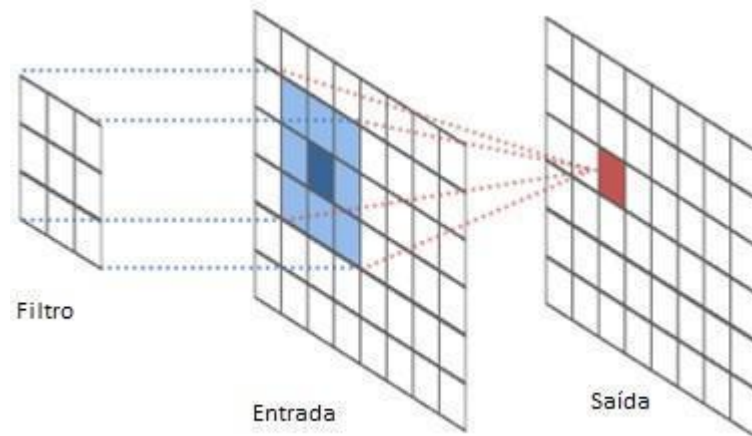
Os fundamentos teóricos de aprendizado profundo estão bem enraizados nos fundamentos de rede neural (RN) clássica, mas diferente do uso mais tradicional de

RNs, este tipo de aprendizado é responsável pelo uso de muitos neurônios ocultos e camadas, normalmente mais de duas, como vantagem na arquitetura combinada com novos paradigmas de treinamento. Ao recorrer a muitos neurônios, as RNs permitem uma ampla cobertura dos dados brutos do *pipeline*, lado a lado, camada por camada de combinação não linear de suas saídas geram uma projeção dimensional inferior do espaço de entrada. Cada projeção dimensional inferior corresponde a um nível perceptivo mais alto. Desde que a rede tenha o peso ideal, isso resulta em uma abstração de alto nível eficaz dos dados brutos ou imagens (RAVI *et al.*, 2017). A escolha do algoritmo de aprendizado de máquina profundo é dependente de fatores como o tipo de problema e natureza dos dados de entrada, sendo as redes neurais convolucionais (RNCs) as mais utilizadas para análise de imagens médicas (LITJENS *et al.*, 2017) e serão vistas com mais detalhes a seguir.

2.2.3 Redes Neurais Convolucionais

As RNCs utilizam a operação de convolução matemática sobre tensores para extração de características em pelo menos uma das camadas da rede, suportando tensores de múltiplas dimensões como entrada: um tensor 1D pode representar uma entrada sequencial, um tensor 2D pode representar uma imagem e um tensor 3D pode representar um vídeo (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2016). Nas camadas intermediárias de uma RNC ocorrem a extração de padrões dos tensores. Nestas camadas, o tensor é convolvido com um *kernel* (ou filtro). Um *kernel* é uma matriz, com altura e largura menores que a imagem a ser convolvida. Este *kernel* desliza ao longo da altura e largura da entrada da imagem (caso este seja o tipo de tensor), e o produto escalar entre o *kernel* e a imagem é calculado, então, para cada posição espacial. O comprimento pelo qual o *kernel* desliza é conhecido como comprimento da passada ou *stride*, na Figura 4 temos um exemplo desta configuração, *kernel*, *input* e *output*.

Figura 4 – INTELLABS

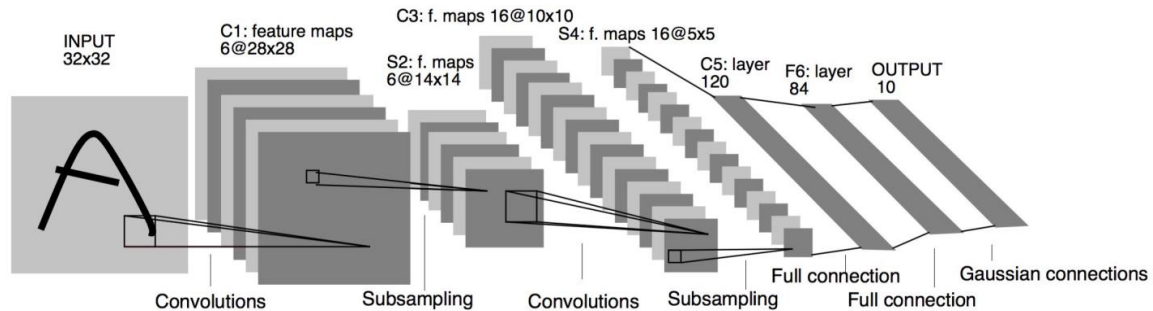


Fonte: Intellabs (2016).

Os padrões extraídos nas camadas convolucionais são utilizados como entrada para a camada densa, uma rede neural artificial (RNA) geralmente profunda e totalmente conectada cuja saída representa o resultado da rede para determinada entrada. A Figura 6 ilustra a arquitetura da rede RNC conhecida como LeNet-5. Esta RNC foi uma das primeiras reconhecidas com relação ao seu sucesso no uso para reconhecimento de dígitos e caracteres em documentos, e sua arquitetura está representada na Figura 5. Ela é formada por dois conjuntos de convolução, ativação e *pooling* (representados na primeira até a quinta camada), uma camada completamente conectada, uma camada de ativação, outra camada completamente conectada, com o número de neurônios igual ao número de classes de saída, e uma função de ativação *softmax* para a classificação dos dados. As camadas de convolução recebem um *input*, realizam a operação de convolução com um *kernel* determinado, tendo como resultado um mapa de características, que representa as características extraídas por meio das camadas convolutivas (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2016). A função de ativação é responsável por inserir a não linearidade no modelo. O *pooling* ou *subsampling* reduz a dimensionalidade do mapa de características, ou seja, é uma técnica que reduz o seu tamanho mantendo as informações mais relevantes. A camada completamente conectada combina as características extraídas pelas outras camadas para a criação do modelo. Já a última camada apresenta uma função de ativação *softmax* que apresenta a probabilidade de o *input* ser de cada uma das classes, sendo que a classe com

maior probabilidade será definida como a resposta, como mostrado na figura 5 (LECUN *et al.*, 1998).

Figura 5 – Arquitetura Lenet-5.

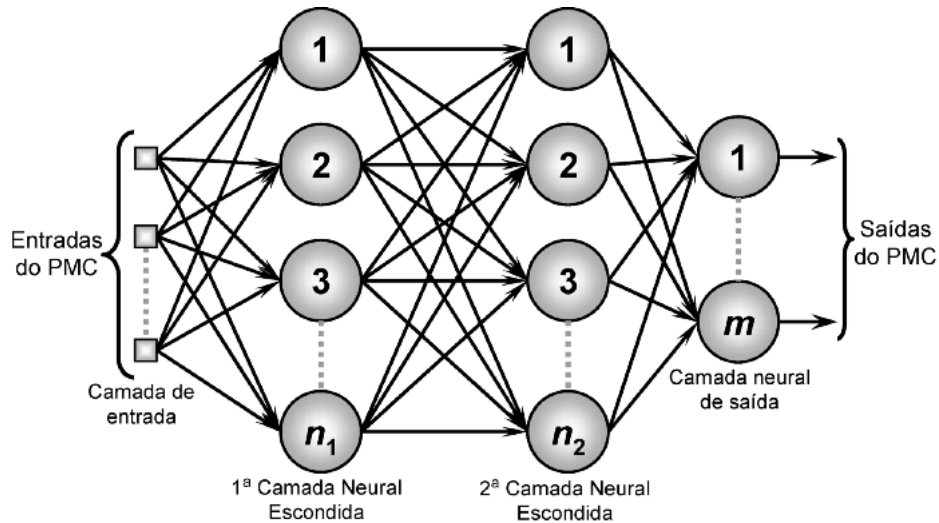


Fonte: Lecun *et al.* (1998).

Existem duas importantes diferenças entre redes neurais regulares do tipo *perceptron* multicamadas (PMCs), veja a Figura 6, e as RNCs. Nas RNCs os pesos na rede são compartilhados de tal forma que a rede executa operações de convolução em imagens, assim, o modelo não precisa aprender diferentes detectores para o mesmo objeto ocorrendo em diferentes posições em uma imagem, tornando a rede equivariante em relação a translações da entrada. Isso também reduz drasticamente a quantidade de parâmetros (ou seja, o número de pesos não depende mais do tamanho da imagem de entrada).

A segunda grande diferença entre RNCs e PMCs, é a típica incorporação do *pool* de camadas, onde os valores de pixel das vizinhanças são agregados usando uma função invariante de permutação, normalmente a operação máxima ou média. Isso pode induzir uma certa quantidade de invariância de translação e aumentar o campo de recepção das camadas convolucionais subsequentes. No final do fluxo de convolução da rede, camadas totalmente conectadas (ou seja, camadas regulares do tipo PMCs) são geralmente adicionadas, onde os pesos não são mais compartilhados e que retornam como saída a probabilidade de uma determinada imagem analisada pertencer a cada uma das classes previamente estabelecidas (LITJENS *et al.*, 2017).

Figura 6 – Diagrama do Perceptron Multicamadas (PMCs).



Fonte: Moreira (2018).

A popularidade das RNCs para reconhecimento de imagens vem crescendo desde 2012, quando a RNC de aprendizado profundo conhecida como AlexNET conseguiu uma taxa de erro de 16% no desafio de classificação de imagens conhecido como *Image Net Large Scale Visual Recognition Challenge* (ILSVRC) (KRIZHEVSKY; SUTSKEVER; HINTON, 2012). A construção e o treinamento de RNCs de aprendizado profundo vem se tornando viável devido ao poder de processamento fornecido por unidades centrais de processamento (CPUs) e unidades de processamento gráfico (GPU) de alto desempenho e a imensa quantidade de dados produzida e armazenada pela sociedade digital (MENEGOTTO, 2019). Outros modelos de RNCs veem se destacando: o MobileNet, GoogleNet, Xception, Inception, ResNet, VGG, e suas variantes. Dentre estas, a rede ResNet foi selecionada para a utilização nesta pesquisa, e será detalhada a seguir.

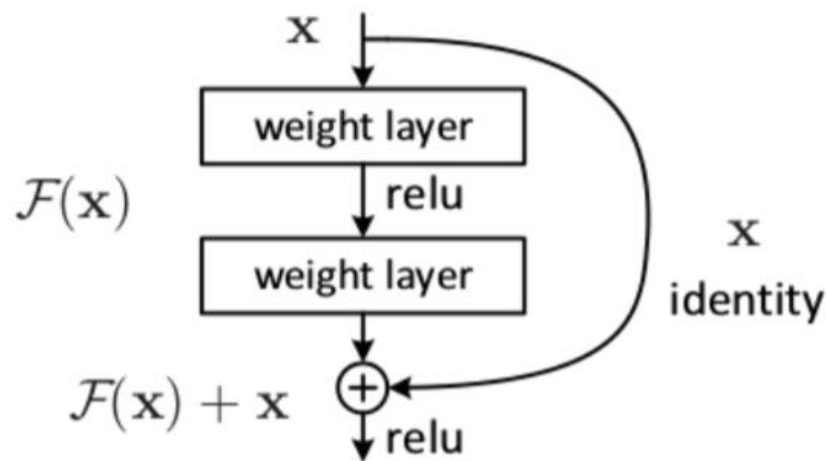
2.2.3.1 A ResNet

Diferentemente de outras arquiteturas (conhecidas como redes planas) que “empilham” várias camadas convolucionais, as ResNets são formadas por conexões “residuais” de atalho que efetivamente facilitam a implementação de uma arquitetura neural mais profunda, sem aumento de complexidade computacional, e com melhor desempenho. Teoricamente, quanto mais profundas as redes, melhores devem ser

os resultados. Porém, como foi demonstrado por He *et al.* (2015), redes "planas" a partir de uma determinada profundidade, com aumento do número de camadas, tendem a produzir piores resultados. Para contornar este problema, os blocos residuais de aprendizado foram propostos. Estes blocos (ver Figura 7) basicamente adicionam uma espécie de "atalho" de um ponto i a um ponto $i + 2$, evitando o efeito de degradação de desempenho da rede com o aumento do número de camadas.

A ResNet-152, uma RNC formada por 152 camadas densas, 8 vezes mais profunda que as redes VGGs, e com complexidade computacional ainda menor, foi uma arquitetura proposta por pesquisadores da Microsoft que venceram o ILSVRC de 2015 com top-5 erro de 3.57% nos dados de teste (HE *et al.*, 2015). É possível carregar uma versão pré-treinada da rede treinada com mais de um milhão de imagens do banco de dados do ILSVRC. A rede pré-treinada pode classificar imagens em mais de 1000 categorias de objetos diferentes, tais como animais e objetos.

Figura 7 – O bloco residual da ResNet.



Fonte: He *et al.* (2015).

A arquitetura ResNet-152 recebe imagens no padrão RGB com dimensões 224x224. Além da ResNet-152, há ResNets com várias profundidades, como por exemplo: ResNet-34, ResNet-50 e ResNet-101. Nesta pesquisa, utilizou-se para a classificação das imagens redes do tipo ResNet-50, que veem demonstrando desempenho superior em aplicações de classificação de tumores, e cuja arquitetura é consideravelmente mais profunda que a VGG-16, por exemplo, porém, não tão

profunda quanto a ResNet-152 (que demanda mais recursos computacionais) (CHANG *et al.*, 2018; KORFIATIS *et al.*, 2017).

2.3 TRABALHOS RELACIONADOS

Atualmente os trabalhos que utilizam redes neurais convolucionais para a detecção de doenças em imagens de Raios X e TC propuseram um algoritmo de detecção dos nódulos em exames de TC, baseado no uso de RNC 3D, um sistema de detecção apoiado por computador (HAMIDIAN *et al.*, 2017). A evolução para estas abordagens de detecção de lesões em imagens é a predição ou o diagnóstico de determinada doença que se está avaliando como vemos no trabalho de Silva *et al.* (2016), onde são utilizadas três arquiteturas diferentes de RNCs, em imagens axiais de TC, as características de morfologia e textura não foram utilizadas para treinar as redes, os diagnósticos de uma equipe de especialistas, que também segmentou os nódulos, foram utilizados para gerar o *dataset* com 4.329 nódulos benignos e 3.967 malignos, a terceira arquitetura testada apresentou 82,3% de acurácia, 79,4% de sensibilidade e 83,8% de especificidade.

