

Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação
Departamento de Engenharia Biomédica

**DETECÇÃO E CLASSIFICAÇÃO AUTOMÁTICAS DE LESÕES EM
CINTILOGRAFIAS DE MAMA COM MIBI - ^{99m}Tc USANDO UM
FILTRO DE NOVIDADE**

Marly Guimarães Fernandes Costa

Orientador: Prof. Dr. Lincoln de Assis Moura

Tese apresentada à Faculdade de
Engenharia Elétrica e de
Computação, FEEC - Unicamp,
como requisito parcial para
obtenção do título de DOUTOR
EM ENGENHARIA ELÉTRICA.

Novembro - 1996
Campinas - SP

97-5716
Este exemplar corresponde à redação final da tese
defendida por MARLY GUIMARÃES FERNANDES
COSTA e aprovada pela Comissão
Julgadora em _____

C823d

32380/BC

de Lincoln Moura Jr.
Orientador



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	17/Unicamp
	C823d
V.	Ex.
TOMBO BC/	32380
PROC.	281197
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	03/12/
N.º CPD	

CM-00103832-B

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA - BAE - UNICAMP

C823d Costa, Marly Guimarães Fernandes
 Detecção e classificação automáticas de lesões em
 cintilografias de mama com MIBI - ^{99m}Tc usando um filtro
 de novidade / Marly Guimarães Fernandes Costa.--
 Campinas, SP: [s.n.], 1996.

Orientador: Lincoln de Assis Moura.
 Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
 Campinas, Faculdade de Engenharia Elétrica e de
 Computação.

1. Mama - Câncer. 2. Diagnóstico por imagem. 3.
 Processamento de imagem. 4. Medicina nuclear. 5.
 Inteligência artificial. I. Moura, Lincoln de Assis. II.
 Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
 Engenharia Elétrica e de Computação. III. Título.

DETECÇÃO E CLASSIFICAÇÃO AUTOMÁTICAS DE LESÕES EM CINTILOGRAFIAS DE MAMA COM MIBI - ^{99m}Tc USANDO UM FILTRO DE NOVIDADE

RESUMO

Publicações recentes têm mostrado a potencialidade da cintilografia mamária com MIBI - Tc^{99m} no diagnóstico diferencial de câncer de mama de massas palpáveis. Nesta tese apresentamos um método automático de detecção e classificação de lesões (malignas ou benignas), através desse exame. O método de detecção da lesão faz uso do filtro de novidade de Kohonen e a classificação automática é obtida a partir da análise do perfil médio da lesão extraída. Um conjunto de 20 imagens cintilográficas de mamas normais é segmentado e padronizado anatomicamente de tal forma que as imagens se ajustem às dimensões, forma e orientação de uma *mama padrão*. Posteriormente são ortogonalizadas de modo a constituírem uma base de vetores ortogonais. Um conjunto de 34 imagens de mamas padronizadas foi apresentado ao filtro de novidade. O método descreve essas imagens como uma combinação linear dos vetores da base. Assumindo que as imagens da base sejam representativas de mamas normais, não há diferenças significativas entre uma imagem de teste normal e sua correspondente descrição como combinação linear das imagens da base. As lesões de mama (massas benignas ou malignas), são identificados como um componente ortogonal ao sub-espaço gerado pelos vetores da base de mamas normais (novidades). As lesões identificadas são então analisadas e classificadas como benignas ou malignas. Curvas de ROC (*receiver-operating characteristic*) de decisão de desempenho são obtidas para dois conjuntos de imagens da base. Os valores de sensibilidade e especificidade obtidos com o método proposto foram respectivamente 94,12% e 88,24%.

AUTOMATIC ASSESSMENT OF ^{99m}Tc -MIBI SCINTIMAMMOGRAPHIC IMAGES USING A NOVELTY FILTER

ABSTRACT

Recent reports have shown ^{99m}Tc - *MIBI* uptake in malignant and benign breast lesions. These reports emphasize that mammography remains the procedure of choice in screening asymptomatic women for breast cancer. However, in patients with symptoms, the use of ^{99m}Tc - *MIBI* *scintimammography* offers a simple non-invasive method for the detection of breast cancer which presents improved sensitivity and specificity that are compatible with mammograms. This thesis describes an automatic method for detecting breast lesions in such exams. The proposed method detects lesions and classifies them as benign or malignant. The detection method makes use of Kohonen's novelty filter and classification is achieved by the analysis of an identified lesion *mean profile*. Lateral prone images of 20 normal subjects were segmented and anatomically standardized, with respect to location and magnification. All image vectors were orthogonalized to create an orthogonal vector basis. A set of 34 standardized images were then tested by the novelty filter. The filter describes images as a linear combination of images in the orthogonal vector basis. Assuming that the image basis is representative of normal patterns, then it can be expected that there should be no major differences between a normal test image and its corresponding linear combination image. The breast lesion was identified as the orthogonal component to the basis vectors formed by normal breast images. Lesions were analysed and classified as benign or malignant (cancer). ROC curves were created from two orthogonal image bases, the first with 20 images and the second with 30 images. There was no significant difference in performance. The proposed method was able to detect all lesions present in the *scintimammogram* and to correctly classify 16 out of 17 malignant lesions and 15 out of 17 benign lesions. The sensitivity of the method was 94,12% and specificity was 88,24%.

III.2.2 EXAME CINTILOGRÁFICO DE MAMA	37
III.2.3 RADIOFÁRMACO E AQUISIÇÃO DE IMAGENS.....	37
III.3 MÉTODOS.....	39
III.3.1 PRÉ-PROCESSAMENTO.....	39
III.3.2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA SOBRE FILTRO DE NOVIDADE.....	42
III.3.3 REQUISITOS DE IMPLEMENTAÇÃO DO FILTRO DE NOVIDADE.....	44
III.3.4 SEGMENTAÇÃO AUTOMÁTICA DA MAMA.....	45
III.3.5 PADRONIZAÇÃO ANATÔMICA DA MAMA	58
III.3.6 ORTOGONALIZAÇÃO DA BASE	66
III.3.7 DETECÇÃO DA NOVIDADE	67
III.3.8 PÓS-PROCESSAMENTO.....	72
III.3.9 A IMPLEMENTAÇÃO DO MÉTODO DE DETECÇÃO PROPOSTO	79
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	81
IV.1 INTRODUÇÃO.....	81
IV.2 RESULTADOS DO PROCESSO AUTOMÁTICO DE SEGMENTAÇÃO.	81
IV.3 CARACTERIZAÇÃO DO PROCESSO DE PADRONIZAÇÃO	84
IV.4 IMAGENS DE SAÍDA DO FILTRO DE NOVIDADE	85
IV.5 IMAGENS DE NOVIDADES APÓS FILTRAGEM MORFOLÓGICA.....	88
IV.6 APRESENTAÇÃO DOS CÍRCULOS QUE MELHOR SE AJUSTAM ÀS REGIÕES DE NOVIDADES.....	91
IV.7 IMAGENS FINAIS DO PROCESSO DE DETECÇÃO.....	93
IV.8 MEDIDAS PARA AUXÍLIO NA CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES.....	94
IV.9 ANÁLISE DE ROC (RECEIVER-OPERATING CHARACTERISTIC)	94
IV.10 DESEMPENHO DO SISTEMA	101
CAPÍTULO V: DISCUSSÃO.....	105
V.1 INTRODUÇÃO	105
V.2 ASPECTOS RELEVANTES DO MÉTODO DE SEGMENTAÇÃO.....	105
V.3 ASPECTOS RELEVANTES DO MÉTODO DE PADRONIZAÇÃO.....	106
V.4 ANÁLISE DAS NOVIDADES	107

V.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS MEDIDAS DE AUXÍLIO À CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES	108
V.7 ANÁLISE DE ROC DOS PARÂMETROS DE AUXÍLIO À CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES	109
V.8 ANÁLISE DOS ERROS DE CLASSIFICAÇÃO.....	110
V.9 VARIAÇÃO DO NÚMERO DE IMAGENS DA BASE	111
CAPÍTULO VI: CONCLUSÕES.....	112
VI.1 CONCLUSÕES.....	112
VI.6 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS.....	114
APÊNDICE A: TEOREMA DA PROJEÇÃO.....	116
A.1 PROJEÇÕES ORTOGONAIS	116
A.2 TEOREMA DA PROJEÇÃO	116
APÊNDICE B: SOLUÇÃO DE PENROSE PARA $\langle \tilde{x}^T, X \rangle = 0$	118
APÊNDICE C	120
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	126

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1: Estadiamento típico de tumores.....	7
Tabela 2.2: Redução na mortalidade por câncer de mama obtida através do exame clínico das mamas e de mamografia anuais*	10
Tabela 2.3: Resultados da termografia de mama (Mayo Clinics Procedures, 1975 e 1976), apresentada em função do tamanho dos tumores.....	14
Tabela 2.4: Resultados comparativos (ultra-sonografia versus mamografia) da classificação de 124 lesões em benignas ou malignas.....	18
Tabela 2.5: Principais mecanismos de concentração de radiofármacos em tumores Winchell (1976).....	21
Tabela 2.6: Resultados obtidos com cintilomamografia de ^{99m}Tc -MIBI.....	27
Tabela 2.7: Resultados obtidos por Jochelson e seus colaboradores no estudo comparativo mamografia versus cintilografia com ^{99m}Tc -MIBI	27
Tabela 2.8: Resultados comparativos entre MIBI e MRI.....	28
Tabela 2.9: Resultados comparativos entre imagens planares e SPECT com ^{99m}Tc -MIBI.....	28
Tabela 3.1: Módulos de implementação do método de detecção versus número de linhas de cada módulo.....	80
Tabela 4.1: Valores máximo, médio e mínimo das áreas segmentadas (em número de pixels) para as 34 mamas de teste.....	84
Tabela 4.2: Valores máximos, mínimos e médios \pm desvio padrão do ângulo de rotação da imagem segmentada, φ , e dos fatores de escalonamento horizontal, f_h , e verticais, f_{v1} e f_{v2}	84
Tabela 4.3: Medidas efetuadas nas imagens de novidades (parte I)*.....	97
Tabela 4.4: Valores máximos, mínimos, médios e desvio padrão das medidas apresentadas na tabela 4.3, agrupadas em mamas com lesões malignas e em mamas com lesões benignas ou normais (parte I).....	98
Tabela 4.5: Valores máximos, mínimos, médios e desvio padrão das medidas apresentadas na tabela 4.3, agrupadas em mamas com lesões malignas e em mamas com lesões benignas ou normais (parte II).	98
Tabela 4.6: Medidas efetuadas nas imagens de novidades (parte II)*.....	99
Tabela 4.7: Valores máximos, mínimos, médios e desvio padrão do perfil médio das regiões de novidades, agrupados em mamas com lesões malignas e em mamas com lesões benignas ou normais	100
Tabela 4.8: Resultados comparativos obtidos com base (memória do filtro) de 20 e 30 imagens normais.....	103

LISTA DE FIGURAS

- Figura 2.1:** Imagens de um exame mamográfico: (a) vista craniocaudal normal de uma paciente de 33 anos de idade; (b) vista mediolateral normal de uma paciente com 19 anos de idade (Egan, 1988). 9
- Figura 2.2:** Imagem termográfica de uma paciente que apresentou, no exame clínico, distorção arquitetural na mama esquerda (Egan, 1988). 13
- Figura 2.3:** Câncer detectado em imagem de MR de uma mulher de 45 anos de idade com mamografia negativa, um histórico de doença fibrocística e duas biópsias prévias negativas. (a) imagem de MR não enriquecida; (b) imagem de MR com contraste enriquecido através da técnica de RODEO (¹Harms et al., 1993). 17
- Figura 2.4:** (a) Imagem sonográfica de mama mostrando o sombreamento atenuativo, o qual é considerado pelos especialistas como uma característica clássica de carcinoma; (b) ilustração da imagem (Ca = carcinoma e Gl= glândula mamária) (Tohno et al, 1995). 18
- Figura 2.5:** (a) Imagem sonográfica de mama apresentando o enriquecimento típico provocado por um cisto; (b) ilustração da imagem (ES= sombra de borda) (Tohno et al, 1995). 19
- Figura 3.1:** Imagens obtidas no exame cintilográfico de mama com MIBI-^{99m}Tc (a) imagem em projeção anterior da mama esquerda; (b) imagem em projeção anterior da mama direita; (c) imagem em projeção lateral da mama direita; (d) imagem em projeção oblíqua 30° da mama direita. 38
- Figura 3.2:** Imagens obtidas no exame cintilográfico de mama com MIBI-^{99m}Tc (a) imagem em projeção lateral da mama esquerda; (b) imagem em projeção oblíqua 30° da mama esquerda. 39
- Figura 3.3:** Histograma genérico que ilustra os valores de C_1 e C_2 no processo ajuste do histograma da imagem de mama em projeção lateral. 40
- Figura 3.4:** Histogramas referentes a uma imagem de mama em projeção lateral. (a) histograma original da imagem; (b) histograma modificado pela supressão dos pixels com intensidades iguais a zero; (c) histograma ajustado 41
- Figura 3.5:** imagem de mama em projeção lateral (a) antes do pré-processamento e (b) após o pré-processamento. 42
- Figura 3.6:** Projeções ortogonais em R^3 (um vetor arbitrário x decomposto como $x = \hat{x} + \tilde{x}$). 42
- Figura 3.7:** Imagem de mama em projeção lateral com contorno correspondente superposto. (a) contorno obtido através do processo de varredura da imagem com aplicação de limiar. (b) contorno após processo de suavização com filtro de média móvel. 47

Figura 3.7: Imagem de mama em projeção lateral com contorno correspondente superposto. (a) contorno obtido através do processo de varredura da imagem com aplicação de limiar. (b) contorno após processo de suavização com filtro de média móvel.	47
Figura 3.8: Ilustração do passo 2 (determinação dos pontos do contorno que delimitam a área de mama a ser segmentada).	48
Figura 3.9: Delimitação da área de mama a ser segmentada pelo método de segmentação na forma de um triângulo.	49
Figura 3.10: Indicação do novo eixo de coordenadas com origem no mamilo (xp_2, yp_2)	51
Figura 3.11: Imagem de mama ilustrando o processo de ajuste dos pontos do contorno através de parábolas.	51
Figura 3.12: Traçado de um contorno a partir de parábolas. (a) com (xp_2, yp_2) não sendo um ponto das parábolas superior e inferior e (b)) com (xp_2, yp_2) sendo um ponto das parábolas superior e inferior	52
Figura 3.13: Ilustração do processo de prolongamento do traçado das parábolas.(a) mostra o prolongamento das parábolas para a mama apresentada na figura 3.12 e (b) área delimitada pelo processo de segmentação por parábolas.	53
Figura 3.14: Imagem de uma mama em projeção lateral que apresentou problema no prolongamento da parábola (a) mostra a concavidade da parábola inferior voltada para baixo e não para a esquerda; (b) mostra o prolongamento segundo uma reta com inclinação de 225°	53
Figura 3.15: Ilustração de uma área de mama segmentada através de triângulo.	54
Figura 3.16: Fluxograma de decisão se um pixel da imagem pertence a área a ser segmentada, para o processo de segmentação por triângulo.	55
Figura 3.17: Imagem de mama segmentada obtida através da segmentação por triângulo, correspondente a mama mostrada na figura 3.10.	56
Figura 3.18: Ilustração de uma área de mama segmentada por parábolas.	56
Figura 3.19: Fluxograma de decisão se um pixel da imagem pertence a área a ser segmentada, para o processo de segmentação por parábolas.	57
Figura 3.20: Imagem de mama segmentada obtida através da segmentação por parábolas, correspondente a mama mostrada na figura 3.14(b).	57
Figura 3.21: Ilustração do processo de padronização anatômica da mama segmentada na forma de um triângulo:(a) mama segmentada; (b) mama segmentada rotacionada; (c) mama padronizada.	59
Figura 3.22: Imagem de mama antes e após padronização anatômica. (a) mama segmentada (b) mama padronizada (c) mama padrão.	62

- Figura 3.23:** Ilustração do processo de padronização anatômica da mama segmentada através do ajuste do contorno por parábolas: (a) mama segmentada; (b) mama segmentada rotacionada; e (c) mama padronizada. 67
- Figura 3.24:** Imagem de mama antes e após padronização anatômica. (a) mama segmentada; (b) mama padronizada; e (c) mama padrão. 68
- Figura 3.25:** Padrões de referência (matrizes de 10 x 10 com valores que variam na faixa de 200 a 250) utilizados para a constituição da base do filtro de novidade. 70
- Figura 3.26:** Padrões de testes e respectivas matrizes de novidades (os valores em negrito localizam as áreas anormais e os correspondentes valores de novidades resultantes): (a) e (b) para o caso 1; (c) e (d) para o caso 2; (e) e (f) para o caso 3; (g) e (h) para o caso 4. 71
- Figura 3.27:** Imagem de teste e sua correspondente imagem de novidade obtida após aplicação de um limiar de 30 (a) e (b) correspondem a imagens segmentadas na forma de triângulo; (c) e (d) correspondem a imagens segmentadas através de parábolas. 73
- Figura 3.28:** Ilustração do processo de padronização inversa para mamas segmentadas na forma de triângulos: (a) mama padronizada; (b) mama segmentada rotacionada. 75
- Figura 3.29:** Ilustração do processo de padronização inversa para mamas segmentadas através de parábolas: (a) mama padronizada; (b) mama segmentada rotacionada. 76
- Figura 3.30:** Imagens de novidades após escalonamentos e após filtragem morfológica. (a) e (b) correspondem a mamas segmentadas na forma de triângulos; (c) e (d) correspondem a mamas segmentadas através de parábolas. 77
- Figura 3.31:** Imagem de novidade na qual esta ilustrado a obtenção do perfil médio das regiões de novidades (a) mostra o círculo que melhor se ajusta a região de novidade (em cinza) e o círculo correspondente a 1,5 vezes o raio do círculo ajustado (em preto), que é o último círculo utilizado para o traçado do perfil; (b) mostra o perfil médio obtido para a região de novidade mostrada em (a) 79
- Figura 3.32:** Imagem final do processo de detecção automática de lesões em imagens cintilográficas de mama, na qual estão delimitadas as regiões segmentadas e novidades detectadas. (a) se refere ao processo de segmentação da mama em forma de triângulo; (b) ao processo de segmentação através de parábolas. 80
- Figura 4.1:** Delimitação da área segmentada na imagem cintilográfica em projeção lateral de uma mama de tamanho pequeno. (a) refere-se ao primeiro método de segmentação (que modela o contorno da mama com retas); (b) refere-se ao segundo método (que modela o contorno com parábolas). 82

Figura 4.2: Delimitação da área segmentada na imagem cintilográfica em projeção lateral de uma mama de tamanho regular. (a) refere-se ao primeiro método de segmentação (que modela o contorno da mama com retas); (b) refere-se ao segundo método (que modela o contorno com parábolas).....	82
Figura 4.3: Delimitação da área segmentada na imagem cintilográfica em projeção lateral de uma mama de tamanho grande : (a) refere-se ao primeiro método de segmentação (que modela o contorno da mama com retas); (b) refere-se ao segundo método (que modela o contorno com parábolas).....	83
Figura 4.4: Delimitação da área segmentada na imagem cintilográfica em projeção lateral de uma mama com um tumor maligno de parede (carcinoma ductal). (a) refere-se ao primeiro método de segmentação (que modela o contorno da mama com retas); (b) refere-se ao segundo método (que modela o contorno com parábolas).....	83
Figura 4.5: Imagens de saída do filtro de novidade de mamas normais após aplicação de um limiar de 30.....	85
Figura 4.6: Imagens de saída do filtro de novidade de mamas com lesões benignas após aplicação de um limiar de 30.....	86
Figura 4.7: Imagens de saída do filtro de novidade de mamas com lesões malignas (carcinomas de mama) após aplicação de um limiar de 30.....	87
Figura 4.8: Imagens de novidades, após filtragem morfológica, correspondentes às mamas normais mostradas na figura 4.5.....	88
Figura 4.9: Imagens de novidades após filtragem morfológica, correspondentes às mamas com lesões benignas mostradas na figura 4.6.....	89
Figura 4.10: Imagens de novidades, após filtragem morfológica, correspondentes às mamas com lesões malignas mostradas na figura 4.7.....	90
Figura 4.11: Imagens de novidades nas quais são superpostos os círculos que melhor se ajustam às regiões de novidades presentes nas imagens da figura 4.6 (mamas com lesões benignas).....	91
Figura 4.12: Imagens de novidades nas quais são superpostos os círculos que melhor se ajustam às regiões de novidades presentes nas imagens da figura 4.7 (mamas com lesões malignas).....	92
Figura 4.13: Imagens finais do processo de detecção correspondentes às mamas normais apresentadas nas figuras 4.5 e 4.8.....	93
Figura 4.14: Imagens finais do processo de detecção correspondentes às mamas com lesões benignas apresentadas nas figuras 4.6, 4.9 e 4.11.....	95
Figura 4.15: Imagens finais do processo de detecção correspondentes às mamas com lesões malignas apresentadas nas figuras 4.7, 4.10 e 4.12.....	96

Figura 4.16: Curvas de ROC obtidas para as mamas de testes utilizando memória do filtro de novidade com 20 mamas normais (a) tem a razão de atividade como parâmetro de corte; (b) usa o perfil da lesão como parâmetro.	102
Figura 4.17: Curvas de ROC obtidas para as mamas de testes utilizando memória do filtro de novidade com 30 imagens de mamas normais (o parâmetro de corte utilizado foi o perfil).....	103
Figura 4.18: Ilustração de curvas de ROC com seus respectivos valores de A.	104
Figura 5.1: Valores de A medidos para vários testes que utilizam imagens médicas (Swets, 1988).....	110
Figura A.1: Projeções ortogonais em \mathbb{R}^3	117

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

Início esta tese reproduzindo um texto referido em (Wagner et al, 1991) no qual os autores definem o desenvolvimento de técnicas de representação visual do câncer como sendo “*a elaboração de olhos ainda mais perfeitos para ver uma doença, na qual há sempre algo a mais para ser visto*”. As estatísticas evidenciam que 1 entre 9 mulheres nos Estados Unidos desenvolverão câncer de mama em algum estágio de suas vidas (Kelsey e Gammon, 1991). Como a prevenção primária não é possível, uma vez que a causa dessa doença ainda não é inteiramente entendida, o diagnóstico precoce constitui-se em um fator primordial para a redução da taxa de mortalidade devida ao câncer de mama.

A técnica de detecção de câncer de mama de maior sucesso na oncologia moderna é uma técnica relativamente antiga, a mamografia por raios X. Porém “*novos olhos*” têm sido propostos. A cintilografia mamária com ^{99m}Tc -MIBI é um desses novos olhos. Diferentemente da mamografia, a imagem cintilográfica permite a visualização do câncer de mama mais como um processo do que como uma aberração estrutural.

O sucesso da mamografia como um teste primário de detecção de câncer de mama deve-se ao seu baixo custo e sua alta sensibilidade para detectar pequenas lesões (menores que 1 cm), ainda que não sejam clinicamente palpáveis. No entanto, devido ao fato da mamografia não ser sempre específica, biópsias são frequentemente solicitadas com o intuito de se obter um diagnóstico diferencial. Muito embora, a principal característica desse exame seja sua alta sensibilidade, em alguns casos a detecção de lesões através da mamografia é difícil. Um tecido parenquimal denso, encontrado em mulheres jovens, torna obscura a presença de massas, ainda que algumas vezes elas sejam palpáveis.

Estudos que utilizam a cintilografia mamária com ^{99m}Tc -MIBI para detecção de câncer de mama clinicamente palpáveis, indicam que esse exame apresenta resultados de especificidade superiores e sensibilidade comparáveis aos da mamografia. Alguns autores têm tentado vislumbrar os cenários de aplicação do exame cintilográfico (Lee et al, 1993 e Khalkhali et al, 1995). Por exemplo, quando o paciente tem um mamograma anormal, as opções convencionais de diagnóstico são a biópsia ou a realização de mamografias em intervalos de tempo reduzidos. A cintilografia poderia então ser oferecida como uma terceira alternativa. Assim, se o resultado desse exame fosse negativo, a probabilidade de malignidade da lesão é menor e a mamografia em curtos intervalos de tempo deve ser considerada, em vez da biópsia.

O trabalho que foi desenvolvido é aplicado a essa categoria de exame de mama (a cintilografia mamária com ^{99m}Tc -MIBI), particularmente aos exames cintilográficos cujas imagens são adquiridas segundo a técnica desenvolvida por ¹Khalkhali e seus colaboradores (1994). Essa técnica possibilita uma maior separação do tecido parenquimal de outras estruturas próximas, tais como o miocárdio, no lado esquerdo, e o fígado, no lado direito. Nesse tipo de exame são adquiridas

3 imagens por mama, em diferentes projeções: projeção lateral, projeção oblíqua e projeção anterior. Foi utilizada apenas umas dessas vistas, aquela na qual se visualiza maior área do parênquima mamário, a vista da mama em projeção lateral. Os exames utilizados foram realizados por especialistas do Serviço de Radioisótopos do Instituto do Coração/InCor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP/Brasil).

Um dos principais problemas do diagnóstico por imagem é a quantificação por inspeção visual. A maioria dos diagnósticos falhos são atribuídos a fatores humanos tais como critérios de decisão subjetivos ou variáveis, distração devido a presença de outras características mais marcantes na imagem ou simplesmente omissão. Estudos sugerem que esses erros são inevitáveis com observadores humanos e que são fortemente relacionados com a experiência do interpretador (Hillman et al, 1987). Além disso, em muitas modalidades de imagens a qualidade das mesmas já dificulta a quantificação através de inspeção visual.

Métodos automáticos de diagnóstico possuem vários méritos, como confiabilidade, reprodutibilidade e eliminação da variabilidade intra e inter-observador. A utilização de um método desse tipo, reduz potencialmente, a taxa de erro dos observadores, particularmente sob circunstâncias nas quais grandes volumes de casos são analisados. Erros de diagnósticos podem ocorrer, porém os mesmos tendem a ser sistemáticos.

O corpo dessa tese descreve um método totalmente automático de detecção e classificação de lesões em imagens cintilográficas de mamas em projeção lateral.

O modelo utilizado para a detecção das lesões baseia-se na capacidade de recuperação de informação através de mecanismos de memória associativa, mais especificamente de memória auto-associativa. Os modelos de memória associativa têm sido estudado por muitos anos e a maioria dos trabalhos em redes neurais artificiais baseia-se nas idéias desenvolvidas nesse campo (Beale e Jackson, 1991). Em uma memória auto-associativa um *padrão* pode ser recuperado através da apresentação de uma versão incompleta do mesmo à memória. Se um padrão é inteiramente reconhecido pela memória, a mesma produzirá uma saída nula, assim como, a memória não deverá produzir saída nula se o padrão contiver uma seção anormal ou não reconhecida. Esse mecanismo auto-associativo, denominado de filtro de novidade, foi introduzido por Kohonen (1989).

A parametrização de áreas de procura por novidades é de fundamental importância na implementação de um método de detecção de lesões, através do filtro de novidade. Neste trabalho, a parametrização se deu através de um processo de segmentação automática do parênquima mamário e de um mapeamento geométrico do tecido segmentado para as dimensões de uma imagem de *mama-padrão*, criteriosamente escolhida, entre aquelas envolvidas no processo. A essa etapa de mapeamento geométrico da mama denominou-se de padronização anatômica.

Foram desenvolvidos dois métodos de segmentação: um que segmenta o tecido mamário em forma de triângulo e o outro cuja região segmentada de tecido mamário é obtida através uma área delimitada por ramos de parábolas e retas.

Esses passos intermediários ao processo são de fundamental importância para a viabilização do uso do filtro de novidade. Sem os mesmos, vários *artefatos* são gerados na detecção da lesão, pois qualquer diferença em forma e orientação são identificados, pelo filtro, como estruturas desconhecidas (novidades).

Uma mama que não apresente regiões de novidades (saída nula do filtro) é considerada normal. Entretanto quando lesões são detectadas (novidades), o método de classificação faz a distinção das mesmas em benignas ou malignas (carcinomas). Esse processo foi implementado através da avaliação do perfil médio das intensidades dos pixels da lesão.

Todos os tópicos abordados acima são matérias do conteúdo dessa tese, e portanto são percorridos com mais detalhes e de forma exaustiva nos capítulos seguintes. A organização dessa tese segue os moldes tradicionais de um trabalho desse gênero. A subdivisão em capítulos é a seguinte:

- Introdução (Capítulo I);
- Revisão Bibliográfica (Capítulo II);
- Materiais e Métodos (Capítulo III);
- Resultados (Capítulo IV);
- Discussão (Capítulo V);
- Conclusões (Capítulo VI);
- Apêndices A, B e C;
- Referências Bibliográficas.

Devido à natureza interdisciplinar do estudo proposto, o Capítulo II aborda os seguintes tópicos:

- Conceitos básicos envolvidos na detecção, diagnóstico e tratamento do câncer. Diferenciação do tumor em função de seu comportamento biológico (maligno ou benigno) e caracterização do câncer de mama;
- Caracterização, através da revisão da literatura, do potencial de detecção de câncer de mama em estágio inicial da mamografia de raios X, bem como sua limitação como uma ferramenta de diagnóstico diferencial;
- Revisão de outras técnicas de diagnóstico de câncer de mama, com destaque para a cintilografia mamária com ^{99m}Tc -MIBI;
- Descrição do processo de diagnóstico médico, situando o papel do diagnóstico auxiliado por computador;
- Revisão dos principais trabalhos de CAD (*computer-aided diagnosis*) desenvolvidos para auxiliar os radiologistas na interpretação de mamografias;

- Definição de memória associativa, como uma técnica de aplicação em reconhecimento de padrões.

No Capítulo III caracterizamos os materiais utilizados, ou seja, descrevemos onde e como as imagens cintilográficas de mamas foram adquiridas e discorremos sobre os requisitos de implementação do método de detecção através do filtro de novidade. Por fim, descrevemos o método desenvolvido para a detecção e classificação automática de lesões em imagens cintilográficas de mama.

No Quarto Capítulo descrevem-se os processos de segmentação e padronização anatômica das imagens cintilográficas de mamas e apresentam-se os resultados obtidos com a aplicação do método de detecção e classificação de lesões de mama.

No Quinto Capítulo analisam-se e discutem-se os resultados obtidos com o método de detecção e classificação de lesões de mama em imagens cintilográficas de mama, bem como alguns aspectos relevantes da implementação desse método. Os dados extraídos para auxílio na classificação das lesões são analisados através da estatística tradicional e posteriormente através da análise de ROC. São discutidos e comparados com os resultados extraídos da literatura, os valores de sensibilidade e especificidade do método. Apresenta-se ainda, a avaliação do método, segundo a orientação de Swetz (1988). Por fim, comentam-se os erros de classificação ocorridos e também os efeitos da ampliação da memória do filtro de novidade.

No último Capítulo são apresentadas as conclusões finais e as sugestões de trabalhos futuros. As sugestões que se propõem classificam-se em duas categorias: a primeira delas diz respeito ao aperfeiçoamento do método apresentado, enquanto que a segunda diz respeito a novas estratégias para detecção de lesões.

No Apêndice A demonstra-se o teorema de Projeção, no Apêndice B apresenta-se a solução de Penrose para a equação 3.4 (apresentada no capítulo III) e no Apêndice C anexamos um trabalho (Costa e Moura, 1955), no qual são apresentados os primeiros resultados obtidos com o método de avaliação automática de exames cintilográficos de mama.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

II.1 INTRODUÇÃO

Face a natureza interdisciplinar do estudo proposto, a revisão da bibliografia é apresentada em seções. Na primeira seção abordamos conceitos básicos envolvidos na detecção, diagnóstico e tratamento do câncer. Diferenciamos o tumor em função de seu comportamento biológico (maligno ou benigno), descrevemos os vários estágios da evolução do câncer (de tumor primário até a geração de metástases), caracterizamos o câncer de mama e fornecemos dados estatísticos sobre sua incidência.

Na segunda seção, definimos o procedimento de triagem de câncer de mama e apresentamos os resultados obtidos pelos primeiros projetos de triagem em massa, em termos de redução da taxa de mortalidade. Através da revisão da literatura, caracterizamos o potencial de detecção de câncer de mama em estágio inicial apresentado pela mamografia de raios X, bem como as limitações desse exame como uma ferramenta de diagnóstico diferencial.

Na terceira seção, são revisadas outras técnicas de diagnóstico de câncer de mama que têm sido propostas como alternativas de diagnóstico mais específicas que a mamografia e menos invasivas que a biópsia. Destacamos a potencialidade da cintilografia mamária com ^{99m}Tc -MIBI, cuja revisão mostrou que, apesar de recente, vem sendo exaustivamente investigada através de estudos com grandes populações (triagens).

Na quarta seção, descrevemos o processo de diagnóstico médico e ressaltamos o papel da imagem médica dentro desse processo; apresentamos as causas de diagnósticos falhos atribuídas a fatores humanos e dados da literatura sobre a variabilidade de interpretação entre os especialistas; situamos o papel do diagnóstico auxiliado por computador; e por fim, revisamos os principais trabalhos de CAD (*computer-aided diagnosis*) desenvolvidos para auxiliar o radiologista na interpretação de mamografias.

A seção final foi dedicada a uma descrição sobre memória associativa como uma técnica de aplicação em reconhecimento de padrões. São apresentados conceitos básicos e revisados os trabalhos de pesquisa que fazem uso dessa técnica em detecção automática de lesões.

II.2 CONCEITOS BÁSICOS SOBRE CÂNCER

O tratamento de um paciente com câncer requer um conhecimento preciso da extensão da doença. Uma gama de investigações clínicas é freqüentemente realizada a fim de se obter informações diagnósticas. Muitos desses procedimentos são invasivos e apresentam riscos inerentes. As técnicas de aquisição de imagens tais como radiografia, ultra-sonografia, imagem de ressonância magnética (MRI) e cintilografia são todas capazes de demonstrar estruturas internas do corpo com um mínimo de trauma para o paciente.

