



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação

Giovanni Lucca França da Silva

***Diagnóstico de nódulos pulmonares em imagens de tomografia
computadorizada usando redes neurais convolucionais evolutivas***

São Luís
2017

GIOVANNI LUCCA FRANÇA DA SILVA

**Diagnóstico de nódulos pulmonares em imagens de
tomografia computadorizada usando redes neurais
convolucionais evolutivas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação da UFMA como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciência da Computação.

Orientador: Prof. Dr. Aristófanés Corrêa Silva

Coorientador: Prof. Dr. Anselmo Cardoso de Paiva

São Luís

2017

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Silva, Giovanni Lucca França da.

Diagnóstico de nódulos pulmonares em imagens de tomografia computadorizada usando redes neurais convolucionais evolutivas / Giovanni Lucca França da Silva. - 2017.

73 f.

Coorientador(a): Anselmo Cardoso de Paiva.

Orientador(a): Aristófanês Corrêa Silva.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciência da Computação/ccet, Universidade Federal do Maranhão, São Luís - MA, 2017.

1. Algoritmo genético. 2. Aprendizagem profunda. 3. Câncer pulmonar. 4. Imagens médicas. 5. Rede neural convolucional. I. Paiva, Anselmo Cardoso de. II. Silva, Aristófanês Corrêa. III. Título.

Aos meus pais, noiva, família e amigos.

Agradecimentos

A Jesus Cristo pela Sua graça e misericórdia renovada em minha vida a cada manhã. Obrigado Pai, por mais uma bênção concedida, mesmo não sendo merecedor.

Aos meus pais Jorge e Deusemar por tudo o que fizeram e fazem por mim, vocês sempre serão as minhas inspirações. Aos demais familiares por todo cuidado e carinho ao longo da minha vida, irmãs, avôs, avós, tios, tias, primos e primas.

À minha noiva e futura esposa Yasmim por todo o amor, cuidado, atenção, preocupação, compreensão e apoio durante nossa caminhada, na qual começamos a trilhar juntos há 3 anos.

Ao meu orientador Aristófanés por todos os ensinamentos, conselhos e oportunidades de crescimento pessoal. Grato sou também pela sua competência, dedicação e confiança em mim.

Ao meu coorientador Anselmo por todo o conhecimento, conselhos, comprometimento e competência neste meu período no laboratório.

Aos meus amigos da graduação, Caio Eduardo, Caio Belfort, Carlos Augusto, Jefferson, João, Johnatan, Marco e Wendell pelos momentos que passamos juntos. Aos demais amigos feitos durante o curso.

Aos meus amigos do LabPAI, Arthur, Darlan, Oseas, Otílio, Steve e Thales por toda experiência passada, dicas e consultorias.

Aos meus amigos de infância, Allan, Isael, Rodrigo, Tassito e Wanderson pelas amizades fiéis disponíveis a qualquer hora.

Aos meus amigos da Igreja Batista Central, em especial ao ministério de louvor e ao ministério infantil, no qual tenho prazer em servir junto com vocês.

A CAPES pelo apoio financeiro durante o mestrado.

A todos que de alguma forma contribuíram para minha formação acadêmica.

Fica o meu muito obrigado a todos, que Deus os abençoe!

*“E agora, que a glória seja dada a Deus, o qual, por meio do seu poder que age em nós,
pode fazer muito mais do que nós pedimos ou até pensamos!”
(Efésios 3:20)*

Resumo

O câncer de pulmão é a maior causa de morte por câncer em todo mundo, representando mais de 17% do total de mortes relacionadas com câncer. No entanto, sua detecção precoce pode ajudar em uma queda acentuada nesta taxa de mortalidade. Devido ao árduo processo na análise dos exames por imagens, alternativas como sistemas computacionais que utilizam técnicas de processamento de imagens e reconhecimento de padrões têm sido amplamente desenvolvidos e explorados para o diagnóstico precoce desta doença, provendo uma segunda opinião para o especialista e tornando esse processo mais rápido. Diante disso, este trabalho propõe uma metodologia para o diagnóstico de nódulos pulmonares baseado nas fatias extraídas da tomografia computadorizada usando as redes neurais convolucionais evolutivas. Primeiramente, os nódulos são divididos em duas sub-regiões utilizando o algoritmo de Otsu baseado no algoritmo de otimização por enxame de partículas. Em seguida, as fatias dos nódulos e as fatias das suas sub-regiões foram redimensionadas para a dimensão 28 x 28 e dadas como entrada simultaneamente às redes. A arquitetura do modelo foi composta por três redes neurais convolucionais compartilhando a mesma camada completamente conectada no final. Tratando-se de um modelo parametrizado, o algoritmo genético foi aplicado para otimização de alguns parâmetros, tais como a quantidade de filtros nas camadas de convolução e a quantidade de neurônios na camada oculta. A metodologia proposta foi testada na base de imagens *Lung Image Database Consortium* e a *Image Database Resource Initiative*, resultando em uma sensibilidade de 94,66%, especificidade de 95,14%, acurácia de 94,78% e área sob a curva ROC de 0,949.

Palavras-chaves: Imagens médicas, câncer pulmonar, aprendizagem profunda, rede neural convolucional, algoritmo genético.

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide, which accounts for more than 17% percent of the total cancer related deaths. However, its early detection may help in a sharp drop in this mortality rate. Because of the arduous analysis process, alternatives such as computational tools that use image processing techniques and pattern recognition have been widely developed and explored for the early diagnosis of this disease, providing a second opinion to the specialist and making this process faster. Therefore, this work proposes a methodology for the diagnosis of slice-based lung nodules extracted from computed tomography images using evolutionary convolutional neural networks. Firstly, the nodules are divided into two sub-regions using the Otsu algorithm based on the particle swarm optimization algorithm. Then, the slices of the nodules and the slices of their sub-regions were resized to the 28 x 28 dimension and given as input simultaneously to the networks. The architecture of the model was composed of three convolutional neural networks sharing the same fully connected layer at the end. Being a parameterized model, the genetic algorithm was applied to optimize some parameters, such as the number of filters in the convolution layers and the number of neurons in the hidden layer. The proposed methodology was tested on the Lung Image Database Consortium and the Image Database Resource Initiative, resulting in a sensitivity of 94.66 %, specificity of 95.14 %, accuracy of 94.78 % and area under the ROC curve of 0.949.

Keywords: Medical images, lung cancer, deep learning, convolutional neural network, genetic algorithm.

Lista de figuras

Figura 1 – Nódulo pulmonar no exame de TC.	27
Figura 2 – Neurônio artificial.	31
Figura 3 – <i>Perceptron</i> de múltiplas camadas.	32
Figura 4 – Redes neurais convolucionais.	35
Figura 5 – Campo receptivo local.	35
Figura 6 – Camada de convolução.	36
Figura 7 – Camada de subamostragem.	36
Figura 8 – Fatia do nódulo pulmonar.	37
Figura 9 – Fluxograma do algoritmo genético.	39
Figura 10 – Seleção por roleta.	40
Figura 11 – Recombinação por um ponto.	41
Figura 12 – Mutação gaussiana.	41
Figura 13 – Processo de busca do algoritmo PSO.	42
Figura 14 – Curva ROC.	44
Figura 15 – Fluxograma da metodologia proposta.	45
Figura 16 – Exame de TC.	46
Figura 17 – Resumo do diagnóstico para as marcações do nódulo pulmonar.	47
Figura 18 – Divisão do nódulo em sub-regiões.	49
Figura 19 – Análise por fatias.	49
Figura 20 – Redimensionamento das imagens.	50
Figura 21 – Redes neurais convolucionais evolutiva.	51
Figura 22 – Aplicação da técnica <i>dropout</i> na MLP.	52
Figura 23 – Modelo híbrido proposto da CNN com o AG.	54
Figura 24 – Curva de aprendizagem de todos os indivíduos com o erro final do treinamento.	58
Figura 25 – Casos de acerto e erro nas fatias benignas.	59
Figura 26 – Casos de acerto e erro nas fatias malignas.	59

Lista de tabelas

Tabela 1 – Resumo dos trabalhos relacionados ao diagnóstico de nódulos pulmonares por meio de imagens de TC.	26
Tabela 2 – Parâmetros definidos para a técnica PSO.	56
Tabela 3 – Parâmetros definidos para a técnica AG.	57
Tabela 4 – Resultados obtidos analisando a fatia do nódulo pulmonar pela população final.	57
Tabela 5 – Resultados obtidos analisando a fatia do nódulo em cada ROI.	60
Tabela 6 – Resultados obtidos analisando o nódulo pulmonar pela população final.	61
Tabela 7 – Comparação com outros trabalhos publicados em relação ao diagnóstico de nódulos pulmonares por meio de imagens de TC.	62
Tabela 8 – Artigos publicados e submetidos em relação ao diagnóstico de nódulos pulmonares por meio de imagens de TC.	66

Lista de abreviaturas e siglas

ACP	Análise de Componentes Principais
ACU	Acurácia
ADL	Análise de Discriminantes Lineares
AE	<i>Autoencoder</i>
AG	Algoritmo Genético
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CAD	<i>Computer-Aided Detection</i>
CADx	<i>Computer-Aided Diagnostic</i>
CE	<i>Cross Entropy</i>
CNN	<i>Convolutional Neural Networks</i>
DICOM	<i>Digital Imaging Communications in Medicine</i>
DBN	<i>Deep Belief Network</i>
ESP	Especificidade
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
IDRI	<i>Image Database Resource Initiative</i>
LIDC	<i>Lung Image Database Consortium</i>
MLP	<i>Multilayer Perceptron</i>
MVS	Máquina de Vetores de Suporte
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NPS	Nódulo Pulmonar Solitário
PSO	<i>Particle Swarm Optimization</i>

RBF	<i>Radial Basis Function</i>
ReLU	<i>Rectified Linear Units</i>
RNA	Redes Neurais Artificiais
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>
SDAE	<i>Stacked Denoising Autoencoder</i>
SEN	Sensibilidade
SGD	<i>Stochastic Gradient Descent</i>
SIFT	<i>Scale-Invariant Feature Transform</i>
TC	Tomografia Computadorizada
UH	Unidade de Hounsfield
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo

Sumário

1	Introdução	15
1.1	Justificativa	18
1.2	Objetivos	19
1.3	Organização do Trabalho	19
2	Trabalhos Relacionados	21
3	Fundamentação Teórica	27
3.1	Nódulo Pulmonar Solitário	27
3.2	Tomografia Computadorizada	29
3.3	Base LIDC-IDRI	29
3.4	Redes Neurais Artificiais	30
3.5	Aprendizagem Profunda	34
3.6	Redes Neurais Convolucionais	34
3.7	Algoritmo de Otsu	37
3.8	Algoritmos Evolutivos	38
3.8.1	Algoritmo Genético	39
3.8.2	Algoritmo <i>Particle Swarm Optimization</i>	42
3.9	Métricas para Análise de Desempenho	43
4	Metodologia Proposta	45
4.1	Materiais	45
4.2	Segmentação dos Nódulos	46
4.3	Pré-processamento	47
4.3.1	Divisão do Nódulo em Sub-regiões	48
4.3.2	Análise por Fatias	49
4.3.3	Redimensionamento das Fatias	50
4.4	Diagnóstico das Fatias	50
4.5	Validação dos Resultados	55
5	Resultados e Discussão	56
5.1	Testes com as Fatias	57

5.2	Testes com os Nódulos	60
5.3	Comparação com os Trabalhos Relacionados	61
5.3.1	Comparação dos Resultados por Fatia	62
5.3.2	Comparação dos Resultados por Nódulo	63
6	Conclusão	64
6.1	Contribuições	64
6.2	Trabalhos Futuros	65
6.3	Produções Científicas	66
	Referências	67

1 Introdução

O câncer é uma doença causada pela divisão incontrolada de células podendo ocorrer em qualquer parte do corpo, com potencial para invadir tecidos e órgãos vizinhos (FERREIRA, 2004). A proliferação celular não implica necessariamente presença de malignidade, podendo simplesmente responder a necessidades específicas do corpo. Durante os primeiros anos de vida de uma pessoa, as células normais se dividem mais rapidamente para permitir que a pessoa se desenvolva. Depois, na fase adulta, grande parte das células se dividem apenas para substituir células desgastadas ou mortas. A maioria das células normais crescem, dividem-se e morrem de maneira ordenada, porém, as células cancerosas, em vez de morrerem, continuam crescendo incontrolavelmente, formando novas células anômalas (INCA, 2012).

Há mais de cem tipos de neoplasias conhecidas que afetam as pessoas, porém nem todos os tumores são cancerígenos (NCI, 2016). Os tumores benignos têm seu crescimento de forma organizada, geralmente lenta, expansiva e apresentam limites bem nítidos. Apesar de não invadirem os tecidos vizinhos, podem comprimir os órgãos e tecidos adjacentes, raramente constituindo um risco de vida. Por outro lado, os tumores malignos manifestam um maior grau de autonomia e são capazes de invadir tecidos vizinhos e provocar metástases, podendo ser resistentes ao tratamento e causar a morte do paciente (INCA, 2012).

As causas de câncer são variadas, podendo ocorrer devido a fatores ambientais ou devido à hereditariedade genética, estando ambas inter-relacionadas. Segundo Anand et al. (2008), cerca de 90-95% dos casos diagnosticados são atribuídos a fatores ambientais, como estilo de vida social e a poluição do meio ambiente. Apenas 5-10% são atribuídos à hereditariedade genética e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores casuais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas em células normais (INCA, 2016).

O câncer de pulmão vem se tornando uma das principais causas de morte no mundo, apresentando uma estimativa de 1,8 milhões de novos casos por ano (FERLAY et al., 2015). É responsável por 25% dos casos de morte por câncer. O tabagismo consiste no principal fator relacionado ao câncer de pulmão, com cerca de 85-90% dos casos diagnosticados (BIESALSKI et al., 1998). Altamente letal, a sobrevivência média cumulativa total em cinco anos varia entre 13 e 21% em países desenvolvidos e entre 7 e 10% nos países em desenvolvimento. Geralmente, a chance de um homem desenvolver câncer de pulmão ao longo da vida é

cerca de 1 em 13, enquanto a mulher apresenta um risco de 1 em 16. Tais números incluem tanto os fumantes, com uma probabilidade maior de risco, como os não fumantes. No Brasil, para o ano de 2016, foi estimado uma incidência de 28.220 novos casos, sendo 17.330 homens e 10.890 mulheres (INCA, 2016).

O nódulo pulmonar é definido como uma lesão sólida, geralmente arredondada, entre 3 mm e 3 cm de diâmetro cercada pelo parênquima pulmonar (OST; FEIN; FEINSILVER, 2003). Lesões maiores que 3 cm de diâmetro são denominadas massas e geralmente malignas (FUJIMOTO; WISTUBA, 2014). O tamanho de um nódulo pulmonar é um fator relevante para auxiliar na diferenciação entre benignos e malignos. Como regra geral, nódulos maiores apresentam maior probabilidade de serem malignos (TRIPATHI; ZHEN, 2015). Cerca de 80% dos nódulos benignos possuem menos de 2 cm de diâmetro. No entanto, 15% dos nódulos malignos são menores que 1 cm e aproximadamente 42% são menores que 2 cm (ERASMUS et al., 2000).

O diagnóstico precoce do câncer de pulmão melhora a eficiência do tratamento e aumenta as chances de sobrevivência do paciente, em torno de 10 anos para 90% dos casos (ELBAZ; SURI, 2011). Um dos métodos mais eficazes para o diagnóstico é o exame por imagem. A Tomografia Computadorizada (TC) é um exame simples, capaz de obter imagens em tons de cinza de fatias de partes do corpo ou de órgãos selecionados de boa qualidade, sendo essas utilizadas na análise de vários tipos de lesões, incluindo lesões pulmonares (DOLEJŠI, 2007). No entanto, a detecção de nódulos pulmonares em imagens de TC é uma tarefa desafiadora, pois podem apresentar contrastes similares a outras estruturas, baixa densidade, tamanho pequeno em uma área de anatomia complexa, podendo ser conectados a vasos sanguíneos ou estarem na borda do parênquima. Além disso, o processo repetitivo da análise de altas quantidades de imagens pelo especialista tornam o processo de análise exaustivo e propício a equívocos. Dessa forma, a vulnerabilidade a erros nesse tipo de análise torna-se frequente.

Para minimizar tais erros, uma variedade de sistemas computacionais têm sido pesquisadas e desenvolvidas para a detecção e diagnóstico de tumores, proporcionando ao especialista uma segunda opinião (YE et al., 2009). Esses sistemas podem ser do tipo: *Computer-Aided Detection* (CAD) e *Computer-Aided Diagnostic* (CADx). Os sistemas CAD auxiliam os especialistas na detecção de regiões de interesse no exame, mas não realizam o diagnóstico. Já os sistemas CADx sugerem um diagnóstico, quanto à malignidade. O desenvolvimento de sistemas CADx reduziria a quantidade de biópsias, que significa a retirada de um pequeno fragmento da área suspeita para a análise,

desnecessárias em pacientes com tumores benignos, prevenindo a depressão física e mental dos pacientes (PARVEEN; KAVITHA, 2014). Caso estes sistemas evidenciem alterações suspeitas de tumor maligno, somente o resultado da biópsia pode confirmar o diagnóstico de câncer do pulmão (LU; ONN; VAPORCIYAN, 2010).

Os sistemas CADx convencionais utilizam técnicas de processamento de imagens e reconhecimento de padrões para auxiliar na realização do diagnóstico (HUA et al., 2015). Recentemente, uma nova abordagem de aprendizado de máquina, a aprendizagem profunda, tem sido introduzida na análise de imagens médicas com resultados satisfatórios em várias aplicações, como segmentação da próstata (LIAO et al., 2013), diagnóstico da doença de Alzheimer (LIU et al., 2014), detecção de patologias pulmonares (BAR et al., 2015), entre outras. A aprendizagem profunda permite a extração automática de múltiplos níveis de características a partir do conjunto de treinamento, sem a necessidade de uma série de técnicas de processamento de imagens e reconhecimento de padrões (HUA et al., 2015). No contexto de sistemas CADx, os sistemas baseado em aprendizagem profunda possuem duas vantagens sobre os sistemas convencionais: 1) explora a interação entre as características extraídas, de forma hierárquica, dentro da arquitetura da rede neural e 2) as etapas de extração, seleção e classificação de características são abstraídas na própria arquitetura, com pouca intervenção humana (CHENG et al., 2016).