Em 2002, Gruden *et al.* propôs os benefícios do uso de imagens reformatadas em MIP, oriundas de TC *multislice*, na visualização de pequenos NPs, em uma abordagem sem uso de algoritmos ou redes neurais, ou seja, um estudo puramente clínico, os autores descobriram que o uso do MIP, aumentou as chances de detecção de nódulos em um fator de 2.18 se comparado com o uso de imagens Axiais. Também em uma abordagem sem uso de redes neurais, Kilburn-Toppin *et al.* (2013) avaliaram a utilização de imagens de axiais e MIP de TC *multislice* de pacientes pediátricos na detecção de nódulos pulmonares, no estudo três radiologistas individualmente avaliaram imagens de 46 crianças com câncer pulmonar, usando imagens em MIP e depois em axial, anotando o total de nódulos encontrados, além do tamanho, localização e tempo de detecção, haviam no total 249 nódulos, com o uso do MIP foram encontrados 228 nódulos contra 174 em modo axial, o tempo de detecção também foi menor (71,6 +- 43,7s contra 92,9 +- 48,7s), chegando à conclusão que usando MIP para detecção de nódulos em exames pediátricos de tórax aumenta a sensibilidade e reduz o tempo de leitura.

Já existem trabalhos aplicando RNCs em *datasets* de imagens no padrão MIP. A pesquisa de Nakao *et al.* (2018) trabalhou em um sistema CAD baseado em

RNs para detecção de aneurismas cerebrais em imagens de ressonância magnética utilizando MIP como padrão, as entradas da rede eram imagens em MIP das regiões de interesse, tendo obtido um resultado de detecção de 94,2% dos aneurismas nos 450 casos avaliados com uma sensibilidade de 70%.

No trabalho de Zheng *et al.* (2020) é tratada a detecção de nódulos pulmonares em exames de TC, usando RNCs e imagens no formato MIP, associando assim como no presente trabalho a prática clínica, do radiologista, com o uso de RNCs. A base de dados utilizada também foi a LIDC/IDRI, eles trabalharam em um algoritmo que minimiza os falsos positivos, utilizando aquisições de diferentes espessuras de corte alcançando uma sensibilidade máxima de 95,4%. Foram utilizados 888 exames, a segmentação dos nódulos no exame foi realizada com o método de subtração digital. Para o treinamento da rede foram utilizadas diferentes espessuras de MIP para um mesmo nódulo. Para redução de falsos positivos, eles utilizaram duas redes diferentes uma para detecção de candidatos, uma RNC 2D, e uma RNC 3D essa combinação serviu para redução dos falsos positivos. Neste trabalho optamos pelo processamento manual dos nódulos em MIP, e a posterior aplicação na rede, visto que o objetivo não era detectar os nódulos, mas determinar suas características de malignidade, além disso, utilizamos todo o volume do nódulo em MIP ou seja espessura máxima, pois é dessa forma que após o radiologista ter localizado o nódulo, que o volume do mesmo pode ser determinado, bem como a sua extensão. A pesquisa de Zheng *et al.* (2020), ainda utilizou um *dataset* resultante de uma competição de detecção de nódulos pulmonares a LUNA16. Assim como neste trabalho, Zheng *et al.* (2020) chama a atenção para a vantagem, tanto do radiologista, como das RNCs em se trabalhar com imagens no padrão MIP. O resultado de sensibilidade de 95,4% alcançado por ele foi o resultado da combinação dos resultados individuais de cada espessura utilizada: 1mm axial 82,8%; 5mm MIP 87,9%; 10mm MIP 90,0%; 15mm MIP 88,7%.

Os resultados individuais já demonstram a vantagem das imagens MIP sobre a imagem axial de 1mm.

PARTE II- DESENVOLVIMENTO

3 ARTIGO CIENTÍFICO

O artigo foi escrito para submissão no periódico Computer Methods and Programs in Biomedicine, que possui fator de impacto 2.674 segundo o Journal Citation Reports 2018.

Um modelo baseado em redes neurais convolucionais para
predição de malignidade de nódulos pulmonares a partir de
imagens pré-processadas em MIP

Ricardo Castilho Wunderlich, Thatiane Alves Pianoschi Alva, Carla Diniz
Lopes Becker

Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

RESUMO

A Inteligência Artificial, mais precisamente o *Deep Learning* e as redes neurais convolucionais, estão sendo utilizadas para a detecção de nódulos pulmonares e outras doenças em exames de Raios X e principalmente Tomografia computadorizada. O presente trabalho teve como objetivo propor uma metodologia para predição de malignidade em nódulos pulmonares pré-processados em imagens em MIP, utilizando redes neurais convolucionais, em exames de tomografia computadorizada. As imagens oriundas do *dataset* LIDC-IDRI foram pré-processadas em padrão MIP (máxima intensidade de projeção), manualmente em estação de trabalho, GE ADW 4.1 utilizando a ferramenta de reformatação multiplanar. Tanto as imagens dos nódulos, no plano axial, como as imagens reformatadas em MIP foram utilizadas para treinamento e testes na rede neural convolucional ResNet-50, o treinamento foi supervisionado, foi utilizado o método de validação cruzada. O uso de imagens no padrão MIP, fornece informações suficientes para o treinamento de redes neurais, mas perde desempenho em relação as axiais, detectando características de borda. O valor de AUC médio para os 5 folds foi de 0,79 no MIP e de 0,74 no uso do MIP+axial e de 0,95 no axial.

Palavras-chave: Nódulos pulmonares. Redes neurais convolucionais. MIP.

1 INTRODUÇÃO

Avanços nas áreas da informática e na tecnologia da informação (TI) alteraram a prática da imagiologia médica e terapias guiadas por imagem substancialmente nas próximas décadas. Cada elemento do processo de geração de imagens será afetado por aumentos substanciais na capacidade de computação com a perfeita integração da tecnologia digital em nossa sociedade em geral. A TI está provocando efeitos na prática da radiologia moderna [1]. Inicialmente, o processamento das imagens radiológicas era executado manualmente, em estações de trabalho dedicadas e com *softwares* proprietários. Aos poucos foram surgindo ferramentas de visualização e manipulação de imagens médicas. Atualmente, o avanço das técnicas de inteligência artificial *deep learning* e das redes neurais

convolucionais, está propiciando a evolução de sistemas de detecção automática de doenças e lesões como, por exemplo, os nódulos pulmonares (NPs) [2].

O câncer de pulmão apresenta a maior causa de morte entre os pacientes em todo o mundo, além de possuir uma das menores taxas de sobrevivência após o diagnóstico [3]. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de pulmão é o tumor maligno mais comum e é caracterizado por um aumento anual na sua incidência de 2% estando fortemente associado ao uso de tabaco [4]. Anualmente, o número de mortes por câncer de pulmão excede o número total de mortes por tumores colorretal, de mama e próstata [4].

O exame padrão de tórax é a tomografia helicoidal multislice, pela capacidade de realização de cortes de cerca de 0,5mm, o contraste entre estruturas de densidades próximas e alta resolução das imagens. Entretanto, gera-se consideravelmente um número maior de imagens, e o tempo de análise dos radiologistas. Em geral, 300 cortes ou mais são revisados pelo radiologista [5]. Uma possível solução para este problema seria a realização de reconstruções das imagens em uma projeção de intensidade máxima (MIP) que reduz o número de imagens para análise [6]. Além disso, alguns NPs podem apresentar formas assimétricas, e que não serão representadas corretamente por um único corte medial, no plano axial, o que é o padrão na maioria dos trabalhos encontrados nesta área, exemplo [7,8,9]. Dentro deste contexto, o pós processamento de imagens tem auxiliado os radiologistas na análise das imagens.

Com o aumento da utilização da TC de tórax, a identificação dos NPSs vem aumentando, e com o câncer de pulmão no horizonte global de programas de triagem, é crucial que os médicos estejam familiarizados com a avaliação e manejo de imagens de TC com NPSs, através da avaliação dos fatores de risco do paciente combinados às características deste tipo de nódulo, incluindo tamanho, taxa de crescimento, características das margens, calcificação, densidade e localização [10]. A avaliação convencional de nódulos depende de discriminadores visualmente identificáveis, como tamanho, localização e bordas [11]. Há várias possibilidades de pós-processamentos avançados, ajudando no processo de identificação e análise deste tipo de nódulo [12], desde reconstruções 3D, até a utilização de programas de detecção/diagnóstico auxiliada por computador (CAD) específicos, mas que necessitam de melhoria em seu grau de assertividade. Na área de processamento

de imagens digitais existem técnicas que podem ser utilizadas para a definição do nódulo na imagem de Raios X. Diversos trabalhos científicos abordam a detecção dos nódulos, utilizando os mais diversos métodos computacionais ^[13], inclusive com o uso de técnicas de *deep learning* que são capazes de realizar de forma automática o processo de detecção ^[14], porém, ainda é incipiente o progresso com relação a predição de malignidade do NPs, baseado nas informações fornecidas pelos exames de imagem. Em uma consulta no portal IEEE ^[15] buscando artigos cujo assunto seja a detecção de nódulos de pulmão entre 2015 e 2020, temos 459 artigos, enquanto artigos relacionados à classificação de nódulos possuía 210 no mesmo período, sendo que destes nenhum utilizou imagens em MIP como entradas da rede

Assim, esta pesquisa tem o objetivo de desenvolver um modelo de predição de malignidade de NPs em imagens de TC pré-processadas em formato MIP, utilizando redes já treinadas no reconhecimento de imagens, visando contribuir para o aprimoramento do grau de assertividade desse tipo de nódulo (maligno ou benigno). As imagens utilizadas no estudo foram retiradas do banco de dados *The LungImageDatabase Consortium* ^[16], que tem por conteúdo imagens axiais de nódulos pulmonares.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho propõe a utilização de imagens de tomografias de NPS em reformatação MIP, para a predição de malignidade de tais lesões. Para tal aplicação, foi utilizado um banco de dados público, e uma rede neural convolucional já treinada, seguindo o conceito de *transferlearning*.

2.1 DEFINIÇÃO DO BANCO DE IMAGENS A SER UTILIZADO

O banco utilizado foi o *Lung Image Database Consortium Image Collection* (LIDC-IDRI), este banco possui milhares de exames de TC de pulmão com lesões, e contém 158 pacientes com os respectivos resultados histopatológicos, com as classificações de malignidade. Na planilha chamada *dataset.csv*, com o total de

85.801 pacientes com exames de tórax, junto com seus dados demográficos e diversas informações que fazem parte de um *screening* de câncer, algumas destas informações constam do cabeçalho DICOM, que está presente em todas as imagens. Porém para o presente trabalho, necessitamos do diagnóstico final a respeito dos nódulos avaliados, e apenas 158 pacientes destes 85.801, possuem diagnóstico registrado na planilha *tcia-diagnosis-data.xls*. Existe uma planilha chamada *list3.2.xls* com as informações de localização de cada nódulo, diâmetro, volume de 2636 nódulos.

Os 158 exames de tórax foram avaliados em estação de trabalho *GE Advantage Windows* versão 4.2, para que pudessem ser selecionados. Com a utilização das planilhas, *tcia-diagnosis-data.xls* e nódulos *list3.2.xls*, que fornece as dimensões e localizações dos nódulos, contidas no *dataset*, as 158 aquisições de tórax foram sendo pré-processadas, após a fase de pré-processamento e seleção, restaram 44 nódulos, isto ocorreu devido ao fato de termos discrepâncias entre a posição do nódulo no tórax do paciente e a informada na tabela, o que impossibilitou nestes casos de determinarmos qual nódulo a tabela de malignidade classificou. Também ocorreram problemas de processamento, onde não foi possível separar o nódulo das circunvizinhanças e tecidos adjacentes. Estes 44 nódulos estavam classificados no *dataset*, podendo ser indefinido, benigno, maligno primário e metástase.

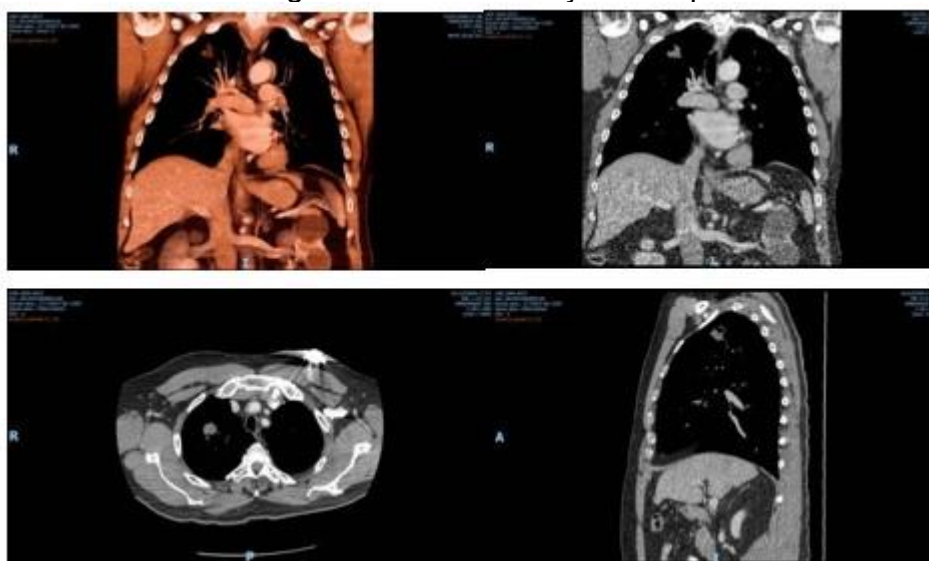
2.2 REFORMATAÇÃO DAS IMAGENS PARA O PADRÃO MIP

Para o processamento dos nódulos presentes nos 44 exames, novamente foi utilizado a estação *GE Advantage Windows* versão 4.2, mais especificamente a sua ferramenta *Reformat* que possibilita a visualização dos cortes das TCs de tórax em modo axial conforme a aquisição, ainda é possível aumentar e diminuir a espessura de corte para visualização, bem como visualizar o exame em três planos ou projeções, axial, coronal e sagital, e realizamos reconstruções das imagens em planos oblíquos em tempo real processo conhecido como reformatação multiplanar.

