UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE SÃO CARLOS
Departamento de Engenharia Elétrica

Karem Daiane Marcomini

**CARACTERIZAÇÃO DE LESÕES EM IMAGENS DIGITAIS
DE ULTRASSONOGRAFIA E ELASTOGRAFIA DA MAMA
UTILIZANDO TÉCNICAS INTELIGENTES**

São Carlos

2017

KAREM DAIANE MARCOMINI

**CARACTERIZAÇÃO DE LESÕES EM IMAGENS DIGITAIS
DE ULTRASSONOGRAFIA E ELASTOGRAFIA DA MAMA
UTILIZANDO TÉCNICAS INTELIGENTES**

Tese de doutorado apresentada à Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de doutora em Ciências.

Área de concentração: Processamento de Sinais e Instrumentação

Orientador: Prof. Dr. Homero Schiabel

São Carlos

2017

Trata-se da versão corrigida da tese. A versão original se encontra disponível na EESC/USP que aloja o programa de Pós-Graduação de Engenharia Elétrica.

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO,
POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS
DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

M321c Marcomini, Karem Daiane
CARACTERIZAÇÃO DE LESÕES EM IMAGENS DIGITAIS
DE ULTRASSONOGRAFIA E ELASTOGRAFIA DA MAMA
UTILIZANDO TÉCNICAS INTELIGENTES / Karem Daiane
Marcomini; orientador Homero Schiabel. São Carlos,
2017.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Elétrica e Área de Concentração em
Processamento de Sinais e Instrumentação -- Escola de
Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo,
2017.

1. câncer de mama. 2.classificação. 3.
concordância interobservador. 4. descritores de
características. 5. Elastografia. 6. processamento de
imagens. 7. segmentação. 8. ultrassom modo-B. I.
Título.

FOLHA DE JULGAMENTO

Candidata: Bacharel **KAREM DAIANE MARCOMINI**.

Título da tese: "Caracterização de lesões em imagens digitais de ultrassonografia e elastografia da mama utilizando técnicas inteligentes".

Data da defesa: 30/10/2017.

Comissão Julgadora:

Resultado:

Prof. Associado **Homero Schiabel**
(Orientador)
(Escola de Engenharia de São Carlos/EESC)

APROVADA

P/ Prof. Dr. **Théo Zeferino Pavan**
(Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/FFCLRP-USP)

APROVADA

Profa. Dra. **Michele Fúlvia Angelo**
(Universidade Estadual de Feira de Santana/UEFS)

APROVADA

Prof. Associado **Antonio Adilton Oliveira Carneiro**
(Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/FFCLRP-USP)

APROVADA

Prof. Dr. **Alexandre Henrique Macchetti**
(Universidade Federal de São Carlos/UFSCar)

APROVADA

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica:
Prof. Associado **Luís Fernando Costa Alberto**

Presidente da Comissão de Pós-Graduação:
Prof. Associado **Luís Fernando Costa Alberto**

Este trabalho teve o apoio financeiro da FAPESP –
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo,
Bolsa Regular para Doutorado Processo nº 2012/24006-5 e
Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior Processo nº 2015/17302-5

Dedico...

Aos meus pais que sempre confiaram e
acreditaram em mim, apoiando-me em meus
sonhos.

Agradecimentos

Eterna gratidão a Deus por tudo o que Ele fez em meu favor e por me conceder a graça de ir além dos meus sonhos.

Meus pais, Romildo e Cida, que me forneceram toda a base de formação pessoal e profissional, por serem exemplos de força e perseverança, além do imenso amor, carinho, apoio, incentivo e direcionamentos dados, pela compreensão diante das mais diversas circunstâncias.

Aos meus irmãos e familiares que sempre estiveram ao meu lado, ajudando-me a superar as dificuldades, vencer os desafios e a conquistar os meus sonhos, por serem fonte de inspiração, de vida e alegria durante todo o percurso percorrido.

Ao Prof^o Homero por acreditar em meu potencial acadêmico, pela receptividade, apoio, incentivo e orientações prestadas.

Ao Dr. Eduardo Fleury pela fundamental colaboração na área clínica, disponibilidade e por todo estímulo proporcionado durante a execução dessa pesquisa.

À Angélica que se tornou muito mais que uma amiga durante esse período de pós-graduação, por toda a colaboração no desenvolvimento do projeto, pela ajuda e conselhos prestados, pelos diversos momentos compartilhados.

Aos amigos do LAPIMO, Bruno Barufaldi, Bruno Matheus, Débora, Paula e Pamela pela convivência agradável e enriquecedora, pelos momentos de distração e conhecimentos compartilhados.

Ao Prof^o Robert Nishikawa responsável por me orientar durante o período de intercâmbio. À Universidade de Pittsburgh e ao departamento de radiologia que forneceram a infraestrutura necessária.

Ao Prof^o Adilton pela sua dedicação, auxílio e valorosas sugestões com o projeto.

À residente Tatiane Mendes pela sua disponibilidade em auxiliar na coleta inicial dos dados e ao Prof^o Dr. Valdair por viabilizar o acesso aos dados do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e ao Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC) pela colaboração e auxílio no fornecimento dos exames mamários.

Ao Juhun por me fornecer o algoritmo de seleção de características e de aprendizado de máquina.

Aos amigos da pós-graduação que proporcionaram agradáveis momentos de convivência, além do compartilhamento de ideias, opiniões e informações.

Aos inúmeros amigos do Ministério Universidades Renovadas (MUR) e da Comunidade Católica Shalom por serem fonte da graça de Deus em minha vida, por me animarem nas dificuldades e auxiliarem nos mais diversos momentos, por me ensinarem que a fé e a razão caminham lado a lado, bem como, o real sentido de ser profissional do Reino.

Aos amigos que conheci e pude conviver durante o intercâmbio, por me auxiliar no processo de adaptação e, em especial, ao Newman Center que foi essencial para mim nessa fase.

À tantos outros amigos que me entusiasmaram e estiveram junto a mim.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro prestado através da Bolsa Regular para Doutorado e a Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE) e, também, por acreditar na importância do desenvolvimento dessa pesquisa.

“Um pouco de ciência nos afasta de Deus.

Muito, nos aproxima”

Louis Pasteur

Resumo

MARCOMINI, K. D. (2017). *Caracterização de Lesões em Imagens Digitais de Ultrassonografia e Elastografia da Mama utilizando Técnicas Inteligentes*. Tese (Doutorado) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos.

Muitos procedimentos vêm sendo desenvolvidos para auxiliar no diagnóstico precoce do câncer de mama. Devido a subjetividade na interpretação de imagens, os sistemas de diagnóstico auxiliado por computador (CADx) têm oferecido ao especialista uma segunda opinião mais precisa e confiável. Nesse propósito, essa pesquisa apresenta uma metodologia de investigação da potencialidade diagnóstica de um sistema computacional na classificação de achados suspeitos em imagens de ultrassom modo-B e de elastografia da mama. A base de dados foi constituída por 31 lesões malignas e 52 benignas e um conjunto adicional contendo 206 lesões de ultrassom modo-B (144 benignas e 62 malignas) para a realização dos testes de aprendizado de máquina. O contorno foi determinado automaticamente e através do delineamento manual de três radiologistas sob a imagem de ultrassom modo-B e, em seguida, mapeado na imagem elastográfica. As lesões foram classificadas pelo sistema CADx desenvolvido para ultrassom modo-B e elastografia do tipo *strain*. Os dados foram avaliados por meio da sensibilidade, especificidade e AUC. O sistema CADx desenvolvido proporcionou equivalência diagnóstica para a classificação das lesões a partir das diversas formas de determinação do contorno (manual e automática), permitindo a redução da variabilidade. Além disso, o sistema apontou resultados superiores à análise visual do radiologista que, quando considerado o resultado fornecido pela associação entre as imagens de ultrassom modo-B e elastografia, proporcionou um aumento comparativo de cerca de 7% em sensibilidade e 17,2% em especificidade nos testes com o sistema CADx usando o contorno feito pelo radiologista mais experiente. Além disso, constatou-se uma influência positiva no uso da ferramenta computacional pelos radiologistas, pois, na média, seus índices de sensibilidade e especificidade diagnóstica aumentaram também em relação à situação de análise convencional, passando de 87,1% e 55,8% para 90,3% e 73,1%, respectivamente.

Palavras-chave: câncer de mama, classificação, concordância interobservador, descritores de características, elastografia, processamento de imagens, segmentação, ultrassom modo-B.

Abstract

MARCOMINI, K. D. (2017). *Characterization of Lesions in Ultrasound and Elastography Images using Machine Learning Methods*. Thesis (Doctorate) – São Carlos School of Engineering, University of São Paulo, São Carlos.

Many procedures have been developed to aid in the early detection and diagnosis of breast cancer. In this context, Computer-Aided Diagnosis (CADx) systems were designed to provide to the specialist a reliable second opinion. This study presents the proposal of investigating the diagnostic ability of a computational system in the characterization of suspicious findings in B-mode ultrasound and breast elastography imaging. The database consisted of 31 malignant and 52 benign lesions and an additional data set containing 206 lesions (144 benign and 62 malignant) seen only on the B-mode ultrasound for performing the machine learning tests. Three radiologists drew manually the contour of the lesions in B-mode ultrasound and we used an automatic technique to segment the lesions. Then, the contour was mapped in the elastography image. The lesions were classified using the CADx system developed for B-mode ultrasound and strain elastography. We calculated the sensitivity, specificity and AUC to evaluate the data. The developed CADx system provided a diagnostic concordance in the classification of breast lesions from the different ways of contour determination (manual and automatic), allowing to reduce the diagnostic variability. In addition, the CADx system showed superior results to the visual analysis of the radiologist. When the radiologist associated both examinations (B-mode ultrasound and elastography), his visual analysis provided 87.10%, 55.77% and 0.714 of sensitivity, specificity and AUC, respectively. When we considered the result provided by the association between B-mode ultrasound and elastography images, the CADx system provided a comparative increase of about 7% of sensitivity and 17.2% of specificity, using the contour delimited by the most experienced radiologist. In addition, a positive influence was observed in the use of the computational tool by radiologists, since, on average, their sensitivity and specificity indexes also increased in relation to the conventional analysis, from 87.1% and 55.8% to 90.3% and 73.1%, respectively.

Keywords: breast cancer, classification, interobserver agreement, feature descriptors, elastography, image processing, segmentation, B-mode ultrasound.

Lista de Figuras

Figura 1.1 – Tipos de cânceres mais incidentes para o ano de 2016, exceto pele não melanoma, baseado nos dados estimativos do Instituto Nacional do Câncer.	2
Figura 2.1 – Medição de uma linha básica de ultrassom.	12
Figura 2.2 – Modos de varredura ecográfica. (a) obtenção dos sinais na varredura modo-A (amplitude) e (b) processo de obtenção da imagem no modo-B (brilho).	13
Figura 2.3 – Artefatos presentes em imagens de US. (a) reverberação; (b) sombra acústica; e (c) reforço acústico.	14
Figura 2.4 – Formação do <i>speckle</i>	14
Figura 2.5 – (a) Forma definida redonda e (b) ovóide; (c) forma indefinida	15
Figura 2.6 – Contorno: (a) regular, (b) macrolobulado; Contorno irregular, podendo ser de aspecto (c) microlobulado, (d) espiculado, (e) angular e (f) indistinto.	16
Figura 2.7 – Ecogenicidade: (a) anecóica, (b) hipoecóica, (c) isoecóica e (d) hiperecóica.	16
Figura 2.8 – Ecotransmissão: (a) ausente, (b) reforço acústico, (c) sombra acústica bilateral e (d) sombreamento acústico.	17
Figura 2.9 – Orientação: (a) horizontal e (b) vertical.	17
Figura 2.10 – Estimativa de deslocamento de tecido com massas macias e rígidas.	20
Figura 2.11 – Regiões de interesse foram colocadas no tumor e na região de gordura. O Sistema calcula a razão de deformação, cujo resultado foi de 14,57, sugerindo malignidade.	23
Figura 2.12 – Critério de classificação de elastografia do tipo <i>strain</i> proposto por Fleury et al. (2009b).	23
Figura 2.13 – Elastografia <i>shear-wave</i> com a propagação das ondas transversais.	24
Figura 3.1 – Evolução do <i>level set</i> a propagação do contorno correspondente: (a) visão topológica da evolução do <i>level set</i> $\phi(x, y)$, (b) as mudanças no nível zero do <i>level set</i> $C: \phi(x, y) = 0$	31
Figura 3.2 – Curva $C \equiv x, y: \phi(x, y) = 0$ propagando em direção normal.	31
Figura 3.3 – Área da diferença entre a mama e sua elipse equivalente.	34
Figura 3.4 – Contorno original, contorno interno e externo de uma lesão.	35
Figura 3.5 – Cálculo do vetor da diferença. (a) Margem distinta; (b) margem indistinta.	35

Figura 3.6 – Casco convexo (contorno vermelho) de uma lesão maligna (contorno branco), com os picos do vetor da distância marcados pela estrela.	37
Figura 3.7 – Diferença entre a intensidade media do tumor e a região abaixo dele.	38
Figura 3.8 – Ilustração de um classificador binário. As amostras positivas estão representadas por círculos, enquanto que as negativas, por quadrados.	39
Figura 3.9 – Ilustração de duas separações lineares perfeitas. (a) Separação não possui a margem máxima, não sendo considerada ótima; (b) para a o mesmo conjunto de dados apresenta margem máxima, considerada ótima.....	40
Figura 4.1 – Diagrama em bloco de um sistema geral de Diagnóstico Auxiliado por Computador (CAD) para imagens da mama.....	44
Figura 4.2 – Pacientes com diferentes deformações. (a) Macia; (b) intermediária, com (a) e (b) representando lesões benignas; e (c) rígida, lesão maligna.	46
Figura 4.3 – Imagens clínicas de ultrassonografia modo-B adquiridas pelos equipamentos: (a) Toshiba Nemio 30, (b) Toshiba Aplio 400, (c) Siemens VFX 13-5, (d) Siemens FV 10-5. ...	47
Figura 4.4 – Disposição inicial da função <i>level set</i>	49
Figura 4.5 – Sistema CADx para a classificação de lesões em imagens de elastografia da mama.	52
Figura 4.6 – Espaço de cor RGB e CIELab com seus canais de cores exibidos separadamente.	53
Figura 4.7 – Diagrama do modelo de decisão do usuário na classificação de lesões em imagens de elastografia da mama.....	55
Figura 4.8 – Exemplo de classificação utilizando o sistema proposto.....	56
Figura 4.9 – Sistema de análise de achados suspeitos na mama em imagens de ultrassom modo-B e elastografia.....	59
Figura 5.1 – Exemplos de contornos desenhados manualmente pelos radiologistas e do obtido pela segmentação automática aplicados em imagens de ultrassom modo-B e mapeados na elastografia. (a) Carcinoma ductal invasivo; (b) fibroadenoma.....	62
Figura 5.2 – Curvas ROC da classificação do sistema CADx utilizando diferentes pontos de corte para cada forma de determinação do contorno.	71
Figura 5.3 – Alteração no valor do threshold – variação entre classes (benigna e maligna)...	75
Figura 5.4 – Alteração no valor do threshold – variação entre subclasses (macia e intermediária).	76

Lista de Tabelas

Tabela 2.1 - Critérios de benignidade e malignidade na classificação dos nódulos mamários.	18
Tabela 2.2 – Descrição do Tsukuba <i>score</i> (ITOH et al., 2006).	22
Tabela 4.1 – Disposição da quantidade de imagens por equipamento de ultrassom modo-B..	47
Tabela 4.2 – Classificação das lesões da mama após a adição do resultado da elastografia (macia, intermediária ou rígida) ao léxico BI-RADS (FLEURY, 2015).....	56
Tabela 5.1 – Medidas de avaliação da delimitação manual.	63
Tabela 5.2 – Medidas de avaliação entre a delimitação manual e a segmentação automática.	64
Tabela 5.3 – Desempenho de diferentes combinações de características usando Árvore de Decisão.	65
Tabela 5.4 – Desempenho de diferentes combinações de características usando MLP.	65
Tabela 5.5 – Desempenho de diferentes combinações de características usando <i>Random Forest</i>	66
Tabela 5.6 – Desempenho de diferentes combinações de características usando LDA.	66
Tabela 5.7 – Desempenho de diferentes combinações de características usando SVM.....	66
Tabela 5.8 – Desempenho de diferentes métodos de aprendizado de máquina.	67
Tabela 5.9 – Desempenho de diferentes métodos de aprendizado de máquina obtidos no estudo proposto por Shan et al. (2016).	67
Tabela 5.10 – Classificação de lesões no Conjunto de Dados 1 – exames que contém imagens de ultrassom modo-B e elastografia.	68
Tabela 5.11 – Concordância interobservador na classificação de lesões em imagens de ultrassom modo-B.	70
Tabela 5.12 – Área sob a curva ROC (AUC) da classificação do sistema CADx com diferentes formas de delimitação do contorno e diferentes pontos de corte.	70
Tabela 5.13 – Classificação baseada no <i>threshold</i> automático.	73
Tabela 5.14 – Classificação com a intervenção do especialista no valor automático do <i>threshold</i>	73

Tabela 5.15 – Avaliação da concordância entre classificação automática do sistema (Experimento 1) e com a possibilidade de intervenção do radiologista (Experimento 2).	74
Tabela 5.16 – Concordância interobservador baseada no valor do <i>threshold</i> de Otsu.	77
Tabela 5.17 – Concordância interobservador com a intervenção do usuário no valor do <i>threshold</i>	78
Tabela 5.18 – Resultado da classificação de lesões obtido pela associação do ultrassom modo-B com a elastografia (Experimento 1).	78
Tabela 5.19 – Resultado da classificação de lesões obtido pela associação do ultrassom modo-B com a elastografia (Experimento 2).	80
Tabela 5.20 – Concordância interobservador na classificação baseada na associação diagnóstica do ultrassom modo-B com a elastografia.....	81
Tabela 5.21 – Influência do CADx na classificação por meio da análise visual do especialista.	82
Tabela 5.22 – Concordância interobservador na classificação de lesões em imagens de ultrassom modo-B e elastografia após visualizar o resultado do sistema CADx.....	83
Tabela 5.23 – Classificação de lesões utilizando o sistema CADx em imagens de ultrassom modo-B.....	84
Tabela 5.24 – Classificação de lesões utilizando o sistema CADx em imagens elastografia..	85
Tabela 5.25 – Classificação de lesões utilizando o sistema CADx no diagnóstico combinado.	85
Tabela 5.26 – Resultado do desempenho do radiologista na diferenciação de lesões com tamanho inferior a 10 mm baseado no estudo proposto por Lee et al. (2011).....	86

Lista de Abreviaturas e Siglas

ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
AUC	Área sob a curva
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
CADx	Diagnóstico Auxiliado por Computador – do inglês: <i>Computer-Aided Diagnosis</i>
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
IBCC	Instituto Brasileiro de Controle do Câncer
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JSI	Índice de Similaridade Jaccard – do inglês: <i>Jaccard Similarity Index</i>
LDA	Análise Discriminante Linear – do inglês: <i>Linear Discriminant Analysis</i>
LSF	Função <i>level set</i> – do inglês: <i>level set function</i>
MLP	<i>Perceptron</i> multicamadas – do inglês: <i>Multilayer Perceptron</i>
RNA	Rede neural artificial
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
ROI	Região de interesse – do inglês: <i>Region of Interest</i>
SE	Elastografia <i>strain</i> – do inglês: <i>Strain Elastography</i>
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
SWE	Elastografia <i>shear wave</i> – do inglês: <i>Shear Wave Elastography</i>
UE	Ultrassom elastográfica
US	Ultrassom
VN	Verdadeiro negativo
VP	Verdadeiro Positivo

Sumário

RESUMO	i
ABSTRACT	iii
LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 DETECÇÃO DE ANORMALIDADES NA MAMA.....	4
1.2 MOTIVAÇÃO	5
1.3 OBJETIVOS.....	6
1.4 DISPOSIÇÃO DO TRABALHO	6
2 EXAMES DE IMAGEM DA MAMA.....	9
2.1 ULTRASSONOGRAFIA.....	9
2.1.1 <i>Princípios físicos</i>	10
2.1.2 <i>Equipamento</i>	11
2.1.3 <i>Artefatos</i>	13
2.1.4 <i>Emprego do ultrassom no exame de mama</i>	15
2.2 ELASTOGRAFIA	18
2.2.1 <i>Tipos de Elastografia</i>	19
2.2.1.1 Elastografia do tipo “strain” (SE).....	19
2.2.1.2 Elastografia “shear wave” (SWE).....	24
2.2.1.3 Combinação da elastografia shear wave e strain.....	25
2.2.2 <i>Limitações</i>	26
2.3 ESTADO DA ARTE.....	27
3 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DIGITAL DE IMAGENS: SEGMENTAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE LESÕES MAMÁRIAS	29
3.1 SEGMENTAÇÃO	29
3.1.1 <i>Level Set</i>	30
3.2 EXTRAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS EM IMAGENS DE ULTRASSOM MODO-B	33
3.3 CLASSIFICAÇÃO	39

4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
4.1	BANCO DE IMAGENS.....	44
4.2	DETERMINAÇÃO DO CONTORNO DA LESÃO.....	48
4.3	SELEÇÃO DE CARACTERÍSTICAS.....	50
4.4	CLASSIFICAÇÃO DOS ACHADOS MAMÁRIOS EM IMAGENS DE ULTRASSOM MODO-B.....	50
4.5	CLASSIFICAÇÃO DOS ACHADOS MAMÁRIOS EM IMAGENS ELASTOGRÁFICAS.....	52
4.6	ASSOCIAÇÃO ENTRE ULTRASSOM E ELASTOGRAFIA.....	56
4.7	MEDIDAS DE AVALIAÇÃO.....	57
4.8	SOFTWARE.....	58
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	61
5.1	CONTORNO DA LESÃO.....	61
5.2	AVALIAÇÃO DO CLASSIFICADOR PARA IMAGENS DE ULTRASSOM MODO-B.....	65
5.2.1	Análise Estatística.....	69
5.3	AVALIAÇÃO DO CLASSIFICADOR ELASTOGRÁFICO.....	70
5.3.1	Experimento 1.....	72
5.3.2	Experimento 2.....	73
5.3.3	Análise Estatística.....	77
5.4	ASSOCIAÇÃO ENTRE ULTRASSOM E ELASTOGRAFIA.....	78
5.4.1	Análise Estatística.....	80
5.5	COMPARATIVO ENTRE O DIAGNÓSTICO VISUAL DO ESPECIALISTA E O FORNECIDO PELO SISTEMA PROPOSTO.....	82
5.5.1	Análise Estatística.....	83
5.6	AVALIAÇÃO DO CADx EM LESÕES PEQUENAS.....	84
6	CONCLUSÕES.....	89
6.1	TRABALHOS FUTUROS.....	92
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	93

Capítulo

1

Introdução

Periodicamente o Instituto Nacional do Câncer (INCA)¹ disponibiliza estimativas das manifestações e surgimento de variados tipos de cânceres incidentes sobre a população brasileira, como pode ser visto na Figura 1.1.

O câncer de mama é a neoplasia mais comum na população feminina, compreendendo cerca de 16% de tumores na mulher (PARDAL et al., 2013). Trata-se do crescimento desordenado de células da mama, originando um tumor com capacidade de metástase, apresentando-se como um nódulo palpável, de consistência endurecida, quase sempre indolor e fixo (COSTA, 2009). Tem sido um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo, revelando-se como uma doença de alto impacto devido à elevada e preocupante incidência, altas taxas de mortalidade, enormes custos sociais, desastrosas consequências físicas e psicológicas nas pacientes (FOGAÇA; GARROTE, 2004). É o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o primeiro entre as mulheres e, segundo a estimativa do INCA para 2016, era prevista a ocorrência de 57.960 novos casos no Brasil, com cerca de 12.000 mortes a cada ano.

¹Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acessado em: 25/03/2016.

Figura 1.1 – Tipos de cânceres mais incidentes para o ano de 2016, exceto pele não melanoma, baseado nos dados estimativos do Instituto Nacional do Câncer.

Uma das maiores preocupações está no diagnóstico e tratamento precoce da doença, pois isso permite aumentar as chances de sobrevivência das pacientes, além de garantir a realização de tratamentos menos agressivos – redução da mastectomia (YAP; EDIRISINGHE; BEZ, 2006).

As técnicas de triagem podem diminuir o risco de morte por câncer de mama em 40% ou mais (ZHI et al., 2007). Os métodos disponíveis atualmente incluem o autoexame, exame clínico realizado por profissional habilitado, mamografia, ultrassonografia, ressonância magnética, elastografia, punção aspirativa por agulha fina e biópsia (FOGAÇA; GARROTE, 2004; YAP; EDIRISINGHE; BEZ, 2006).

Dentre as modalidades de imagem, a mamografia continua a ser o método dominante na avaliação de anormalidades da mama (YU et al., 2011). É o instrumento mais efetivo para o diagnóstico precoce, o qual pode reduzir de 18 a 30% a taxa de mortalidade, permitindo a detecção de 3 a 4 anos antes da manifestação dos sintomas, e possibilita o diagnóstico de tumores (tanto malignos quanto benignos) com tamanho a partir de 1,0 mm – o que aumenta em 95% as chances de cura (BORGHESEN et al., 2003).

Louveira et al., (2003) relatam que, embora a mamografia por raios X seja reconhecidamente a prática mais eficaz no diagnóstico precoce do câncer de mama, apresentando alta sensibilidade (varia em torno de 85 a 92%), sua especificidade diagnóstica é

baixa. Por isso, são altas as chances de um falso-positivo levar a biópsias desnecessárias, principalmente em mamas radiograficamente densas, a qual pode ocasionar internação hospitalar, anestesia e levar a alterações do parênquima, dificultando a leitura das imagens subsequentes (KEMP et al., 2001; RICCI et al., 2014). A mamografia possui ainda o risco de radiação e incômodo do processo de compressão da mama (LOUVEIRA et al., 2003; YAP; EDIRISINGHE; BEZ, 2006).