Os avanços alcançados pelo uso dos sistemas CADx representam a capacidade que possui a análise de exames por imagens. Todavia, problemas comumente encontrados em sistemas dessa natureza necessitam ser explorados, como às taxas de sensibilidade e especificidade. Portanto, este trabalho apresenta uma metodologia para o diagnóstico de nódulos pulmonares em maligno ou benigno, por meio da análise de imagens de TC, utilizando um modelo híbrido, consistindo em uma técnica de aprendizagem profunda, as redes neurais convolucionais, e uma técnica evolutiva, o algoritmo genético. O modelo proposto atua diretamente sobre as fatias dos nódulos pulmonares e de sub-regiões dos nódulos geradas pela aplicação do algoritmo de Otsu baseado no algoritmo *Particle Swarm Optimization* (PSO), sem a necessidade de uma extração de características explícita, classificando-as como maligna ou benigna.

1.1 Justificativa

O câncer de pulmão era considerado uma doença rara até o início do século XX. Desde então, sua ocorrência aumentou rapidamente tornando-se a mais frequente na população mundial e a causa mais importante de morte por câncer no mundo (FUMIS, 2012). As altas taxas de morte e registros de ocorrências dessa patologia demonstram a importância do desenvolvimento e investigação, a fim de produzir meios para a detecção e o diagnóstico precoce dessa doença. Apesar disso, o câncer de pulmão é uma doença potencialmente evitável. Com a detecção precoce, a taxa de sobrevivência após o diagnóstico aumenta cerca de 90% (LEDERLIN et al., 2013). Por essas razões, nas últimas décadas têm surgido um grande interesse no desenvolvimento e uso de técnicas computacionais que utilizam processamento de imagens e reconhecimento de padrões em imagens de TC com o objetivo de auxiliar o diagnóstico dos pacientes. Assim, quanto mais precoce o diagnóstico, mais chances de cura terão os pacientes e o quanto maior o número de informações à disposição do especialista, mais preciso será o diagnóstico.

O grau de desenvolvimento atual alcançado pelas técnicas computacionais, em conjunto com o rápido crescimento do desempenho e processamento de dados dos computadores, têm permitido o estudo, o desenvolvimento e a solução de modelos altamente sofisticados, capazes de auxiliar, com aceitável grau de precisão, os resultados de importantes procedimentos médicos. Existe uma grande dificuldade quanto a definição de malignidade do nódulo pulmonar, bem como no acompanhamento do crescimento eventual do mesmo de uma forma mais fidedigna. Muitas vezes, a avaliação do crescimento nodular é feita pela medição do nódulo no filme impresso da TC, usando uma régua sobre a imagem, resultando em medidas pouco precisas. Embora medidas mais precisas possam ser feitas diretamente com a imagem digital, muitas vezes elas não estão disponíveis aos médicos, que frequentemente têm acesso somente ao filme impresso (SILVA, 2004).

Geralmente, os sistemas CADx são compostos por várias técnicas de extração e seleção de características juntamente com técnicas de reconhecimento de padrões. Contudo, são muito dependentes da intervenção humana na escolha dos métodos de pré-processamento e extração de características. Ou seja, apesar do uso de técnicas genéricas, tais sistemas são projetados para resolverem problemas específicos. Recentemente, os resultados publicados na literatura têm demonstrado que as técnicas de aprendizagem profunda apresentam-se

como uma melhor alternativa em problemas que envolvem comportamento inteligente, como a percepção visual.

1.2 Objetivos

Portanto o objetivo desse trabalho é desenvolver uma metodologia para o diagnóstico de nódulos pulmonares com alta precisão baseado nas fatias em maligno ou benigno, por meio de imagens de TC. Para isso, utilizou-se uma técnica de aprendizagem profunda, redes neurais convolucionais, que são modelos biologicamente inspirados capazes de aprender características de alto nível pela composição de características de baixo nível, juntamente com o algoritmo genético.

Destaca-se como objetivos específicos deste trabalho:

- Dividir o nódulo pulmonar em sub-regiões utilizando o algoritmo de Otsu baseado no algoritmo PSO para incorporar informações locais das sub-regiões do nódulo que os diferenciem quanto à malignidade.
- Combinar múltiplas redes neurais convolucionais dando como entrada da rede a fatia do nódulo e suas sub-regiões simultaneamente, compartilhando no final da rede a mesma camada completamente conectada para a realização do diagnóstico final utilizando todas as informações extraídas.
- Utilizar o algoritmo genético para otimizar os parâmetros da rede, tais como quantidade de filtros treináveis na primeira e na segunda camada de convolução e a quantidade de neurônios na camada oculta da camada completamente conectada.

A metodologia proposta pode ser incorporada a um sistema CADx, não substituindo a função do especialista, e sim oferecendo a ele uma segunda opinião, corroborando para o aumento da produtividade e melhoria nas taxas de diagnósticos corretos nos estágios iniciais da doença.

1.3 Organização do Trabalho

Este trabalho está organizado em seis capítulos, de forma a apresentar o conteúdo mais claramente, conforme os parágrafos a seguir.

O Capítulo 2, Trabalhos Relacionados, apresenta de forma resumida as metodologias propostas para o diagnóstico de nódulos pulmonares em maligno ou benigno, e os resultados obtidos por cada uma delas.

O Capítulo 3, Fundamentação Teórica, apresenta o embasamento teórico necessário para o entendimento e desenvolvimento da metodologia proposta.

O Capítulo 4, Metodologia Proposta, apresenta as etapas realizadas de forma detalhada para a classificação dos nódulos pulmonares baseado nas fatias em maligno ou benigno, por meio de imagens de TC.

O Capítulo 5, Resultados e Discussão, apresenta e discute os resultados obtidos pela metodologia proposta, comparando-os com os resultados obtidos pelos trabalhos relacionados.

O Capítulo 6, Conclusão, apresenta as considerações finais acerca do trabalho realizado, as contribuições do mesmo, as propostas de trabalhos futuros e os artigos científicos desenvolvidos.

2 Trabalhos Relacionados

Neste capítulo são apresentados resumos dos trabalhos relacionados referente ao diagnóstico do nódulo pulmonar por meio de imagens de TC. Vários estudos são constantemente desenvolvidos com o objetivo de melhorar as taxas de diagnósticos corretos dos nódulos pulmonares. Geralmente, os sistemas CADx de pulmão utilizam como classificadores as redes neurais artificiais (RNA) e a máquina de vetores de suporte (MVS). No entanto, técnicas de aprendizagem profunda têm sido introduzidas nos sistemas CADx. Assim sendo, os trabalhos a seguir são listados divididos em três grupos: 1) baseados nas RNA, 2) baseados na MVS e 3) baseados em técnicas da aprendizagem profundas.

Nos trabalhos baseados nas RNA, Chen et al. (2012) propuseram um estudo comparativo entre as RNA e modelos de regressão logística utilizando características de forma (área, margens e contorno do nódulo), além de informações do paciente, como idade, sexo e histórico familiar. Para uma base privada de 200 nódulos, sendo 135 malignos e 65 benignos, as RNA obtiveram os melhores resultados com uma taxa de acurácia de 90% e uma área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) de 0,955. Elizabeth et al. (2012) propuseram uma metodologia para diagnosticar o câncer pulmonar utilizando apenas a fatia de maior área do nódulo com as redes neurais *radial basis function* (RBF). Foram extraídas características de forma (área, excentricidade, proximidade, entre outras) e características de textura (média, suavidade, entropia, dissimilaridade, entre outras). Para uma base privada de 1.714 nódulos, a metodologia obteve uma taxa de acurácia de 94,44%, taxa de sensibilidade de 92,31% e taxa de especificidade de 94,92%.

Dandil et al. (2014) propuseram uma metodologia utilizando a matriz de co-ocorrência para extração de características de textura. No total, foram extraídas 88 características a partir dos ângulos 0° , 45° , 90° e 135° e uma distância de 2. A técnica de redução de dimensionalidade análise de componentes principais (ACP) foi utilizada para a seleção das características mais relevantes. Para uma base privada de 128 nódulos, sendo 52 malignos e 76 benignos, a metodologia obteve uma taxa de acurácia de 90,63%, taxa de sensibilidade de 92,30% e taxa de especificidade de 89,47%. Gupta e Tiwari (2014) propuseram uma metodologia utilizando a transformada de Curvelet como característica de textura. Para uma base privada de 120 nódulos, a metodologia obteve uma taxa de acurácia de 90%, taxa de sensibilidade de 86,66% e taxa de especificidade de 93,33%.

Na metodologia proposta por Kuruvilla e Gunavathi (2014), os autores utilizaram características de textura (média, desvio padrão, assimetria, curtose, entre outras) para descrever a malignidade do parênquima pulmonar segmentado. A região de interesse foi segmentada baseada no algoritmo de Otsu e a operação morfológica abertura. Para a base pública *Lung Image Database Consortium* (LIDC) com 110 nódulos, a metodologia obteve uma taxa de acurácia de 93,30%, taxa de sensibilidade de 91,40% e taxa de especificidade de 100%. Obayya e Ghandour (2015) propuseram uma metodologia utilizando a matriz de co-ocorrência para extração de características de textura (média, variância, entropia e energia) do nódulo original e do nódulo em três níveis de decomposição usando a transformada de Curvelet. A rede neural RBF foi utilizada na classificação. Para a base pública LIDC com 100 nódulos, sendo 50 malignos e 50 benignos, a metodologia obteve como melhor resultado uma taxa de acurácia de 96%, taxa de sensibilidade de 96% e taxa de especificidade de 96%.

Nos trabalhos baseados nas MVS, Nascimento, Paiva e Silva (2012) propuseram uma metodologia utilizando os índices de diversidade de Shannon e de Simpson como características de textura. Os nódulos foram analisados em duas abordagens: círculos e anéis. A técnica análise de discriminantes lineares (ADL) foi utilizada para a seleção das características mais relevantes. Para a base pública LIDC com 73 nódulos, sendo 26 malignos e 47 benignos, a metodologia obteve uma taxa de acurácia de 92,78%, taxa de sensibilidade de 85,64% e taxa de especificidade de 97,89%. Huang et al. (2013) propuseram uma metodologia utilizando características de textura baseadas no modelo de movimento fracionário Browniano. Para uma base privada de 107 nódulos, sendo 59 malignos e 48 benignos, a metodologia obteve uma taxa de acurácia de 83,11% e uma área sob a curva ROC de 0,843.

Na metodologia proposta por Krewer et al. (2013), os autores utilizaram características de textura (características de LAWS, transformada de Wavelet, entre outras) e características de forma (maior diâmetro, comprimento, entre outras). A técnica de seleção de características baseada em correlação foi utilizada para a redução da dimensionalidade das características extraídas. Para a base pública *Lung Image Database Consortium and Image Database Resource Initiative* (LIDC-IDRI) com 33 nódulos, sendo 14 malignos e 19 benignos, a metodologia obteve uma taxa de acurácia de 87,88%, taxa de sensibilidade de 85,71% e taxa de especificidade de 89,47%. Parveen e Kavitha (2014) propuseram uma metodologia utilizando a matriz de co-ocorrência para extração de características de

textura (contraste, homogeneidade, energia, entre outras). Na classificação foram realizados experimentos na MVS com diferentes funções de núcleo, tais como linear, polinomial e RBF. Para uma base privada de 3.278 nódulos, a metodologia obteve o melhor resultado utilizando a função de núcleo RBF, com uma taxa de sensibilidade de 91,38% e taxa de especificidade de 89,56%.

Silva et al. (2016b) propuseram uma metodologia utilizando os índices de diversidade taxonômica e distinção taxonômica como características de textura baseados em árvores filogenéticas. Os nódulos foram analisados em duas abordagens: máscaras interna e externa. Para a base pública LIDC-IDRI com 1.405 nódulos, sendo 394 malignos e 1.011 benignos, a metodologia obteve como melhor resultado uma taxa de acurácia de 88,44%, taxa de sensibilidade de 84,22%, taxa de especificidade de 90,06% e uma área sob a curva ROC de 0,871. Firmino et al. (2016) propuseram uma metodologia utilizando características de textura (calcificação, lobulação, entre outras) e características de forma (esfericidade, espicularidade, entre outras) para a classificação da malignidade do nódulo em 5 níveis, sendo 1 altamente provável do nódulo ser benigno e 5 altamente provável do nódulo ser maligno. Para a base pública LIDC-IDRI com 1.109 nódulos, a metodologia obteve uma taxa de sensibilidade de 94,40% e uma área sob a curva ROC de 0,910.

Na metodologia proposta por Carvalho Filho et al. (2016), os autores utilizaram características de forma (funcional de Minkowski, diâmetros de Feret, entre outras). O melhor modelo foi selecionado pelo algoritmo genético. Para a base pública LIDC-IDRI com 1.405 nódulos, sendo 394 malignos e 1.011 benignos, a metodologia obteve uma taxa de acurácia de 93,19%, taxa de sensibilidade de 92,75% e taxa de especificidade de 93,33%. Wang et al. (2016) propuseram uma metodologia utilizando características de textura (variância, entropia, entre outras) e características de forma (volume, compacidade, entre outras). A técnica *random forest* foi aplicada para a seleção das características relevantes. No treinamento do modelo, o algoritmo genético foi aplicado para a otimização dos parâmetros da MVS. Para a base pública LIDC-IDRI com 593 nódulos, sendo 322 malignos e 271 benignos, a metodologia obteve uma taxa de acurácia de 76,10%, taxa de sensibilidade de 74,60% e taxa de especificidade de 78,90%.

Nos trabalhos baseados em técnicas de aprendizagem profunda, Hua et al. (2015) propuseram um estudo comparativo entre as *deep belief network* (DBN), as redes neurais convolucionais e as técnicas de extração de características explícitas, tais como análise fractal e o descritor *scale-invariant feature transform* (SIFT). Todas as fatias dos nódulos

foram redimensionadas para a dimensão 32 x 32. Para a base pública LIDC com 2.545 fatias, a metodologia obteve o melhor resultado utilizando a técnica DBN, com uma taxa de sensibilidade de 73,40% e taxa de especificidade de 82,20%. Kumar, Wong e Clausi (2015) propuseram uma metodologia utilizando a técnica *autoencoder* (AE) para extração implícita das características. Um modelo de árvore de decisão binária foi aplicado na classificação. Para a base pública LIDC com 4.323 nódulos, a metodologia obteve uma taxa de acurácia de 75,01% e taxa de sensibilidade de 83,35%.

Na metodologia proposta por Cheng et al. (2016), os autores utilizaram a técnica *stacked denoising autoencoder* (SDAE) que consiste em um modelo composto por vários AE, e com a vantagem de tolerância a ruídos. O modelo foi aplicado em duas abordagens: 1) utilizando o volume do nódulo e 2) utilizando cada fatia do nódulo. Todas as imagens foram redimensionadas para a dimensão 28 x 28. Para a base pública LIDC com 1.400 nódulos / 10.133 fatias, a metodologia obteve como melhor resultado usando as fatias do nódulo uma taxa de acurácia de 95,60%, taxa de sensibilidade de 92,40%, taxa de especificidade de 98,90% e uma área sob a curva ROC de 0,989. Silva et al. (2016a) propuseram um estudo comparativo entre três diferentes arquiteturas de redes neurais convolucionais. Todas as fatias dos nódulos foram redimensionadas para a dimensão 28 x 28. Para a base pública LIDC-IDRI com 8.296 fatias, sendo 3.967 malignas e 4.329 benignas, a metodologia obteve como melhor resultado uma taxa de acurácia de 82,30%, taxa de sensibilidade de 79,40% e taxa de especificidade de 83,80%.

Shen et al. (2016) propuseram uma metodologia utilizando diferentes configurações das redes neurais convolucionais. Todos os nódulos foram segmentados na dimensão 64 x 64. Para a base pública LIDC-IDRI com 1.100 nódulos, sendo 704 malignos e 396 benignos, a metodologia obteve como melhor resultado uma taxa de acurácia de 87,14%, taxa de sensibilidade de 77%, taxa de especificidade de 93% e uma área sob a curva ROC de 0,930. Kim, Sung e Suk (2016) propuseram uma metodologia utilizando a técnica SDAE juntamente com algumas características de forma (área, diâmetro da circularidade, entre outras). A técnica *t-test* foi aplicada para seleção de características. Para uma base privada de 3.598 nódulos, sendo 178 malignos e 3.420 benignos, a metodologia obteve uma taxa de acurácia de 95,50%, taxa de sensibilidade de 94,40%, taxa de especificidade de 96,50% e uma área sob a curva ROC de 0,987.

Na metodologia proposta por Gruetzemacher e Gupta (2016), os autores utilizaram uma arquitetura específica das redes neurais convolucionais, a Alexnet (KRIZHEVSKY;

SUTSKEVER; HINTON, 2012). Vários parâmetros da rede foram alterados e analisados. Todas as fatias dos nódulos foram redimensionadas para a dimensão 34 x 34. Para a base pública LIDC-IDRI com 465.504 fatias, a metodologia obteve como melhor resultado uma taxa de acurácia de 82,10%, taxa de sensibilidade de 78,19% e taxa de especificidade de 86,13%. Sun, Zheng e Qian (2016) propuseram um estudo comparativo entre as DBN, SDAE, redes neurais convolucionais e um sistema CADx tradicional. Todas as fatias dos nódulos foram redimensionadas para a dimensão 52 x 52. Para a base pública LIDC com 174.412 fatias, a metodologia obteve como melhor resultado usando a técnica DBN, uma taxa de acurácia de 81,19%.

Esses são exemplos de trabalhos, recentemente publicados, que foram desenvolvidos para o diagnóstico de nódulos pulmonares por meio de imagens de TC. A Tabela 1 apresenta um resumo desses trabalhos, tais como a base utilizada, a quantidade de amostras utilizadas e os resultados obtidos nas métricas acurácia (ACU), sensibilidade (SEN), especificidade (ESP) e a área sob a curva ROC, do inglês *area under the curve* (AUC). Os trabalhos mencionados apresentam bons resultados. No entanto, alguns deles utilizam base de imagens privadas, pouca quantidade de amostras de imagens de TC, análise apenas da região inteira do nódulo e classificadores com arquiteturas e parâmetros escolhidos manualmente. Sendo assim, a metodologia proposta neste trabalho busca explorar a eficiência das técnicas de aprendizagem profunda combinadas com o algoritmo genético, para a otimização dos parâmetros da rede. Na metodologia, as fatias do nódulo e de suas sub-regiões foram analisadas simultaneamente, incorporando informações locais que as diferenciem quanto à malignidade. Por fim, a base pública LIDC-IDRI de imagens de TC foi utilizada para avaliação da metodologia. A base LIDC-IDRI possui uma alta complexidade, pelo fato de possuírem diagnósticos realizados de forma subjetiva, com anotação feita por diferentes especialistas e exames realizados por diferentes tomógrafos, com protocolos diferentes.

Tabela 1 – Resumo dos trabalhos relacionados ao diagnóstico de nódulos pulmonares por meio de imagens de TC.