Após posicionar a imagem axial em um corte que contenha o maior diâmetro do nódulo, usando a ferramenta de segmentação do *Reformat*, marcamos o nódulo e a ferramenta de expansão ou crescimento, busca na região do entorno,

densidades iguais, até definir o nódulo por completo em todos os cortes axiais nos quais ele aparece. Este processo pode ser feito automaticamente ou manualmente. No modo manual a seleção é mais precisa e segura, e foi a utilizada neste estudo, na Figura 8 temos a visualização da ferramenta de reformatação de imagens, com seus 4 planos, da esquerda para a direita, e de cima para baixo, oblíquo, coronal, axial e sagital.

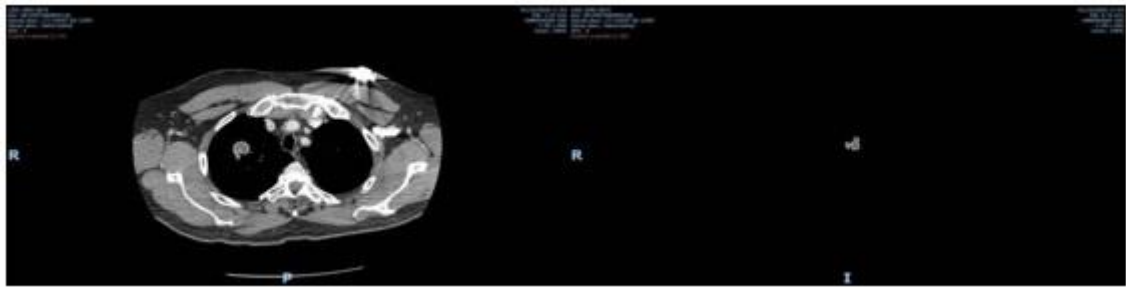
Figura 8 – Reformatação multiplanar



Fonte: arquivo de imagens do autor

Na Figura 9 apresentamos a delimitação do nódulo nos planos axial, com os limites da lesão definidos podemos recortar toda a região de interesse, corrigindo quando necessário alguma falha na definição das bordas. Em alguns casos nos quais o nódulo se fundia com outros órgãos do tórax as correções foram mais necessárias, sendo os recortes realizados manualmente imagem por imagem, para garantir que somente o nódulo fosse selecionado. Na Figura 10 temos o nódulo já com suas bordas totalmente definidas a direita e no padrão MIP, e a esquerda podemos visualizar o nódulo em 3 dimensões, o que ajuda o radiologista durante o processo de definição de extensão e vizinhanças da lesão, bem como seu volume.

Figura 9 – Delimitação do nódulo em e nódulo segmentado



Fonte: elaborado pelo autor

Figura 10 – Nódulo reformatado em MIP e em 3D



Fonte: elaborado pelo autor

Após a reformatação dos 44 nódulos selecionados, foram adicionadas as informações de benignidade ou malignidade para posterior treinamentos e testes nas redes definidas para este trabalho.

2.2.1 REDES NEURAIAS CONVOLUCIONAIS

As Redes Neurais Convolucionais (RNCs) são redes neurais que utilizam da convolução para a extração de características dos dados de entrada. Para o reconhecimento de imagens, a RNC recebe uma imagem de entrada, a processa e retorna uma classe. Uma das primeiras aparições de aplicações bem-sucedidas das RNCs na literatura foi a LeNet-5 ^[17] criada para o reconhecimento de dígitos em documentos utilizando o conjunto de dados MNIST ^[17] que apresenta 70.000 imagens de dígitos escritos à mão rotulados, as RNCs são muito usadas no trabalho com imagens. Dependendo da forma de como uma rede neural é estruturada, uma mudança relativamente direta pode tornar mesmo as imagens gigantes mais gerenciáveis.

A aplicabilidade geral das Redes Neurais é uma das vantagens, mas essa vantagem se transforma em responsabilidade quando se trata de imagens. As RNCs fazem uma compensação consciente: se uma rede foi projetada para manipular especificamente as imagens, alguma generalização deve ser sacrificada para uma solução muito mais viável.

Se você considerar qualquer imagem, a proximidade entre pixels tem uma forte relação com a semelhança e as RNCs se aproveitam especificamente desse fato. Isso implica que, em uma determinada imagem, dois pixels que estão mais próximos uns dos outros são mais propensos a estar relacionados do que os dois pixels que estão separados um do outro. No entanto, em uma rede neural usual, cada pixel está ligado a cada neurônio. Neste caso, a carga computacional adicionada torna a rede menos precisa.

Ao excluir muitas dessas conexões que são menos significativas, a convolução resolve esse problema. Em termos técnicos, as RNCs tornam o processamento de imagens computacionalmente gerenciável através da filtragem das conexões por proximidade. Em uma determinada camada, em vez de ligar cada entrada a cada neurônio, as RNCs restringem as conexões intencionalmente para que qualquer neurônio aceite as entradas apenas a partir de uma pequena subseção da camada anterior (como por exemplo 5x5 px ou 3x3 px). Portanto, cada neurônio é responsável por processar apenas uma certa porção de uma imagem. Assim como os neurônios corticais individuais funcionam no cérebro humano, cada neurônio responde apenas a uma pequena porção do seu campo visual completo ^[18], no presente trabalho utilizamos uma rede do tipo Resnet.

2.3 DESENVOLVIMENTO DO MODELO DE REDE NEURAL CONVOLUCIONAL

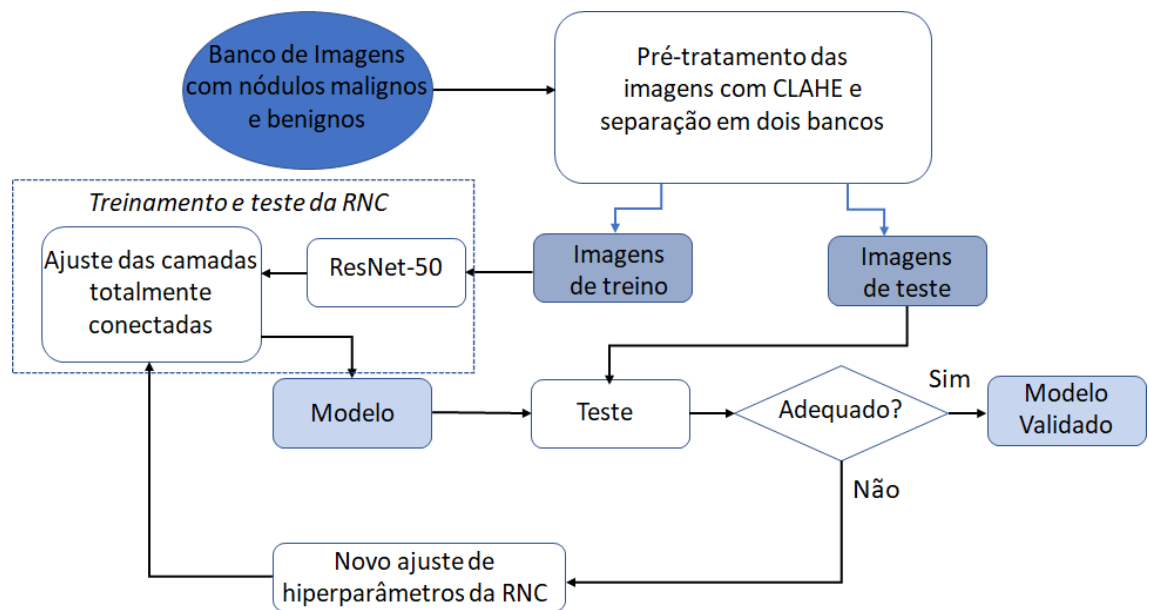
As RNCs e o pré-processamento das imagens foram implementados em Python 3.7.3, utilizando as bibliotecas Keras (que é uma API de alto nível do TensorFlow) para criar e treinar modelos de aprendizado profundo, além do Numpy e OpenCv (para a etapa do pré-processamento das imagens). Todos os códigos foram implementados com um computador com a seguinte configuração:

- a) Processador Intel Core i7-855U 1.80GHz

- b) MemóriaRam 16 GB
- c) SSD 128 GB
- d) Placa de VideoGeforce MX150 4GB

Todas as etapas para obtenção dos modelos para a classificação das imagens de NPs estão descritas no fluxograma da Figura 11 a seguir e serão detalhadas.

Figura 11 – Etapas para obtenção das topologias de RNCs.



Fonte: Adaptado de Cecchetto e Botelho (2020) [19].

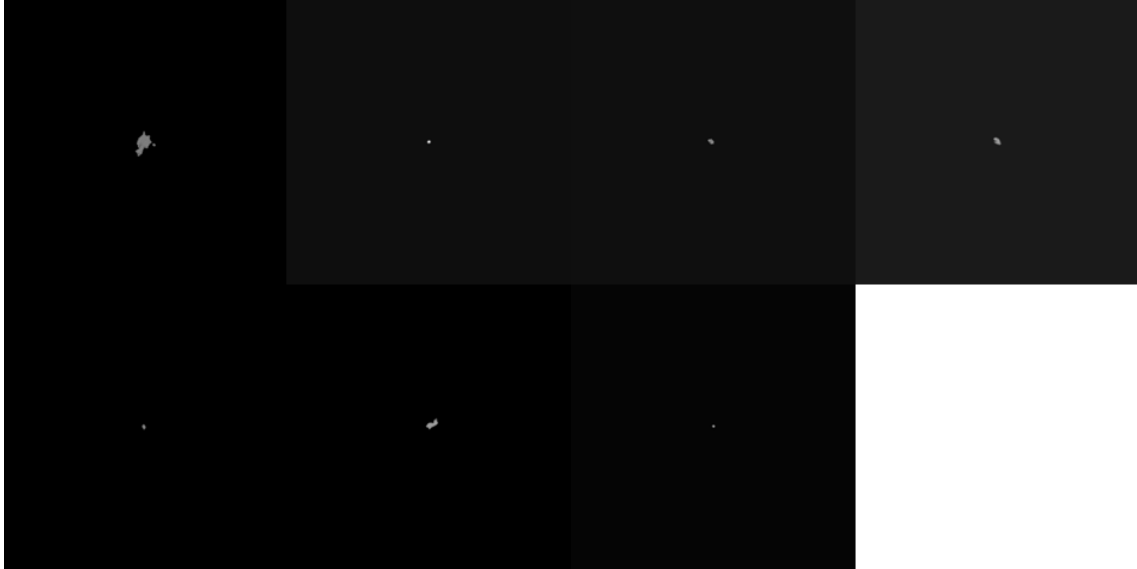
2.3.1 Pré-tratamento e Separação das Imagens

O conjunto de dados dos 44 nódulos, que conforme já mencionado possuem as seguintes variáveis de classificação: indefinido; benigno; maligno e metástase. Após testes preliminares se optou por mantermos apenas duas variáveis, que estão mais coerentes com o objetivo do trabalho, portanto para as 44 imagens foram escolhidos os nódulos com classificação de benigno e maligno primário. Desta forma, o número de imagens foi reduzido para 13, sendo 9 utilizadas no treinamento e 4 nos testes.

As 13 imagens (formato Axial e processadas em MIP) utilizadas na Resnet-50 estão mostradas nas Figuras 12 e 13. Na Figura 12 apresentamos as imagens dos nódulos benignos em axial e na Figura 13 os nódulos axiais classificados como

malgnos. Do mesmo modo na Figura 14 apresentamos os nódulos benignos em MIP e na Figura 15 os nódulos malignos processados em MIP.

Figura 12 – Exemplos de nódulos axiais benignos



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 13 – Exemplos de nódulos axiais malignos



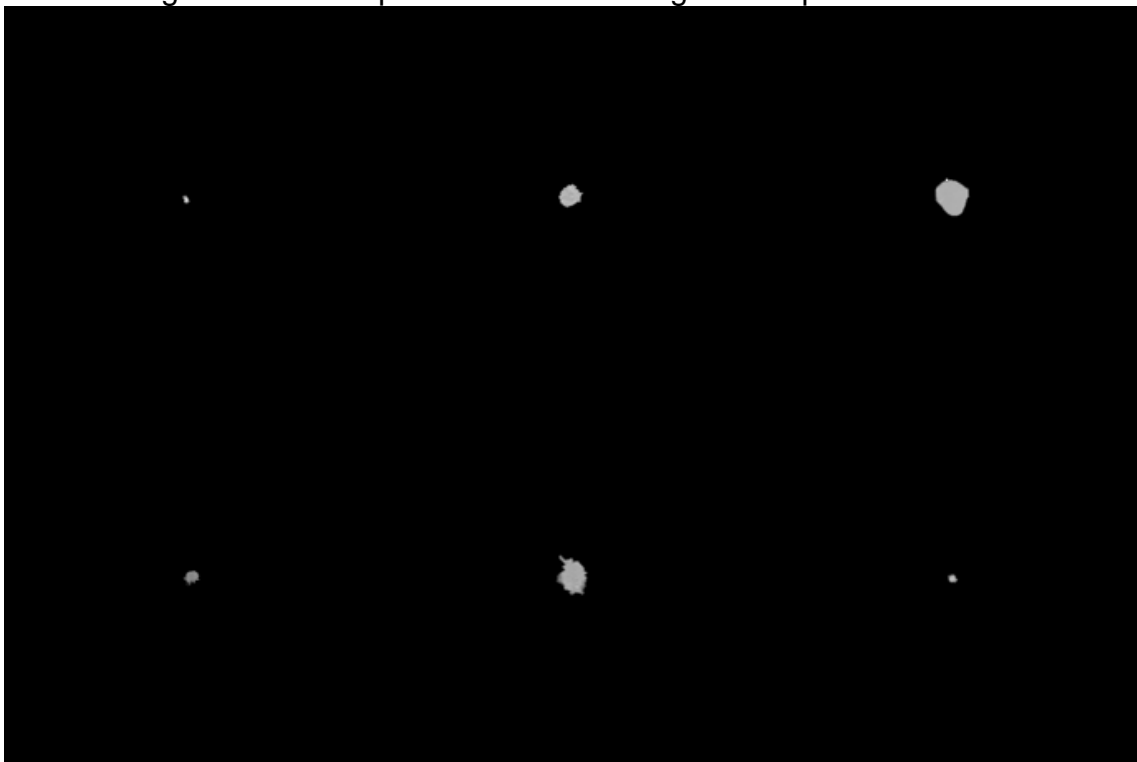
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 14 – Exemplos de nódulos benignos em processados em MIP



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 15– Exemplos de nódulos malignos em processados em MIP



Fonte: Elaborado pelo autor.