Nesse âmbito, a ultrassonografia vem ganhando espaço, e com os recentes avanços tecnológicos, tem-se mostrado útil na avaliação de lesões, tornando-se a principal técnica de triagem adjunta à mamografia por raios X (MASSICH et al., 2010; SHI et al., 2010; YU et al., 2011), auxiliando a detecção de lesões (principalmente em mulheres com mamas radiograficamente densas), bem como sua caracterização. Quando se trata da diferenciação entre nódulos sólidos e císticos, por exemplo, o emprego do ultrassom (US) proporciona eficácia de 95 a 100%, quando utilizado em complemento à mamografia convencional, reduzindo custos adicionais (LOUVEIRA et al., 2003; NASCIMENTO, 2009; PAULINELLI; MOREIRA; FREITAS JÚNIOR, 2003).

A ultrassonografia, porém, não tem valor reconhecido como método isolado no rastreamento do câncer de mama (LOUVEIRA et al., 2003), e uma das razões é decorrente de suas limitações na detecção de calcificações (não é possível a visualização, a menos que sejam grandes em tamanho ou extremamente numerosas e compactadas), lesões nodulares menores que 5 milímetros (mm) ou localizadas em planos profundos, distorções arquiteturais e nódulos localizados em áreas nas quais predominam tecido adiposo (CHALA; BARROS, 2007; VASCONCELOS et al., 2011).

Ambos os métodos apresentam algumas limitações (RICCI et al., 2014). Portanto, outros estudos vêm sendo realizados para aumentar a precisão diagnóstica e minimizar as dúvidas quanto à lesão – as quais comumente tem por efeito a realização de biópsias desnecessárias por conta dos casos falsos-positivos (FLEURY et al., 2008). Nesse âmbito, a elastografia por ultrassom (UE) está sendo proposta como uma nova forma de obtenção de imagens, permitindo a avaliação de diferentes tecidos pela variação de sua compressibilidade (RICCI et al., 2014). O estudo elastográfico, através do ultrassom, consiste de uma extensão do exame clínico, em que o médico avalia a forma e a rigidez do órgão de interesse. A imagem elastográfica é gerada pela deformação dos tecidos que compõem uma amostra submetida ao ultrassom (FLEURY et al., 2009a). Com base na avaliação das dimensões da estrutura (por exemplo, um nódulo, no caso de exame mamário) antes e após compressões exercidas sobre a

área de interesse, o *software*² utilizado torna as lesões macias mais claras e as mais rígidas mais escuras na imagem. Como os tumores malignos geralmente são de 5 a 10 vezes mais rígidos que o tecido mamário normal, a sua deformação será menor que a do parênquima mamário periférico, enquanto os tumores benignos tendem a sofrer maior variação elástica por serem mais compressíveis. As informações obtidas pela imagem são mais sensíveis e menos subjetivas que o exame clínico (FLEURY et al., 2008, 2009a).

Nesse quadro, a elastografia surge como um método para obtenção de informação adicional que, mesmo com suas limitações no estudo das lesões císticas³, por ser um método não invasivo e produzir resultado em tempo real, possui a vantagem de permitir ao examinador medir a sua força durante a realização do exame e a adequar para os diferentes tipos de mama (FLEURY et al., 2008).

1.1 Detecção de Anormalidades na Mama

A detecção de anormalidades em imagens médicas é um procedimento propenso a erros, mesmo para radiologistas qualificados e experientes, visto que o resultado patológico em até 75% das pacientes encaminhadas para biópsia é benigno (ATABEY et al., 2014; KUMM; SZABUNIO, 2010). Isso ocorre devido ao grau de subjetividade na definição de fronteiras, sobreposição de características benignas e malignas, além da presença de artefatos que tendem a dificultar o diagnóstico, dado por intermédio da inspeção visual do especialista (YAP; EDIRISINGHE; BEZ, 2006). Isso pode fazer com que nódulos encontrados, geralmente não relacionados à malignidade, apresentem dificuldades em sua caracterização, o que tende a proporcionar, erroneamente, condutas diferentes das adequadas ao tratamento (FLEURY et al., 2008). Além disso, há o problema da presença de artefatos e ruídos, que degradam a imagem qualitativamente e dificultam a discriminação de detalhes finos.

Com a finalidade de minimizar esses erros e ajudar na detecção precoce do câncer de mama, sistemas computacionais vêm sendo desenvolvidos como uma ferramenta de auxílio ao diagnóstico (STAVROS, 2009). Desse conceito inicial, hoje existem duas nomenclaturas: uma

²O *software* mencionado vem acoplado ao aparelho de ultrassom convencional para permitir a avaliação dos diferentes tecidos presentes em uma amostra ultrassonográfica conforme a variação de sua compressibilidade.

³Essas limitações possuem relação com a força utilizada para as compressões – quanto maior a força, maior a tensão superficial do líquido interno, e, então, o cisto passa a ser apresentado como lesão sólida.

delas é referente a processos envolvendo a *detecção* de anormalidades, ou sinais clinicamente suspeitos, conhecida como detecção auxiliada por computador (CAdE – de *Computer Aided Detection*); e outra relacionada a processos mais interpretativos do caso, envolvendo a *classificação* das estruturas suspeitas detectadas, denominada diagnóstico auxiliado por computador (CADx ou apenas CAD – para *Computer Aided Diagnosis*). Quando aplicadas em conjunto, atuam como uma segunda opinião ao médico na leitura de imagens, com possível melhoria de informações, identificação e caracterização de achados suspeitos, com objetivo de auxiliar na elaboração de um diagnóstico mais conclusivo (DRUKKER; PESCE; GIGER, 2010; HUANG, 2009; STAVROS, 2009).

É importante destacar que a decisão final é sempre atribuída ao médico, não havendo, portanto, sua substituição. Afinal, o sistema deve funcionar como um instrumento para a obtenção de informações adicionais, cuja principal função é a melhoria na precisão diagnóstica e consistência na interpretação da imagem mediante a resposta proporcionada pelo computador (DRUKKER; PESCE; GIGER, 2010; STAVROS, 2009).

Alguns estudos vêm sendo desenvolvidos no contexto comparativo de diferenciação de lesões benignas e malignas por parte do ultrassom modo-B e elastografia da mama (FLEURY, 2015; LEE et al., 2011; LEONG et al., 2010; LI et al., 2017; MOUKHTAR; ELMAATI, 2014; YOUK et al., 2014; ZHI et al., 2007). Esses estudos têm por objetivo avaliar a sensibilidade e especificidade da elastografia como técnica de triagem adjunta baseada na inspeção visual do médico confrontada com a biópsia. Quando é incluída uma ferramenta computacional no auxílio ao diagnóstico, essa avaliação é feita individualmente para cada tipo de exame, não ocorrendo a correlação entre o diagnóstico através da imagem de ultrassom modo-B e elastografia (MOON et al., 2017b; SHAN et al., 2016; TAKADA et al., 2009; XIAO et al., 2014).

1.2 Motivação

A forma mais efetiva para a avaliação de alterações clínicas na mama e diagnóstico precoce de possíveis anomalias dá-se por meio das técnicas de triagem (CHALA; BARROS, 2007). Contudo, a análise das imagens, de um modo geral, tende a ocorrer através da inspeção visual realizada por um ou, quando possível, mais especialistas. Essa análise visual tende a resultar em uma significativa variabilidade inter e intraobservador, mesmo quando o procedimento é realizado sob as mesmas condições (ZHANG et al., 2014; ZHI et al., 2008).

Além disso, a qualidade da imagem é também um fator chave que pode afetar no diagnóstico de achados mamários tanto em imagens de ultrassom modo-B como de elastografia (MOON et al., 2013a). Assim, a biópsia continua sendo considerada padrão ouro no diagnóstico do câncer de mama, pois a taxa de achados positivos na biópsia é baixa – de 10 a 31% (ARA et al., 2015).

Diante da variabilidade diagnóstica por imagem e a subjetividade visual da análise do especialista, ferramentas computacionais vêm sendo desenvolvidas com o intuito de auxiliar num diagnóstico mais confiável e preciso, proporcionando uma segunda opinião baseada em dados quantitativos decorrentes dos algoritmos de processamento utilizados. Esses algoritmos permitem a melhoria na qualidade da imagem, identificação e caracterização de anormalidades na mama.

1.3 Objetivos

Em função desses aspectos, essa pesquisa teve por objetivo desenvolver um sistema computacional e investigar sua potencialidade diagnóstica na classificação de achados suspeitos em imagens de ultrassom modo-B e elastografia da mama, a fim de auxiliar na detecção precoce do câncer de mama e aumentar a precisão interpretativa do caso, constituindo-se num módulo classificador de um esquema CADx em imagens da mama.

1.4 Disposição do Trabalho

Essa monografia é composta ainda por mais 6 capítulos seguindo a descrição sumária abaixo:

Capítulo 2: Exames de Imagem da Mama – relata os princípios físicos, conceitos, características dos equipamentos, e a importância da detecção precoce do câncer de mama auxiliada pela técnica de ultrassom e elastografia.

Capítulo 3: Processamento e Análise Digital de Imagens: Segmentação e Caracterização de Lesões Mamárias – aborda técnicas de processamento que buscam a delimitação precisa do objeto de interesse, extração de características e classificação dos achados mamários.

Capítulo 4: Materiais e Métodos – detalha a metodologia e os materiais empregados no desenvolvimento desta pesquisa.

Capítulo 5: Resultados e Discussões – exhibe os resultados obtidos até o presente momento, bem como a exposição das discussões associadas.

Capítulo 6: Conclusões – considerações finais do trabalho.

Referências Bibliográficas – literatura consultada e utilizada para o desenvolvimento dessa pesquisa.

Capítulo

2

Exames de Imagem da Mama

A mama é uma região do corpo de difícil avaliação por meio de imagens. Muitas das dificuldades enfrentadas pelos exames de imagem estão diretamente relacionadas a anatomia subjacente e também a densidade mamária, que sofre alterações conforme o nível hormonal e durante o ciclo menstrual. A mama é um órgão de baixo contraste, normalmente composta por tecidos de gordura. A comparação entre tecido glandular e gorduroso é altamente variável. Além de ser irregular em sua forma, tem ligação com a musculatura da parede torácica. Soma-se ainda a grande variabilidade na aparência e comportamento da doença – o câncer de mama (MONTICCILO, 2004).

Estudos revelam que o recente declínio da mortalidade por câncer de mama pode estar relacionado a prevenção, técnicas de triagem ou melhoria nos protocolos de tratamento (BIRNBAUM et al., 2016; NAROD; IQBAL; MILLER, 2015).

2.1 Ultrassonografia

A imagem ultrassônica é uma modalidade diagnóstica não invasiva, indolor, portátil, não utiliza radiação ionizante, sem contraindicações, sem limitações de idade, de custo

relativamente baixo e que permite a obtenção de imagens em tempo real (VASCONCELOS et al., 2011; WEBB, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Quando associado ao exame de mamografia convencional (por raios X), um ultrassonografista experiente pode atingir uma taxa de sucesso de aproximadamente 95% na correta diferenciação entre lesões benignas e malignas na mama. Porém, a técnica de ultrassom não pode ser usada como procedimento de triagem por possuir algumas limitações na avaliação de certas patologias da mama, sendo utilizada apenas para esclarecer mais sobre eventual lesão detectada na mamografia ou exame clínico (MEIRE; FARRANT, 1995; VASCONCELOS et al., 2011; WEBB, 2003).

2.1.1 *Princípios físicos*

O termo ultrassom descreve sons com frequências além do ouvido humano, ou seja, acima de 20.000 Hertz (Hz). Frequências de 1 a 30 Mega-hertz (MHz) são típicas para ultrassom diagnóstico (MEIRE; FARRANT, 1995; SANTIN, 2003).

A frequência do ultrassom influencia na resolução das imagens. Quanto maior a frequência, melhor a resolução obtida e a precisão na visualização das estruturas superficiais. Por esta razão, em imagens de diagnóstico por ultrassom as frequências devem ser altas para garantir a boa resolução das imagens. No entanto, o uso de altas frequências é limitado por sua grande atenuação⁴ no tecido e, portanto, a profundidade de penetração é menor. Assim, a frequência utilizada varia em determinadas faixas de acordo com a aplicação ou parte do corpo, de modo a garantir a correta penetração do sinal no tecido (WEBB, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

É importante salientar que o ultrassom não é adequado para examinar tecidos contendo ar ou gases (como por exemplo, pulmões saudáveis) ou regiões circunjacentes a ossos (tal como, o cérebro), devido ao fato de retroespalhar quase toda a energia dos pulsos ultrassônicos que chegam ao tecido. Ao contrário do ar, o osso absorve mais ultrassom do que as partes moles, isso faz que o exame seja adequado para avaliar apenas as superfícies dos ossos, já que a energia ultrassônica não chega nas áreas localizadas atrás de tais estruturas. Essas regiões posteriores

⁴A atenuação é a diminuição da intensidade do feixe sonoro ao atravessar um material. Ela é diretamente proporcional a frequência do transdutor, ou seja, quanto maior a frequência maior será a atenuação do feixe sonoro. Para compensar a atenuação os equipamentos possuem recursos de ampliação, denominados controles de ganho.

são vistas como uma zona em preto, denominada sombra acústica. Já para eliminar o ar entre a pele e o transdutor e não promover a reflexão do feixe ultrassônico torna-se necessário o uso de um agente de acoplamento (gel) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Esse fator ocorre devido à grande impedância acústica⁵ entre estruturas de densidade hídrica, ossos e ar proporciona a reflexão total das ondas sonoras.

2.1.2 Equipamento

A instrumentação para a geração de imagens ultrassônicas consiste de um transdutor de um cristal ou uma matriz de cristais piezoelétricos; detectores eletrônicos, que incluem módulos compensação de ganho no tempo (TGC) e formação de feixe; e computadores para exibir imagens, processar e armazenar dados (WEBB, 2003).

O transdutor é o componente mais importante do equipamento de ultrassom. É através dele que são emitidas e recebidas as vibrações mecânicas. É constituído de um material piezoelétrico, o qual transforma pressão mecânica em tensão elétrica. O efeito piezoelétrico inverso ou recíproco ocorre quando é aplicada tensão elétrica alternada ao lado oposto do material, o que resulta na expansão de sua superfície e induz a formação de oscilações que são transmitidas como ondas de ultrassom para o meio circundante (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Desse modo, o transdutor emite um pulso ultrassônico de ondas curtas que se propaga no meio (tecido, por exemplo). Ao tocar um objeto de propriedades diferentes do meio, ou seja, um órgão de impedância acústica diferente, a onda pode ser retroespalhada, refratada ou dispersa, dependendo do tamanho do objeto e do caráter da interface de impedância. Uma parte da energia retorna para o transdutor, onde é detectado como pulso (JAN, 2005). Usando o tempo de atraso, que é medido pelo tempo entre a emissão de um pulso e a recepção do seu eco, pode-se estimar a profundidade percorrida pelo tecido (JAN, 2005; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). A Figura 2.1 ilustra o processo de um pulso ultrassônico que

⁵Impedância acústica refere-se a uma alteração da resistência à passagem do som, ou seja, pode ser definida como o produto da densidade do material pela velocidade do som no mesmo. Quando o feixe sonoro atravessa uma interface entre dois meios com a mesma impedância, não há reflexão e a onda é transmitida ao segundo meio. Essa diferença é que define a quantidade de reflexão na interface, promovendo a sua identificação na imagem. Assim, quanto maior a diferença de impedância acústica entre duas estruturas, maior será a intensidade de reflexão, tornando a região mais facilmente diferenciável do meio envolto (VIEIRA, 2005).

atravessa o tecido de diferentes impedâncias acústicas, e o sinal recebido, o qual é dado por sua amplitude e o tempo que o mesmo leva para atravessar o tecido.

Figura 2.1 – Medição de uma linha básica de ultrassom.

Fonte: Jan, p. 286, (2005).

A imagem ecográfica é produzida pela varredura modo-B (brilho). Porém, antes é necessário entender o funcionamento da varredura modo-A ou modo amplitude. Esse último refere-se à varredura unidimensional, em que é utilizado um transdutor com um único cristal. Os ecos são mostrados na tela em forma de um gráfico, exibindo o tempo (distância) dos picos pela intensidade (amplitude) de cada sinal. O modo-B é uma técnica semelhante, em que cada linha da imagem consiste de uma varredura modo-A, com o brilho do sinal (tons de cinza) sendo proporcional à amplitude do eco retroespalhado (quanto maior a amplitude dos sinais de ultrassom refletidos, mais branca será a linha correspondente). Isso produz uma imagem bidimensional⁶ (SANTIN, 2003; WEBB, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). A Figura 2.2 (a) mostra como o sinal recebido pelo transdutor é exibido ao usuário e na Figura 2.2 (b) temos o processo de obtenção de imagem.

⁶Imagem bidimensional, para essa aplicação, é uma representação digital a partir da codificação binária a fim de permitir seu armazenamento e processamento. É constituída de uma matriz bidimensional formada de *pixels* dispostos em linhas e colunas, e que armazenam os níveis de cinza (intensidade) da amplitude do sinal.

Figura 2.2 – Modos de varredura ecográfica. (a) obtenção dos sinais na varredura modo-A (amplitude) e (b) processo de obtenção da imagem no modo-B (brilho).

Fonte: Rita (2013).

2.1.3 Artefatos

Artefatos são características presentes na imagem que correspondem a estruturas reais, ou seja, elas não representam uma interface acústica real em relação à forma, intensidade ou localização (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Dessa forma, os artefatos devem ser reconhecidos para evitar erros de interpretação da imagem, ocasionados pela imprecisão na representação física do tecido (WEBB, 2003). Os principais efeitos a serem considerados artefatos para ultrassonografia incluem reverberação, reforço ou sombreamento acústico e o ruído *speckle*.

Reverberações ocorrem se houver um forte refletor perto da superfície do transdutor. Múltiplas reflexões ocorrem entre a superfície do transdutor e o refletor, fenômeno que aparece como uma série de linhas repetidas e equidistantes na imagem, como exibido na Figura 2.3 (a). Ocorrem tipicamente quando o ultrassom interage com osso ou ar (WEBB, 2003).

O sombreamento acústico ocorre quando um refletor muito forte, tal como o limite de um gás/tecido, ou um meio altamente atenuante “sombreia” um órgão mais profundo. Esse fenômeno resulta em uma área escura (WEBB, 2003), como apresentado na Figura 2.3 (b).

Já o reforço acústico é o fenômeno oposto, ocorre quando uma região de baixa atenuação é apresentada dentro de outro meio homogêneo (Figura 2.3(c)). Essa característica é muito útil para o diagnóstico, pois auxilia na diferenciação entre cistos (cheios de líquido) e massa sólida (WEBB, 2003).

Figura 2.3 – Artefatos presentes em imagens de US. (a) reverberação; (b) sombra acústica; e (c) reforço acústico.

As imagens de ultrassom apresentam uma textura granular denominada *speckle*, que nada mais é que um ruído multiplicativo que se dá em função de interferências destrutivas entre duas ou mais reflexões acústicas que se sobrepõem. Esse problema ocorre pela característica do sensor, pois a amplitude e fase final de retorno são resultantes de uma soma vetorial (coerente) dos sinais de retorno de vários difusores contidos em cada célula de resolução (KUMAR; MICHAHAL, 2012; NEVES, 2007; YAP; EDIRISINGHE; BEZ, 2006), como ilustrado na Figura 2.4.

Figura 2.4 – Formação do *speckle*.

Dessa forma, as ondas sonoras não são apenas refletidas, boa parte do som é dissipado pelos tecidos e, portanto, não retorna diretamente para o transdutor, mas reflete em outras direções. Os tecidos também absorvem o som, convertendo-o em calor. Como o feixe de som é dissipado e atenuado enquanto penetra nos tecidos, a intensidade do sinal que retorna para o transdutor se enfraquece rapidamente com o aumento da profundidade de penetração (KOPANS, 2008). O *speckle* degrada a detectabilidade do objeto de interesse, reduz o contraste e a resolução, o que afeta a habilidade humana de identificar tecidos normais e patológicos.

Degrada também a velocidade e precisão em tarefas de processamento de imagens de ultrassom, tais como segmentação e registro (KUMAR; MICHAHAL, 2012; WEBB, 2003).

2.1.4 Emprego do ultrassom no exame de mama

As principais indicações da ultrassonografia nas mamas são: diferenciar e caracterizar nódulos sólidos e cistos identificados pela mamografia por raios X ou pelo exame clínico; orientar procedimentos intervencionistas na mama; avaliar pacientes jovens, gestantes ou lactantes com alterações clínicas nas mamas; pesquisar abscessos nas mastites; avaliar nódulos palpáveis em mamas radiologicamente densas; analisar implantes mamários; estadiar, locorregionalmente, o câncer de mama; caracterizar assimetrias focais que podem corresponder a nódulos; avaliar a resposta à quimioterapia neoadjuvante; suplementar a mamografia no rastreamento do câncer de mama em mulheres com mamas radiologicamente densas (CHALA; BARROS, 2007).

Quando consideramos a classificação de nódulos, seguimos os seguintes critérios: forma, orientação em relação à pele, contornos, limites ou margens, ecogenicidade e ecos posteriores (CALAS; KOCH; DUTRA, 2007; NASCIMENTO, 2009; PAULINELLI; MOREIRA; FREITAS JÚNIOR, 2003).

A forma pode ser definida (arredondada, ovóide ou alongada) ou indefinida, como apresentado na Figura 2.5.

Figura 2.5 – (a) Forma definida redonda e (b) ovóide; (c) forma indefinida

Fonte: Calas et al. (2007).

Já o contorno ou margem (Figura 2.6) pode ser regular, parcialmente regular (aspecto bocelado ou também conhecido como macrolobulado) ou irregular (aspecto angular, microlobulado, espiculado ou indistinto).

Figura 2.6 – Contorno: (a) regular, (b) macrolobulado; Contorno irregular, podendo ser de aspecto (c) microlobulado, (d) espiculado, (e) angular e (f) indistinto.

Fonte: Calas et al. (2007).

A ecogenicidade dá-se pela comparação das imagens com o tecido fibroadiposo circunjacente, podendo ser anecóica (ocorre a transmissão completa do som sem retroespalhamento – ecos, originando uma imagem negra), hipoeecóica (imagens que ocorreram reflexões esparsas ou transmissão intermediária, apresentando uma região cinza), isoecóica (estruturas que possuem ecogenicidade semelhante ao fundo) e hipereecóica (significa que ocorreram muitas reflexões, dando origem a uma imagem branca). Os exemplos das diferentes ecogenicidades podem ser visualizados pela Figura 2.7.

Figura 2.7 – Ecogenicidade: (a) anecóica, (b) hipoeecóica, (c) isoecóica e (d) hipereecóica.

Fonte: Calas et al. (2007).

Em relação à ecotransmissão (Figura 2.8), pode ser considerada como ausente, apresentar reforço acústico posterior ou sombra posterior.

Figura 2.8 – Ecotransmissão: (a) ausente, (b) reforço acústico, (c) sombra acústica bilateral e (d) sombreamento acústico.

Fonte: Calas et al. (2007).

E por fim, a classificação quanto à orientação é definida apenas como vertical e horizontal, cujos exemplos estão apresentados pela Figura 2.9.

Figura 2.9 – Orientação: (a) horizontal e (b) vertical.

Fonte: Calas et al. (2007).

Com base nas cinco características acima apresentadas, Stavros (2004) propõe o agrupamento de algumas delas com a finalidade de permitir a diferenciação entre lesões benignas e malignas (CALAS; KOCH; DUTRA, 2007; NASCIMENTO, 2009; PAULINELLI; MOREIRA; FREITAS JÚNIOR, 2003). A maneira como essas características foram distribuídas para a separabilidade entre as classes está descrita na Tabela 2.1.

Tabela 2.1 - Critérios de benignidade e malignidade na classificação dos nódulos mamários.
 Fonte: Raza et al. (2010); Mattar et al. (2009).

Classificação	Critérios de Benignidade	Critérios de Malignidade
Forma	Forma redonda ou Oval	Forma Irregular
Eixo Tumoral	Orientação Longitudinal	Orientação Irregular
Margens	Contornos Circunscritos	Contornos Indistintos, Espiculados, Microlobulados ou Angulados
Característica Acústica Posterior	Reforço Acústico	Sombra Acústica
Ecogenicidade	Anecóico, Hiperecogênico ou Isoecogênico	Complexo ou Hipoecogênico

2.2 Elastografia

A palpação manual é um dos principais métodos de investigação na avaliação de tumores. Sua eficiência é baseada em mudanças nas propriedades mecânicas do tecido; por exemplo, tumores malignos são sentidos por seu aspecto mais duro/rígido em relação aos benignos, e essa propriedade física está relacionada ao coeficiente de elasticidade dos tecidos envolvidos. Porém, essa investigação resulta somente na percepção qualitativa (“rigidez”) e não fornece informações quantitativas (propriedades mecânicas). Além disso, o tamanho de uma lesão e sua profundidade de localização no corpo impede sua detecção. A lesão pode ou não possuir propriedades ecogênicas detectáveis ultrassonicamente. Essas limitações têm sido um fator motivacional na área de elastografia (BAGGIO, 2011; BARR, 2015; CARNEIRO, 2010; KUMM; SZABUNIO, 2010; OPHIR, 1991; SVENSSON; AMIRAS, 2006).

A elastografia apresenta como principais vantagens não trabalhar com radiação ionizante, fornecer informação mais específica da possível lesão, não representar acréscimo de tempo significativo ao estudo, ser segura e não invasiva (CARNEIRO, 2010; PARDAL et al., 2013). Pode ser utilizada como um método adicional para sugerir a probabilidade de malignidade, baseada na medida de rigidez da lesão (KUMM; SZABUNIO, 2010). Garra (2011) revela que ao invés de detectar câncer, a elastografia é muitas vezes utilizada para aumentar a confiança clínica de que uma lesão é benigna, o que significa que a biópsia pode ser evitada em cerca de 15% dos casos de lesões que normalmente seriam submetidas a tal procedimento, sem aumentar a taxa de perda de confirmação de câncer.

É importante ressaltar que as características analisadas na elastografia melhoram o diagnóstico quando combinadas com o ultrassom modo-B, a fim de complementar a classificação fornecida pelo *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®)⁷ (BARR, 2015).

2.2.1 Tipos de Elastografia

Recentemente, os fabricantes têm produzido equipamentos de ultrassom com sistemas de aquisição de imagem que fornecem informações sobre a deformação (*strain*). Eles incluem sistemas com elastografia do tipo *strain* (SE) e *shear wave* (SWE).