	Autores	Base de TC (Amostra)	SEN (%)	ESP (%)	ACU (%)	AUC
Redes Neurais Artificiais	Chen et al. (2012)	Privada (200)	-	-	90,00	0,955
	Elizabeth et al. (2012)	Privada (1.714)	92,31	94,92	94,44	-
	Dandil et al. (2014)	Privada (128)	92,30	89,47	90,63	-
	Gupta e Tiwari (2014)	Privada (120)	86,66	93,33	90,00	-
	Kuruvilla e Gunavathi (2014)	LIDC (110)	91,40	100	93,30	-
	Obayya e Ghandour (2015)	LIDC (100)	96	96	96	-
Máquina de Vetores de Suporte	Nascimento, Paiva e Silva (2012)	LIDC (73)	85,64	97,89	92,78	-
	Huang et al. (2013)	Privada (107)	-	-	83,11	0,843
	Krewer et al. (2013)	LIDC-IDRI (33)	85,71	89,47	87,88	-
	Parveen e Kavitha (2014)	Privada (3.278)	91,38	89,56	-	-
	Silva et al. (2016b)	LIDC-IDRI (1.405)	84,22	90,06	88,44	0,871
	Firmino et al. (2016)	LIDC-IDRI (1.109)	94,40	-	-	0,910
	Carvalho Filho et al. (2016)	LIDC-IDRI (1.405)	92,75	93,33	93,19	-
Aprendizagem Profunda	Wang et al. (2016)	LIDC-IDRI (593)	74,60	78,90	76,10	-
	Hua et al. (2015)	LIDC (2.545)	73,30	78,70	-	-
	Kumar, Wong e Clausi (2015)	LIDC (4.323)	83,35	-	75,01	-
	Cheng et al. (2016)	LIDC (10.133)	92,40	98,90	95,60	0,989
	Silva et al. (2016a)	LIDC-IDRI (8.296)	79,40	83,80	82,30	-
	Shen et al. (2016)	LIDC-IDRI (1.100)	77	93	87,14	0,930
	Kim, Sung e Suk (2016)	Privada (3.598)	94,00	96,50	95,50	0,987
	Gruetzemacher e Gupta (2016)	LIDC-IDRI (465.504)	78,19	86,13	82,10	-
	Sun, Zheng e Qian (2016)	LIDC (174.412)	-	-	81.11	-

3 Fundamentação Teórica

Este capítulo apresenta a fundamentação teórica utilizada no desenvolvimento deste trabalho e necessária para compreensão das técnicas utilizadas na metodologia proposta para o diagnóstico de nódulos pulmonares por meio de imagens de TC.

3.1 Nódulo Pulmonar Solitário

Um nódulo pulmonar solitário (NPS) é radiologicamente caracterizado por uma lesão sólida arredondada no pulmão com até 3 cm de diâmetro, envolta por parênquima pulmonar (OST; FEIN; FEINSILVER, 2003). O termo NPS foi adotado quando a maioria dos nódulos foram detectados pela radiografia do tórax e estavam solitários (TRIPATHI; ZHEN, 2015). Lesões maiores que 3 cm de diâmetro são denominadas massas e geralmente malignas (FUJIMOTO; WISTUBA, 2014). A Figura 1 mostra um exemplo de um NPS em uma fatia de TC.



Figura 1 – Nódulo pulmonar no exame de TC.

Estes nódulos são causados por uma variedade de distúrbios, incluindo neoplasias, infecção, inflamação e anormalidades vasculares, traumáticas e congênitas (ERASMUS et al., 2000). No entanto, dados a partir de séries cirúrgicas indicam que até 60% dos NPS são benignos (LEEF; KLEIN, 2002). Dentre as causas benignas, destacam-se a tuberculose, as infecções por fungos, os hamartomas e os tumores benignos (TAN et al., 2003).

Uma vez que o nódulo pulmonar é definitivamente identificado, uma investigação detalhada é realizada. Algumas características que ajudam a inferir sobre a probabilidade de malignidade e benignidade, incluem:

- **Tamanho:** geralmente nódulos menores possuem maior probabilidade de benignidade, enquanto nódulos maiores que 3 cm no diâmetro possuem maior probabilidade de malignidade. Cerca de 80% dos nódulos benignos possuem menos de 2 cm de diâmetro, ao passo que aproximadamente 42% dos nódulos malignos são menores que 2 cm e 15% são menores que 1 cm (ERASMUS et al., 2000);
- **Crescimento:** a ausência de crescimento do nódulo durante um período de pelo menos 2 anos é um indicador confiável de benignidade (TAN et al., 2003). Para a maioria dos NPS malignos, o tempo de duplicação do volume está no intervalo de 30 a 400 dias, correspondendo a um aumento de 26% no diâmetro (TRIPATHI; ZHEN, 2015);
- **Margem:** as margens e contornos dos nódulos podem ser classificados como liso, lobulado, irregular ou espiculado. Cerca de 84% a 90% dos NPS com margens irregulares ou espiculadas com distorção de vasos adjacentes são malignos (ERASMUS et al., 2000);
- **Calcificação:** a presença de um padrão específico de calcificação dentro do NPS é um indicativo de benignidade. Estes padrões de calcificação incluem central, difusa, laminada e pipoca (LEEF; KLEIN, 2002);
- **Cavidade:** as cavidades podem ser observadas tanto em nódulos benignos como em nódulos malignos. Porém, cavidades com a espessura da parede menor que 4 mm quase sempre são benignos, enquanto a maioria dos nódulos com uma espessura da parede superior a 16 mm são malignos (ERASMUS et al., 2000);
- **Gordura:** a presença de gordura dentro de um NPS é um sinal confiável de benignidade. As lesões pulmonares que contêm gordura incluem hamartoma pulmonar, pneumonia lipóide e lipoma (TRIPATHI; ZHEN, 2015);
- **Densidade:** a avaliação da densidade interna de um NPS não calcificado pode fornecer informações úteis. A atenuação homogênea do nódulo é observada com maior frequência, cerca de 55%, em lesões benignas do que em lesões malignas, cerca de 20% (LEEF; KLEIN, 2002).

Todavia, o diagnóstico definitivo de malignidade é dado somente pelo exame citopatológico do material obtido por procedimentos que estão se tornando de menor morbidade, como a biopsia transbrônquica e transtorácica (LU; ONN; VAPORCIYAN, 2010).

3.2 Tomografia Computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) é um exame simples, capaz de obter imagens em tons de cinza de fatias de partes do corpo ou de órgãos selecionados, as quais são geradas devido ao processamento por um computador de uma sucessão de imagens de raios-X de alta resolução. Dependendo do tipo do aparelho, é possível obter exames com menor dose de radiação e com menor custo. Essas facilidades fazem com que cada vez mais profissionais optem pelas TC, elevando a qualidade dos exames complementares necessários para aumentar a precisão do diagnóstico (SOARES et al., 2007).

A TC foi desenvolvida pelo físico e engenheiro Godfrey Hounsfield em 1972, cujo nome fora imortalizado com a criação da unidade de Hounsfield (UH). O algoritmo matemático utilizado para a reconstrução da imagem foi desenvolvido pelo físico e médico Alan Cormack, que dividiu o prêmio Nobel de física com Hounsfield em 1982. A maior vantagem da TC em relação à radiografia tradicional é que ela permite o estudo de secções transversais do corpo, as quais o médico superpõe imaginativamente para obter uma visão tridimensional (HOUNSFIELD, 1973).

O exame de TC é usado para detectar tumores, fraturas, obstruções circulatórias, alterações nas estruturas orgânicas e outras anomalias teciduais, uma vez que permite distinguir entre si menores diferenças de densidade nos tecidos. A TC pode detectar variações de menos de 1% na densidade dos tecidos, permitindo diagnósticos precoces. Isto naturalmente simplifica o tratamento e melhora as chances de recuperação do paciente (BONTRAGER, 2003).

3.3 Base LIDC-IDRI

A base de imagens LIDC-IDRI (ARMATO et al., 2011) está disponível na internet como resultado de uma associação entre o *Lung Image Database Consortium* (LIDC) e a *Image Database Resource Initiative* (IDRI). Essa parceria promoveu um aumento substancial da quantidade de exames de TC do tórax existentes na base LIDC inicial, resultando em um total de 1.018 exames.

Todas as imagens estão no formato *Digital Imaging Communications in Medicine* (DICOM), apresentando dimensões de 512 x 512 (altura e largura) com quantidades variadas de fatias para cada exame e *voxel* com até 16 bits. Os exames de TC foram

adquiridos por tomógrafos distintos, com diferentes protocolos, aumentando assim a complexidade da base.

A LIDC-IDRI fornece um arquivo que contém informações valiosas para concretização de qualquer metodologia para o diagnóstico de nódulos pulmonares. Nele, encontram-se as marcações realizadas previamente por até quatro especialistas. Essas marcações indicam o contorno do nódulo pulmonar e as fatias de TC que o compõe.

Além dessas marcações, os arquivos dispõem de informações referentes aos nódulos pulmonares, que são:

- **Sutileza:** mede a dificuldade de detecção que os nódulos possuem, medidos em uma escala de 1 a 5, isto é, quanto menor o valor de sutileza, maior o grau de dificuldade de detecção;
- **Estrutura interna:** composição interna do nódulo dividido em: tecido mole, líquido, gordura, ar;
- **Calcificação:** padrão de calcificação caso tenha, também medidos em uma escala de 1 a 5;
- **Esfericidade:** forma tridimensional do nódulo em termos de quão esférico é o nódulo, distribuídos em uma escala de 1 a 5, sendo que, apenas a escala 1, 3 e 5 estão bem definidas pelos especialistas;
- **Espiculação:** grau de espiculação do nódulo, marcado em uma escala de 1 a 5;
- **Textura:** textura interna do nódulo, marcada em uma escala de 1 a 5;
- **Malignidade:** avaliação do especialista sobre a probabilidade de malignidade do nódulo, medida em uma escala de 1 a 5.

Essas marcações acerca do contorno do nódulo e de suas características são encontradas apenas para nódulos que possuem o diâmetro maior que 3 mm e menor que 30 mm. Para nódulos menores, é encontrada apenas a marcação referente ao centro de massa do mesmo (ARMATO et al., 2011).

3.4 Redes Neurais Artificiais

As redes neurais artificiais (RNA) são modelos matemáticos inspirados no sistema nervoso central humano. Tais redes podem ser definidas como um conjunto de unidades de processamento, denominadas neurônios artificiais, que são interligadas por uma grande

quantidade de interconexões, denominadas sinapses artificiais (SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010). As RNA são utilizadas em várias aplicações de reconhecimento de padrões, tais como reconhecimento de voz, detecção de objetos, identificação de nódulos cancerígenos, entre outras (HERTZ; KROGH; PALMER, 1991).

A primeira publicação relacionada às RNA data de 1943, por meio do trabalho elaborado por McCulloch e Pitts, resultando na primeira concepção de neurônio artificial (MCCULLOCH; PITTS, 1943). O neurônio é a unidade básica das RNA, fundamental para a construção de modelos mais complexos, que implementa uma função matemática que dada uma entrada gera uma saída (HAYKIN, 2000). A Figura 2 ilustra um neurônio artificial simples.

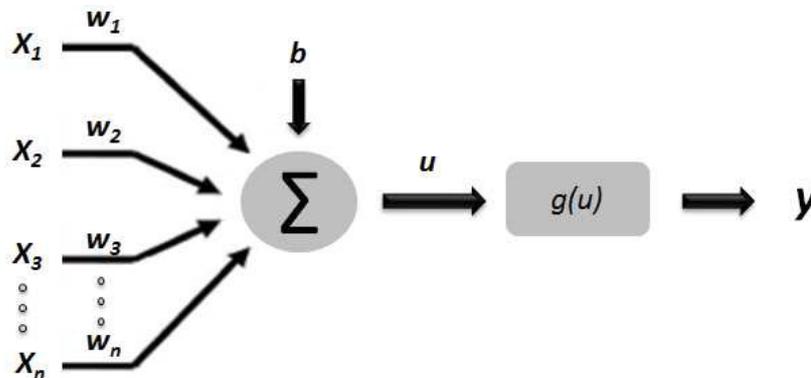


Figura 2 – Neurônio artificial.

Em termos matemáticos, pode-se descrever um neurônio artificial pela Equação 1,

$$y = g\left(\sum_{i=1}^n x_i w_i + b\right) \quad (1)$$

em que x_1, x_2, \dots, x_n representam os sinais de entrada advindos da aplicação; w_1, w_2, \dots, w_n são os pesos sinápticos, b é o termo bias e g é a função de ativação. As ativações comuns são função identidade, sigmóide e tangente hiperbólica.

Recentemente, um tipo simples de função não-linear foi proposto por Krizhevsky, Sutskever e Hinton (2012), denominada *Rectified Linear Units* (ReLU). Experimentos realizados identificaram um processo de convergência seis vezes mais rápido comparado à função tangente hiperbólica. A função ReLU está descrita na Equação 2.

$$g(x) = \max(0, x) \quad (2)$$

Embora existam inúmeras arquiteturas de RNA, a arquitetura do tipo *Perceptron* de múltiplas camadas, do inglês *Multilayer Perceptron* (MLP) é, sem dúvida, a mais constantemente encontrada na literatura (SILVA, 2004). As MLP são caracterizadas pela presença de pelo menos uma camada oculta de neurônios, localizada entre as camadas de entrada e saída (SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010). Os neurônios na camada oculta capacitam a rede a aprender tarefas complexas extraindo progressivamente as características mais significativas dos padrões de entrada (HAYKIN, 2000). A Figura 3 ilustra uma arquitetura básica de MLP com apenas uma camada oculta.

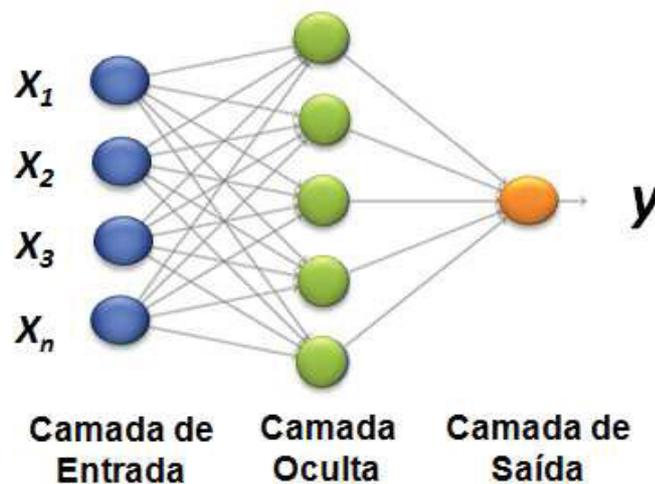


Figura 3 – *Perceptron* de múltiplas camadas.

O início da grande popularidade e das extensas aplicabilidades das MLP se deram a partir da publicação do livro *Parallel Distributed Processing* (RUMELHART et al., 1988). No qual foi introduzido o algoritmo de aprendizagem denominado *backpropagation*, permitindo a sua implementação no processo de treinamento dessas redes.

Durante o treinamento, o algoritmo *backpropagation* utiliza pares de entradas e saídas desejadas e, por meio de um mecanismo para correção dos erros, ajusta os pesos sinápticos da rede. Para a minimização do erro obtido pela rede e o ajuste dos pesos, o algoritmo utiliza a regra delta generalizada, com aplicação do gradiente (SILVA, 2004).

O algoritmo *backpropagation* é descrito por dois passos distintos. Primeiro, um padrão é apresentado à camada de entrada da rede. A atividade resultante flui através da rede, camada por camada, até que a resposta seja produzida pela camada de saída. No segundo passo, a saída obtida é comparada à saída desejada para esse padrão particular. Se esta não estiver correta, o erro é calculado. O erro é propagado a partir da camada de

saída até a camada de entrada, e os pesos das conexões das unidades das camadas ocultas vão sendo modificados conforme o erro é retropropagado.

Os passos abaixo apresentam o algoritmo de aprendizagem *backpropagation*:

1. Inicializar os pesos sinápticos dos neurônios de processamento com pequenos valores aleatórios.
2. Apresentar as entradas da rede em um vetor x_1, x_2, \dots, x_N de características e especificar um vetor d_1, d_2, \dots, d_N de saídas desejadas.
3. Calcular as saídas reais da rede y_1, y_2, \dots, y_N , baseadas na Equação 1.
4. Reajustar os pesos usando um algoritmo recursivo começando pelos neurônios da camada de saída, em direção aos neurônios da camada de entrada. Os pesos são ajustados através da Equação 3:

$$w_{ij}(t + 1) = w_{ij}(t) + \eta \delta_j x_i \quad (3)$$

onde w_{ij} é o peso do neurônio oculto j em um dado tempo t , x_i pode ser tanto um neurônio de saída quanto um de entrada, η é a taxa de aprendizagem e δ_j é um termo de erro para o neurônio j . Se j for um neurônio de saída, então δ_j é definido pela Equação 4:

$$\delta_j = y_j(1 - y_j)(d_j - y_j) \quad (4)$$

onde d_j denota a saída desejada e y_j é a saída real da rede. Se o neurônio j for um neurônio oculto, então δ_j é definido pela Equação 5:

$$\delta_j = x_j(1 - x_j) \sum_k \delta_k w_{jk} \quad (5)$$

onde k denota todos os neurônios acima do neurônio j .

5. Repetir o passo 2 até que uma dada condição seja satisfeita.

A taxa de aprendizagem η influencia a magnitude das mudanças dos pesos, desempenhando papel fundamental no aprendizado. Uma taxa de aprendizado pequena implica em pequenas variações, tornando o treinamento lento e aumentando as chances de paradas em mínimo locais; altas taxas de aprendizado, no entanto, podem levar a MLP à saturação ou mesmo à oscilação, comprometendo todo o processo de aprendizado (HAYKIN, 2000; SILVA, 2004; SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010). Depois que a rede estiver treinada e o

erro estiver em um nível satisfatório, a rede poderá ser utilizada como uma ferramenta para classificação de novos dados.

3.5 Aprendizagem Profunda

Durante o processo de aprendizagem, os humanos e os animais são primeiramente levados a interpretar e entender conceitos mais simples, para mais tarde, no decorrer da sua vida, serem capazes de aprender conceitos mais complexos baseados nos conceitos previamente observados (FERNANDES, 2013). Esse processo de aprendizagem, chamado de aprendizagem profunda, sugere uma divisão em camadas hierárquicas no cérebro com diferentes responsabilidades (HUBEL; WIESEL, 1998).

As técnicas de aprendizagem profunda apresentam múltiplas camadas de processamento não-linear para reconhecimento de padrões de forma semelhante ao cérebro (LECUN; BENGIO; HINTON, 2015). Tais técnicas permitem a extração automática de características a partir do conjunto de treinamento, sem a necessidade de uma série de técnicas de processamento de imagens e reconhecimento de padrões (HUA et al., 2015). Com isso, as etapas de extração, seleção e classificação de características são abstraídas no próprio modelo, com pouca intervenção humana (CHENG et al., 2016).