Devido ao fato do crescimento do tumor ocorrer a nível celular, normalmente a doença já se encontra em estágio avançado quando o paciente é alertado sobre a sua presença. O tumor já pode possuir metástases (crescimento neoplásico secundário, à distância, sem continuidade com o foco primário) no tempo em que o diagnóstico for feito, portanto apresentando problemas adicionais para a erradicação completa da doença. Quanto mais cedo o diagnóstico for feito, maior será a probabilidade de uma cura permanente. O tratamento normalmente é baseado na histologia e no grau da doença e é usualmente conduzido na forma de cirurgia, radioterapia e quimioterapia ou uma combinação deles.

No organismo, verificam-se formas de crescimento celular controladas e não controladas. A hiperplasia, a metaplasia e a displasia são exemplos de crescimento celular controlado. As neoplasias correspondem às formas de crescimento não controladas e, na prática, são chamadas de tumores. A palavra tumor tem um significado mais amplo na clínica médica, representando um aumento de volume dos tecidos que, inclusive pode não ser provocado por uma proliferação neoplásica verdadeira.

No estudo das neoplasias, a primeira dificuldade enfrentada diz respeito à sua definição, pois a mesma se baseia nos aspectos descritivos da morfologia e biologia do processo. Como alguns desses aspectos vêm se modificando à medida que os conhecimentos evoluem, as definições também se modificam. Define-se neoplasia, atualmente, como sendo “*uma proliferação anormal de tecido que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo, tendendo à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o hospedeiro*” (Perez-Tamayo, 1987).

De acordo com o comportamento biológico, os tumores são divididos em benignos e malignos. Um dos pontos mais importantes no estudo das neoplasias é estabelecer critérios de diferenciação entre lesões benignas e malignas. Apesar de se tratar de um aspecto da maior importância, algumas vezes não é fácil estabelecer tais critérios com segurança, havendo lesões que se apresentam de modo tão indefinido que se torna difícil assegurar se elas são benignas ou malignas. Nestes casos, fala-se de tumores limitrofes ou *borderline*. Os critérios que permitem estabelecer o diagnóstico são, na grande maioria dos casos, morfológicos.

Os tumores benignos reproduzem o aspecto do tecido de origem e suas células são normalmente bem diferenciadas. Seu crescimento é lento. Ele não invade os tecidos normais vizinhos, nem tão pouco espalha-se para outros locais do corpo (metástase). Um tumor benigno pode ameaçar a vida do hospedeiro se obstruir vasos críticos, dutos ou tratos dentro do corpo interferindo na oxigenação, nutrição e excreção normais, ou ainda, se apresentar uma atividade

funcional tal como uma produção excessiva de hormônio. Normalmente sua remoção cirúrgica assegura a cura permanente.

Os tumores malignos ou cânceres consistem de células não diferenciadas que apresentam uma estrutura atípica bizarra. Eles podem ser encontrados em um estado difuso, tal como na leucemia, onde as células são altamente dispersas ou em associações celulares localizadas, formando tumores sólidos. O crescimento do tumor maligno é rápido e não controlado, e se não tratado pode se infiltrar e levar ao aparecimento de metástases. As células malignas são caracteristicamente imaturas e mostram desvios morfológicos e fisiológicos em relação a células normais. Frequentemente, a hiperplasia ou a metaplasia precede a conversão do tecido normal em tecido neoplásico. A invasão de células tumorais em outros tecidos pode também ser acompanhada de produção de substâncias que promovem neo-vascularização.

A progressão da doença geralmente se manifesta através da disseminação do tumor primário para órgãos específicos do corpo, dependendo da localização original do mesmo. As principais vias de disseminação tumoral são: linfática, sanguínea, transcavitária e por transplante. O sistema linfático parece ser o meio mais comum para a disseminação metastática. Por exemplo, em geral o carcinoma de colo do útero inicialmente espalha-se para o fígado, enquanto que o carcinoma de mama tende a levar à metástase óssea. Muitos esquemas de estadiamento de tumores têm sido apresentados. A maioria baseia-se na dimensão do tumor primário, no envolvimento de linfonodos regionais e na presença ou ausência de metástases. Uma classificação típica de estadiamento de tumores é dada na tabela 2.1 (Ruben, 1978).

Tabela 2.1: Estadiamento típico de tumores.

Estágio	
1	tumor limitado ao órgão de origem
2	tumor irradiado para tecidos vizinhos e nódulos linfáticos
3	tumor extensivamente irradiado para estruturas mais profundas e nódulos linfáticos distantes.
4	tumor irradiado para todo o corpo com metástases

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres. Abrange cerca de 18% dos cânceres que acometem as mulheres de todo o mundo (Parkin et al, 1988). Sua incidência continua crescente. Em 1990, o câncer de mama foi diagnosticado em 150.000 mulheres americanas e 44.000 morreram de câncer (Silverberg et al, 1990). Estima-se que em 1991 essa doença tenha causado 44.500 mortes nos Estados Unidos (Boring et al, 1991). As estatísticas evidenciam que 1 entre 9 mulheres nos

Estados Unidos desenvolverão câncer de mama em algum estágio de suas vidas (Kelsey e Gammon, 1991).

O Brasil, segundo estatísticas da Organização Mundial de Saúde (OMS), ocupa o 15º lugar na mortalidade por câncer em geral (Instituto Nacional do Câncer - INCa, 1991). Nas últimas décadas, o peso relativo do câncer entre as causas de óbito em mulheres vem aumentando muito, visto que as neoplasias já aparecem entre as mulheres adultas como a segunda causa de mortalidade, só sendo ultrapassada pelas doenças cardiovasculares (Mamede, 1992). Analisando a mortalidade especificamente por câncer de mama nas diferentes regiões brasileiras, a Fundação Oncocentro de São Paulo (1991) e o Instituto Nacional do Câncer divulgaram que essa doença é a primeira causa de morte na população feminina em Porto Alegre e São Paulo, a segunda em Recife e Fortaleza e a terceira em Belém e Goiânia.

A prevenção e o diagnóstico precoce do câncer de mama são fatores primordiais. Infelizmente, a prevenção *primária* não é possível, uma vez que a causa dessa doença ainda não é inteiramente entendida. Entretanto os métodos de tratamento atuais são muito efetivos quando o câncer de mama é detectado em uma fase inicial. A remoção do câncer de mama nesse estágio é o caminho mais promissor para se obter uma mudança significativa na taxa de sobrevivência, além de permitir opções terapêuticas que preservam a mama (Shen et al, 1994 e Kopans, 1992).

II.3 TRIAGEM DE CÂNCER DE MAMA

Os principais procedimentos propostos para triagem de câncer de mama (procura por câncer de mama em mulheres assintomáticas) são: o exame clínico efetuado por um clínico e a mamografia por raios X.

Os três principais tecidos da mama são: fibroso, glandular e adiposo. Na mamografia a gordura é mais radiotranslúcida, enquanto que os tecidos glandular e fibroso têm a mesma densidade. Em geral, o tecido glandular produz vários graus de opacidade e o contraste é dependente da quantidade de gordura presente. Na figura 2.1 apresentam-se imagens de um exame mamográfico por raios X.

Historicamente a triagem de câncer de mama é baseada na premissa de que este tipo de câncer se espalha de forma ordenada de um foco local para um linfonodo regional e somente então dissemina-se para tecidos distantes. Assume-se que exista um *ponto crítico* na evolução natural dessa doença de modo que antes dele a terapia é mais efetiva e mais fácil de ser aplicada que depois. Assume-se também que, para um período (*janela*) de tempo após a detecção *precoce* do tumor e antes do ponto crítico, o tratamento pode confinar o progresso da doença. Entretanto, não se conhece onde está o ponto crítico e tão pouco qual a dimensão da janela para que uma intervenção planejada seja efetuada (Schmidt, 1990).

As primeiras tentativas de triagem de câncer de mama ocorreram a partir da década de 50. Consistindo apenas do exame clínico das mamas, essas triagens demonstraram a possibilidade de detecção de pequenos cânceres, com subsequente melhora na sobrevivência dos pacientes. Gershon-Cohen e seus colaboradores introduziram a triagem com mamografia em 1956, juntamente com um

histórico do paciente e exame clínico das mamas em intervalos de 6 meses. Novamente, uma melhora na sobrevivência dos pacientes foi observada (Gershon-Cohen et al, 1967). Relato subsequente revelou resultado similar (Dowdy et al, 1971). A triagem do Health Insurance Plan (HIP) da grande Nova Iorque, EUA, (de 1963 a 1966) foi um marco, sendo a primeira triagem aleatória a revelar significativa redução na mortalidade por câncer de mama (Chu et al, 1988). A triagem foi efetuada com exame clínico e mamografia. Após a triagem do HIP seguiram-se outros 6 estudos sobre a redução da mortalidade obtida com a triagem de câncer de mama através do exame clínico, mamografia, ou ambos. Os referidos estudos foram: o *Swedish Trial*, na Suécia, o *United Kingdom Trial*, no Reino Unido, o *Malmö Trial*, na Suécia, o *Nijmegen Project*, na Holanda, o *Florence Breast Screening Program*, na Itália, o *Diagnostisch Onderzoek Mammacarcinoom (DOM) Project*, na Holanda e o *Breast Cancer Detection Demonstration Project - BCDDP*, nos Estados Unidos. Eddy (1989) analisou os resultados obtidos pelos sete estudos em relação a redução da mortalidade das mulheres que participaram das triagens. Na tabela 2.2 mostramos a redução da mortalidade por câncer de mama obtida através de exame clínico das mamas e de mamografias anuais, observadas nos dois estudos que ocorreram nos Estados Unidos (HIP e BCDDP).

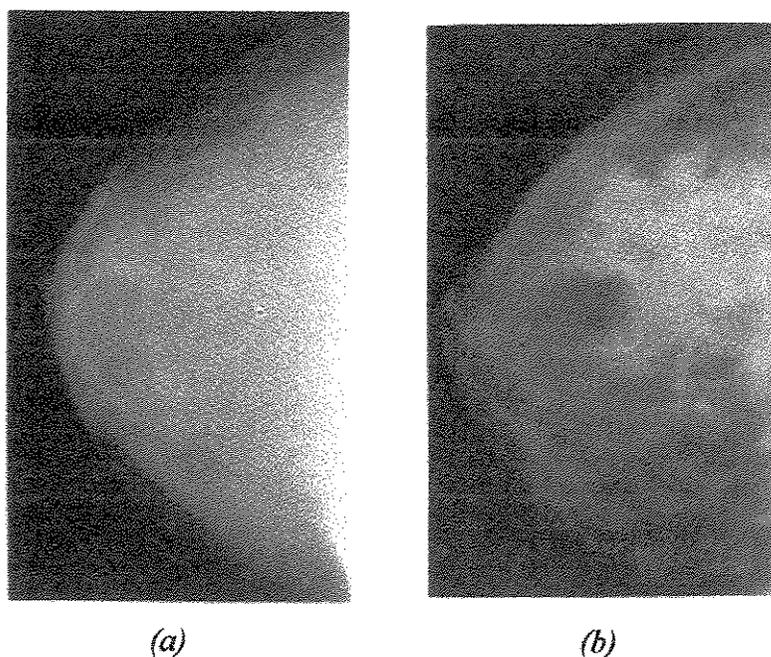


Figura 2.1: Imagens de um exame mamográfico: (a) vista craniocaudal normal de uma paciente de 33 anos de idade; (b) vista mediolateral normal de uma paciente com 19 anos de idade (Egan, 1988).

Uma análise de sensibilidade nos dois métodos de triagem utilizados, mostrou que a mamografia é mais sensível que o exame clínico para detecção de câncer de mama em estágio inicial, independentemente da idade.

Vários outros autores analisaram os resultados obtidos nas sete triagens referidas (Moskowitz, 1987, McLelland, 1990 e Schmidt, 1990). Todos incluíram uma análise de custo-benefício. Em (Schmidt, 1990), há uma análise mais diferenciada das demais. Schmidt faz uma análise dos efeitos epidemiológicos de uma triagem de câncer de mama. Ele argumenta que os efeitos e benefícios de um programa de triagem devem ser medidos em termos de riscos absolutos. A mamografia em massa pode possibilitar a redução da mortalidade em termos de riscos relativos, porém milhares de mamografias são necessárias para evitar uma morte por câncer e, para cada mulher que pode se beneficiar diretamente em termos de evitar sua morte por câncer de mama, centenas sofrem a ansiedade de uma mamografia positiva. Não se pode questionar, no entanto, que tais programas possibilitaram a oportunidade de se estudar a evolução mamográfica do câncer de mama e aprender mais sobre os sinais súbitos e indiretos dessa doença.

*Tabela 2.2: Redução na Mortalidade por câncer de mama obtida através do exame clínico das mamas e de mamografia anuais**

FAIXA ETÁRIA ESTUDO	EM 10 ANOS %	EM 20 ANOS %
40 a 50 anos		
HIP*	24	24
BCDDP+	60	58
50 anos em diante		
HIP	30	25
BCDDP	59	57

* HIP = *Health Insurance Plan* e BCDDP = *Breast Cancer Detection Demonstration Project*

Um programa de triagem efetivo na detecção de câncer de mama depende de três fatores principais: (1) a qualidade técnica da mamografia; (2) a competência profissional e treinamento dos técnicos e radiologistas que obtêm as imagens e as interpretam e (3) a prevalência do câncer de mama na população que está sendo analisada. Todos esse fatores influenciam a sensibilidade, a especificidade, a precisão e o valor preditivo positivo da mamografia. A qualidade técnica da mamografia tem sido garantida pelo uso de equipamentos mamográficos dedicados combinados com filmes de elevada qualidade. Com o intuito de melhorar a interpretação de mamografias pelos radiologistas, Sickles (1986) investigou as características mais precoces dos carcinomas de mama. O autor analisou 300 mamografias de cânceres de mama não palpáveis e catalogou o espectro de sinais radiográficos necessários para detecção de câncer em estágio inicial. Em outro trabalho (Sickles, 1990) resumiu os achados mamográficos de malignidade encontrados durante a análise dos 300 mamogramas. Os sinais convencionais destacados por Sickles foram: agrupamento de

microcalcificações (pelo menos 5 microcalcificações em um volume de 1 cm³) e massa com forma mal definida. Já os sinais indiretos foram: distorção arquitetural (retração mamária); ducto único dilatado; desenvolvimento de densidade e assimetria. As microcalcificações agrupadas foram a principal anormalidade mamográfica em 42% dos casos analisados por Sickles, mas somente 23% demonstraram características de malignidade. Dos 300 casos de cânceres, 39% apresentaram-se como massas dominantes, mas somente 16% eram carcinomas. Quase 20% dos carcinomas foram detectados através de sinais mamográficos indiretos. Millis e seus colaboradores (1976) já haviam ressaltado que o agrupamento de microcalcificações é um sinal importante na detecção do câncer de mama em estágio inicial: “de 30% a 50% dos carcinomas de mama apresentaram microcalcificações nas mamografias e de 60% a 80% dos carcinomas revelaram microcalcificações nos exames histológicos”.

A mamografia tem sido aceita como um teste primário de triagem para câncer de mama devido ao seu baixo custo e sua alta sensibilidade para detectar pequenas lesões (menores que 1 cm), ainda que elas não sejam clinicamente palpáveis. Porém, a mamografia tem um valor preditivo positivo baixo, variando de 15% a 30% (Kopans, 1992), não devendo ser usada sempre para diferenciar lesões malignas de benignas. Devido ao fato da mamografia não ser sempre específica, biópsias são freqüentemente realizadas para verificar se as lesões são benignas.

Embora a principal característica da mamografia seja a alta sensibilidade, em algumas situações a detecção de lesões torna-se difícil. Um tecido parenquimal denso, encontrado normalmente em mulheres jovens, torna obscura a presença de massa, ainda que algumas vezes elas sejam palpáveis. Implantes para aumento de mama também limitam severamente a capacidade da mamografia de detectar lesões.

Mann e seus colaboradores (1983) examinaram 165 pacientes com massas palpáveis que foram comprovadas serem malignas. Dos 165 pacientes, 105 fizeram mamografia durante o exame inicial. Trinta e seis pacientes tiveram diagnóstico mamográfico falso-normais (34,2%). Quando as biópsias foram realizadas, 2 meses após a mamografia, 17,6% dos pacientes tinham envolvimento de nódulos axilares. Quando as biópsias foram realizadas entre o terceiro e o vigésimo quarto mês após a mamografia, o número de pacientes com nódulos anormais triplicou. Mann concluiu, então que a mamografia tem certas limitações que se acentuam em mulheres jovens com mamas densas.

Holland et al (1983) avaliaram pacientes com cânceres de mama mamograficamente ocultos. Nesta série, 5 pacientes tinham carcinoma ductal invasivo e 5 pacientes tinham carcinoma lobular invasivo. O diâmetro médio dos carcinomas ductais invasivos mamograficamente ocultos foi de 2 cm e dos os carcinomas lobulares mamograficamente ocultos foi de 5 cm. Quando o tumor está envolto em um tecido fibroglandular denso, a diferença na densidade pode não ser suficiente para que o mesmo seja visto através da mamografia como uma massa focal. Este grupo também observou que o carcinoma lobular invasivo, em mama densa, pode alcançar um tamanho de vários centímetros, sem apresentar sinais mamográficos.

Em 1979, Moskowitz e seus colaboradores evidenciaram a importância da distinção entre a detecção e diagnóstico. O uso impreciso desses dois termos é responsável por boa parte da confusão a respeito da avaliação de mamas através de mamografia. O processo de detecção pode ser definido como a habilidade de se encontrar câncer de mama em mulheres que são clinicamente assintomáticas e cujo câncer não é detectável pelo exame clínico. Uma vez que o prognóstico está relacionado ao

estágio da lesão, um método de triagem eficaz deve ser capaz de detectar câncer de mama em um estágio mais precoce do que a palpação (exame clínico). Por outro lado, o diagnóstico relaciona-se mais a caracterização da lesão cuja presença já é manifestada. Uma avaliação diagnóstica é eficaz se ela puder levar à uma caracterização da lesão da forma menos invasiva possível. Um sistema tal como a mamografia, com a capacidade já demonstrada de detectar casos de câncer ocultos, pode ser pobre em diagnóstico. A mamografia por raios X é primariamente um método de triagem. Deve ser vista como um alerta e não deve ser considerada na exclusão de malignidade.

Até o momento, o único meio definitivo de confirmação da lesão suspeita, vista na mamografia, é a biópsia excisional. Nos últimos anos, o uso clínico da aspiração citológica com agulha fina e a *stereotactic core biopsy* da mama com a finalidade de confirmação da lesão suspeita têm se tornado mais comum (Parker et al, 1990). Na prática, devido a falta de uma alternativa de diagnóstico, não invasiva e mais específica que a mamografia por raios X, a taxa de biópsias positivas situa-se em torno de 10 % a 30% (Spivey et al, 1982).

II.4 TÉCNICAS ALTERNATIVAS DE DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA

Várias outras técnicas de aquisição de imagens têm sido investigadas com o intuito de se estabelecer uma alternativa de diagnóstico diferencial de câncer de mama que seja menos invasiva que a biópsia e tão sensível e mais específica que a mamografia. Revisaremos os principais resultados obtidos com as seguintes técnicas: termografia, diafanografia, ultra-sonografia, imagem de ressonância magnética (MRI), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e cintilografia com ^{201}Tl e com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI.

II.4.1 TERMOGRAFIA

A termografia de mama é uma representação pictorial da radiação infravermelha da pele que recobre a mama. Em teoria, a termografia seria o método ideal pelo fato do mesmo ser um sistema passivo e totalmente seguro. Para ser detectado, o câncer de mama teria que gerar mais calor que um tecido de mama normal e esse calor deveria alcançar a pele através de condução ou convecção. Alguns cânceres de mama que crescem rapidamente (hipermetabólicos) geram mais calor. Entretanto, um significativo número de cânceres de mama não apresentam esse comportamento. Além do mais, a mama é um excelente isolante, e o calor de lesões profundas raramente alcança a pele (Kopans, 1984). A termografia foi incluída como uma modalidade de triagem no início do projeto BCDDP (*Breast Cancer Demonstration Detection Project*), mas devido aos resultados negativos (Moskowitz, 1976) foi descontinuada. Durante os anos de 1975 e 1976, foi usada na Clínica MAYO, em Rochester, para detecção de lesão maligna (Gisvold, 1990). Os resultados, similares aos relatados por outros centros, foram desencorajadores (tabela 2.3).

Argumentos a favor do uso da termografia de mama são: (1) uso de radiação não ionizante; (2) o exame pode ser repetido quantas vezes for desejado; (3) a duração do exame é pequena; (4) causa pouco ou nenhum desconforto ao paciente; (5) seu custo é relativamente baixo; e (6) quando

usado juntamente com exame clínico e mamografia contribui para o aumento da eficiência da detecção de câncer de mama. Entretanto, devido a sua falta de sensibilidade e especificidade, o seu uso, como um método de detecção independente, não é recomendado.

A figura 2.2 mostra o exame termográfico de mama de uma paciente assintomática que foi examinada em um programa de triagem. No exame clínico, a mama direita apresentou-se clinicamente normal. No entanto, foi detectada uma área de arquitetura alterada altamente suspeita no quadrante superior externo da mama esquerda. A termografia mostrou um aumento de calor na mama esquerda (observe os vasos grandes e densos, preto sobre o fundo branco, presentes na termografia).



Figura 2.2: Imagem termográfica de uma paciente que apresentou, no exame clínico, distorção arquitetural na mama esquerda (Egan, 1988).

Alguns pesquisadores têm sugerido que uma termografia anormal pode ser um forte indicador de risco para o subsequente desenvolvimento de câncer de mama. (Gauthrie e Gros, 1980). Cria-se assim um paradoxo, uma vez que pequenos carcinomas que são detectados por outros meios, freqüentemente não alteram os padrões termográficos. Ainda, a hipótese de que a termografia pode detectar tumores que crescem mais rapidamente devido a sua produção metabólica aumentada precisa ser suportada por mais investigações.

II.4.2 TRANSILUMINAÇÃO OU DIAFANOGRÁFIA

A transiluminação é um método de detecção de câncer que se baseia na radiação não-ionizante de comprimentos de onda na faixa do vermelho e na faixa do infravermelho próximo. Em geral, uma fonte de luz é usada para visualizar a mama transiluminada e uma outra unidade de *flash* altamente intenso é acoplada a câmara para o registro da imagem. A transmissão preferencial de comprimentos de onda na faixa do infravermelho é uma característica do tecido humano e pode ser

registrada em um filme colorido sensível ao infravermelho. O exame (a diafanografia) é conduzido em uma sala escura com a luz firmemente aplicada à superfície da mama. Os filmes são expostos através do *flash*.

A translucidez (*translucency*) da mama é dependente do tamanho, da quantidade de gordura, da composição e densidade ótica da pele e dos tecidos glandulares, do suprimento vascular e da presença e extensão de fibroses, inflamações, cistos e neoplasias. Devido à acentuada disparidade existente entre a densidade ótica e a radiográfica, uma mama radiograficamente densa, que é difícil de ser avaliada através de mamografia por raios X pode ser translúcida.

A transiluminação foi originalmente descrita na década de 20. A limitação básica da transiluminação está no fato de somente 1% da luz transmitida atravessar a mama, devido à acentuada dispersão da luz. Isto afeta severamente o poder de resolução do sistema. Os equipamentos de transiluminação disponíveis usam fonte de luz difusa, degradando ainda mais a capacidade de resolução dessa técnica. Relatos sobre sua eficácia na detecção de câncer de mama mostram resultados discrepantes (Sickles, 1984 e Bartrum e Crow, 1984).

Tabela 2.3: Resultados da termografia de mama (Mayo Clinics Procedures, 1975 e 1976), apresentada em função do tamanho dos tumores.

Tamanho do Carcinoma (cm)	Resultado (%)	
	Positivo	Negativo
0 – 1	25	75
1 – 2	36	64
2 – 3	57	43
>3	65	35
todos os carcinomas	45	55

Um estudo feito por Bartrum e Crow (1984), usando um equipamento computadorizado (que enriquece o efeito da transiluminação) chegou aos seguintes resultados: a diafanografia interpretada com o conhecimento dos resultados de mamografia e dos achados do exame clínico, teve sensibilidade de 94%. Entretanto, a sensibilidade obtida sem o conhecimento da mamografia e dos achados do exame clínico foi de 76%. Em contraste, a experiência de Sickles (1984) com a mamografia e a transiluminação em cerca de 1000 mulheres, demonstrou a inabilidade da transiluminação na detecção de cânceres de mama pequenos (iniciais). A mamografia permitiu a detecção de 98% dos 83 cânceres comprovados patologicamente, enquanto que a transiluminação permitiu a detecção de apenas 44 (53%) dos cânceres. Deve-se, no entanto ressaltar que o equipamento de transiluminação utilizado era um protótipo que não possuía muitas das capacidades daqueles disponíveis comercialmente, enquanto que o mamógrafo era um equipamento de alta

qualidade. Posteriormente, Monsees et al (1987) compararam novamente a transiluminação da mama com a mamografia de raios X, em um estudo prospectivo com uma população mista (assintomática e sintomática) de 1100 mulheres. Dos 24 cânceres comprovados por biópsia, 14 (58%) foram diagnosticados com a transiluminação e 21 (88%) com mamografia. Os 77 falso-positivos dos exames de transiluminação foram atribuídos a fatores técnicos (é um exame altamente dependente da técnica usada e do operador) e a inabilidade do método em diferenciar condições benignas de malignas. Até o momento, a transiluminação é considerada uma técnica experimental sem eficácia clínica comprovada.

II.4.3 IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (MRI)

Os parâmetros da Imagem de Ressonância Magnética incluem a densidade do hidrogênio, o estado de movimento do hidrogênio e os tempos de relaxação dos tecidos T_1 e T_2 . As imagens de MR da mama são baseadas nas propriedades magnéticas dos prótons que possuem *spin* e atuam como dipolos magnéticos. Na presença de um campo magnético moderadamente forte eles se alinham paralelamente a direção do campo e produzem um momento. Uma vez que esse alinhamento seja alcançado, um pulso de radiofrequência (RF) é aplicado. A presença do pulso de RF desloca o momento magnético na proporção da intensidade e duração da aplicação desse pulso. Como a RF usada é proporcional ao campo magnético, após a interrupção do pulso de RF os prótons se reorientam e um sinal de RF é emitido. A variação da intensidade e da frequência na qual ele se repete fornece os dados para a formação da MRI.

A maioria das lesões benignas é pouco vascularizada, enquanto que os carcinomas usualmente requerem que um suprimento adicional de sangue seja estabelecido para que possam crescer (Folkman e Shing, 1992). Essa nova vascularização explica, em parte, porque malignidades de mama freqüentemente enriquecem mais que os tecidos benignos nas imagens de ressonância magnética (*magnetic resonance image*-MRI) obtidas após a injeção de agentes paramagnéticos.

O uso de ressonância magnética para fins de diagnóstico de câncer de mama não é novo. A mama foi uma das primeiras partes da anatomia humana a ser representada através da ressonância magnética. As primeiras imagens de mama através de MRI foram obtidas em 1978 (Mansfield et al, 1979), antes das imagens da cabeça e 4 anos antes do primeiro equipamento comercial aparecer em 1982.

Após o aparecimento dos equipamentos de MRI comerciais, estudos clínicos detalhados revelaram que a ressonância magnética tinha pouco a oferecer em relação aos métodos de aquisição de imagens convencionais menos dispendiosos e mais disponíveis. No final da década de 80, muitos especialistas da área afirmaram que não havia futuro para as imagens de mama através de MRI (Kopans, 1989 e Turner et al, 1988). Simultaneamente, pesquisadores na Europa revelaram que a imagem do câncer de mama através da técnica de MRI tinha o contraste "enriquecido", após a administração do agente de contraste *gadopentetate dimeglumine* e que esses cânceres "enriquecidos" poderiam ser diferenciados de lesões benignas (Kaiser e Zeitler, 1989 e Stack et al, 1990). Muitos tumores demonstraram um rápido enriquecimento de contraste nos primeiros 5 minutos. Dez minutos após a injeção de contraste, as intensidades se aproximavam daquelas apresentadas pelo parênquima mamário normal. Porém, mesmo com o uso de técnicas de aquisição

de imagens com enriquecimento de contraste e de técnicas de diferenciação de tumores e gordura, investigadores mostraram que algumas lesões vistas na mamografia não foram detectadas em imagens de mama através de MRI (Rubens et al, 1991).

Enquanto os pesquisadores europeus deram ênfase à especificidade das imagens de MRI com o objetivo de reduzir o número de biópsias excisionais decorrentes dos resultados falso-positivos da mamografia, nos Estados Unidos, a maioria dos estudos publicados, segundo (Fobben et al, 1995) são de ^{1,2,3,4} Harm et al (1993), cuja ênfase recai em técnicas para aumento de sensibilidade e resolução. Os resultados e técnicas usadas variam grandemente. A sensibilidade tem sido consistentemente boa (88% a 100%) e a especificidade tem variado de 37% a 97% (Kaiser e Reiser, 1992 e Heywang-Kobrunner, 1994). ¹ Harms e seus colaboradores (1993) realizaram um estudo com imagens de mama através de MRI com um protótipo de equipamento e uma seqüência de pulsos denominada de RODEO (*rotating delivery of excitation off ressonance*). Em 30 mamas com 47 lesões malignas e 27 lesões benignas, a MRI teve uma sensibilidade de 94% e uma especificidade de somente 37%. Nesta série havia 11 pacientes com câncer de mama visto através de MRI que não foram vistos através do exame mamográfico. Na figura 2.3 apresentam-se exemplos de imagem de MR de mama com e sem o enriquecimento de contraste obtido com a seqüência de pulsos RODEO. As lesões não vistas pela mamografia variaram em tamanho de 3 mm a 12 cm. Os autores concluíram que MRI de mama pode ser usada em pacientes com mamas mamograficamente densas ou em pacientes com implantes. Esta técnica não é disponível comercialmente. Entretanto, em um outro trabalho ² Harms et al (1993), relataram que as imagens de ressonância magnética em três dimensões com gordura-suprimida (*fat-supressed*) evidenciaram todos os 47 casos de câncer de mama citados acima.

Mais recentemente, Fobben et al. (1995) avaliaram a precisão e a utilidade da imagem de ressonância magnética (enriquecida com *gadolinium*) obtida com equipamentos comercialmente disponíveis, em pacientes agendados para biópsia. Um total de 91 anormalidades de mama (70 benignas e 21 malignas) foram avaliadas. Foram obtidas imagens em três dimensões antes e após 2, 4 e 7 minutos da injeção do material de contraste. As imagens de MRI foram ligeiramente mais sensíveis que a mamografia, mas não específicas o suficiente para avaliar lesões de mama.

A despeito do crescente número de relatos de experiências com imagens de mama obtidas com MRI, essa técnica está ainda em estágio de desenvolvimento e seu uso clínico deve ser abordado com cautela. A primeira geração de *hardware* e *software* de MRI disponíveis comercialmente não oferecem a alta sensibilidade e a especificidade necessária que permita a substituição das biópsias das lesões suspeitas pelas respectivas imagens de MRI ou que permita seu uso como uma técnica de triagem de câncer de mama.

II.4.4. ULTRA-SONOGRAFIA

A ultra-sonografia de mama é considerada um estudo complementar à mamografia. O otimismo inicial a respeito da capacidade da sonografia em detectar cânceres de mama em estágio inicial não foi confirmado pelos estudos clínicos.

A ultra-sonografia é uma técnica altamente dependente do operador. Além disso a técnica de exame em tempo real é demorada e não é reprodutível (Kopans, 1984). Mesmo com o desenvolvimento de sistemas de varredura sonográfica capazes de avaliar toda a mama, não existem evidências a partir de estudos clínicos objetivos de que a sonografia possa detectar cânceres de mama ocultos (agrupamentos de microcalcificações e pequenos cânceres não são identificados com ultra-som (Dempsey, 1989).

O ultra-som de mama não é aplicado em triagens de pacientes assintomáticos. Entretanto, é preciso (98% a 100%) na diferenciação de cistos versus anormalidades sólidas detectadas através de exame clínico ou mamografia. Aplica-se também na definição do contorno de massas mal definidas na mamografia e como guia na aspiração com agulha fina para fins de diagnóstico. As figuras 2.4 e 2.5 apresentam imagens sonográficas de mamas com as correspondentes ilustrações do que é visualizado pelo especialista.

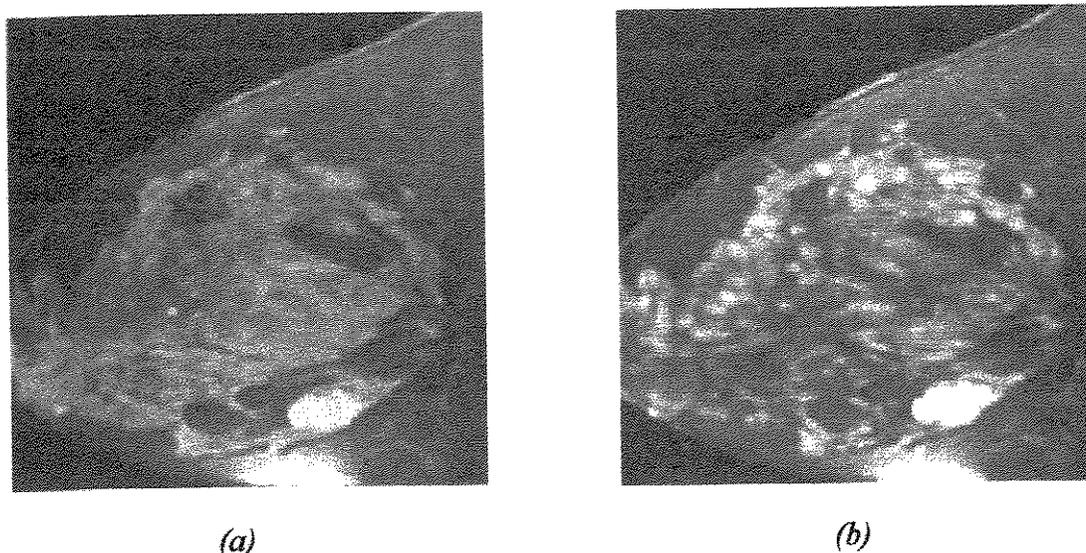


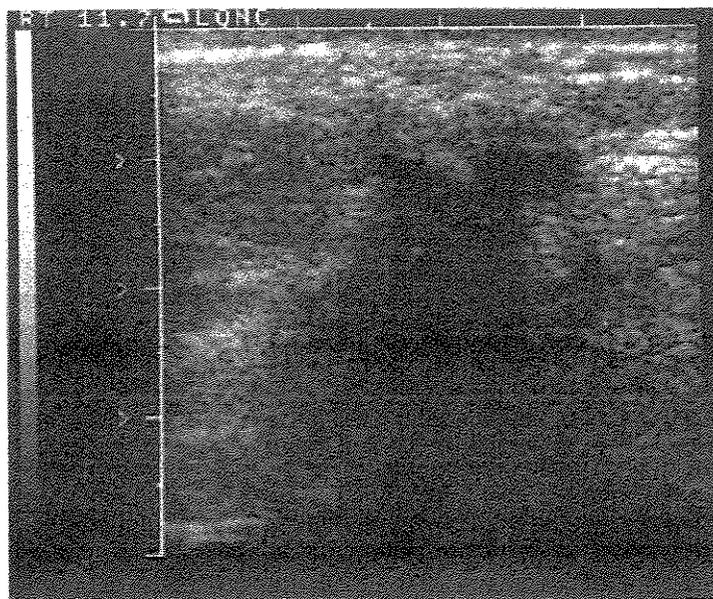
Figura 2.3: Câncer detectado em imagem de MR de uma mulher de 45 anos de idade com mamografia negativa, um histórico de doença fibrocística e duas biópsias prévias negativas. (a) imagem de MR não enriquecida e (b) imagem de MR com contraste enriquecido através da técnica de RODEO (Harms et al., 1993).