2.2.1.1 Elastografia do tipo “strain” (SE)

A elastografia do tipo *strain* é realizada com o equipamento de ultrassom padrão utilizando um *software* específico que avalia a diferença quadro a quadro na deformação do tecido quando uma força (*stress*) é aplicada. Essa força pode ser intrínseca, por exemplo, proveniente da respiração, batimento cardíaco ou devido a uma compressão externa dada pelo movimento rítmico do transdutor. Em SE o valor absoluto de deformação (rigidez) não pode ser calculado porque a quantidade de força não pode ser medida precisamente, sendo, portanto, uma informação qualitativa (BARR, 2015; CHOI; LEE; BAEK, 2015; GARRA, 2011). A Figura 2.10 ilustra o deslocamento de tecidos com diferente rigidez, ao longo do eixo transversal após a aplicação de uma força de compressão.

⁷BI-RADS consiste em um léxico de para a padronização de laudos mamográficos. Através da nomenclatura uniforme e das categorias de avaliação, permite uma síntese clara da descrição de achados de imagem, direcionando o radiologista para uma impressão diagnóstica menos intuitiva e mais objetiva.

Figura 2.10 – Estimativa de deslocamento de tecido com massas macias e rígidas.
Fonte: Faruk et al. (2015).

Imagens SE são geradas a partir de mapas de radiofrequência do ultrassom modo-B. Portanto, é importante obter imagens modo-B de boa qualidade antes de ativar o modo *strain*. É necessário manter o transdutor perpendicular à pele de modo estável, usando uma quantidade de compressão apropriada. A quantidade de compressão pode variar com o tamanho da mama ou a profundidade da lesão. Além disso, a técnica requerida para obter uma ótima imagem varia com o tipo de SE utilizada, bem como o tipo de equipamento (fabricante), pois a quantidade de deslocamento externo (compressão) necessário varia dependendo do algoritmo utilizado⁸. Com experiência e prática, o radiologista pode otimizar a compressão utilizada para obter uma imagem com qualidade ótima (BARR, 2015).

Pode-se usar um pulso ultrassônico de baixa frequência como uma força de deslocamento. Essa técnica é chamada de *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI). O pulso ARFI substitui o movimento da paciente ou da sonda que gera a pressão sobre o tecido, pois a transferência de energia causa o movimento no tecido. A diferença entre ARFI e a SWE é que na segunda é possível medir a velocidade do pulso de pressão (BARR, 2015).

Se um pulso de pressão ARFI é usado para gerar o deslocamento do tecido, nenhum deslocamento manual (compressão do transdutor) deve ser usado. A sonda deve ser mantida estável e a paciente precisa prender a respiração durante a aquisição. O algoritmo *color-*

⁸Para alguns fabricantes, qualquer compressão manual é necessária (mínima compressão ou com deslocamento moderado), por outro lado, há fabricantes que requerem apenas a compressão rítmica (vibração causada involuntariamente pela contração do músculo na mão, respiração e batimento cardíaco da paciente).

mapping é levemente diferente em comparação com a técnica de compressão manual, e algumas diferenças na aparência do elastograma entre as duas técnicas podem ser observadas. Em geral, o pulso de pressão ARFI é limitado na produção de deslocamento em profundidades superiores a 4 e 5 cm com a maioria dos transdutores. Uma outra diferença é que a força de radiação em imagens ARFI é maximizada no ponto de foco, enquanto que em SE a deformação é mais lateralmente uniforme na imagem, baseada na compressão do transdutor e na quantidade de pressão alocada localmente e mudanças de profundidade (BARR, 2015).

Três métodos de interpretação na deformação da imagem têm sido propostos (BARR, 2015): (1) avaliação na mudança de tamanho entre a imagem modo-B e o elastograma (razão E/modo-B); (2) *5-point color scale* (também conhecido como *Tsukuba score* ou *elasticity score*); e (3) razão de rigidez entre a lesão e a gordura (razão de deformação – *strain ratio* ou razão lesão-gordura).

- (1) Razão E/modo-B: comprimento das lesões nas imagens elastográficas em escala de cinza são comparadas com as obtidas no modo-B e o diagnóstico é baseado na relação de tamanho da lesão considerando as duas imagens, pois foi notado que lesões benignas eram menores que a imagem em modo-B correspondente, enquanto que lesões malignas eram maiores (BARR et al., 2015). Contudo, os estudos que utilizaram esse critério para a distinção entre benigno e maligno (BARR, 2010; HALL; ZHU; SPALDING, 2003) revelam que o limiar definido para a razão E/modo-B é variável. Alguns cuidados também devem ser tomados ao utilizar esse tipo de interpretação, pois esse método requer que a lesão seja visualizada bem o suficiente para fornecer medidas precisas em ambas as imagens, já que o carcinoma ductal *in situ*, por exemplo, é de pobre visualização em imagens modo-B. Além do exemplo mencionado, podem haver outros casos que induzam a um diagnóstico/interpretação incorreto, sendo, portanto, um critério útil para algumas situações (BARR, 2015).
- (2) *Tsukuba score* (ITOH et al., 2006): nessa abordagem diagnóstica, uma pontuação de 1 a 5 é atribuída a lesão, como mostrado na Tabela 2.2. Esse critério baseia-se na cor de dentro da lesão e na área circunjacente. Pontuações de 1 a 3 referem-se a lesões consideradas benignas e pontuações maiores indicam maior probabilidade de malignidade, recomendando-se que sejam submetidas à biópsia (BARR, 2015; BARR et al., 2015). Essa padronização tem apresentado moderado acordo interobservador e perfeito acordo intraobservador, além de ser muito útil em lesões classificadas pelo modo-B como BI-RADS 3 e BI-RADS 4 (BARR, 2015).

Tabela 2.2 – Descrição do Tsukuba *score* (ITOH et al., 2006).

	<i>Score</i>	Padrão	Elastograma	Modo-B	Descrição
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Benigna</div> <div style="flex-grow: 1; border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; position: relative;"> <div style="position: absolute; top: 0; left: 0; right: 0; border-bottom: 1px solid black; height: 10px;"></div> <div style="position: absolute; bottom: 0; left: 0; right: 0; height: 10px;"></div> </div> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Maligna</div> </div>	1				Área inteira hipoecóica (lesão é mostrada toda em verde, similar ao tecido circunjacente)
	2				Lesão com maioria de área hipoecóica, mas com algumas áreas sem deformação (mistura de verde e azul)
	3				Deformação aparece apenas na periferia e não há deformação no centro da lesão (centro azul e periferia em verde)
	4				Nenhuma deformação dentro da lesão (inteira em azul)
	5				Nenhuma deformação dentro da lesão nem nos tecidos circunjacentes (lesão e tecidos circunjacentes em azul)
	RGB				3 padrões de camada – artefato visto tipicamente em lesões císticas.

- (3) Razão de deformação: é a razão de deformação na lesão e na gordura subcutânea. A região de interesse (ROI – do inglês: *Region of Interest*) da lesão deve ser colocada inteiramente na área da lesão na imagem modo-B e a ROI para a gordura subcutânea deve ser limitada à gordura, não podendo conter tecido fibroglandular, como apresentado na Figura 2.11. Além disso, se possível, ambas devem estar à mesma profundidade para evitar erros de compressão. Essa razão é baseada no conhecimento de que as propriedades da gordura são relativamente constantes, enquanto que dos tecidos circunjacentes e lesões são variáveis. Contudo, um valor apropriado para o ponto de corte⁹ varia amplamente entre os estudos (BARR, 2015).

⁹O ponto de corte remete-se ao valor utilizado por cada autor para classificar a lesão como benigna ou maligna.

Figura 2.11 – Regiões de interesse foram colocadas no tumor e na região de gordura. O Sistema calcula a razão de deformação, cujo resultado foi de 14,57, sugerindo malignidade.

Fonte: Barr (2015).

Além dos três métodos de interpretação descritos acima, Fleury (FLEURY, 2015; FLEURY et al., 2009b) propôs uma classificação visual baseada na rigidez da lesão. Essa classificação considera a variação de cor durante a compressão e após a descompressão na ROI. A Figura 2.12 representa como é feita essa classificação.

Elasticidade	Classificação	Imagem de descompressão	Definição
Pontuação 1	Não aplicável		Massa não pode ser diferenciada do tecido circunjacente
Pontuação 2	Macia		Espectro referente à tecido macio cobrindo mais que 50% da massa
Pontuação 3	Intermediária		Espectro referente à tecido macio cobrindo menos que 50% da massa (entre 10 e 50%)
Pontuação 4	Rígida		Prevalência de tecido rígido – mais que 90% da massa

Figura 2.12 – Critério de classificação de elastografia do tipo *strain* proposto por Fleury et al. (2009b).

Fonte: Fleury (2015).

Outros trabalhos (CHOI; LEE; BAEK, 2015; LO et al., 2013) incluem os mesmos valores percentuais de corte que os apresentados por Fleury (2015). Porém, possuem aplicações em outros tipos de imagens elastográficas.

2.2.1.2 Elastografia “shear wave” (SWE)

SWE é utilizada para determinar as propriedades elásticas de um tecido através da velocidade de propagação da *shear wave* (ondas de cisalhamento). Nessa técnica, um pulso de ultrassom inicial (*push pulse*, também referido como ARFI) é aplicado ao tecido e induz uma *shear wave* perpendicular ao feixe de ultrassom. Assim, o módulo de *Young* ou elasticidade quantifica a razão entre uma compressão uniforme (*stress*) – velocidade de propagação da *shear wave*, e a deformação do tecido induzido (*strain*) (BARR, 2015). A Figura 2.13 ilustra o deslocamento do tecido provocado por *shear waves* e gerado pelo deslizamento tangencial do tecido, que se desloca perpendicularmente à direção da força aplicada.

Figura 2.13 – Elastografia *shear-wave* com a propagação das ondas transversais.
Fonte: Faruk et al. (2015).

A elasticidade é medida em unidades de pressão (quilopascal – kPa) ou em m/sec (BARR, 2015; MOON et al., 2017a). O cálculo é realizado conforme a equação 2.1.

$$Elasticidade = 3\rho/c^2$$

2.1

em que, c representa a velocidade do *shear wave* e p é a densidade do tecido expressa em kg/m^3 , dada que a densidade no tecido é conhecida (1.000 kg/m^3). Assim, quanto mais rígido o tecido, mais rápido a onda se propaga.

Os resultados são codificados por cores (vermelho representando os tecidos rígidos e azul os macios) – a convenção de cores pode mudar de um equipamento para outro. As medidas de rigidez devem ser obtidas a partir de uma área de alta rigidez no interior da lesão ou no tecido circunjacente. Múltiplas medidas podem ser obtidas na mesma imagem. A medida do tecido gorduroso é útil para confirmar que a precompressão não foi aplicada, garantindo a qualidade do exame (BARR, 2015).

Shear waves não se propagam através de cistos simples (fluidos com baixa viscosidade); assim, eles não serão coloridos. Isso também irá ocorrer com sombreamento acentuado, tal como é visto em tumores com significante sombreamento e áreas com microcalcificações (BARR, 2012, 2015). Em lesões muito rígidas, como é o caso de cânceres invasivos, a *shear wave* pode não propagar de uma forma ordenada, o que não produz nenhum resultado, ou seja, não há uma área colorida e, portanto, o especialista não é capaz de interpretar a imagem elastográfica. No entanto, em geral, a região ao redor do tumor será rígida e aparecerá como um halo rígido circundante à lesão. Essa heterogeneidade é parte do critério de malignidade. Cuidado deve ser tomado com a precompressão, pois pode causar essa mesma aparência em uma lesão benigna (BARR, 2015).

Estudos revelam a obtenção de sensibilidade e especificidade diagnósticas significativas com o uso da medida de elasticidade na distinção entre lesões benignas e malignas (ATHANASIOU et al., 2010; BERG et al., 2012; CHANG et al., 2011; TOZAKI; ISOBE; SAKAMOTO, 2012). Contudo, assim como na elastografia *strain*, não há, entre os estudos, um valor apropriado para o ponto de corte.

2.2.1.3 Combinação da elastografia *shear wave* e *strain*

Há uma tendência para os fabricantes oferecerem ambos, *strain* e *shear wave*, para a avaliação de elastografia da mama. A principal desvantagem da SE é que ela é relativamente operador-dependente em termos da pressão aplicada pelo transdutor (BALLEYGUIER et al., 2013; BARR; ZHANG, 2012). Contudo, pode haver situações em que uma técnica fornecerá resultado preciso, enquanto que a outra apresente limitações. Por exemplo, uma *shear wave* adequada pode não medir uma lesão profunda devido à atenuação do pulso ARFI, no entanto,

pode ser obtida uma SE adequada. Em casos em que a lesão benigna está adjacente ao tecido glandular e os valores de deformação são similares em ambos, pode ser difícil interpretar com a SE, pois a natureza mais quantitativa da SWE fornecerá resultados mais precisos. (BARR, 2015).

A combinação de SE com SWE pode ser útil no aumento da confiabilidade de um resultado se ambos estão em concordância. Ambas as técnicas medem a rigidez do tecido e resultados semelhantes são esperados. Resultados contraditórios requerem avaliação adicional dos achados (BARR, 2015).

Tanto SE quanto SWE têm mostrado melhoria na caracterização de anormalidades na mama. A escolha de qual usar é uma preferência pessoal e é influenciada pela experiência e disponibilidade do equipamento. Ambas podem ser realizadas dentro de poucos minutos e aumentar a confiança do resultado (BARR, 2015).

2.2.2 Limitações

O exame elastográfico pode ser difícil de interpretar devido a uma série de fatores que podem levar a imagens ruidosas ou enganosas (GARRA, 2011). O movimento da paciente, seu movimento respiratório ou pequenas mudanças no posicionamento são potenciais fontes de erros quando se aplica ultrassom em humanos. Da mesma forma, em elastografia, movimentar muito ou pouco o transdutor durante a compressão pode provocar falhas no método de correlação cruzada, que é utilizado para detectar deslocamentos no tecido, provocando, assim, erros no cálculo da deformação, e afetando principalmente os tecidos mais rígidos – que se “tornam” mais macios, dando origem aos achados falsos-negativos (GARRA, 2011; THOMAS et al., 2006). Por esse motivo, a maioria dos fabricantes passou a disponibilizar um indicador de qualidade na imagem elastográfica para auxiliar os usuários a selecionar as imagens apropriadas para interpretação. Os mecanismos pelos quais a qualidade da elastografia é estimada ainda são bastante variáveis e não foram comprovados clinicamente (GARRA, 2011). A técnica requerida para obter uma imagem ótima varia com o algoritmo usado pelo fabricante do sistema. Para alguns sistemas uma pequena compressão é necessária, para outros apenas a compressão rítmica (BARR, 2015).

Contudo, a principal limitação está na variabilidade interobservador pela falta de um padrão de como a compressão deve ser realizada durante o procedimento (FLEURY et al., 2009b). Aplicar muita pressão com o transdutor pode ocasionar o endurecimento do tecido

circundante de modo que um câncer não apresente aparência muito diferente do tecido vizinho. Uma outra consequência é que a pressão demasiada pode provocar o movimento lateral da massa, levando ao aparecimento de ruídos e artefatos, o que torna a interpretação muito mais difícil.

Dessa forma, muita prática é necessária para produzir e interpretar as imagens elastográficas. Um sistema de treinamento personalizado ainda não existe (GARRA, 2011). Assim, uma maior padronização da elastografia é necessária no que diz respeito à quantidade de compressão aplicada, posicionamento da paciente e avaliação do exame (THOMAS et al., 2006).

2.3 Estado da Arte

Os principais trabalhos que fundamentam e impulsionam essa pesquisa são as seguintes investigações:

- Leong et al., (2010) realizaram um estudo a fim de comparar a precisão diagnóstica do ultrassom convencional e da elastografia na avaliação da mesma lesão. Um total de 110 lesões (26 lesões malignas e 84 benignas) foram avaliadas separadamente (elastografia e ultrassom convencional) e combinadas. A avaliação por ultrassom modo-B seguiu a norma de diagnóstico BI-RADS®, enquanto que a avaliação da elastografia foi baseada no padrão de deformação. O diagnóstico histológico foi utilizado como padrão de referência. O ultrassom modo-B apresentou 88,5% de sensibilidade e 42,9% de especificidade. Já a elastografia resultou em 100% e 73,8% e o diagnóstico combinado forneceu 88,5% e 78,6% de sensibilidade e especificidade, respectivamente. Com isso, os autores concluíram que o aumento na especificidade e, conseqüentemente, na precisão diagnóstica, com o uso da elastografia, tanto individualmente quanto no diagnóstico combinado pode reduzir o número de biópsias desnecessárias.
- Berg et al., (2012) averiguaram a especificidade da elastografia agregada ao ultrassom modo-B. Foram utilizadas imagens do tipo shear wave, contendo 939 lesões, sendo 289 malignas e 650 benignas. As imagens de ultrassom modo-B foram avaliadas de acordo com o critério BI-RADS® e as de elastografia foram medidas a elasticidade máxima e mínima de uma região da massa e do tecido circunjacente, além da razão de deformação e razão E/modo-B. Ao adicionar a elastografia na avaliação das lesões, a especificidade e a AUC aumentaram de 61,1% para 78,5% e de 0,950 para 0,962. Já a melhoria na

sensibilidade não foi tão significativa. Assim, a elastografia mostrou também nesse trabalho que melhora a especificidade diagnóstica quando a lesão é avaliada pelos dois exames.

- Selvan et al., (2010) avaliaram o desempenho de uma rede neural na classificação combinada de características em imagens de ultrassom modo-B e elastografia do tipo *strain*. Foram utilizadas 40 imagens (27 lesões benignas e 13 malignas). O contorno foi obtido utilizando a técnica de segmentação *level set*. Seis características foram extraídas das lesões segmentadas em ambos os tipos de imagens. Os autores concluíram que características de deformação e forma permitem a distinção entre lesões benignas de malignas.

Diversos outros estudos indicam o potencial da avaliação quantitativa das imagens elastográficas na melhoria da precisão diagnóstica, podendo evitar biópsias desnecessárias e ser útil na análise clínica (LO et al., 2014, 2015a, MOON et al., 2009, 2013a; XIAO et al., 2013; ZHANG et al., 2014; ZHI et al., 2008). Outros estudos realizam a comparação entre mamografia, ultrassom convencional e elastografia (MOHEY; HASSAN, 2014; PARDAL et al., 2013; THOMAS et al., 2006; ZHI et al., 2007).

Contudo, a maioria das propostas têm por objetivo o desenvolvimento de sistemas CAD para elastografia do tipo *shear wave* e algumas propostas estão relacionadas à elastografia *strain* em escala de cinza, não sendo encontrados na literatura estudos relacionados a sistemas CAD baseados em SE por espectro de cor.

Capítulo

3

Processamento e Análise Digital de Imagens: Segmentação e Caracterização de Lesões Mamárias

O processamento digital consiste na aplicação de técnicas que visam melhorar a qualidade das imagens para interpretação humana ou de máquina. Já a análise consiste em retirar as informações necessárias para determinada aplicação, cuja entrada é uma imagem e a saída é a sua descrição (GONZALEZ; WOODS, 2000; MARQUES FILHO; NETO, 1999).

Diante da ampla variedade de técnicas de processamento e caracterização dos dados, esse capítulo tem por finalidade abordar apenas as que proporcionaram resultados mais relevantes após os diversos testes realizados nessa pesquisa.

3.1 Segmentação

O principal objetivo do processo de segmentação é particionar uma imagem em regiões (também chamada de classe ou subconjuntos) que são homogêneas com relação a uma ou mais características. É uma importante ferramenta no processamento de imagens médicas e tem sido útil em muitas aplicações, tornando-se um importante passo para a extração de características e determinação de medidas da imagem (BANKMAN, 2008; GONZALEZ; WOODS, 2000; TENG; CHANG, 2012).

A maioria dos métodos tradicionais de segmentação baseados na borda dependem do gradiente da imagem para determinar as margens da lesão. Tais métodos não foram projetados para detectar discontinuidades na intensidade da imagem e, portanto, não possuem bom desempenho quando aplicados à ultrassonografia. Métodos de segmentação baseados em regiões, tais como: *split and merge* (LADAK et al., 2000), crescimento de região (JUMAAT et al., 2011; LEE; LIEW, 2015; MASSICH et al., 2012) e *watershed* (GU et al., 2016; HUANG; CHEN, 2004) são sensíveis ao ruído e ao contraste da imagem. O *speckle*, baixo contraste e a textura dos tecidos impedem que a maioria dos modelos determinem satisfatoriamente as margens da lesão. O método de deformação do contorno, ou seja, contorno ativo (CAI; WANG, 2013; JUMAAT et al., 2011; LOTFOLLAHI et al., 2017), é utilizado para determinar a borda do objeto de interesse na imagem de ultrassom. Além da dependência da posição inicial do contorno, a técnica de contorno ativo tem dificuldade em progredir nas concavidades da borda e apresentou uma certa lentidão na convergência do contorno. Assim, dadas algumas limitações da técnica de contorno ativo, o método *level set* (GUO; SENGÜR; TIAN, 2016; LI; YANG; WU, 2016), um modelo deformável recentemente desenvolvido, ultrapassou o desempenho do contorno ativo e vem sendo extensivamente utilizado nesse tipo de aplicação. Dessa forma, a abordagem de segmentação utilizada foi o *level set* a fim de proporcionar contornos mais precisos e melhorar o sistema de decisão em aplicações CADx (HUANG; LUO; ZHANG, 2017; HUANG et al., 2007).

3.1.1 Level Set

Osher e Sethian (1988) introduziram o método *level set* para rastrear interfaces e formas. A ideia central desse método é representar o contorno implícito dado por meio da função bidimensional Lipschitz-contínua $\phi(x, y): \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ definida no plano imagem. A função $\phi(x, y)$ é chamada de função *level set* – LSF (do inglês: *level set function*), e um nível particular, geralmente o nível zero, de $\phi(x, y)$ é definido como contorno, tal como apresentado na 3.1 (LEE, 2005).

$$C \equiv \{(x, y): \phi(x, y) = 0\}, \forall (x, y) \in \Omega \quad 3.1$$

em que, Ω denota todo o plano da imagem. A Figura 3.1 (a) mostra a evolução da função *level set* $\phi(x, y)$, e a Figura 3.1 (b) mostra a propagação dos contornos correspondente C . Como a LSF $\phi(x, y)$ aumenta a partir de seu estágio inicial, o conjunto correspondente de contornos C , ou seja, o contorno vermelho, propaga para fora.

Figura 3.1 – Evolução do *level set* a propagação do contorno correspondente: (a) visão topológica da evolução do *level set* $\phi(x, y)$, (b) as mudanças no nível zero do *level set* $C: \phi(x, y) = 0$.

Fonte: Lee (2005).

A vantagem no uso do nível zero é que o contorno pode ser definido como a borda entre uma área positiva e uma área negativa, como ilustrado na Figura 3.2. Dessa forma, o contorno pode ser identificado apenas pela verificação do sinal de $\phi(x, y)$.

Figura 3.2 – Curva $C \equiv \{(x, y): \phi(x, y) = 0\}$ propagando em direção normal.

Fonte: Chan e Vese (2001).

Dessa forma, o algoritmo de Chan-Vese (CHAN; VESE, 2001) objetiva minimizar a energia funcional de $F = \{c_1, c_2, C\}$, a qual é definida por:

$$\begin{aligned}
F(c_1, c_2, C) = & \mu \cdot \text{Lenght}(C) + v \cdot \text{Area}(\text{interno}(C)) \\
& + \lambda_1 \int_{\text{inside}(C)} |\mu_0(x, y) - c_1|^2 dx dy \\
& + \lambda_2 \int_{\text{outside}(C)} |\mu_0(x, y) - c_2|^2 dx dy
\end{aligned} \tag{3.2}$$

em que, $\mu \geq 0$, $v \geq 0$, $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ são parâmetros fixos, cujo cálculo pode ser fixado com os valores de $\lambda_1 = \lambda_2 = 1$ e $v = 1$. Esse é um caso particular do problema de partição mínima, em que ao observar a melhor aproximação μ de μ_0 , temos uma função tomada por apenas dois valores.

$$\mu = \begin{cases} \text{média}\{\mu_0\}_{\text{interno}C} \\ \text{média}\{\mu_0\}_{\text{externo}C} \end{cases} \tag{3.3}$$

Nós expressamos os termos na energia F da seguinte maneira (CHAN; VESE, 2001):

$$\begin{aligned}
\text{Comprimento}\{\phi = 0\} &= \int_{\Omega} |\nabla H(\phi(x, y))| dx dy \\
\text{Area}\{\phi \geq 0\} &= \int_{\Omega} H(\phi(x, y)) dx dy
\end{aligned} \tag{3.4}$$

podemos definir H usando a função Heaviside, dada por:

$$H(\phi(x, y)) = \begin{cases} 1, & \text{se } \phi(x, y) \geq 0 \\ 0, & \text{se } \phi(x, y) < 0 \end{cases} \tag{3.5}$$

Então, a energia $F(c_1, c_2, \emptyset)$ pode ser escrita:

$$\begin{aligned}
F(c_1, c_2, \emptyset) = & \mu \int_{\Omega} \delta(\phi(x, y)) |\nabla(\phi(x, y))| dx dy \\
& + v \int_{\Omega} H(\phi(x, y)) dx dy \\
& + \lambda_1 \int_{\Omega} |\mu_0(x, y) - c_1|^2 H(\phi(x, y)) dx dy \\
& + \lambda_2 \int_{\Omega} |\mu_0(x, y) - c_2|^2 (1 - H(\phi(x, y))) dx dy
\end{aligned} \tag{3.6}$$

Mantendo $\emptyset$ fixo e minimizando a energia $F(c_1, c_2, \emptyset)$, à respeito das constantes c_1 e c_2 podemos expressá-las por:

$$c_1 = \frac{\int_{\Omega} \mu_0(x,y)H(\phi(x,y))dxdy}{\int_{\Omega} H(\phi(x,y))dxdy} \quad c_2 = \frac{\int_{\Omega} \mu_0(x,y)(1-H(\phi(x,y)))dxdy}{\int_{\Omega} (1-H(\phi(x,y)))dxdy} \quad 3.7$$

Então, se $\int_{\Omega} H(\phi(x,y))dxdy > 0$ (ou seja, se a curva não é vazia no interior em Ω) e se $\int_{\Omega} (1 - H(\phi(x,y)))dxdy > 0$ (ou seja, se a curva tem um exterior não vazio em Ω), c_1 e c_2 são de fato dadas por:

$$\begin{cases} c_1(\emptyset = \text{média}\{\mu_0\}em\{\emptyset \geq 0\}) \\ c_2(\emptyset = \text{média}\{\mu_0\}em\{\emptyset < 0\}) \end{cases} \quad 3.8$$

3.2 Extração de características em imagens de ultrassom modo-B

Características podem ser utilizadas como uma representação concisa de uma imagem (YAP; EDIRISINGHE; BEZ, 2009). O desempenho de métodos de aprendizado de máquina depende fortemente de quão bem as características do tumor são representadas pelas características digitais (SHAN et al., 2016).