Como pode ser observado, estas imagens de tamanho 512 x 512 possuem uma área de *background* muito extensa e sem representação de informação relevante, por esta razão, foram recortadas em imagens de tamanho 224 x 224, que é o padrão de entrada de imagens das redes ResNet-50.

Na base de dados há muitas imagens com baixo contraste. Com o objetivo de melhorar o contraste dos NPs, foi aplicada uma técnica de equalização de histograma, a equalização do histograma adaptativo com contraste limitado (do inglês, *Contrast-Limited Adaptive Histogram Equalization* - CLAHE). A CLAHE é uma técnica de processamento de imagem usada para melhorar a nitidez de uma imagem, utilizada em trabalhos para equalização em imagens médicas com bons resultados [20,21]. Esse método adaptativo calcula vários histogramas, cada um correspondendo a uma seção distinta da imagem, e os utiliza para redistribuir os valores de luminosidade da imagem. Portanto, é adequado para melhorar o contraste local e aprimorar as definições de bordas em cada região de uma imagem.

2.3.2 Construção das Topologias das RNCs

Como já mencionado, para esta pesquisa foi utilizada a Resnet50, que vem demonstrando um bom desempenho em classificação de tumores [22,23], além de ser uma rede pré-treinada, sendo muito útil para a extração de características das imagens, e da disponibilidade da função na biblioteca Keras, que foi amplamente utilizada neste trabalho.

As ResNet-50 foram utilizadas para detecção de padrões nas imagens tomográficas em padrão MIP, e também nas imagens axiais. O objetivo desta metodologia foi o de comparar o desempenho das redes, ao tratar e classificar imagens MIP e imagens em Axial. Para a classificação destas imagens, sucessivas camadas foram conectadas a ResNet50, desta forma, diferentes topologias foram criadas e testadas, com o objetivo de se estabelecer qual a melhor topologia e conjunto de hiperparâmetros para os modelos em questão (MIP e Axial). Assim, a rede neural convolucional mais adequada e utilizada como base neste trabalho possui a arquitetura a seguir:

- a) ResNet-50 (base model)
- b) Global Max Pooling 2D
- c) Batch Normalization
- d) Dropout 0.4
- e) Camada MLP com 100 neurônios (função de ativação ReLu)

f) Dropout 0.4

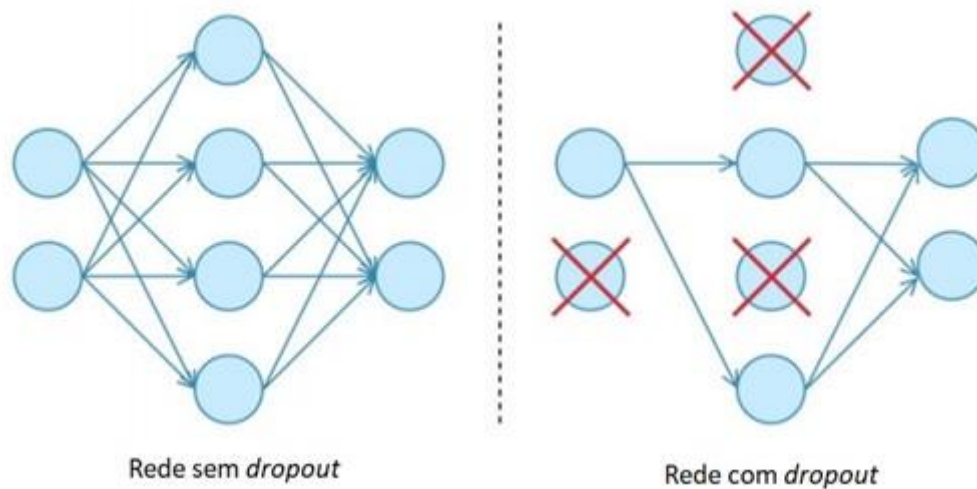
g) Camada densa com 1 neurônio (função de ativação Sigmoid)

Em toda a arquitetura das RNCs, empregamos ativações de unidade linear retificada (ReLU) com uma taxa de aprendizado de 0,00001 que decai com base no número de iterações, além de 200 épocas e *batch size* 10. Os pesos de cada uma das camadas são atualizados para treinar o modelo RNC completo, minimizando a função de perda *binary cross entropy*, que é obtida usando o otimizador de Adam.

O treinamento de redes de aprendizado profundo é um processo por vezes complicado, pelo fato de que a distribuição das entradas (média e variância) de cada camada se altera durante o treinamento, conforme os parâmetros das camadas anteriores mudam, podendo tornar a rede extremamente instável. Isso causa retardo no treinamento, exigindo taxas de aprendizado mais baixas e inicialização cuidadosa dos parâmetros. A fim de tornar a rede mais estável, Ioffe e Szegedy (2015) [24] propuseram contornar o problema normalizando as entradas das camadas. O método é extremamente eficaz, pois torna a normalização uma parte da arquitetura do modelo, e realizando a normalização para cada minilotes (ou *minibatches*) de treinamento. A normalização em minilotes permite que sejam utilizadas taxas de aprendizado mais altas, e, em alguns casos, elimina a necessidade do uso de *dropout* [24].

O *dropout* não é uma especificidade das RNCs, porém, é uma técnica amplamente utilizada nas implementações, principalmente as de última geração. Resumidamente, a camada de *dropout* é utilizada para evitar que determinadas partes da rede neural tenham muita responsabilidade e consequentemente, possam ficar muito sensíveis a pequenas alterações na rede. Durante o treinamento, a cada iteração, um grupo de neurônios é temporariamente desligado com uma probabilidade p . Por exemplo, um dropout de 0.4, como o utilizado nesta pesquisa, consiste em desabilitar aleatoriamente 40% dos neurônios. A utilização da técnica de *dropout* tende a reduzir o problema de *overfitting* [24]. A Figura 16 demonstra o resultado da operação descrita anteriormente.

Figura 16 – Representação do processo de dropout.



Fonte: Ioffe; Szegedy (2015) [24].

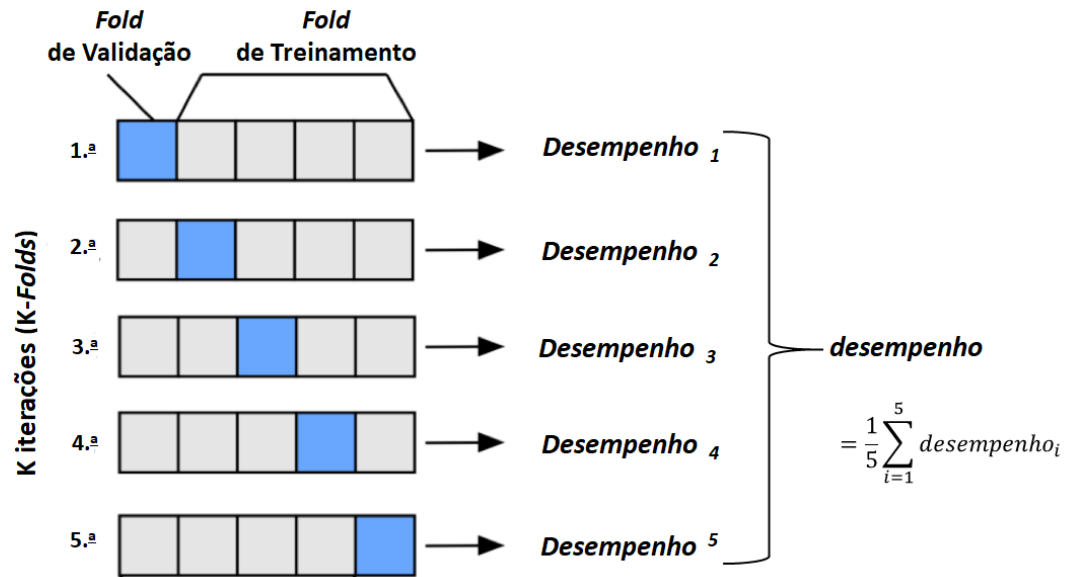
2.3.3 Treinamento e Teste das RNCs

A validação cruzada (VC) conhecida como *K-fold* é uma das mais importantes técnicas de avaliação de um modelo de aprendizado profundo. A ideia principal por trás da VC é que cada observação em nosso conjunto de dados tenha a oportunidade de ser testada. Em cada rodada, dividimos o conjunto de dados em k partes: uma parte é usada para validação e as $k - 1$ restantes são mescladas em um subconjunto de treinamento para avaliação do modelo.

Essa medida de avaliação do modelo é importante para ver como este se comporta com amostras diferentes, assim, minimizamos a possibilidade de um separador escolher um conjunto que favoreça o modelo, sendo que em outras situações ele pode escolher um conjunto que o desfavoreça (seja ruim). Ao final, com uma métrica escolhida *a priori*, como por exemplo a acurácia, retorna-se a média desta métrica.

A Figura 17 seguir ilustra o processo de VC de 5 etapas, utilizado nesta pesquisa:

Figura 17 – Ilustração do processo de 5-Folds de VC



Fonte: Elaborado pelo autor.

Percebe-se como principal benefício deste tipo de abordagem de VC, em comparação com uma divisão simples do *dataset* em um conjunto de treinamento e outro para teste, é a redução de um “viés pessimista” para o modelo, pois usamos mais dados para o treinamento, em contraste com a reserva de uma parte relativamente expressiva da porção do conjunto de dados, que ficaria como conjunto de teste.

Nesta pesquisa a técnica de VC conhecida como *StratifiedKFold*, que é uma versão aprimorada da *K-Fold*, foi utilizada. A estratificação *K-Fold* é para garantir que cada *fold* do conjunto de dados tenha a mesma proporção de observações para cada rótulo especificado.

2.3.4 Métricas para Avaliação de Desempenho das RNCs

Um modelo de classificação binária, como o desta pesquisa, tem por objetivo decidir em qual classe uma observação pertence dentre duas classes possíveis. Em geral as duas classes, denominadas de positiva (P) e negativa (N), indicam a ocorrência ou não de um determinado evento. No caso deste estudo, nódulo maligno ou nódulo benigno. A avaliação de um modelo de classificação é feita a partir da comparação entre as classes previstas pelo modelo, e as classes verdadeiras de

cada exemplo. Todas as métricas de classificação têm por objetivo avaliar o quão distante o modelo está da classificação perfeita, porém há formas distintas de se fazer isso.

Uma forma simples de visualizarmos o desempenho de um modelo de classificação é através de uma matriz de confusão (ver Figura 18). Esta matriz indica quantos exemplos existem em cada classe: falso positivo (FP), falso negativo (FN), verdadeiro positivo (TP) e verdadeiro negativo (TN). O termo positivo aqui vai se referir ao indivíduo diagnosticado com câncer, ou seja, a presença de um tumor maligno. Para negativo, se refere à ausência de malignidade, ou seja, um tumor benigno.

Figura 18 – Exemplo de uma Matriz de Confusão.

		Valor Predito	
		Sim	Não
Real	Sim	Verdadeiro Positivo (TP)	Falso Negativo (FN)
	Não	Falso Positivo (FP)	Verdadeiro Negativo (TN)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Acurácia:

A acurácia nos diz quantos de nossos exemplos foram de fato classificados corretamente, independente da classe. A acurácia é definida pela equação 3.

$$Acuracia = \frac{VP + VN}{VP + FN + FP + FN} \quad (3)$$

Apesar da acurácia ser uma métrica simples, de fácil uso e interpretável, ela muitas vezes não é adequada na prática, pois os erros por falsos negativos (um erro grave estudo de malignidade) não é refletido nesta métrica.

Precisão:

A precisão, ou especificidade, também é uma métrica comum para avaliar modelos de classificação. Esta métrica é definida pela razão entre a quantidade de exemplos classificados corretamente como positivos e o total de exemplos classificados como positivos, conforme a equação 4.

$$\text{Especificidade} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (4)$$

Observando a equação para sensibilidade, podemos ver que a sensibilidade, dá uma ênfase maior para os erros por falso positivo.

Sensibilidade:

Ao contrário da precisão, a sensibilidade ou taxa de verdadeiro positivo, dá maior ênfase para os erros por falso negativo. Esta métrica é definida pela razão entre a quantidade de exemplos classificados corretamente como positivos e a quantidade de exemplos que são de fato positivos, conforme a equação 5.

$$\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (5)$$

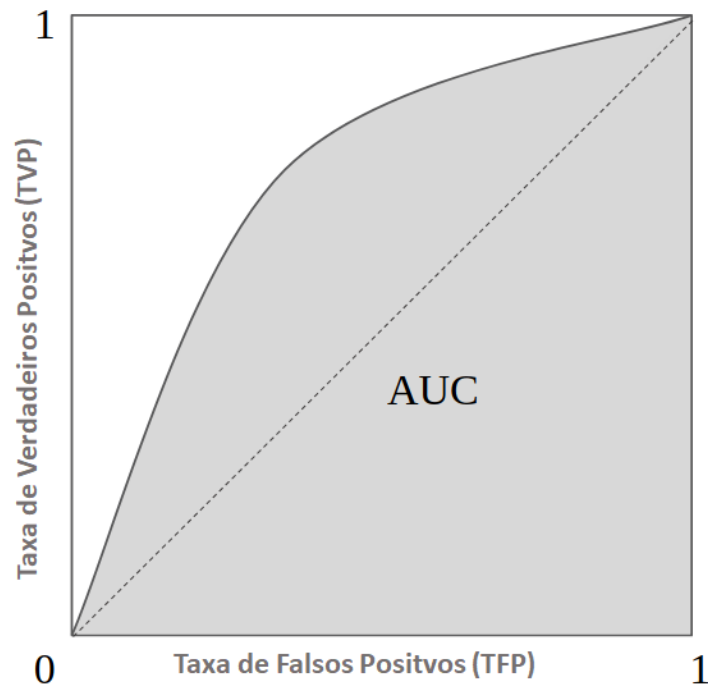
Curva ROC:

Ao definirmos um modelo que atribui uma determinada probabilidade para a classe positiva (em nosso caso uma imagem que contém um tumor maligno), é necessário definir um limiar de classificação. Acima deste limiar, um exemplo é classificado como positivo, caso contrário, é classificado como negativo. O limiar de classificação tem influência no valor das métricas mencionadas anteriormente (acurácia, precisão e sensibilidade), e sua escolha deve levar em consideração o custo de cada erro.