O ultra-som interage com o tecido humano de várias maneiras, gerando uma grande quantidade de parâmetros característicos. Entretanto, apenas um deles, a amplitude da dispersão do eco a 180° , é frequentemente usada no exame da mama, apesar de se conhecer o fato de que a velocidade da onda de ultra-som é significativamente diferente em tecidos normais e doentes (Richter e Heywang-Köbrunner, 1994). A velocidade e a atenuação do ultra-som podem ser medidas e visualizadas através de tomografia computadorizada sonográfica, a qual não tem sido utilizada, possivelmente devido ao seu alto custo (Greenleaf et al, 1987).

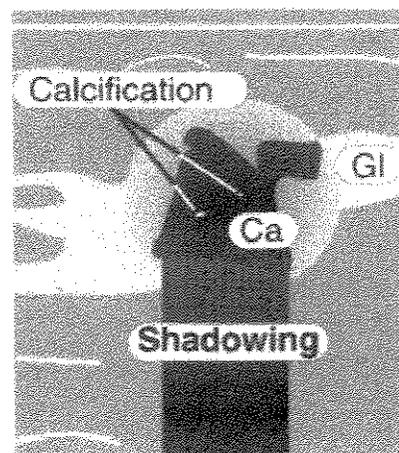
Em artigo recente, Richter e Heywang-Köbrunner (1994) apresentaram um estudo no qual foram usados os valores da velocidade e da atenuação do ultra-som, medidos indiretamente, para diferenciar lesões benignas e malignas. O método permitiu a visualização de alterações na velocidade e na atenuação da onda em lesões através do uso de uma placa de aço inoxidável (estrutura de referência), colocada abaixo da mama comprimida. Alterações na velocidade do ultra-som eram vistas como elevação da linha hiperecótica que representa a placa de aço inoxidável e mudanças em amplitude através de aumento ou decréscimo da ecogenicidade da referida linha. Foram avaliados 106 pacientes com 54 lesões benignas e 70 malignas, histologicamente comprovadas. Na classificação das lesões em benignas e malignas os valores de sensibilidade e especificidade obtidos para o método proposto e para a análise do exame mamográfico são resumidos na tabela 2.4.

Tabela 2.4: Resultados comparativos (ultra-sonografia versus mamografia) da classificação de 124 lesões em benignas ou malignas.

	Ultra-sonografia	Mamografia
Sensibilidade	87%	84%
Especificidade	74%	57%



(a)



(b)

Figura 2.4: (a) Imagem sonográfica de mama mostrando o sombreado atenuativo, o qual é considerado pelos especialistas como uma característica clássica de carcinoma; e (b) ilustração da imagem (Ca = carcinoma e GI= glândula mamária) (Tohno et al, 1995).

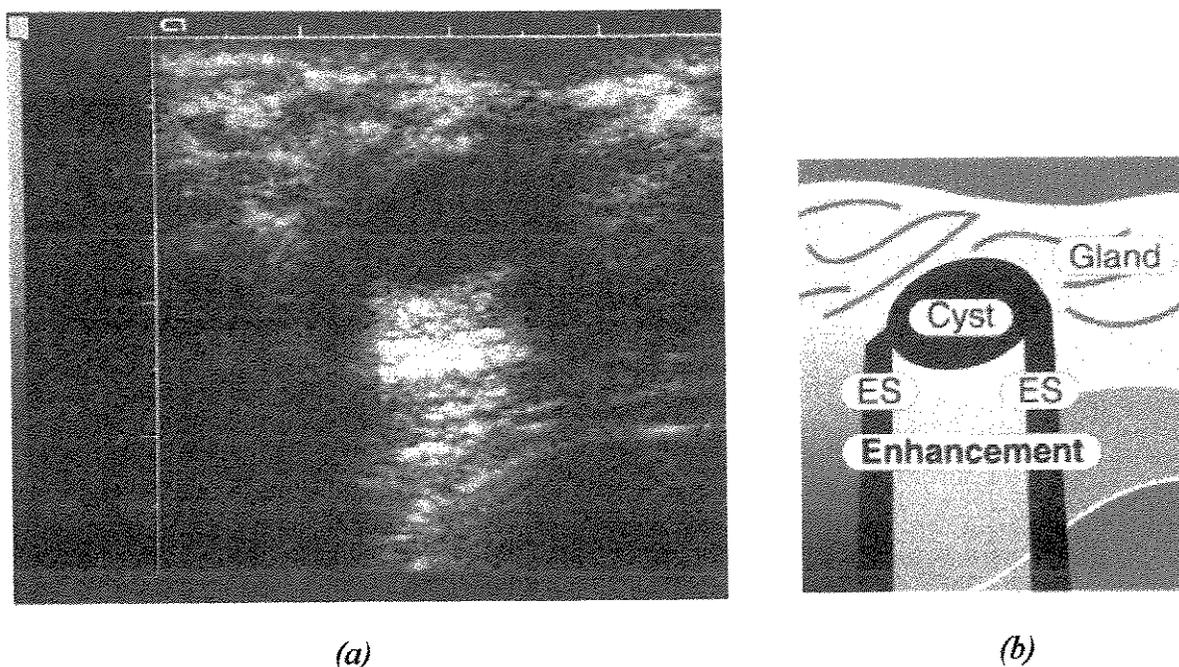


Figura 2.5: (a) Imagem sonográfica de mama apresentando o enriquecimento típico provocado por um cisto; e (b) ilustração da imagem (ES= sombra de borda) (Tohno et al, 1995).

II.4.5 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRON (PET)

A tomografia por emissão de pósitron é uma técnica de geração de imagem tomográfica computadorizada que usa compostos que emitem pósitrons para construir imagens que refletem as atividades bioquímicas presentes nos tecidos.

Há cerca de 40 anos, Warburg (1956) observou que tecidos malignos tendem a usar mais glicose que os tecidos normais. Esta característica bioquímica de malignidade pode ser explorada para se obter imagens de tumor usando PET com 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG), um isótopo emissor de pósitron que é conduzido através do mecanismo de transporte normal de glicose da membrana. Devido ao fato dos primeiros equipamentos terem sido construídos para fazerem a varredura do cérebro, os estudos iniciais de PET-FDG concentraram-se em estudos de tumores no sistema nervoso central (Di Chiro et al, 1982 e Strauss e Conti, 1991). Mais recentemente, o desenvolvimento de sistemas PET que varrem todo o corpo possibilitou a aquisição de imagens com FDG de tumores de outras localizações, tais como cabeça e pescoço (Chen et al, 1990), pulmão (Nolop et al, 1987) e mama (Tse et al, 1991 e Wahl et al, 1991).

Wahl e seus colaboradores (1991) relataram o uso de PET com FDG em pacientes com cânceres de mama avançados (primários ou metastáticos). Todos os 10 cânceres primários (mediana:

6 cm; menor: 3 cm) e todos os 15 cânceres metastáticos foram identificados na imagem de PET. Dois tumores de mama primários em pacientes com mamografias negativas e tecido mamário fibrodenso foram visualizados pelo PET. Os linfonodos axilares foram corretamente diagnosticados em 3 pacientes.

Tse et al (1991) aplicaram a técnica de varredura do corpo inteiro em paciente com mamografias positivas ou com massa de mama palpável. O principal objetivo do trabalho foi avaliar o uso de PET-FDG na identificação de cânceres de mama primários. Quatorze pacientes participaram desse estudo, dez dos quais realmente tinham câncer de mama. O PET previu corretamente a natureza de 12 das 14 lesões primárias de mama, bem como o estado dos nódulos linfáticos de 11 dos 14 pacientes.

Os dois estudos sumariados acima apresentaram resultados similares, porém deve ser ressaltado que existe uma diferença técnica importante entre eles. O estudo de Wahl utilizou imagens transaxiais com correção de atenuação sobre uma área limitada do corpo as quais foram obtidas apenas em níveis onde havia o envolvimento do tumor suspeito. Esta abordagem não permite a varredura do resto do corpo para procura de metástases, mas possibilita obtenção de uma maior sensibilidade na área sob investigação. Já a abordagem de Tse empregou uma varredura de todo o corpo, possibilitando a visualização não apenas da mama, mas também dos nódulos linfáticos e de todos os possíveis locais de desenvolvimento de metástases.

Os dois estudos apresentam o PET como uma técnica promissora para o diagnóstico de câncer primário em tecidos mamários radiodensos, onde a mamografia é menos sensível. No entanto, o número reduzido de pacientes envolvidos nesses estudos, impede a validação de tais conclusões.

Posteriormente Wahl e seus colaboradores (1994) experimentaram o uso de PET-FDG em mulheres que tinham sido submetidas a mamoplastia de aumento de mama através de implante de silicone. A detecção mamográfica de câncer de mama em tais mulheres é dificultada devido à radiodensidade dos implantes, os quais obscurecem a visualização do tumor. Novamente o estudo foi realizado em um número reduzido de pacientes. Apenas dois casos foram analisados. Em ambos os casos o PET detectou corretamente as malignidades presentes.

Avril et al (1995) estudaram 17 pacientes com PET-FDG e constataram que a acumulação de FDG em fibroadenomas e displasias mamárias é menor que em doenças malignas. Nos 17 pacientes todas as 22 lesões malignas foram identificadas.

Apesar dos resultados promissores, a pequena casuística aliada ao custo (atualmente o custo de um equipamento PET está em torno de 4 milhões de dolares) e disponibilidade limitada do PET não permite que se esboce conclusões a respeito de sua aplicação clínica.

II.4.6 CINTILOGRAFIA MAMÁRIA COM $^{201}\text{Tálio}$ E COM $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MIBI

A capacidade de muitos radiofármacos se alojarem em tumores tem sido amplamente investigada. A grande maioria dos radiofármacos utilizados em aquisição de imagens foi desenvolvida tendo como principal objetivo a obtenção de uma relação alvo/não-alvo alta. No entanto, muitos deles não são seletivos em relação aos tecidos nos quais se concentram. As

principais características fisiológicas exploradas pelos radiofármacos convencionais são: metabolismo e suprimento sanguíneo.

Duas abordagens funcionais para a discriminação cintilográfica de tumores através de radiofármacos são reconhecidas. A primeira baseia-se no fato de que funções do tecido normal não são encontradas no tecido do tumor e que certas substâncias usadas como radiofármacos apresentam a capacidade de se localizar em tecidos de funcionamento normal. Esse tipo de radiofármaco é denominado de *específico de sistema ou órgão*. Na cintilografia obtida com esse tipo de radiofármaco, qualquer alteração no funcionamento normal do órgão resulta em uma área de concentração de radiofármaco reduzida, comumente denominada de *ponto-frio*. A detecção de um *ponto-frio* em um órgão *quente* não é um processo específico para a detecção de malignidade, pois as causas de interrupção da função normal do órgão podem ser diversas (Sharp et al, 1989).

A segunda abordagem funcional explora características do tumor que não são encontradas em um tecido normal. A concentração do radiofármaco no tumor produz uma área de atividade aumentada. Essa abordagem oferece mais especificidade que a anterior, embora muitos radiofármacos usados em diagnóstico de tumor se concentrem também em algumas lesões benignas. Os mecanismos de localização de radiofármacos em neoplasias foi revisto por Winchell (1976). Em muitos casos, a associação de vários mecanismos é responsável pela localização do radiofármaco nos tumores. A tabela 2.5 lista os principais mecanismos de concentração de radiofármacos em tecidos tumorais.

O crescimento de vasos sanguíneos em torno do tecido neoplásico provoca alteração na circulação. Essa alteração aumenta a liberação de radiofármaco para o tumor. O aumento no volume de sangue local resulta em uma concentração diferencial do traçador entre o tumor e os tecidos vizinhos a ele, a qual em alguns casos pode ser suficiente para um diagnóstico não específico.

Cintilografia com $^{201}\text{Tálio}$: Muitos radiofármacos denominados de “ávidos-por-tumor” têm sido testados, mas o agente ideal ainda não foi descoberto. A maioria apresenta problemas de disponibilidade para uso em rotina, baixa sensibilidade, especificidade para diagnóstico deficiente, características físicas do isótopo marcador limitada e longo período de espera após injeção intra venosa (iv).

Tabela 2.5: Principais mecanismos de concentração de radiofármacos em tumores Winchell (1976).

	Mecanismos
1	aumento da atividade metabólica
2	aumento do fluxo sanguíneo
3	alteração de microvascularidade
4	presença de receptores específicos do tumor

O cloreto de $^{201}\text{Tálio}$ é um radiofármaco amplamente usado na detecção de infarto do miocárdio, que também tem sido avaliado na detecção e diagnóstico de tumores (Cox et al, 1976, Salvatore et al, 1976 e Tonami e Hisada, 1977). Seu primeiro uso em imagens oncológicas foi relatado por Cox et al (1976) na Holanda. Cox incidentalmente identificou uma região focalizada de captação aumentada no pulmão de uma paciente de 47 anos de idade, a qual estava sendo submetida a uma avaliação cardíaca (insuficiência coronária) com cloreto de $^{201}\text{Tálio}$. Essa região detectada correspondia a um carcinoma de pulmão.

Salvatore e seus colaboradores (1976) relataram resultados de imagens de $^{201}\text{Tálio}$ em pacientes com câncer primário de pulmão e linfoma de Hodgkin. Tomani e Hisada (1977) relataram bons resultados em câncer de tireóide bem como em câncer primário de pulmão e sugerem que o $^{201}\text{Tálio}$ pode ser útil em diagnóstico de lesões malignas localizadas na área do pescoço e peito. Mais tarde, Hisada coletou dados de estudos de caso de tumores visualizados com $^{201}\text{Tálio}$, provenientes de seis Instituições do Japão (Hisada et al, 1978). Neste estudo foram incluídos 173 tumores malignos e 76 benignos, comprovados histologicamente (cirurgia, biópsia ou autópsia). Foi feita avaliação da sensibilidade, especificidade e precisão do agente $^{201}\text{Tálio}$ para as 249 lesões citadas acima. Das 173 lesões malignas, apenas 2 eram carcinoma de mama. Sobre os mesmos nenhuma conclusão pode ser tirada. A sensibilidade do $^{201}\text{Tálio}$ foi boa para câncer de tireóide (91%) e nenhuma para câncer de fígado (0%). A sensibilidade, especificidade e precisão geral do estudo foi de 64%, 61% e 63% respectivamente.

O mecanismo de acumulação do $^{201}\text{Tálio}$ nos tumores não é entendido até o presente. Hisada sugere que, pelo fato das imagens do estudo citado acima terem sido adquiridas nos primeiros 5 minutos após a injeção do radiofármaco, a vascularidade da lesão seja um fator importante. Entretanto devem existir outros mecanismos possíveis, porque em um de seus pacientes com câncer de tireóide, a lesão não era hipervascularizada mas foi visualizada através da cintilografia com $^{201}\text{Tálio}$. A permeabilidade da membrana em tumores pode ser um outro fator importante. O $^{201}\text{Tálio}$ radioativo tem propriedades iônicas similares às do Potássio. Devido a sua configuração eletrônica, o íon de $^{201}\text{Tálio}$ tem uma afinidade de ligação maior que o Potássio para o sistema *Sódio-Potássio-ÁTPase* através da membrana celular. Em vista disso, o $^{201}\text{Tálio}$ migra rapidamente e preferencialmente para dentro da célula.

O $^{201}\text{Tálio}$ tem uma meia vida de 73 horas e características de baixa emissão de raios gama. A associação de tais características com a sua limitação de disponibilidade (até o presente a produção de $^{201}\text{Tálio}$ requer um ciclotron) apresenta-se como significantes desvantagens desse agente.

Waxman et al (1993) avaliaram 81 pacientes com cintilografia mamária de $^{201}\text{Tálio}$, que possuíam massas palpáveis de mama. Trinta mulheres sem anormalidades de mama foram também incluídas na avaliação. Os autores objetivaram, principalmente, determinar a sensibilidade do $^{201}\text{Tálio}$ na detecção de tumor, bem como avaliar o desempenho desse radiofármaco na diferenciação de lesões de mama benignas de malignas. Dos 47 pacientes com malignidade de mama, 45 apresentaram um estudo com $^{201}\text{Tálio}$ positivo (sensibilidade = 96% para tumores maiores que 1,5 cm). Em contraste, dos 34 pacientes com massas benignas (adenomas, doenças fibrocísticas, etc.) somente 3 tiveram um teste positivo (especificidade = 91%). Três dos 13 adenomas demonstraram atividade de $^{201}\text{Tálio}$ aumentada, similar à de pacientes com doenças malignas, e portanto não

puderam ser separados cintilograficamente de pacientes com malignidades (falso-positivos). Os 30 pacientes do grupo de controle apresentaram cintilografias com $^{201}\text{Tálio}$ negativas. Os autores concluíram que a cintilografia com $^{201}\text{Tálio}$ de lesões palpáveis de mama é um teste efetivo para diferenciação de lesões benignas de malignas. O posicionamento do paciente para a aquisição das imagens da mama foi em decúbito dorsal.

Khalkhali advoga que a posição de decúbito dorsal não é ótima para imagens posteriores da mama e separação da mesma da parede do tórax. Com base nesse fato, ele questiona se os resultados apresentados por Waxman são reprodutíveis (¹ Khalkhali et al, 1994). No entanto, no mesmo número do periódico *Journal of Nuclear Medicine* em que Waxman publicou seu estudo, encontra-se outra publicação sobre o uso de $^{201}\text{Tálio}$ em diagnóstico de câncer de mama (Lee et al, 1993). Os resultados de sensibilidade e especificidade desse estudo foram respectivamente de 80% e 96%.

O estudo de Lee e seus colaboradores, além de determinar a sensibilidade e especificidade do $^{201}\text{Tálio}$, objetivou delinear o papel da cintilografia com $^{201}\text{Tálio}$ como um exame complementar a mamografia. Trinta e oito mulheres e dois homens participaram desse estudo, totalizando 39 lesões de mamas. As lesões foram inicialmente detectadas através de exame clínico da mama ou por exame mamográfico. Após a cintilografia com $^{201}\text{Tálio}$, foram diagnosticadas através de biópsia, aspiração com agulha fina ou cirurgia. Se o paciente permitisse, as vistas laterais da mama eram tomadas não em decúbito dorsal mas em decúbito ventral com a mama pêndula através de um buraco feito nas laterais da maca. Esta posição é a proposta por Khalkhali e visa captar a imagem da mama sem compressão ou distorção devido a gravidade. A cintilografia com $^{201}\text{Tálio}$ demonstrou alta especificidade para câncer de mama. Os autores concluem que existem muitos cenários nos quais a alta especificidade do $^{201}\text{Tálio}$ pode ser usada como um adjunto para o exame clínico e mamografia. Por exemplo, quando o paciente tem um mamograma anormal, as opções convencionais de diagnóstico são a biópsia ou realização de mamografias em intervalos de tempo reduzidos. Lee sugere que o $^{201}\text{Tálio}$ pode ser oferecido como uma terceira alternativa. Se a cintilografia com $^{201}\text{Tálio}$ é positiva, a biópsia deve ser prontamente realizada. Se negativo, a probabilidade de malignidade é menor e a mamografia em curtos intervalos de tempo deve ser considerada. No entanto mais estudos devem ser efetuados a fim de que essa alternativa seja validada.

Os resultados de sensibilidade e especificidade apresentados pelo cloreto de $^{201}\text{Tálio}$ como um radiofármaco de aplicação em detecção de tumores de mama palpáveis foram uniformes. No entanto, seu uso clínico requer mais estudos com populações maiores. Desafio adicional à sua aplicação clínica é suplantando as limitações relativas à meia vida biológica e baixa energia de emissão, com o conseqüente espalhamento de radiação secundária e atenuação afetando a qualidade da imagem.

Cintilografia com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MIBI: O composto lipofílico 2-metoxi-isobutil-isonitrila (MIBI) marcado com Tecnécio metaestável ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) foi inicialmente introduzido para substituir o cloreto de $^{201}\text{Tálio}$ em estudos de perfusão miocárdica no diagnóstico de insuficiência coronária (Maddahi et al, 1986 e Baillet et al, 1989). Sua acumulação (predominantemente intracelular) no miocárdio viável é proporcional ao fluxo sanguíneo regional (Okada et al., 1988).

Em comparação com imagens obtidas com ^{201}Tl , as imagens com $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ são de qualidade superior devido às características físicas superiores do radioisótopo. As propriedades físicas do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ permitem a sua administração em doses até 10 vezes mais altas e com dosimetria comparáveis às do ^{201}Tl . A taxa de contagem mais alta e a qualidade superior da imagem habilita o $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, pelo menos em teoria, a apresentar uma capacidade de identificação de tumores superior a apresentada pelo ^{201}Tl . O uso do radiofármaco $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ apresenta ainda as vantagens adicionais de reduzir o longo período de espera dos pacientes pelo início do exame após injeção intravenosa (o exame pode ser iniciado do 5º ao 10º minuto após injeção) e de ser disponível (em forma de *kit*) para uso contínuo.

O exato mecanismo de concentração de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ em células cancerígenas é ainda desconhecido. Delmon-Moingeon e co-autores (1990) avaliaram a concentração de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ em células de carcinomas humanos "in vitro". Foram selecionadas 9 linhagens de células tumorais incluindo 8 tipos de tumores sólidos de origem epitelial e uma linhagem de célula leucêmica. Após 1 hora de incubação com $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, a concentração desse radiofármaco em células tumorais variou de 5% a 28% da atividade no meio externo. Em contraste, as células normais exibiram uma concentração de menos de 2%. Segundo os autores, a ocorrência de anormalidades no potencial de membrana de muitos tipos de células de tumores malignos levanta a hipótese de que os potenciais das membranas plasmática e mitocondrial estão envolvidos na concentração de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ em células tumorais e sugere que a cintilografia com $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ pode ser de interesse no diagnóstico de tumor "in vivo". Hipótese ou não, muitos dos artigos que revisaremos relatam ou assumem que o MIBI se acumula dentro da mitocôndria e citoplasma das células devido aos potenciais gerados através da membrana celular. E, como as células tumorais apresentam potenciais transmembranas mais altos (mais negativos) que as células normais, em consequência de sua crescente demanda energética, o acúmulo de MIBI no interior das células cancerígenas é maior (Muller et al, 1987, Slomsman e Pugin, 1994).

Vários Centros de Pesquisa vêm utilizando o $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ no diagnóstico diferencial de câncer. O primeiro relato do uso do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ como agente localizador de tumor foi apresentado por Müller et al. (1987). Durante um estudo cardíaco com $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, foi observada uma atividade intensa em um tumor metastático localizado no pulmão devido a um carcinoma de tireóide. Foi então realizado um estudo inicial para avaliar o MIBI como um agente localizador de tumor em 14 pacientes que apresentavam metástases de câncer de tireóide. Nesse estudo foram obtidas imagens cintilográficas planares e tomográficas (SPECT). Cinco pacientes com metástases localizadas no mediastino e nos pulmões que foram identificados através de tomografia por raios X, também puderam ser vistos em SPECT com MIBI. Além disso a tomografia com raios X falhou na identificação de 3 casos, os quais foram claramente visíveis com MIBI. O autor concluiu que o $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ pareceu ser um agente evidenciador de tumor promissor, especialmente na região do mediastino. No entanto, Müller não deu continuidade aos seus estudos. Esses resultados foram apresentados em forma de "resumo" e até onde podemos acompanhar nenhum artigo completo e mais detalhado se seguiu a este.

Em 1989, Hassan et al. publicaram o primeiro trabalho em forma de "artigo" sobre a avaliação do $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ em lesões malignas e benignas do pulmão. O estudo foi efetuado em 19 pacientes com lesões no pulmão (6 benignas e 13 malignas). Observou-se que a concentração de $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ em tumores malignos é rápida, com o pico sendo alcançado em poucos minutos. A

radioterapia decresce a concentração celular do MIBI. O mecanismo do efeito da radiação não ficou claro. Os autores concluíram que o uso desse radiofármaco em lesões malignas e benignas é uma nova área de pesquisa.

Subseqüentemente, vários outros relatos da concentração do MIBI em lesões localizadas em outras partes do corpo foram apresentados. Caner et al (1991) apresentaram um estudo de caso de um menino de 13 anos de idade com diagnóstico de osteosarcoma (sarcoma é um tumor maligno originário dos tecidos conjuntivos, neste caso tecido ósseo) da tíbia direita, com envolvimento de nódulos linfáticos metastáticos na área inguinal. Tanto o tumor como os nódulos foram visualizados com ^{99m}Tc -MIBI. Balon et al. (1992) relataram a concentração de ^{99m}Tc -MIBI em tumor recorrente. O relato foi baseado na avaliação de um paciente (homem de 65 anos de idade) que 17 anos antes tinha se submetido a uma tireoidectomia devido a um carcinoma de Célula de Hurthle e que estava apresentando novo foco de tumor. O paciente foi examinado com 3 agentes localizadores de tumor (^{131}I odo, cloreto de $^{201}\text{Tálio}$ e ^{99m}Tc -MIBI). O carcinoma recorrente não apresentou concentração de ^{131}I odo, mas foi bem visualizado com $^{201}\text{Tálio}$ e ^{99m}Tc -MIBI. Entretanto, as anormalidades vistas com o traçador Tecnécio apresentaram-se com maior definição e a razão entre atividade do tumor e atividade de tecido normal foi muito melhor que a do Tálio. Enfim, a qualidade da imagem com ^{99m}Tc -MIBI foi superior.

Ainda naquele mesmo ano, Aktolun et al (1992) e Caner et al. (1992) apresentaram resultados de seus trabalhos de avaliação da concentração de ^{99m}Tc -MIBI em tumores malignos. Aktolun e seus colaboradores estudaram 34 pacientes com tumores malignos histopatologicamente comprovados. O estudo foi efetuado com ^{99m}Tc -MIBI e cloreto de $^{201}\text{Tálio}$. Sendo que 17 foram estudados apenas com ^{99m}Tc -MIBI (grupo 1) os 17 restantes com cloreto de $^{201}\text{Tálio}$ e ^{99m}Tc -MIBI (grupo 2). Dos 34 pacientes, 26 mostraram concentração de ^{99m}Tc -MIBI no local do tumor. No grupo 2, 13 pacientes apresentaram concentração tanto de ^{99m}Tc -MIBI como de $^{201}\text{Tálio}$, sendo que um paciente com câncer de mama mostrou concentração apenas de ^{99m}Tc -MIBI. Ao todo, existiram 4 casos de câncer de mama, os quais foram visualizados com ^{99m}Tc -MIBI. A sensibilidade geral do ^{99m}Tc -MIBI foi de 76,4%. No grupo 2, a sensibilidade foi de 82,3% para o ^{99m}Tc -MIBI e 75,4% para o $^{201}\text{Tálio}$. Os autores sugerem que o ^{99m}Tc -MIBI pode ser útil na detecção de tumores malignos. Ressaltam, no entanto a necessidade de estudos posteriores para se determinar a sensibilidade do ^{99m}Tc -MIBI na detecção de tumores malignos específicos. Já Caner, na Turquia, estudou 73 pacientes com várias patologias ósseas. Dos 73 pacientes, 43 tinham lesões malignas (osteosarcoma, sarcoma de Ewing, lesões metastáticas, etc.) e 31 tinham patologias benignas. Foi realizada uma avaliação em todo o corpo. Dez pacientes com lesões malignas foram avaliados antes e após terapia. Trinta e seis das 42 lesões malignas foram visualizadas com ^{99m}Tc -MIBI (sensibilidade = 85,7%). Por outro lado, 11 das 31 lesões benignas foram também vistas com ^{99m}Tc -MIBI (especificidade = 65%). Os dados demonstraram ainda que a radioterapia e/ou quimioterapia inibem significativamente a concentração de MIBI nos tumores. Em conclusão, este estudo demonstra a utilidade do MIBI em identificar lesões malignas ósseas e avaliar a resposta do tumor a terapia.

Até aqui revisamos alguns dos primeiros estudos sobre o uso do radiofármaco ^{99m}Tc -MIBI em lesões malignas originárias em vários órgãos ou sistemas do corpo. Esses estudos foram unânimes em apresentar o ^{99m}Tc -MIBI como um promissor agente localizador de tumores. Passaremos agora a revisar alguns dos principais estudos efetuados com esse agente com fins de

avaliar lesões palpáveis em mama, comparar seu desempenho com o de outros agentes (Tálio, por exemplo), bem como com os de outros exames, tal como a mamografia por raios X. Esses estudos são normalmente conduzidos através de cintilografia mamária (cintilomamografia). O exame é iniciado alguns minutos após (em torno do 8^o ao 10^o minuto) a injeção intra venosa de ^{99m}Tc-MIBI no braço contralateral à mama que será examinada. Em geral, adquirem-se imagens em projeção anterior, lateral e oblíqua, com o paciente em decúbito dorsal e braços sob a cabeça.

Kao e seu colaboradores (¹ Kao et al, 1994), na China, examinaram 38 mulheres com massas palpáveis de mama que foram previamente detectadas através de exame clínico e/ou mamografia. Dos 32 carcinomas de mama histopatologicamente comprovados, 27 foram visualizados com ^{99m}Tc-MIBI (sensibilidade = 87%), enquanto que as 6 massas benignas não acusaram concentração de ^{99m}Tc-MIBI (especificidade = 100%). A precisão na diferenciação entre massas benignas e malignas foi de 87% (33/38). Doze pacientes apresentaram nódulos axilares metastáticos no tempo da cirurgia. Oito deles foram detectados com ^{99m}Tc-MIBI (sensibilidade = 67%). Os resultados sugerem que a cintilografia de mama com ^{99m}Tc-MIBI é satisfatória para detecção de massas palpáveis e para diferenciação entre massas benignas e malignas. Detalhes de como essa diferenciação foi obtida são omitidos na publicação. Antes desse artigo Kao e seu grupo já haviam publicado em forma de resumo um estudo com população e resultados similares (Kao et al, 1993). Ainda em 1994, Kao e seus colaboradores apresentaram o estudo de dois casos nos quais foram avaliados não apenas o câncer de mama primário mas também o envolvimento de nódulos axilares metastáticos. Para as duas mulheres com massas palpáveis no quadrante superior externo (QSE) da mama esquerda e nódulos linfáticos na axila esquerda, o exame cintilográfico com ^{99m}Tc-MIBI foi positivo para câncer de mama e linfonodos (² Kao et al, 1994).

Scopinaro e seus colaboradores, na Itália também iniciaram suas investigações de câncer de mama e envolvimento de nódulos linfáticos metastáticos com ^{99m}Tc-MIBI. Em (Scopinaro et al, 1993) é apresentado o estudo de 24 pacientes. O principal fato a ressaltar nesse estudo é que foi observada uma concentração baixa de ^{99m}Tc-MIBI (porém maior que em lesões benignas) em pacientes com câncer de mama que não apresentavam nem nódulos linfáticos metastáticos, nem metástases óssea ou de pulmão. Isso sugere que o MIBI pode diferenciar cânceres de mama com probabilidade alta de gerarem metástases daqueles que apresentam probabilidade baixa. Dando continuidade as suas investigações, Scopinaro apresentou o resultado de seu estudo sobre o ^{99m}Tc-MIBI como indicador da disseminação do câncer de mama primário (Scopinaro et al, 1994). Foram estudados 19 pacientes com câncer de mama dos quais 10 apresentavam envolvimento de nódulos metastáticos. O exame com MIBI foi negativo para todos os pacientes sem nódulos metastáticos e positivos para todos que possuíam nódulos metastáticos. Os autores ressaltam que tais resultados necessitam de confirmação com uma população maior.

Em (Waxman et al, 1994) é apresentada uma comparação entre mamografia por raios X e cintilomamografia com ^{99m}Tc-MIBI na avaliação de câncer de mama primário (não metastático). Foram avaliados 66 pacientes com suspeita de câncer. Os resultados são sumariados na tabela 2.6. As malignidades não palpáveis foram menos detectadas e o MIBI mostrou-se altamente sensível para lesões palpáveis. A sensibilidade para metástases axilares foi de 79%, enquanto que a especificidade foi de 80%. A especificidade da mamografia foi de 14%.

Tabela 2.6: Resultados obtidos com cintilomamografia de ^{99m}Tc -MIBI

	Todos os Cânceres	Cânceres Palpáveis	Cânceres Não-palpáveis
Sensibilidade	89%	100%	50%
Especificidade	72%	71%	78%

Um outro estudo comparativo entre a mamografia e a cintilomamografia com ^{99m}Tc -MIBI foi conduzido logo em seguida por este grupo de pesquisa, desta vez, com uma população maior (Jochelson et al, 1994). A pesquisa liderada por Jochelson revisou 350 casos de pacientes que foram submetidos a mamografia por raios X e a cintilografia com ^{99m}Tc -MIBI. Entretanto os resultados apresentados são apenas de 105 pacientes dos quais 45 apresentavam câncer de mama. Na tabela 2.7 são apresentados esses resultados.