A representação do objeto pode ser dada por diversas características relacionadas a morfologia ou textura. Alguns grupos de pesquisa (MOON et al., 2013b; SHAN et al., 2016; SHEN et al., 2007) vêm propondo abordagens para quantificar os termos descritivos do BI-RADS^{®10}. A fim de determinar uma representação matemática para todo o léxico BI-RADS[®], nove características foram utilizadas e estão descritas abaixo.

- a) **Forma irregular:** é uma característica de malignidade. Para capturar essa característica, uma elipse equivalente com os mesmos segundo momentos que a região do tumor é utilizada. A Figura 3.3 ilustra a diferença de área entre o tumor e sua elipse equivalente. Essa diferença pode descrever quão irregular é o tumor. Essa característica é chamada de

¹⁰Na quinta edição do BI-RADS[®], as características dominantes são agrupadas em cinco categorias: forma, orientação, margens, padrão de eco e característica acústica posterior (relatadas no item 2.1.4).

área da diferença com a elipse equivalente (*area difference with equivalent ellipse – ADEE*) (SHAN et al., 2016) e é definida como:

$$ADEE = \frac{A_E + A^T - A_{E \cap T}}{A^T} \quad 3.9$$

em que, A_E é o número de *pixels* na elipse equivalente, A^T é o número de *pixels* na região do tumor e $A_{E \cap T}$ é o número de *pixels* na região em que o tumor e a elipse se cruzam.

Figura 3.3 – Área da diferença entre a mama e sua elipse equivalente.
Fonte: Shan et al. (2016).

b) **Orientação** descreve a direção ao longo do eixo do tumor. Se o eixo mais longo do tumor é paralelo à linha da pele, a orientação é paralela ou “mais largo que alto”; caso contrário, a orientação é antiparalela ou “mais alto que largo”. A orientação antiparalela é preocupante porque tumores malignos tem menor compressibilidade e podem crescer através dos tecidos planos. A orientação da lesão pode ser medida pelo ângulo do maior eixo da elipse (a mesma utilizada para calcular a ADEE) e o grau de orientação deve ser definido entre 0 e $\pi/2$ (MOON et al., 2013b; SHAN et al., 2016; SHEN et al., 2007). A razão entre a altura e a largura da elipse pode caracterizar a orientação como:

$$Orientação = \frac{altura}{largura} \quad 3.10$$

Quando a razão é maior que 1, o tumor é provavelmente maligno por ser antiparalelo, caso contrário é um sinal de benignidade.

c) **Margem** é uma característica importante na categoria BI-RADS® para avaliar a probabilidade de malignidade, pois estima o grau de diferença da interface ao redor da borda da lesão. O mapa da distância pode ser usado para particionar parte do tecido circunjacente e o tecido interno da lesão (SHEN et al., 2007).

Margem indistinta é definida como uma demarcação não muito clara entre a massa e o tecido circunjacente. Para quantificar essa característica, o contorno da massa diminui em um pequeno contorno interno e aumenta para um contorno externo. A Figura 3.4 ilustra o contorno da lesão em branco, o contorno interno em vermelho e o externo em azul. As linhas em amarelo representam os segmentos em que o vetor de diferença de intensidade ($Diff$) é calculado. Cada segmento começa a partir de um *pixel* do contorno externo e termina no *pixel* mais próximo ao contorno interno. A distância entre o contorno original e os outros dois contornos é de 20 *pixels* de cada lado (SHAN et al., 2016).

Figura 3.4 – Contorno original, contorno interno e externo de uma lesão.
Fonte: Shan et al. (2016).

O vetor de intensidade é calculado pela diferença entre a média da primeira metade e a média da segunda metade do segmento. A Figura 3.5 ilustra o cálculo para um caso com margem distinta e outro indistinta. No caso (a), a diferença de intensidade entre a primeira metade e a segunda metade do segmento é de 25; e no caso (b) essa diferença é de 15 (SHAN et al., 2016).

Figura 3.5 – Cálculo do vetor da diferença. (a) Margem distinta; (b) margem indistinta.
Fonte: Shan et al. (2016).

Na equação 3.11 é apresentado o cálculo do vetor da diferença.

$$Diff(i) = \overline{I_{Externo}(i)} - \overline{I_{interno}(i)} \quad 3.11$$

em que, i é o i -ésimo *pixel* no contorno externo e j é o *pixel* mais próximo a i no contorno interno. $\overline{I_{externo}(i)}$ é o nível médio de intensidade dos *pixels* na metade externa do segmento ij , $\overline{I_{interno}(j)}$ é o nível médio de intensidade dos *pixels* na outra metade do segmento ij .

A característica de margem indistinta pode ser calculada conforme a equação (SHAN et al., 2016):

$$MediaDiff = \frac{\sum_{i \in externo} Diff(i)}{externo_N} \quad 3.12$$

em que, i é um *pixel* no contorno externo e N é o número de *pixels* no contorno externo.

As características de margem angular, microlobulada e espiculada sugerem que parte da margem estende para fora do corpo tumor. Uma característica digital é proposta para capturar essa irregularidade. O casco convexo (*convex hull*) do tumor é desenhado e o vetor de distância entre o contorno do tumor e o casco convexo é calculado. Para cada *pixel* no casco convexo, sua distância até o ponto mais próximo no contorno do tumor é gravada no vetor de distância, conforme a equação 3.13 (SHAN et al., 2016).

$$V_{convexo}(i) = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2} \quad 3.13$$

em que, i é o i -ésimo *pixel* no casco convexo e j é o *pixel* mais próximo a i no contorno do tumor. x e y são as coordenadas dos *pixels*.

Três características são calculadas a partir do vetor de distância para descrever uma margem irregular: número de picos no vetor de distância (*Numero de Picos*), média do vetor de distância (*Média do Vetor de Distância*) e área da diferença entre o casco convexo e o tumor (*ADCH*) (MOON et al., 2013b; SHAN et al., 2016). Como ilustra a Figura 3.6, o número de picos no vetor da distância corresponde ao número de vales no contorno do tumor. As três características são definidas pelas seguintes equações:

$$\text{Numero de Picos} = \text{Numero de Locais Máximos de } V_{convexo} \quad 3.14$$

$$\text{Média do Vetor de Distância} = \text{Média de } V_{convexo} \quad 3.15$$

$$ADCH = \frac{A_c - A_T}{A_T} \quad 3.16$$

em que, $V_{convexo}$ é o vetor de distância entre a borda do tumor e o casco convexo correspondente, definido na equação 3.13, A_c é o número de *pixels* dentro do casco convexo A_T é o número de *pixels* dentro do tumor.

Figura 3.6 – Casco convexo (contorno vermelho) de uma lesão maligna (contorno branco), com os picos do vetor da distância marcados pela estrela.

Fonte: Shan et al. (2016).

- d) **Padrão de eco** é uma característica definida em relação a gordura. A média de intensidade dos tecidos circunjacentes deve fornecer uma boa referência ao grau de hiperecogenicidade (tecido mais claro que a gordura). Então a diferença de intensidade entre a área circunjacente e a área do tumor é usada para capturar o grau de hiperecogenicidade (MOON et al., 2013b; SHAN et al., 2016).

$$\text{Ecogenicidade} = \text{IntensidadeMédia}_{circunjacente} - \text{IntensidadeMédia}_{tumor} \quad 3.17$$

A hipoeogenicidade (tecido mais escuro que a gordura) e o padrão heterogêneo (contém tecidos hipercóico e hipoecóico) são considerados preocupantes. A entropia é proposta para descrever o grau de heterogeneidade.

$$Entropia = -\sum_i P_i \log_2 P_i \quad 3.18$$

em que, P_i é a probabilidade que a diferença de intensidade entre dois *pixels* adjacentes é igual a i .

e) **Característica acústica posterior.** O sombreamento acústico posterior é considerado preocupante. Essa característica é calculada a partir do valor médio da intensidade de cinza abaixo do tumor (MOON et al., 2013b; SHAN et al., 2016; SHEN et al., 2007), como ilustrado na Figura 3.7.

Figura 3.7 – Diferença entre a intensidade média do tumor e a região abaixo dele.
Fonte: Moon et al. (2013b).

$$Sombra = \overline{I_{post}} - \overline{I_{tumor}} \quad 3.19$$

em que, $\overline{I_{post}}$ é o nível médio de intensidade da região abaixo do tumor.

Uma diferença negativa ou próxima a zero indica a presença de sombra, enquanto que a diferença positiva indica a ausência de sombra.

O **tamanho da lesão** não é uma característica BI-RADS®, mas alguns trabalhos relatam como um importante descritor. O tamanho da lesão pode ser combinado com outras características e melhorar o desempenho do classificador. É representado pela quantidade de *pixels* dentro do tumor (SHAN et al., 2016).

3.3 Classificação

Na área médica o reconhecimento de padrões é utilizado para caracterização de tumores, quantificação de deformidades de estruturas anatômicas, visualização de contornos e análises morfométricas, para auxílio ao diagnóstico (PATROCINIO, 2004).

Para a execução da diferenciação entre lesões benignas e malignas em imagens de ultrassom modo-B, foram utilizados cinco métodos de aprendizado de máquina, sendo eles: árvore de decisão (HYAFIL; RIVEST, 1976), *random forest* (TIN KAM HO, 1995), redes neurais artificiais (VON NEUMANN, 1951), análise discriminante linear (LDA – do inglês: *Linear Discriminant Analysis*) (FISHER, 1936) e *support vector machine* (SVM) (VAPNIK, 1998). Contudo, no presente item será descrito apenas o classificador SVM, pois foi o que proporcionou melhores resultados, conforme abordado no item 5.2. O *Support Vector Machine* (SVM) (VAPNIK, 1998), que nada mais é do que uma máquina de aprendizado que discrimina um conjunto de amostras de teste dividindo-o em dois grupos. Por meio de um hiperplano, ele separa as amostras positivas das negativas – trata-se de um classificador binário em sua formulação original. Geometricamente, esse método pode ser visto como uma tentativa de busca da melhor superfície no conjunto de todas as superfícies, como representado na Figura 3.8, em que, o espaço identificado como +1 representa os círculos (parte superior do gráfico) e -1 os quadrados (parte inferior) (BARRETTO, 2007).

Figura 3.8 – Ilustração de um classificador binário. As amostras positivas estão representadas por círculos, enquanto que as negativas, por quadrados.

Inicialmente, define-se um conjunto de N vetores de $x_i (i = 1, \dots, N)$ que consistem em amostras de treinamento. Cada vetor de dados x_i está associado a uma resposta desejada d_i

que assume os valores +1 e -1, dependendo da classe à qual pertence a respectiva amostra. Um hiperplano capaz de separar essas duas classes pode ser descrito pela equação 3.20.

$$w^t x + b = 0 \quad 3.20$$

sendo, w o vetor normal ao hiperplano separador (vetor de pesos ajustáveis) e b é o *bias*. O *bias* permite que o hiperplano separador se posicione no local correto para a separação das amostras. A partir desse plano, podem-se escrever as regras:

$$w^t x_i + b \begin{cases} > 0 & \text{se } d_i = 1 \\ < 0 & \text{se } d_i = -1 \end{cases} \quad 3.21$$

Em seguida define-se a margem de separação m como sendo a distância calculada entre o hiperplano definido pela equação 3.20 e o vetor de dados x_i mais próximo. O hiperplano que maximiza o valor da margem de separação m é chamado de “hiperplano ótimo” Figura 3.9. Sendo w_0 e b_0 os valores ótimos do vetor de pesos e do *bias* definidos acima. Os vetores x_i que se encontram mais próximos do hiperplano são chamados de vetores de suporte. Para isso define-se a função discriminante, a qual fornece a distância algébrica de um vetor qualquer x até o hiperplano ótimo.

Figura 3.9 – Ilustração de duas separações lineares perfeitas. (a) Separação não possui a margem máxima, não sendo considerada ótima; (b) para o mesmo conjunto de dados apresenta margem máxima, considerada ótima.

Fonte: Saad; Sameh; Hazem (2016).

$$f(x) = w_0^t x + b_0 \quad 3.22$$

A distância algébrica pode ser calculada conforme a equação abaixo.

$$r = \frac{f(x)}{\|w_0\|} \quad 3.23$$

em que, $\|w_0\|$ é a norma do vetor de pesos w_0 .

Quando se calcula a função discriminante (equação 3.22) para o vetor de suporte, obtém-se um sinal unitário. O sinal pode ser positivo ou negativo, dependendo de qual lado do hiperplano o vetor se encontra.

Capítulo

4

Materiais e Métodos

Este trabalho foi dividido em vários experimentos com o objetivo de promover uma maior investigação na diferenciação de achados benignos e malignos em imagens de ultrassonografia modo-B e elastografia da mama.

Esse processo pode ser alcançado por meio das seguintes etapas: (1) aquisição dos exames mamários, (2) pré-processamento, (3) segmentação (4) extração e seleção de características, (5) treinamento e caracterização dos dados. Huang (2009) apresenta um diagrama (Figura 4.1) de um esquema CADx, cujas etapas descritas por ele remete a sequência do processamento dos dados.

Figura 4.1 – Diagrama em bloco de um sistema geral de Diagnóstico Auxiliado por Computador (CAD) para imagens da mama.

Fonte: Huang (2009).

4.1 Banco de Imagens

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética brasileiro (protocolo n° 53543016.2.0000.0072) e o consentimento informado foi obtido de todas as pacientes com a salvaguarda de sua identidade, garantindo o seu anonimato e confidencialidade dos dados.

Os casos foram coletados de julho a dezembro de 2015 durante exames de rotina no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC) de São Paulo. A população alvo consistiu de 83 pacientes consecutivas do sexo feminino, representadas por 92 lesões sólidas. O diagnóstico foi confirmado por biópsia percutânea ou aspiração por agulha fina. No entanto, 7 pacientes, com 7 lesões, foram excluídas por apresentarem lesões não-nodulares ao ultrassom. A partir desses casos, 31 resultados foram confirmados como malignos e 52 benignos.

O ultrassom modo-B e a elastografia do tipo *strain* foram obtidas utilizando o sistema de ultrassom Toshiba Aplio 400 (Toshiba, Japão) com transdutor linear de 5-10 MHz. Os exames foram feitos por um único radiologista, com 2 anos de experiência na realização de exames de ultrassom de mama. O protocolo de obtenção de imagens incluiu imagens de cortes

transversais e longitudinais adquiridas em tempo real. A lesão alvo foi comprimida perpendicularmente com uma pequena força aplicada com o transdutor.

A idade média das pacientes submetidas ao estudo foi de 46,5 anos, variando de 23 a 73 anos (desvio padrão de 8,6). A média do tamanho das lesões foi de 11 mm (com variação de 2,39 a 28,3 mm). Os resultados positivos para carcinoma foram encontrados em 6 pacientes com menos de 40 anos (19,3%), em 11 pacientes entre 40 e 50 anos (35,5%) e em 14 pacientes com idade superior a 50 anos (45,2%). Em relação ao padrão de fundo fibroglandular para o ultrassom, das 36 pacientes que apresentaram gordura homogênea, apenas 19 apresentaram biópsia positiva (61,3%). Em 20 pacientes com padrão fibroglandular homogêneo, 2 tiveram biópsias positivas (6,4%). Já das 27 pacientes com padrão heterogêneo, a biópsia foi positiva em 10 (32,3%).

A imagem elastográfica é sobreposta à imagem modo-B com uma escala de cor. Na imagem elastográfica, azul indica que o tecido é macio, verde representa intermediário e vermelho indica que o tecido é rígido – essa convenção de cor está associada ao equipamento utilizado para a aquisição das imagens. O modo *strain* e o modo-B foram capturados e apresentados simultaneamente no mesmo monitor durante o exame elastográfico, as imagens modo-B do lado direito e as do tipo *strain* do lado esquerdo, como o exemplo ilustrado na Figura 4.2.

Figura 4.2 – Pacientes com diferentes deformações. (a) Macia; (b) intermediária, com (a) e (b) representando lesões benignas; e (c) rígida, lesão maligna.

Devido ao reduzido número de imagens de ultrassom modo-B para a realização dos testes de aprendizado de máquina, foi incluído no estudo um outro conjunto de dados, o qual compreendeu apenas imagens de ultrassom modo-B. Esses casos referem-se a exames de rotina realizados no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC) de São Paulo durante o período setembro de 2013 a julho de 2015. A população alvo consistiu de 194 pacientes do sexo feminino, representadas por 206 lesões sólidas, resultando em 144 lesões benignas e 62 malignas. O diagnóstico foi confirmado por biópsia percutânea ou aspiração por agulha fina.

Essas imagens foram obtidas utilizando quatro sistemas de ultrassom, sendo eles: Toshiba Nemio 30, Toshiba Aplio 400 (Tóquio – Japão), Siemens VFX 13-5 e Siemens FV 10-5 (Berlim – Alemanha) com transdutor linear de 5-10 MHz. A disposição da quantidade de imagens por equipamento está apresentada na Tabela 4.1. Os exames foram feitos por um único radiologista, com 2 anos de experiência na realização de exames de ultrassom de mama. A

Figura 4.3 apresenta alguns exemplos de imagens de ultrassom adquiridas pelos diferentes equipamentos.

Tabela 4.1 – Disposição da quantidade de imagens por equipamento de ultrassom modo-B.

Equipamento	Quantidade de imagens	Quantidade de achados benignos	Quantidade de achados malignos
Toshiba Nemio 30	65	42	23
Toshiba Aplio 400	65	49	16
Siemens VFX 13-5	8	7	1
Siemens FV 10-5	68	46	22
Total	206	144	62

Figura 4.3 – Imagens clínicas de ultrassonografia modo-B adquiridas pelos equipamentos: (a) Toshiba Nemio 30, (b) Toshiba Aplio 400, (c) Siemens VFX 13-5, (d) Siemens FV 10-5.

As imagens que contêm ambos os exames (ultrassom modo-B e elastografia) pertencem ao Conjunto de Dados 1 e as que correspondem apenas a imagens de ultrassom modo-B foram incluídas no Conjunto de Dados 2.

O Conjunto de Dados 2 foi utilizado para a extração e seleção das características mais relevantes, bem como na realização do treinamento das técnicas de aprendizado de máquina em imagens de ultrassom modo-B. Já o Conjunto de Dados 1 foi empregado para a classificação das imagens elastográficas, generalização do classificador desenvolvido para ultrassonografias (cujo treinamento foi efetuado no Conjunto de Dados 2) e no fornecimento do diagnóstico combinado (ultrassom modo-B + elastografia).

4.2 Determinação do Contorno da Lesão

É aceito que não existem métodos de segmentação que funcionem igualmente bem em toda imagem. Em imagem médica, mais especificamente as de ultrassom da mama, a segmentação é uma importante etapa, pois o contorno da lesão desempenha um importante papel na diferenciação entre lesões benignas e malignas (GÓMEZ et al., 2009; YAP; EDIRISINGHE; BEZ, 2006, 2007). De acordo com Joo et al. (2004) a razão por trás da imprecisão de muitos sistemas CAD de ultrassom não está no estágio de classificação mas no estágio de segmentação, pois mesmo que os radiologistas tenham realizado ajustes corretivos, a obtenção do contorno perfeito continua sendo um desafio.

Esse procedimento pode ser realizado pelo delineamento manual do especialista e, portanto, através da percepção visual da ecotextura e propriedades morfológicas, o que consome tempo e é operador-dependente. Por outro lado, a segmentação computadorizada pode eliminar a subjetividade do “desenho” das margens, mas é um desafio em razão da má definição da borda e de questões relacionadas ao ruído *speckle* (FENG et al., 2017; GÓMEZ et al., 2009; GU et al., 2016; LI; YANG; WU, 2016; YAP; YAP, 2016).

Em elastografia, a segmentação é uma difícil tarefa por causa da distribuição de cores, irregularidade da imagem e dificuldade na extração direta do contorno da lesão. Devido à dificuldade de extrair o contorno diretamente da imagem elastográfica, o contorno foi obtido a partir da imagem modo-B e mapeado na elastografia, assim como com outros sistemas CAD (CHANG et al., 2008; TAKADA et al., 2009; XIAO et al., 2014).

Em relação ao Conjunto de Dados 1, três radiologistas participaram dessa pesquisa. O primeiro com 16 anos de experiência em análise de imagens da mama, o segundo com 10 anos

de experiência e o terceiro no segundo ano de residência em diagnóstico por imagem. Eles delimitaram manualmente o contorno das lesões nas imagens de ultrassom modo-B. Para auxiliar na precisão da delimitação, as imagens de ultrassom e de elastografia foram mostradas lado a lado proporcionando uma interpretação mais adequada. Já os contornos das imagens do Conjunto de dados 2 (exames que continham apenas imagens de ultrassom modo-B) foram delimitados manualmente apenas pelo radiologista mais experiente.

Na segmentação automática, foi utilizada a técnica de contorno ativo baseado nas funções *Mumford-Shah* e *level set* (CHAN; VESE, 2001). Para este método não foi requerido pré-tratamento, que é utilizado para melhoria do contraste e redução do ruído *speckle* das imagens modo-B, assim como abordado por Xiao et al. (2014). O contorno inicial foi automaticamente posicionado no centro da imagem com razão de aspecto de 60% da quantidade de *pixels* de altura e largura (MARCOMINI et al., 2016a; MARCOMINI; SCHIABEL, 2014). A Figura 4.4 ilustra o exemplo da disposição do contorno inicial em uma ROI.

Figura 4.4 – Disposição inicial da função *level set*.

Para obter uma segmentação mais precisa, foi aplicada uma técnica de pós-processamento (MARCOMINI; SCHIABEL, 2012) com a finalidade de eliminar os *pixels* indesejados. Para isso, levou-se em consideração que cada ROI deveria possuir apenas uma lesão e que esta seria a região com maior área. A partir disso, foram analisados os componentes conectados e, caso o *pixel* vizinho não possuísse nenhuma conectividade à região com maior área segmentada, seria considerado ruído e, conseqüentemente, removido da imagem. Em seguida, verificou-se a presença de vales internos na região segmentada e, caso houvesse, seriam considerados como parte da lesão e adicionados à área segmentada.

4.3 Seleção de Características

Nesse estudo, foram extraídas dez características para classificar as lesões como benigna ou maligna, que são: elipse equivalente (ADEE), orientação, média da diferença, número de picos, média do vetor de distância, área da diferença entre o casco convexo e o tumor (ADCH), ecogenicidade, entropia, sombra e tamanho da lesão (descritas no item 3.2).

Para a seleção das características mais relevantes foi desenvolvido um modelo computacional que realizou o seguinte processo: as características foram, inicialmente, avaliadas de forma individual, ou seja, cada uma foi apresentada ao classificador e, então, ocorreu o treinamento e teste. A característica com melhor desempenho de classificação (maior área sob a curva ROC – AUC) foi selecionada. Então, foi adicionada incrementalmente uma nova característica àquela previamente selecionada e o algoritmo foi novamente treinado com essa nova combinação. Em cada etapa, o conjunto de características com melhor desempenho é selecionado. Esse procedimento é realizado até que a adição de novas características promovesse a redução no desempenho de classificação ou até que todas elas já estivessem sido incluídas no vetor de entrada. Esse modo de seleção (*bottom-up searching*) foi definido e utilizando por Shan et al. (2016).

4.4 Classificação dos Achados Mamários em Imagens de Ultrassom Modo-B

Para cada método de aprendizado de máquina foram selecionadas as características mais relevantes a fim de identificar um conjunto ótimo, visto que esse conjunto é dependente do classificador (mudanças na arquitetura e na forma de aprendizado podem fazer com que um conjunto pré-selecionado de características não tenha bom desempenho quando utilizado em outro método de aprendizado de máquina), e que quando o método é modificado os procedimentos de seleção e treinamento devem ser refeitos para alcançar melhor desempenho no método de aprendizado em particular (SHAN et al., 2016). A validação cruzada 10-fold (10 vezes) foi realizada no treinamento e teste para todos os classificadores.

Foram, então, aplicados cinco métodos de aprendizado de máquina com a finalidade de distinguir lesões benignas de malignas usando características numéricas baseadas no padrão BI-RADS (descritas no item 3.2):

- Árvore de Decisão (HYAFIL; RIVEST, 1976): ferramenta de suporte à decisão que utiliza um gráfico em forma de árvore, criando um diagrama para mapear as várias alternativas

e os resultados das possíveis decisões. É um modelo de decisão baseado em regras. Elas são amplamente aplicadas na área de reconhecimento de padrões, com um eficiente procedimento de treinamento. Esse algoritmo encontra-se implementado no pacote *Weka*¹¹ (HALL et al., 2009) e foi utilizado o modelo J48 com a configuração padrão (*default*) para testar o desempenho de classificação das características propostas.

- *Random Forest* (TIN KAM HO, 1995): método de aprendizado conjunto para classificação. Atua na construção de múltiplas árvores de decisão no tempo de treinamento e produz uma classe que é a previsão geral das árvores individuais. Esse método corrige o problema de sobreposição das árvores de decisão. Também foi utilizado o algoritmo presente no pacote *Weka* e a configuração adotada foi a padrão (HALL et al., 2009).

- Rede Neural Artificial (RNA) (VON NEUMANN, 1951): método de auto-aprendizagem que imita as propriedades do sistema nervoso e as funções de aprendizagem biológica por meio de um processo adaptativo. Uma RNA é composta por uma camada de entrada, uma ou mais camadas intermediárias (ou ocultas) e uma camada de saída (HAYKIN, 2009). Foi utilizada a RNA *Multilayer Perceptron* (MLP), presente no pacote *Weka* – configuração padrão (HALL et al., 2009), com algoritmo de treinamento *backpropagation* para atualização dos pesos.