A curva ROC (do inglês, *Receiver Operating Characteristic*) pode ser utilizada para avaliar o desempenho de um classificador para diferentes limiares de classificação. Ela é construída medindo a Taxa de Falso Positivo (TFP) e a Taxa de Verdadeiro Positivo (TVP) para cada limiar de classificação possível, conforme as expressões abaixo.

A curva ROC é um gráfico, como mostrado na Figura 19. Esta curva mostra visualmente o compromisso entre falsos positivos e verdadeiro positivos na escolha do limiar. Quanto mais alto o limiar, maior é a TVP, porém, a TFP também será maior. No caso extremo em que todos os exemplos são colocados na classe positiva, vemos que ambas as taxas chegam a 100%, enquanto no outro extremo, ambas ficam em 0%. Quanto mais próxima a curva estiver do canto superior esquerdo, melhor é a predição do modelo, dado que ele teria 100% de TVP e 0% de TFP. A linha pontilhada indica qual seria a curva de um classificador que prevê classes de forma aleatória (taxa de 50%), e serve como uma linha de base para comparação.

Figura 19 – Exemplo de uma curva ROC.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A área sob a curva ROC (AUC — do inglês, *Area Under the Curve*) pode ser utilizada como métrica de qualidade de um modelo, dado que quanto mais próxima a curva estiver do canto superior esquerdo, maior será a área sob a curva e melhor será o modelo. Uma vantagem importante desta métrica é que ela não é sensível ao desbalanceamento de classes, como ocorre com a acurácia.

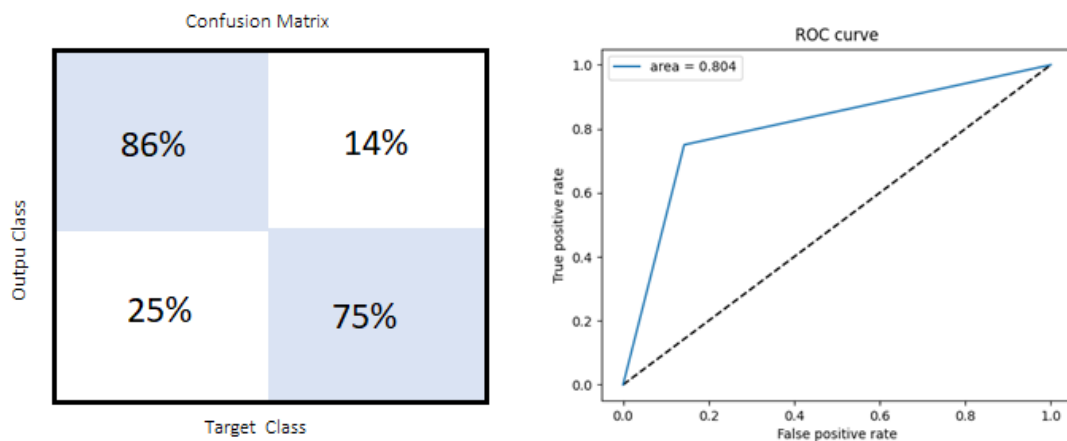
3 RESULTADOS

A seguir são apresentados os resultados de desempenho de três modelos de RNCs que foram levantados com três diferentes abordagens (*datasets*): MIP, Axial e MIP + Axial.

MIP:

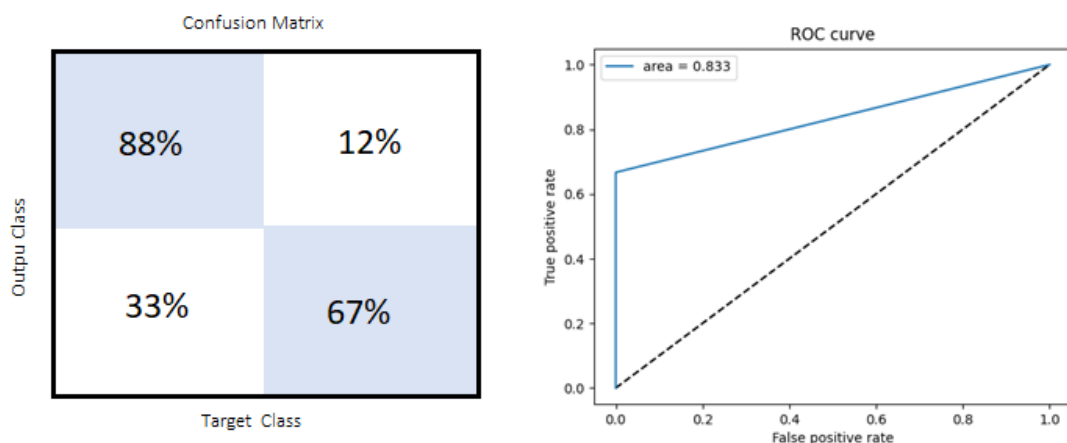
Nas Figuras 20, 21, 22, 23, e 24, estão apresentados os resultados da matriz de confusão e da curva ROC, para cada um dos 5 *folds* do modelo treinado e testado com imagens de nódulos malignos e nódulos benignos em formato MIP.

Figura 20 – Matriz de confusão e curva ROC para o 1-Fold com MIP



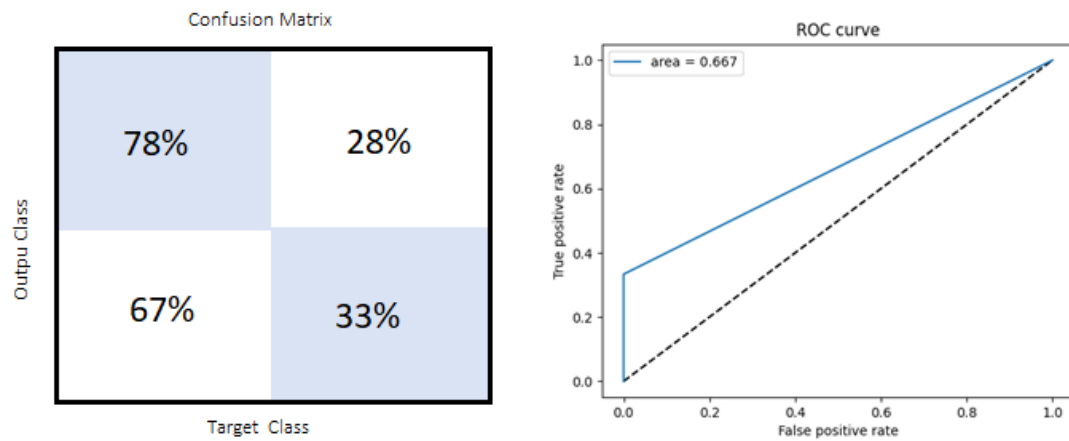
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 21 – Matriz de confusão e curva ROC para o 2-Fold com MIP



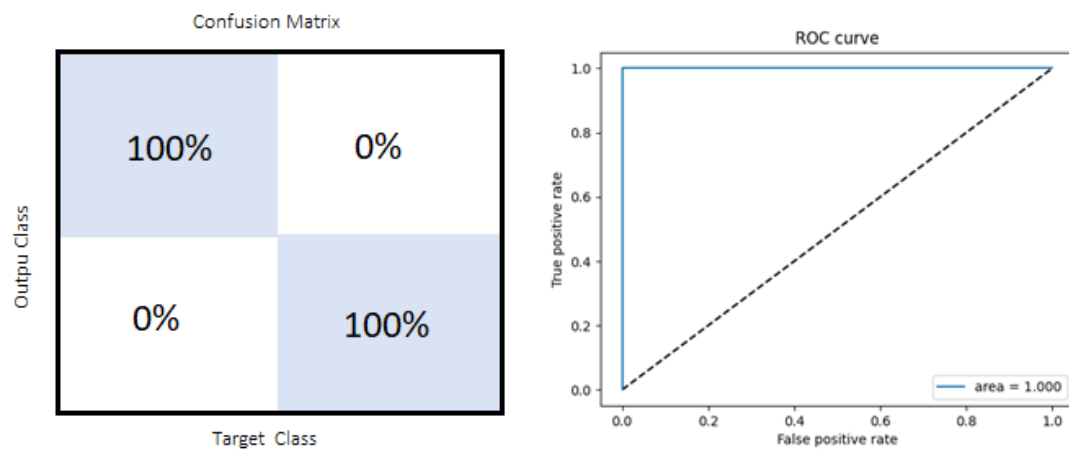
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 22 – Matriz de confusão e curva ROC para o 3-Fold com MIP



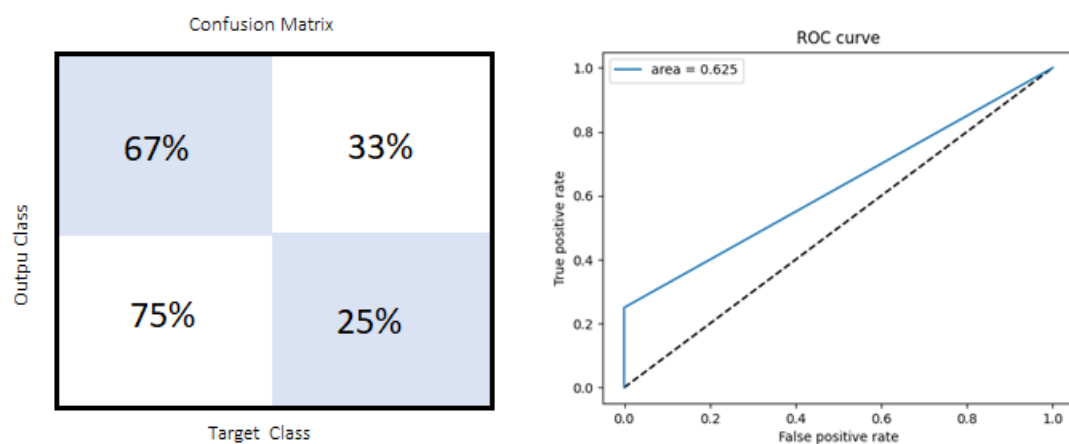
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 23 – Matriz de confusão e curva ROC para o 4-Fold com MIP



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 24 – Matriz de confusão e curva ROC para o 5-Fold com MIP.

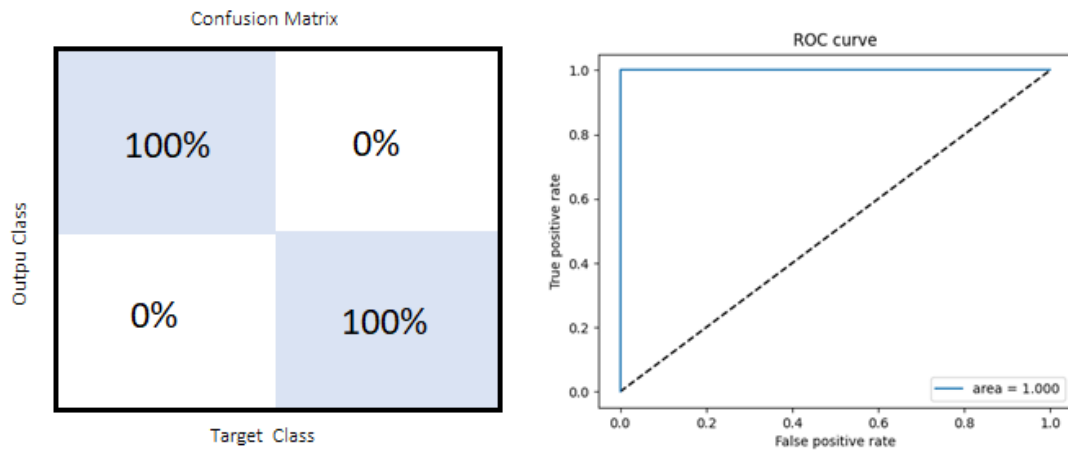


Fonte: Elaborado pelo autor.

Axial:

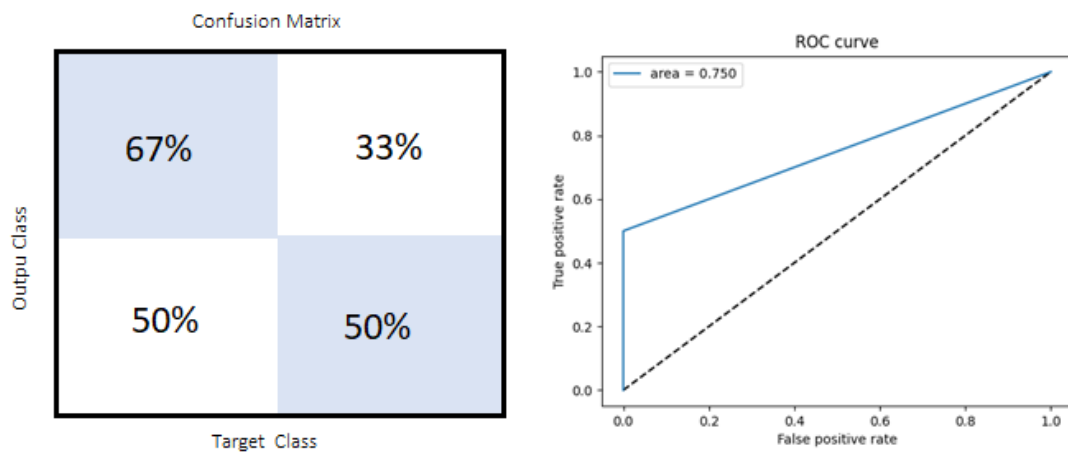
Nas figuras 25, 26, 27, 28, e 29, estão apresentados os resultados da matriz de confusão e da curva ROC, para cada um dos 5 *folds* do modelo treinado e testado com imagens de nódulos malignos e nódulos benignos em formato Axial.