Atualmente, existem várias técnicas de aprendizagem profunda tais como as redes neurais convolucionais, as redes neurais recorrentes, as *deep belief networks*, as *long short term memory networks*, os *stacked denoising autoencoder*, entre outras. Segundo Hafemann (2014), nas aplicações para classificação de imagens, os melhores resultados publicados foram obtidos utilizando as redes neurais convolucionais.

3.6 Redes Neurais Convolucionais

As redes neurais convolucionais, do inglês *Convolutional Neural Networks* (CNN) são modelos biologicamente inspirados que podem aprender características de forma hierárquica (LECUN et al., 1998). A CNN geralmente utiliza em sua arquitetura três tipos de camadas: convolução, subamostragem e completamente conectada (KANG; WANG, 2014).

As camadas que realizam a convolução e a subamostragem, englobando o processo implícito de extração de características, localizam-se na base da rede. E, no topo da CNN

encontra-se a camada completamente conectada que é responsável pela classificação dos padrões de entrada, ilustrada na Figura 4.

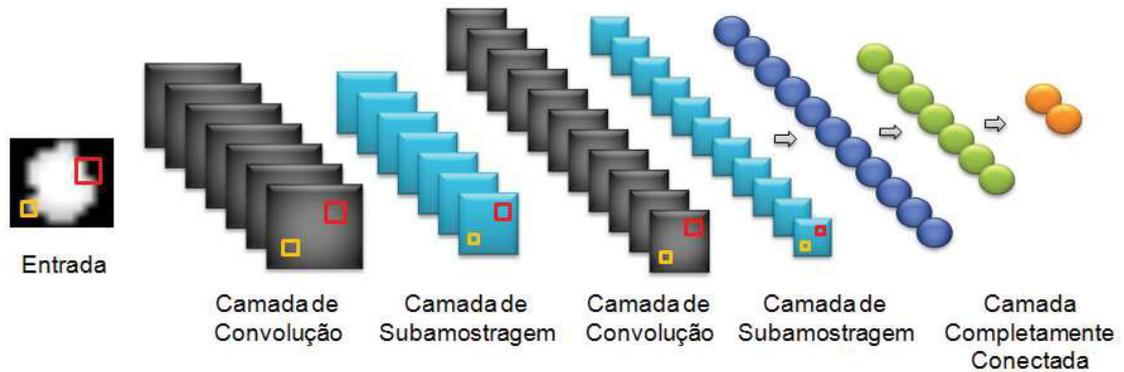


Figura 4 – Redes neurais convolucionais.

As características são extraídas de uma camada para outra da rede, onde um neurônio na camada K conecta-se a um campo receptivo local na camada anterior $K - 1$, descrito na Figura 5. Dessa forma, as características são combinadas sequencialmente para, por conseguinte, serem extraídas características de mais alto nível (FERNANDES, 2013).

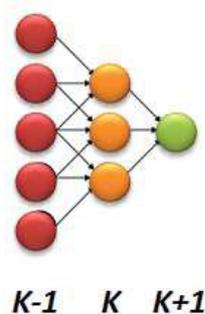


Figura 5 – Campo receptivo local.

As camadas de convolação, como mostrado na Figura 6, possuem filtros treináveis que são aplicados individualmente em toda a imagem de entrada, gerando assim, vários mapas de características (LECUN et al., 2010). Após o treinamento da rede, cada filtro é responsável por detectar uma característica em particular que ocorre em qualquer parte da imagem (HAFEMANN, 2014). Uma vez que a característica é detectada, sua localização exata na imagem de entrada torna-se irrelevante (LECUN et al., 1998).

O cálculo dos mapas de características pode ser definido como a Equação 6,

$$(h_k)_{ij} = (w_k * x)_{ij} + b_k \quad (6)$$

onde k é o índice do neurônio, h_k é o mapa de característica de saída k , w_k é o filtro treinável k , x é o mapa de característica de entrada, b_k é o termo bias k e “*” representa o processo de convolução espacial bi-dimensional.

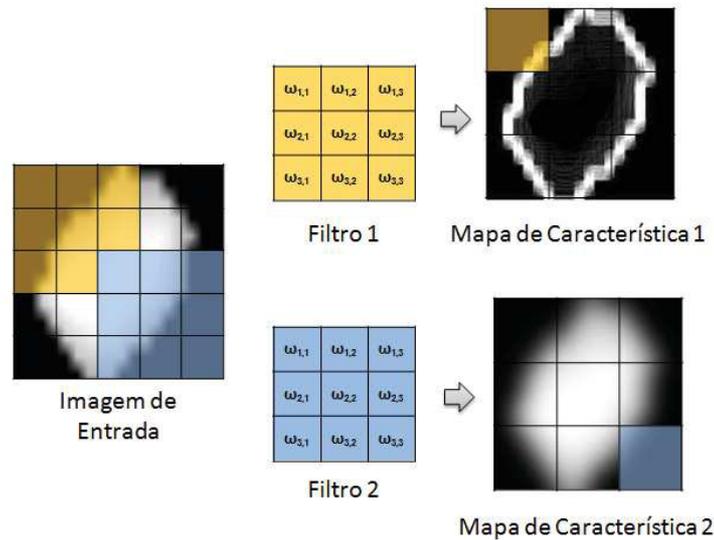


Figura 6 – Camada de convolução.

As camadas de subamostragem reduzem a resolução espacial dos mapas de características e selecionam características invariantes à deslocamentos e distorções (LECUN et al., 1998). A Figura 7 apresenta o processo da camada de subamostragem do tipo máxima ativação, em que apenas o *pixel* de maior intensidade do campo receptivo anterior é mantido.

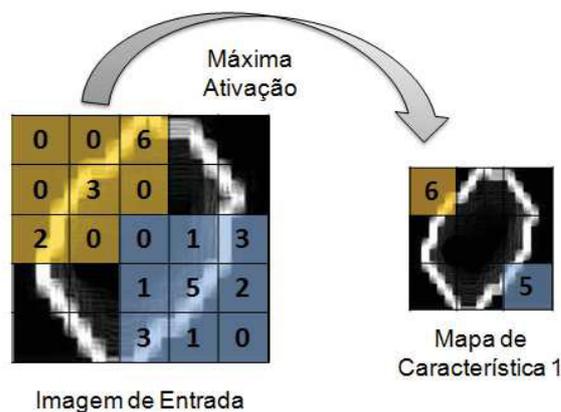


Figura 7 – Camada de subamostragem.

Após as camadas de convolução e subamostragem responsáveis pela extração de características, os *pixels* de todos os mapas de características da camada anterior são apresentados à camada completamente conectada, responsável pela classificação dos padrões de entrada, semelhante à MLP, como ilustrada na Figura 3 (FERNANDES, 2013).

A CNN foi utilizada neste trabalho para a classificação das fatias dos nódulos pulmonares e de suas sub-regiões, apresentadas à rede de forma simultânea, em maligno ou benigno.

3.7 Algoritmo de Otsu

O algoritmo de Otsu é uma técnica de limiarização proposta por Nobuyuki Otsu em 1975, com base no histograma da imagem em níveis de cinza (OTSU, 1975). Tem como objetivo dividir a imagem em duas partes, de tal maneira que a similaridade entre as partes seja a menor possível. A Figura 8 ilustra a aplicação do algoritmo de Otsu em uma fatia do nódulo pulmonar.

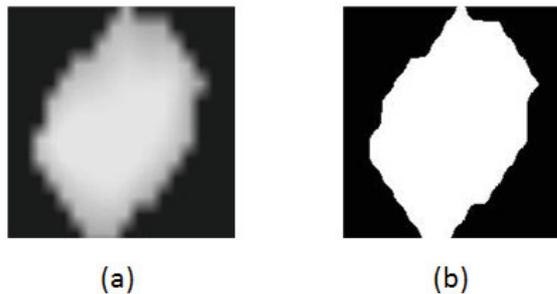


Figura 8 – Fatia do nódulo pulmonar. (a) Imagem original e (b) limiarizada usando o algoritmo de Otsu.

A partir de uma imagem com N *pixels* e L possíveis níveis de cinza, a probabilidade de ocorrência do nível de cinza i na imagem é mostrada na Equação 7,

$$p_i = \frac{f_i}{N} \quad (7)$$

onde, f_i representa a frequência de repetição do nível de cinza i , com $i = 1, 2, \dots, L$.

Os *pixels* são divididos em duas classes, C_1 e C_2 , baseadas no limiar T . A classe C_1 apresenta os *pixels* com níveis de cinza $1, 2, \dots, T$ e a classe C_2 os *pixels* com níveis de cinza $T + 1, T + 2, \dots, L$. As distribuições de probabilidade das classes são representadas nas Equações 8 e 9,

$$C_1 = \frac{p_1}{\omega_1(T)}, \dots, \frac{p_T}{\omega_1(T)} \quad (8)$$

$$C_2 = \frac{p_{T+1}}{\omega_2(T)}, \frac{p_{T+2}}{\omega_2(T)}, \dots, \frac{p_L}{\omega_2(T)} \quad (9)$$

em que as intensidades de cada uma das classes $\omega_1(t)$ e $\omega_2(t)$ são definidas nas Equações 10 e 11:

$$\omega_1(T) = \sum_{i=1}^T p_i \quad (10)$$

$$\omega_2(T) = \sum_{i=T+1}^L p_i \quad (11)$$

As médias para cada uma das classes C_1 e C_2 , representadas por $\mu_1(T)$ e $\mu_2(T)$, respectivamente, são determinadas pelas Equações 12 e 13:

$$\mu_1(T) = \sum_{i=1}^T \frac{i * p_i}{\omega_1(T)} \quad (12)$$

$$\mu_2(T) = \sum_{i=T+1}^L \frac{i * p_i}{\omega_2(T)} \quad (13)$$

A média total da intensidade da imagem μ_T é definida nas Equações 14 e 15:

$$\mu_T = \omega_1 * \mu_1 + \omega_2 * \mu_2 \quad (14)$$

$$\omega_1 + \omega_2 = 1. \quad (15)$$

Após os cálculos das médias de cada classe e da média total da imagem, o algoritmo de Otsu define a maior variância entre as classes através da Equação 16, isto é, $1 \leq T \leq L$. E por fim, na Equação 17, é calculado o valor de T^* , que representa o limiar ideal.

$$\delta^2 = \omega_1 * (\mu_1 - \mu_T)^2 + \omega_2 * (\mu_2 - \mu_T)^2 \quad (16)$$

$$T^* = \text{máxima}(\delta^2(T)) \quad (17)$$

O algoritmo de Otsu foi utilizado neste trabalho para dividir os nódulos pulmonares em duas sub-regiões com a maior variância inter-classe.

3.8 Algoritmos Evolutivos

Os algoritmos evolutivos consistem em um conjunto de técnicas computacionais com base nos mecanismos evolutivos encontrados na natureza. Os algoritmos têm sido bastantes

utilizados por possuírem uma série de características que os tornam bem atraentes para aplicações de otimização. A idéia básica dos algoritmos evolutivos é manter uma população de indivíduos, representando possíveis soluções para problemas concretos, que evolui ao longo de gerações através de um processo de competição, onde os mais aptos (melhor *fitness*) têm maiores chances de sobreviver.

Neste trabalho foram utilizadas duas técnicas evolutivas comumente aplicadas em problemas de otimização, o algoritmo genético e o algoritmo de otimização por enxame de partículas. Ambas as técnicas são detalhadas nas Seções 3.8.1 e 3.8.2.

3.8.1 Algoritmo Genético

O algoritmo genético (AG) é uma técnica evolutiva proposta por John Henry Holland em 1975, inspirada nos conceitos da biologia evolutiva como hereditariedade, mutação, recombinação e seleção natural (HOLLAND, 1975). No AG, o sistema é inicializado com um conjunto de possíveis soluções, denominada população, e cada possível solução da população é denominada de indivíduo ou cromossomo.

A cada iteração do AG, os indivíduos são avaliados por uma função de aptidão ou *fitness*. Com isso, os melhores indivíduos são selecionados para a próxima geração, e recombinados ou mutados para formar uma nova população, que é utilizada como entrada para a próxima iteração do algoritmo (HOLLAND; GOLDBERG, 1989).

Desta forma, as principais etapas do AG são: inicialização, avaliação, seleção, recombinação, mutação e atualização da população (HOLLAND, 1975). A Figura 9 apresenta o fluxograma básico do AG.



Figura 9 – Fluxograma do algoritmo genético.

A etapa de inicialização é responsável pela criação da população inicial. Os indivíduos geralmente são inicializados de forma aleatória, permitindo uma alta diversidade genética na população (ZINI, 2009). A etapa de avaliação é responsável por analisar o desempenho do indivíduo através de uma função de aptidão ou *fitness*. Tal função é definida baseada no problema proposto (LINDEN, 2008).

A etapa de seleção é responsável por escolher quais indivíduos serão escolhidos para as etapas de recombinação e mutação. Indivíduos com maiores *fitness* possuem probabilidades maiores de serem selecionados. Existem vários métodos de seleção, como: seleção por ranking, seleção por torneio, seleção por roleta, entre outros (KALLEL; NAUDTS; ROGERS, 2013). A Figura 10 ilustra o funcionamento da seleção por roleta. Neste método, os indivíduos são distribuídos na roleta de forma proporcional ao seu respectivo valor de *fitness*.

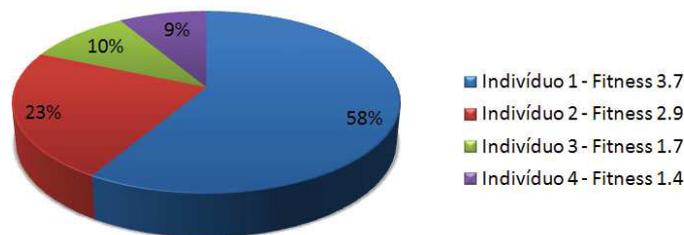


Figura 10 – Seleção por roleta.

A etapa de recombinação ou *crossing-over* é responsável pela troca de material genético, denominado gene, entre dois indivíduos pais. Essa etapa garante que descendentes melhores sejam gerados (HOLLAND; GOLDBERG, 1989). Existem vários métodos de recombinação, como: recombinação por um ponto, recombinação multiponto, recombinação uniforme, entre outros (KALLEL; NAUDTS; ROGERS, 2013). A Figura 11 descreve o funcionamento da recombinação por um ponto. Neste método, um ponto de corte aleatório k é escolhido e a partir desse ponto os materiais genéticos dos indivíduos pais são trocados dando origem a dois novos indivíduos.

A etapa de mutação é responsável por uma pequena alteração aleatória no gene do indivíduo descendente, permitindo maior variabilidade genética na população (LINDEN, 2008). Além disso, a etapa de mutação impede que a busca estagne em um mínimo local (HOLLAND; GOLDBERG, 1989). Existem vários métodos de mutação, como: mutação por troca, mutação gaussiana, entre outros (KALLEL; NAUDTS; ROGERS, 2013). A Figura 12 demonstra o funcionamento da mutação gaussiana. Neste método, um gene de cada



Figura 11 – Recombinação por um ponto.

indivíduo descendente é escolhido aleatoriamente, após selecionado, o valor do gene é alterado baseado em uma distribuição gaussiana com média σ e desvio padrão μ .

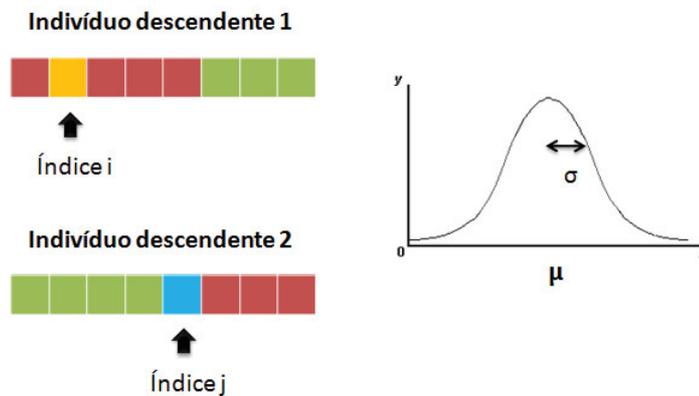


Figura 12 – Mutação gaussiana.

Por último, a etapa de atualização da população é responsável por formar a nova população para a próxima iteração do algoritmo. Existem dois métodos de atualização: soma e vírgula. O método soma, ou elitismo, realiza a cópia dos melhores indivíduos da população atual para a próxima geração, garantindo que estas soluções não sejam destruídas nas etapas de recombinação e mutação (ZINI, 2009). No método vírgula, a população atual não convive com a próxima população, perdendo-se então soluções boas encontradas anteriormente (ROSA; LUZ, 2009).

O AG foi utilizado neste trabalho para otimizar os parâmetros da CNN, tais como quantidade de filtros treináveis na primeira e segunda camada de convolução e a quantidade de neurônios na camada oculta da camada completamente conectada.

3.8.2 Algoritmo *Particle Swarm Optimization*

O algoritmo de otimização por enxame de partículas, do inglês *Particle Swarm Optimization* (PSO) é uma técnica evolutiva proposta por Eberhart e Kennedy em 1995, inspirada no comportamento de enxames, como bando de pássaros e peixes (EBERHART; KENNEDY et al., 1995). O algoritmo PSO é similar ao AG em que o sistema é inicializado com um conjunto de possíveis soluções, denominada enxame.

As possíveis soluções no algoritmo PSO são denominadas partículas. Cada partícula no enxame voa no espaço multidimensional em busca da melhor solução baseada na sua experiência própria, experiências de partículas próximas e na melhor posição global entre as partículas no enxame (DURASAMY; KAYALVIZHI et al., 2010). A Figura 13 apresenta o processo de busca do enxame pela melhor solução global.

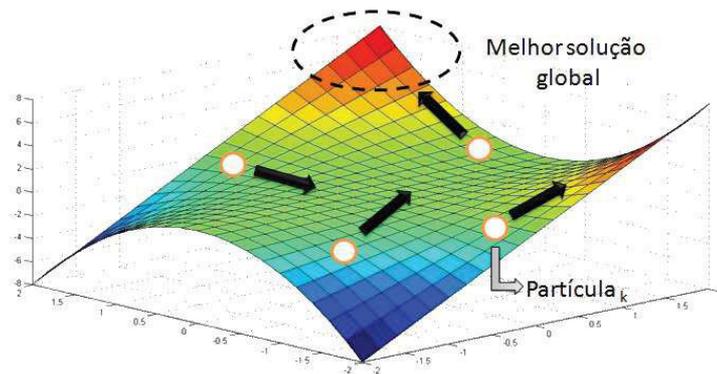


Figura 13 – Processo de busca do algoritmo PSO.