Já Nagaraj, que faz parte do mesmo grupo de trabalho de Waxman e Jochelson (Cedars-Sinai Medical Center) na Califórnia/EUA, coordenou o estudo comparativo entre o ^{99m}Tc -MIBI e Imagens de Ressonância Magnética (MRI) em pacientes com massas palpáveis de mama e que possuíam mamas mamograficamente densas (¹ Nagaraj et al, 1994). Dos 17 pacientes estudados 6 apresentaram diagnóstico histopatológico de câncer de mama e 11 apresentaram alterações fibrocísticas. Os resultados são apresentados na tabela 2.8. Nessa pequena população a cintilomamografia com MIBI mostrou ser uma técnica promissora na avaliação de pacientes com mamas densas. Por outro lado, MRI foi altamente sensível, mas falhou no diagnóstico diferencial (especificidade baixa).

Esse mesmo autor coordenou outro estudo comparativo, desta vez entre imagens de ^{99m}Tc -MIBI planares versus tomográficas (SPECT), para detecção de câncer de mama e para avaliação de envolvimento de nódulos axilares metastáticos (² Nagaraj et al, 1994). Os resultados são sumariados na tabela 2.9.

Tabela 2.7: Resultados obtidos por Jochelson e seus colaboradores no estudo comparativo mamografia versus cintilografia com ^{99m}Tc -MIBI

	Sensibilidade	Especificidade
MIBI	90%	80%
MAMOGRAFIA	82%	50%

Tabela 2.8: Resultados comparativos entre MIBI e MRI

	Sensibilidade	Especificidade
MIBI	6/6=100%	9/11=81%
MRI	6/6=100%	4/11=36%

O grupo ao qual Lastoria pertence estudou 92 pacientes com suspeita de câncer de mama através de imagens dinâmicas, estáticas e, em alguns casos, tomográficas com ^{99m}Tc -MIBI (Lastoria et al, 1994). A sensibilidade do ^{99m}Tc -MIBI no diagnóstico diferencial de câncer de mama foi de 92% (66/72) e a especificidade foi de 70% (14/20).

Tabela 2.9: Resultados comparativos entre imagens planares e SPECT com ^{99m}Tc -MIBI

	Câncer de Mama		Nódulos Axilares	
	Especificidade	Sensibilidade	Sensibilidade	Especificidade
PLANAR	12/15=80%	14/20=70%	6/9=67%	4/4=100%
SPECT	13/15=87%	10/20=50%	6/9=67%	3/4=75%

Khalkhali e seus colaboradores do Harbor-UCLA Medical Center, EUA publicaram os primeiros resultados de suas pesquisas em 1994. Esse grupo apresentou uma nova proposta de técnica de aquisição de imagens, na qual as vistas lateral e oblíqua são adquiridas com o paciente em decúbito ventral com a mama pêndula através de um buraco feito nas laterais da maca de exame. Khalkhali advoga que essa técnica é mais favorável que aquela que posiciona o paciente em decúbito dorsal pois permite que as estruturas mais internas da mama sejam separadas do miocárdio, no lado esquerdo e do fígado, no lado direito e permitindo também o relaxamento do músculo peitoral, melhorando assim a resolução de lesões pequenas e mais internas (¹ Khalkhali et al, 1994). Detalhes dessa nova técnica são descritos por Diggles et al (1994). Imagens cintilográficas de mamas obtidas com a técnica proposta por Khalkhali são mostradas nas figuras 3.1 e 3.2. A seguir revisaremos os trabalhos publicados por este grupo de pesquisa.

Em abril de 1994 foram apresentados os resultados do estudo piloto com 59 mulheres, conduzido por Khalkhali e seus colaboradores. Elas possuíam mamografia anormal e/ou massas palpáveis detectadas através do exame clínico. Em 33 pacientes dos 38 que possuíam lesões benignas, o estudo cintilográfico foi negativo. Cinco outros pacientes com lesões benignas de mama tiveram resultados cintilográficos falso-positivos. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para diagnóstico diferencial de câncer de mama foram 95,8%, 86,8%, 82,1% e 97,1%, respectivamente. Este estudo piloto mostrou que a cintilomamografia é um teste altamente sensível que melhora a especificidade da mamografia convencional e que merece estudos mais detalhados para caracterizar o potencial desse exame na redução do número de biópsias indicadas pela mamografia, que produzem resultados negativos para câncer de mama (² Khalkhali et al, 1994). Em maio deste mesmo ano, o relato da avaliação de 100 pacientes foi publicado (³ Khalkhali et al, 1994). Nessa nova população (32 pacientes possuíam lesões benignas e 73 cânceres de mama) os resultados foram os seguintes: sensibilidade = 93,7%, especificidade = 87,8%, valor preditivo positivo = 78,9% e valor preditivo negativo = 97%.

Após esses trabalhos, seguiram-se mais dois, nos quais Khalkhali compara a cintilomamografia com a mamografia. Nessas publicações, Khalkhali situa o exame cintilográfico como um exame complementar à mamografia, à medida em que seus valores de especificidade e valor preditivo negativo são bem melhores que os obtidos com a mamografia (⁴ Khalkhali et al, 1994) e (Khalkhali et al, 1995). Também nesse caso, os resultados obtidos mostraram repetibilidade. Em 153 lesões de 147 pacientes, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para diagnóstico diferencial de câncer de mama foram 92,2%, 89,2 %, 81 % e 95,8 %, respectivamente.

Outras investigações com o intuito de avaliar a eficácia da cintilomamografia com ^{99m}Tc-MIBI na detecção de cânceres de mama palpáveis foram conduzidas por outros grupos (Nathan et al, 1994, Villanueva-Meyer et al, 1994, Solé et al, 1994, Demonceau e De Maesschalck, 1994 e Pan et al, 1994). Os valores de sensibilidade e especificidade obtidos por esses estudos foram similares aos apresentados anteriormente.

Os primeiros estudos de Khalkhali usando ^{99m}Tc-MIBI para visualizar a mama motivaram a *Dupont Merck Pharmaceutical Company* a financiar duas triagens em larga escala, de cintilografas mamárias usando ^{99m}Tc-MIBI (Cardiolite é o nome comercial desse produto produzido pela Dupont). Pesquisadores de 55 Instituições nos Estados Unidos e Canadá estão realizando cintilomamografias em cerca de 600 mulheres que possuem massa palpável de mama ou achado mamográfico. Os resultados serão correlacionados com os achados da biópsia dos pacientes a fim de avaliar se o teste tem um valor preditivo alto.

No Brasil, a Divisão de Radioisótopos do Instituto do Coração (InCor), sob a coordenação do Dr. José Claudio Meneghetti (Chefe do Serviço de Radioisótopos/InCor), motivada pelos resultados animadores apresentados na literatura, iniciou o estudo dessa técnica em 1994. Os resultados apresentados foram compatíveis com aqueles obtidos pelos outros grupos. Seu estudo piloto foi realizado com 41 pacientes que apresentaram nódulos de mama palpáveis no exame clínico e cujas mamografias indicaram biópsia. Dos 41 pacientes, 29 apresentaram câncer de mama e 12 afecções benignas. Os valores dos parâmetros preditivos para câncer de mama desse estudo foram:

sensibilidade 93,1%, especificidade 83,3%, valor preditivo positivo 93,1%, valor preditivo negativo 83,3% e precisão 90,2% (Costa Filho et al, 1995).

Wagner e seus colaboradores (1991) definem o desenvolvimento de técnicas de representação visual do câncer como *“a elaboração de olhos ainda mais perfeitos para ver uma doença na qual há sempre algo a mais para ser visto”*. Apesar das limitações citadas nessa revisão, a técnica de maior sucesso na oncologia moderna é uma técnica relativamente antiga, a mamografia, porém novos olhos têm sido propostos. A cintilografia com ^{99m}Tc -MIBI é um desses novos olhos. Ela permite a visualização do câncer de mama como um processo mais do que como uma aberração estrutural. Apesar de recente, a cintilografia mamária com ^{99m}Tc -MIBI, como uma ferramenta de diagnóstico diferencial de câncer, apresentou resultados promissores. Teremos uma avaliação mais definitiva do potencial desta técnica quando estiverem concluídas as triagens patrocinadas pela Dupont.

II.5 DIAGNÓSTICO MÉDICO

Muitas investigações têm sido conduzidas na tentativa de refinar ou tornar mais explícito o processo de diagnóstico médico. Esse processo, normalmente, envolve as etapas de coleta de dados, análise, reconhecimento e classificação. Os dados são obtidos através de entrevistas, exames e testes. Usando seu conhecimento e experiência, o clínico, transforma esses dados em diagnóstico.

A imagem médica é muito importante no processo de diagnóstico. Embora os avanços tecnológicos tenham produzido imagens de melhor qualidade, muitas modalidades são limitadas pelo próprio processo de aquisição. Nas modalidades de imagens baseadas em radiação, tal como a medicina nuclear, as radiações ditas “estatísticas” podem frequentemente limitar a qualidade da imagem obtida.

Muitos diagnósticos radiológicos falhos são atribuídos a fatores humanos tais como critérios de decisão subjetivos ou variáveis, distração devido a presença de outras características mais marcantes na imagem ou simplesmente omissão. Estudos sugerem que esse erro são inevitáveis com observadores humanos e que são fortemente relacionados com a experiência dos radiologistas (Hillman et al, 1987). Embora a adoção de estratégias do tipo tempo de inspeção visual mais prolongado e leituras duplas, possam melhorar o desempenho do médico especialista, elas não eliminam completamente os erros. Na interpretação de mamografias, como também de outros exames, o médico especialista não detecta todos os carcinomas (a omissão é da ordem de 10% a 30%) que são visíveis na análise retrospectiva das imagens (Martin et al, 1979). Embora essas falhas de detecção sejam frequentemente um resultado da natureza súbita dos achados radiológicos, a omissão por parte dos radiologistas também contribui para diagnósticos errados.

Quando a avaliação de dados clínicos, envolve a interpretação visual de padrões, essa tarefa deve ser constantemente monitorada no sentido de avaliar o nível de concordância de interpretação apresentado pelos especialistas. Esse problema de variabilidade de interpretação visual é particularmente acentuado em Centros onde o volume de exames é alto. No seu artigo de revisão

sobre técnicas de diagnóstico de câncer de mama, Khalkhali afirma: “Recentemente, conduzimos (no Harbor - UCLA Medical Center) um estudo retrospectivo que consistiu da interpretação de cerca de 500 mamografias por 3 especialistas. A variabilidade intra-observador apresentada por cada um dos 3 especialistas foi de 89,1%, 98,7% e 92,4%. Os valores de variabilidade inter-observador encontrados foram: 83,6% (radiologista 1 versus radiologista 2), 86,5% (radiologista 1 versus radiologista 3) e 81,1% (radiologista 2 versus radiologista 3) (dados não publicados)!!”⁽¹⁾ (Khalkhali et al, 1994).

Alguns investigadores (Boyd et al, 1986 e Vineis et al, 1988), têm avaliado o nível de concordância entre radiologistas, baseado na estatística de kappa (Cohen et al, 1968) e no esquema de ponderação descrito por Cicchetti (1976). O índice de kappa representa o nível de concordância entre dois observadores (excluindo concordâncias devidas ao acaso). Um índice de kappa de 1 representa concordância total, enquanto que zero representa um nível de concordância devido exclusivamente ao acaso.

Boyd e seus colaboradores avaliaram a concordância inter-observador de 9 radiologistas na interpretação de 100 xeromamografias. Dez delas correspondiam a cânceres de mama, 40 tinham diagnóstico de doenças benignas e 50 eram normais. Apenas 51 das 100 xeromamografias foram usadas na avaliação. As outras 49 foram consideradas não-interpretáveis por pelo menos 1 dos 9 radiologistas. O nível de concordância (índice kappa) máximo obtido para o diagnóstico foi de 0,55 (percentil 100).

Em outro estudo, coordenado por Vineis (1988), a concordância inter-observador de 8 radiologistas na interpretação de mamografias foi testada. Das 45 mulheres envolvidas no estudo, 9 tinham câncer, 25 apresentavam doenças benignas e 11 tinham mamas normais. Esse estudo apresentou uma baixa taxa de mamografias consideradas não-interpretáveis (dois radiologistas consideraram 4 das 45 mamografias não-interpretáveis). O índice kappa de concordância de diagnóstico variou de 0,33 a 0,67 (mediana 0,48). De acordo com o diagnóstico final, a probabilidade de uma mulher com câncer de mama ser considerada saudável ou possuir doença benigna foi de 4/9 (resultado médio dos 8 radiologistas). Já a probabilidade de uma mulher com mama normal ou com lesão benigna ter um diagnóstico de câncer foi de 9/36 (taxa de falso-positivos).

Os níveis de concordância apresentados nos dois estudos citados, foram considerados razoáveis pelos autores. Entretanto, uma taxa de falso-positivos de 45%, bem como uma percentagem de mamografias não-interpretáveis da ordem de 49% não são características desejáveis para um exame de diagnóstico.

Métodos automáticos de diagnóstico podem, potencialmente, decrescer a taxa de erro dos observadores, particularmente sob circunstâncias nas quais um grande volume de casos são vistos, tal como em uma interpretação de mamografias de triagem. Esses métodos automáticos (*computer aided diagnostic CAD*), quando bem treinados e validados, podem avaliar um grande volume de exames com precisão e reprodutibilidade (são independentes de operador). Erros de diagnósticos podem ocorrer, porém os mesmos tendem a ser sistemáticos. O passo fundamental na maioria dos métodos de CAD é a segmentação dos sinais “alvos” presentes na imagem. A segmentação consiste na extração de objetos de interesse de uma imagem para posterior processamento. Na mamografia,

esta etapa corresponde a detecção de regiões de massas ou sinais suspeitos (agrupamentos de calcificações, por exemplo).

Uma grande gama de métodos, novos ou aperfeiçoados, de processamento de imagens mamográficas tem sido proposta. A maioria dos trabalhos se concentra apenas, no enriquecimento da mamografia para auxiliar o radiologista na interpretação visual dos exames. Alguns propõem métodos de detecção automáticos de calcificações e/ou lesões e outros vão mais além, apresentando sistemas especialistas de diagnóstico (de calcificações e/ou de câncer de mama). A seguir revisaremos alguns trabalhos de CAD aplicados à mamografia. Tentaremos mostrar as principais técnicas desenvolvidas com o intuito de melhorar o processo de diagnóstico de doenças mamárias através desse exame.

Winsberg foi um dos primeiros a reconhecer as vantagens da análise via computador para a mamografia. Entretanto, os resultados deste estudo nunca foram publicados (Winsberg et al, 1967).

A mamografia apresenta baixo contraste e as características mamográficas indicativas de doença de mama são frequentemente muito pequenas. As técnicas convencionais de processamento de imagens não “funcionam bem” neste tipo de imagem. O enriquecimento fundamental necessário na mamografia é um aumento de contraste, especialmente em mamas densas. O contraste entre tecido normal denso e tecido maligno pode até existir na mamografia, mas seu valor deve estar abaixo do limiar de percepção humana. Devido ao baixo contraste, as calcificações também podem não ser visíveis em mamas densas.

Em (Dhawan e Le Royer, 1988) é apresentado um novo algoritmo, baseado em processamento de imagem adaptativo, para enriquecer o contraste de características selecionadas (por exemplo, microcalcificações) da mamografia. Na avaliação de alguns radiologistas, pode-se visualizar mais informações diagnósticas nas imagens enriquecidas pelo método proposto por Dhawan e Le Royer do que com as imagens originais. Uma avaliação mais crítica desse método foi proposta como trabalho futuro. Nesta mesma linha de pesquisa, Morrow e seus colaboradores (1992) desenvolveram novos métodos de enriquecimento de contraste. Os resultados também foram apresentados de forma subjetiva: *“a visibilidade dos agrupamentos de microcalcificações e dos detalhes anatômicos na imagem processada é consideravelmente melhorada”*.

As microcalcificações representam um alvo ideal para o processo de detecção automático, devido ao fato delas serem frequentemente o primeiro e, às vezes, o único sinal radiográfico presente nos cânceres de mamas iniciais e curáveis (Sickles, 1986).

Chan et al. (1987, 1988 e 1990) investigaram a detecção de microcalcificações em uma imagem de diferença. Uma imagem de mamografia é pré-processada para se obter duas outras imagens diferentes. Quando elas são subtraídas resultam em uma imagem de diferença. No primeiro trabalho, a imagem de diferença foi obtida pela subtração entre as imagens de sinal enriquecido e de sinal suprimido. Técnicas de extração de características adaptadas às características físicas das microcalcificações foram usadas para isolar as mesmas do resto da imagem. Agrupamentos de calcificações foram superpostos à mamogramas normais, de modo a simular uma mamografia anormal. O método proposto em (Chan et al, 1987) apresentou uma taxa de detecção positiva (sensibilidade) de agrupamentos de microcalcificações de 80%, com uma taxa de falso-positivo de 1 agrupamento por imagem.

No segundo trabalho (Chan et al, 1988), foram avaliados novos filtros espaciais para a obtenção de uma nova imagem de diferença. Com o uso de um filtro de supressão de sinal, denominado de *box-rim* o ruído da imagem foi bastante suavizado. Esse filtro é basicamente um filtro de média, onde os fatores de ponderação da região central são ajustados para zero, excluindo assim, os pixels da região central do cômputo da média. Técnicas adaptativas de limiar de nível de cinza foram empregadas para a extração dos sinais (microcalcificações) da imagem mamográfica. Em um estudo de 20 imagens clínicas contendo microcalcificações, o novo método obteve uma taxa de detecção positiva de 82%, com uma taxa de falso-positivo de 1 agrupamento por imagem.

No terceiro trabalho, Chan e seu colaboradores (1990) fazem um estudo comparativo, através da análise de ROC (*receiver-operating characteristic*), do desempenho humano na tarefa de detecção de agrupamentos de microcalcificações em mamografias, com e sem a ajuda de um sistema de CAD (neste caso, aquele proposto em seu segundo trabalho aqui revisado). Os resultados indicaram que quando um programa de computador tendo alta sensibilidade é associado a capacidade do observador de excluir, se não todas, mas a maioria das detecções falso-positivas (FP) produzidas pelo mesmo, uma melhora significativa em desempenho pode ser alcançada.

Davies e Dance (1990) desenvolveram um sistema automático de detecção de agrupamentos de calcificações cujos resultados foram melhores que os apresentados por Chan e seus colaboradores. A segmentação das calcificações é feita através de técnicas locais de limiar. O sistema detectou 47 dos 49 agrupamentos de calcificações presentes nos 50 mamogramas de teste. Dois agrupamentos não foram detectados em filmes separados que continham agrupamentos mais característicos. O sistema encontrou apenas 9 grupos de calcificações falsos nos 50 mamogramas.

Yin et al. (1991) desenvolveram um método para detecção automática de massas em mamografias digitalizadas. O esquema é baseado no desvio da simetria arquitetural presentes em mama (esquerda e direita) normais. As assimetrias presentes na imagem de subtração (mama esquerda menos a mama direita) indicam mamas potenciais. Várias técnicas de extração de características foram usadas com fins de reduzir as detecções falso-positivas decorrentes do processo de subtração de imagem. O esquema foi testado em 46 pares de mamografias e produziu uma taxa de detecção positiva de 95%, com uma taxa de detecção falso-positiva média de 3 detecções por imagem.

Petrick et al (1996) propuseram uma nova técnica de filtragem para enriquecimento de contraste adaptativo ponderado pela densidade ótica da imagem mamográfica. Como característica principal do método, o enriquecimento adapta-se à densidade local. Esse novo filtro associado a técnicas de detecção de bordas e a métodos de classificação de massas através de morfologia fornece uma nova abordagem para segmentação automática de mamografias. A taxa de detecção obtida foi de 96% com apenas 4,5 falso-positivos por imagem.

Ackerman et al (1973) propuseram um sistema de diagnóstico de malignidade para lesões de mama baseados em 36 características radiográficas relevantes para a classificação de tumores. Essas 36 propriedades radiológicas foram estimadas, de forma semi-quantitativa (questionário), através da análise de 102 casos (benignos e malignos). Efetuou-se uma ordenação dessas propriedades, de acordo com sua importância no processo de diagnóstico e atribuiu-se uma probabilidade de malignidade para cada um dos 102 casos. O diagnóstico foi obtido pelo computador, através do processamento das respostas em uma árvore de decisão. A aplicação deste método no conjunto de

mamografias testado resultou em uma taxa de falso-positivo de 45% e uma taxa de falso-negativo de zero.

Wu e seus colaboradores (1990) propuseram o uso de uma rede neural artificial para o diagnóstico mamográfico de câncer de mama. O diagnóstico foi baseado na análise da mamografia e nos dados clínicos do paciente. O desempenho da rede neural artificial foi sensível ao número de casos utilizados no treinamento. Com um conjunto de treinamento grande, a rede foi capaz de distinguir as ocorrências malignas das benignas. Entretanto, nenhum resultado mais específico foi apresentado.

Baker et al. (1995) propuseram o uso de uma rede neural artificial para categorizar lesões de mama em benignas e malignas. As entradas da rede foram derivadas da história do paciente e da descrição radiológica da morfologia das lesões de acordo com o BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*). A saída da rede é uma probabilidade de malignidade. A rede foi testada em 206 casos (133 benignos e 73 malignos). As curvas de ROC da rede e dos radiologistas foram comparadas: para uma sensibilidade de 95%, a especificidade da rede (62%) foi significativamente maior que a dos radiologistas (30%).

O primeiro sistema especialista para diagnóstico de câncer de mama, relatado por Franklin e Angerman (1983) usou o sistema Consult-I ® e foi treinado com o conhecimento obtido de especialistas e da literatura. Esse estudo mostrou as limitações do conhecimento especialista usado e a importância do aprendizado a partir de dados mais amplos, extraídos, por exemplo, da história clínica do paciente, do exame físico e da imagem mamográfica. Em (Patrick et al, 1991) o diagnóstico de calcificações de mama foi implementado através de um sistema especialista (Outcome Advisor ®). Um ponto interessante desse estudo é que ele usa dados clínicos tais como idade do paciente, antecedente familiar de câncer de mama, etc., além da análise mamográfica. O sistema foi testado com dados não utilizados no treinamento. A rede do sistema especialista classificou corretamente os agrupamentos de calcificações em 72% dos casos.

II.6 USO DE MEMÓRIA ASSOCIATIVA EM DIAGNÓSTICO MÉDICO

Uma traço humano que tem despertado considerável interesse entre cientistas e filósofos é a capacidade de recuperação de informação baseada em uma relação associativa. Fazemos ligações entre pessoas, entre formas, entre eventos e lugares. A presença de estímulos aos nossos sentidos desencadeia uma série de associações e lembranças. Enfim, a memória associativa é um mecanismo familiar.

Podemos descrever memória associativa como o armazenamento e recuperação de informações através da associação de algumas informações de entrada. Os modelos de memória associativa têm sido estudados por muitos anos e a maioria dos trabalhos em redes neurais artificiais baseiam-se nas idéias desenvolvidas neste campo. A distinção entre uma memória associativa e uma

CAPÍTULO III

MATERIAIS E MÉTODOS

III.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo descrevemos dois métodos desenvolvidos para a detecção e classificação automáticas de lesões em imagens cintilográficas de mama. Inicialmente, caracterizamos os materiais utilizados, ou seja, descrevemos onde e como as imagens foram adquiridas.

Os dois métodos de detecção diferem basicamente na forma como as áreas de mama foram segmentadas e padronizadas. Esses dois métodos são descritos paralelamente e sempre que possível são ressaltadas as diferenças e vantagens de cada um.

O item “Métodos” inicia-se apresentando o pré-processamento efetuado nas imagens cintilográficas de mama, segue apresentando uma fundamentação teórica sobre o filtro de novidade, ressaltando a necessidade de um processo de adequação dessas imagens aos requisitos desse filtro. A partir daí são apresentados: os dois métodos de segmentação e padronização das mamas; o processo de constituição da memória do filtro de novidade; a implementação do método de detecção da novidade e, finalmente, a etapa de pós-processamento. Esta última inclui a aquisição de dados necessários para a classificação das lesões detectadas e a indicação na imagem cintilográfica de mama das lesões identificadas pelo método.

Na seção final desse capítulo são apresentados detalhes da implementação tais como: a linguagem de programação; os programas desenvolvidos; o *hardware* utilizado.

III.2 MATERIAIS

III.2.1 PACIENTES

Foram avaliados 34 pacientes do sexo feminino, faixa etária de 22 a 71 anos. Cada paciente foi submetido a um prévio exame clínico das mamas e ao exame da mamografia por raios X. A existência de massa palpável no exame clínico e/ou um achado positivo no exame mamográfico, com a devida indicação de biópsia por punção ou cirúrgica, foram os critérios utilizados para que o paciente fosse submetido à cintilografia de mama com MIBI-^{99m}Tc. Na avaliação do método de detecção automático proposto participaram apenas aqueles pacientes cujo resultado da biópsia já

eram conhecidos na época, de modo que os resultados da classificação do método automático pudesse ser comparado a um padrão de ouro (a biópsia). Os pacientes inclusos no estudo apresentavam lesões em apenas uma das mamas. Assim, 34 mamas com lesões possuíam correlação histopatológica obtida através da biópsia. Destas, 17 apresentavam adenocarcinoma (lesão maligna), 11 apresentavam alterações fibrocísticas, fibroses, fibroadenomas, tumor phyllodes, etc. (lesões benignas) e 6 foram diagnosticadas como mamas normais. Esse conjunto de imagens foi utilizado para teste do método. As outras 34 mamas contralaterais (não submetidas a biópsias) foram classificadas através de inspeção visual do exame cintilográfico por dois especialistas em Medicina Nuclear. Destas 30 foram consideradas normais e foram utilizadas na composição da base de imagens de mama normais e as 4 restantes foram descartadas por serem mamas mastectomizadas.

III.2.2 EXAME CINTILOGRÁFICO DE MAMA

A cintilografia de mama foi realizada no Serviço de Radioisótopos do Instituto do Coração/InCor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP/Brasil), utilizando-se uma câmera de cintilação convencional (Siemens - Basicam - Maxidelta) equipada com colimador de baixa energia e média resolução. O espectrômetro foi centrado em 140 keV e foi utilizada uma matriz de 128 x 128 pixels. Para cada mama foram adquiridas 3 imagens em diferentes projeções. Primeiramente, com o paciente em decúbito dorsal e braços sob a cabeça, foi adquirida a imagem de projeção anterior visando as vias de drenagens, ou seja o mediastino e as fossas axilares e claviculares. A seguir, são adquiridas as imagens nas projeções lateral e oblíqua posterior 30°. Para a aquisição das imagens nas projeções lateral e oblíqua posterior 30° foi construída uma maca de exame especial, que permite o posicionamento pendular das mamas. O paciente é posicionado em decúbito ventral sobre a maca. Dessa forma, enquanto uma mama está em análise, a outra encontra-se sobre a maca, impedindo que haja sobreposição de informação na imagem cintilográfica.

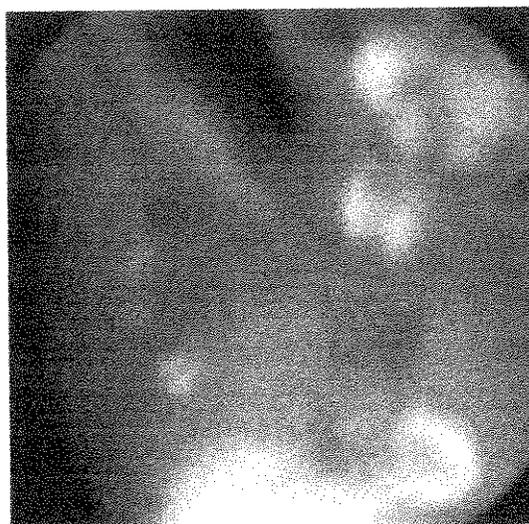
III.2.3 RADIOFÁRMACO E AQUISIÇÃO DE IMAGENS

Cada paciente recebeu 740 Mbq (20 miliCuries) de MIBI-^{99m}Tc (Dupont Pharma - Cardiolite), por via intravenosa, no braço contralateral à mama com a anormalidade. A aquisição das imagens foi iniciada 30 minutos após a administração do radiofármaco. As imagens de projeção anterior foram programadas para 10 minutos e as de projeção lateral e oblíqua posterior 30° para 8 minutos. Nas figuras 3.1 e 3.2 mostramos as imagens resultantes do exame cintilográfico de mama.

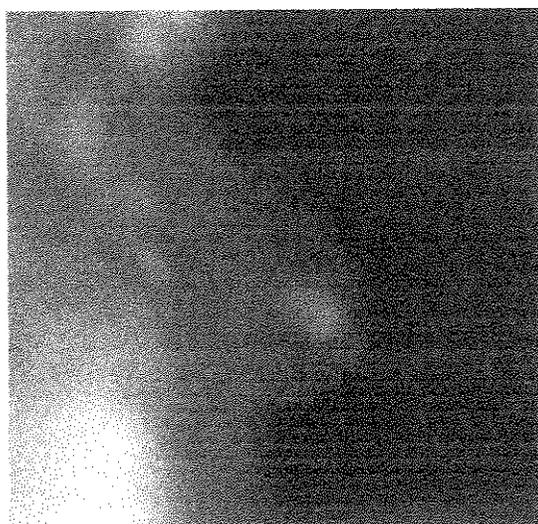
Na implementação e teste do método de detecção proposto foram utilizadas apenas as imagens de mama em projeção lateral (figura 3.1(c) e figura 3.2(a)). A escolha da imagem em projeção lateral deveu-se ao fato da mesma ser a que melhor se adequa ao método de detecção proposto, pois a área de parênquima mamário visualizada é máxima.



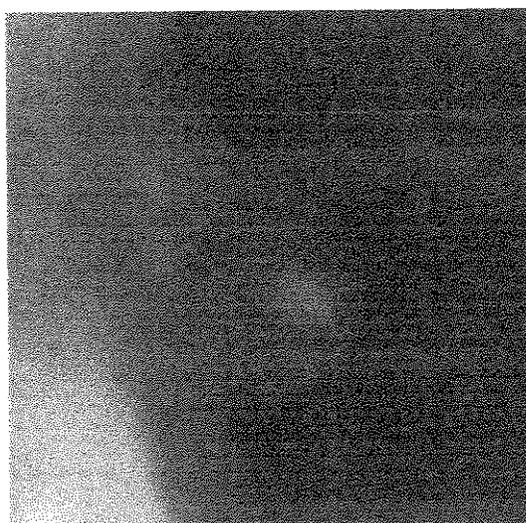
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 3.1: Imagens obtidas no exame cintilográfico de mama com MIBI-^{99m}Tc (a) imagem em projeção anterior da mama esquerda; (b) imagem em projeção anterior da mama direita; (c) imagem em projeção lateral da mama direita; (d) imagem em projeção oblíqua 30° da mama direita.

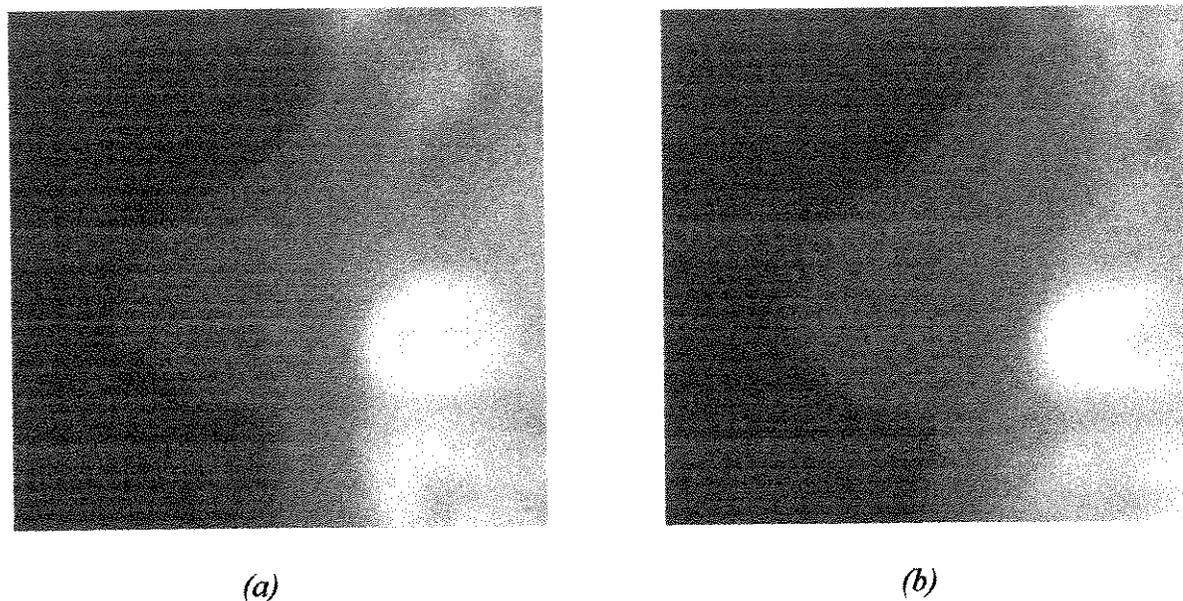


Figura 3.2: Imagens obtidas no exame cintilográfico de mama com $MIBI-^{99m}Tc$. (a) imagem em projeção lateral da mama esquerda; (b) imagem em projeção oblíqua 30° da mama esquerda.

III.3 MÉTODOS

III.3.1 PRÉ-PROCESSAMENTO

O pré-processamento efetuado nas 68 imagens de mama em projeção lateral objetivou melhorar o contraste dessas imagens. Para tal, efetuou-se um ajuste do histograma das imagens de modo a aumentar a separação entre as distribuições dos níveis de cinza presentes nas mesmas (*contrast stretching*). Esse ajuste consistiu no escalonamento linear da distribuição dos níveis de cinza da imagem, conforme é descrito a seguir:

Denominando-se os valores da escala de cinza da imagem de x e os valores da escala de cinza da imagem após o pré-processamento por y , a transformação de escalonamento é:

$$y = k \cdot x + m \quad (3.1)$$

onde k e m são valores diferentes de zero.