Figura 25 – Matriz de confusão e curva ROC para o 1-Fold com Axial



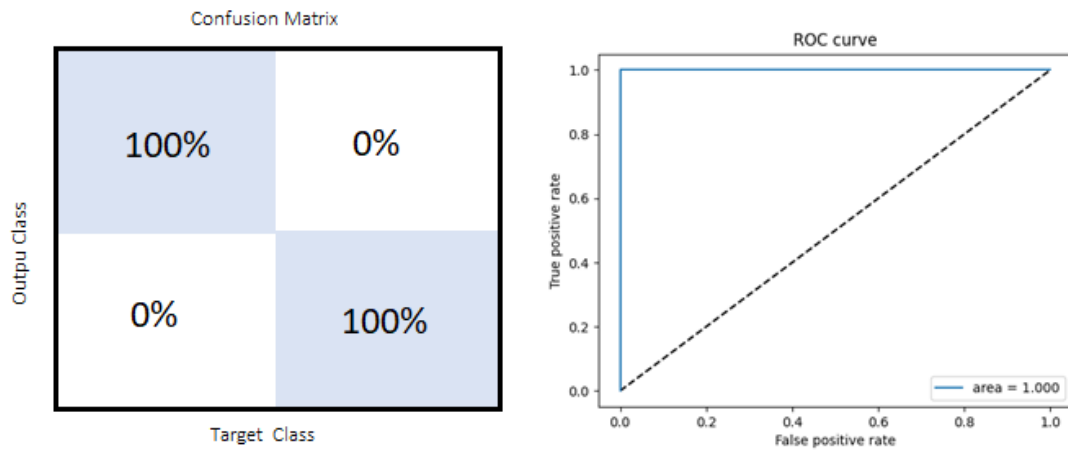
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 26 – Matriz de confusão e curva ROC para o 2-Fold com Axial



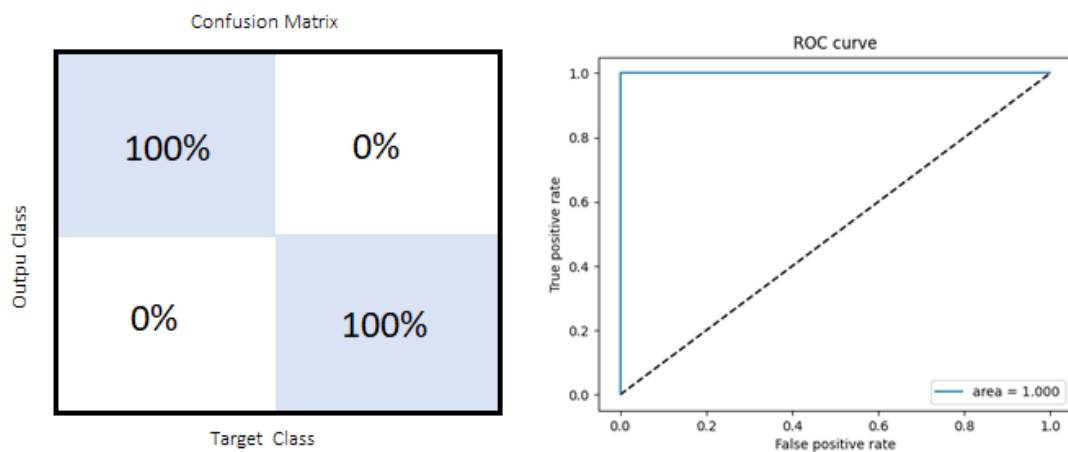
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 27 – Matriz de confusão e curva ROC para o 3-Fold com Axial



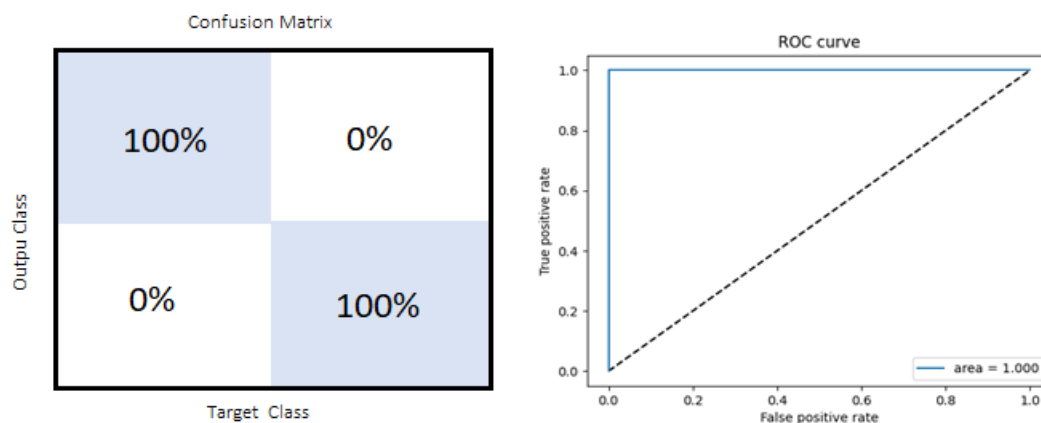
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 28 – Matriz de confusão e curva ROC para o 4-Fold com Axial



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 29 – Matriz de confusão e curva ROC para o 5-Fold com Axial

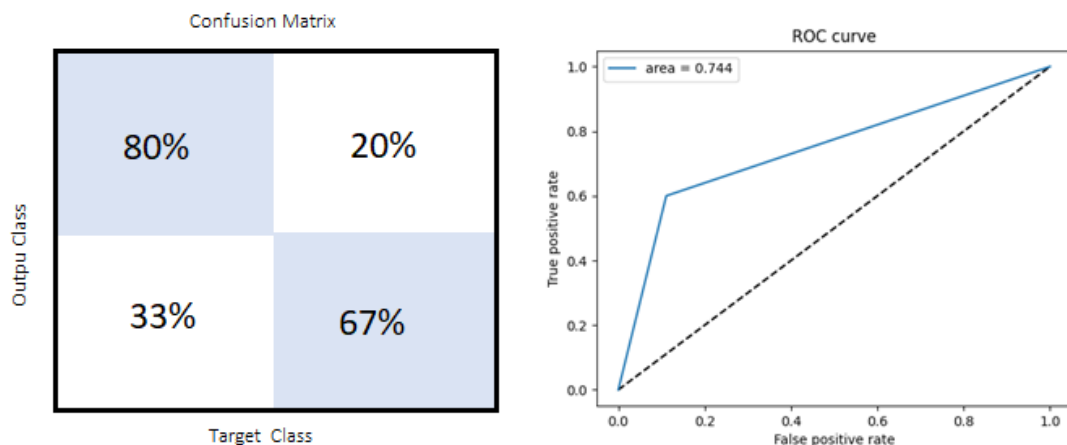


Fonte: Elaborado pelo autor.

MIP e Axial:

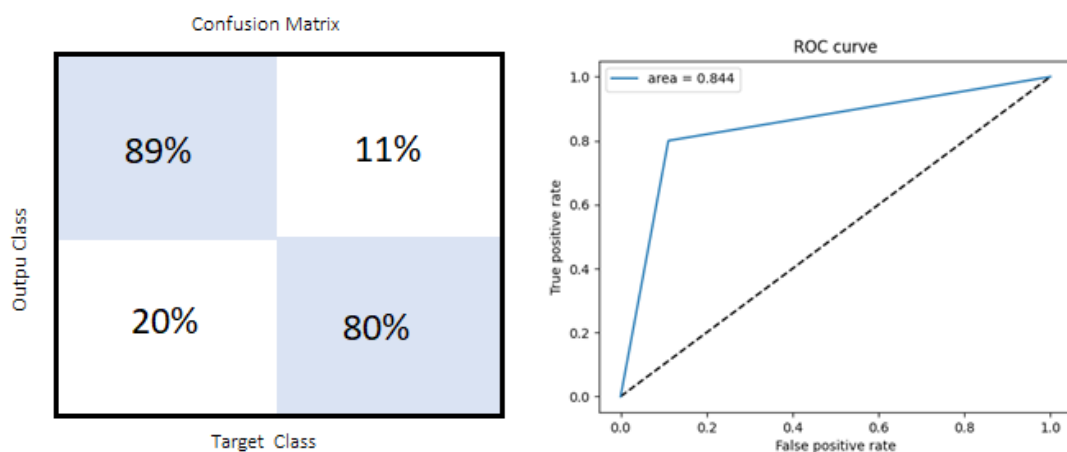
Nas figuras 30, 31, 32, 33, e 34, estão apresentados os resultados da matriz de confusão e da curva ROC, para cada um dos 5 *folds* do modelo treinado e testado com imagens de nódulos malignos e nódulos benignos em formato Mip e Axial.

Figura 30 – Matriz de confusão e curva ROC para o 1-Fold com Axial e MIP



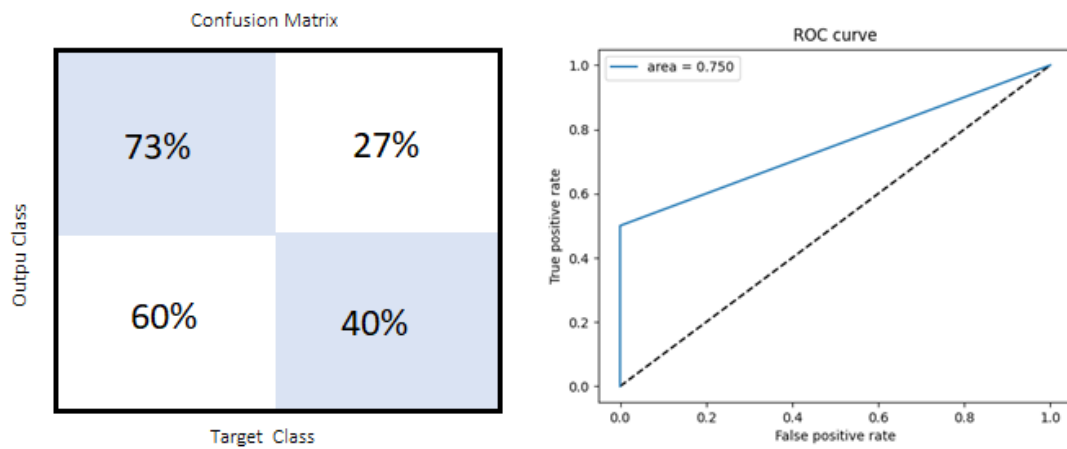
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 31 – Matriz de confusão e curva ROC para o 2-Fold com Axial e MIP



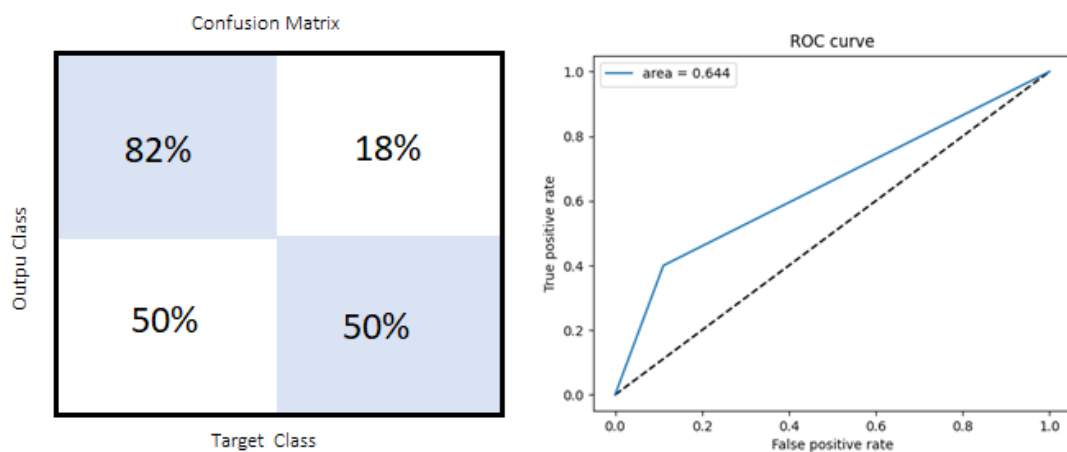
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 32 – Matriz de confusão e curva ROC para o 3-Fold com Axial e MIP



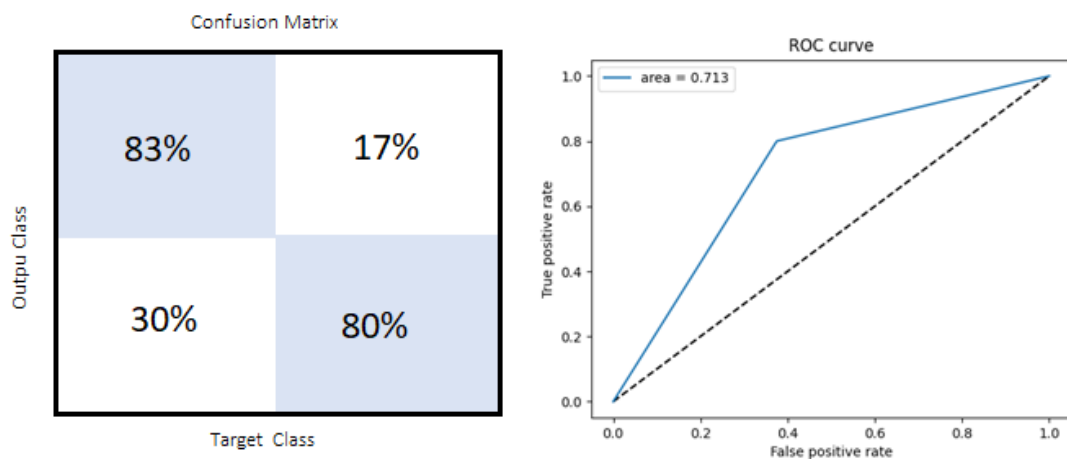
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 33 – Matriz de confusão e curva ROC para o 4-Fold com Axial e MIP



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 34 – Matriz de confusão e curva ROC para o 5-Fold com Axial e MIP.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A tabela 2 apresenta a média das métricas utilizadas para avaliação do desempenho de cada um dos três modelos levantados. Estas médias foram calculadas utilizando os resultados obtidos nos *5-Folds* de cada modelo.

Tabela 2 – Desempenho médio das RNCs após 200 épocas de treinamento.

	MIP	Axial	Axial + MIP
AUC	0,79	0,95	0,74
Acurácia (%)	85	91	78
Sensibilidade (%)	70	91	71
Especificidade (%)	73	92	76

Fonte: Elaborado pelo autor.