A cada iteração do algoritmo, as partículas do enxame atualizam suas posições x no espaço com uma certa velocidade v em busca da solução ótima. As Equações 18 e 19 descrevem o processo de atualização das partículas,

$$v_i = w.v_i + (C_1.r_1.(Pbest - x_i)) + (C_2.r_2.(Gbest - x_i)) \quad (18)$$

$$x_i = x_i + v_i \quad (19)$$

onde, w é a constante de inércia que controla o impacto do histórico das velocidades anteriores na velocidade atual, C_1 é o parâmetro cognitivo que atrai cada partícula para sua melhor posição local, C_2 é o parâmetro social que atrai cada partícula para a melhor

posição global do enxame, $Pbest$ é a melhor posição da partícula i , $Gbest$ é a melhor posição do enxame e r_1, r_2 são números aleatórios entre 0 e 1.

O algoritmo PSO foi utilizado neste trabalho para otimizar as duas sub-regiões geradas pelo algoritmo de Otsu, encontrando sub-regiões mais heterogêneas possíveis.

3.9 Métricas para Análise de Desempenho

Em problemas ligados a área da saúde, a estrutura básica dos testes de diagnóstico é para determinar quão bem o modelo discrimina a presença ou ausência de uma patologia. Nesse tipo de aplicação, existe a presença de uma variável preditora, resultado do teste, e uma variável resultante, a presença ou ausência da patologia. Para avaliação de um teste de diagnóstico, quatro situações são possíveis:

1. o teste é positivo e o paciente tem a patologia - verdadeiro positivo (VP);
2. o teste é positivo e o paciente não tem a patologia - falso positivo (FP);
3. o teste é negativo e o paciente tem a patologia - falso negativo (FN);
4. o teste é negativo e o paciente não tem a patologia - verdadeiro negativo (VN).

Geralmente, os sistemas CADx utilizam estatísticas descritivas como sensibilidade (SEN), especificidade (ESP) e acurácia (ACU) para mensurar o desempenho do modelo (BLAND, 2015).

A sensibilidade representa a probabilidade de verdadeiros positivos sobre o total de nódulos malignos existentes, como descrita na Equação 20.

$$SEN = \frac{VP}{VP + FN} \quad (20)$$

A especificidade representa a probabilidade de verdadeiros negativos sobre o total de nódulos benignos existentes, como descrita na Equação 21.

$$ESP = \frac{VN}{VN + FP} \quad (21)$$

A acurácia representa a probabilidade de nódulos classificados corretamente sobre o total de nódulos existentes, como descrita na Equação 22.

$$ACU = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (22)$$

Além dessas métricas, outra forma bastante aceita e utilizada na avaliação do desempenho quantitativo do modelo pela comunidade científica é a área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) (HANLEY; MCNEIL, 1982). Essa forma de avaliação foi desenvolvida com bases estatísticas, em que a principal característica é a relação percentual de acertos. O ideal para um sistema é que a quantidade de acertos no diagnóstico, tanto em fatores VP quanto em VN, sejam máximas, conceitos assim definidos como sensibilidade e especificidade.

Do ponto de vista da análise das curvas ROC, isso significa que o ponto ótimo da curva é definido pelo extremo superior esquerdo que corresponde a máxima sensibilidade e mínimo número de FP, ou seja, máximo índice de VN. Conseqüentemente, quanto mais próximo de 1 (equivalente a 100%) a área sob a curva, do inglês *area under the curve* (AUC), melhor desempenho alcançado (HANLEY; MCNEIL, 1982). A Figura 14 ilustra vários desempenhos do modelo através da curva ROC. Se o modelo apresenta uma curva ROC acima da curva azul, então seu desempenho é considerado excelente com valores entre 0,9 e 1. Se o modelo apresenta uma curva ROC entre as curvas azul e vermelha, então o seu desempenho é considerado bom com valores entre 0,7 e 0,9. Por fim, se o modelo apresenta uma curva ROC abaixo da curva vermelha, então o seu desempenho é considerado ruim com valores abaixo de 0,7.

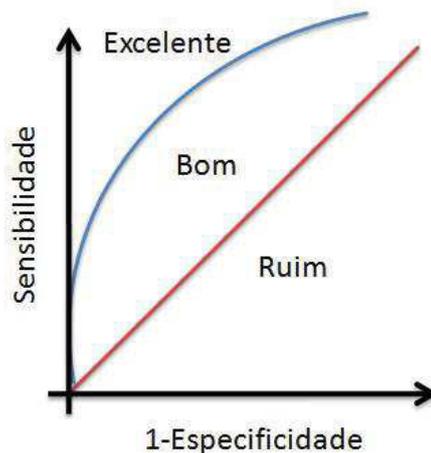


Figura 14 – Curva ROC.

4 Metodologia Proposta

Este capítulo apresenta as etapas usadas na metodologia proposta para a classificação dos nódulos pulmonares baseado nas fatias em maligno ou benigno, por meio de imagens de TC. A metodologia está dividida em cinco etapas como detalhada na Figura 15. Em síntese, a primeira etapa descreve os materiais utilizados, como as imagens de TC. Na segunda etapa é realizada a segmentação dos nódulos. Na terceira etapa é realizado o pré-processamento. Após esta etapa, o diagnóstico é feito utilizando um modelo híbrido, consistindo em uma técnica de aprendizagem profunda, a CNN, e um algoritmo evolutivo, o AG. Por fim, a metodologia é avaliada.

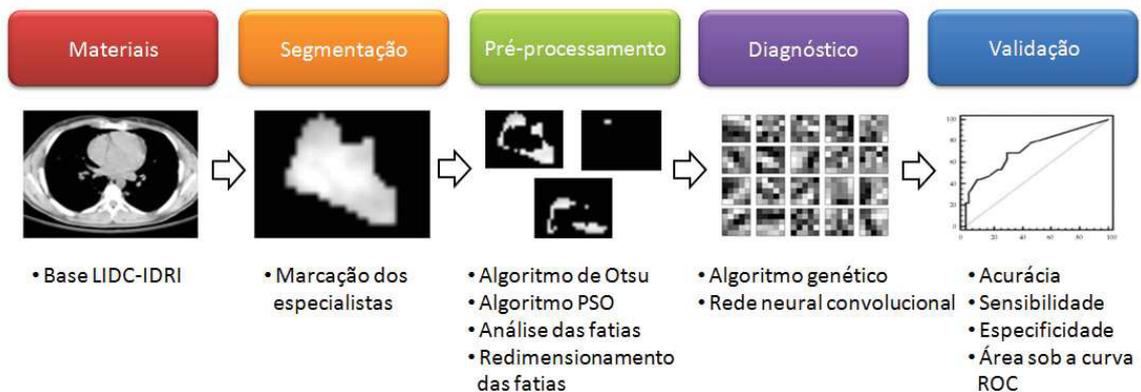


Figura 15 – Fluxograma da metodologia proposta.

4.1 Materiais

A base de imagens de TC do tórax utilizada neste trabalho é a LIDC-IDRI (Seção 3.3) constituída de 1.018 exames. No entanto, dois fatores tiveram impactos negativos em 185 exames, de modo que foram inadequados para serem usados na metodologia. O primeiro fator está relacionado aos exames que não apresentam nódulos maiores que 3 mm, ou seja, não possuem informações do contorno e nem do diagnóstico. O segundo fator é a divergência de informações encontradas no arquivo de marcação e nas informações presentes no cabeçalho DICOM do mesmo exame, invalidando a marcação (CARVALHO FILHO et al., 2014; SILVA et al., 2016b). Com isso, a metodologia proposta foi aplicada a 833 exames.

Há várias razões para ressaltar o uso da base LIDC-IDRI neste trabalho, dentre as quais podemos destacar: 1) o incentivo do Instituto Nacional do Câncer, do inglês

National Cancer Institute (NCI) pelo desenvolvimento de aplicações de processamento de imagens e reconhecimento de padrões, 2) a grande quantidade de exames contidos na base, 3) a complexidade das imagens de TC, pelo uso de tomógrafos diferentes e variações de contraste na etapa de aquisição das imagens e por fim, 4) a vasta quantidade de trabalhos publicados para detecção e/ou diagnóstico de nódulos pulmonares utilizando tal base.

4.2 Segmentação dos Nódulos

O processo de marcação dos nódulos da base LIDC-IDRI é realizado por quatro especialistas em duas fases. Na primeira fase, cada especialista analisa os exames de forma independente. Já na segunda, os resultados das quatro análises da primeira fase são apresentados juntos para cada especialista. Durante essa fase, eles analisam e refazem livremente suas marcações (ARMATO et al., 2011).

Todos os nódulos indicados pelas marcações dos especialistas foram segmentados baseado nas informações do contorno, ilustrado na Figura 16, totalizando 6.413 nódulos existentes nos 833 exames de TC. Entretanto, não existe nenhuma indicação no arquivo sobre quais informações se referem ao mesmo nódulo, podendo ter diferentes diagnósticos. Para esta tarefa, então, calcula-se o ponto central dos nódulos posteriormente verificando se as coordenadas desse ponto se encontram na região de algum nódulo apurado por outro especialista. Caso ocorra essa interceptação, as marcações referem-se ao mesmo nódulo.

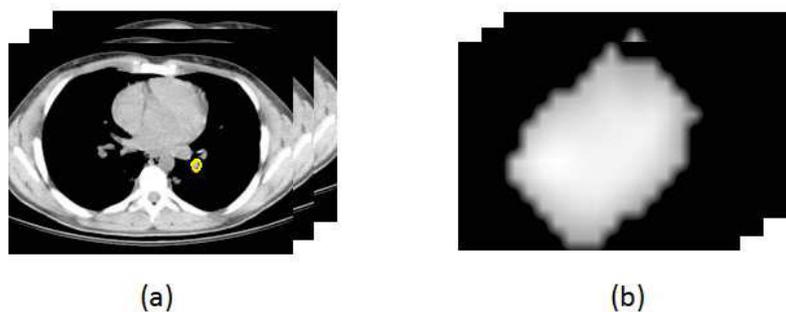


Figura 16 – Exame de TC. (a) Nódulo marcado pelo especialista e (b) o mesmo segmentado.

Após o cálculo de quais nódulos foram marcados por mais de um especialista, é feito o resumo do diagnóstico quanto à malignidade. O diagnóstico já está presente para cada nódulo marcado na base, em uma escala de malignidade de cinco níveis, representado no arquivo por números de 1 a 5. Neste trabalho, nódulos com diagnóstico 1 ou 2 foram

considerados benignos, com diagnóstico 4 ou 5 foram considerados malignos e os nódulos com diagnóstico 3 foram considerados indeterminados. Para o resumo do diagnóstico, então, calcula-se o histograma para as classes benigno, maligno e indeterminado, considerando o diagnóstico final para todas as marcações de um determinado nódulo a classe que possuir a maior frequência absoluta, como mostrado na Figura 17. Caso não exista apenas uma classe com a maior frequência absoluta ou o nódulo for classificado como indeterminado, as marcações referentes aquele nódulo não serão analisadas na metodologia. Após esse procedimento, 3.243 dos 6.413 nódulos foram utilizados para validação da metodologia, sendo 1.830 nódulos benignos e 1.413 nódulos malignos.

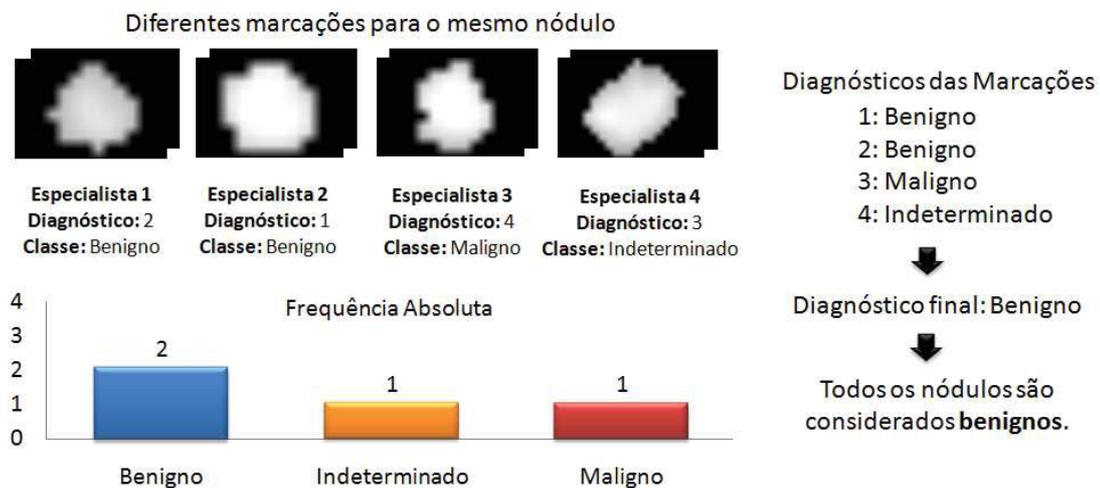


Figura 17 – Resumo do diagnóstico para as marcações do nódulo pulmonar.

4.3 Pré-processamento

A etapa de pré-processamento compreende a aplicação de várias técnicas para o tratamento e preparação das imagens, aumentando as chances de sucesso das etapas seguintes. Neste trabalho, o pré-processamento foi aplicado nas imagens de TC dos nódulos pulmonares para analisar o comportamento de áreas internas ao nódulo, analisar as fatias do nódulo e padronizar as dimensões das imagens das fatias. A etapa de pré-processamento foi dividida em três passos, explicados a seguir.

4.3.1 Divisão do Nódulo em Sub-regiões

O primeiro passo consiste na aplicação do algoritmo de Otsu baseado no algoritmo PSO para divisão do nódulo em duas regiões internas. O motivo da utilização do algoritmo de Otsu foi devido sua capacidade de delimitação automática de áreas internas a um dado objeto. Já a escolha do uso do algoritmo PSO foi fundamentado na simplicidade do algoritmo, a baixa quantidade de parâmetros para ajustes e a rápida convergência. O objetivo desse passo é dividir o nódulo pulmonar em duas sub-regiões com a menor variância intra-classe, incorporando informações locais que possam auxiliar na diferenciação quanto à malignidade ou benignidade.

Inicialmente, o algoritmo de Otsu (Seção 3.7) é aplicado apenas na região do nódulo, desprezando o fundo da imagem, para gerar duas sub-regiões divididas pelo limiar ideal encontrado (Equação 17). A justificativa da escolha pela divisão do nódulo em duas sub-regiões tem como desígnio a análise da região mais interna ao centro e da região de borda do nódulo pulmonar, dado que o crescimento dos nódulos benignos e malignos apresentam comportamentos diferentes nestas sub-regiões (ERASMUS et al., 2000). Para cada sub-região é aplicado novamente o algoritmo de Otsu, obtendo-se dois limiares ideais. Os limiares encontrados representam as posições da partícula inicial do enxame no algoritmo PSO (Seção 3.8.2). O restante das posições das partículas são inicializados com dois valores aleatórios entre a menor e a maior UH presentes no nódulo.

Neste trabalho, as posições das partículas representam os centroides das duas sub-regiões que serão otimizadas. Todos os *voxels* do nódulo são agrupados ao centroide cuja a distância euclidiana é mínima. O *fitness* de cada partícula é calculado baseado na variância intra-classe das sub-regiões geradas. Após o cálculo de todos os *fitness*, os valores de *Pbest* e *Gbest* são atualizados.

O algoritmo PSO é executado até que um número máximo de iterações seja alcançado. Uma vez terminado, as posições da partícula do *Gbest* representam os centroides ideais para as duas sub-regiões. A Figura 18 (a) ilustra o resultado da aplicação do algoritmo de Otsu sem e com o algoritmo PSO. Embora a diferença seja mínima entre as sub-regiões geradas pela aplicação das técnicas, os resultados da metodologia usando o algoritmo PSO foram superiores. Em consequência desse passo, duas bases de imagens são geradas além da base original, uma para cada sub-região do nódulo, conforme a Figura 18 (b). As sub-regiões

são analisadas simultaneamente com o nódulo usando a CNN para a classificação em maligno ou benigno.

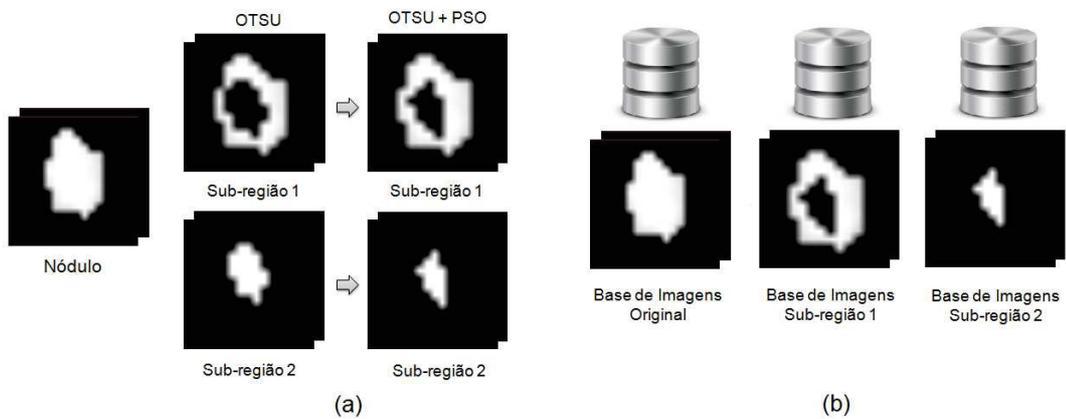


Figura 18 – Divisão do nódulo em sub-regiões. (a) Sub-regiões geradas pela aplicação do OTSU + PSO e (b) as bases de imagens geradas para cada sub-região.

4.3.2 Análise por Fatias

O segundo passo consiste na análise das fatias dos exames de TC como amostras individuais no modelo proposto, ilustrado na Figura 19. Uma vez que os exames de TC são imagens tridimensionais com uma alta variação de espessura (0,6 - 5 mm), características tridimensionais podem ser imprecisas na etapa de classificação devida à baixa quantidade de informações presentes no eixo z (HUA et al., 2015; CHENG et al., 2016). Além disso, aumenta a quantidade de amostras nas três bases de imagens, ideal para um bom desempenho das técnicas de aprendizagem profunda (Seção 3.5). Após esse passo, 21.631 fatias (8.310 benignas e 13.321 malignas) foram obtidas dos 3.243 nódulos em cada base.