O contraste da imagem aumenta ou diminui em função dos valores de k e de m . Para que a faixa de nível de cinza original (0 - 255) seja mantida, a compressão (e possivelmente a remoção) de uma seção do histograma do nível de cinza da imagem é necessária para poder permitir a expansão da outra seção (Morrow et al, 1992). O escalonamento foi efetuado com a remoção de 1% da área

do histograma (0,5% em uma extremidade e 0,5% na outra extremidade do histograma) conforme sugerem Moura e Kitney (1992).

Os valores de k e m foram determinados através das relações (3.2) e (3.3) abaixo:

$$k = \frac{255}{C_2 - C_1} \quad e \quad (3.2)$$

$$m = \frac{-255C_1}{C_2 - C_1} \quad (3.3)$$

onde:

C_1 = valor de intensidade do pixel que delimita 0,5% da área do histograma na extremidade inferior.

C_2 = valor de intensidade do pixel que delimita 0,5% da área do histograma na extremidade superior.

Os valores de C_1 e C_2 são ilustrados através de um histograma genérico da figura 3.3. Nele, as áreas hachuradas em ambas as extremidades correspondem a 0,5% da área total do histograma.

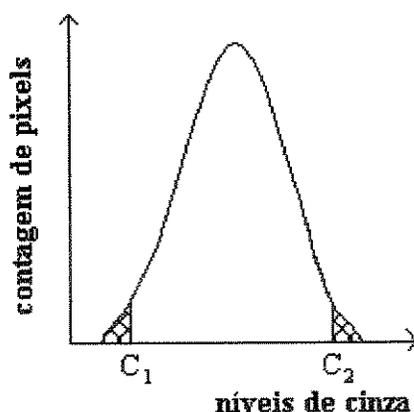
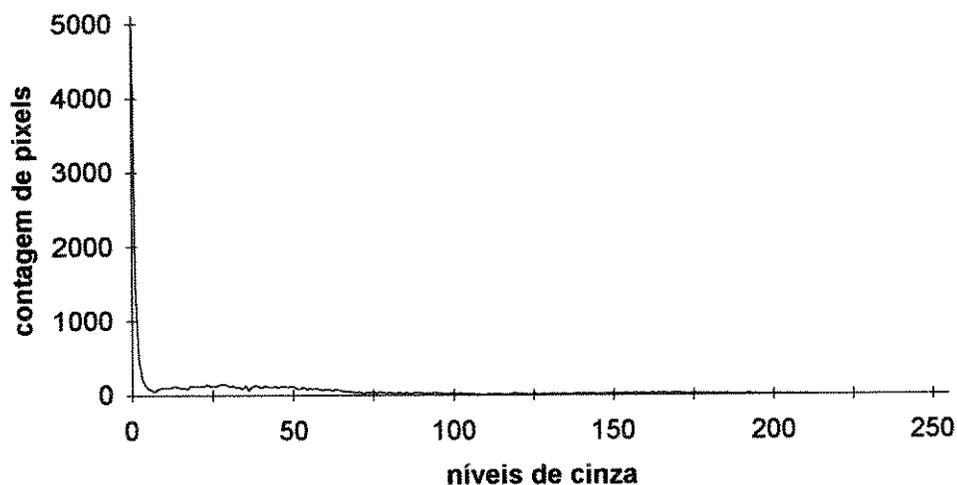


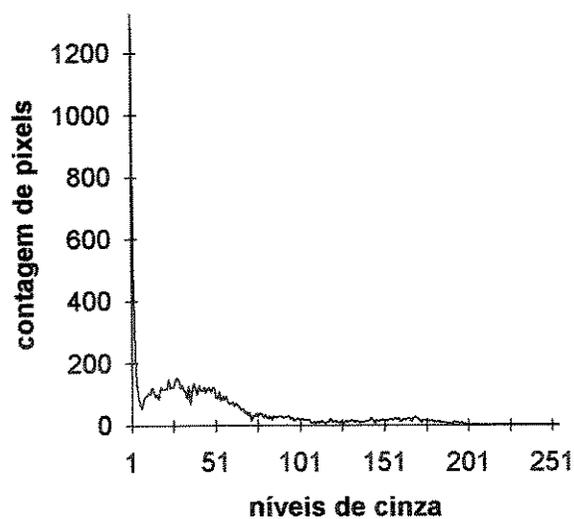
Figura 3.3: Histograma genérico que ilustra os valores de C_1 e C_2 no processo ajuste do histograma da imagem de mama em projeção lateral.

A fim de realizarmos esse ajuste, desprezamos, no histograma da imagem original, o nível de cinza de valor zero que, na maioria, corresponde a pixels do fundo da imagem (zona morta da imagem) e não carrega informação útil. Na figura 3.4(a) é apresentado o histograma de uma imagem de mama em projeção lateral sem processamento, na figura 3.4(b) é apresentado o histograma modificado pela supressão do nível de cinza zero e finalmente na figura 3.4(c) é mostrado o

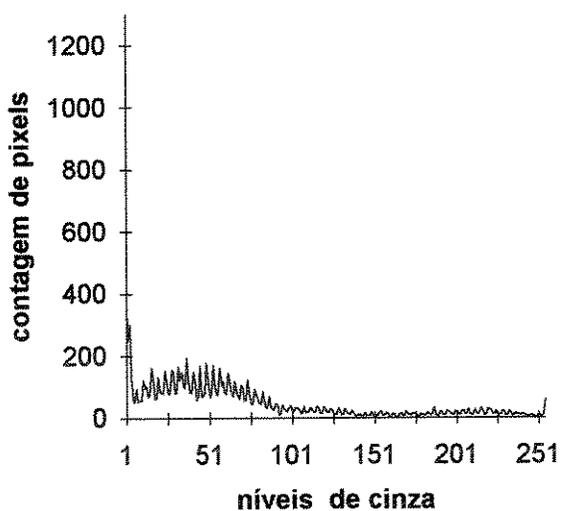
histograma ajustado pelo processo descrito anteriormente. As imagens de mama em projeção lateral, antes e após pré-processamento, são apresentadas na figura 3.5.



(a)



(b)



(c)

Figura 3.4: Histogramas referentes a uma imagem de mama em projeção lateral (a) histograma original da imagem; (b) histograma modificado pela supressão dos pixels com intensidades iguais a zero; (c) histograma ajustado.

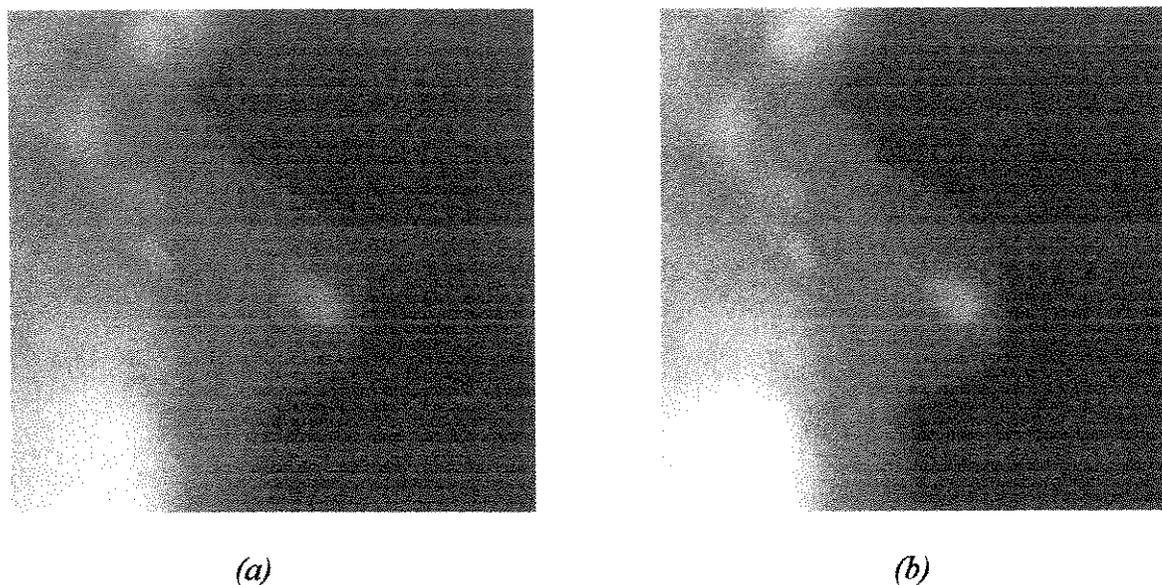


Figura 3.5: Imagem de mama em projeção lateral (a) antes do pré-processamento e (b) após o pré-processamento.

III.3.2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA SOBRE FILTRO DE NOVIDADE

Considere uma base de vetores $\{x_1, x_2, x_3, \dots, x_m\} \in R^n$ que geram um sub-espço $\mathcal{L} \subset R^n$, com $m < n$. Um vetor arbitrário $x \in R^n$ pode ser decomposto na soma de dois vetores, \hat{x} e \tilde{x} , dos quais \hat{x} é uma combinação linear dos vetores x_k , em particular, \hat{x} é a projeção ortogonal de x no sub-espço \mathcal{L} , enquanto que \tilde{x} é a projeção ortogonal de x em um sub-espço \mathcal{L}^\perp (complemento ortogonal \mathcal{L}). A figura 3.6 mostra as projeções ortogonais de um vetor x em um espaço tridimensional. No apêndice A demonstra-se que \tilde{x} é único e tem norma mínima (teorema da Projeção). Assim, \hat{x} é a melhor representação de x .

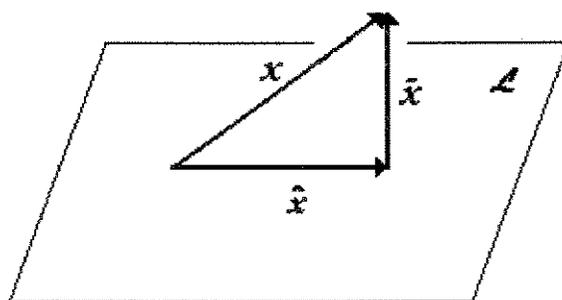


Figura 3.6: Projeções ortogonais em R^3 (um vetor arbitrário x decomposto como $x = \hat{x} + \tilde{x}$).

A componente \tilde{x} , do vetor x , pode ser entendida como o resultado de uma operação de processamento de informação particular, que resulta em propriedades muito interessantes. Se é considerado que \tilde{x} é o resíduo deixado quando a melhor combinação linear dos padrões *velhos* (os vetores x_k) é ajustada ao dado de entrada x , então é possível pensar que \tilde{x} é a parte que é *nova* em x . Essa componente é denominada de *novidade* e o sistema que extrai \tilde{x} do dado de entrada x e o apresenta na saída é denominado de *filtro de novidade*. Os vetores x_k podem ser entendidos como a *memória* desse sistema, também denominados de padrões de referências, enquanto x é o *padrão-chave* através do qual a informação é associativamente procurada na memória.

Pode-se mostrar que a decomposição de um vetor arbitrário $x \in R^n$ em suas projeções ortogonais $\hat{x} \in \mathcal{L} \subset R^n$ e $\tilde{x} \perp \mathcal{L}$ podem ser expressos, em termos de transformações lineares, onde sempre existe uma matriz simétrica P , de tal forma que $\hat{x} = P.x$ e $\tilde{x} = (I - P).x$. Então, P é denominado de operador de projeção ortogonal em \mathcal{L} (no contexto, P seria o que se chama de filtro de novidade), e $(I - P)$ o operador de projeção ortogonal no sub-espaço \mathcal{L}^\perp (Kohonen, 1989).

Considere a matriz X com x_1, x_2, \dots, x_k , com $k < n$, suas colunas. Os vetores $x_i \in R^n$, $i=1,2,\dots,k$ devem gerar o sub-espaço \mathcal{L} . Como citado anteriormente, a decomposição de $x = \hat{x} + \tilde{x}$ é única e \tilde{x} pode ser determinado pela condição que o mesmo é *ortogonal* a todas as colunas de X , ou seja:

$$\langle \tilde{x}^T, X \rangle = 0 \quad (3.4)$$

A solução de Penrose (apêndice B) para a equação 3.4 é:

$$\tilde{x}^T = y^T.(I - X.X^+) \quad (3.5)$$

onde:

y é um vetor arbitrário da mesma dimensão de \tilde{x} ;

X^+ é a matriz pseudoinversa de X .

Utilizando as propriedades de simetria e idempotência da matriz pseudoinversa, tem-se:

$$\langle x^T, \tilde{x} \rangle = x^T.(I - X.X^+).y \quad (3.6)$$

$$\langle x^T, \tilde{x} \rangle = \langle \tilde{x}^T, \tilde{x} \rangle = y^T.(I - X.X^+)^2.y \quad (3.7)$$

Comparando as equações 3.6 e 3.7, conclui-se que $y = x$. Assim, \tilde{x} é expresso por:

$$\tilde{x} = (I - X.X^+).x \quad (3.8)$$

Como \tilde{x} é único, tem-se $I - P = I - X.X^+$ e $P = X.X^+$.

Quando se trabalha com imagens, o cálculo da matriz de projeção P resulta em grande esforço computacional, face a dimensão que a mesma assume. Cada coluna da matriz X consiste de um padrão de referência ou em terminologia de redes neurais, de um vetor de treinamento. Um vetor desse tipo é construído a partir do empilhamento das colunas da imagem de treinamento correspondente. No caso das imagens cintilográficas de mama em estudo, cuja resolução espacial é de 128×128 pixels, a dimensão n do vetor coluna de treinamento é de 16.384 e a dimensão de X é $n \times N$, onde N é o número de vetores (imagens) de treinamento. Dessa forma, P resultaria em uma matriz quadrada de dimensão igual a 16.384. Em vista disso, optou-se por obter a projeção ortogonal, \tilde{x} , através de uma técnica interativa baseada no método clássico de ortogonalização de Gram-Schmidt (Landesman e Hestenes, 1992).

O processo de ortogonalização através do método de Gram-Schmidt consiste na criação de uma base de vetores mutuamente ortogonais, $\{h_1, h_2, h_3, \dots, h_m\} \in R^n$, a partir dos vetores de treinamento $\{x_1, x_2, x_3, \dots, x_m\} \in R^n$.

Para se construir uma base de vetores mutuamente ortogonais, inicialmente, escolhe-se uma direção, por exemplo, a direção de x_1 e faz-se:

$$h_1 = x_1 \quad (3.9)$$

A seguir faz-se uso da seguinte expressão recursiva:

$$h_k = x_k - \sum_{j=1}^{k-1} \frac{\langle x_k, h_j \rangle \cdot h_j}{\|h_j\|^2} \quad \text{para } k=2,3,\dots,m. \quad (3.10)$$

onde $\langle x_k, h_j \rangle$ é o produto interno entre x_k e h_j .

Da forma como os vetores h_k são construídos, tem-se que $\{h_1, h_2, h_3, \dots, h_m\}$ geram o mesmo espaço gerado por $\{x_1, x_2, x_3, \dots, x_m\}$.

Assim, para se obter a novidade, \tilde{x} , basta continuar o processo acima por mais um passo, onde $\tilde{x} = h_{m+1}$.

III.3.3 REQUISITOS DE IMPLEMENTAÇÃO DO FILTRO DE NOVIDADE

Em geral, a tarefa de detecção de lesões é normalmente dificultada pela presença de ruídos “estatísticos” na imagem, bem como pelo fato das lesões variarem em tamanho, localização, forma e contraste em relação aos tecidos vizinhos. Particularizando, uma ferramenta de detecção automática

de lesões implementada através do filtro de novidade requer a padronização das imagens de modo que as estruturas ou órgãos, nas quais as lesões são procuradas, ocupem a mesma posição dentro de uma matriz de referência e possuam mesma forma e tamanho. Do contrário, o filtro perde sensibilidade e torna-se impreciso (Raf e Newman, 1992).

A adequação das imagens aos requisitos do filtro de novidade, dá-se através do ajuste das mesmas a uma *imagem-padrão de mama*, criteriosamente escolhida. Esse processo foi implementado em duas etapas. A primeira consistiu de um processo automático de segmentação, no qual se extrai da imagem cintilográfica em projeção lateral, uma região de interesse, *a mama*. Na segunda etapa, as diferenças anatômicas entre as mamas segmentadas são eliminadas através de um processo automático de padronização.

Foram desenvolvidos dois métodos de segmentação e padronização anatômica de mama que serão descritos nos itens seguintes.

III.3.4 SEGMENTAÇÃO AUTOMÁTICA DA MAMA

No processo de segmentação todas as imagens de mama em projeção lateral são tratadas como sendo de mama direita, portanto quando a imagem a ser segmentada é de mama esquerda, efetua-se um processamento de forma que se obtenha uma imagem espelhada da mesma.

Dois processos de segmentação automática da mama foram desenvolvidos. No primeiro, o contorno da mama é modelado por segmentos de reta e a área segmentada tem a forma de um triângulo, enquanto que no outro processo, o contorno da mama segmentada é modelado por parábolas.

Em linhas gerais, a segmentação automática da mama na imagem cintilográfica de projeção lateral foi implementada segundo as etapas descritas abaixo:

PASSO 1. Determinação do contorno da mama (perfil);

PASSO 2. Determinação dos pontos do contorno que correspondem aos pixels de início e de fim da mama, bem como o pixel correspondente ao mamilo;

PASSO 3. Modelagem do contorno da mama:

- através de segmentos de retas; ou
- através de ramos de parábolas;

PASSO 4. Prolongamento da área delimitada em direção a parede do músculo peitoral;

PASSO 5. Extração da área segmentada.

A seguir procuramos detalhar cada um dos passos em que consistiram os dois métodos de segmentação. Nos pontos em que os dois métodos diferirem, os mesmos serão descritos separadamente.

PASSO 1 - A extração do contorno (perfil) da mama foi implementado através de varredura de cada linha da imagem, no sentido da direita para a esquerda. Durante a varredura, procurou-se por uma seqüência de pixels cuja intensidade fosse maior ou igual a um determinado limiar. Os valores desse limiar foram determinados em função da média das intensidades dos pixels da imagem. Esse procedimento resultou em uma imagem de borda (binária). A figura 3.7(a) mostra um contorno extraído, da forma relatada acima, superposto na imagem original correspondente. Como pode ser observado esse contorno apresenta muitas descontinuidades. Assim, no segundo processo de segmentação (por parábolas), esse contorno sofreu um pós-processamento que consistiu de um processo de suavização do mesmo, através da utilização de um filtro móvel de médias o qual é descrito a seguir.

Seja um contorno genérico descrito por um conjunto de pixels com coordenadas $(i, \text{coluna}[i])$, onde $\text{coluna}[i]$ corresponde a coluna do i -ésimo pixel de contorno, com i variando de 0 a 127. A nova $\text{coluna}'[i]$ da i -ésima linha do contorno após suavização é dada pela seguinte expressão:

$$\text{coluna}'[i] = \frac{\text{coluna}[i-2] + 2 \cdot \text{coluna}[i-1] + 4 \cdot \text{coluna}[i] + 2 \cdot \text{coluna}[i+1] + \text{coluna}[i+2]}{10} \quad (3.11)$$

Ressaltamos que para as 2 primeiras e 2 últimas linhas do contorno a expressão é ajustada, através da supressão dos termos que não existem e adequação do divisor.

Na figura 3.7(b) o contorno da figura 3.7(a) é mostrado após ter sido submetido a esse processo de suavização.

PASSO 2 - Essa etapa consiste na obtenção de três pontos do contorno que delimitam a área de mama a ser segmentada. O primeiro ponto a ser determinado é o correspondente ao *mamilo*. Os outros dois pixels são aqueles que correspondem ao *início* e ao *fim da mama*. O pixel de *mamilo* é obtido através da determinação do pixel mais externo (à direita) do contorno. Esse pixel é definido pelo par de coordenadas (x_{p_2}, y_{p_2}) . A seguir, obtém-se o pixel de contorno denominado de pixel de *fim da mama*. Para a obtenção desse pixel, varre-se, no sentido de baixo para cima, os últimos 20 pontos do contorno, a procura dos pixels que apresentem a maior e a menor coordenada x (*pos_max_1* e *pos_min*). A *pos_max_1* define uma linha de referência vertical (indicada na figura 3.8). A seguir, varre-se novamente o contorno, desta vez, no sentido de cima para baixo, a partir da coordenada y_{p_2} correspondente ao mamilo, à procura do primeiro pixel do contorno que esteja a esquerda da linha vertical definida acima. O pixel assim determinado corresponde a uma primeira estimativa do pixel de *fim da mama*. Posteriormente, esse ponto sofre um recuo em direção à parede do músculo peitoral. Esse recuo é implementado através do prolongamento da reta definida pelos pontos do *mamilo* e do *fim da mama* até a coluna correspondente a *pos_min*. O novo ponto obtido corresponde a estimativa final do ponto de *fim da mama* considerado na delimitação da área a ser segmentada e suas coordenadas são denominadas de (x_{p_3}, y_{p_3}) .

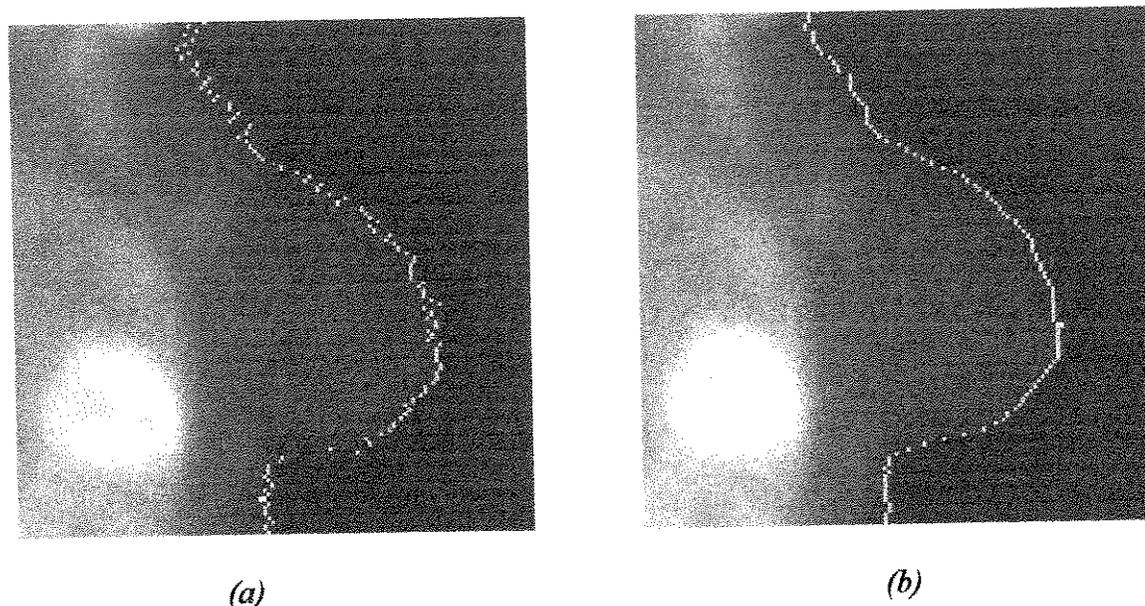


Figura 3.7: Imagem de mama em projeção lateral com contorno correspondente superposto. (a) contorno obtido através do processo de varredura da imagem com aplicação de limiar. (b) contorno após processo de suavização com filtro de média móvel.

A distância entre os pixels definidos pelos pares de coordenadas (xp_3, yp_3) e (xp_2, yp_2) é então calculada e usada para determinação do pixel de início da mama.

$$d1 = \sqrt{(xp_3 - xp_2)^2 + (yp_3 - yp_2)^2} \quad (3.12)$$

O pixel de *início* é aquele pixel de contorno cuja distância entre ele e o pixel de mamilo é igual ou maior que a distância $d1$. Esse pixel é procurado a partir do pixel de mamilo em direção as primeiras linhas do contorno. A idéia inicial era que esses três pontos delimitassem um triângulo isósceles, porém observou-se que a maioria das mamas não apresentava essa natureza simétrica. Então, novamente a imagem de contorno foi varrida no sentido de baixo para cima, a partir do pixel de *início* até encontrar-se um pixel de contorno cuja coordenada y (coluna) estivesse imediatamente a esquerda da *pos_max_2*. A *pos_max_2* corresponde a maior coordenada y encontrada ao se varrer 15 linhas consecutivas, a partir da décima linha. O motivo dessa varredura não partir do início do contorno (linha 0) está no fato dessas linhas iniciais serem muito ruidosas, conforme pode ser observado na figura 3.8. As coordenadas do pixel determinado dessa forma foram denominadas de (xp_1, yp_1) . Esse processo é ilustrado na figura 3.8.

PASSO 3 - A modelagem do contorno da mama para os dois processos de segmentação foi distinta. No primeiro, o conjunto de pontos, $\{(xp_1, yp_1), (xp_2, yp_2) \text{ e } (xp_3, yp_3)\}$, determinados no **PASSO 2** são interligados através de segmentos de retas formando um triângulo cuja área corresponde a região de mama a ser segmentada, ou seja, a região na qual ocorrerá a procura por novidades. A figura 3.9 delimita a área de mama a ser segmentada por esse processo.

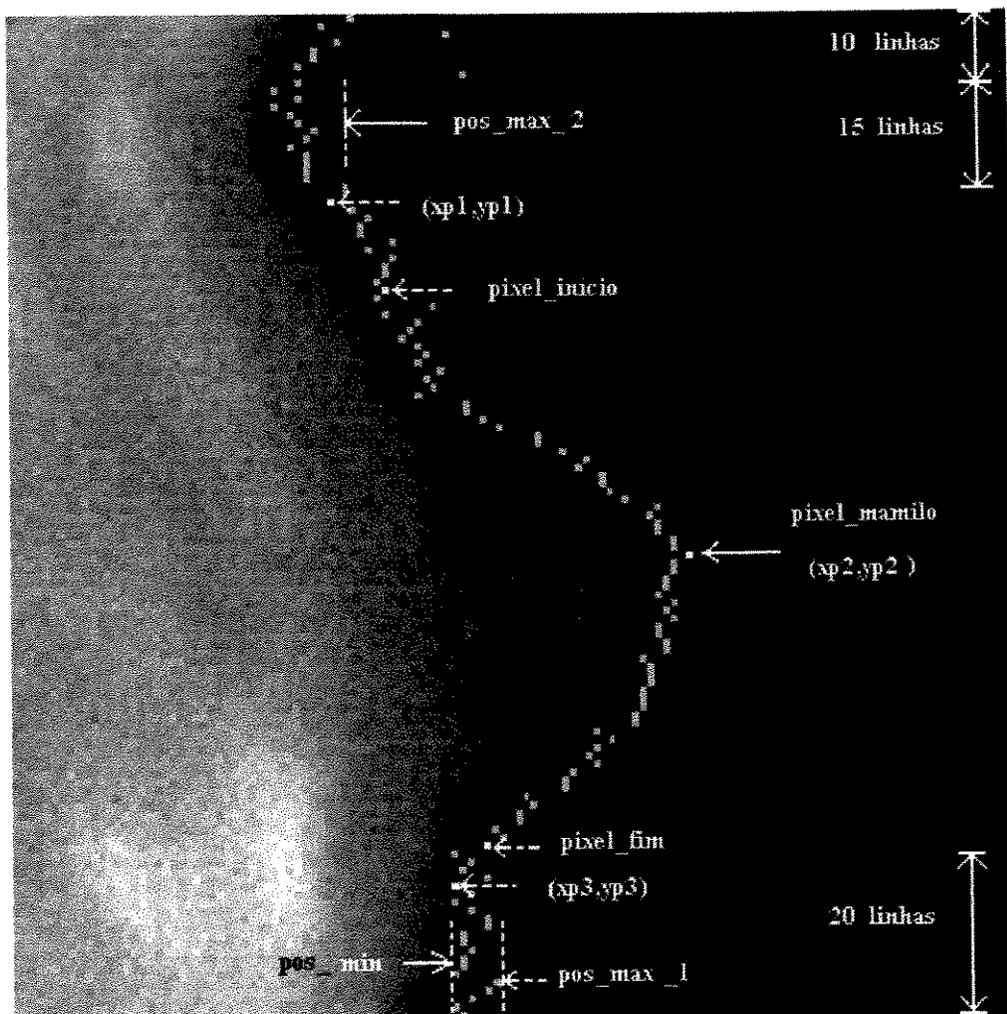


Figura 3.8: Ilustração do passo 2 (determinação dos pontos do contorno que delimitam a área de mama a ser segmentada).

Como pode ser observado, parte da região de borda da mama e da região interna próxima a parede do músculo peitoral são descartadas. Para eliminar essas limitações presentes nesse primeiro processo de segmentação, desenvolveu-se um novo método, no qual o contorno da mama é modelado por parábolas.

A parte superior do contorno da mama compreendida entre o pixel de coordenadas (x_{p1}, y_{p1}) e o pixel de mamilo (x_{p2}, y_{p2}) foi modelada por uma parábola (*parábola superior*), enquanto que a parte inferior compreendida entre o pixel de mamilo e o pixel de coordenada (x_{p3}, y_{p3}) foi modelada por outra parábola (*parábola inferior*). A parte posterior da mama continuou a ser modelada através de uma reta que une os pontos (x_{p1}, y_{p1}) e (x_{p3}, y_{p3}) .

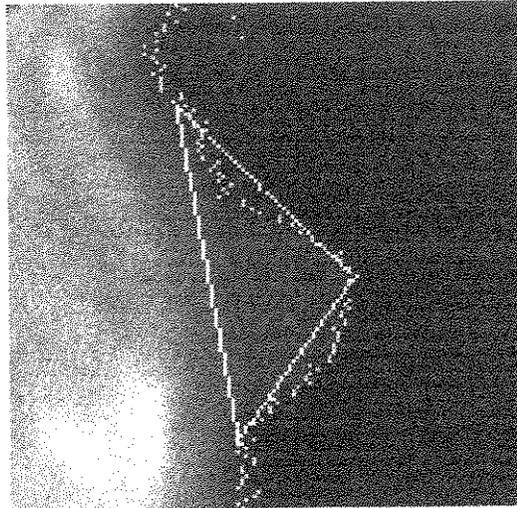


Figura 3.9: Delimitação da área de mama a ser segmentada pelo método de segmentação na forma de um triângulo.

A determinação das equações das parábolas que melhor se ajustam aos respectivos conjuntos de pontos do contorno baseou-se no critério de minimização do erro quadrático médio (Pacitti e Atkinson, 1977). A seguir descrevemos, em linhas gerais, como se obtém o ajuste dos dados do contorno através de parábolas.

Sejam as equações:

$$x(y) = k_1 + k_2 \cdot y + k_3 \cdot y^2 \quad (3.13)$$

$$H = \sum_{i=1}^n R_i^2 = \sum_{i=1}^n [x(y) - x_i]^2 = \sum_{i=1}^n [k_1 + k_2 \cdot y_i + k_3 \cdot y_i^2 - x_i]^2 \quad (3.14)$$

onde:

$x(y)$ é a expressão genérica de uma parábola;

k_1, k_2 e k_3 são os coeficientes da parábola;

(x_i, y_i) são as coordenadas de um ponto do contorno;

n é o número de pontos do contorno utilizado no ajuste;

R_i é o resíduo referente ao i -ésimo par de dados do contorno;

H é a soma dos quadrados dos resíduos.

A parábola que melhor se ajusta aos pares de dados do contorno é aquela cujos parâmetros k_j sejam escolhidos de modo a minimizar H . Da equação 3.6 vê-se que H é função dos coeficientes k_j , de modo que uma soma dos quadrados dos resíduos mínima ocorre quando as três derivadas parciais da função $H(k_1, k_2, k_3)$ sejam iguais a zero, isto é, quando:

$$\frac{\delta H}{\delta k_1}, \frac{\delta H}{\delta k_2}, \frac{\delta H}{\delta k_3} = 0 \quad (3.15)$$

Esse conjunto de três equações algébricas formam um sistema de equações que pode assumir a forma matricial mostrada a seguir:

$$\begin{bmatrix} 1 & \sum y_i & \sum y_i^2 \\ \sum y_i & \sum y_i^2 & \sum y_i^3 \\ \sum y_i^2 & \sum y_i^3 & \sum y_i^4 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} k_1 \\ k_2 \\ k_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum x_i \\ \sum x_i \cdot y_i \\ \sum x_i \cdot y_i^2 \end{bmatrix} \quad (3.16)$$

onde, os somatórios indicados se efetuam sobre i , com $i = 1, 2, 3, \dots, n$ (pares de dados do contorno).

As parábolas superior e inferior, determinadas segundo o método descrito acima, foram referenciadas a um novo eixo de coordenadas cuja origem encontra-se no ponto de contorno correspondente ao mamilo (x_{p_2}, y_{p_2}). Para tal, cada ponto do contorno utilizado, foi transladado para o novo eixo, segundo as equações (3.17) e (3.18).

$$x'_i = x_i - x_{p_2} \quad (3.17)$$

$$y'_i = y_i - y_{p_2} \quad (3.18)$$

onde:

(x_i, y_i) são as coordenadas de um ponto do contorno antes da translação;

(x'_i, y'_i) são as coordenadas de um ponto do contorno após a translação;

(x_{p_2}, y_{p_2}) ponto do contorno correspondente ao mamilo (origem do novo eixo de coordenadas).

A figura 3.10 mostra o posicionamento do novo eixo de coordenadas.

O pixel de mamilo foi forçado ser um ponto de ambas as parábolas, dessa forma, as equações das mesmas, bem como o sistema de equações foram simplificados, pois tal fato redundava em $k_1 = 0$. A figura 3.11 mostra a imagem de uma mama, ilustrando o processo de ajuste do contorno através de parábolas. Observa-se nesta figura que apenas um dos ramos das parábolas é utilizado, aquele que passa pelos respectivos conjuntos de pontos do contorno.