Diferentemente de outros trabalhos, como não estávamos trabalhando com a tentativa de detecção de lesões, e sim na classificação do tipo de lesão, dois parâmetros foram utilizados, nódulo maligno e nódulo benigno, o que reduziu o conjunto de imagens de 44 para 13 [25]. Porém, mesmo com um valor reduzido de imagens, ainda podemos observar um bom desempenho nos testes realizados com as imagens processadas em MIP, com um valor de 0,79 de AUC, 85% de acurácia, além de um valor de sensibilidade de 70% (fator este de extrema importância em se tratando de diagnóstico de malignidade, pois a sensibilidade nos informa qual o percentual de imagens com nódulos malignos nosso modelo conseguiu acertar, dentre todos os casos possíveis).

Ao analisarmos os resultados obtidos com as imagens axiais, percebemos que os melhores valores são obtidos para a rede treinada e testada com estas imagens, com todas as métricas analisadas acima de 0.9. Algumas observações relevantes sobre estes dados devem ser discutidas. Um fator importante a ser observado é que estas imagens têm uma resolução melhor que as imagens MIPs, além de bordas mais delineadas e definidas, fatores estes importantes para um bom desempenho da rede neural.

Os resultados obtidos com a junção dos bancos (imagens MIP + imagens axiais), resultaram em uma pequena melhoria, em relação ao MIP, nos resultados das métricas de sensibilidade e de especificidade, mas não podemos afirmar que a junção dessas informações possa ter resultados significativos na melhoria das

métricas, isso só poderá de fato ser verificado a partir de um banco de imagens mais robusto.

4 CONCLUSÃO

No presente trabalho apresentamos uma proposta de metodologia baseada na utilização de imagens tomográficas de tórax processadas em MIP associadas ao uso de RNCs, para a predição da malignidade de NPs. Foram usadas para este propósito redes de aprendizado profundo tipo ResNet-50. As redes foram treinadas, testadas e validadas com imagens MIP, axiais e com a junção MIP+axial. O melhor resultado do estudo foi obtido com as imagens redimensionadas em 224 x 224 e pré-tratadas com CLAHE, utilizando as imagens axiais.

Ao compararmos os resultados desta pesquisa, com trabalhos correlatos encontrados no estado da arte atual [19,22,23], as métricas de avaliação de desempenho dos modelos apresentaram resultados satisfatórios, no que diz respeito à acurácia e a AUC. A especificidade e sensibilidade são fatores, entretanto, que precisam ser melhorados e se justificam pelas limitações da disponibilidade de banco de imagens de nódulos pulmonares com laudos, e pelo pequeno número de imagens disponíveis.

Será necessário, ainda, uma avaliação e melhoria do modelo de rede de aprendizado profundo proposto, principalmente visando uma futura validação, avaliando-se, inclusive, novos modelos pré-treinados. Para isso, também é necessário um número maior de imagens em padrão MIP (inclusive com proposição de formação de bancos de imagens locais). Desta forma, será possível evoluirmos para uma ferramenta de auxílio ao diagnóstico médico de malignidade, associada a uma ferramenta de detecção de nódulos, criando assim, um instrumento que aumente a velocidade e precisão no diagnóstico de câncer de pulmão.

REFERÊNCIAS

[1] BRINK, James A *et al.* Bits and bytes: the future of radiology lies in informatics and information technology. **European radiology**, Germany, v. 27, n. 9, p. 3647-3651, 2017. DOI: 10.1007/s00330-016-4688-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28280932/>. Acesso em: 19 mar. 2021.

- [2] LITJENS, Geert *et al.* A survey on deep learning in medical image analysis. **Medical Image Analysis**, [s. l.], v. 42, p. 60–88, 2017. DOI: 10.1016/j.media.2017.07.005.
- [3] COSTA, Robherson Wector de Sousa *et al.* Classification of malignant and benign lung nodules using taxonomic diversity index and phylogenetic distance. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 56, p. 2125–2136, 2018. DOI: 10.1007/s11517-018-1841-0. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11517-018-1841-0#citeas>. Acesso em: 19 mar. 2021.
- [4] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O que é câncer?**. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 20 mar. 2021.
- [5] REMY-JARDIN, Martine *et al.* CT angiography of pulmonary embolism in patients with underlying respiratory disease: impact of multislice CT on image quality and negative predictive value. **European Radiology**, v. 12, n. 8, p. 1971–1978, 2002. DOI: 10.1007/s00330-002-1485-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12136315/>. Acesso em: 21 mar. 2021.
- [6] REMY-JARDIN, Martine *et al.* Diffuse infiltrative lung disease: clinical value of sliding-thin-slab maximum intensity projection CT scans in the detection of mild micronodular patterns. **Radiology**, v. 200, n. 2, p. 333–339, 1996. DOI: 10.1148/radiology.200.2.8685322. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8685322/>. Acesso em: 21 mar. 2021.
- [7] NASRULLAH, Nasrullah *et al.* Automated Lung Nodule Detection and Classification Using Deep Learning Combined with Multiple Strategies. **Sensors**, v. 19, n. 17, p. 3722–3741, 2019. DOI: 10.3390/s19173722. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8220/19/17/3722/htm>. Acesso em: 19 mar. 2021.
- [8] SILVA, Giovanni da *et al.* Classification of malignancy of lung nodules in CT images using Convolutional Neural Network. *In*: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE COMPUTAÇÃO APLICADA À SAÚDE (SBCAS), 16., 2016, Porto Alegre. **Anais do XVI Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde (SBCAS 2016)**. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação, 2016. p. 21–29. DOI: <https://doi.org/10.5753/sbcas.2016.9894>. Disponível em: <https://sol.sbc.org.br/index.php/sbcas/article/view/9894>. Acesso em: 19 mar. 2021.
- [9] PAUL, Rahul *et al.* Predicting nodule malignancy using a CNN ensemble approach. *In*: INTERNATIONAL JOINT CONFERENCE ON NEURAL NETWORKS. INTERNATIONAL JOINT CONFERENCE ON NEURAL NETWORKS (IJCNN), 2018, Rio de Janeiro. **International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)**. Rio de Janeiro: IEEE, 2018. p. 1–8. DOI: 10.1109/IJCNN.2018.8489345. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30443438/>. Acesso em: 20 mar. 2021.
- [10] CRUICKSHANK, Ashleigh; STIELER, Geoff; AMEER, Faisal. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. **Internal Medicine Journal**, v. 49, n. 3, p. 306–315, 2019. DOI: 10.1111/imj.14219. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30897667/>. Acesso em: 19 mar. 2021.

- [11] WILSON, Ryan; DEVARAJ, Anand. Radiomics of pulmonary nodules and lung cancer. **Translational Lung Cancer Research**, v. 6, n. 1, p. 86-91, 2017. DOI: 10.21037/tlcr.2017.01.04. Disponível em: <https://tlcr.amegroups.com/article/view/12141/10357>. Acesso em: 19 mar. 2021.
- [12] GONZALEZ, Rafael. C; WOODS, Richard. E. **Processamento de imagens digitais**. São Paulo: Edgard Blücher, 2000.
- [13] CHUNRAN, Yang; YUANVUAN, Wang; YI, Guo. Automatic detection and segmentation of lung nodule on CT images. *In: INTERNATIONAL CONGRESS ON IMAGE AND SIGNAL PROCESSING, BIOMEDICAL ENGINEERING AND INFORMATICS (CISP-BMEI)*, 11, 2018, Beijing, China. **Proceedings...** Beijing, China: IEEE, 2018. p. 1–6. DOI: 10.1109 / CISP-BMEI.2018.8633101. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8633101/>. Acesso em: 19 mar. 2021.
- [14] TEKADE, Ruchita; RAJESWARI, K. Lung cancer detection and classification using deep learning. *In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTING COMMUNICATION CONTROL AND AUTOMATION (ICCUBEA)*, 4., 2018, Pune, India, **Proceedings...** [...]. Pune, India: IEEE, 2018. p. 1-5. DOI: 10.1109/ICCUBEA.2018.8697352. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8697352>. Acesso em: 21 mar. 2021.
- [15] INSTITUTE OF ELECTRICAL AND ELECTRONIC ENGINEERS. **Advancing Technology for Humanity**. 2021. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org>. Acesso em: 20 mar. 2021.
- [16] LUNG IMAGE DATABASE CONSORTIUM. **LIDC-IDRI**. Arkansas, 2021. Disponível em: <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/LIDC-IDRI>. Acesso em: 19 mar. 2021.
- [17] LECUN, Y. *et al.* Gradient-based learning applied to document recognition. **Proceedings of the IEEE**, v. 86, n. 11, p. 2278–2324, 1998. DOI: 10.1109/5.726791. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/726791>. Acesso em: 21 mar. 2021.
- [18] POOCH, Eduardo Henrique Pais. **Software para auxílio à detecção de nódulos pulmonares em radiografias de tórax**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Informática Biomédica) – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde, Porto Alegre, 2018.
- [19] CECCHETTO, Bernardo; BOTELHO, Viviane Rodrigues. Classificação de nódulos de tireoide em imagens de ultrassonografia utilizando técnicas de machine learning. *In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA*, 27., 2020, Vitória. **Anais** [...]. Vitória: Sbeb, 2020. p. 488-493. Disponível em: <http://www.sbeb.org.br/site/cbeb/>. Acesso em: 11 jun. 2021.
- [20] MEN, Kuo; DAI, Jianrong; LI, Yexiong. Automatic segmentation of the clinical target volume and organs at risk in the planning CT for rectal cancer using deep

dilated convolutional neural networks. **Medical physics**, v. 44, n. 12, p. 6377-6389, 2017. DOI: 10.1002/mp.12602. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963779/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

[21] POOCH, Eduardo Henrique Pais; ALVA, Thatiane Alves Pianoschi; BECKER, Carla Diniz Lopes. A deep learning approach for pulmonary lesion identification in chest radiographs: intelligent systems. *In: BRAZILIAN CONFERENCE ON INTELLIGENT SYSTEMS (BRACIS)*, 9., 2020, Rio Grande, **Proceedings...** [...]. Rio Grande: Lecture Notes in Computer Science, 2020, p. 197-211. Part I, v. 12319. DOI: 10.1007/978-3-030-61377-8_14. Disponível em: <https://dblp.org/db/conf/bracis/bracis2020.html>. Acesso em: 20 mar. 2021.

[22] CHANG, Ken *et al.* Residual convolutional neural network for the determination of *IDH* status in low- and high-grade gliomas from MR imaging. **Clinical Cancer Research**, v. 24, n. 5, p. 1073–1081, 2018. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2236. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167275/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

[23] KORFIATIS, Panagiotis *et al.* Residual deep convolutional neural network predicts MGMT methylation status. **Journal of Digital Imaging**, v. 30, n. 5, p. 622–628, 2017. DOI: 10.1007/s10278-017-0009-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5603430/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

[24] IOFFE, S; SZEGEDY, C. Batch normalization: Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift. *In: International Conference on Machine Learning*, 32., 2015, **Proceedings...** [...]. Proceedings of Machine Learning Research (PMLR), 2015, p. 448-456. v. 37. Disponível em: <http://proceedings.mlr.press/v37/ioffe15.html>. Acesso em: 20 mar. 2021.

[25] ZHENG, Sunyi *et al.* Automatic pulmonary nodule detection in CT scans using convolutional neural networks based on maximum intensity projection. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 39, n. 3, p. 797–805, 2020. DOI: 10.1109/TMI.2019.2935553.

PARTE III - CONCLUSÃO

4 CONCLUSÃO

O atual trabalho desenvolveu uma metodologia que envolve imagens tomográficas de pulmão, processamento de imagens no formato MIP e utilização destas imagens para predição de malignidade de nódulos pulmonares. As imagens em MIP associadas ao uso de RNC, são uma opção auxílio ao radiologista na área de tratamento de imagens médicas. No nosso caso malignidade de nódulos pulmonares, faltam informações que correlacionam resultados clínicos, de imagens e de laboratório, essenciais para o treinamento das redes. Mesmo assim conseguimos encontrar no LIDC-IDRI 158 imagens com os respectivos detalhes e resultados patológicos dos nódulos, que ao final de nossa triagem somavam 44, dos quais foram usadas efetivamente 13 imagens. Após a utilização da ResNet-50 obtivemos resultados promissores tanto nas imagens em axial, como nas processadas em MIP com 0,79 (AUC) mas com vantagem para o Axial, tendo alcançado um valor de 0,95 de desempenho (AUC). Dessa forma, pode-se no futuro desenvolver uma ferramenta que possa detectar o nódulo, processe este nódulo em MIP, e ainda indique um possível diagnóstico de malignidade, beneficiando médicos e pacientes.

REFERÊNCIAS

ALVARADO, Julia Feliz; ALBERT, Richard. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. **The virtual mentor: VM**, v. 7, n. 7, 2005. DOI: 10.1001/virtualmentor.2005.7.7.cprl1-0507. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23253501/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

ARMATO, Samuel G. *et al.* Lung cancer: performance of automated lung nodule detection applied to cancers missed in a ct screening program. **Radiology**, v. 225, n. 3, p. 685-692, 2002. DOI: 10.1148/radiol.2253011376. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2253011376>. Acesso em: 21 mar. 2021.

BENKE, Kurt; BENKE, Geza. Artificial intelligence and big data in public health. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 12, 2796-2804, 2018. DOI: 10.3390/ijerph15122796. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/12/2796>. Acesso em: 21 mar. 2021.

Bibault, J.E. *et al.* Deep Learning and Radiomics predict complete response after neo-adjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, 2018. DOI:10.1038/s41598-018-30657-6.

BRINK, James A *et al.* Bits and bytes: the future of radiology lies in informatics and information technology. **European radiology**, Germany, v. 27, n. 9, p. 3647-3651, 2017. DOI: 10.1007/s00330-016-4688-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28280932/>. Acesso em: 19 mar. 2021.