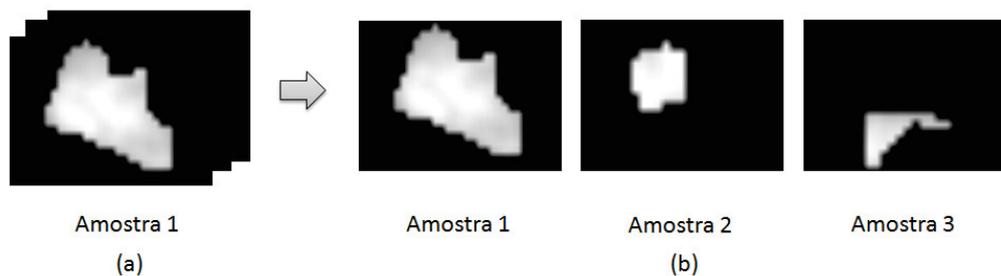


Figura 19 – Análise por fatias. (a) Nódulo com 3 fatias como amostra individual e (b) fatias do nódulo como várias amostras individuais.

4.3.3 Redimensionamento das Fatias

O terceiro e último passo consiste no redimensionamento de todas as fatias dos nódulos e sub-regiões, denominadas de regiões de interesse (ROIs), para a dimensão 28 x 28. A dimensão das fatias foi definida baseada no tamanho médio das imagens dos nódulos analisados. Esse passo é executado por causa da camada completamente conectada no topo da CNN, que requer uma quantidade de neurônios fixos na sua camada de entrada. Portanto, fatias com dimensões inferiores, Figura 20 (a), foram extraídas e colocadas em imagens de fundo de 28 x 28 e fatias com dimensões superiores, Figura 20 (b), foram redimensionadas fixando o maior eixo na dimensão 28 e reduzindo o menor eixo de forma proporcional, por fim, foram extraídas e colocadas em imagens de fundo de 28 x 28. As imagens de fundo são geradas com os valores de UH correspondente à região de fundo nos exames de TC.

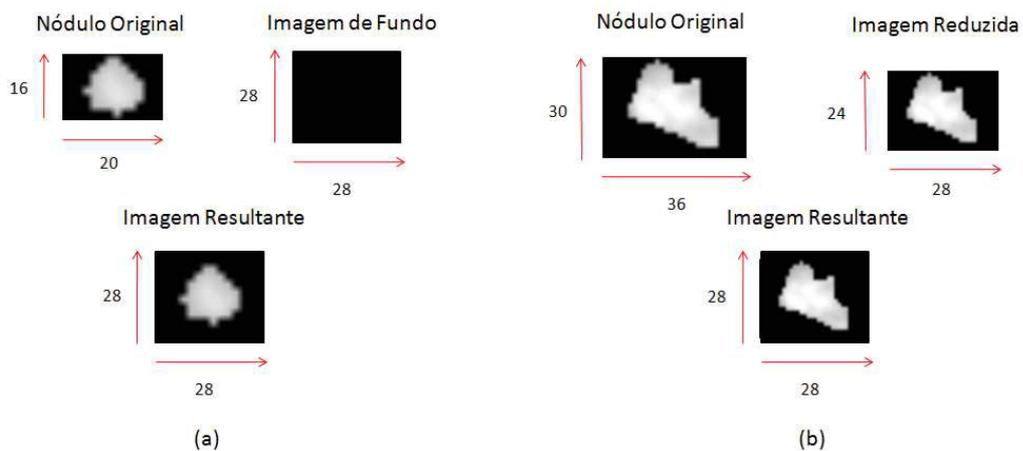


Figura 20 – Redimensionamento das imagens. (a) Fatias com dimensões inferiores e (b) fatias com dimensões superiores.

4.4 Diagnóstico das Fatias

Com o propósito de analisar a natureza benigna ou maligna das ROIs, indicadas na Seção 4.3.3, foram propostas três CNNs paralelas compartilhando a mesma camada completamente conectada, exibida na Figura 21. O objetivo dessa arquitetura é extrair as características presentes nas ROIs concomitantemente e, por fim, agregá-las na MLP para o diagnóstico final da fatia. As ROIs foram submetidas simultaneamente ao modelo proposto, uma para cada CNN na Figura 21. A fatia do nódulo original é submetida a

CNN 1, a fatia da primeira sub-região do nódulo é submetida a CNN 2 e a fatia da segunda sub-região do nódulo é submetida a CNN 3.

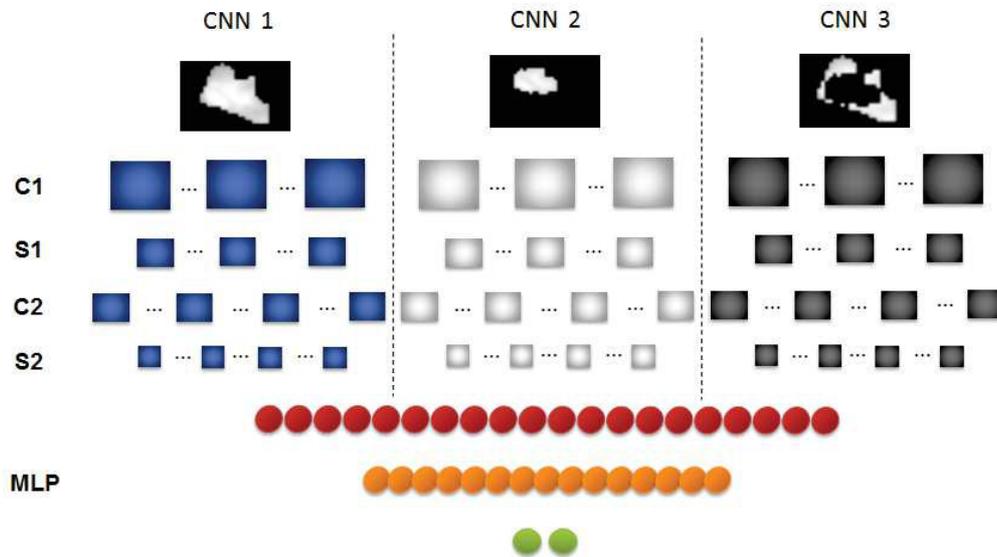


Figura 21 – Redes neurais convolucionais evolutiva.

Em síntese, cada CNN apresenta uma camada de convolução (C1), uma camada de ativação do tipo ReLU (Seção 3.4), uma camada de sub-amostragem (S1), seguida por outra camada de convolução (C2), uma camada de ativação do tipo ReLU, uma camada de sub-amostragem (S2) e uma camada de *dropout* (SRIVASTAVA et al., 2014). A camada de *dropout* é uma técnica que evita o problema de *overfitting* nas redes neurais artificiais, aumentando o desempenho na tarefa de classificação. A técnica consiste em excluir aleatoriamente os neurônios e suas sinapses durante cada ciclo do treinamento, ilustrada na Figura 22. Uma probabilidade de 50% foi definida para as camadas de *dropout* nas três CNNs. O tamanho das máscaras nas camadas C1 e C2 foi definido em 5 x 5 com sobreposição de janelas e o tamanho das máscaras nas camadas S1 e S2 foi definido em 2 x 2 sem sobreposição de janelas. Estes parâmetros foram definidos empiricamente perante vários experimentos, apresentando os melhores resultados.

Na camada completamente conectada foi utilizada uma rede do tipo MLP (Seção 3.4). A MLP apresenta uma camada de entrada, uma camada de ativação do tipo ReLU, uma camada de *dropout*, seguida por uma camada oculta, uma camada de ativação do tipo ReLU, e por fim, uma camada de ativação do tipo *softmax* (BRIDLE, 1989) na camada de

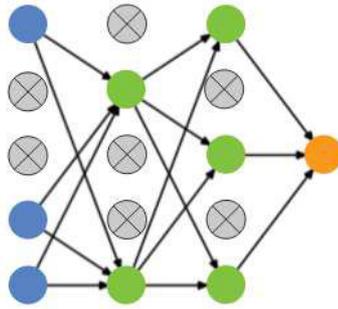


Figura 22 – Aplicação da técnica *dropout* na MLP.

saída. A função *softmax* atribui probabilidades a todos os neurônios da camada de saída, em que a soma total das probabilidades é igual a 1, conforme a Equação 23.

$$y_i = \frac{\exp^{u_i}}{\sum_{i=1}^n \exp^{u_i}} \quad (23)$$

onde, u_i é a saída do neurônio i e n é a quantidade total de neurônios na camada de saída.

A quantidade de neurônios na camada de entrada é dependente da quantidade de filtros treináveis nas camadas C2, por exemplo, se cada camada C2 tiver 10 filtros treináveis, então o cálculo que define a quantidade de neurônios na camada de entrada da MLP consiste em $(10 * 3 * 16 = 480$ neurônios, onde 3 é a quantidade de CNNs paralelas e 16 é a quantidade de *pixels* resultantes por mapa de características) e a quantidade de neurônios na camada de saída é igual a 2. Uma probabilidade de 25% foi definida para a camada de *dropout* na MLP. Com exceção dos neurônios da camada de saída, os demais neurônios possuem a função de ativação do tipo identidade, em que o valor de saída é igual o valor de entrada.

Neste trabalho, o algoritmo genético (Seção 3.8.1) foi aplicado para otimizar os demais parâmetros das CNNs, tais como a quantidade de filtros treináveis nas camadas C1 e C2, e a quantidade de neurônios na camada oculta na MLP. Os motivos da utilização do AG nesse passo foi devido: 1) à capacidade do algoritmo de selecionar os indivíduos mais aptos para a reprodução, gerando assim indivíduos melhores, 2) o combate à estagnação, evitando ótimos locais e, por fim, 3) não permite a convergência prematura, garantindo um melhor processo de busca pelo ótimo global. A aplicação do AG tem como propósito encontrar as melhores arquiteturas para as CNNs na classificação das ROIs em maligno ou benigno. Diante disso, os indivíduos da população são representados por três números

inteiros, genes, correspondendo aos parâmetros a serem otimizados. O AG executa o seguinte algoritmo:

1. Os indivíduos da população inicial são inicializados aleatoriamente com três genes entre 2 e 100. O intervalo escolhido é para evitar uma grande quantidade de neurônios na camada oculta da MLP, prevenindo o *overfitting*.
2. O *fitness* do indivíduo é calculado baseado nos resultados obtidos pelo modelo usando os parâmetros propostos, definido pela Equação 24. Um peso maior foi atribuído a métrica sensibilidade com o objetivo de obter modelos com maior capacidade de classificar corretamente ROIs malignas.

$$Fitness = (2 * SEN) + ESP + ACU \quad (24)$$

3. A população submete-se ao processo de evolução até que uma dada condição seja satisfeita. A evolução consiste em três passos:
 - a) Seleção dos indivíduos para a reprodução. Neste trabalho, utilizou-se o método de seleção por roleta, em que indivíduos com maiores *fitness* possuem probabilidades maiores de serem selecionados.
 - b) Recombinação dos indivíduos pais selecionados. Neste trabalho, utilizou-se o método de recombinação por um ponto aleatório.
 - c) Mutação dos indivíduos descendentes. Neste trabalho, utilizou-se o método da mutação gaussiana com média 0 e desvio padrão 5.
4. A próxima população é determinada usando o método elitismo, em que indivíduos com maiores *fitness* são mantidos e os novos indivíduos são escolhidos aleatoriamente. O algoritmo reinicia a partir do passo 2 até que um número máximo de épocas seja alcançado.

No final do processo de evolução, a população atual contém os melhores parâmetros selecionados para os modelos no tocante a classificação das ROIs em maligna ou benigna. A Figura 23 demonstra o fluxograma do modelo híbrido relatado, composto por uma técnica de aprendizagem profunda, a CNN, e uma técnica evolutiva, o AG.

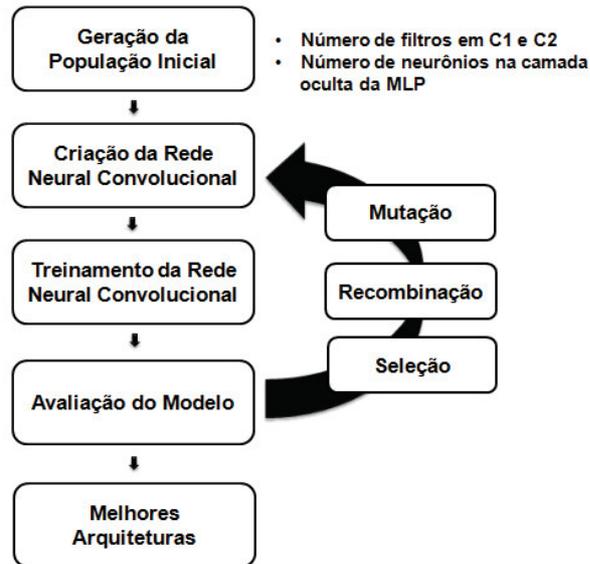


Figura 23 – Modelo híbrido proposto da CNN com o AG.

Todos os pesos do modelo são inicializados aleatoriamente baseado em uma distribuição uniforme com um limite inferior igual a $-k$ e superior igual a k , determinado pela Equação 25 (GLOROT; BENGIO, 2010).

$$k = \sqrt{\frac{6}{fan_{in} + fan_{out}}} \quad (25)$$

onde, nas CNN, fan_{in} é o tamanho do filtro treinável elevado ao quadrado e fan_{out} é a quantidade de filtros na camada. Na MLP, fan_{in} é a quantidade de neurônios de entrada e fan_{out} é a quantidade de neurônios da próxima camada.

O treinamento da rede é realizado de forma supervisionada utilizando o algoritmo do gradiente descendente estocástico, do inglês *Stochastic Gradient Descent* (SGD) para minimizar a diferença entre a saída da rede e a saída desejada (LECUN et al., 2010). Neste trabalho, a função de custo utilizada para o cálculo do erro foi a entropia cruzada, do inglês *Cross Entropy* (CE), conforme a Equação 26 (RUBINSTEIN; KROESE, 2013). Segundo Simard, Steinkraus e Platt (2003), a função de custo entropia cruzada para os problemas de classificação, permite um treinamento mais rápido, bem como uma generalização melhor em comparação com as demais funções de custo.

$$CE(d, y) = -(d * \log(y) + (1 - d) * \log(1 - y)) \quad (26)$$

onde, d é a saída desejada e y é a saída da rede.

Todos os pesos de todos os filtros treináveis em todas as camadas são atualizados simultaneamente com o algoritmo *backpropagation*, apresentado na Seção 3.4.

4.5 Validação dos Resultados

Após a etapa de classificação das ROIs em maligno ou benigno, é necessário validar os resultados. Este trabalho utiliza métricas geralmente empregadas nos sistemas CADx, e aceitas pela sociedade para análise de desempenho de sistemas baseados em processamento de imagens e reconhecimento de padrões. Estas métricas são sensibilidade, especificidade, acurácia, e por fim, a área sob a curva ROC (Seção 3.9).

Tais métricas têm o objetivo de medir o desempenho do modelo proposto como satisfatório ou não, além de auxiliar na identificação de pontos positivos e negativos para melhoria futura deste trabalho nas fases de treinamento, validação e teste.

5 Resultados e Discussão

Neste capítulo são apresentados e discutidos os resultados obtidos com a metodologia proposta para a classificação de fatias de nódulos pulmonares e de suas sub-regiões em maligno ou benigno, por meio de imagens de TC. Todos os testes foram implementados na linguagem de programação Python com o auxílio da biblioteca de aprendizagem profunda Keras (CHOLLET, 2015), executando em uma máquina com processador Intel Core i7-5960X, 128 GB de RAM, GeForce GTX Titan X de 12 GB e sistema operacional Linux.

Para validar o modelo híbrido proposto, cada base de imagens descrita na Seção 4.3, foi dividida em dois conjuntos: treino e teste. O conjunto de treino contém 3.043 nódulos (1.313 malignos e 1.730 benignos) sendo que após a etapa de pré-processamento resultou em 20.288 fatias (12.328 malignas e 7.960 benignas) e o conjunto de teste contém 200 nódulos (100 malignos e 100 benignos) resultando em 1.343 fatias (993 malignas e 350 benignas). O conjunto de validação é constituído por 10% das fatias do conjunto de treino para a validação do modelo no processo de treinamento.

Embora as arquiteturas das redes neurais convolucionais evolutivas sejam diferentes em relação a quantidade de filtros por camada e quantidade de neurônios na camada oculta, os modelos foram validados utilizando a mesma configuração de treinamento, são elas: número de épocas igual a 30, tamanho do *batch* igual a 30 ROIs e taxa de aprendizagem de 0,01. Tabelas 2 e 3 descrevem os parâmetros utilizados no PSO e no AG, respectivamente. Tais parâmetros foram definidos empiricamente perante vários testes iniciais.

Tabela 2 – Parâmetros definidos para a técnica PSO.

Parâmetro	Valor
Tamanho do enxame	18
Número de iterações	60
Constante de inércia	0,729
Parâmetro cognitivo	2,05
Parâmetro social	2,05

Tabela 3 – Parâmetros definidos para a técnica AG.

Parâmetro	Valor
Tamanho da população	6
Número de épocas	100
Taxa de recombinação	0,7
Taxa de mutação	0,3

5.1 Testes com as Fatias

A Tabela 4 apresenta os resultados obtidos por todos os indivíduos presentes na população final do AG para a classificação das fatias em maligno ou benigno. Os resultados foram obtidos usando o conjunto de teste de 1.343 fatias, incluindo a sensibilidade, especificidade, acurácia e a área sob a curva ROC. Além dessas métricas, os desvios-padrão entre os resultados dos indivíduos são relatados.

Tabela 4 – Resultados obtidos analisando a fatia do nódulo pulmonar pela população final.

Indivíduo	Fitness	C1	C2	MLP	SEN (%)	ESP (%)	ACU (%)	AUC
1	3,7925	80	15	66	94,66	95,14	94,78	0,949
2	3,7701	74	17	66	94,76	93,14	94,34	0,939
3	3,7673	80	17	66	94,66	93,14	94,26	0,939
4	3,7639	77	17	66	95,06	92,00	94,26	0,935
5	3,7624	80	17	64	93,95	94,28	94,04	0,941
6	3,7609	78	19	66	94,56	92,85	94,11	0,937
Desvio Padrão					0,3336	0,9860	0,2376	0,0044

O sistema CADx ideal deve apresentar um bom equilíbrio entre as métricas de análise de desempenho (SEN, ESP, ACU e AUC), pois, uma boa metodologia deve ser capaz de classificar com sucesso, tantos os casos positivos (que possuem a doença) como os casos negativos (que não possuem a doença). Dessa forma, o indivíduo 1 obteve o melhor resultado da metodologia proposta para o diagnóstico da fatia, com um erro final no treinamento de 0,2808 executando em torno de 9,5 minutos.