- Análise Discriminante Linear (LDA) (FISHER, 1936): utilizada em reconhecimento de padrões para encontrar uma combinação linear que caracteriza ou separa duas ou mais classes de objetos. Também está relacionada com a análise de variância. Possui variáveis independentes contínuas e uma variável categórica dependente. Em sua implementação foi utilizada a função *fitcdiscr* na configuração padrão do *software* MATLAB.

- *Support Vector Machine* (SVM) (VAPNIK, 1998): técnica de classificação que procura um hiperplano ideal para separar duas classes de amostras. A função *fitsvm* em seu modo padrão de configuração foi aplicada para a criação da rotina no MATLAB.

¹¹O *software Weka* (Nova Zelândia) contém uma coleção de algoritmos de aprendizado de máquina para tarefas de mineração de dados. Os algoritmos podem ser aplicados diretamente a um conjunto de dados ou chamados de seu próprio código Java.

4.5 Classificação dos Achados Mamários em Imagens Elastográficas

A fim de medir a quantidade de tecido rígido em uma lesão, foi desenvolvida uma ferramenta capaz de identificar a cor vermelha e quantificar sua predominância na lesão, permitindo classificá-la como macia, intermediária ou rígida. A classificação foi comparada com o resultado obtido na biópsia percutânea. O fluxograma do sistema CADx para elastografia é apresentado na Figura 4.5.

Figura 4.5 – Sistema CADx para a classificação de lesões em imagens de elastografia da mama.

A composição da cor é a característica chave na distinção entre tumores benignos e malignos em elastografia (LO et al., 2015b). Um modelo de cor é uma maneira matemática de representar cores em forma numérica. Há vários modelos de cores e cada um deles foi desenvolvido para uma proposta específica e tem certas vantagens em relação aos demais.

A principal desvantagem do espaço de cor RGB e HSI está relacionada à dificuldade de reconhecer diferentes níveis de intensidade da mesma crominância. A fim de evitar a influência da intensidade de luz, a imagem foi convertida do espaço de cor RGB para CIELab (também conhecido como L^* a^* b^*) (BALDEVBHAI; ANAND, 2012; GANESAN; RAJINI; RAJKUMAR, 2010). O CIELab objetiva se aproximar da visão humana propondo um espaço de cores de valor cromático, que é representado por três matrizes: brilho/luminância, eixo

verde-vermelho e eixo azul-amarelo. Os eixos de cores são baseados no fato de que as cores se opõem, ou seja, uma cor não pode ser vermelha e verde ou azul e amarela. Em cada eixo, os valores variam entre positivo e negativo (de -127 a +127). No eixo a^* , os valores positivos remetem à intensidade de vermelho/magenta, enquanto que os valores negativos estão associados à intensidade de verde. No eixo b^* , o amarelo é positivo e o azul é negativo. A luminância ou eixo da escala de cinza (L^*) representa o preto mais escuro ($L^* = 0$) e o branco mais brilhante/difuso ($L^* = 100$). O asterisco (*) após **L**, **a** e **b** faz parte do nome completo e é utilizado para distingui-lo do espaço de cor *Hunter's Lab* (BALDEVBHAI; ANAND, 2012; GANESAN; RAJINI; RAJKUMAR, 2010). A Figura 4.6 exibe o exemplo de um fibroadenoma com canais de cores do espaço RGB e CIELab dispostos separadamente. Os tecidos adjacentes foram removidos da imagem para melhorar a visualização das cores dentro do achado suspeito.

Figura 4.6 – Espaço de cor RGB e CIELab com seus canais de cores exibidos separadamente.

Pode-se notar na Figura 4.6 que o vermelho é destacado de maneira mais significativa no canal a^* do espaço de cor CIELab – representado pelas intensidades mais claras. Nesse mesmo exemplo, nota-se que o vermelho é também destacado no espaço de cor RGB, presente no canal G – intensidades mais escuras. Contudo, a melhor representação da intensidade vermelha no RGB varia de imagem para imagem, o que pode estar relacionado ao espectro de luminância, o qual é adicionado em todos os canais de cores. Por isso, considerou-se que a

conversão para a espaço de cor CIELab era necessária para representação mais concisa dos tecidos rígidos – região vermelha.

Inicialmente os testes foram conduzidos para a detecção semiautomática da região rígida, em que era necessário delimitar manualmente uma porção da região rígida para que o sistema determinasse toda a área (MARCOMINI et al., 2016b). No entanto, o método apresentou-se muito operador-dependente e suscetível a variação inter e intraobservador. A partir desse estudo, foi desenvolvido um outro a fim de comparar a classificação do sistema a partir da delimitação manual do especialista com a obtida pela segmentação automática (MARCOMINI et al., 2016a).

Na tentativa de automatizar o método para identificação da cor vermelha e deixá-lo menos dependente do usuário, foi utilizado o *threshold* proposto por Otsu (OTSU, 1979) na imagem proveniente do canal a^* , o que tornou possível distinguir a cor vermelha das demais. O método de Otsu é usado para encontrar automaticamente um limiar baseado na redução da imagem em níveis de cinza para uma imagem binária (preto/branco). O algoritmo assume que a imagem contém duas classes de *pixels* seguindo o histograma bimodal (*pixels* de primeiro e segundo planos), e é calculado um *threshold*, que varia de zero a um, ótimo a fim de separar as duas classes de modo que a sua propagação combinada (variância intraclasse) seja mínima ou equivalente (a soma das distâncias entre pares quadrados é constante), e que a variância interclasses seja máxima.

Um outro estudo foi dirigido a possibilitar a mudança manual do valor do *threshold* pelo especialista caso ele discordasse da distribuição feita automaticamente (MARCOMINI et al., 2017).

Dessa forma, foi possível a realização de dois experimentos. O Experimento 1 refere-se à avaliação do modelo de classificação baseado no *threshold* de Otsu (OTSU, 1979) e o Experimento 2 está relacionado à intervenção do usuário sobre o valor desse *threshold*. A Figura 4.7 apresenta um diagrama referente a estruturação desses dois experimentos.

Figura 4.7 – Diagrama do modelo de decisão do usuário na classificação de lesões em imagens de elastografia da mama.

Após obter a área da região considerada como rígida, a lesão foi classificada da seguinte maneira: (1) **macia**, quando a área em vermelho fosse menor que 50% da área total da lesão delineada pelo especialista; (2) **intermediária**, caso o valor estivesse entre 50 e 75%; e (3) **rígida**, para área em vermelho acima de 75% da área total da lesão (MARCOMINI et al., 2016b). Essa classificação baseou-se na classificação visual proposta por Fleury (2015; 2009), e foi proposta por Choi et al., (2015) e Lo et al., (2013) para elastogramas relativos a outros órgãos do corpo. As lesões classificadas como macia e intermediária, assim, foram consideradas como negativas (casos benignos) e as rígidas, como positivas (casos malignos).

O sistema computacional desenvolvido fornece ao radiologista a imagem resultante da distinção entre tecido rígido e os demais tecidos (informação qualitativa) e a porcentagem de rigidez da lesão (informação quantitativa), como mostrado na Figura 4.8.

Figura 4.8 – Exemplo de classificação utilizando o sistema proposto.

4.6 Associação entre Ultrassom e Elastografia

A fim de associar o diagnóstico do ultrassom modo-B com o da elastografia, foi utilizado o critério proposto por Fleury (2015), conforme apresentado na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 – Classificação das lesões da mama após a adição do resultado da elastografia (macia, intermediária ou rígida) ao léxico BI-RADS (FLEURY, 2015).

		Elastografia		
		Macia	Intermediária	Rígida
Ultrassom	BI-RADS 3	BI-RADS 2	BI-RADS 3	BI-RADS 4a
	BI-RADS 4a	BI-RADS 3	BI-RADS 4a	BI-RADS 4b
	BI-RADS 4b	BI-RADS 4a	BI-RADS 4b	BI-RADS 4c
	BI-RADS 4c	BI-RADS 4b	BI-RADS 4c	BI-RADS 5
	BI-RADS 5	BI-RADS 4c	BI-RADS 5	BI-RADS 5

Para que fosse possível utilizar esse critério de classificação, foi necessário atribuir valores percentuais que representassem a tendência de determinada lesão ser benigna ou maligna, pois o SVM fornece um resultado binário, em que zero define a lesão como benigna e 1 como maligna.

Tomou-se, então, por base o valor de separação entre os hiperplanos. Esse valor varia entre -1 e +1 (como transcrito no item 3.3), sendo que os valores maiores que zero remetem a

lesões benignas e menores que zero a malignas. Assim, o valor -1 corresponde ao percentual de malignidade de 100% e +1 à malignidade de 0%. Os valores entre +1 e -1 compõem a variação entre 0 e 100%.

Obtido o valor percentual de classificação, determinaram-se os valores percentuais que representariam cada categoria do BI-RADS. Para isso, foram definidos os seguintes valores:

- BI-RADS 3: percentual de malignidade inferior a 50%.
- BI-RADS 4a: percentual de malignidade entre 50 e 64%.
- BI-RADS 4b: percentual de malignidade superior a 64% e inferior a 77%.
- BI-RADS 4c: percentual de malignidade superior a 77% e inferior a 90%.
- BI-RADS 5: percentual de malignidade superior a 90%.

4.7 Medidas de Avaliação

A delimitação manual dos radiologistas e a segmentação automática foram comparadas usando as seguintes medidas: Índice de Similaridade Jaccard (do inglês: *Jaccard Similarity Index* – JSI) (JACCARD, 1901), segmentação excessiva (*oversegmentation*) (PEI; WANG; XU, 2010), falta na segmentação (*undersegmentation*) (PEI; WANG; XU, 2010) e coeficiente Dice (MARTIN; TROCCAZ; DAANEN, 2010). JSI é usado para comparar a similaridade de um conjunto de dados e é definido pela razão entre a intersecção e a união das duas áreas. O coeficiente Dice não é muito diferente do JSI, diferindo um pouco no equacionamento, definido pela equação 4.1:

$$Dice = \frac{2|X \cap Y|}{|X| + |Y|} \quad 4.1$$

em que $|X|$ e $|Y|$ são os tamanhos em unidades físicas das áreas segmentadas (sem *pixels* de fundo) e $|X \cap Y|$ é o tamanho da região sobreposta. Dice e JSI variam de 0 (nenhuma sobreposição) a 1.

O coeficiente kappa (COHEN, 1960) foi usado para medir a concordância entre observadores em que 0,0 a 0,20 foi considerado pobre, 0,21 a 0,40 mediano, 0,41 a 0,60 moderado, 0,61 a 0,80 bom, e 0,81 a 1,00 concordância muito boa. O kappa pode ser calculado

conforme a equação 4.2. Foram também calculadas as taxas de sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC para os dados obtidos de todos observadores.

$$kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e} \quad 4.2$$

em que, p_o é a taxa de aceitação relativa e p_e é a taxa hipotética de aceitação.

Para a análise estatística foi usado o *software* Med Cal versão 16.2.0 (Seul – Coréia). Todos os resultados foram considerados significantes quando p é menor que 0.05.

4.8 Software

Os testes foram realizados, assim como a versão final do módulo classificador proposto, utilizando o *software* MATLAB (*Matrix Laboratory*) versão 8.3 (R2014a) para ambientes com sistema operacional *Microsoft Windows* 7.

O *software* MATLAB foi escolhido por sua alta performance na computação numérica, sofisticados recursos gráficos, e principalmente pela ampla *toolbox* de “Processamento de Imagens”, que inclui funções de filtragem, transformadas, detectores de borda, conversores, etc. Sua rotina de desenvolvimento é simples e similar à Linguagem C e Java. No entanto, seu maior problema está relacionado com a necessidade da aquisição de uma licença para utilizá-lo, devido ao fato de ser um *software* proprietário. Para superar essa questão, foi produzido um arquivo executável contendo a versão final do sistema desenvolvido, sendo necessário apenas a instalação de bibliotecas¹². Dessa forma, torna-se dispensável a obtenção de uma licença para a execução do sistema.

O sistema CADx proposto permite a realização da segmentação, podendo ser realizada manualmente pelo operador ou de forma automática, e também a classificação do achado suspeito. O resultado da classificação é dado para a imagem de ultrassom modo-B, elastografia e também fornece a classificação BI-RADS para a associação diagnóstica dos exames.

O processo tem início com a seleção de uma região de interesse, que pode ser na imagem elastográfica ou no ultrassom modo-B. Contudo, a segmentação ou a delimitação manual do

¹²O instalador das bibliotecas encontra-se disponível no site da *Mathworks* – empresa desenvolvedora do *software*.
<<https://www.mathworks.com/products/compiler/mcr.html>>.

contorno é sempre realizada na imagem modo-B. Caso a ROI ou o contorno não tenha saído como desejado, o operador pode refazer. É possível, visualizar as imagens resultantes e o resultado da classificação, que avalia a pertinência da lesão à classe benigna ou maligna, no caso das imagens modo-B, e macia, intermediária ou rígida para as imagens elastográficas. A interface do sistema é apresentada na Figura 4.9.

Figura 4.9 – Sistema de análise de achados suspeitos na mama em imagens de ultrassom modo-B e elastografia.

Capítulo

5

Resultados e Discussões

Os resultados aqui apresentados correspondem a testes de processamento digital de imagens que foram realizados a fim de determinar a borda da lesão de forma precisa. Além disso, foram extraídas características relacionadas à morfologia e textura do achado, aplicação de modelos de aprendizado de máquina e identificação de cor na imagem. Esses testes computacionais foram determinados a partir de estudos prévios encontrados na literatura atual.

Por fim, os dados foram avaliados de forma estatística permitindo aferir a precisão do diagnóstico determinado por decisão computacional e compará-lo à avaliação clínica do especialista.

5.1 Contorno da Lesão

O contorno da lesão foi delineado na imagem de ultrassom modo-B de forma manual e utilizando a técnica automática *level set* (OSHER; SETHIAN, 1988) e, em seguida, foi mapeado na imagem elastográfica, como ilustrado na Figura 5.1.

Figura 5.1 – Exemplos de contornos desenhados manualmente pelos radiologistas e do obtido pela segmentação automática aplicados em imagens de ultrassom modo-B e mapeados na elastografia. (a) Carcinoma ductal invasivo; (b) fibroadenoma.

Como pode ser notado na Figura 5.1, a delimitação manual é um procedimento subjetivo e com variabilidade interobservador. Já a segmentação automática é uma difícil tarefa devido à natureza ruidosa da imagem, o que tende a resultar em contornos com certa irregularidade e aparência mais espiculada, quando comparado ao delineado manualmente. O processo fica ainda mais comprometido em cenas em que há oclusão parcial de objetos ou aparecimento de sombras, como nos casos em que há a presença de sombra acústica, como representado pelo caso (a) da Figura 5.1, cuja sombra tende a ocultar os limites inferiores da lesão.

Um estudo foi realizado para avaliar a delimitação manual dos radiologistas e a segmentação automática, uma vez que erros ou distorções na representação da lesão podem

resultar em diagnósticos incorretos. Afinal, se a área da lesão alterar, consequentemente as características extraídas também sofrerão influência, tanto aquelas relacionadas a morfologia quanto as que estão relacionadas a intensidade dos *pixels* adicionados a região considerada suspeita. A influência da área sobre o diagnóstico pode ser notada mais claramente no método desenvolvido para classificar elastografias, pois a alteração na área ocasiona mudanças nos valores percentuais referentes a região classificada como rígida. Contudo, a classificação por métodos de aprendizado de máquina também não é totalmente invariante a forma. Na Tabela 5.1 estão apresentados os valores médios de concordância na delimitação manual dos três radiologistas sob todo o Conjunto de Dados 1 usando diferentes medidas.

Tabela 5.1 – Medidas de avaliação da delimitação manual.

	Jaccard	<i>Undersegmentation</i>	<i>Oversegmentation</i>	Coefficiente Dice
Radiologista 1 e Radiologista 2	0,565	0,147	0,355	0,704
Radiologista 1 e Residente	0,654	0,227	0,169	0,784
Radiologista 2 e Residente	0,537	0,402	0,144	0,679
Valor desejado	1,000	0,000	0,000	1,000

A maior concordância na delimitação manual ocorreu entre o Radiologista 1 e o Residente, com o maior valor de sobreposição (JSI de 0,654) e baixos índices de *undersegmentation* e *oversegmentation* (0,227 e 0,169, respectivamente). Por outro lado, a menor concordância ocorreu entre o Radiologista 2 e o Residente, considerando, principalmente, o alto valor de *undersegmentation* (0,402) do Residente em relação ao Radiologista 2.

Esses resultados confirmam a existência da variabilidade na determinação manual devido à subjetividade interobservador. Contudo, esse trabalho buscou obter o contorno mais preciso possível, visto que alguns autores (MOREIRA et al., 2012) até relatam que, devido à dificuldade de execução dessa tarefa, na maioria das bases de imagens, principalmente de mamografias por raios X, é fornecido apenas um círculo em torno da área de interesse, não havendo a determinação do contorno “*pixel a pixel*”.

A fim de reduzir a variabilidade e fornecer uma informação mais precisa a respeito da lesão, modelos automáticos são utilizados para ajustar o contorno a partir dessa região circular

(SINGH; BOVIS, 2005). Diante disso, a segmentação automática foi considerada como uma alternativa para amenizar o problema da variabilidade interobservador. Contudo, ela foi utilizada diretamente sobre uma ROI e não apenas como ajuste de um contorno prévio. A concordância entre a delimitação manual de cada radiologista e o modelo automático é mostrada na Tabela 5.2.

Tabela 5.2 – Medidas de avaliação entre a delimitação manual e a segmentação automática.

	Jaccard	<i>Undersegmentation</i>	<i>Oversegmentation</i>	Coefficiente Dice
Radiologista 1 e Segmentação	0,477	0,143	0,475	0,621
Radiologista 2 e Segmentação	0,478	0,274	0,411	0,627
Residente e Segmentação	0,455	0,143	0,509	0,599
Valor desejado	1,000	0,000	0,000	1,000

O valor de sobreposição entre a área delimitada manualmente e a segmentada automaticamente foi relativamente baixo (JSI abaixo de 0,5). Por outro lado, a segmentação excessiva atingiu um índice médio alto, diferentemente de quando essa taxa foi medida entre os radiologistas.

Esse alto índice de segmentação excessiva do procedimento automático pode estar relacionado às imagens com sombra acústica posterior e também àquelas com tecidos adjacentes com padrão ecogênico próximo ao da lesão, pois a técnica adiciona esses tecidos ao objeto segmentado. De fato, é ainda um desafio o desenvolvimento de um método automático que funcione bem para todas as imagens, ainda mais em ultrassonografia, em que a presença do ruído *speckle* e da sombra acústica dificultam a discriminação de alguns detalhes. O pré-processamento não foi utilizado devido ao fato de que a suavização das bordas comprometia a identificação dos limites da lesão, ocasionando índice ainda maior de *oversegmentation*. Além disso, outros autores (CHANG et al., 2005; HUANG et al., 2008; XIAO et al., 2014) relatam a boa performance da técnica sem o uso do pré-processamento.

A análise dos efeitos da segmentação, manual e automática, na classificação pelo sistema CADx serão abordados nos itens subsequentes.

5.2 Avaliação do Classificador para Imagens de Ultrassom modo-B

Os testes de aprendizado de máquina foram realizados com os exames que continham apenas imagens de ultrassom modo-B, ou seja, com o Conjunto de Dados 2. Para essas imagens, o Radiologista 1 delimitou manualmente o contorno das lesões e a partir da delimitação manual é que foram extraídas as características que integraram parte do vetor de entrada do classificador.

Cinco métodos de aprendizado foram empregados. Assumiu-se que diferentes métodos de aprendizado terão diferentes conjuntos ótimos de características. Os resultados experimentais confirmaram essa hipótese. As Tabelas 5.3 – 5.7 exibem o procedimento de seleção de características (descrito no item 4.3) em cada método de aprendizado. Para avaliar o melhor vetor de entrada para cada classificador, foram medidos os valores de sensibilidade, especificidade e área sob a curva (AUC) *receiver operating characteristic* (ROC). O padrão ouro utilizado para calcular esses dados foi por meio de biópsia.

Tabela 5.3 – Desempenho de diferentes combinações de características usando Árvore de Decisão.

Características	Sensibilidade	Especificidade	AUC
{6} ¹³	73,20%	69,10%	0,652
{6,1}	71,20%	69,20%	0,653
{6,1,2}	71,90%	73,33%	0,720
{6,1,2,8}	70,60%	75,00%	0,744

Tabela 5.4 – Desempenho de diferentes combinações de características usando MLP.

Características	Sensibilidade	Especificidade	AUC
{5}	68,40%	79,20%	0,759
{5,2}	67,50%	78,70%	0,789
{5,2,1}	68,80%	84,10%	0,799
{5,2,1,3}	66,20%	71,70%	0,806

¹³As características extraídas foram apresentadas em forma numérica apenas para auxiliar na descrição. Os valores correspondem a seguinte nomenclatura: {1} área da diferença com a elipse equivalente (ADEE), {2} orientação, {3} média da diferença, {4} número de picos, {5} média do vetor de distância, {6} área da diferença entre o casco convexo e o tumor (ADCH), {7} ecogenicidade, {8} entropia, {9} sombra e {10} tamanho da lesão (SHAN et al., 2016).

Tabela 5.5 – Desempenho de diferentes combinações de características usando *Random Forest*.

Características	Sensibilidade	Especificidade	AUC
{4}	62,20%	71,70%	0,697
{4,8}	72,30%	74,60%	0,760
{4,8,5}	72,60%	72,60%	0,778
{4,8,5,2}	72,70%	75,90%	0,811

Tabela 5.6 – Desempenho de diferentes combinações de características usando LDA.

Características	Sensibilidade	Especificidade	AUC
{5}	59,52%	87,38%	0,770
{5,2}	75,95%	69,76%	0,818

Tabela 5.7 – Desempenho de diferentes combinações de características usando SVM.

Características	Sensibilidade	Especificidade	AUC
{4}	64,29%	80,48%	0,746
{4,2}	67,14%	76,19%	0,798
{4,2,10}	67,14%	78,81%	0,807
{4,2,10,8}	68,57%	76,19%	0,814
{4,2,10,8,1}	71,43%	76,90%	0,840

Algumas características apresentam baixo desempenho de diferenciação quando empregadas individualmente. Contudo, quando combinadas com outros atributos ajudam a melhorar o desempenho do classificador. Um exemplo disso é a entropia que, quando utilizada individualmente no *Random Forest*, a AUC foi de 0,481 – sendo a mais baixa dentre os dez descritores utilizados; e quando ela foi associada com a característica {4} (número de picos) houve um aumento de 0,697 para 0,760 no valor da AUC, permitindo a melhoria no desempenho do classificador, como mostrado na Tabela 5.5.

Além disso, a inclusão de certas características no vetor de entrada do método de aprendizado permite deixar o classificador mais sensível ou mais específico. Por exemplo, na árvore de decisão: ao ser adicionada a característica {2} (orientação), a sensibilidade praticamente se mantém constante e a especificidade aumenta de modo que ultrapassa o valor percentual da sensibilidade (Tabela 5.3).

A análise revelou que a maioria das características propostas tem forte habilidade em distinguir lesões benignas de malignas, especialmente {2} {4} e {5}, que estão relacionadas à

orientação da lesão e à margem. Outras características revelam um bom potencial quando associadas a outras, como {1} e {8}, que estão relacionadas com a forma e padrão de eco.

Avaliando-se cada característica individualmente, {4} produziu a melhor AUC em SVM e *Random Forest*, a {5} proporcionou melhor resultado para LDA e MLP e a {6} para a árvore de decisão. Essas três características estão relacionadas à margem da lesão. Portanto, pode-se considerar o forte potencial das características de margem na distinção entre lesões benignas e malignas quando usadas em métodos de aprendizado de máquina.

Finalmente, o melhor desempenho de cada método de aprendizado de máquina utilizando seu próprio conjunto ótimo de características foi incluído na Tabela 5.8.

Tabela 5.8 – Desempenho de diferentes métodos de aprendizado de máquina.

Método	Características	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Árvore de Decisão	{6,1,2,8}	70,60%	75,00%	0,744
MLP	{5,2,1,3}	66,20%	71,70%	0,806
<i>Random Forest</i>	{4,8,5,2}	72,70%	75,90%	0,811
LDA	{5,2}	75,95%	69,76%	0,818
SVM	{4,2,10,8,1}	71,43%	76,90%	0,840

A tabela acima indica que dentre os cinco métodos de aprendizado de máquina, SVM alcançou melhor AUC (0,840), com especificidade de 76,90% e sensibilidade de 71,43%. O LDA foi o único método que proporcionou taxa de sensibilidade maior que a de especificidade.

No estudo proposto por Shan et al. (2016), foram utilizadas essas dez características BI-RADS[®] nos mesmos classificadores, exceto o LDA. A Tabela 5.9 apresenta os resultados obtidos pelos autores.

Tabela 5.9 – Desempenho de diferentes métodos de aprendizado de máquina obtidos no estudo proposto por Shan et al. (2016).

Método	Características	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Árvore de Decisão	{4,3,10,2,7}	74,0%	82,0%	0,803
MLP	{4,3,2,6,5,1}	78,0%	78,2%	0,823
<i>Random Forest</i>	{6,10,2,9,3}	75,3%	82,0%	0,828
SVM	{4,2,6,3,10}	77,3%	78,2%	0,842

Com base nas Tabelas 5.8 e 5.9, é possível observar que houve variação do conjunto ótimo de características entre os estudos. No *Random Forest*, por exemplo, o conjunto ótimo

de características da atual pesquisa foi totalmente diferente do que foi selecionado por Shan et al. (2016). Por outro lado, das seis características selecionadas por Shan et al. (2016), quatro delas fazem parte do conjunto ótimo encontrado na atual pesquisa. Essas variações entre os estudos podem, portanto, estar relacionadas à variação na delimitação manual do contorno feito por cada especialista ou mesmo ao processo de aquisição das imagens, uma vez que o operador e o equipamento são diferentes. Ainda assim, constatou-se que o SVM foi o método de aprendizado de máquina com melhor desempenho em ambos os estudos, cujas AUC ficaram muito próximas entre si ($AUC \approx 0,84$). Já os outros classificadores levaram a uma diferença maior de desempenho medido pelos respectivos valores de AUC calculados. Assim, essa proximidade entre os resultados ilustrados nas Tabelas 5.8 e 5.9 mostram a efetividade do sistema CADx desenvolvido na classificação de lesões em ultrassom modo-B.