CHANG, Ken *et al.* Residual convolutional neural network for the determination of *IDH* status in low- and high-grade gliomas from MR imaging. **Clinical Cancer Research**, v. 24, n. 5, p. 1073–1081, 2018. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2236. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167275/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

CHILES, Caroline. Lung cancer screening with low-dose computed tomography. **Radiologic clinics of North America**, v. 52, n. 1, p. 27-46, 2014. DOI: 10.1016/j.rcl.2013.08.006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3939698/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

CHUNRAN, Yang; YUANVUAN, Wang; YI, Guo. Automatic detection and segmentation of lung nodule on CT images. *In: INTERNATIONAL CONGRESS ON IMAGE AND SIGNAL PROCESSING, BIOMEDICAL ENGINEERING AND INFORMATICS (CISP-BMEI)*, 11, 2018, Beijing, China. **Proceedings...** Beijing, China: IEEE, 2018. p. 1–6. DOI: 10.1109 / CISP-BMEI.2018.8633101. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8633101/>. Acesso em: 19 mar. 2021.

COSTA, Robherson Wector de Sousa *et al.* Classification of malignant and benign lung nodules using taxonomic diversity index and phylogenetic distance. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 56, p. 2125–2136, 2018. DOI: 10.1007/s11517-018-1841-0. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11517-018-1841-0#citeas>. Acesso em: 19 mar. 2021.

CRUICKSHANK, Ashleigh; STIELER, Geoff; AMEER, Faisal. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. **Internal Medicine Journal**, v. 49, n. 3, p. 306–315, 2019. DOI: 10.1111/imj.14219. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30897667/>. Acesso em: 19 mar. 2021.

DAVIS, Sheila D. CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. **Radiology**, v. 180, n. 1, p. 1-12, 1991. DOI: 10.1148/radiology.180.1.2052672. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.180.1.2052672?journalCode=radiology>. Acesso em: 20 mar. 2021.

DEO, Rahul C. Machine learning in medicine. **Circulation**, v. 132, n. 20, p. 1920-1930, 2015. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593>. Acesso em: 21 mar. 2021.

GODOY, Myrna C. B. *et al.* Benefit of computer-aided detection analysis for the detection of subsolid and solid lung nodules on thin- and thick-section CT. **American Journal of Roentgenology**, v. 200, n. 1, p. 74-83, 2013. DOI: 10.2214/AJR.11.7532. Disponível em: <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.11.7532>. Acesso em: 20 mar. 2021.

GONZALEZ, Rafael. C; WOODS, Richard. E. **Processamento de imagens digitais**. São Paulo: Edgard Blücher, 2000.

GOODFELLOW, Ian; BENGIO, Yoshua; COURVILLE, Aaron. **Deep learning**. Cambridge: The MIT Press, 2016.

GOULD, Michael K. *et al.* Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer?. **Chest**, v. 143, n. 5, p. e93S-e120S, 2013. DOI: 10.1378/chest.12-2351. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649456/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

GRUDEN, James F. *et al.* Incremental benefit of maximum intensity-projection images on observer detection of small pulmonary nodules revealed by multidetector CT. **American Journal of Roentgenology**, v. 179, n. 1, p. 149-157, 2002. DOI: 10.2214/ajr.179.1.1790149. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12076925/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

GURNEY, Jud W. Missed lung cancer at CT: imaging findings in nine patients. **Radiology**, v. 199, n. 1, p. 117-122, 1996. DOI: 10.1148/radiology.199.1.8633132. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8633132/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

HAMIDIAN, Sardar *et al.* 3D convolutional neural network for automatic detection of lung nodules in chest CT. *In: SPIE MEDICAL IMAGING*, 2017, Orlando. **Proceedings** [...]. Orlando, 2017. DOI: 10.1117/12.2255795. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28845077/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

HE, Kaiming *et al.* Deep residual learning for image recognition. **Cornell University**, 2015. arXiv:1512.03385. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1512.03385>. Acesso em: 21 mar. 2021.

HEERINK, W. J. *et al.* Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. **European Radiology**, v. 27, n. 1, p. 138–148, 2017. DOI: 10.1007/s00330-016-4357-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108299/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

HOFFMAN, Richard M.; SANCHEZ, Rolando. Lung cancer screening. **Medical clinics of North America**, v. 101, n. 4, p. 769-785, 2017. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.03.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577626/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

INSTITUTE OF ELECTRICAL AND ELECTRONIC ENGINEERS. **Advancing Technology for Humanity**. 2021. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org>. Acesso em: 20 mar. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Câncer de pulmão**. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao>. Acesso em: 20 mar. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O que é câncer?**. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 20 mar. 2021.

INTELLABS. **Bringing parallelism to the web with river trail**. 2016. Disponível em: <http://intellabs.github.io/RiverTrail/tutorial/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

KAKINUMA, Ryutaro *et al.* Detection failures in spiral CT screening for lung cancer: analysis of CT findings. **Radiology**, v. 212, n. 1, p. 61-66, 1999. DOI: 10.1148/radiology.212.1.r99jn1461. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10405721/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

KILBURN-TOPPIN, Fleur *et al.* Detection of pulmonary nodules at pediatric CT: maximum intensity projections and axial source images are complementary. **Pediatric Radiology**, v. 43, n. 7, p. 820-826, 2013. DOI: 10.1007/s00247-012-2597-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23344916/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

KORFIATIS, Panagiotis *et al.* Residual deep convolutional neural network predicts MGMT methylation status. **Journal of Digital Imaging**, v. 30, n. 5, p. 622–628, 2017. DOI: 10.1007/s10278-017-0009-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5603430/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

KRIZHEVSKY, Alex; SUTSKEVER, Ilya; HINTON, Geoffrey E. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. **Advances in neural information processing systems**, v. 25, p. 1097-1105, 2012. Disponível em: <https://kr.nvidia.com/content/tesla/pdf/machine-learning/imagenet-classification-with-deep-convolutional-nn.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2021.

KWON, Ohjae *et al.* Maximum intensity projection using bidirectional compositing with block skipping. **Journal of X-ray science and technology**, v. 23, n. 1, p. 33-44, 2015. DOI: 10.3233/XST-140468. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25567405/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

LECUN, Y. *et al.* Gradient-based learning applied to document recognition. **Proceedings of the IEEE**, v. 86, n. 11, p. 2278–2324, 1998. DOI: 10.1109/5.726791. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/726791>. Acesso em: 21 mar. 2021.

LITJENS, Geert *et al.* A survey on deep learning in medical image analysis. **Medical Image Analysis**, [s. l.], v. 42, p. 60–88, 2017. DOI: 10.1016/j.media.2017.07.005.

LUNG IMAGE DATABASE CONSORTIUM. **LIDC-IDRI**. Arkansas, 2021. Disponível em: <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/LIDC-IDRI>. Acesso em: 19 mar. 2021.

MACMAHON, Heber *et al.* Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. **Radiology**, v. 237, n. 2, p. 395-400, 2005. DOI: 10.1148/radiol.2372041887. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16244247/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

MEDICAL HARBOUR. **Projeção de intensidade máxima (MIP)**. [2021]. Disponível em: <https://docs.medicalharbour.com/br/athena-dicom-viewer/ferramentas/projecao-de-intensidade-maxima-mip/#open>. Acesso em: 21 mar. 2021.

MENEGOTTO, Alan Baronio. **Uma arquitetura de aprendizado profundo multimodal para auxílio no diagnóstico de hepatocarcinoma**. 2019. Dissertação (Mestrado em Tecnologias da Informação e Gestão em Saúde) – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, 2019.

MOREIRA, Sandro. Rede neural perceptron multicamadas. *In*: ENSINA AI. 2018. Disponível em: <https://medium.com/ensina-ai/rede-neural-perceptron-multicamadas-f9de8471f1a9>. Acesso em: 17 nov. 2021.

NAKAO, Takahiro *et al.* Deep neural network-based computer-assisted detection of cerebral aneurysms in MR angiography. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 47, n. 4, p. 948–953, 2018. DOI: 10.1002/jmri.25842 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28836310/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

NASRULLAH, Nasrullah *et al.* Automated Lung Nodule Detection and Classification Using Deep Learning Combined with Multiple Strategies. **Sensors**, v. 19, n. 17, p. 3722-3741, 2019. DOI: 10.3390/s19173722. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8220/19/17/3722/htm>. Acesso em: 19 mar. 2021.

PAUL, Rahul *et al.* Predicting nodule malignancy using a CNN ensemble approach. *In*: INTERNATIONAL JOINT CONFERENCE ON NEURAL NETWORKS. INTERNATIONAL JOINT CONFERENCE ON NEURAL NETWORKS (IJCNN), 2018, Rio de Janeiro. **International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)**. Rio

de Janeiro: IEEE, 2018. p. 1–8. DOI: 10.1109/IJCNN.2018.8489345. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30443438/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

RAJPURKAR, Pranav *et al.* CheXNet: radiologist-level pneumonia detection on chest x-rays with deep learning. **Cornell University**, 2017. arXiv:1711.05225. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1711.05225v3>. Acesso em: 21 mar. 2021.

RAVI, Daniele *et al.* Deep learning for health informatics. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 21, n. 1, p. 4-21, 2017. DOI: 10.1109/JBHI.2016.2636665. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28055930/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

REMY-JARDIN, Martine *et al.* CT angiography of pulmonary embolism in patients with underlying respiratory disease: impact of multislice CT on image quality and negative predictive value. **European Radiology**, v. 12, n. 8, p. 1971-1978, 2002. DOI: 10.1007/s00330-002-1485-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12136315/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

REMY-JARDIN, Martine *et al.* Diffuse infiltrative lung disease: clinical value of sliding-thin-slab maximum intensity projection CT scans in the detection of mild micronodular patterns. **Radiology**, v. 200, n. 2, p. 333-339, 1996. DOI: 10.1148/radiology.200.2.8685322. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8685322/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

RIDGE, Carole A. *et al.* Differentiating between subsolid and solid pulmonary nodules at CT: inter- and intraobserver agreement between experienced thoracic radiologists. **Radiology**, v. 278, n. 3, p. 888–896, 2016. DOI: 10.1148/radiol.2015150714. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2015150714>. Acesso em: 21 mar. 2021.

RUBIN, Geoffrey D. Computed tomography: revolutionizing the practice of medicine for 40 years. **Radiology**, v. 237, n. 25, p. 45-74, 2014. DOI: 10.1148/radiol.14141356. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.14141356>. Acesso em: 21 mar. 2021.

SANTOS, Edvaldo Severo dos; NACIF, Marcelo Souto. **Tomografia**: manual de técnicas em tomografia computadorizada. Uberaba, [202-]. Disponível em: <http://www.radioinmama.com.br/historiadatomografia.html>. Acesso em: 17 nov. 2021.

SELTZER, S. E. *et al.* Influence of CT image size and format on accuracy of lung nodule detection. **Radiology**, v. 206, n. 3, p. 617-622, 1998. DOI: 10.1148/radiology.206.3.9494475. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9494475/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

SIEGELMAN, S. S. *et al.* CT of the solitary pulmonary nodule. **American Journal of Roentgenology**, v. 135, n. 1, 1-13, 1980. DOI: 10.2214/ajr.135.1.1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6771974/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

SILVA, Giovanni da *et al.* Classification of malignancy of lung nodules in CT images using Convolutional Neural Network. *In*: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE

COMPUTAÇÃO APLICADA À SAÚDE (SBCAS), 16., 2016, Porto Alegre. **Anais do XVI Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde (SBCAS 2016)**. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação, 2016. p. 21-29. DOI: <https://doi.org/10.5753/sbcas.2016.9894>. Disponível em: <https://sol.sbc.org.br/index.php/sbcas/article/view/9894>. Acesso em: 19 mar. 2021.

SILVA, Giovanni da *et al.* Classification of malignancy of lung nodules in CT images using Convolutional Neural Network. *In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE COMPUTAÇÃO APLICADA À SAÚDE (SBCAS), 16., 2016, Porto Alegre. Anais do XVI Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde (SBCAS 2016)*. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação, 2016. p. 21-29. DOI: <https://doi.org/10.5753/sbcas.2016.9894>. Disponível em: <https://sol.sbc.org.br/index.php/sbcas/article/view/9894>. Acesso em: 19 mar. 2021.

SWENSEN, Stephen J. *et al.* Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. **Radiology**, v. 226, n. 3, p. 756-761, 2003. DOI: [10.1148/radiol.2263020036](https://doi.org/10.1148/radiol.2263020036). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601181/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

TEKADE, Ruchita; RAJESWARI, K. Lung cancer detection and classification using deep learning. *In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTING COMMUNICATION CONTROL AND AUTOMATION (ICCUBEA), 4., 2018, Pune, India, Proceedings... [..]. Pune, India: IEEE, 2018. p. 1-5. DOI: 10.1109/ICCUBEA.2018.8697352. Disponível em: https://ieeexplore.ieee.org/document/8697352. Acesso em: 21 mar. 2021.*

TRINIDAD LÓPEZ, C. *et al.* Incidental pulmonary nodules: characterization and management. **Radiología**, v. 61, n. 5, p. 357–369, 2019. DOI: [10.1016/j.rxeng.2019.06.002](https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2019.06.002). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173510719300588>. Acesso em: 21 mar. 2021.

WALLIS, J. W. *et al.* Three-dimensional display in nuclear medicine. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 8, n. 4, p. 297-230, 1989. DOI: [10.1109/42.41482](https://doi.org/10.1109/42.41482). Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/41482>. Acesso em: 20 mar. 2021.

WILSON, Ryan; DEVARAJ, Anand. Radiomics of pulmonary nodules and lung cancer. **Translational Lung Cancer Research**, v. 6, n. 1, p. 86-91, 2017. DOI: [10.21037/tlcr.2017.01.04](https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.01.04). Disponível em: <https://tlcr.amegroups.com/article/view/12141/10357>. Acesso em: 19 mar. 2021.

WINER-MURAM, Helen T. The solitary pulmonary nodule. **Radiology**, v. 239, n. 1, p. 34–49, 2006. DOI: [10.1148/radiol.2391050343](https://doi.org/10.1148/radiol.2391050343). Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2391050343>. Acesso em: 20 mar. 2021.

YU, Kun-Hsing; BEAM, Andrew L.; KOHANE, Isaac S. Artificial intelligence in healthcare. **Nature Biomedical Engineering**, v. 2, n. 10, p. 719-731, 2018. DOI: [10.1038/s41551-018-0305-z](https://doi.org/10.1038/s41551-018-0305-z). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31015651/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

ZHENG, Sunyi *et al.* Automatic pulmonary nodule detection in CT scans using convolutional neural networks based on maximum intensity projection. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 39, n. 3, p. 797–805, 2020. DOI: 10.1109/TMI.2019.2935553.