Entretanto, todos os indivíduos presentes na população final, Tabela 4, obtiveram resultados bons em todas as métricas, excedendo 92%. Os valores baixos de desvios-padrão calculados demonstram a eficiência e a robustez da metodologia proposta para

a classificação das ROIs em maligno ou benigno. A Figura 24 apresenta os erros finais obtidos por todos os indivíduos da Tabela 4. O menor erro não implica necessariamente na capacidade de generalização do modelo, ou seja, resultados melhores no conjunto de teste, visto que o erro é calculado baseado no conjunto de validação. O tempo de execução médio do treinamento de um indivíduo foi em torno de 11 minutos e o tempo para a classificação das ROIs no teste foi em questão de segundos.

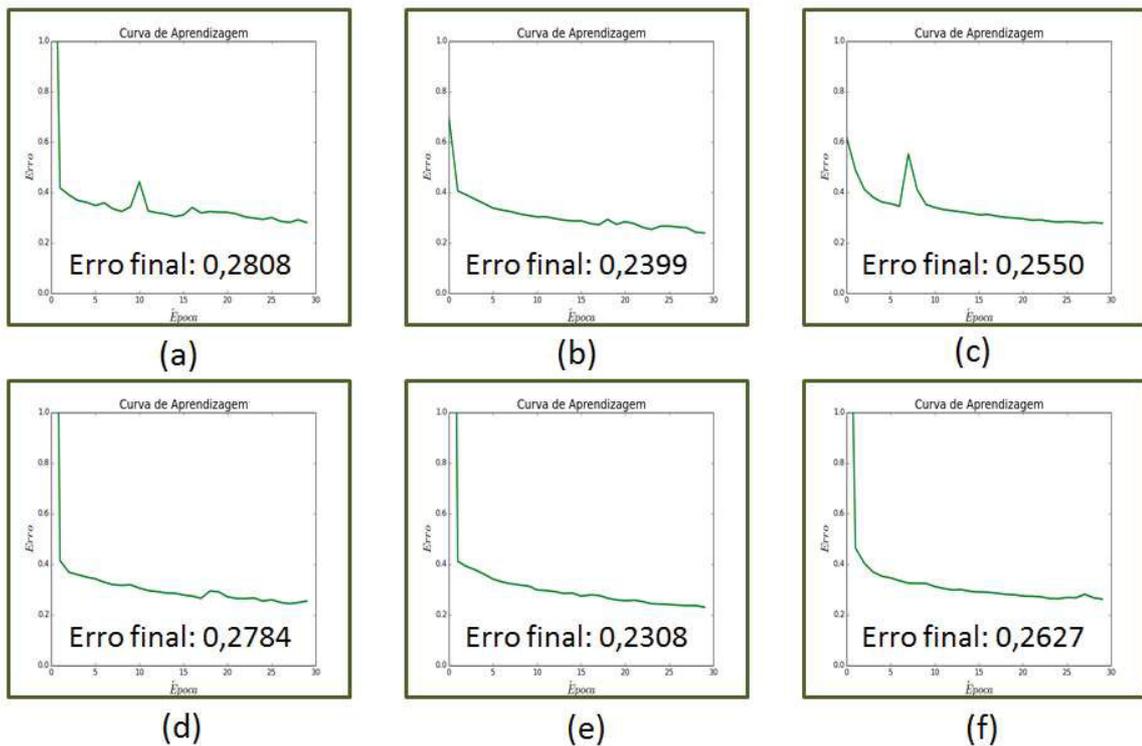


Figura 24 – Curva de aprendizagem de todos os indivíduos com o erro final do treinamento. (a) Indivíduo 1, (b) indivíduo 2, (c) indivíduo 3, (d) indivíduo 4, (e) indivíduo 5 e (f) indivíduo 6.

Na Figura 25 são ilustradas duas amostras de ROIs benignas, uma classificada corretamente pelo modelo, verdadeiro negativo, mostrada na Figura 25 (a), e outra classificada erroneamente, falso positivo, exibida na Figura 25 (b). Ambas as amostras foram classificadas com o modelo gerado pelo indivíduo 1 da população final do AG. Optou-se pelo indivíduo 1, pois na metodologia proposta foi a configuração da CNN que obteve os melhores resultados no diagnóstico das fatias.

As amostras de ROIs malignas são apresentadas na Figura 26. Com base no modelo gerado pelo indivíduo 1, a Figura 26 (a) ilustra um caso de acerto, verdadeiro positivo, e a Figura 26 (b) demonstra um caso de erro, falso negativo. Analisando os resultados da classificação das ROIs utilizando o modelo gerado pelo indivíduo 1, verifica-se que a rede

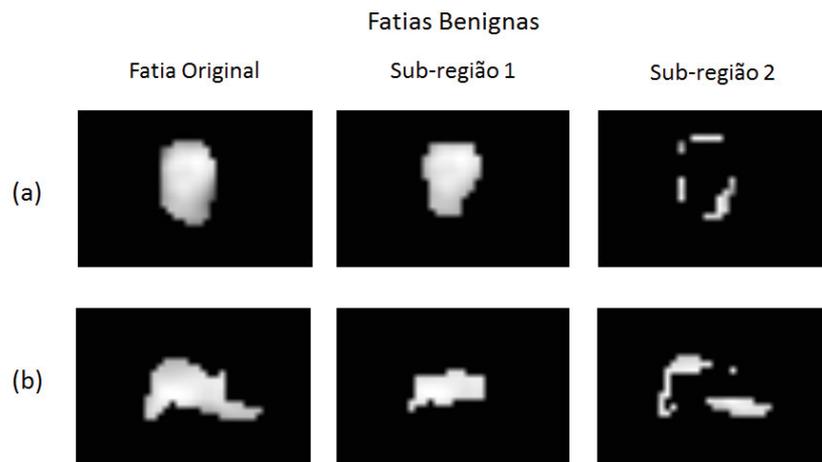


Figura 25 – Casos de acerto e erro nas fatias benignas. (a) Caso de acerto e (b) caso de erro.

aprendeu a classificar as fatias em maligno ou benigno considerando mais a morfologia do nódulo do que sua textura. Por esta razão, ocasionou o falso positivo na Figura 25 (b), já que a fatia do nódulo apresentou uma irregularidade na margem, característica que segundo a literatura, cerca de 84% a 90%, pertence aos nódulos malignos. De forma análoga, o falso negativo ilustrado na Figura 26 (b) foi devido ao contorno bem definido do nódulo, característica geralmente presente em nódulos benignos.

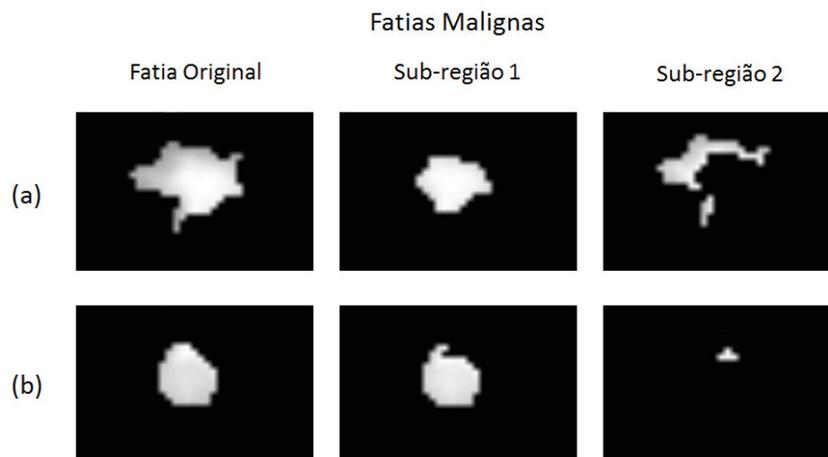


Figura 26 – Casos de acerto e erro nas fatias malignas. (a) Caso de acerto e (b) caso de erro.

Outro experimento realizado neste trabalho utilizou a CNN individual (semelhante a Figura 4) com os parâmetros otimizados do indivíduo 1, ou seja, 80 filtros treináveis na primeira camada de convolução, 15 filtros treináveis na segunda camada de convolução e 66 neurônios na camada oculta, para a classificação das ROIs (fatia original, sub-região

1 e sub-região 2) individualmente. A Tabela 5 descreve os resultados obtidos para cada ROI, englobando as métricas sensibilidade, especificidade e acurácia. Os três experimentos foram feitos usando o mesmo conjunto de treino (20.288 fatias) e teste (1.343 fatias), com a mesma configuração de treinamento.

Tabela 5 – Resultados obtidos analisando a fatia do nódulo em cada ROI.

Fatia	SEN (%)	ESP (%)	ACU (%)
Original	65,65	93,14	72,82
Sub-região 1	93,95	71,71	88,16
Sub-região 2	94,56	93,14	94,19

Com base na Tabela 5, conclui-se que as análises individuais das ROIs são insuficientes para um bom desempenho da CNN, exceto a performance das fatias das sub-regiões 2 que obtiveram resultados promissores, com sensibilidade de 94,56%, especificidade de 93,14% e acurácia de 94,19%. Este bom desempenho foi em virtude das regiões da borda dos nódulos malignos e benignos apresentarem morfologias bem distintas. Todavia, a análise concomitantemente das ROIs obtiveram resultados superiores a toda as análises individuais, com sensibilidade de 94,66%, especificidade de 95,14% e acurácia de 94,78%, evidenciando a importância das análises intra-lesionais no diagnóstico do nódulo.

5.2 Testes com os Nódulos

Para averiguar o potencial da metodologia para a classificação do nódulo pulmonar em maligno ou benigno, um último teste foi executado e analisado. A classificação ainda baseia-se nas fatias dos nódulos e de suas sub-regiões, no entanto, as métricas de validação consideram todas as fatias do nódulo como uma amostra individual. O critério para o diagnóstico final consiste em, se pelo menos uma fatia do nódulo é classificada como maligna, então, o nódulo pulmonar é classificado como maligno. Embora uma fatia possa ser insignificante para a análise de todo o nódulo, o objetivo desse teste é alertar ao médico sobre um comportamento de malignidade que possa se desenvolver em todo o nódulo no decorrer do tempo.

A Tabela 6 exhibe os resultados obtidos pelos indivíduos da população final do AG para a classificação dos nódulos em maligno ou benigno, incluindo as métricas de sensibilidade, especificidade, acurácia e as taxas de VP, FN, VN e FP (Seção 3.9). Além

dessas métricas, os desvios-padrão entre os resultados dos indivíduos são indicados. Neste experimento foi utilizado o mesmo conjunto de teste, porém agora usando os 200 nódulos.

Tabela 6 – Resultados obtidos analisando o nódulo pulmonar pela população final.

Indivíduo	SEN (%)	ESP (%)	ACU (%)	VP	FN	VN	FP
1	98	91	94,5	98	2	91	9
2	99	89	94	99	1	89	11
3	99	90	94,5	99	1	90	10
4	98	89	93,5	98	2	89	11
5	98	91	94,5	98	2	91	9
6	97	90	93,5	97	3	90	10
Desvio Padrão	0,6871	0,8164	0,4487				

Como pode ser observado na Tabela 6, todos os indivíduos obtiveram resultados bons em todas as métricas. Ressaltam-se alguns pontos: 1) o desempenho dos mesmos para a classificação de nódulos malignos, com valores de sensibilidade acima de 97%, 2) a baixa quantidade de falso negativos encontrados, ou seja, os modelos foram capazes de classificar a maioria dos nódulos malignos corretamente, e por fim 3) os valores de desvios-padrão abaixo de 1, apontando a robustez do modelo híbrido proposto na classificação de nódulos pulmonares em maligno ou benigno.

5.3 Comparação com os Trabalhos Relacionados

A Tabela 7 apresenta uma breve comparação entre os resultados encontrados neste trabalho e alguns trabalhos relacionados. É importante enfatizar que para realizar uma comparação justa, seria necessário utilizar a mesma base de imagens de TC, os mesmos conjuntos de treino e teste, as mesmas configurações para o classificadores, entre outros parâmetros. Diante disso, tornou-se inviável realizar uma avaliação rigorosa da metodologia proposta em relação aos trabalhos relacionados. Ainda assim, foi analisado a comparação dos resultados obtidos tanto para a classificação das fatias como para a classificação dos nódulos pulmonares.

Tabela 7 – Comparação com outros trabalhos publicados em relação ao diagnóstico de nódulos pulmonares e das fatias dos nódulos por meio de imagens de TC.

	Metodologia	Base de TC (Amostra)	SEN (%)	ESP (%)	ACU (%)	AUC
RNA - Nódulos	Chen et al. (2012)	Privada (200)	-	-	90,00	0,955
	Elizabeth et al. (2012)	Privada (1.714)	92,31	94,92	94,44	-
	Dandil et al. (2014)	Privada (128)	92,30	89,47	90,63	-
	Gupta e Tiwari (2014)	Privada (120)	86,66	93,33	90,00	-
	Kuruvilla e Gunavathi (2014)	LIDC (110)	91,40	100	93,30	-
	Obayya e Ghandour (2015)	LIDC (100)	96	96	96	-
SVM - Nódulos	Nascimento, Paiva e Silva (2012)	LIDC (73)	85,64	97,89	92,78	-
	Huang et al. (2013)	Privada (107)	-	-	83,11	0,843
	Krewer et al. (2013)	LIDC-IDRI (33)	85,71	89,47	87,88	-
	Parveen e Kavitha (2014)	Privada (3.278)	91,38	89,56	-	-
	Silva et al. (2016b)	LIDC-IDRI (1.405)	84,22	90,06	88,44	0,871
	Firmino et al. (2016)	LIDC-IDRI (1.109)	94,40	-	-	0,910
	Carvalho Filho et al. (2016)	LIDC-IDRI (1.405)	92,75	93,33	93,19	-
	Wang et al. (2016)	LIDC-IDRI (593)	74,60	78,90	76,10	-
Aprendizagem Profunda - Fatias	Hua et al. (2015)	LIDC (2.545)	73,30	78,70	-	-
	Kumar, Wong e Clausi (2015)	LIDC (4.323)	83,35	-	75,01	-
	Cheng et al. (2016)	LIDC (10.133)	92,40	98,90	95,60	0,989
	Silva et al. (2016a)	LIDC-IDRI (8.296)	79,40	83,80	82,30	-
	Shen et al. (2016)	LIDC-IDRI (1.100)	77	93	87,14	0,930
	Kim, Sung e Suk (2016)	Privada (3.598)	94,00	96,50	95,50	0,987
	Gruetzemacher e Gupta (2016)	LIDC-IDRI (465.504)	78,19	86,13	82,10	-
	Sun, Zheng e Qian (2016)	LIDC (174.412)	-	-	81.11	-
		Metodologia proposta para o diagnóstico das fatias	LIDC-IDRI (21.631)	94,66	95,14	94,78
	Metodologia proposta para o diagnóstico dos nódulos	LIDC-IDRI (200)	98	91	94,5	-

5.3.1 Comparação dos Resultados por Fatia

Na comparação dos resultados obtidos pela metodologia proposta para a classificação das fatias em maligno ou benigno, utilizou-se somente os trabalhos que usaram alguma técnica de aprendizagem profunda como classificador. Dentre os quais, apenas os trabalhos

publicados por Cheng et al. (2016) e Kim, Sung e Suk (2016) obtiveram taxas de especificidade, acurácia e área sob a curva ROC superiores aos resultados obtidos neste trabalho. No entanto, nossa metodologia obteve uma taxa de sensibilidade superior aos deles, com 94,66% na classificação de fatias malignas. Em termo de sistemas CADx, a taxa de sensibilidade é muito importante, visto que indica ao especialista uma alta probabilidade da doença, permitindo assim, uma rápida intervenção médica.

Outro fator importante a ser evidenciado é a quantidade de imagens utilizadas na metodologia proposta, 21.631 fatias de nódulos. Somente os trabalhos publicados por Gruetzemacher e Gupta (2016) e Sun, Zheng e Qian (2016) utilizaram uma amostra de imagens maior do que a nossa, com 465.504 e 174.412 fatias de nódulos, respectivamente. Nada obstante, apresentaram resultados inferiores aos da metodologia proposta.

5.3.2 Comparação dos Resultados por Nódulo

Para analisar os resultados alcançados pela metodologia na classificação do nódulo pulmonar em maligno ou benigno, foi feita uma comparação com os trabalhos que utilizaram tanto as redes neurais artificiais como as máquinas de vetores de suporte como classificadores.

Entre os trabalhos mencionados, apenas o trabalho publicado por Obayya e Ghandour (2015) usando as RNAs obteve uma acurácia superior a nossa, com 96%. Entretanto, apresentou uma taxa de sensibilidade inferior ao da metodologia proposta com uma amostra de nódulos pequena composta por 100 nódulos, sendo 50 malignos e 50 benignos.

Por fim, entende-se que os resultados atingidos pela metodologia proposta são promissores e satisfatórios no diagnóstico de nódulos pulmonares em imagens de TC, uma vez que os resultados da nossa metodologia superam os resultados obtidos por diversos trabalhos publicados recentemente a respeito da classificação do câncer pulmonar.

6 Conclusão

O câncer de pulmão é considerado a principal causa de morte por câncer em todo o mundo. Os altos índices de mortes e registros de ocorrências evidenciam a importância do desenvolvimento de pesquisas com o objetivo de produzir recursos para um diagnóstico precoce da doença, propiciando dessa forma um tratamento mais adequado aos pacientes. Desta forma, este trabalho propôs uma metodologia para classificar os nódulos pulmonares baseado nas fatias em maligno ou benigno usando as redes neurais convolucionais evolutivas, um modelo híbrido composto por uma técnica de aprendizagem profunda com o algoritmo genético.

As técnicas de arquitetura profunda possibilitam que as características sejam extraídas gradualmente dos dados de entrada pelas redes neurais, começando por conceitos mais simples até conceitos mais complexos, para então serem integrados para classificação de padrões. Tratando-se de uma rede parametrizada, utilizou-se o algoritmo genético para buscar o melhor conjunto de parâmetros para as redes neurais convolucionais no diagnóstico dos nódulos pulmonares em imagens de TC.

Os resultados obtidos através de experimentos utilizando a base LIDC-IDRI apresentam o quão promissor é a metodologia proposta neste trabalho, com resultados acima de 94% nas métricas de avaliação usando uma amostra significativa de casos, com 21.631 fatias dos nódulos. Ressalta-se ainda que a base LIDC-IDRI é uma base extremamente complexa e diversificada, possuindo inúmeros casos de nódulos pulmonares extraídos por diferentes tomógrafos, dificultando os processos dos sistemas CADx.

Finalmente, a metodologia apresentada neste trabalho poderá integrar um sistema CADx a ser aplicada no diagnóstico do câncer pulmonar. O objetivo da metodologia não é substituir a função do especialista, e sim oferecer a ele uma segunda opinião, corroborando para o aumento da produtividade e melhoria nas taxas de diagnósticos corretos nos estágios iniciais da doença. Dessa forma, tornando mais ágil e menos exaustiva a análise de exames pelos especialistas.