Então, após selecionar o método de aprendizado de máquina com melhor desempenho (isto é, o SVM) no Conjunto de Dados 2 (exames de mama contendo apenas imagens de ultrassom modo-B, ou seja, sem o exame elastográfico), foi avaliada a capacidade de generalização do classificador no Conjunto de Dados 1 (exames contendo ultrassom modo-B e elastografia da mama).

Na Tabela 5.10 são apresentados os valores de sensibilidade, especificidade e AUC do CADx a partir do contorno manual de cada radiologista, bem como com o uso da técnica automática de segmentação.

Tabela 5.10 – Classificação de lesões no Conjunto de Dados 1 – exames que contém imagens de ultrassom modo-B e elastografia.

Classificação	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Contorno manual (Radiologista 1) + CADx	87,10%	71,15%	0,843
Contorno manual (Radiologista 2) + CADx	90,32%	59,62%	0,800
Contorno manual (Residente) + CADx	80,65%	46,15%	0,798
Segmentação automática + CADx	61,29%	80,77%	0,798
Análise Visual – Radiologista 1	96,77%	57,69%	0,724

Os resultados expostos na Tabela 5.10 apontam que o classificador SVM foi capaz de proporcionar uma boa generalização dos dados, visto que foi aplicado a um novo e diferente

conjunto de imagens. Esse fato pode ser evidenciado pela pequena variação no valor da AUC relativo à avaliação de casos feita pelo Radiologista 1, que foi de 0,840 para o Conjunto de Dados 2 e de 0,843 para o Conjunto de Dados 1.

Quando comparamos a classificação baseada na análise visual do Radiologista 1 com a classificação do CADx, podemos notar que com o CADx houve uma redução na sensibilidade. Contudo, o aumento na especificidade ocasionou, consequentemente, o aumento no valor da AUC, superando o valor obtido pela análise visual.

Além disso, considera-se que não houve influência negativa no uso de imagens de diferentes equipamentos para a realização do treinamento dos métodos de aprendizado de máquina.

Cho et al. (2017) relatam que utilizaram o sistema comercial *S-detect*, que fornece a classificação de achados ultrassonográficos. O resultado obtido pelos autores com a aplicação do sistema em sua base de imagens foi de 72,2% de sensibilidade, 90,8% de especificidade e AUC de 0,815. Considerando os resultados do sistema desenvolvido nessa pesquisa, a AUC foi 2,13% menor que a obtida utilizando o *S-detect*. Contudo, se for considerada a classificação a partir do contorno manual do Radiologista 1, a AUC foi 3,44% maior em relação a obtida com o *S-detect*. Considera-se, portanto, que a variação no valor da AUC é pequena e que o sistema proposto apresentou resultados próximos aos da literatura atual.

5.2.1 Análise Estatística

A concordância diagnóstica entre os resultados obtidos com o sistema CAD a partir do delineamento manual dos radiologistas e utilizando a técnica automática de segmentação foram medidos utilizando o coeficiente kappa, cujos níveis de concordância estão descritos no item 4.7. Os resultados estão apresentados na Tabela 5.11.

A concordância interobservador (índice kappa) entre a classificação baseada no contorno manual dos radiologistas foi moderada, obtendo o maior índice para o comparativo Radiologista 2 e Residente (kappa = 0,594). Contudo, quando é medida a concordância entre a classificação a partir do contorno manual dos radiologistas e a segmentação automática, a concordância passa a ser mediana, com índice mais expressivo para o comparativo Radiologista 2 e segmentação automática (kappa = 0,406).

Tabela 5.11 – Concordância interobservador na classificação de lesões em imagens de ultrassom modo-B.

Classificação	Kappa
CADx – Contorno manual (Radiologista 1 e Radiologista 2)	0,445
CADx – Contorno manual (Radiologista 1 e Residente)	0,444
CADx – Contorno manual (Radiologista 2 e Residente)	0,594
CADx – Contorno manual do Radiologista 1 e segmentação automática	0,352
CADx – Contorno manual do Radiologista 2 e segmentação automática	0,406
CADx – Contorno manual do Residente e segmentação automática	0,224

5.3 Avaliação do Classificador Elastográfico

A fim de determinar o melhor ponto de corte para a classificação de lesões em elastografia da mama – ou seja, limiar que define a separação entre a região rígida e as demais – foram utilizados cinco valores para o limiar entre benigno e maligno, ou seja, acima de qual valor percentual a lesão deixaria de ser classificada como intermediária e passaria a ser identificada como rígida (maligna). A Tabela 5.12 exibe o desempenho do sistema CADx para cada um dos limiares propostos para cada radiologista que realizou a delimitação manual da lesão e com a segmentação automática.

Tabela 5.12 – Área sob a curva ROC (AUC) da classificação do sistema CADx com diferentes formas de delimitação do contorno e diferentes pontos de corte.

Classificação	65% de tecido rígido	70% de tecido rígido	75% de tecido rígido	80% de tecido rígido	90% de tecido rígido
Contorno manual (Radiologista 1) + CADx	0,822	0,841	0,853	0,802	0,790
Contorno manual (Radiologista 2) + CADx	0,803	0,813	0,806	0,815	0,707
Contorno manual (Residente) + CADx	0,783	0,802	0,814	0,789	0,723
Segmentação automática + CADx	0,743	0,661	0,646	0,594	0,513

O Radiologista 1 foi o único que realizou a análise visual, ou seja, o diagnóstico clínico foi emitido sem o uso da ferramenta computacional para auxiliá-lo na classificação da lesão. O valor de AUC obtido em sua avaliação foi de 0,749.

Na Figura 5.2 são apresentadas as curvas ROC referentes às análises de cada radiologista em cada um dos cortes relatados na Tabela 5.12.

Figura 5.2 – Curvas ROC da classificação do sistema CADx utilizando diferentes pontos de corte para cada forma de determinação do contorno.

Com base nos resultados expostos na Tabela 5.12 e na Figura 5.2, definiu-se o melhor ponto de corte para a classificação a partir do contorno manual dos radiologistas em 75%, pois proporcionou melhor AUC para dois dos três radiologistas, sendo que um deles é o que possui maior experiência na área.

Por outro lado, a classificação com a segmentação automática apresentou resultado mais expressivo com o ponto de corte de 65% (ao reduzir o limiar para 60%, a valor da AUC também

reduziu para 0,727). Isso se deve ao fato de que a segmentação automática causou a inclusão de tecidos adjacentes à lesão (*oversegmentation*), cujos valores foram apresentados na Tabela 5.2. Sendo assim, os parâmetros foram ajustados para: (1) macia quando a área vermelha for menor que 50% da área total da lesão; (2) intermediária quando a área vermelha for de 50 a 65%; e (3) rígida quando a área vermelha for superior a 65%. Um estudo anterior (MARCOMINI et al., 2016a) abordou a questão da importância do ajuste dos valores da classificação com base na rigidez. No trabalho mencionado, o método de classificação era mais operador-dependente devido ao fato de que o especialista precisava determinar uma porção da área em vermelho para que o *software* pudesse reconhecer a área restante. Tanto no estudo mencionado quanto no presente trabalho, o melhor ponto de corte foi de 65%.

Determinado o valor de corte para a classificação, foram realizados dois experimentos. No Experimento 1 foi medido o desempenho do classificador totalmente automático, usando o *threshold* de Otsu (OTSU, 1979) sobre o canal de cor a^* para a determinação da área vermelha (rígida). Após obter a imagem binária, os *pixels* brancos foram quantificados e a lesão foi classificada como macia, intermediária ou rígida.

Já no Experimento 2, foi feito o mesmo procedimento que no Experimento 1 para encontrar a área vermelha. A diferença é que foi permitido ao especialista decidir se ele concordava com a região definida como vermelha ou se ele preferia adicionar ou remover mais tecido na região através da mudança manual no valor do *threshold*. Assim, pode ser avaliada a concordância entre o especialista e a resposta proporcionada com o *threshold* automático.

5.3.1 Experimento 1

O desempenho do classificador automático foi avaliando usando as medidas de sensibilidade, especificidade e a área sob a curva ROC. Os resultados estão representados na Tabela 5.13.

A classificação a partir da segmentação automática e a análise visual do Radiologista 1 apresentaram valor percentual de sensibilidade maior que de especificidade, nos outros casos o sistema proporcionou maior especificidade.

Tabela 5.13 – Classificação baseada no *threshold* automático.

Classificação	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Contorno manual (Radiologista 1) + CADx	70,97%	88,46%	0,853
Contorno manual (Radiologista 2) + CADx	67,70%	84,60%	0,806
Contorno manual (Residente) + CADx	51,60%	92,30%	0,814
Segmentação automática + CADx	67,74%	80,77%	0,743 ¹⁴
Análise Visual – Radiologista 1	61,29%	88,46%	0,749

5.3.2 Experimento 2

As mesmas medidas extraídas no Experimento 1 foram utilizadas nesse experimento, exceto para a segmentação automática, pois nesta situação não há intervenção do usuário no sistema. Neste caso, foi possível avaliar se a classificação automática combinada com a experiência do radiologista pode aumentar a precisão do diagnóstico. A Tabela 5.14 exibe os resultados obtidos.

Tabela 5.14 – Classificação com a intervenção do especialista no valor automático do *threshold*.

Classificação	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Contorno manual (Radiologista 1) + CADx	80,65%	88,46%	0,883
Contorno manual (Radiologista 2) + CADx	80,65%	88,46%	0,892
Contorno manual (Residente) + CADx	80,65%	73,08%	0,811
Análise Visual – Radiologista 1	61,29%	88,46%	0,749

¹⁴O ponto de corte considerado para este caso foi com área rígida superior a 65% da área total da lesão. Nos casos em que o contorno foi realizado manualmente pelos radiologistas o ponto de corte foi de 75%.

Nesse experimento, os valores da AUC aumentam para o contorno do Radiologista 1 (em 3,52%) e, principalmente, para o Radiologista 2 (em 10,67%).

A partir dos resultados obtidos, é possível dizer que a elastografia, pode auxiliar na diferenciação entre lesões benignas e malignas, pois além de fornecer informações adicionais sobre a compressibilidade/rigidez da lesão, pode também aumentar a especificidade diagnóstica.

Foi também observado o número de vezes em que os radiologistas discordaram do resultado fornecido pela classificação usando o *threshold* automático, ou seja, o número de casos em que o radiologista considerou necessária a modificação manual desse valor. Os resultados obtidos estão exibidos na Tabela 5.15.

Tabela 5.15 – Avaliação da concordância entre classificação automática do sistema (Experimento 1) e com a possibilidade de intervenção do radiologista (Experimento 2).

Classificação	Número de vezes que o observador alterou o valor do <i>threshold</i>	Alterações entre as subclasses macia e intermediária (ambas são lesões benignas)	Alterações entre as classes benigna e maligna.		Concordância entre o <i>software</i> e o especialista
		Número de vezes	Número de vezes	Resultado	
Contorno manual (Radiologista 1) + CADx	9	6	3	3 VP	96,38%
Contorno manual (Radiologista 2) + CADx	15	7	8	4 VP 3 VN 1 FP	90,36%
Contorno manual (Residente) + CADx	27	10	17	10 FP 7 VN	79,51%

Dos 83 casos, o Radiologista 1 discordou da classificação baseada no *threshold* de Otsu em nove. No entanto, a mudança de classe (benigno e maligno) ocorreu apenas em três casos, as outras seis alterações foram entre subclasses (macia e intermediária – ambos considerados como benignos). Dessa forma, considera-se que das 83 lesões houve discordância em apenas 3 delas (3,62%), pois as outras seis lesões foram classificadas por ambos, sem e com a intervenção do radiologista sobre o valor do *threshold* de Otsu, como benigno. O Radiologista 2 modificou o valor do *threshold* em oito casos – considerando apenas os casos em que ocorreu mudança de classe, e apenas um caso foi alterado erroneamente, resultando em um falso positivo (FP).

Quando o Residente alterou o valor do *threshold*, 10 casos resultaram em FP e 7 foram verdadeiros negativos (VN). Assim, a taxa de concordância entre os radiologistas e o sistema foi de 96,38%, 90,36% e 79,51% para o Radiologista 1, Radiologista 2 e o Residente, respectivamente.

A Figura 5.3 ilustra o exemplo de uma lesão, delineada manualmente pelo Residente, cuja região vermelha tem proporção de 70,65% em relação à área total da lesão – dados obtidos com o *threshold* de Otsu (0,43). Para este caso, o Residente alterou o valor do *threshold* para 0,14, o que representou aumento da região vermelha, que ficou em 84,04%, e, consequentemente, a classificação passou de intermediária para rígida.

Figura 5.3 – Alteração no valor do *threshold* – variação entre classes (benigna e maligna).

Na Figura 5.4 é mostrado um exemplo de um caso negativo em que o Radiologista alterou o valor do *threshold* determinado pelo método de Otsu de 0,34 para 0,54, modificando a classificação da lesão de intermediária para macia – valor percentual da área vermelha era de 67,14% e passou para 44,04%. Nesse caso, não ocorreu mudança entre as classes benigna e maligna.

Figura 5.4 – Alteração no valor do *threshold* – variação entre subclasses (macia e intermediária).

A maioria das modificações feitas pelos radiologistas no valor do *threshold* ocasionou mudanças sutis no valor da área da lesão, variando em cerca de 2% em alguns casos. Por isso, é conveniente ressaltar que pequenas alterações puderam alterar a classificação do achado de intermediária para rígida e vice e versa, pois, nesses casos os valores percentuais ficaram próximos do ponto de corte estabelecido (área rígida acima de 75% da área total da lesão sugere

a malignidade do achado e abaixo desse índice sugere a benignidade), ocasionado a variação entre classes. Por outro lado, houve situações em que essa variação na área rígida foi maior, chegando a aumentar ou diminuir em 30%. Diante disso, enfatiza-se a importância de fornecer ao radiologista valores percentuais de classificação e não apenas se o achado é benigno ou maligno, visto que ele pode avaliar a tendência que o classificador oferece sobre sua pertinência em determinada classe.

5.3.3 Análise Estatística

A concordância diagnóstica do CAD foi avaliada em ambas abordagens utilizando o coeficiente kappa. Na Tabela 5.16 é mostrado o valor do kappa para a classificação a partir da binarização de Otsu. Neste caso a concordância interobservador foi boa em todas as comparações para classificação com o contorno manual dos radiologistas e o coeficiente intraclasse foi de 0,748. A concordância também foi boa entre a segmentação automática e o delineamento do Radiologista 1; e moderada para os outros dois comparativos com a segmentação automática.

Tabela 5.16 – Concordância interobservador baseada no valor do *threshold* de Otsu.

Classificação	Kappa
CADx – Contorno manual (Radiologista 1 e Radiologista 2)	0,796
CADx – Contorno manual (Radiologista 1 e Residente)	0,758
CADx – Contorno manual (Radiologista 2 e Residente)	0,682
CADx – Contorno manual do Radiologista 1 e segmentação automática	0,662
CADx – Contorno manual do Radiologista 2 e segmentação automática	0,583
CADx – Contorno manual do Residente e segmentação automática	0,541

Quando se possibilitou a intervenção do radiologista no *software*, a concordância interobservador foi muito boa (taxas superiores a 0,8) entre o Radiologista 1 e o Radiologista 2, bem como entre o Radiologista 1 e o Residente. No comparativo do Radiologista 2 e o

Residente, a concordância interobservador foi boa. O coeficiente de correlação intraclass foi de 0,809. Os resultados estão exibidos na Tabela 5.17.

Tabela 5.17 – Concordância interobservador com a intervenção do usuário no valor do *threshold*.

Classificação	Kappa
CADx – Contorno manual (Radiologista 1 e Radiologista 2)	0,862
CADx – Contorno manual (Radiologista 1 e Residente)	0,802
CADx – Contorno manual (Radiologista 2 e Residente)	0,758

5.4 Associação entre Ultrassom e Elastografia

O diagnóstico final da lesão foi dado pela associação entre o resultado da classificação por ultrassom modo-B e o obtido com a elastografia, conforme o critério mostrado no item 4.6.

Na Tabela 5.18 são mostrados os valores de sensibilidade, especificidade e AUC com base no contorno manual efetuado pelos três especialistas, assim como com a segmentação automática. Para essa avaliação, foi utilizado o resultado do ultrassom modo-B combinado com o obtido no Experimento 1 da classificação elastográfica, ou seja, não houve a intervenção do radiologista sobre o valor do *threshold* de Otsu.

Tabela 5.18 – Resultado da classificação de lesões obtido pela associação do ultrassom modo-B com a elastografia (Experimento 1).

Classificação Final	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Contorno manual (Radiologista 1) + CADx	93,55%	65,38%	0,795
Contorno manual (Radiologista 2) + CADx	100%	59,62%	0,798
Contorno manual (Residente) + CADx	93,55%	51,92%	0,727
Segmentação automática + CADx	80,65%	75%	0,778
Análise Visual – Radiologista 1	87,10%	55,77%	0,714

O modelo de classificação desenvolvido apontou resultados superiores ao diagnóstico visual do radiologista, sendo capaz de aumentar a sensibilidade e especificidade diagnóstica.

Considerando a classificação a partir da segmentação automática, o seu resultado para imagens de ultrassom modo-B foi igual ao proporcionado com o contorno do Residente e equivalente aos dos Radiologistas 1 e 2 (Tabela 5.10). Já só com imagens elastográficas, o seu desempenho foi inferior às avaliações dos três radiologistas (Tabela 5.13). Esse fato pode estar relacionado à maneira como o classificador foi desenvolvido para esse tipo de imagem, pois pode ocorrer inclusão de tecidos circunjacentes (*oversegmentation*) que, por sua vez, leva à incorporação de tecidos rígidos ou macios que não pertencem à lesão. Contudo, quando é feita a associação entre os dois resultados (para a imagem de ultrassom + elastográfica), o valor da AUC se torna equivalente à classificação a partir do contorno dos Radiologistas 1 e 2 e superior à do Residente e à avaliação visual do Radiologista 1, como apontado na Tabela 5.18, evidenciando que o fator da segmentação não é um problema. Além disso, o procedimento a partir da segmentação automática é menos operador-dependente dentre todas as formas de classificação avaliadas.

Um outro ponto observado foi que a classificação a partir da segmentação automática deixou de ser mais específica, como apontam os resultados dos exames (ultrassom modo-B e elastografia) avaliados individualmente, e tornou-se mais sensível ao serem associados os exames, revelando valores percentuais mais próximos entre as taxas de sensibilidade e especificidade.

Na associação entre os exames, houve redução na diferença dos valores de AUC entre o Radiologista 1 e o Radiologista 2, admitindo-se a equivalência entre os resultados. De fato, no diagnóstico com imagens de ultrassom modo-B, o Radiologista 1 apresentou índice de 0,843 enquanto que a do Radiologista 2 foi de 0,800 (diferença de 5,38%). Para imagens de elastografia, a AUC foi de 0,853 e 0,806 (diferença de 5,83%) para os Radiologistas 1 e 2, respectivamente.

O resultado obtido com a intervenção do radiologista sobre o valor do *threshold* – Experimento 2, é mostrado na Tabela 5.19.

A partir dos dados exibidos nas Tabelas 5.18 e 5.19, notamos que a interferência do Radiologista 1 sobre o valor do *threshold* não foi significativa quando essa classificação é associada à do ultrassom modo-B, pois a sensibilidade, especificidade e AUC não foram alteradas. Já o Radiologista 2 proporcionou um aumento de 3,22% na especificidade e, conseqüentemente, aumentou em 1,25% o valor da AUC, quando ele modifica o valor do

threshold. Por outro lado, a alteração sobre o valor do *threshold* feito pelo Residente ocasionou redução na especificidade e no valor da AUC (7,0%).

Tabela 5.19 – Resultado da classificação de lesões obtido pela associação do ultrassom modo-B com a elastografia (Experimento 2).

Classificação Final	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Contorno manual (Radiologista 1) + CADx	93,55%	65,38%	0,795
Contorno manual (Radiologista 2) + CADx	100%	61,54%	0,808
Contorno manual (Residente) + CADx	96,77%	38,46%	0,676
Análise Visual – Radiologista 1	87,10%	55,77%	0,714

Nota-se a redução no valor da AUC do Residente quando foi realizada a combinação diagnóstica a partir do resultado elastográfico com a alteração no valor do *threshold* automático, ou seja, tomando por base o Experimento 2. Esse fator pode estar relacionado à pouca experiência do residente na análise de imagens elastográficas, visto que a AUC com o *threshold* de Otsu foi superior à obtida com sua intervenção apresentando maior proximidade com o valor de AUC alcançado pela análise visual do Radiologista 1. Com base nesse resultado, pode-se considerar que o uso do *threshold* automático é mais eficaz para especialistas com pouca experiência na avaliação de lesões em imagens de elastografia da mama enquanto que, para radiologistas mais experientes, a intervenção no valor do *threshold* parece permitir melhorar a precisão diagnóstica.

Na avaliação da associação entre ultrassom e elastografia considerando o Experimento 2 não foi possível incluir a segmentação automática devido à ausência de observador para realizar a alteração no valor do *threshold*. Contudo, na versão final do sistema produzido nessa pesquisa, é possível que o usuário altere o valor do *threshold* caso escolha pela determinação automática do contorno da lesão.

5.4.1 Análise Estatística

A concordância diagnóstica entre os resultados obtidos com o sistema CADx a partir do delineamento manual dos radiologistas e utilizando a técnica automática de segmentação foram

avaliados utilizando o coeficiente kappa e os resultados são apresentados na Tabela 5.20. O resultado utilizado para a classificação elastográfica foi utilizando o Experimento 2 para a delimitação manual do contorno e do Experimento 1 para a segmentação automática.

Tabela 5.20 – Concordância interobservador na classificação baseada na associação diagnóstica do ultrassom modo-B com a elastografia.

Classificação	Kappa
CADx – Contorno manual (Radiologista 1 e Radiologista 2)	0,503
CADx – Contorno manual (Radiologista 1 e Residente)	0,304
CADx – Contorno manual (Radiologista 2 e Residente)	0,538
CADx – Contorno manual do Radiologista 1 e segmentação automática	0,500
CADx – Contorno manual do Radiologista 2 e segmentação automática	0,456
CADx – Contorno manual do Residente e segmentação automática	0,306
Classificação Visual (Radiologista 1) e CADx (Contorno manual – Radiologista 1)	0,529
Classificação Visual (Radiologista 1) e CADx (Contorno manual – Radiologista 2)	0,520
Classificação Visual (Radiologista 1) e CADx (Contorno manual – Residente)	0,464
Classificação Visual (Radiologista 1) e CADx (Segmentação automática)	0,384

O índice kappa mostrou uma concordância interobservador moderada (valores entre 0,41 a 0,60) para a maioria dos comparativos realizados, com exceção de três comparativos, que são: (1) CADx – Contorno manual (Radiologista 1 e Residente), (2) CADx – contorno manual do Radiologista 2 e segmentação automática, e (3) Classificação visual (Radiologista 1) e CADx (segmentação automática), cuja concordância foi mediana (valores entre 0,21 a 0,40).

5.5 Comparativo entre o Diagnóstico Visual do Especialista e o Fornecido pelo Sistema Proposto

A variabilidade interobservador é inevitável, e pode ocasionar inconsistência diagnóstica entre os radiologistas (CHO et al., 2017; HORSCH et al., 2004). Os sistemas CADx vêm sendo recentemente utilizados para superar essa variabilidade e aumentar a acurácia diagnóstica de lesões na mama.

Um estudo foi direcionado para avaliar a influência do CADx no diagnóstico do radiologista. Para essa análise, a imagem de ultrassom modo-B e a elastografia foram exibidas ao radiologista, que forneceu o diagnóstico baseado em sua análise visual. Após ter obtido essa informação, foram apresentados a ele os resultados – individuais¹⁵ e com a associação dos exames, proporcionados pelo sistema desenvolvido. Em seguida, solicitou-se que o radiologista classificasse novamente a lesão, visando avaliar se ele mudava seu diagnóstico devido à resposta do CADx ou não. Os resultados obtidos estão exibidos na Tabela 5.21

Tabela 5.21 – Influência do CADx na classificação por meio da análise visual do especialista.

Classificação Final	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Análise Visual – Radiologista 1	87,10%	55,77%	0,714
Análise Visual após resposta do CADx – Radiologista 1	90,32%	73,08%	0,817

A avaliação visual do radiologista com o auxílio do sistema CADx proporcionou um aumento substancial na taxa de especificidade que era de 55,77% (29/52) e foi para 73,08% (38/52) – acréscimo de 11 casos verdadeiros negativos (VN) para dois falsos positivos (FP). Quanto à sensibilidade, a variação foi menor, cerca de 3% - acréscimo de dois casos verdadeiros positivos (VP) e um falso negativo (VN), resultando numa sensibilidade de 90,32% (28/31). Assim, é possível afirmar que o sistema desenvolvido foi capaz de melhorar de forma global o desempenho do diagnóstico, pois melhorou tanto a sensibilidade como, principalmente, a taxa de especificidade quando utilizado em conjunto com a avaliação clínica do especialista – o que proporcionou um aumento positivo e significativo de 14,43% na AUC.

As principais razões para a mudança de opinião do especialista ao visualizar a resposta do sistema CADx desenvolvido relacionaram-se à visualização da morfologia da lesão após o

¹⁵Para este caso, foi considerado o resultado elastográfico do Experimento 2.

delineamento manual do contorno e à distribuição/quantificação dos tecidos rígidos e macios dentro da lesão na imagem elastográfica. Esse fator pode estar relacionado à visualização mais precisa das margens e da forma da lesão quando ela é vista com a sobreposição do contorno.

5.5.1 Análise Estatística

Foi ainda medida a concordância entre a classificação visual do radiologista após a resposta do sistema CADx com a classificação individual do CADx. Os resultados estão apresentados na Tabela 5.22.

Tabela 5.22 – Concordância interobservador na classificação de lesões em imagens de ultrassom modo-B e elastografia após visualizar o resultado do sistema CADx.