O motivo pelo qual o mamilo foi forçado a ser um ponto de ambas as parábolas, foi a eliminação da descontinuidade apresentada no contorno traçado, a partir das parábolas, quando tal medida não era adotada. Este fato pode ser visualizado na figura 3.12.

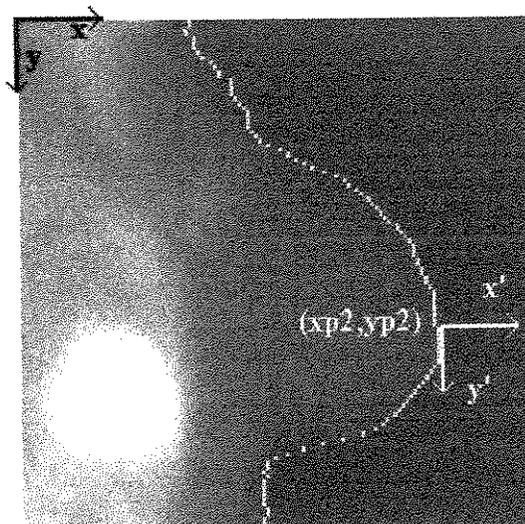


Figura 3.10: Indicação do novo eixo de coordenadas com origem no mamilo (x_{p_2}, y_{p_2}) .

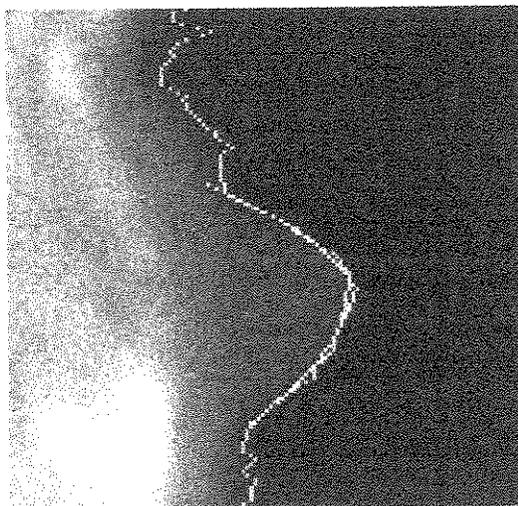


Figura 3.11: Imagem de mama ilustrando o processo de ajuste dos pontos do contorno através de parábolas.

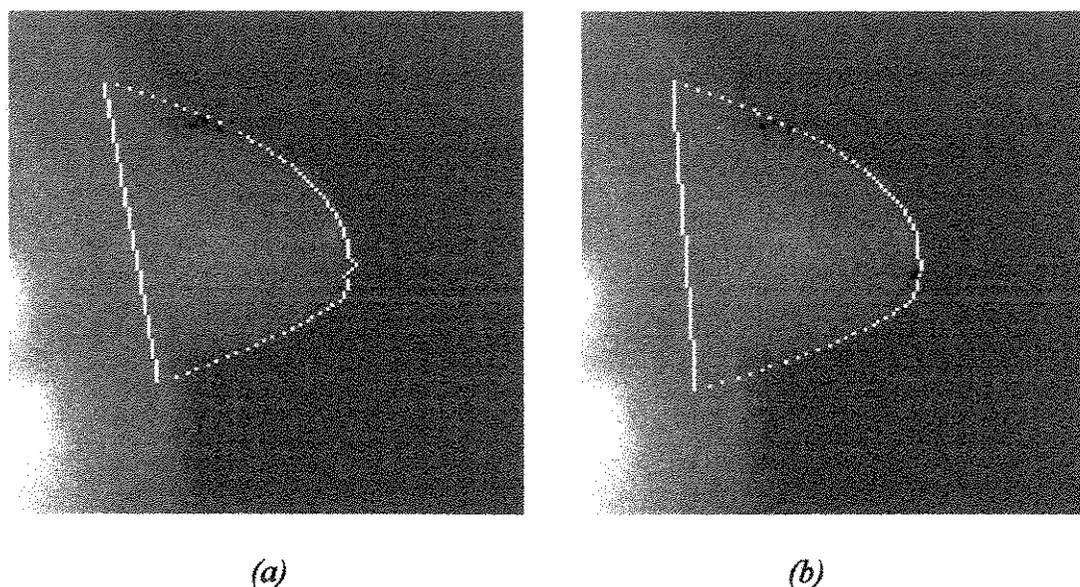


Figura 3.12: Traçado de um contorno a partir de parábolas. (a) com (x_{p_2}, y_{p_2}) não sendo um ponto das parábolas superior e inferior e (b) com (x_{p_2}, y_{p_2}) sendo um ponto das parábolas superior e inferior.

PASSO 4 - Essa etapa foi desenvolvida apenas para o segundo método de segmentação automática. Consistiu no prolongamento do traçado das parábolas, segundo suas equações, em direção à parede do músculo peitoral, de modo que mais área da mama fosse englobada pela segmentação.

Essa alteração foi implementada através de um processo de limiar cujo valor corresponde ao valor médio das intensidades dos pixels da região próxima ao músculo peitoral. Os novos pontos (x_{p_1}, y_{p_1}) e (x_{p_3}, y_{p_3}) são mostrados na figura 3.13 e podem ser comparados com aqueles mostrados na figura 3.11 (as mamas são as mesmas).

Alguns problemas tiveram que ser contornados nessa etapa. O mais relevante é descrito a seguir. Na maioria dos casos, as parábolas obtidas através do ajuste dos pontos do contorno, tinham a concavidade voltada para a esquerda (com pode ser observado na figura 3.11), porém em alguns casos, principalmente quando se tratava de mamas pequenas, as parábolas apresentavam a concavidade voltada para cima (no caso da borda superior) ou para baixo (no caso da borda inferior). Na figura 3.14(a) é mostrado um caso deste tipo.

Na figura 3.14(a) observa-se que o contorno prolongado, em vez de se aproximar da parede do músculo peitoral, se distancia da mesma. Em casos dessa natureza, o prolongamento da borda a partir de (x_{p_1}, y_{p_1}) foi feito segundo a equação de uma reta cuja inclinação é de 135° ou 225° , dependendo se o prolongamento é da parábola superior ou da inferior (ver figura 3.14(b)).

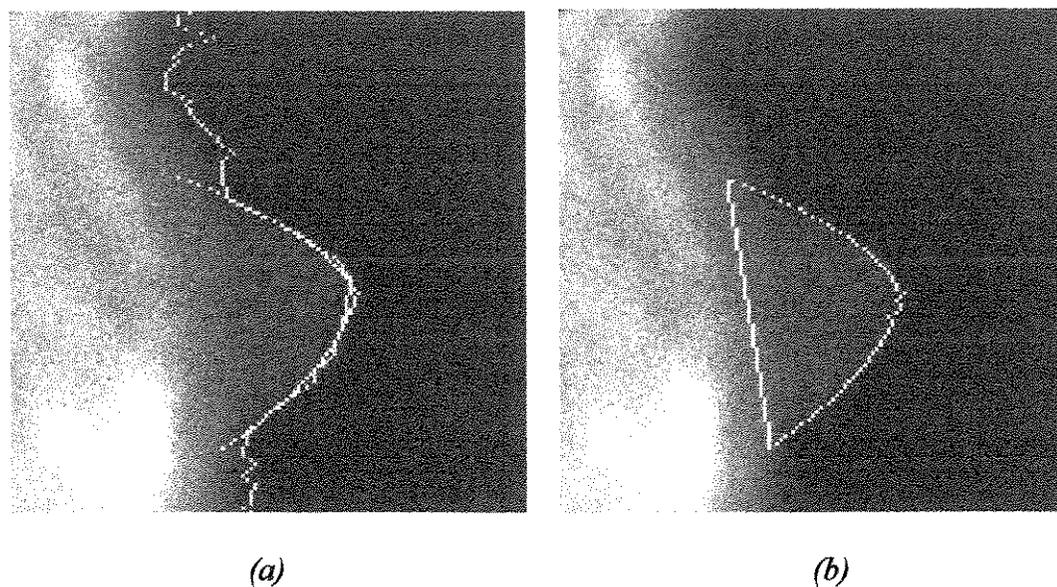


Figura 3.13: Ilustração do processo de prolongamento do traçado das parábolas. (a) mostra o prolongamento das parábolas para a mama apresentada na figura 3.11 e (b) área delimitada pelo processo de segmentação por parábolas.

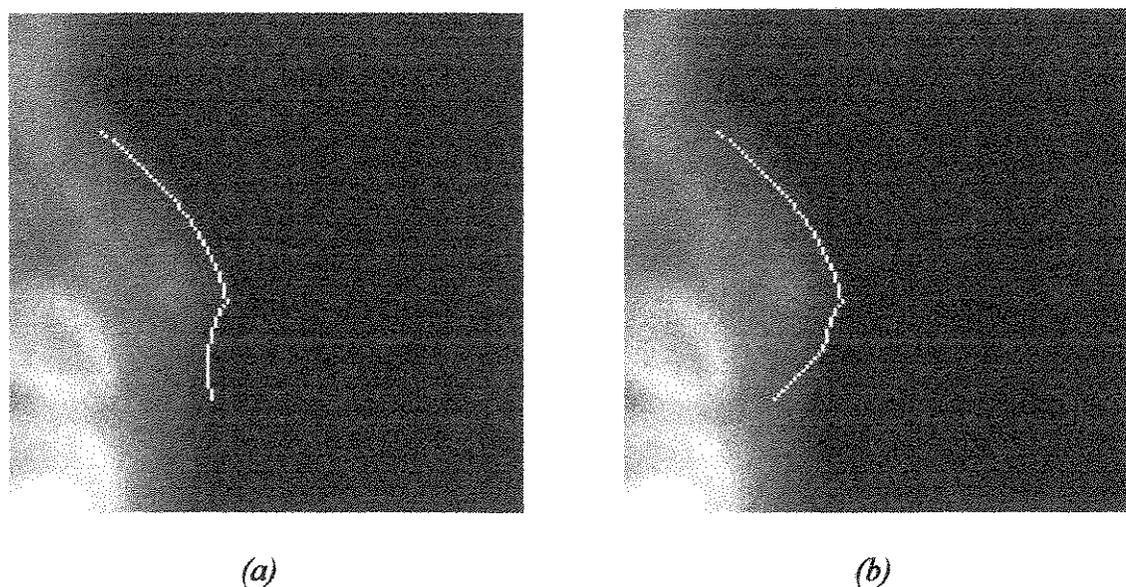


Figura 3.14: Imagem de uma mama em projeção lateral que apresentou problema no prolongamento da parábola (a) mostra a concavidade da parábola inferior voltada para baixo e não para a esquerda; (b) mostra o prolongamento segundo uma reta com inclinação de 225° .

PASSO 5 - A extração da área de mama, no primeiro processo de segmentação (área mostrada na figura 3.9), foi implementada da seguinte forma.

Uma nova imagem, da mama segmentada é gerada, a partir da imagem de projeção lateral, através da designação do valor zero às intensidades dos pixels que se encontrem fora da área delimitada na figura 3.9.

Considere a figura ilustrativa abaixo, na qual designamos as retas definidas pelos vértices do triângulo como r_1 , r_2 e r_3 . As equações dessas retas são dadas pelas expressões 3.12, 3.13 e 3.14, respectivamente.

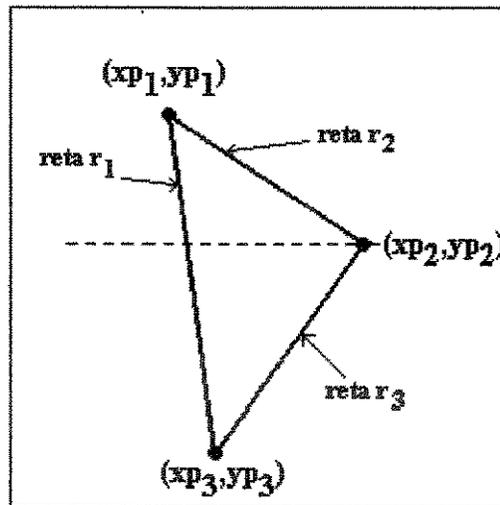


Figura 3.15: Ilustração de uma área de mama segmentada através de triângulo.

$$\text{Equação de } r_1: x = \frac{(xp_1 - xp_3)}{(yp_1 - yp_3)} \cdot y + \frac{(xp_3 \cdot yp_1 - yp_3 \cdot xp_1)}{(yp_1 - yp_3)} \quad (3.19)$$

$$\text{Equação de } r_2: x = \frac{(xp_2 - xp_1)}{(yp_2 - yp_1)} \cdot y + \frac{(xp_1 \cdot yp_2 - yp_1 \cdot xp_2)}{(yp_2 - yp_1)} \quad (3.20)$$

$$\text{Equação de } r_3: x = \frac{(xp_2 - xp_3)}{(yp_2 - yp_3)} \cdot y + \frac{(xp_3 \cdot yp_2 - yp_3 \cdot xp_2)}{(yp_2 - yp_3)} \quad (3.21)$$

A decisão se um pixel de coordenadas (x_p, y_p) pertence a área delimitada foi implementada segundo o fluxograma mostrado na figura 3.16.

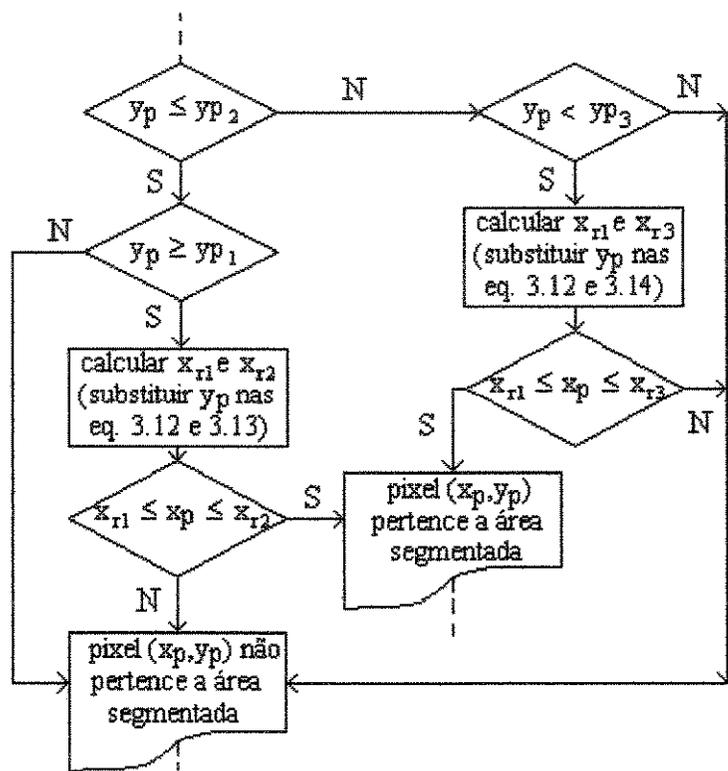


Figura 3.16: Fluxograma de decisão se um pixel da imagem pertence a área a ser segmentada, para o processo de segmentação por triângulo.

A imagem final do processo de segmentação por triângulo, correspondente a imagem cintilográfica de mama da figura 3.9, é mostrada na figura 3.17.

No segundo método de segmentação, a extração da área de mama (área delimitada na figura 3.13(b)) foi implementada de forma similar. A figura 3.18 é usada para auxiliar o entendimento desse processo. Pode-se observar que as equações das retas r_2 e r_3 foram substituídas pelas correspondentes equações das parábolas, enquanto que a equação da reta r_1 permaneceu inalterada (equação 3.12).

$$\text{Equação da parábola superior: } x = k_1 + k_2 \cdot y + k_3 \cdot y^2 \quad (3.22)$$

$$\text{Equação da parábola inferior: } x = k_4 + k_5 \cdot y + k_6 \cdot y^2 \quad (3.23)$$

onde:

k_1, k_2 e k_3 são os coeficientes da parábola superior;

k_4, k_5 e k_6 são os coeficientes da parábola inferior.

com k_1 e $k_4 = 0$.

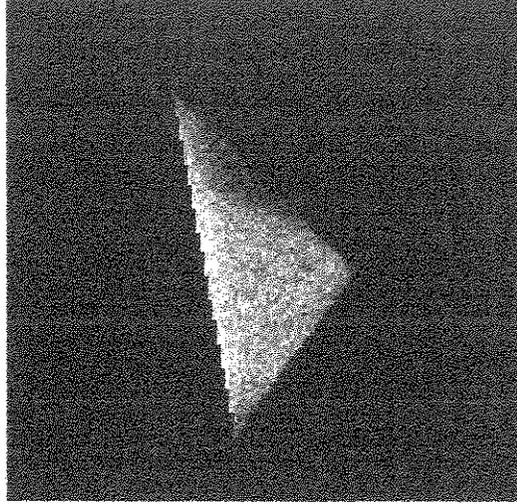


Figura 3.17: Imagem de mama segmentada obtida através da segmentação por triângulo, correspondente a mama mostrada na figura 3.9.

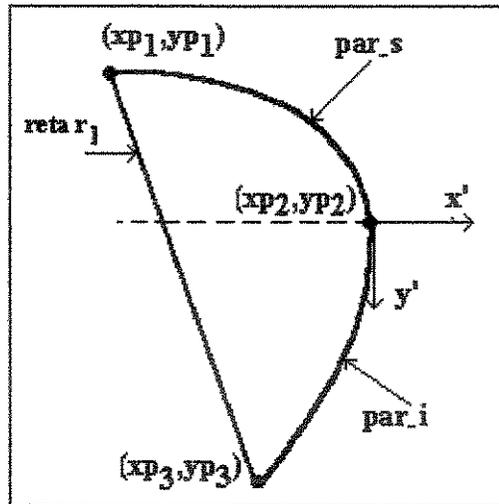


Figura 3.18: Ilustração de uma área de mama segmentada por parábolas.

A decisão se um pixel (x_p, y_p) pertence a área delimitada foi implementada de forma similar ao da segmentação do triângulo. O fluxograma é mostrado na figura 3.19.

A imagem final do processo de segmentação por parábolas, correspondente a imagem cintilográfica de mama da figura 3.13(b), é mostrada na figura 3.20.

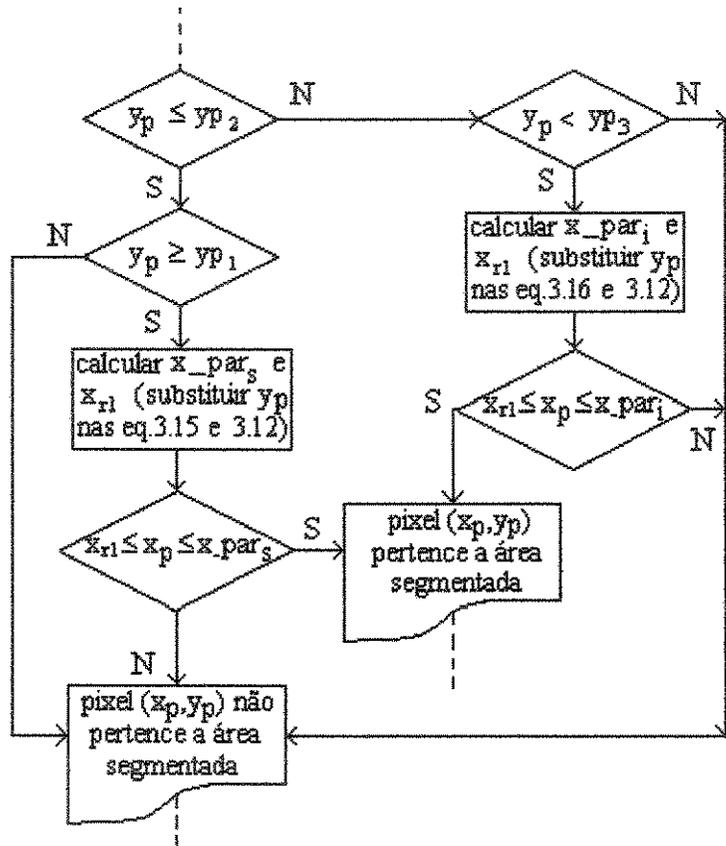


Figura 3.19: Fluxograma de decisão se um pixel da imagem pertence a área a ser segmentada, para o processo de segmentação por parábolas.

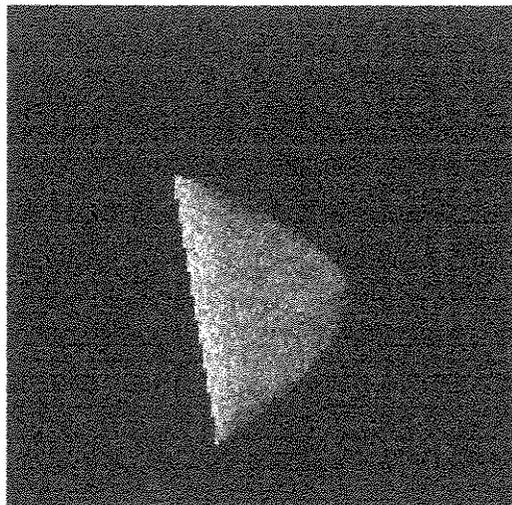


Figura 3.20: Imagem de mama segmentada obtida através da segmentação por parábolas, correspondente a mama mostrada na figura 3.13(b).

III.3.5 PADRONIZAÇÃO ANATÔMICA DA MAMA

Neste item, descrevemos a padronização anatômica das imagens de mama segmentadas. Uma imagem de mama segmentada pode ser padronizada para fins de constituição de uma base de imagens normais, a memória do filtro de novidade, ou para fins de avaliação dessa imagem pelo filtro.

É na padronização de imagens de mama para a base de imagens normais que se efetua a escolha da *mama padrão*. As áreas das mamas segmentadas que farão parte da base e a área média dessas mamas são calculadas. A mama cuja área mais se aproxima da área média é escolhida como *mama-padrão*. A seleção da *mama-padrão*, da forma descrita acima, visa minimizar o efeito de distorção anatômica presente no processo de padronização, pois toda mama segmentada que é submetida a esse processo, passa a ter as mesmas dimensões da *mama-padrão*, bem como passa a ocupar uma mesma posição dentro da matriz de 128 x 128 pixels.

A etapa mais importante dentro da padronização é justamente a correção linear (escalonamento) do tamanho de cada mama para às dimensões da *mama-padrão*.

Primeiramente, será descrita a padronização das mamas segmentadas na forma de triângulo.

Para facilitar o processo de escalonamento linear dessas mamas, são efetuados os seguintes cálculos iniciais:

- Cálculo do ângulo de rotação da mama segmentada (φ) que torne vertical a parte posterior da mesma (parede do músculo peitoral);
- Cálculo das novas coordenadas dos vértices do triângulo rotacionado, a partir de então denominados de $\{(x_{p_{1r}}, y_{p_{1r}}), (x_{p_{2r}}, y_{p_{2r}}), (x_{p_{3r}}, y_{p_{3r}})\}$ para uma mama genérica e $\{(x_{p_{1p}}, y_{p_{1p}}), (x_{p_{2p}}, y_{p_{2p}}), (x_{p_{3p}}, y_{p_{3p}})\}$ para a *mama-padrão*.

A figura 3.21 ilustra como o processo de escalonamento foi implementado e indica as variáveis envolvidas no processo. Pode-se observar que a imagem de mama padronizada não é obtida diretamente da imagem de mama segmentada. Foi criada uma imagem intermediária “virtual” para auxiliar esse processo. O adjetivo “virtual” deve-se ao fato de que, na realidade, essa imagem consiste apenas numa matriz de 128 x 128, na qual estão demarcados os limites da área da mama segmentada caso ela fosse rotacionada (não há designação alguma de intensidade de nível de cinza aos pontos dessa matriz).

Ressalte-se ainda que ambos os processos de correção linear tratam a área de mama segmentada, após ter sido rotacionada, como sendo duas sub-áreas, que correspondem a:

- área superior: compreende a área de mama situada acima de uma linha de referência horizontal que passa pelo ponto $(x_{p_{2r}}, y_{p_{2r}})$, o mamilo;
- área inferior: compreende a área de mama situada abaixo da linha de referência horizontal que passa pelo ponto $(x_{p_{2r}}, y_{p_{2r}})$, o mamilo;

No caso da imagem segmentada na forma de triângulo as duas sub-áreas formam dois triângulos retângulos (o superior e o inferior).

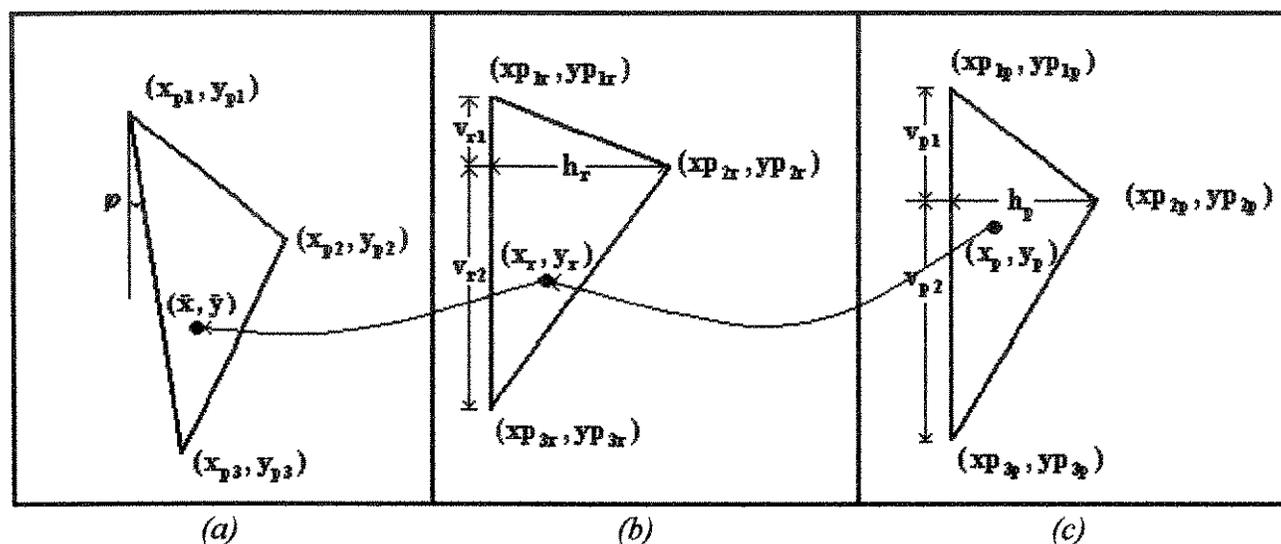


Figura 3.21: Ilustração do processo de padronização anatômica da mama segmentada na forma de um triângulo: (a) mama segmentada; (b) mama segmentada rotacionada; (c) mama padronizada.

A obtenção da imagem de mama padronizada é efetuada de uma forma inversa, ou seja parte-se de uma matriz de 128×128 , na qual, se delimita a área padrão. Os pixels fora desta área assumem o valor zero e os que estão contidos assumem o valor da intensidade do pixel correspondente na imagem original.

O algoritmo abaixo detalha essa implementação:

- PASSO 1.** Inicialize uma imagem final do processo (128×128) com o valor de nível de cinza 0 (preto);
- PASSO 2.** Leia as coordenadas dos pontos $\{(xp_{1p}, yp_{1p}), (xp_{2p}, yp_{2p}), (xp_{3p}, yp_{3p})\}$ e delimite a área de *mama-padrão*;
- PASSO 3.** Subdivida essa área em área superior e inferior;
- PASSO 4.** Inicie a varredura dessa imagem (um pixel dessa imagem é genericamente designado pelo par de coordenadas (x_p, y_p));
- PASSO 5.** Verifique se o pixel (x_p, y_p) está contido na área superior;
- PASSO 6.** Se sim, vá para o PASSO 10;

PASSO 7. Se não, verifique se o pixel (x_p, y_p) está contido na área inferior;

PASSO 8. Se sim, escalone o pixel (x_p, y_p) para a imagem intermediária através dos fatores f_h e f_{v2} , definidos nas equações 3.24 e 3.26 (o pixel escalonado é genericamente designado pelo par de coordenadas (x_r, y_r)) e vá para o **PASSO 11**;

PASSO 9. Se não, vá para o **PASSO 14**;

PASSO 10. Escalone o pixel (x_p, y_p) para a imagem intermediária através dos fatores f_h e f_{v1} , definidos nas equações 3.24 e 3.25 (o pixel escalonado é genericamente designado pelo par de coordenadas (x_r, y_r));

PASSO 11. Rotacione o ponto (x_r, y_r) para obtê-lo na posição original. O pixel assim obtido, possui um par de coordenadas não inteiras (\bar{x}, \bar{y}) ;

PASSO 12. Obtenha o nível de cinza a ser atribuído ao pixel (x_p, y_p) na imagem padrão através de interpolação bilinear do pixel O;

PASSO 13. Verifique se (x_p, y_p) é o último pixel da imagem;

PASSO 14. Se não, passe para o pixel seguinte e vá para o **PASSO 5**;

PASSO 15. Se sim, o processo de padronização foi concluído.

Os passos 8 e 10 referem-se ao escalonamento de pixels da imagem padrão para a imagem intermediária. Os fatores de escalonamento usados são definidos a seguir:

- para as coordenadas x , o escalonamento é efetuado segundo o fator horizontal, f_h :

$$f_h = \frac{xp_{2r} - xp_{1r}}{xp_{2p} - xp_{1p}} = \frac{h_r}{h_p} \quad (3.24)$$

onde, as dimensões h_p e h_r são indicadas na figura 3.21(c) e 3.20(b) respectivamente.

- para as coordenadas y , o escalonamento é efetuado segundo um dos seguintes fatores verticais:

$$f_{v1} = \frac{yp_{2r} - yp_{1r}}{yp_{2p} - yp_{1p}} = \frac{v_{r1}}{v_{p1}} \quad (3.25)$$

$$f_{v2} = \frac{yp_{3r} - yp_{2r}}{yp_{3p} - yp_{2p}} = \frac{v_{r2}}{v_{p2}} \quad (3.26)$$

onde, as dimensões v_{p1}, v_{p2} são indicadas na figura 3.21(c) e v_{r1}, v_{r2} são indicadas na figura 3.21(b).

As coordenadas do pixel (x_r, y_r) são então obtidas a partir das expressões 3.27 e 3.28 apresentadas a seguir:

$$x_r = xp_{2r} - f_h \cdot (xp_{2p} - x_p) \quad (3.27)$$

$$y_r = yp_{2r} - f_{v1} \cdot (yp_{2p} - y_p) \text{ ou} \quad (3.28)$$

$$y_r = yp_{2r} + f_{v2} \cdot (y_p - yp_{2p})$$

onde (x_p, y_p) são as coordenadas do pixel correspondente, na imagem padrão;

No passo 11, obtém-se um par de coordenadas não inteiras, (\hat{x}, \hat{y}) , para o pixel escalonado para a imagem original. A determinação do nível de cinza correspondente ao par (\hat{x}, \hat{y}) é efetuada através de interpolação bilinear (Wolberg, 1994). Dessa forma, o nível de cinza de (\hat{x}, \hat{y}) , denominado de I , é obtido a partir dos valores das intensidades de seus pixels vizinhos, pelo uso da seguinte expressão:

$$I(\hat{x}, \hat{y}) = a_0 + a_1 \cdot \hat{x} + a_2 \cdot \hat{y} + a_3 \cdot \hat{x} \cdot \hat{y} \quad (3.29)$$

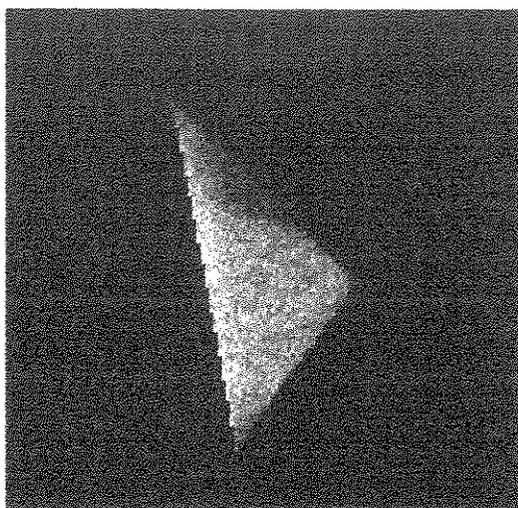
Os coeficientes a_0, a_1, a_2 e a_3 da expressão (3.29) são obtidos resolvendo-se o sistema de equações, escrito a partir das coordenadas de 4 pixels vizinhos conhecidos $(x_1, y_1), (x_2, y_2), (x_3, y_3)$ e (x_4, y_4) e seus respectivos níveis de cinza I_0, I_1, I_2 e I_3 .

$$\begin{bmatrix} I_0 \\ I_1 \\ I_2 \\ I_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & x_0 & y_0 & x_0 y_0 \\ 1 & x_1 & y_1 & x_1 y_1 \\ 1 & x_2 & y_2 & x_2 y_2 \\ 1 & x_3 & y_3 & x_3 y_3 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} a_0 \\ a_1 \\ a_2 \\ a_3 \end{bmatrix} \quad (3.30)$$

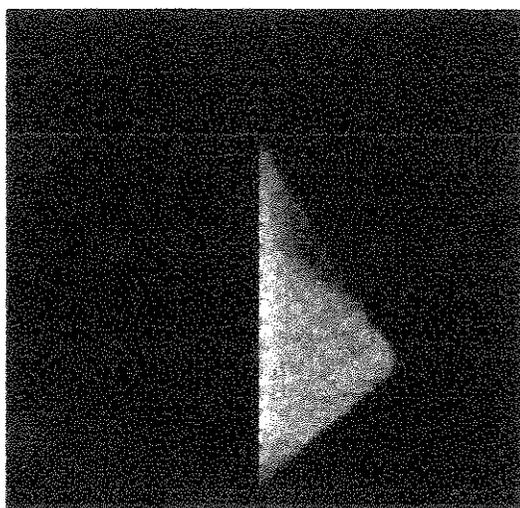
A figura 3.22(a) mostra uma imagem de mama segmentada em forma de triângulo. A figura 3.22(b) mostra a imagem padronizada e, para efeito de comparação, apresenta-se na figura 3.22(c) a mama considerada padrão nesse processo.

Descreveremos a seguir o processo de padronização anatômica da mama segmentada por parábolas. O processo é bastante similar ao descrito anteriormente para mamas segmentadas na forma de triângulos.