6.1 Contribuições

Na literatura recente, as técnicas de aprendizagem profunda foram introduzidas no diagnóstico dos nódulos pulmonares, apresentando resultados satisfatórios. Ainda assim,

os trabalhos publicados analisam apenas a região inteira do nódulo em fatias e têm as arquiteturas dos modelos e seus parâmetros escolhidos manualmente. Desta forma, alguns pontos fortes da metodologia proposta se destacam como principais contribuições deste trabalho, tais como:

- Delimitação automática de sub-regiões do nódulo pulmonar utilizando o algoritmo de Otsu baseado no algoritmo PSO.
- Combinação de múltiplas redes neurais convolucionais compartilhando no final a mesma camada completamente conectada com entradas diferentes para cada uma delas.
- Exploração do algoritmo genético para otimização dos parâmetros da CNN no diagnóstico de nódulos pulmonares em imagens de TC.
- Desenvolvimento de diretrizes para compor um sistema CADx na etapa de diagnóstico do câncer de pulmão a partir de nódulos em TC, provendo ao especialista uma segunda opinião nas análises.

6.2 Trabalhos Futuros

Apesar dos resultados obtidos serem satisfatórios para o diagnóstico de nódulos pulmonares em imagens de TC, melhorias ainda podem ser realizadas na metodologia proposta visando incrementar a sua eficiência. Algumas sugestões são apresentadas a seguir:

- Implementação de técnica de segmentação automática para os nódulos pulmonares em imagens de TC, evitando a análise de tecido saudável nas marcações dos especialistas, que geralmente marcam uma área maior do que a área real do nódulo.
- Aplicação de técnicas de filtragem e realces para destacar padrões relevantes nos nódulos pulmonares.
- Inclusão de outros parâmetros da CNN no AG, tais como tamanho das máscaras nas camadas de convolução e subamostragem. tamanho do *batch* de imagens e a taxa de aprendizagem.
- Adaptação da metodologia para a classificação do volume dos nódulos pulmonares.
- Aplicação de técnicas de aumento de base, tais como rotação, espelhamento, translação, escala, entre outras.

- Utilização de outras bases de imagens de nódulos pulmonares em TC para melhorar a validação do modelo híbrido proposto.

6.3 Produções Científicas

A Tabela 8 lista os artigos científicos publicados e submetidos em relação ao diagnóstico de nódulos pulmonares por meio de imagens de TC no ano de 2016, com o qualis avaliado na área de ciência da computação. Todos os trabalhos foram produzidos como autor principal, com exceção do último trabalho listado, que foi como co-autor.

Tabela 8 – Artigos publicados e submetidos em relação ao diagnóstico de nódulos pulmonares por meio de imagens de TC.

Local	Artigo	Qualis	Status
Periódico	Silva, Giovanni Lucca França da, et al. "Taxonomic indexes for differentiating malignancy of lung nodules on CT images." <i>Research on Biomedical Engineering</i> , vol.32, no.3, 2016, pp.263-272. http://dx.doi.org/10.1590/2446-4740.04615	B5	Publicado
Congresso	Silva, Giovanni Lucca França da, et al. "Classification of malignancy of lung nodules in CT images using convolutional neural network." <i>XVI Workshop de Informática Médica</i> , vol.16, no.3, 2016, pp.2481-2489.	B4	Publicado
Periódico	Lung nodules diagnosis based on evolutionary convolutional neural network. <i>Multimedia Tools and Applications</i> .	B1	Aceito
Periódico	Classification of malignant and benign lung nodules using taxonomic diversity index and phylogenetic distance. <i>Journal of Digital Imaging</i> .	B1	Submetido

Referências

- ANAND, P. et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical research*, Springer, v. 25, n. 9, p. 2097–2116, 2008.
- ARMATO, S. G. I. et al. The lung image database consortium (lidc) and image database resource initiative (idri): a completed reference database of lung nodules on ct scans. *Medical physics*, American Association of Physicists in Medicine, v. 38, n. 2, p. 915–931, 2011.
- BAR, Y. et al. Deep learning with non-medical training used for chest pathology identification. International Society for Optics and Photonics, p. 94140V–94140V, 2015.
- BIESALSKI, H. K. et al. European consensus statement on lung cancer: risk factors and prevention. lung cancer panel. *CA: a cancer journal for clinicians*, Wiley Online Library, v. 48, n. 3, p. 167–176, 1998.
- BLAND, M. *An introduction to medical statistics*. 4. ed. Oxford: Oxford University Press (UK), 2015. ISBN 9780199589920.
- BONTRAGER, K. *Tratado de técnica radiológica e base anatômica*. 5. ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, 2003.
- BRIDLE, J. S. Training stochastic model recognition algorithms as networks can lead to maximum mutual information estimation of parameters. *Training Stochastic Model Recognition Algorithms*, British Crown, 1989.
- CARVALHO FILHO, A. O. d. et al. Automatic detection of solitary lung nodules using quality threshold clustering, genetic algorithm and diversity index. *Artificial intelligence in medicine*, Elsevier, v. 60, n. 3, p. 165–177, 2014.
- CARVALHO FILHO, A. O. d. et al. Computer-aided diagnosis system for lung nodules based on computed tomography using shape analysis, a genetic algorithm, and svm. *Medical & Biological Engineering & Computing*, Springer, p. 1–18, 2016.
- CHEN, H. et al. Performance comparison of artificial neural network and logistic regression model for differentiating lung nodules on ct scans. *Expert Systems with Applications*, Elsevier, v. 39, n. 13, p. 11503–11509, 2012.
- CHENG, J.-Z. et al. Computer-aided diagnosis with deep learning architecture: Applications to breast lesions in us images and pulmonary nodules in ct scans. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 6, 2016.
- CHOLLET, F. *Keras*. GitHub, 2015. Online; acessado 11 de Agosto de 2016. Disponível em: <<https://github.com/fchollet/keras>>.
- DANDIL, E. et al. Artificial neural network-based classification system for lung nodules on computed tomography scans. In: IEEE. *Soft Computing and Pattern Recognition (SoCPaR), 2014 6th International Conference of*. Túnis, Tunísia, 2014. p. 382–386.
- DOLEJŠI, M. *Detection of Pulmonary Nodules from CT Scans*. Tese (Doutorado) — Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague, 2007.

- DURASAMY, S. P.; KAYALVIZHI, R. et al. A new multilevel thresholding method using swarm intelligence algorithm for image segmentation. *Journal of Intelligent Learning Systems and Applications*, Scientific Research Publishing, v. 2, n. 03, p. 126, 2010.
- EBERHART, R. C.; KENNEDY, J. et al. A new optimizer using particle swarm theory. In: NEW YORK, NY. *Proceedings of the sixth international symposium on micro machine and human science*. New York, 1995. v. 1, p. 39–43.
- EL-BAZ, A.; SURI, J. S. *Lung imaging and computer aided diagnosis*. United States: CRC Press, 2011. ISBN 9781439845578.
- ELIZABETH, D. et al. Computer-aided diagnosis of lung cancer based on analysis of the significant slice of chest computed tomography image. *Image processing, IET*, v. 6, n. 6, p. 697–705, 2012.
- ERASMUS, J. J. et al. Solitary pulmonary nodules: Part i. morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions 1. *Radiographics*, Radiological Society of North America, v. 20, n. 1, p. 43–58, 2000.
- FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan 2012. *International journal of cancer*, Wiley Online Library, v. 136, n. 5, p. 359–386, 2015.
- FERNANDES, B. J. T. *Redes neurais com extração implícita de características para reconhecimento de padrões visuais*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 7 2013.
- FERREIRA, A. F. Conceitos gerais do câncer e do tratamento quimioterápico. *Psicooncologia e interdisciplinaridade: uma experiência na educação à distância*. Porto Alegre: Edipucrs, p. 59–72, 2004.
- FIRMINO, M. et al. Computer-aided detection (cade) and diagnosis (cadx) system for lung cancer with likelihood of malignancy. *Biomedical engineering online*, BioMed Central, v. 15, n. 1, p. 1, 2016.
- FUJIMOTO, J.; WISTUBA, I. I. Current concepts on the molecular pathology of non-small cell lung carcinoma. In: ELSEVIER. *Seminars in diagnostic pathology*. United States, 2014. v. 31, n. 4, p. 306–313.
- FUMIS, R. R. L. Um foco na saúde do homem: menos preconceito e mais autocuidado para combater o câncer masculino. *RBM rev. bras. med*, v. 69, p. 9–11, 2012.
- GLOROT, X.; BENGIO, Y. Understanding the difficulty of training deep feedforward neural networks. In: *Aistats*. Sardinia, Italy: JMLR, 2010. v. 9, p. 249–256.
- GRUETZEMACHER, R.; GUPTA, A. Using deep learning for pulmonary nodule detection & diagnosis. Twenty-second Americas Conference on Information Systems, San Diego, p. 1–9, 2016.
- GUPTA, B.; TIWARI, S. Lung cancer detection using curvelet transform and neural network. *International Journal of Computer Applications*, Citeseer, v. 86, n. 1, 2014.
- HAFEMANN, L. G. *An analysis of deep neural networks for texture classification*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

- HANLEY, J. A.; MCNEIL, B. J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (roc) curve. *Radiology*, v. 143, n. 1, p. 29–36, 1982.
- HAYKIN, S. S. *Redes neurais: princípios e prática*. 2. ed. Porto Alegre: Bookman, 2000. ISBN 8573077182.
- HERTZ, J.; KROGH, A.; PALMER, R. G. *Introduction to the theory of neural computation*. United States: Basic Books, 1991. v. 1.
- HOLLAND, J.; GOLDBERG, D. *Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning*. Boston, United States: Addison-Wesley Longman Publishing Co., 1989.
- HOLLAND, J. H. *Adaptation in natural and artificial systems: an introductory analysis with applications to biology, control, and artificial intelligence*. Ann Arbor: University of Michigan Press, 1975.
- HOUNSFIELD, G. N. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. description of system. *The British journal of radiology*, The British Institute of Radiology, v. 46, n. 552, p. 1016–1022, 1973.
- HUA, K.-L. et al. Computer-aided classification of lung nodules on computed tomography images via deep learning technique. *OncoTargets and therapy*, Dove Press, v. 8, 2015.
- HUANG, P.-W. et al. A classification system of lung nodules in ct images based on fractional brownian motion model. In: IEEE. *International Conference on System Science and Engineering (ICSSE)*. Budapest, Hungary, 2013. p. 37–40.
- HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Early exploration of the visual cortex. *Neuron*, Elsevier, v. 20, n. 3, p. 401–412, 1998.
- INCA. *ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer*. 2. ed. Rio de Janeiro, Brasil: Ministério da Saúde, 2012.
- INCA. *O que é câncer*. Rio de Janeiro - RJ, Brasil: Instituto Nacional de Câncer, 2016. Online; acessado 14 de Setembro de 2016. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>.
- KALLEL, L.; NAUDTS, B.; ROGERS, A. *Theoretical aspects of evolutionary computing*. United States: Springer Science & Business Media, 2013. ISBN 9783662044483.
- KANG, K.; WANG, X. Fully convolutional neural networks for crowd segmentation. *arXiv preprint arXiv:1411.4464*, 11 2014.
- KIM, B.-C.; SUNG, Y. S.; SUK, H.-I. Deep feature learning for pulmonary nodule classification in a lung ct. In: IEEE. *4th International Winter Conference on Brain-Computer Interface (BCI)*. Seoul, Korea, 2016. p. 1–3.
- KREWER, H. et al. Effect of texture features in computer aided diagnosis of pulmonary nodules in low-dose computed tomography. In: IEEE. *International Conference on Systems, Man and Cybernetics (SMC)*. Manchester, United Kingdom, 2013. p. 3887–3891.
- KRIZHEVSKY, A.; SUTSKEVER, I.; HINTON, G. E. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. In: *Advances in neural information processing systems*. United States: The MIT Press, 2012. p. 1097–1105.

- KUMAR, D.; WONG, A.; CLAUSI, D. A. Lung nodule classification using deep features in ct images. In: IEEE. *12th Conference on Computer and Robot Vision (CRV)*. Canada, 2015. p. 133–138.
- KURUVILLA, J.; GUNAVATHI, K. Lung cancer classification using neural networks for ct images. *Computer methods and programs in biomedicine*, Elsevier, v. 113, n. 1, p. 202–209, 2014.
- LECUN, Y.; BENGIO, Y.; HINTON, G. Deep learning. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 521, n. 7553, p. 436–444, 2015.
- LECUN, Y. et al. Gradient-based learning applied to document recognition. *Proceedings of the IEEE*, IEEE, v. 86, n. 11, p. 2278–2324, 1998.
- LECUN, Y. et al. Convolutional networks and applications in vision. In: *International Symposium on Circuits and Systems: Nano-Bio Circuit Fabrics and Systems (ISCAS)*. Paris, France: IEEE, 2010. p. 253–256.
- LEDERLIN, M. et al. Management strategy of pulmonary nodule in 2013. *Diagnostic and interventional imaging*, Elsevier, v. 94, n. 11, p. 1081–1094, 2013.
- LEEF, J. L.; KLEIN, J. S. The solitary pulmonary nodule. *Radiologic Clinics of North America*, Elsevier, v. 40, n. 1, p. 123–143, 2002.
- LIAO, S. et al. Representation learning: a unified deep learning framework for automatic prostate mr segmentation. In: SPRINGER. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Nagoya, Japan, 2013. p. 254–261.
- LINDEN, R. *Algoritmos genéticos: uma importante ferramenta da inteligência computacional*. 2. ed. Rio de Janeiro: Brasport, 2008. ISBN 9788574523736.
- LIU, S. et al. Early diagnosis of alzheimer’s disease with deep learning. In: IEEE. *11th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. Beijing, China, 2014. p. 1015–1018.
- LU, C.; ONN, A.; VAPORCIYAN, A. 78: Cancer of the lung, holland-frei cancer medicine. *People’s Medical Publishing House*, 2010.
- MCCULLOCH, W. S.; PITTS, W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The bulletin of mathematical biophysics*, Springer, v. 5, n. 4, p. 115–133, 1943.
- NASCIMENTO, L. B.; PAIVA, A. C. de; SILVA, A. C. Lung nodules classification in ct images using shannon and simpson diversity indices and svm. In: *Machine Learning and Data Mining in Pattern Recognition*. Berlin, Germany: Springer, 2012. p. 454–466.
- NCI. *Defining Cancer*. Bethesda - MD, United States: National Cancer Institute, 2016. Último acesso em 2016. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>>.
- OBAYYA, M.; GHANDOUR, M. Lung cancer classification using curvelet transform and neural network with radial basis function. *International Journal of Computer Applications*, Foundation of Computer Science, v. 120, n. 13, 2015.

- OST, D.; FEIN, A. M.; FEINSILVER, S. H. The solitary pulmonary nodule. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 348, n. 25, p. 2535–2542, 2003.
- OTSU, N. A threshold selection method from gray-level histograms. *Automatica*, v. 11, n. 285-296, p. 23–27, 1975.
- PARVEEN, S. S.; KAVITHA, C. Classification of lung cancer nodules using svm kernels. *International Journal of Computer Applications*, Foundation of Computer Science, v. 95, n. 25, 2014.
- ROSA, T. d. O.; LUZ, H. S. Conceitos básicos de algoritmos genéticos: Teoria e prática. *XI Encontro de Estudantes de Informática do Tocantins*, p. 27–37, 2009.
- RUBINSTEIN, R. Y.; KROESE, D. P. *The cross-entropy method: a unified approach to combinatorial optimization, Monte-Carlo simulation and machine learning*. United States: Springer Science & Business Media, 2013.
- RUMELHART, D. E. et al. *Parallel distributed processing: Foundations*. United States: Bradford Book, 1988. v. 1. ISBN 9780262680530.
- SHEN, W. et al. Multi-crop Convolutional Neural Networks for Lung Nodule Classification. *Pattern Recognition*, Elsevier, v. 61, p. 1–11, 2016. ISSN 00313203. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.patcog.2016.05.029>>.
- SILVA, A. C. *Algoritmos para Diagnóstico Assistido de Nódulos Pulmonares Solitários em Imagens de Tomografia Computadorizada*. Tese (Doutorado) — Pontifícia Universidade Católica - RJ, Rio de Janeiro, Brasil, 2004.
- SILVA, G. L. d. et al. Classification of malignancy of lung nodules in ct images using convolutional neural network. In: *16th Workshop de Informática Médica (WIM)*. Porto Alegre: 16th WIM - CSBC, 2016. v. 16, n. 3, p. 2481–2489.
- SILVA, G. L. F. d. et al. Taxonomic indexes for differentiating malignancy of lung nodules on ct images. *Research on Biomedical Engineering*, SciELO Brasil, v. 32, n. 3, p. 263–272, 2016.
- SILVA, I. d.; SPATTI, D. H.; FLAUZINO, R. A. Redes neurais artificiais para engenharia e ciências aplicadas. *São Paulo: Artliber*, p. 33–111, 2010.
- SIMARD, P. Y.; STEINKRAUS, D.; PLATT, J. C. Best practices for convolutional neural networks applied to visual document analysis. In: *7th International Conference on Document Analysis and Recognition (ICDAR)*. Scotland, United Kingdom: IEEE Computer Society, 2003. v. 3, p. 958–962.
- SOARES, M. et al. Tomografia convencional, computadorizada e computadorizada volumétrica com tecnologia cone beam. *Espelho Clín*, v. 9, p. 7–12, 2007.
- SRIVASTAVA, N. et al. Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting. *Journal of Machine Learning Research*, v. 15, n. 1, p. 1929–1958, 2014.
- SUN, W.; ZHENG, B.; QIAN, W. Computer aided lung cancer diagnosis with deep learning algorithms. *International Society for Optics and Photonics*, p. 97850–97850, 2016.

TAN, B. B. et al. The solitary pulmonary nodule. *Chest Journal*, American College of Chest Physicians, v. 123, n. 1, p. 89–96, 2003.

TRIPATHI, S.; ZHEN, X. Differentiation of benign and malignant solitary pulmonary nodule: Literature review. *Advances in Lung Cancer*, Scientific Research Publishing, v. 4, n. 02, p. 17, 2015.

WANG, J. et al. Prediction of malignant and benign of lung tumor using a quantitative radiomic method. In: IEEE. *38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. Orlando, United States, 2016. p. 1272–1275.

YE, X. et al. Shape-based computer-aided detection of lung nodules in thoracic ct images. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, v. 56, n. 7, p. 1810–1820, 2009.

ZINI, E. d. O. C. *Algoritmo genético especializado na resolução de problemas com variáveis contínuas e altamente restritos*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Estadual Paulista, 2009.