Classificação	Kappa
Classificação Visual (Radiologista 1) com o auxílio do CADx e CADx (Contorno manual – Radiologista 1)	0,831
Classificação Visual (Radiologista 1) com o auxílio do CADx e CADx (Contorno manual – Radiologista 2)	0,541
Classificação Visual (Radiologista 1) com o auxílio do CADx e CADx (Contorno manual – Residente)	0,370
Classificação Visual (Radiologista 1) com o auxílio do CADx e CADx (Segmentação automática)	0,718
Classificação Visual do Radiologista 1 sem e com o uso do CADx	0,614

O índice de concordância interobservador aponta para uma concordância muito boa entre a classificação visual utilizando o sistema CADx e a classificação do CADx a partir do seu contorno ($\kappa = 0,831$), sendo superior à concordância visual sem o auxílio do CADx ($\kappa = 0,614$). Além disso, a concordância entre a classificação visual utilizando o sistema e a realizada a partir da segmentação automática foi boa ($\kappa = 0,718$), sendo superior à obtida com o contorno do Radiologista 2 ($\kappa = 0,541$) e do Residente ($\kappa = 0,370$) e, até mesmo à fornecida através de sua própria classificação visual ($\kappa = 0,614$). Portanto, considera-se que a classificação a partir da segmentação automática proporciona boa concordância com o especialista e pode também ser utilizada para auxiliar no diagnóstico.

Assim, o uso do CADx como uma segunda opinião pode reduzir a discordância interobservador e minimizar a subjetividade visual.

5.6 Avaliação do CADx em Lesões Pequenas

Um estudo foi direcionado na avaliação do sistema CADx em lesões menores que 10 mm, as quais representam lesões não palpáveis e são de difícil detecção e classificação. Para isso, foi utilizado o Conjunto de Dados 1 e separadas as lesões com tamanho superior a 10 mm, resultando em 46 lesões (16 malignas e 30 benignas), cujo tamanho médio foi de 6,48 mm.

A Tabela 5.23 apresenta o resultado de classificação dessas lesões em imagens de ultrassom modo-B.

Tabela 5.23 – Classificação de lesões utilizando o sistema CADx em imagens de ultrassom modo-B.

Classificação	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Contorno manual (Radiologista 1) + CADx	100,0%	56,67%	0,783
Contorno manual (Radiologista 2) + CADx	93,75%	60,0%	0,769
Contorno manual (Residente) + CADx	87,50%	43,33%	0,654
Segmentação automática + CADx	87,50%	80,0%	0,838
Análise Visual – Radiologista 1	81,25%	60,0%	0,706

Quando os resultados da tabela acima são comparados ao obtido com todo o conjunto de dados (vide Tabela 5.10), é possível dizer que houve certo aumento na sensibilidade e uma ligeira redução na especificidade e na AUC para todos os casos em que o contorno foi delineado manualmente pelos especialistas. Já no caso da análise visual do Radiologista 1, a sensibilidade e a AUC diminuíram enquanto que a especificidade teve um pequeno aumento. Por outro lado, na classificação a partir da segmentação automática a especificidade praticamente manteve-se constante e, diferentemente dos outros casos, ocorreu aumento na sensibilidade (aumento de 26,21%) e na AUC (aumento de 5,0%). Apesar da redução no desempenho do classificador para esses casos, o sistema proposto apresentou resultados superiores ao obtido com a análise visual do especialista, exceto quando o contorno foi delineado pelo Residente.

Na Tabela 5.24 são exibidos os valores de classificação considerando apenas a imagem elastográfica. Para essa avaliação foram utilizados apenas os dados do classificador automático (Experimento 1).

Tabela 5.24 – Classificação de lesões utilizando o sistema CADx em imagens elastografia.

Classificação	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Contorno manual (Radiologista 1) + CADx	81,25%	80,0%	0,806
Contorno manual (Radiologista 2) + CADx	68,75%	80,0%	0,744
Contorno manual (Residente) + CADx	62,50%	83,33%	0,729
Segmentação automática + CADx	50,0%	93,33%	0,717
Análise Visual – Radiologista 1	68,75%	80,0%	0,744

Ao serem comparados os resultados da tabela acima com os exibidos na Tabela 5.13, nota-se que houve um aumento na sensibilidade e redução na especificidade e AUC para a classificação a partir do delineamento manual dos especialistas e pela análise visual do Radiologista 1 – a análise visual foi a classificação que proporcionou maior redução na AUC (acima de 10%). Já no caso da segmentação automática ocorreu aumento na especificidade e diminuição na sensibilidade e AUC.

Já na Tabela 5.25 são apresentados os valores percentuais de sensibilidade, especificidade e AUC para o diagnóstico combinado (ultrassom modo-B + elastografia).

Tabela 5.25 – Classificação de lesões utilizando o sistema CADx no diagnóstico combinado.

Classificação	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Contorno manual (Radiologista 1) + CADx	100,0%	46,67%	0,733
Contorno manual (Radiologista 2) + CADx	100,0%	53,33%	0,767
Contorno manual (Residente) + CADx	100,0%	50,0%	0,750
Segmentação automática + CADx	75,0%	80,0%	0,775
Análise Visual – Radiologista 1	93,75%	50,0%	0,719

Para o diagnóstico combinado, a classificação a partir da segmentação automática e pela análise visual praticamente não produziu alteração na AUC (comparativo entre as Tabelas 5.18 e 5.25). Já no caso da classificação a partir do contorno manual do Residente, houve uma

melhoria (aproximadamente 3,2%) na AUC. Assim, o diagnóstico combinado para o residente teve melhor desempenho em lesões pequenas.

No estudo proposto por Lee et al. (2011) foi avaliado o desempenho do diagnóstico do radiologista na diferenciação de lesões com tamanho inferior a 10 mm em imagens de ultrassom modo-B e elastografia. A classificação da imagem elastográfica baseou-se em duas abordagens, sendo elas: Tsukuba *score* (ITOH et al., 2006) e razão de deformação, cuja descrição encontra-se mais detalhada no item 2.2.1.1. Para isso, foram utilizadas 315 lesões (267 benignas e 48 malignas) com tamanho médio de 6,8 mm. O resultado alcançado pelos autores está exibido na Tabela 5.26.

Tabela 5.26 – Resultado do desempenho do radiologista na diferenciação de lesões com tamanho inferior a 10 mm baseado no estudo proposto por Lee et al. (2011).

	Ultrassom modo-B	Elastografia		Diagnóstico combinado		
	BI-RADS	Tsukuba <i>score</i> (TS)	Razão de deformação (RD)	US + TS	US + RD	US + TS + RD
Sensibilidade	95,8%	93,8%	68,8%	93,8%	97,9%	93,8%
Especificidade	27,3%	45,7%	64,8%	51,7%	21,4%	46,4%
AUC	0,616	0,784	0,668	0,727	0,596	0,701

Ao comparar o resultado obtido por Lee et al. (2011) com o proporcionado pela análise visual do Radiologista 1 denominado neste trabalho, considera-se que a sensibilidade no diagnóstico em imagens de ultrassom modo-B foi superior naquele caso em 14,55% (95,8% vs. 81,25%). Contudo, a especificidade foi muito inferior– 27,3% vs. 60%. Já em relação à elastografia, os critérios de classificação foram diferenciados, pois Lee et al. (2011) avaliaram a classificação com base nos critérios de Tsukuba e razão de deformação e o critério adotado na presente pesquisa foi o proposto por Fleury et al. (2009b). O valor da AUC da análise visual do Radiologista 1 (0,744) ficou com valor intermediário em relação ao obtido por Lee et al. (2011) – AUC de 0,784 para o critério de Tsukuba e AUC de 0,668 para a razão de deformação. Quanto ao diagnóstico combinado, os valores de sensibilidade e especificidade ficaram próximos entre si, exceto no caso da combinação entre ultrassom e razão de deformação, cujo valor proporcionado foi muito baixo (21,4%).

Comparando ainda os resultados obtidos por Lee et al. (2011) com os proporcionados pelo sistema CADx desenvolvido, é possível considerar que, para todos os tipos de contorno abordados nesta pesquisa, o CADx proporcionou melhor desempenho de diferenciação que a

análise visual apresentada Lee et al. (2011), exceto na elastografia com classificação pelo critério de Tsukuba,. Entretanto, é importante ressaltar que a base de dados utilizada naquele caso é diferente da que foi utilizada nesta pesquisa.

Finalmente, na avaliação da influência do CADx na análise visual do especialista os valores de sensibilidade, especificidade e AUC foram de 100%, 60,0% e 0,80, respectivamente. Com isso, tanto para todo o conjunto de dados (Tabela 5.21) quanto para a classificação apenas em lesões pequenas (menores que 10 mm), o sistema CADx quando possibilitou a melhoria no diagnóstico visual do especialista quando utilizado como uma segunda opinião.

Com base no apresentado nas Tabelas 5.23 – 5.25 é possível admitir que o sistema CADx proposto proporcionou desempenho superior à análise visual do Radiologista 1 na maioria dos casos abordados. O CADx também produziu uma melhoria no valor referente à sensibilidade em relação à análise visual do Radiologista 1 para a classificação em imagens de ultrassom modo-B (aumento de 18,25%), elastografia (aumento de 12,5%) e no diagnóstico combinado (aumento de 6,25%) – tomando por base o procedimento com a delimitação manual do Radiologista 1 (aquele com maior experiência e que também realizou a avaliação visual). Além disso, a sensibilidade atinge o valor de 100% quando o Radiologista 1 utiliza o CADx como uma segunda opinião e a especificidade, para esse caso, aumenta em 13,33%. Esses dados demonstram, portanto, a viabilidade do uso dessa ferramenta computacional aqui desenvolvida na prática clínica, inclusive como forma de auxiliar na diferenciação de lesões consideradas não palpáveis.

Capítulo

6

Conclusões

A metodologia adotada nesse trabalho decorreu da investigação de uma ferramenta que pudesse auxiliar no diagnóstico e tratamento precoce do câncer de mama em lesões encontradas em imagens de ultrassom modo-B e elastografia, bem como minimizar a variabilidade diagnóstica.

Da mesma forma que alguns sistemas comerciais (B-CAD e *S-detect*) de classificação de lesões da mama em imagens de ultrassom modo-B (CHABI et al., 2012; CHO et al., 2017; KIM et al., 2017), o sistema CADx desenvolvido também permite que o contorno da lesão possa ser determinado de forma manual ou automática. O radiologista é quem escolhe a forma mais precisa de delineamento e, se necessário, pode modificar o contorno.

Uma vez completa a fase de determinação do contorno, o sistema analisou características que pudessem auxiliar na interpretação da lesão. Diante da ampla variedade de características encontradas na literatura (CHANG et al., 2005; HUANG et al., 2008; IIVARINEN; VISA, 1998; LIAO; WAN; QIN, 2011; MARCOMINI; CARNEIRO; SCHIABEL, 2014; SU; WANG, 2010; YANG et al., 2008), optou-se por utilizar aquelas que tentam quantificar as categorias da classificação BI-RADS®. Assim como em outros estudos (SHAN et al., 2016; SHEN et al., 2007), as características relacionadas à margem revelaram ter um forte potencial na distinção entre lesões benignas e malignas.

Dentre os métodos de aprendizado de máquina abordados (item 4.4), o SVM é um classificador que vem sendo amplamente utilizado na literatura para distinguir lesões benignas de lesões malignas em imagens de ultrassom modo-B (HUANG et al., 2008; SHAN et al., 2016), incluindo sistemas comerciais como, por exemplo, o *S-detect* (CHO et al., 2017; KIM et al., 2017) e o B-CAD (CHABI et al., 2012). Este estudo apontou resultado superior ao *S-detect* – cuja AUC foi de 0,815, enquanto que a do sistema CADx proposto foi de 0,840 (considerando delineamento manual do radiologista mais experiente). Contudo, o conjunto de dados considerado é diferente e isso pode limitar, de certa forma, o comparativo. Além disso, o classificador SVM foi capaz de proporcionar uma boa generalização dos dados, visto que, quando aplicado a um novo e diferente conjunto de imagens, produziu AUC de 0,843 – considerando a delimitação do contorno do mesmo radiologista.

A elastografia fornece informações significativas em relação à elasticidade do tecido e do achado suspeito. Essa informação é expressa pela variação de cor durante a compressão e após a descompressão da ROI. Uma vez que o especialista classifica a lesão tomando a cor como referência, foi desenvolvido um algoritmo inovador, na classificação de lesões em elastografias da mama, que visa aproximar-se da maneira com que ele realiza essa tarefa. A abordagem proposta é simples e capaz de aumentar a especificidade diagnóstica, como abordado em alguns estudos (ATHANASIOU et al., 2010; BERG et al., 2012; LEE et al., 2014) e comparável ou superior aos resultados de outros sistemas (CHANG et al., 2008; LEONG et al., 2010; LO et al., 2015a; SELVAN et al., 2010).

Assim, é possível afirmar que o sistema CADx desenvolvido apresentou um bom desempenho na distinção entre lesões benignas e malignas, tanto para o ultrassom modo-B quanto para a elastografia. A AUC obtida foi superior à análise visual do radiologista na maioria dos casos analisados, exceto em duas situações do exame elastográfico, que são: (1) Contorno manual do Residente + CADx; e (2) Segmentação automática + CADx. Um outro diferencial dessa pesquisa está relacionado à associação entre os resultados dos exames de ultrassom modo-B e elastografia. O resultado dessa classificação a partir da segmentação automática proporcionou AUC de 0,778, sendo, portanto, equivalente à obtida pela classificação com o contorno manual dos Radiologistas 1 e 2 e superior à classificação visual do Radiologista 1 (AUC = 0,714) e a do CADx com a delimitação do contorno feita pelo Residente (AUC = 0,727).

Considerando a classificação associada (ultrassom modo-B + elastografia) a partir da delimitação manual do contorno, o classificador elastográfico foi avaliado sob duas situações: com e sem a intervenção do radiologista sobre o valor do *threshold*. Para os Radiologistas 1 e

2, praticamente não houve variação no valor de AUC, ou seja, a modificação no valor do *threshold* não exerceu influência sobre o resultado final. Já no caso do Residente, quando foi permitida sua intervenção no valor do *threshold*, houve uma redução de 7,54% no valor de AUC, o que, certamente, está relacionado à sua pouca experiência na área. A partir disso, é possível concluir que, tanto para radiologistas experientes (Radiologista 1 e 2) quanto para os menos experientes (Residente), a intervenção do avaliador no valor do *threshold* é indiferente para o resultado final do classificador – no modelo de associação dos dois processos (ultrassom + elastografia).

Uma possível causa na redução do desempenho geral do sistema (isto é, da AUC calculada) quando se associaram os resultados dos dois processos seria a combinação entre uma classificação correta do sistema CADx para um procedimento (ultrassom, por exemplo) com uma classificação incorreta no outro (elastografia). Apesar disso, o sistema apresentou, em todos os casos avaliados (classificação a partir da segmentação automática e delimitação manual do contorno pelos radiologistas), AUC superior à análise visual do Radiologista 1. Essa queda no valor da AUC quando se associa os dois procedimentos pode também ser encontrada na literatura (LEONG et al., 2010).

Um importante fator a ser considerado é que o sistema CADx funciona de forma similar ao processo de análise visual do radiologista, mas seu desempenho atingiu taxa de sensibilidade maior no diagnóstico de lesões vistas no ultrassom modo-B e também na associação dos procedimentos e, para o exame elastográfico, taxa maior de especificidade.

Adicionalmente, concluem-se mais três aspectos importantes em relação ao esquema computacional desenvolvido: (a) mostrou boa confiabilidade em termos de desempenho global, a ponto de influenciar positivamente a performance diagnóstica dos radiologistas que o utilizaram nos testes com o conjunto de imagens avaliado, principalmente (como demonstrado na Tabela 5.21) em termos da melhoria das taxas de especificidade – isto é, o acerto dos casos não malignos; (b) apresentou resultados promissores com casos de lesões não palpáveis (menores que 10 mm) – que é bastante útil para melhorar a precisão na definição da necessidade ou não de biópsia; e (c) pode ser confiável a fornecer uma segunda opinião ao especialista e utilizado para decidir a próxima etapa para o tratamento da paciente, sendo de fácil uso/manipulação, e permitindo a visualização imediata dos resultados – o que possibilita sua incorporação com facilidade à prática clínica do diagnóstico.

6.1 Trabalhos Futuros

A continuidade deste trabalho pode ser aprofundada em pesquisas no âmbito de aprimorar o esquema de classificação desenvolvido. Para isto, apresentam-se algumas sugestões:

- a) Avaliar o classificador em um conjunto maior de imagens e, caso seja necessário, realizar um novo treinamento do método de classificação a fim de garantir a maior confiabilidade na caracterização das lesões;
- b) Avaliar o classificador em outros tipos de elastografia, como por exemplo, em elastografia do tipo *shear wave*;
- c) Melhorar a definição do contorno proporcionado pelo uso da técnica automática de segmentação (*level set*) de forma que possa oferecer limites mais precisos e melhor diferenciação entre a lesão e os tecidos circunjacentes;
- d) Investigar a precisão diagnóstica por meio da ferramenta de classificação *deep learning*, a qual vem sendo amplamente utilizada na área de reconhecimento de padrões;
- e) Integrar o classificador elastográfico desenvolvido com algum método de aprendizado de máquina, a fim de agregar novas características de classificação e deixá-lo não tão dependente da área da lesão identificada como rígida.
- f) Realização de testes com um maior número de radiologistas para avaliar mais detalhadamente a influência do CADx na classificação visual, em particular para o processo envolvendo a associação da classificação da imagem de ultrassom e da elastografia juntas, verificando também a variabilidade inter e intraobservador.

Referências Bibliográficas

ARA, S. R.; ALAM, F.; RAHMAN, H.; AKHTER, S.; AWWAL, R.; HASAN, K. Bimodal multiparameter-based approach for benign-malignant classification of breast tumors. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 41, n. 7, p. 2022–2038, 2015.

ATABEY, A. O.; ARIBAL, E.; ERGELEN, R.; KAYA, H. Value of Strain Elastography Ultrasound in Differentiation of Breast Masses and Histopathologic Correlation. **The Journal of Breast Health**, v. 10, n. 4, p. 234–238, 2014.

ATHANASIOU, A.; TARDIVON, A.; TANTER, M.; SIGAL-ZAFRANI, B.; BERCOFF, J.; DEFFIEUX, T.; GENNISSON, J.-L.; FINK, M.; NEUENSCHWANDER, S. Breast Lesions: Quantitative Elastography with Supersonic Shear Imaging—Preliminary Results. **Radiology**, v. 256, p. 297–303, 2010.

BAGGIO, A. L. **Imagens acústicas geradas pela interação da radiação ultrassônica com o meio material**. Tese (doutorado). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

BALDEVBHAI, P. J.; ANAND, R. S. Color Image Segmentation for Medical Images using L * a * b * Color Space. **Journal of Electronics and Communication Engineering**, v. 1, n. 2, p. 24–45, 2012.

BALLEYGUIER, C.; CANALE, S.; BEN HASSEN, W.; VIELH, P.; BAYOU, E. H.; MATHIEU, M. C.; UZAN, C.; BOURGIER, C.; DROMAIN, C. Breast elasticity: Principles, technique, results: An update and overview of commercially available software. **European Journal of Radiology**, v. 82, n. 3, p. 427–434, 2013.

BANKMAN, I. (ED.). **Handbook of medical image processing and analysis**. 2. ed. Burlington: Academic Press, 2008.

BARR, R. G. Real-Time Ultrasound Elasticity of the Breast. **Ultrasound Quarterly**, v. 26, n. 2, p. 61–66, jun. 2010.

BARR, R. G. **Comparison of Strain Elastography, Shearwave Elastography, and Shearwave Elastography with a Quality Measure in Evaluation of Breast Masses**. In: 11th International Tissue Elasticity Conference. Texas, 2012.

BARR, R. G. **Breast Elastography**. New York: Thieme Medical, 2015.

BARR, R. G. et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 1: Basic Principles and Terminology. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 41, n. 5, p. 1126–1147, 2015.

BARR, R. G.; ZHANG, Z. Effects of Precompression on Elasticity Imaging of the Breast. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 31, n. 6, p. 895–902, 2012.

BARRETTO, M. Y. **Aplicação de máquinas de vetor de suporte e modelos auto-regressivos de média móvel na classificação de sinais eletromiográficos**. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

BERG, W. A. et al. Shear-wave Elastography Improves the Specificity of Breast US: The BE1 Multinational Study of 939 Masses. **Radiology**, v. 262, n. 2, p. 435–449, 2012.

BIRNBAUM, J.; GADI, V. K.; MARKOWITZ, E.; ETZIONI, R. The Effect of Treatment Advances on the Mortality Results of Breast Cancer Screening Trials: A Microsimulation Model. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 4, p. 236, 2016.

BORGHESAN, D. H. P.; BARAÚNA, M.; PELLOSO, S. M.; CARVALHO, M. D. DE B. Auto-exame das mamas: conhecimento e prática entre profissionais da área da saúde de uma instituição pública. **Acta Scientiarum. Health Science**, v. 25, p. 103–113, 2003.

CAI, L.; WANG, Y. **A phase-based active contour model for segmentation of breast ultrasound images**. In: 6th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics. IEEE, dez. 2013.

CALAS, M. J. G.; KOCH, H. A.; DUTRA, M. V. P. Ultra-sonografia mamária: avaliação dos critérios ecográficos na diferenciação das lesões mamárias. **Radiologia Brasileira**, v. 40, n. 1, p. 1–7, 2007.

CARNEIRO, A. A. O. **Estudos elastográficos por técnicas acústicas e magnéticas**. Universidade de São Paulo, 2010.

CHABI, M. L.; BORGET, I.; ARDILES, R.; ABOUD, G.; BOUSSOUAR, S.; VILAR, V.; DROMAIN, C.; BALLEYGUIER, C. Evaluation of the Accuracy of a Computer-aided Diagnosis (CAD) System in Breast Ultrasound according to the Radiologist's Experience. **Academic Radiology**, v. 19, n. 3, p. 311–319, 2012.

CHALA, L. F.; BARROS, N. DE. Avaliação das mamas com métodos de imagem. **Radiologia Brasileira**, v. 40, n. 1, p. 4–6, 2007.

CHAN, T. F.; VESE, L. A. Active contours without edges. **IEEE Transactions on Image Processing**, v. 10, n. 2, p. 266–277, 2001.

CHANG, J. M.; MOON, W. K.; CHO, N.; YI, A.; KOO, H. R.; HAN, W.; NOH, D.-Y.; MOON, H.-G.; KIM, S. J. Clinical application of shear wave elastography (SWE) in the diagnosis of benign and malignant breast diseases. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 129, p. 89–97, 17 ago. 2011.

CHANG, R.-F.; SHEN, W.-C.; YANG, M.-C.; MOON, W. K.; TAKADA, E.; HO, Y.-C.; NAKAJIMA, M.; KOBAYASHI, M. **Computer-aided diagnosis of breast color elastography**. (M. L. Giger, N. Karssemeijer, Eds.). Proc of: SPIE. Medical Imaging: Computer-Aided Diagnosis, 2008.

CHANG, R. F.; WU, W. J.; MOON, W. K.; CHEN, D. R. Automatic ultrasound segmentation and morphology based diagnosis of solid breast tumors. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 89, n. 2, p. 179–185, 2005.

CHO, E.; KIM, E.; SONG, M. K.; YOON, J. H. Application of Computer-Aided Diagnosis on Breast Ultrasonography: Evaluation of Diagnostic Performances and Agreement of Radiologists According to Different Levels of Experience. **Journal of Ultrasound in Medicine**, 2017.

CHOI, Y. J.; LEE, J. H.; BAEK, J. H. Ultrasound elastography for evaluation of cervical lymph nodes. **Ultrasonography**, v. 34, n. 3, p. 157–64, 2015.

COHEN, J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. **Educational and Psychological Measurement**, v. 20, n. 1, p. 37–46, 1960.

COSTA, F. M. L. **Ações de detecção precoce do câncer de mama realizadas por profissionais da estratégia saúde da família**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2009.

DRUKKER, K.; PESCE, L. L.; GIGER, M. L. **Repeatability and classifier bias in computer-aided diagnosis for breast ultrasound**. (N. Karssemeijer, R. M. Summers, Eds.). Proc of: SPIE. Medical Imaging: Computer-Aided Diagnosis, 4 mar. 2010.

FARUK, T.; ISLAM, M. K.; AREFIN, S.; HAQ, M. Z. The Journey of Elastography: Background, Current Status, and Future Possibilities in Breast Cancer Diagnosis. **Clinical Breast Cancer**, v. 15, n. 5, p. 313–324, 2015.

FENG, Y.; DONG, F.; XIA, X.; HU, C.-H.; FAN, Q.; HU, Y.; GAO, M.; MUTIC, S. An adaptive Fuzzy C-means method utilizing neighboring information for breast tumor segmentation in ultrasound images. **Medical Physics**, v. 44, n. 7, p. 3752–3760, 2017.

FISHER, R. A. THE USE OF MULTIPLE MEASUREMENTS IN TAXONOMIC PROBLEMS. **Annals of Eugenics**, v. 7, n. 2, p. 179–188, 1936.

FLEURY, E. F. C. The importance of breast elastography added to the BI-RADS(R) (5th edition) lexicon classification. **Associacao Médica Brasileira**, v. 61, n. 4, p. 313–316, 2015.

FLEURY, E. F. C.; FLEURY, J. C. V.; OLIVEIRA, VI. M.; RINALDI, J. F.; PIATO, S.; ROVEDA JUNIOR, D. Proposta de sistematização do estudo elastográfico de lesões mamárias pela ultrassonografia. **Associação Médica Brasileira Brasileira**, v. 55, n. 2, p. 192–196, 2009a.

FLEURY, E. F. C.; FLEURY, J. C. V.; PIATO, S.; ROVEDA JUNIOR, D. New elastographic classification of breast lesions during and after compression. **Diagnostic Interventional Radiology**, v. 15, n. 2, p. 96–103, 2009b.

FLEURY, E. F. C.; RINALDI, J. F.; PIATO, S.; FLEURY, J. C.; ROVEDA JR., D. Apresentação das lesões mamárias císticas à ultra-sonografia utilizando a elastografia. **Radiologia Brasileira**, v. 41, n. 3, p. 167–172, 2008.