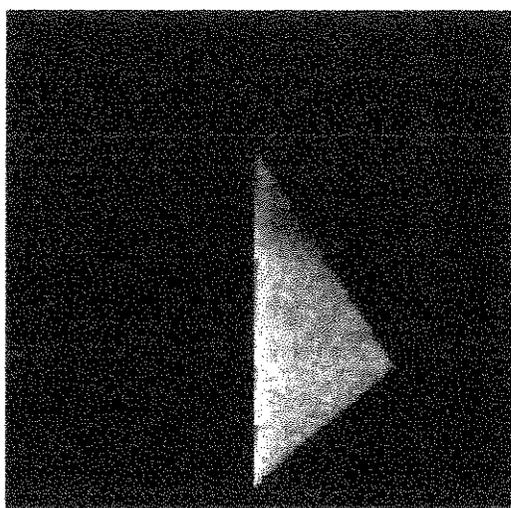
Também nesse processo, foram efetuados cálculos preliminares, os quais são listados a seguir:



(a)



(b)



(c)

Figura 3.22: Imagem de mama antes e após padronização anatômica. (a) mama segmentada (b) mama padronizada (c) mama padrão.

- Cálculo do ângulo de rotação da mama segmentada (φ) que torne vertical a parte posterior da mesma (parede do músculo peitoral);
- Cálculo das novas coordenadas dos três pontos que delimitam a mama, após a mesma ter sido rotacionada de um ângulo φ . Esses pares de coordenadas foram denominados de $\{(x_{pr}, y_{pr})\}$,

$(xp_{2r}, yp_{2r}), (xp_{3r}, yp_{3r})$ }, para uma mama genérica e $\{(xp_{1p}, yp_{1p}), (xp_{2p}, yp_{2p}), (xp_{3p}, yp_{3p})\}$ para a *mama-padrão*;

- Cálculo de dois novos conjuntos de pontos do contorno (parte superior e parte inferior) através da rotação de cada ponto dos respectivos conjuntos originais, segundo as expressões a seguir:

$$x_r = x \cdot \cos\phi + y \cdot \sin\phi \quad (3.31)$$

$$y_r = y \cdot \cos\phi - x \cdot \sin\phi \quad (3.32)$$

onde:

(x, y) é um ponto do contorno original;

(x_r, y_r) é um ponto do contorno rotacionado;

ϕ é o ângulo de rotação.

- Cálculo dos coeficientes das duas parábolas que melhor se ajustam aos dois novos conjuntos de pontos rotacionados do contorno, através do método dos mínimos quadrados, de modo similar ao descrito no item III.2.4 (passo 3).

Em vez de se rotacionar as parábolas superior e inferior, determinadas no processo de segmentação, foram determinados novas parábolas a partir dos conjuntos de pontos rotacionados do contorno, denominadas de parábola rotacionada superior ou inferior, dependendo de que conjunto de pontos que ela corresponde, se superior ou inferior.

$$\text{Equação da parábola rotacionada superior: } x_{\text{par}_r} = k_{r1} + k_{r2} \cdot y_{\text{par}_r} + k_{r3} \cdot y_{\text{par}_r}^2 \quad (3.33)$$

$$\text{Equação da parábola rotacionada inferior: } x_{\text{par}_r} = k_{r4} + k_{r5} \cdot y_{\text{par}_r} + k_{r6} \cdot y_{\text{par}_r}^2 \quad (3.34)$$

onde:

k_{r1}, k_{r2} e k_{r3} são os coeficientes da parábola rotacionada superior;

k_{r4}, k_{r5} e k_{r6} são os coeficientes da parábola rotacionada inferior.

com k_{r1} e $k_{r4} = 0$.

Para a mama-padrão as equações das novas parábolas são:

$$\text{Equação da parábola padrão superior: } x_{\text{par}_p} = k_{p1} + k_{p2} \cdot y_{\text{par}_p} + k_{p3} \cdot y_{\text{par}_p}^2 \quad (3.35)$$

$$\text{Equação da parábola padrão inferior: } x_{\text{par}_p} = k_{p4} + k_{p5} \cdot y_{\text{par}_p} + k_{p6} \cdot y_{\text{par}_p}^2 \quad (3.36)$$

onde:

k_{p1}, k_{p2} e k_{p3} são os coeficientes da parábola rotacionada superior;

k_{p4} , k_{p5} e k_{p6} são os coeficientes da parábola rotacionada inferior.
com k_{p1} e $k_{p4} = 0$.

A figura 3.23 ilustra como o segundo processo de escalonamento foi implementado e indica as variáveis envolvidas no processo. Aqui também, a imagem de mama padronizada não é obtida diretamente da imagem de mama segmentada e, para tal, foi criada uma imagem intermediária “virtual” para auxiliar esse processo.

O algoritmo abaixo detalha essa implementação:

- PASSO 1.** Inicialize uma imagem final do processo (128x128) com o valor de nível de cinza 0 (preto);
- PASSO 2.** Leia as coordenadas dos pontos $\{(x_{p1p}, y_{p1p}), (x_{p2p}, y_{p2p}), (x_{p3p}, y_{p3p})\}$ e delimite a área de *mama-padrão*;
- PASSO 3.** Subdivida essa área de *mama-padrão* em área superior e inferior;
- PASSO 4.** Inicie a varredura da imagem de *mama-padrão* (um pixel dessa imagem é genericamente designado pelo par de coordenadas (x_p, y_p));
- PASSO 5.** Escalone a abscissa do pixel (x_p, y_p) para a imagem intermediária através do fator de escalonamento f_h definido na equação 3.31 e obtenha a abscissa x_r (o pixel escalonado é genericamente designado pelo par de coordenadas (x_r, y_r));
- PASSO 6.** Verifique se o pixel (x_p, y_p) está contido na área superior;
- PASSO 7.** Se sim, vá para o **PASSO 13**;
- PASSO 8.** Se não, verifique se o pixel (x_p, y_p) está contido na área inferior;
- PASSO 9.** Se sim, obtenha o valor de y_{par_p} , substituindo a abscissa x_p na equação da parábola padrão inferior (3.36);
- PASSO 10.** Obtenha o valor de y_{par_r} , substituindo a abscissa x_r , na equação da parábola rotacionada inferior (3.34);
- PASSO 11.** Obtenha o valor da ordenada y_r através da relação (3.40) e vá para o **PASSO 16**;
- PASSO 12.** Se não, vá para o **PASSO 18**;
- PASSO 13.** Obtenha o valor de y_{par_p} , substituindo a abscissa x_p na equação da parábola padrão superior (3.35);

PASSO 14. Obtenha o valor de y_{par_r} , substituindo a abscissa x_r , na equação da parábola rotacionada superior (3.33);

PASSO 15. Obtenha o valor da ordenada y_r através da relação (3.39);

PASSO 16. Rotacione o ponto (x_r, y_r) para obtê-lo na posição original. O pixel assim obtido, possui um par de coordenadas não inteiras (\bar{x}, \bar{y}) ;

PASSO 17. Obtenha o nível de cinza a ser atribuído ao pixel (x_p, y_p) na imagem padrão através de interpolação bilinear do pixel O;

PASSO 18. Verifique se (x_p, y_p) é o último pixel da imagem;

PASSO 19. Se não, passe para o pixel seguinte e vá para o **PASSO 5**;

PASSO 20. Se sim, o processo de padronização foi concluído.

A diferença básica no algoritmo de implementação da padronização anatômica de mamas segmentadas por parábolas daquele que padroniza mamas segmentadas na forma de triângulo está justamente nos passos que se referem ao escalonamento propriamente dito.

O escalonamento de pixels da imagem padrão para a imagem intermediária faz uso dos seguintes expressões:

- A obtenção da abscissa x_r é feita através da seguinte expressão:

$$x_r = xp_{2r} - f_h \cdot (xp_{2p} - x_p) \quad (3.37)$$

com

$$f_h = \frac{xp_{2r} - xp_{1r}}{xp_{2p} - xp_{1p}} = \frac{h_r}{h_p} \quad (3.38)$$

onde:

f_h é o fator de escalonamento horizontal;

x_p é a abscissa de um ponto da imagem padrão a ser escalonada;

xp_{2p} e xp_{2r} são as abscissas do ponto referente ao mamilo nas imagens padrão e rotacionadas, respectivamente;

xp_{1p} e xp_{1r} são as abscissas do ponto referente ao início da mama nas imagens padrão e rotacionadas, respectivamente;

As dimensões h_r e h_p são indicadas nas figuras 3.23(b) e 3.23(c) respectivamente.

- O escalonamento da ordenada y_p é efetuado segundo uma das seguintes expressões:

$$y_r = yp_{2r} - f_v \cdot (yp_{2p} - y_p) \quad (3.39)$$

$$y_r = yp_{2r} + f_v \cdot (y_p - yp_{2p}) \quad (3.40)$$

com

$$f_v = \frac{y_{par_r}}{y_{par_p}} \quad (3.41)$$

onde:

f_v é o fator de escalonamento vertical;

y_p é a ordenada de um ponto da imagem padrão a ser escalonada;

yp_{2p} e yp_{2r} são as abscissas do ponto referente ao mamilo nas imagens padrão e rotacionadas, respectivamente;

As dimensões y_{par_r} e y_{par_p} são indicadas nas figuras 3.23(b) e 3.23(c) respectivamente.

Se, o pixel (x_p, y_p) estiver localizado na área de mama-padrão superior utiliza-se a expressão (3.39), caso contrário, utiliza-se a expressão (3.40).

A figura 3.24(a) mostra uma imagem de mama segmentada por parábolas, a figura 3.24(b) mostra a imagem padronizada e, para efeito de comparação, apresenta-se na figura 3.24(c) a mama considerada padrão nesse processo.

III.3.6 ORTOGONALIZAÇÃO DA BASE

Do conjunto de 30 imagens cintilográficas de mama em projeção lateral foram escolhidas, de forma aleatória, 20 imagens. Após terem sido submetidas aos processos de segmentação e padronização anatômica, descritos no item III.3.5, essas mamas foram usadas para compor uma base de imagens de mamas normais, $[x_1, x_2, x_3, \dots, x_{20}]$, com cada imagem sendo um padrão de referência, x_i .

Para a implementação do filtro de novidade, é necessário, no entanto, que a sua memória seja constituída de *vectores-imagens* mutuamente ortogonais, conforme relatado no item III.2.2. Assim, a partir de $[x_1, x_2, x_3, \dots, x_{20}]$, obtém-se, com a aplicação do processo de ortogonalização de Gram-Schmidt, uma base ortogonalizada $[h_1, h_2, h_3, \dots, h_{20}]$.

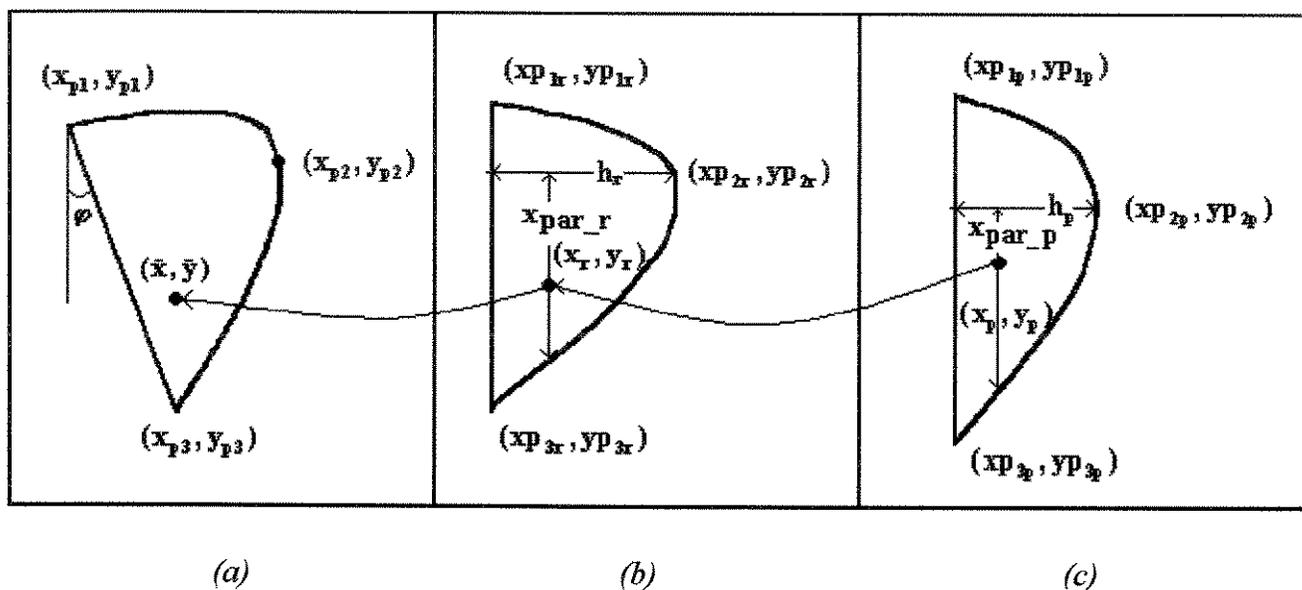


Figura 3. 23: Ilustração do processo de padronização anatômica da mama segmentada através do ajuste do contorno por parábolas:(a) mama segmentada; (b) mama segmentada rotacionada; e (c)mama padronizada.

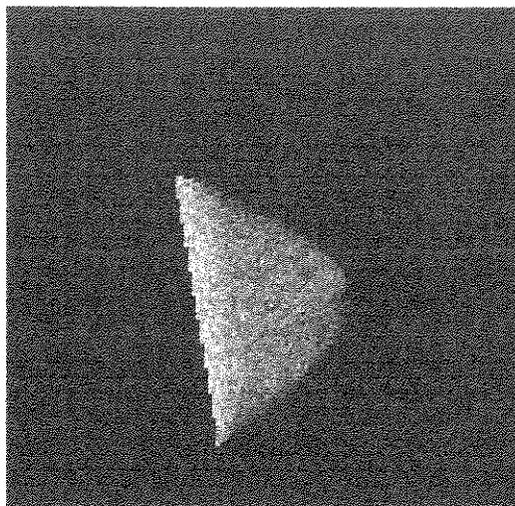
É mister ressaltar que a obtenção de bases ortogonais só é possível se os *vetores-imagens* utilizados forem linearmente independentes. Na implementação do método de ortogonalização, no entanto, assumiu-se, à priori, essa condição e garantiu-se uma ortogonalidade dos vetores gerados de pelo menos 1 parte em 1000. Dessa forma, vetores que não satisfizessem essa condição seriam retirados da base automaticamente. Com as 20 imagens de mamas normais utilizadas, obteve-se uma base ortogonal com 20 vetores, isto é, todas as imagens satisfizeram a condição pressuposta de serem linearmente independentes.

Posteriormente, com fins de avaliar a importância da composição da base no desempenho do filtro de novidade, constituiu-se uma segunda base ortogonal com as 30 imagens de mamas normais disponíveis.

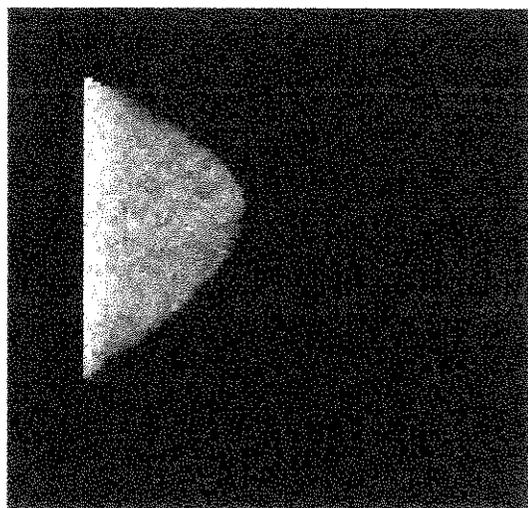
III.3.7 DETECÇÃO DA NOVIDADE

Após ter sido submetida ao processo de segmentação e padronização anatômica, cada imagem de teste é apresentada ao filtro de novidade. Fazendo uma correlação com o que foi exposto no item III.2.2, cada imagem de teste é um *vetor-chave* x , do qual se deseja encontrar a sua componente de novidade, $\tilde{x} = x - \hat{x}$, onde \hat{x} é a combinação linear dos vetores da base que mais se aproxima de x e \tilde{x} é o resíduo.

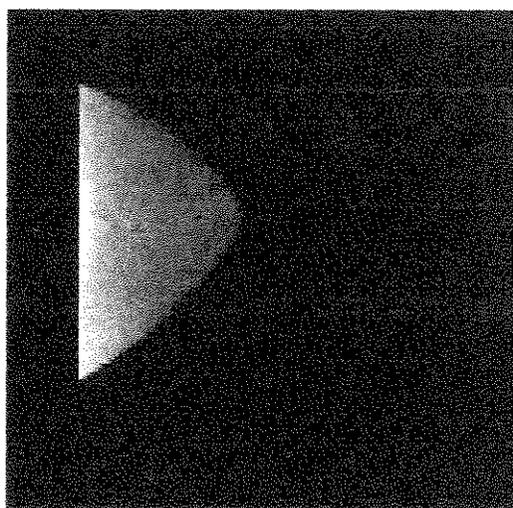
A detecção da novidade também fez uso do método de Gram-Schmidt. Na realidade, o processo de detecção consistiu na continuação do processo de ortogonalização por mais um passo (conforme exposto em III.2.2).



(a)



(b)



(c)

Figura 3.24: Imagem de mama antes e após padronização anatômica. (a) mama segmentada; (b) mama padronizada; e (c) mama padrão.

A seguir ilustra-se como o filtro de novidade funciona. A título de simplificação, foram utilizadas matrizes-imagens sintéticas de 10×10 , cujas intensidades dos pixels variam, aleatoriamente, dentro de um intervalo de 200 a 250. São apresentados 4 casos de imagens de teste bem característicos, quais sejam:

CASO 1. Um vetor-chave, x , que possui uma área diferenciada, na qual os valores das intensidades dos pixels são bastante altos, caracterizando uma lesão;

CASO 2. Um vetor-chave que possui uma pequena área, na qual os valores dos pixels não são tão altos quanto os da área do caso 1, nem de magnitudes iguais aos demais pixels da imagem, caracterizando uma área diferenciada, mas que não chega a ser uma lesão;

CASO 3. Um vetor-chave que apresenta uma área diferenciada cujos pixels possuam intensidades menores que os que são esperados para essa região;

CASO 4. Um vetor-chave que apresenta ruídos de alta intensidade (pixels isolados ou pares de pixels isolados com valores de intensidades elevados).

A base de imagens normais foi formada por apenas 5 imagens. O filtro foi testado com as 4 imagens de teste descritas acima.

Na figura 3.25 são mostrados as matrizes-imagens da base e na figura 3.26 são apresentados os padrões de teste e a matrizes de novidades que resultaram dos 4 casos citados anteriormente.

Como pode ser observado, os valores de novidades obtidos variam em uma faixa que vai de -130 a 296. A obtenção de um valor de novidade zero, como o que foi obtido pelo pixel (9,7) do caso 1, (5,6) do caso 3 e (7,3) do caso 4, significa que o valor do pixel na correspondente imagem de teste foi completamente “representado” pelo \hat{x} .

Todas as áreas diferenciadas contidas nos padrões de teste, foram detectadas (algumas como valores grandes e positivos e outras como valores grandes e negativos). Os valores de novidades obtidos para as áreas diferenciadas foram:

CASO 1. Altos e positivos;

CASO 2. Altos e positivos porém menores que os do caso 1;

CASO 3. Altos e negativos;

CASO 4. Altos e positivos.

As lesões e os ruídos apresentaram valores de novidades semelhantes. Vale ressaltar que, o padrão de teste do caso 1, por exemplo, não reproduz fidedignamente uma lesão, tal como um tumor maligno, pois nos mesmos as intensidades dos pixels diminuem gradativamente do centro para a borda. Com esses exemplos observa-se que, para se utilizar o filtro de novidade como uma ferramenta de detecção de lesões, é necessário separar as novidades correspondentes as lesões dos outros tipos de novidades presentes na saída do mesmo.

Através da aplicação de um limiar de valor positivo, escolhido experimentalmente, pode-se separar os casos 1 e 4 dos casos 2 e 3. A separação de novidades correspondentes a ruídos daquelas correspondentes a áreas de lesões é obtida através de uma etapa de pós-processamento, a ser descrita no item seguinte, que consiste da aplicação de operadores morfológicos.

202	202	237	203	216	210	213	216	238	225	226	231	209	209	221	219	234	235	228	206
244	244	240	226	238	235	214	227	201	242	243	229	205	231	246	246	215	242	244	225
248	236	217	206	216	250	228	236	224	226	207	227	234	215	201	214	240	233	212	226
232	212	232	224	216	210	228	219	215	203	222	220	237	235	243	248	241	214	207	221
229	229	210	219	233	225	237	202	233	232	211	204	244	228	233	204	247	238	231	247
203	226	212	213	226	210	200	206	217	215	209	227	201	206	228	215	212	207	201	243
201	212	218	204	213	211	247	201	210	231	231	221	235	208	245	216	238	234	211	217
201	218	239	205	246	242	221	203	202	243	213	216	225	239	233	217	200	230	210	200
232	205	220	202	233	223	248	229	247	233	215	236	218	248	234	249	232	225	204	243
244	218	248	242	219	207	221	224	219	200	242	208	241	224	229	215	227	244	207	249

(a)

(b)

230	219	209	239	239	234	204	207	212	214	203	207	215	246	214	200	214	249	205	237
201	203	223	211	247	238	223	231	237	219	240	203	224	226	217	232	204	240	220	225
237	242	225	204	237	229	225	206	231	232	224	227	239	207	209	210	204	221	208	228
207	202	225	233	219	203	201	231	215	209	225	235	217	238	220	207	237	246	206	205
221	204	224	247	208	228	236	240	204	201	250	212	211	217	203	233	240	222	224	210
248	200	212	233	206	204	237	242	228	236	206	224	234	216	241	238	236	237	239	236
230	228	214	203	219	204	231	226	241	247	237	233	218	224	250	202	237	221	219	243
241	226	241	235	204	204	208	213	210	249	215	221	241	236	232	228	242	202	231	233
245	201	203	201	204	223	245	240	247	241	236	232	227	211	231	243	204	203	205	246
245	202	204	240	242	242	241	227	209	226	243	219	220	213	229	208	201	209	232	238

(c)

(d)

219	242	231	220	240	211	244	245	244	242
236	206	209	224	203	223	240	240	217	239
211	235	219	219	230	208	226	239	226	221
235	227	209	237	221	227	227	234	206	217
248	230	244	231	246	216	204	230	219	229
216	200	246	214	239	236	213	246	229	205
238	221	248	206	201	210	237	249	230	204
228	205	232	231	236	221	232	205	222	204
212	222	238	242	234	244	206	220	204	226
240	243	201	217	220	211	218	246	246	221

(e)

Figura 3.25: Padrões de referência (matrizes de 10 x 10 com valores que variam na faixa de 200 a 250) utilizados para a constituição da base do filtro de novidade.

227	200	216	234	209	207	216	237	239	247	-29	-51	-49	-54	-72	-56	-27	-38	-32	-15
206	229	234	238	241	236	235	244	245	248	-63	-5	-29	-29	-17	-27	-30	-13	4	-26
208	248	241	247	215	241	236	247	201	223	-52	-9	-11	5	-49	-16	-1	-5	-61	-31
208	249	221	225	239	229	241	223	219	220	-52	-6	-39	-43	-10	-17	-15	-67	-45	-27
204	527	535	524	222	228	211	221	210	220	-76	268	282	250	-36	-48	-35	-48	-53	-32
230	527	502	513	218	243	242	241	238	212	-42	275	219	245	-36	-25	-38	-31	-32	-57
234	521	507	546	244	233	245	245	244	225	-41	243	234	296	-14	-22	-9	-9	-38	-40
202	515	540	540	206	202	203	224	248	205	-57	262	255	287	-66	-65	-73	-13	-31	-66
225	202	214	203	210	208	244	241	231	249	-35	-64	-42	-36	-56	-44	0	-32	-46	-17
232	208	208	219	222	233	217	244	235	221	-53	-43	-38	-35	-58	-30	-27	-26	-41	-24
(a)										(b)									
218	248	219	229	224	215	227	210	246	205	-30	23	-16	-3	-6	-31	-4	-43	-8	-42
229	246	247	231	227	219	235	237	216	240	-5	18	9	-14	-6	-10	-7	-1	-27	4
214	216	249	248	221	217	213	209	225	201	-18	-23	14	19	-25	-17	-9	-20	-17	-27
236	218	216	228	239	214	231	246	202	204	-4	-15	-22	-20	8	-35	5	16	-29	-36
226	349	339	321	227	216	234	218	207	206	-8	112	109	71	-4	-20	-23	-36	-15	-46
209	317	339	319	204	223	201	228	246	235	-33	80	87	99	-50	-16	-22	-20	10	19
236	327	309	340	247	224	212	214	248	203	9	96	67	97	15	-6	-21	-32	5	-29
229	317	308	309	229	231	249	216	244	227	0	87	68	78	-21	-13	19	-30	4	-4
246	245	245	202	202	245	207	224	213	213	12	-7	4	-26	-55	12	-20	-13	-21	-39
224	231	239	250	246	248	201	232	217	228	-3	3	10	14	13	14	-22	-7	-27	-30
(c)										(d)									
248	246	235	225	206	248	235	210	231	213	36	29	22	30	7	41	33	4	7	-4
241	231	221	209	206	231	224	218	248	223	13	15	-6	-22	-15	11	14	-2	40	14
222	213	249	230	243	215	211	220	210	230	1	-12	34	17	22	11	-15	13	-2	14
209	241	231	205	217	205	232	221	226	235	1	36	29	-9	-1	-8	23	-3	8	15
210	110	142	145	225	208	247	234	243	225	-14	-103	-89	-67	15	0	34	36	14	37
234	115	102	142	218	230	233	225	229	204	17	-72	-112	-57	12	11	12	-5	15	-2
242	116	107	115	248	233	235	239	232	246	31	-75	-130	-87	23	21	25	29	15	45
208	114	129	116	244	218	248	208	204	205	1	-95	-66	-103	14	4	60	-3	-17	9
224	230	212	238	213	246	221	233	229	228	3	24	15	18	-21	26	18	20	24	33
215	242	248	204	248	219	206	211	209	201	11	16	37	-26	20	5	1	-8	-1	-7
(e)										(f)									
216	217	511	205	246	228	235	222	215	224	-39	-17	249	-39	-23	-31	-20	-35	-42	-28
212	216	506	229	218	211	235	246	236	247	-13	-19	262	-6	-47	-44	-3	14	-15	-5
229	203	246	212	208	221	247	221	210	210	4	-43	-8	-40	-42	5	-12	-5	-54	-51
231	204	224	221	225	206	212	243	240	227	-22	-26	-9	-14	-27	-45	-46	-5	-3	-32
246	224	210	227	237	517	238	233	207	242	-3	-23	-25	-29	-9	271	8	-8	-42	-11
247	245	202	229	238	523	210	235	249	247	-5	-4	-67	-10	-27	266	-36	-12	-7	-11
244	221	249	220	249	238	231	231	242	222	-1	-29	0	-40	-21	-16	-8	-12	5	-18
235	249	209	213	227	225	206	530	506	230	1	5	-29	-63	-17	-12	-66	266	267	-8
235	227	220	249	223	215	245	217	240	236	8	-9	-18	-16	-14	-37	-5	-26	-11	-14
230	234	215	244	537	249	200	217	249	211	-32	-14	-38	28	274	-5	-40	-21	-5	-42
(g)										(h)									

Figura 3.26: Padrões de testes e respectivas matrizes de novidades (os valores em negrito localizam as áreas anormais e os correspondentes valores de novidades resultantes): (a) e (b) para o caso 1; (c) e (d) para o caso 2; (e) e (f) para o caso 3; (g) e (h) para o caso 4.

No caso das imagens cintilográficas de mama, em estudo nessa tese, tem-se que o parênquima mamário normal, apresenta concentração de MIBI-^{99m}Tc (radiofármaco) baixa, com um pequeno gradiente negativo no sentido da parede do músculo peitoral para o mamilo (a área de mama posterior é maior e portanto a emissão de radiação também é maior que a da área anterior). Um aumento de captação ou alguma alteração de distribuição do radiofármaco em áreas da imagem, bem como ruídos isolados são considerados como novidades e portanto estão presentes na saída do filtro. A saída do filtro é uma imagem binária na qual os pixels de novidades dentro da área de *mama-padrão* possuem valor zero e os demais pixels dessa área possuem valor 1.

A figura 3.27 mostra a imagem de teste padronizada e a imagem de novidade, obtida após a aplicação de um limiar de 30 aos valores de novidade, correspondentes a uma mama que apresenta uma área de captação focalizada (carcinoma ductal). Os pontos isolados na imagem de novidade são ruídos de alta intensidade detectados pelo filtro.

III.3.8 PÓS-PROCESSAMENTO

Os principais objetivos desta etapa são listados a seguir:

- META 1.** Eliminação de ruídos e melhor definição das áreas de novidades;
- META 2.** Escalonamento das áreas de novidades e alocação das mesmas na imagem de mama original (padronização anatômica inversa);
- META 3.** Aquisição de dados para auxílio na classificação das lesões (áreas de novidades) em benignas ou malignas.

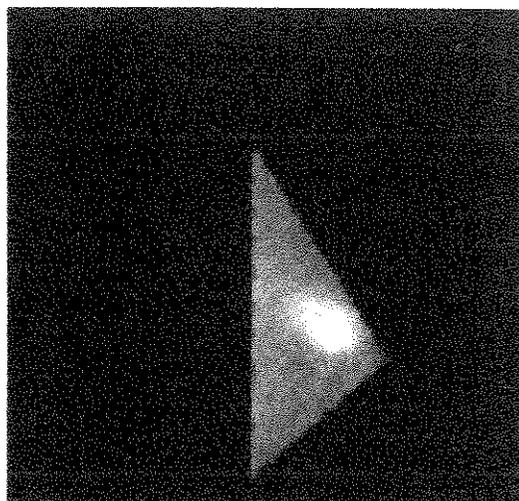
Observa-se que essas metas não foram implementadas de forma independente. A seqüência de implementação será descrita a seguir:

PASSO 1 -- O pós-processamento inicia-se pela padronização inversa, ou seja, as áreas de novidades, obtidas em tamanho padrão, são escalonadas para a área de mama rotacionada correspondente. O procedimento é similar ao descrito no item III.3.5. A figura 3.28 ilustra esse processo para imagens segmentadas na forma de triângulos.

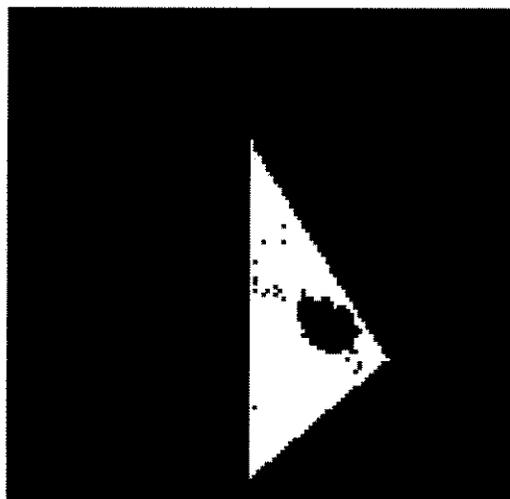
Inicialmente, varre-se uma matriz de 128x128, na qual se conhece os limites da área de mama rotacionada. A priori, atribui-se o valor de intensidade zero aos pixels localizados fora dos limites dessa área. A seguir, escalona-se cada pixel, (x_r, y_r) , dessa matriz para a imagem de *mama-padrão* (os pixels dessa imagem são genericamente designados de (x_p, y_p)). Em função da localização de (x_p, y_p) , atribui-se a (x_r, y_r) um valor de intensidade de zero (se for um pixel contido em área de novidade) ou 1 (em caso contrário).

As coordenadas do pixel (x_p, y_p) são obtidas a partir das expressões 3.42 e 3.43:

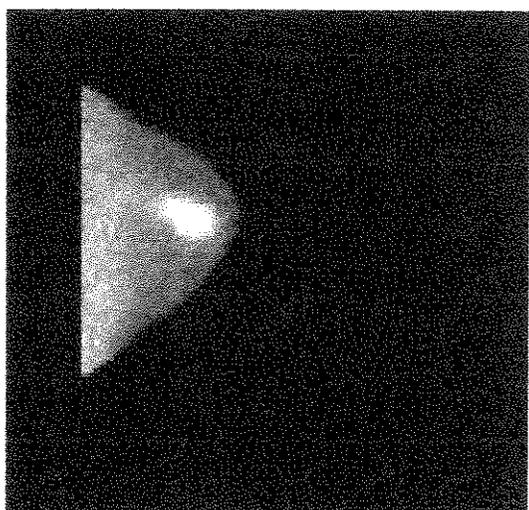
$$x_p = xp_{2p} - f_h \cdot (xp_{2r} - x_r) \quad (3.42)$$



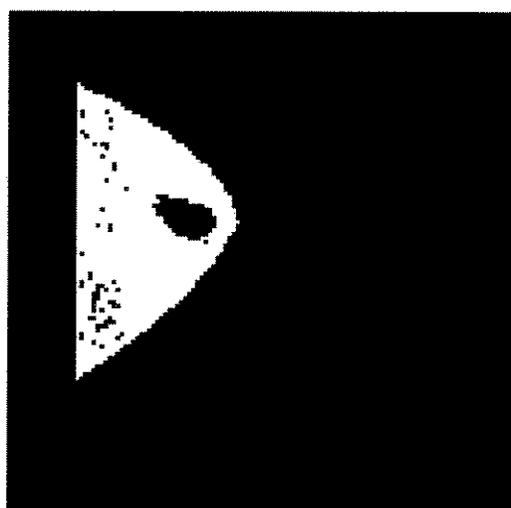
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 3.27: Imagem de teste e sua correspondente imagem de novidade obtida após aplicação de um limiar de 30 (a) e (b) correspondem a imagens segmentadas na forma de triângulo; (c) e (d) correspondem a imagens segmentadas através de parábolas.

$$y_p = yp_{2p} - f_{v1} \cdot (yp_{2r} - y_r) \text{ se } y_r \text{ estiver contido na sub-área superior do triângulo} \quad (3.43)$$

ou

$$y_p = yp_{2p} + f_{v2} \cdot (y_r - yp_{2r}) \text{ se } y_r \text{ estiver contido na sub-área inferior do triângulo} \quad (3.44)$$

onde:

(x_r, y_r) são as coordenadas do pixel na imagem rotacionada;

f_h é o fator de escalonamento horizontal;

f_{v1} e f_{v2} são os fatores de escalonamento verticais;

(xp_{2r}, yp_{2r}) são as coordenadas do pixel correspondente ao mamilo na imagem rotacionada;

(xp_{2p}, yp_{2p}) são as coordenadas do pixel que corresponde ao mamilo na imagem padrão.