FOGAÇA, E. C.; GARROTE, L. F. Câncer de mama: atenção primária e detecção precoce. **Arquivos de Ciência da Saúde**, v. 11, n. 3, p. 179–181, 2004.

GANESAN, P.; RAJINI, V.; RAJKUMAR, R. I. Segmentation and edge detection of color images using CIELAB Color Space and Edge detectors. **International Conference on “Emerging Trends in Robotics and Communication Technologies”, INTERACT-2010**, p. 393–397, 2010.

GARRA, B. Tissue elasticity imaging using ultrasound. **Applied Radiology**, v. 1, n. 1, p. 24–30, 2011.

GÓMEZ, W.; LEIJA, L.; ALVARENGA, A. V.; INFANTOSI, A. F. C.; PEREIRA, W. C. A. Computerized lesion segmentation of breast ultrasound based on marker-controlled watershed transformation. **Medical Physics**, v. 37, n. 1, p. 82–95, 2009.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. **Processamento de imagens digitais**. São Paulo: Edgard Blucher, 2000.

GU, P.; LEE, W.-M.; ROUBIDOUX, M. A.; YUAN, J.; WANG, X.; CARSON, P. L. Automated 3D ultrasound image segmentation to aid breast cancer image interpretation. **Ultrasonics**, v. 65, p. 51–58, 2016.

GUO, Y.; SENGÜR, A.; TIAN, J.-W. A novel breast ultrasound image segmentation algorithm

based on neutrosophic similarity score and level set. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 123, p. 43–53, 2016.

HALL, M.; FRANK, E.; HOLMES, G.; PFAHRINGER, B.; REUTEMANN, P.; WITTEN, I. H. The WEKA data mining software. **ACM SIGKDD Explorations Newsletter**, v. 11, n. 1, p. 10, 2009.

HALL, T. J.; ZHU, Y.; SPALDING, C. S. In vivo real-time freehand palpation imaging. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 29, n. 3, p. 427–435, 2003.

HAYKIN, S. S. **Neural networks and learning machines**. New Jersey: Pearson Upper Saddle River, v. 3, 2009.

HORSCH, K.; GIGER, M. L.; VYBORNÝ, C. J.; VENTA, L. A. Performance of computer-aided diagnosis in the interpretation of lesions on breast sonography. **Academic Radiology**, v. 11, n. 3, p. 272–280, 2004.

HUANG, Q.; LUO, Y.; ZHANG, Q. Breast ultrasound image segmentation: a survey. **International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery**, v. 12, n. 3, p. 493–507, 2017.

HUANG, Y.-L. Computer-aided Diagnosis Using Neural Networks and Support Vector Machines for Breast Ultrasonography. **Journal of Medical Ultrasound**, v. 17, n. 1, p. 17–24, 2009.

HUANG, Y.-L.; CHEN, D.-R. Watershed segmentation for breast tumor in 2-D sonography. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 30, n. 5, p. 625–632, 2004.

HUANG, Y.-L.; CHEN, D.-R.; JIANG, Y.-R.; KUO, S.-J.; WU, H.-K.; MOON, W. K. Computer-aided diagnosis using morphological features for classifying breast lesions on ultrasound. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 32, n. 4, p. 565–572, 2008.

HUANG, Y.-L.; JIANG, Y.-R.; CHEN, D.-R.; MOON, W. K. Level set contouring for breast tumor in sonography. **Journal of digital imaging**, v. 20, n. 3, p. 238–247, 2007.

HYAFIL, L.; RIVEST, R. L. Constructing optimal binary decision trees is NP-complete. **Information Processing Letters**, v. 5, n. 1, p. 15–17, 1976.

IIVARINEN, J.; VISA, A. **An adaptive texture and shape based defect classification**. 14th International Conference on Pattern Recognition. IEEE, 1998.

ITOH, A.; UENO, E.; TOHNO, E.; KAMMA, H.; TAKAHASHI, H.; SHIINA, T.; YAMAKAWA, M.; MATSUMURA, T. Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis. **Radiology**, v. 239, n. 2, p. 341–350, 2006.

JACCARD, P. Distribution comparée de la flore alpine dans quelques régions des Alpes occidentales et orientales. **Bulletin de la Socit Vaudoise des Sciences Naturelles**, v. 37, p. 241–272, 1901.

JAN, J. **Medical image processing, reconstruction and restoration: concepts and methods**. Boca Raton: CRC Press, 2005.

JOO, S.; YANG, Y. S.; MOON, W. K.; KIM, H. C. Computer-Aided Diagnosis of Solid Breast Nodules: Use of an Artificial Neural Network Based on Multiple Sonographic Features. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 23, n. 10, p. 1292–1300, out. 2004.

JUMAAT, A. K.; RAHMAN, W. E. Z. W. A.; IBRAHIM, A.; MAHMUD, R. **Segmentation and characterization of masses in breast ultrasound images using active contour**. International Conference on Signal and Image Processing Applications (ICSIPA). IEEE, nov. 2011.

KEMP, C.; ELIAS, S.; BORRELLI, K.; GARCIA Y NARVAIZA, D.; KEMP, C. G. M.; SCHOR, A. P. Punção Aspirativa por Agulha Fina Orientada por Ultra-Sonografia em Lesões Não-palpáveis. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 23, n. 5, p. 321–327, 2001.

KIM, K.; SONG, M. K.; KIM, E.; YOON, J. H. Clinical application of S-Detect to breast masses on ultrasonography: a study evaluating the diagnostic performance and agreement with a dedicated breast radiologist. **Ultrasonography**, v. 36, n. 1, p. 3–9, 2017.

KOPANS, D. B. **Diagnóstico por imagem da mama**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2008.

KUMAR, H.; MICHAHIAL, S. Segmentation and Feature Extraction of Ultrasound Images by Modified Level Set Method and Chain-VESE Methods Using SRAD Filter. **International Journal of Advanced Research in Computer and Communication Engineering**, v. 1, n. 3, p. 171–177, 2012.

KUMM, T. R.; SZABUNIO, M. M. Elastography for the Characterization of Breast Lesions: Initial Clinical Experience. **Cancer Control**, v. 17, n. 3, p. 156–161, 2010.

LADAK, H. M.; MAO, F.; WANG, Y.; DOWNEY, D. B.; STEINMAN, D. A.; FENSTER, A. Prostate boundary segmentation from 2D ultrasound images. **Medical Physics**, v. 27, n. 8, p. 1777–1788, 2000.

LEE, C. P. **Robust image segmentation using active contours: level set approaches**. Tese (Doutorado). Universidade Estadual da Carolina do Norte, Carolina do Norte, EUA, 2005.

LEE, J. H.; KIM, S. H.; KANG, B. J.; CHOI, J. J.; JEONG, S. H.; YIM, H. W.; SONG, B. J. Role and clinical usefulness of elastography in small breast masses. **Academic Radiology**, v. 18, n. 1, p. 74–80, 2011.

LEE, L.-K.; LIEW, S.-C. **Breast ultrasound automated ROI segmentation with region growing**. In: 4th International Conference on Software Engineering and Computer Systems (ICSECS). IEEE, 2015.

LEE, S. H. et al. Practice Guideline for the Performance of breast Ultrasound elastography. **Ultrasound**, v. 33, n. 1, p. 1–9, 2014.

LEONG, L. C. H.; SIM, L. S. J.; LEE, Y. S.; NG, F. C.; WAN, C. M.; FOOK-CHONG, S. M. C.; JARA-LAZARO, A. R.; TAN, P. H. A prospective study to compare the diagnostic performance of breast elastography versus conventional breast ultrasound. **Clinical Radiology**, v. 65, n. 11, p. 887–894, 2010.

LI, L.; ZHOU, X.; ZHAO, X.; HAO, S.; YAO, J.; ZHONG, W.; ZHI, H. B-Mode Ultrasound Combined with Color Doppler and Strain Elastography in the Diagnosis of Non-mass Breast Lesions: A Prospective Study. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 43, n. 11, p. 2582–2590, 2017.

LI, X.; YANG, C.; WU, S. **Automatic segmentation algorithm of breast ultrasound image based on improved level set algorithm**. IEEE International Conference on Signal and Image Processing (ICSIP). IEEE, ago. 2016.

LIAO, R.; WAN, T.; QIN, Z. Classification of Benign and Malignant Breast Tumors in Ultrasound Images Based on Multiple Sonographic and Textural Features. **3rd International Conference on Intelligent Human-Machine Systems and Cybernetics**, p. 71–74, 2011.

LO, C. M.; CHANG, Y. C.; YANG, Y. W.; HUANG, C. S.; CHANG, R. F. Quantitative breast mass classification based on the integration of B-mode features and strain features in elastography. **Computers in Biology and Medicine**, v. 64, p. 91–100, 2015a.

LO, C. M.; CHEN, Y. P.; CHANG, Y. C.; LO, C.; HUANG, C. S.; CHANG, R. F. Computer-Aided Strain Evaluation for Acoustic Radiation Force Impulse Imaging of Breast Masses. **Ultrasonic imaging**, v. 36, n. 3, p. 151–166, 2014.

LO, C. M.; LAI, Y. C.; CHOU, Y. H.; CHANG, R. F. Quantitative breast lesion classification based on multichannel distributions in shear-wave imaging. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 122, n. 3, p. 354–361, 2015b.

LO, W. C.; CHENG, P. W.; WANG, C. T.; LIAO, L. J. Real-time ultrasound elastography: an assessment of enlarged cervical lymph nodes. **European Radiology**, v. 23, n. 1432–1084, p. 2351–2357, 2013.

LOTFOLLAHI, M.; GITY, M.; YE, J. Y.; MAHLOOJI FAR, A. Segmentation of breast ultrasound images based on active contours using neutrosophic theory. **Journal of Medical Ultrasonics**, 2017.

LOUVEIRA, M. H.; SOUZA, L. R. M. F.; CASTRO, I. M.; ELIAS, S.; SZEJNFELD, J.; KEMP, C. Avaliação e classificação ultra-sonográfica dos nódulos mamários: revisão da literatura e aspectos atuais. **Revista Imagem**, v. 23, n. 2, p. 123–128, 2003.

MARCOMINI, K. D.; CARNEIRO, A. O.; SCHIABEL, H. **Development of a computer tool to detect and classify nodules in ultrasound breast images**. Proc. of: SPIE. Medical Imaging: Computer-Aided Diagnosis, 2014.

MARCOMINI, K. D.; FLEURY, E. F. C.; OLIVEIRA, V. M.; CARNEIRO, A. A. O.; NISHIKAWA, R. M.; SCHIABEL, H. **Classification of lesions in breast elastography images based on strain: A performance evaluation between manual and automatic segmentation**. CBEB. XXV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, 2016a.

MARCOMINI, K. D.; FLEURY, E. F. C.; OLIVEIRA, V. M.; CARNEIRO, A. A. O.; SCHIABEL, H.; NISHIKAWA, R. M. **Agreement between a computer-assisted tool and radiologists to classify lesions in breast elastography images**. (S. G. Armato, N. A. Petrick, Eds.). Proc of: SPIE. Medical Imaging: Computer-Aided Diagnosis, 2017.

MARCOMINI, K. D.; FLEURY, E. F. C.; SCHIABEL, H.; NISHIKAWA, R. M. Proposal of semi-automatic classification of breast lesions for strain sonoelastography using a dedicated CAD system. In: SPRINGER (Ed.). **Breast Imaging: 13th International Workshop**. Malmö: Lecture Notes in Computer Science, v. 9699, p. 454–460, 2016b.

MARCOMINI, K. D.; SCHIABEL, H. **Investigação da influência do tamanho de ROIs na segmentação automática de nódulos em imagens de simuladores mamográficos**. XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica. Uberlândia: 2014.

MARCOMINI, K. D.; SCHIABEL, H. Nodules segmentation in breast ultrasound using the artificial neural network Self-Organizing Map. **Proceedings of the World Congress on Engineering**, v. 2, p. 4–7, 2012.

MARQUES FILHO, O.; NETO, H. V. **Processamento digital de imagens**. Rio de Janeiro: Brasport, 1999.

MARTIN, S.; TROCCAZ, J.; DAANEN, V. Automated segmentation of the prostate in 3D MR

images using a probabilistic atlas and a spatially constrained deformable model. **Medical Physics**, v. 37, n. 4, p. 1579, 2010.

MASSICH, J.; MERIAUDEAU, F.; PÉREZ, E.; MARTÍ, R.; OLIVER, A.; MARTÍ, J. Lesion Segmentation in Breast Sonography. In: MARTÍ J.; OLIVER, A.; FREIXENET, J.; MARTÍ, R. (Eds.). **Digital Mammography**. Heidelberg ed. Berlin: IWDM: Lecture Notes in Computer Science, 2010. p. 39–45.

MASSICH, J.; MERIAUDEAU, F.; SENTÍS, M.; GANAU, S.; PÉREZ, E.; MARTÍ, R.; OLIVER, A.; MARTÍ, J. Automatic Seed Placement for Breast Lesion Segmentation on US Images. In: MAIDMENT A.D.A., BAKIC P.R., G. S. (Ed.). **Digital Mammography**. Breast Ima ed. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012. p. 308–315.

MATTAR, A. C.; MAUAD, F. M.; NASTRI, C. O. Atualizações em ultra-sonografia mamária. **Experts in Ultrasound: Reviews and Perspectives**, v. 1, n. 2, p. 82–86, 2009.

MEIRE, H. B.; FARRANT, P. **Basic ultrasound**, 1995.

MOHEY, N.; HASSAN, T. A. Value of mammography and combined grey scale ultrasound and ultrasound elastography in the differentiation of solid breast lesions. **The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine**, v. 45, n. 1, p. 253–261, 2014.

MONTICCILOLO, D. L. Advances in Breast Imaging: Physics, Technology, and Clinical Applications Categorical Course in Diagnostic Radiology Physics. In: KARELLAS, A. (Ed.). **Radiological Society of North America**. Chicago: Radiological Society of North America, 2004.

MOON, W. K. et al. Computer-aided tumor diagnosis using shear wave breast elastography. **Ultrasonics**, v. 78, p. 125–133, 2017a.

MOON, W. K.; CHANG, S. C.; CHANG, J. M.; CHO, N.; HUANG, C. S.; KUO, J. W.; CHANG, R. F. Classification of Breast Tumors Using Elastographic and B-mode Features: Comparison of Automatic Selection of Representative Slice and Physician-Selected Slice of Images. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 39, n. 7, p. 1147–1157, 2013a.

MOON, W. K.; CHEN, I. L.; CHANG, J. M.; SHIN, S. U.; LO, C. M.; CHANG, R. F. The adaptive computer-aided diagnosis system based on tumor sizes for the classification of breast tumors detected at screening ultrasound. **Ultrasonics**, v. 76, p. 70–77, 2017b.

MOON, W. K.; HUANG, C. S.; SHEN, W. C.; TAKADA, E.; CHANG, R. F.; JOE, J.; NAKAJIMA, M.; KOBAYASHI, M. Analysis of Elastographic and B-mode Features at Sonoelastography for Breast Tumor Classification. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 35, n. 11, p. 1794–1802, 2009.

MOON, W. K.; LO, C.-M.; CHO, N.; CHANG, J. M.; HUANG, C.-S.; CHEN, J.-H.; CHANG, R.-F. Computer-aided diagnosis of breast masses using quantified BI-RADS findings. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 111, n. 1, p. 84–92, 2013b.

MOREIRA, I. C.; AMARAL, I.; DOMINGUES, I.; CARDOSO, A.; CARDOSO, M. J.; CARDOSO, J. S. INbreast: Toward a Full-field Digital Mammographic Database. **Academic Radiology**, v. 19, n. 2, p. 236–248, 2012.

MOUKHTAR, F. Z.; ELMAATI, A. A. A. Real-time tissue elastography combined with BIRADS-US classification system for improving breast lesion evaluation. **Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine**, v. 45, n. 3, p. 1021–1028, 2014.

NAROD, S. A.; IQBAL, J.; MILLER, A. B. Why have breast cancer mortality rates declined? **Journal of Cancer Policy**, v. 5, p. 8–17, 2015.

NASCIMENTO, J. H. R. **Acurácia dos achados mamográficos do câncer de mama: correlação da classificação BI-RADS e achados histológicos**. Dissertação (Mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, abr. 2009.

NEVES, L. P. **Otimização do algoritmo de block matching aplicado a estudos elastográficos**. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

OPHIR, J. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. **Ultrasonic Imaging**, v. 13, n. 2, p. 111–134, 1991.

OSHER, S.; SETHIAN, J. A. Fronts propagating with curvature-dependent speed: Algorithms based on Hamilton-Jacobi formulations. **Journal of Computational Physics**, v. 79, n. 1, p. 12–49, 1988.

OTSU, N. A threshold selection method from gray-level histograms. **IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics**, v. 9, n. 1, p. 62–66, 1979.

PARDAL, R. C.; ABRANTES, A. F. L.; RIBEIRO, L. P. V.; ALMEIDA, R. P. P.; AZEVEDO, K. B.; FIGUEIREDO, T. L.; RODRIGUES, S. I. Screening of breast lesions: a comparative study between mammography, B-mode ultrasonography, sonoelastography and histological results. **Radiologia Brasileira**, v. 46, n. 4, p. 214–220, 2013.

PATROCINIO, A. C. **Classificador automático de achados mamográficos em imagens digitais de mamas densas utilizando técnicas híbridas**. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, São Carlos, 2004.

PAULINELLI, R. R.; MOREIRA, M. A. R.; FREITAS JÚNIOR, R. DE. Ultra-sonografia no

diagnóstico do câncer de mama: realidade atual e possibilidades para o futuro. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 13, n. 4, p. 168–174, 2003.

PEI, C.; WANG, C.; XU, S. Segmentation of the Breast Region in Mammograms using Marker-controlled Watershed Transform. **Proceedings of ICISE**, p. 2371–2374, 2010.

RAZA, S.; GOLDKAMP, A. L.; CHIKARMANE, S. A.; BIRDWELL, R. L. US of Breast Masses Categorized as BI-RADS 3, 4, and 5: Pictorial Review of Factors Influencing Clinical Management. **RadioGraphics**, v. 30, n. 5, p. 1199–1213, 2010.

RICCI, P.; MAGGINI, E.; MANCUSO, E.; LODISE, P.; CANTISANI, V.; CATALANO, C. Clinical application of breast elastography: State of the art. **European Journal of Radiology**, v. 83, n. 3, p. 429–437, 2014.

RITA, L. S. **Ultra-sonografia**. Disponível em: <http://www.lucianosantarita.pro.br/documentos/Minicurso_US.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2013.

SAAD, A. A.-A.; SAMEH, A. E.-G.; HAZEM, M. E.-B. A Collective Intelligence Based Multi Aspect Sentiment Analysis for Arabic Language. **International Journal of Advanced Research in Computer Science & Technology**, v. 4, p. 55–61, 2016.

SANTIN, J. L. **Ultra-som: técnica e aplicação**. 2. ed. Curitiba: Artes gráficas e Editora Unificado, 2003.

SELVAN, S.; KAVITHA, M.; SHENBAGADEVI, S.; SURESH, S. Feature Extraction for Characterization of Breast Lesions in Ultrasound Echography and Elastography. **Journal of Computer Science**, v. 6, n. 1, p. 67–74, 2010.

SHAN, J.; ALAM, S. K.; GARRA, B.; ZHANG, Y.; AHMED, T. Computer-Aided Diagnosis for Breast Ultrasound Using Computerized BI-RADS Features and Machine Learning Methods. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 42, n. 4, p. 980–988, 2016.

SHEN, W.-C.; CHANG, R.-F.; MOON, W. K.; CHOU, Y.-H.; HUANG, C.-S. Breast Ultrasound Computer-Aided Diagnosis Using BI-RADS Features. **Academic Radiology**, v. 14, n. 8, p. 928–939, 2007.

SHI, X.; CHENG, H. D.; HU, L.; JU, W.; TIAN, J. Detection and classification of masses in breast ultrasound images. **Digital Signal Processing**, v. 20, n. 3, p. 824–836, 2010.

SINGH, S.; BOVIS, K. An Evaluation of Contrast Enhancement Techniques for Mammographic Breast Masses. **IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine**, v. 9, n. 1, p. 109–119, mar. 2005.

STAVROS, A. T. **Breast ultrasound**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

STAVROS, A. T. New Advances in Breast Ultrasound: Computer-Aided Detection. **Ultrasound Clinics**, v. 4, n. 3, p. 285–290, 2009.

SU, Y.; WANG, Y. **Computer-Aided Classification of Breast Tumors Using the Affinity Propagation Clustering**. In: 4th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering. IEEE, jun. 2010.

SVENSSON, W. E.; AMIRAS, D. Ultrasound elasticity imaging. **Breast Cancer Online**, v. 9, n. 6, p. 1–7, 2006.

TAKADA, E.; CHANG, R.-F.; SHEN, W.-C.; HO, Y.-C.; MOON, W. K.; NAKAJIMA, M.; KOBAYASHI, M. Computer-aided diagnosis of breast elastography. **Journal of Medical Sciences**, v. 36, n. 1, p. 17–25, 2009.

TENG, W.-G.; CHANG, P.-L. Identifying Regions of Interest in Medical Images Using Self-Organizing Maps. **Journal of Medical Systems**, v. 36, n. 5, p. 2761–2768, 2012.

THOMAS, A.; KÜMMEL, S.; FRITZSCHE, F.; WARM, M.; EBERT, B.; HAMM, B.; FISCHER, T. Real-Time Sonoelastography Performed in Addition to B-Mode Ultrasound and Mammography: Improved Differentiation of Breast Lesions? **Academic Radiology**, v. 13, n. 12, p. 1496–1504, 2006.

TIN KAM HO. **Random decision forests**. 3rd International Conference on Document Analysis and Recognition. IEEE Comput. Soc. Press, 1995.

TOZAKI, M.; ISOBE, S.; SAKAMOTO, M. Combination of elastography and tissue quantification using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology for differential diagnosis of breast masses. **Japanese Journal of Radiology**, v. 30, n. 8, p. 659–670, 2012.

VAPNIK, V. N. **Statistical learning theory**. New York: Wiley, v. 1, 1998.

VASCONCELOS, R. G.; UEMURA, G.; SCHIRMBECK, T.; VIEIRA, K. M. Ultrassonografia mamária – Aspectos contemporâneos. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 22, p. 129–139, 2011.

VIEIRA, S. L. **Desenvolvimento de um “phantom” para treinamento de biópsia de mama guiada por Ultra-Som**. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

VON NEUMANN, J. The general and logical theory of automata. **Cerebral mechanisms in behavior**, v. 1, n. 41, p. 1–2, 1951.

WEBB, A. **Introduction to biomedical imaging**. Wiley-Interscience, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Manual of diagnostic ultrasound**. 2. ed. Malta: Gutenberg Press, 2011.

XIAO, Y.; ZENG, J.; NIU, L.; ZENG, Q.; WU, T.; WANG, C.; ZHENG, R.; ZHENG, H. Computer-aided diagnosis based on quantitative elastographic features with supersonic shear wave imaging. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 40, n. 2, p. 275–286, 2014.

XIAO, Y.; ZENG, J.; QIAN, M.; ZHENG, R.; ZHENG, H. Quantitative analysis of peri-tumor tissue elasticity based on shear-wave elastography for breast tumor classification. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)**, v. 518055, p. 1128–1131, 2013.

YANG, W.; ZHANG, S.; CHEN, Y.; CHEN, Y.; LI, W.; LU, H. **Effective Shape Measures in Malignant Risk Assessment for Breast Tumor on Sonography**. International Multi-symposiums on Computer and Computational Sciences. IEEE, 2008.

YAP, M. H.; EDIRISINGHE, E. A.; BEZ, H. E. **Object Boundary Detection in Ultrasound Images**. In: 3rd Canadian Conference on Computer and Robot Vision (CRV'06). IEEE, 2006.

YAP, M. H.; EDIRISINGHE, E. A.; BEZ, H. E. **A comparative study in ultrasound breast imaging classification**. (J. P. W. Pluim, B. M. Dawant, Eds.). Proc. of: SPIE. Medical Imaging: Image Processing, 26 fev. 2009.

YAP, M. H.; EDIRISINGHE, E. A.; BEZ, H. E. **Fully automatic lesion boundary detection in ultrasound breast images**. SPIE. Medical Imaging: Image Processing, 2007.

YAP, M. H.; YAP, C. H. **Breast ultrasound lesions classification: a performance evaluation between manual delineation and computer segmentation**. (C. K. Abbey, M. A. Kupinski, Eds.). Proc. of: SPIE. Medical Imaging: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment, 2016.

YOUK, J. H.; SON, E. J.; GWEON, H. M.; KIM, H.; PARK, Y. J.; KIM, J.-A. Comparison of Strain and Shear Wave Elastography for the Differentiation of Benign From Malignant Breast Lesions, Combined With B-mode Ultrasonography: Qualitative and Quantitative Assessments. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 40, n. 10, p. 2336–2344, 2014.

YU, D.; LEE, S.; LEE, J. W.; KIM, S. **Automatic lesion detection and segmentation algorithm on 2D breast ultrasound images**. (R. M. Summers, B. van Ginneken, Eds.). Proc

of: SPIE. Medical Imaging: Computer-Aided Diagnosis, 2011.

ZHANG, X.; XIAO, Y.; ZENG, J.; QIU, W.; QIAN, M.; WANG, C.; ZHENG, R.; ZHENG, H. Computer-assisted assessment of ultrasound real-time elastography: Initial experience in 145 breast lesions. **European Journal of Radiology**, v. 83, n. 1, p. 1–7, 2014.

ZHI, H.; OU, B.; LUO, B.-M.; FENG, X.; WEN, Y.-L.; YANG, H.-Y. Comparison of Ultrasound Elastography, Mammography, and Sonography in the Diagnosis of Solid Breast Lesions. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 26, n. 6, p. 807–815, 2007.

ZHI, H.; XIAO, X. Y.; YANG, H. Y.; WEN, Y. L.; OU, B.; LUO, B. M.; LIANG, B. LING. Semi-quantitating Stiffness of Breast Solid Lesions in Ultrasonic Elastography. **Academic Radiology**, v. 15, n. 11, p. 1347–1353, 2008.