Os fatores de escalonamento são obtidos a partir das seguintes expressões:

$$f_h = \frac{xp_{2r} - xp_{1r}}{xp_{2p} - xp_{1p}} = \frac{h_r}{h_p} \quad (3.45)$$

$$f_{v1} = \frac{yp_{2p} - yp_{1p}}{yp_{2r} - yp_{1r}} = \frac{v_{p1}}{v_{r1}} \quad (3.46)$$

$$f_{v2} = \frac{yp_{3p} - yp_{2p}}{yp_{3r} - yp_{2r}} = \frac{v_{p2}}{v_{r2}} \quad (3.47)$$

onde, as dimensões h_p, v_{p1} e v_{p2} são indicadas na figura 3.28(a) e as dimensões h_r, v_{r1} e v_{r2} são indicadas na figura 3.28(b).

Ressalte-se que o valor de (x_p, y_p) obtido, resulta em valores não inteiros e por isso são arredondados para o valor inteiro mais próximo.

Na figura 3.30(a) apresentamos a imagem rotacionada de novidade correspondente a imagem de novidade em tamanho padrão (saída do filtro de novidade) mostrada na figura 3.27 (b).

Para as imagens segmentadas e padronizadas através do uso de parábolas, o processo de escalonamento é ilustrado na figura 3.29. As equações 3.42 a 3.47 são substituídas pelas equações 3.48, 3.49, 3.50, 3.51 e 3.52, apresentadas a seguir:

- A obtenção da abscissa x_p é feita através da seguinte expressão:

$$x_p = xp_{2p} - f_h \cdot (xp_{2r} - x_r) \quad (3.48)$$

com

$$f_h = \frac{xp_{2p} - xp_{1p}}{xp_{2r} - xp_{1r}} = \frac{h_p}{h_r} \quad (3.49)$$

onde:

f_h é o fator de escalonamento horizontal;

x_r é a abscissa de um ponto da imagem rotacionada a ser escalonada;

x_{p2p} e x_{p2r} são as abscissas do ponto referente ao mamilo nas imagens padrão e rotacionada, respectivamente;

x_{p1p} e x_{p1r} são as abscissas do ponto referente ao início da mama nas imagens padrão e rotacionada, respectivamente;

As dimensões h_p e h_r são indicadas nas figuras 3.29(a) e 3.29(b) respectivamente.

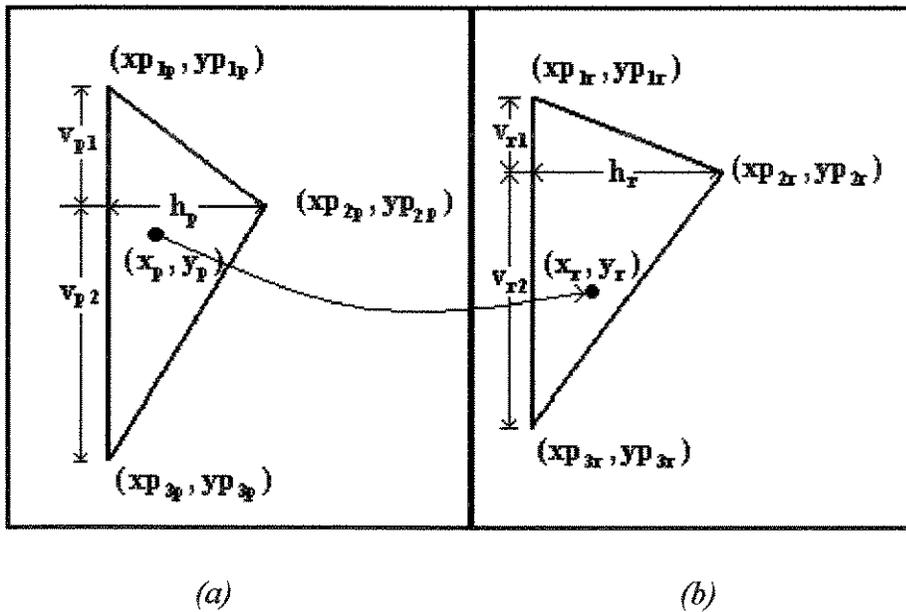


Figura 3.28: Ilustração do processo de padronização inversa para mamas segmentadas na forma de triângulos: (a) mama padronizada; (b) mama segmentada rotacionada.

- O escalonamento da ordenada y_r é efetuado segundo uma das seguintes expressões:

$$y_p = yp_{2p} - f_v \cdot (yp_{2r} - y_r) \quad (3.50)$$

$$y_p = yp_{2p} + f_v \cdot (y_r - yp_{2r}) \quad (3.51)$$

com

$$f_v = \frac{y_{\text{par}_p}}{y_{\text{par}_r}} \quad (3.52)$$

onde:

f_v é o fator de escalonamento vertical;

y_r é a ordenada de um ponto da imagem rotacionada a ser escalonada;

yp_{2p} e yp_{2r} são as abscissas do ponto referente ao mamilo nas imagens padrão e rotacionada, respectivamente;

As dimensões y_{par_p} e y_{par_r} são indicadas nas figuras 3.29(a) e 3.29(b) respectivamente.

Se o pixel (x_r, y_r) estiver localizado na área de mama-padrão superior utiliza-se a expressão (3.50), caso contrário, utiliza-se a expressão (3.51).

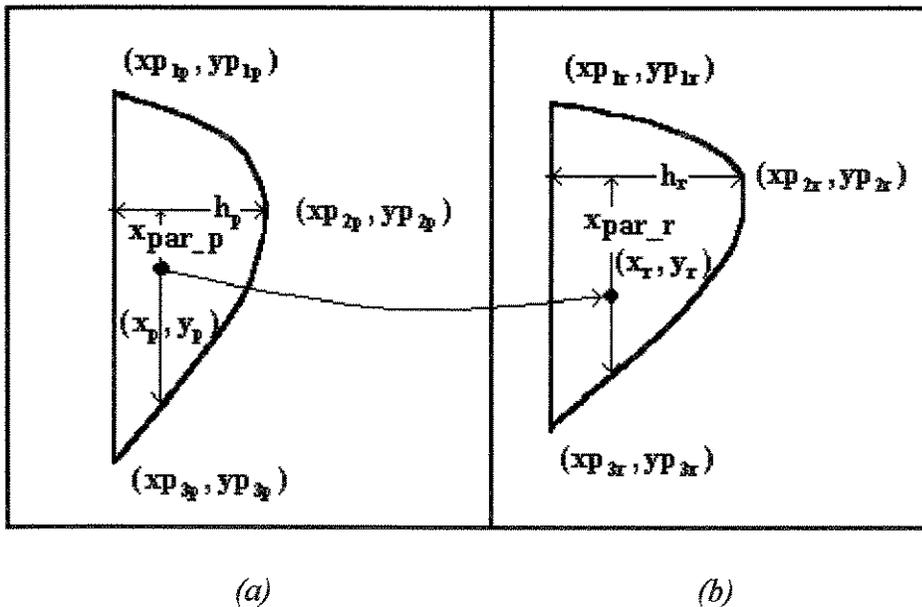
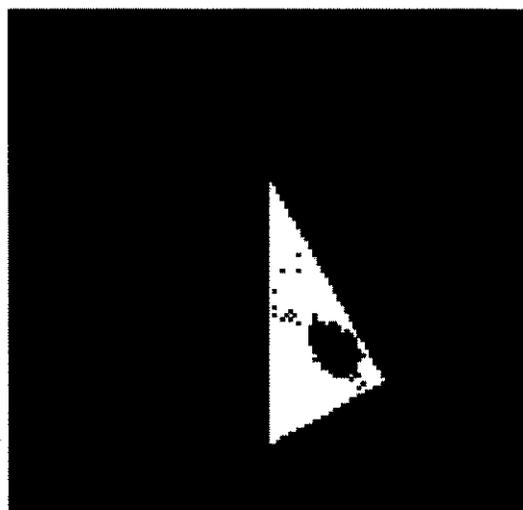


Figura 3.29: Ilustração do processo de padronização inversa para mamas segmentadas através de parábolas: (a) mama padronizada; (b) mama segmentada rotacionada.

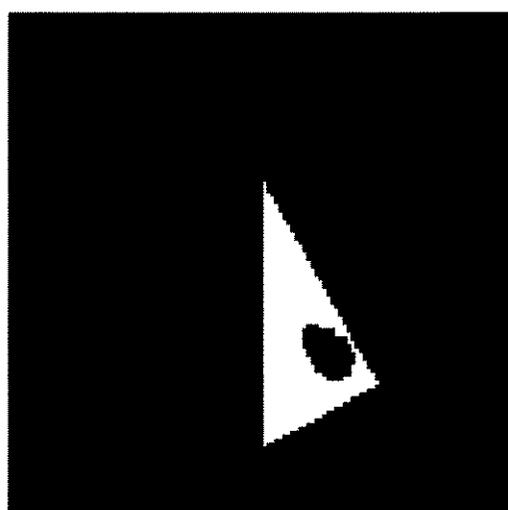
Na figura 3.30(c) apresentamos a imagem rotacionada de novidade correspondente a imagem de novidade em tamanho padrão (saída do filtro de novidade) mostrada na figura 3.27(d).

PASSO 2 -- Com as regiões de novidades escalonadas efetua-se duas operações de filtragem morfológica. A primeira consistiu de uma operação de abertura (erosão seguida de uma dilatação). A segunda foi uma operação de fechamento (dilatação seguida de uma erosão). Objetivou-se com isto,

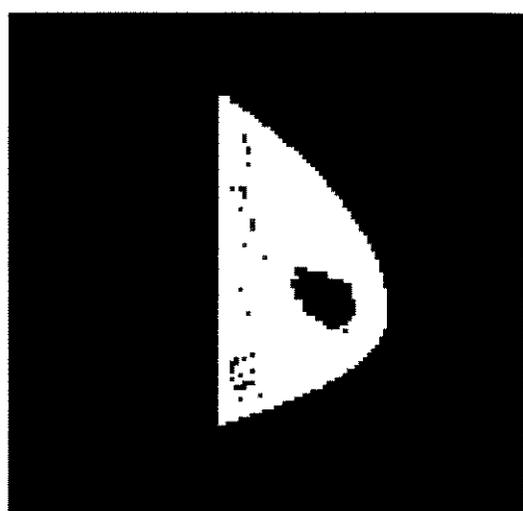
eliminar os ruídos presentes nas imagens de novidades e melhorar a definição das bordas das regiões de novidade através da eliminação de protuberâncias, istmos, etc. O elemento estruturante utilizado foi um *kernel* 3x3. As figuras 3.30(b) e (d) apresentam as imagens de novidade, após filtragem morfológica, correspondentes as imagens mostradas nas figuras 3.30(a) e (c).



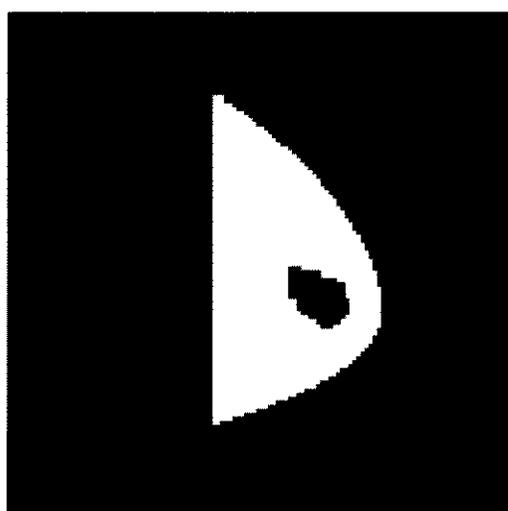
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 3.30: Imagens de novidades após escalonamentos e após filtragem morfológica. (a) e (b) correspondem a mamãs segmentadas na forma de triângulos e (c) e (d) correspondem a mamãs segmentadas através de parábolas.

PASSO 3 -- Após a obtenção da imagem de novidade rotacionada, efetua-se uma operação de rotação e obtém-se a imagem de novidade na forma e tamanho originais. Cada ponto dessa imagem é rotacionado segundo um ângulo de rotação $-\varphi$, de acordo com as seguintes expressões:

$$x = x_r \cdot \cos(-\varphi) + y_r \cdot \sin(-\varphi) \quad (3.53)$$

$$y = y_r \cdot \cos(-\varphi) - x_r \cdot \sin(-\varphi) \quad (3.54)$$

onde:

(x,y) é um ponto da imagem de novidade original;

(x_r, y_r) é um ponto da imagem de novidade rotacionada;

$-\varphi$ é o ângulo de rotação.

PASSO 4 -- A seguir, através de uma operação de *region-growing* (Gonzales e Wintz, 1987) identifica-se cada região de novidade e efetua-se a contagem dos pixels de cada uma delas. Áreas contendo menos que 12 pixels são descartadas pelo fato de estarem abaixo do limite de resolução do exame. Para cada região identificada são adquiridas as seguintes medidas:

1. média das intensidades dos pixels;
2. desvio padrão;
3. razão entre a média das intensidades dos pixels da região de novidade e média das intensidades dos pixels de áreas consideradas normais, referida a partir de então, como *razão de atividade*;
4. perfil médio das regiões de novidades;
5. inclinação do perfil médio.

Todas as medidas citadas, à exceção daquelas citadas nos itens 4 e 5, foram efetuadas nas duas imagens de novidades resultantes dos dois métodos de segmentação e padronização desenvolvidos.

Para a obtenção da medida referida no item 4, primeiramente determinou-se o círculo que melhor se ajusta a área de novidade. Para tal fez-se uso de um método que minimiza os erros quadráticos (Moura e Kitney, 1991). Determinado o círculo, seus centro e raio, determinou-se novos círculos, concêntricos ao inicial com o primeiro círculo tendo raio unitário e o último tendo o raio igual a 1,5 vezes o raio do círculo ajustado. A seguir, calculou-se a média das intensidades dos pixels situados em cada um desses círculos. Essa média foi obtida a partir de 10 medidas de intensidades de pixels do círculo em questão, igualmente espaçadas de 36° . A figura 3.31 ilustra, em uma imagem de novidade, o processo de obtenção do perfil médio de uma região de novidade.

O cálculo da inclinação do perfil médio foi obtido é descrita a seguir. Determina-se a melhor reta que se ajusta aos pontos do perfil, através do método de minimização dos erros quadráticos (Pacitti e Atkinson, 1977). A inclinação do perfil médio é dada pelo módulo da inclinação dessa reta.

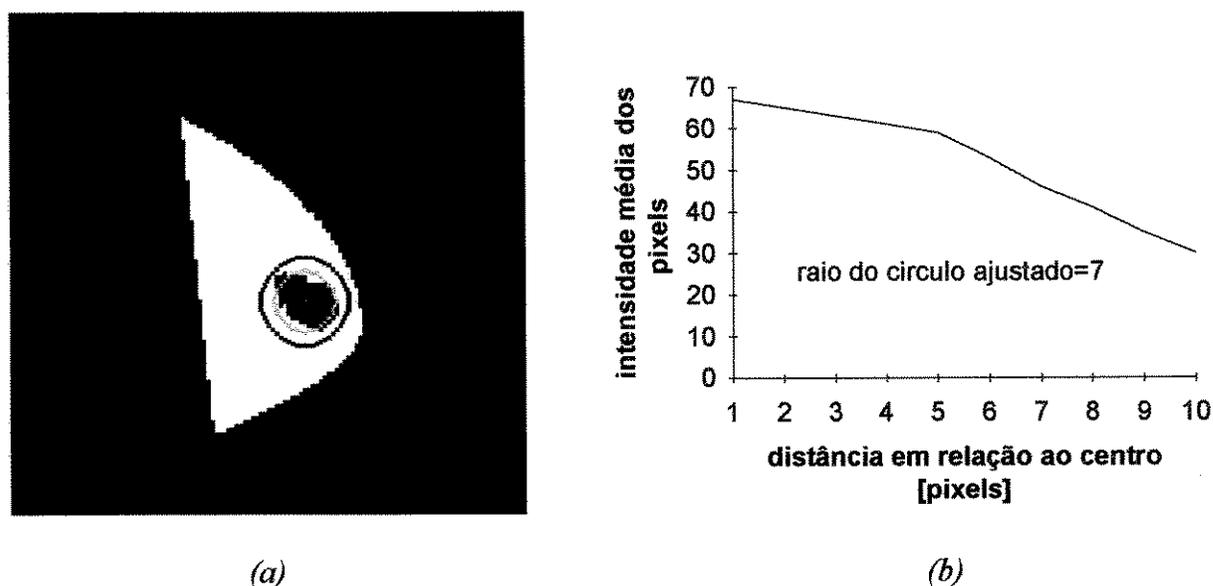


Figura 3.31: Imagem de novidade na qual esta ilustrado a obtenção do perfil médio das regiões de novidades (a) mostra o círculo que melhor se ajusta a região de novidade (em cinza) e o círculo correspondente a 1,5 vezes o raio do círculo ajustado (em preto), que é o último círculo utilizado para o traçado do perfil (b) mostra o perfil médio obtido para a região de novidade mostrada em (a).

PASSO 4 – A etapa final desse pós-processamento consiste na delimitação da área de mama segmentada e das regiões de novidade na imagem cintilográfica de mama em projeção lateral. O contorno externo dessas áreas foram obtidos através de filtragem morfológica (imagem dilatada - imagem original). A figura 3.32 mostra a imagem final de todo o processo de detecção automática de lesões em imagens cintilográficas de mama para os dois métodos de segmentação e padronização propostos.

III.3.9 A IMPLEMENTAÇÃO DO MÉTODO DE DETECÇÃO PROPOSTO.

O método de detecção de lesões proposto foi implementado de forma modular em linguagem C (Kernighan e Ritchie, 1990), utilizando o compilador C da Borland[®]. O programa completo pode ser dividido em quatro módulos, listados na tabela 3.1 com os respectivos números de linhas.

No módulo padronização de imagens de mama estão incluídos todas os processos descritos nos itens III.3.1 (pré-processamento), III.3.4 (segmentação automática da mama) e III.3.5 (padronização anatômica da mama). Neste módulo é efetuada a adequação das imagens cintilográficas de mama em projeção lateral ao requisitos do filtro de novidade. Nele, tanto se padronizam as imagens da base como aquelas que serão avaliadas pelo método. Os demais módulos implementam os itens dos quais foram derivadas as suas respectivas designações, ou seja, o módulo de ortogonalização da base, implementa os processos descritos no item III.3.6 (ortogonalização da

base) e assim por diante. Como pode ser observado na tabela 3.1, cada uma das propostas de segmentação e padronização desenvolvidas (triângulo e parábolas), resultou num conjunto distinto desses quatro módulos.

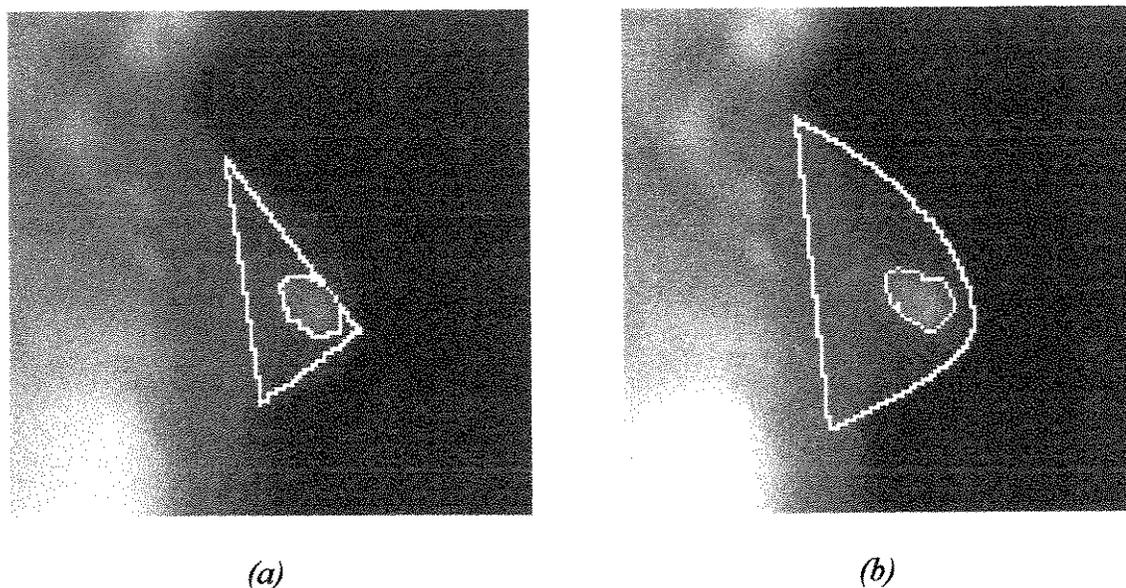


Figura 3.32: Imagem final do processo de detecção automática de lesões em imagens cintilográficas de mama, na qual estão delimitadas as regiões segmentadas e novidades detectadas. (a) se refere ao processo de segmentação da mama em forma de triângulo e (b) ao processo de segmentação através de parábolas.

Tabela 3.1: Módulos de implementação do método de detecção versus número de linhas de cada módulo.

Módulos	Número de Linhas	
	Método 1*	Método 2**
Padronização de imagens de mama	978	1668
Ortogonalização da base	321	321
Deteção da novidade	583	660
Pós-processamento	842	1700

* refere-se ao método de padronização através de triângulos;

** refere-se ao método de padronização por parábolas.

A exceção do módulo de ortogonalização da base, todos os outros módulos apresentam a possibilidade de visualização de gráficos, tabelas e imagens resultantes do processo. No módulo de pós-processamento existem saídas de dados para a confecção de gráficos e tabelas no *Excel* da *Microsoft*®. O computador utilizado foi um PC 486 de 66MHz, 16Mbytes de RAM e 1Gbytes de capacidade de armazenamento em meio magnético.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

IV.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo são caracterizados os processos de segmentação e padronização anatômica das imagens cintilográficas de mamas e apresentados os resultados obtidos com a aplicação do método de detecção e classificação de lesões de mama.

IV.2 RESULTADOS DO PROCESSO AUTOMÁTICO DE SEGMENTAÇÃO

Apresentam-se a seguir algumas imagens cintilográficas de mama em projeção lateral, com a delimitação das áreas de mama segmentadas, através dos dois métodos de segmentação desenvolvidos, quais sejam: (1) o que aproxima o contorno da mama através de retas resultando em uma área de mama segmentada na forma de triângulo, e (2) o que utiliza parábolas para modelar o contorno da mama.

A figura 4.1 mostra a imagem de uma mama pequena. A figura 4.2 mostra uma mama de tamanho regular e a figura 4.3, por sua vez, é um exemplo de uma mama grande. Os valores numéricos superpostos às imagens indicam a área de mama (em número de pixels) que foi segmentada.

As áreas das mamas segmentadas consideradas padrões foram 1443 pixels para a modelagem por retas e 2132 pixels para a modelagem por parábolas.

Na figura 4.4 são apresentados os resultados da segmentação para o caso de uma paciente com tumor maligno (carcinoma de mama ductal), localizado próximo à parede do músculo peitoral. Observe que a segmentação mostrada em 4.4 (b) é a que melhor engloba a área onde o tumor se localiza.

Os resultados obtidos para o método de detecção e classificação de lesões de mama que usa o primeiro método de segmentação desenvolvido (área segmentada triangular), são apresentados no Apêndice C (Costa e Moura, 1995). Aqui serão detalhados apenas os resultados obtidos utilizando-se a segmentação por parábolas.

Na tabela 4.1 são apresentados os valores das áreas segmentadas máxima, mínima, média para o conjunto das 34 mamas de teste.

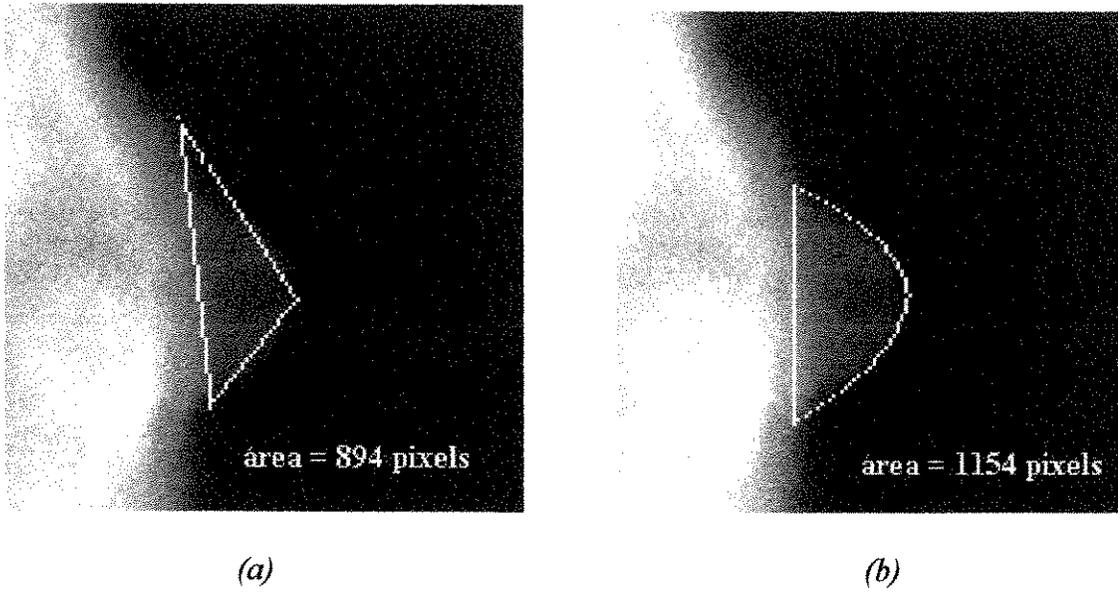


Figura 4.1: Delimitação da área segmentada na imagem cintilográfica em projeção lateral de uma mama de tamanho pequeno. (a) refere-se ao primeiro método de segmentação (que modela o contorno da mama com retas); e (b) refere-se ao segundo método (que modela o contorno com parábolas).

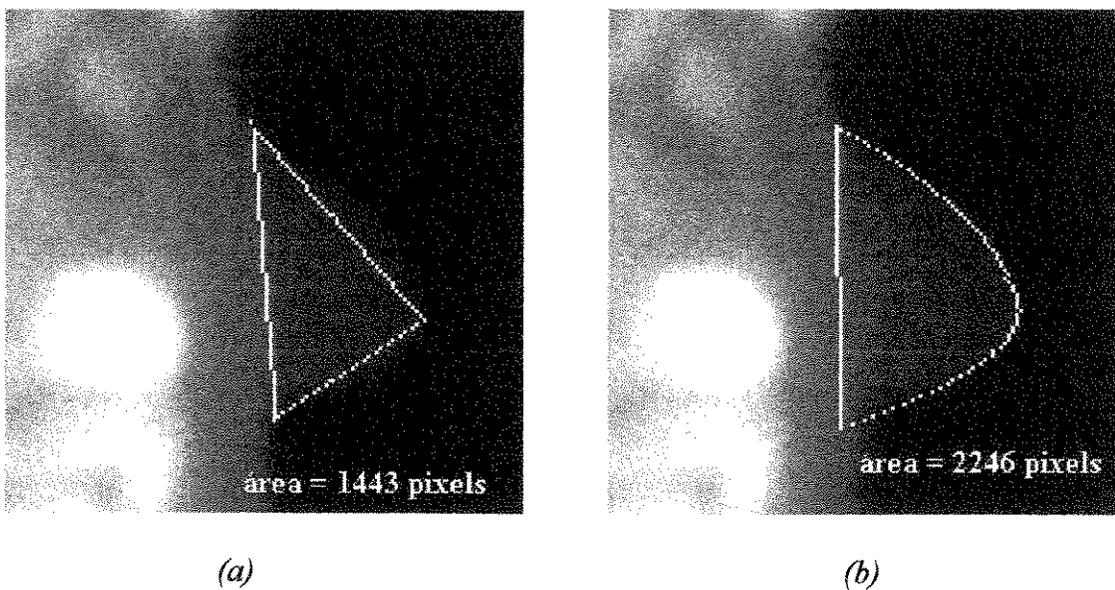


Figura 4.2: Delimitação da área segmentada na imagem cintilográfica em projeção lateral de uma mama de tamanho regular. (a) refere-se ao primeiro método de segmentação (que modela o contorno da mama com retas); e (b) refere-se ao segundo método (que modela o contorno com parábolas).

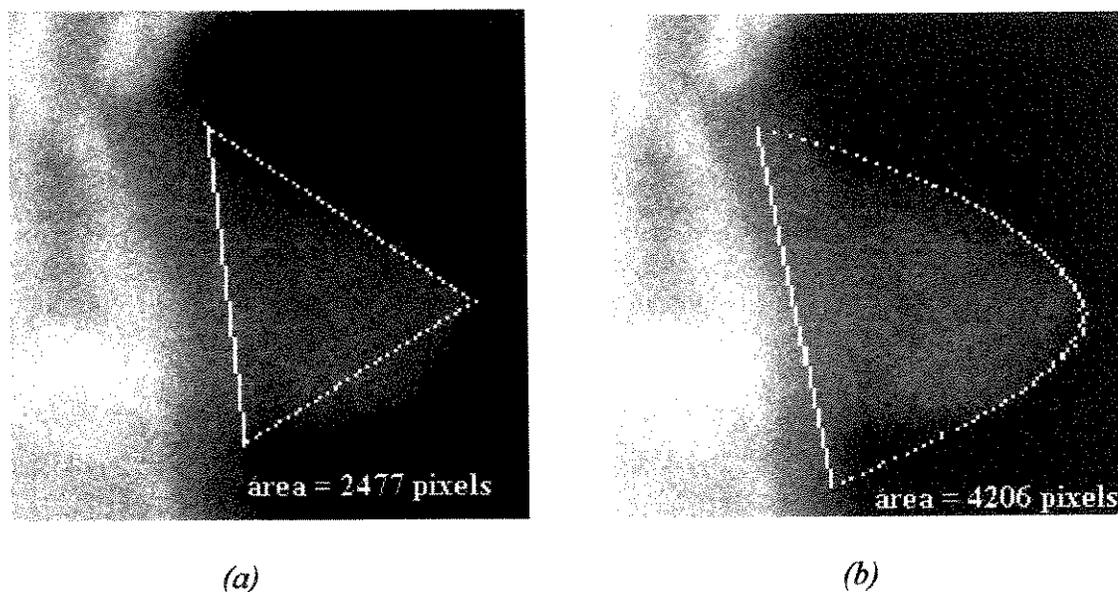


Figura 4.3: Delimitação da área segmentada na imagem cintilográfica em projeção lateral de uma mama de tamanho grande: (a) refere-se ao primeiro método de segmentação (que modela o contorno da mama com retas); e (b) refere-se ao segundo método (que modela o contorno com parábolas).

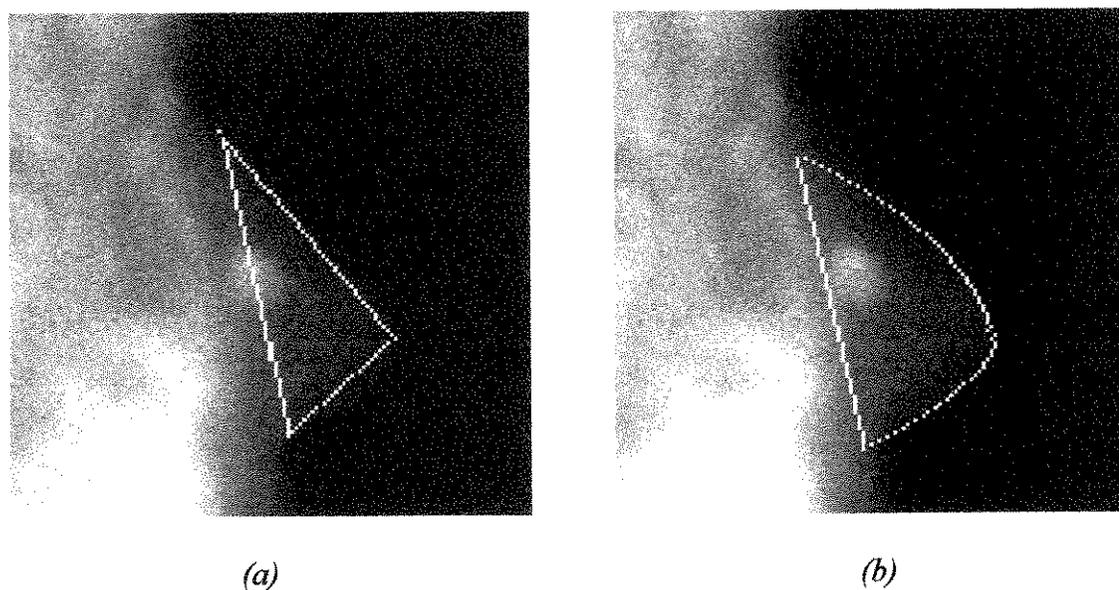


Figura 4.4: Delimitação da área segmentada na imagem cintilográfica em projeção lateral de uma mama com um tumor maligno de parede (carcinoma ductal). (a) refere-se ao primeiro método de segmentação (que modela o contorno da mama com retas); e (b) refere-se ao segundo método (que modela o contorno com parábolas).

Tabela 4.1: Valores máximo, médio e mínimo das áreas segmentadas (em número de pixels) para as 34 mamas de teste.

Valores	Area de Mama Segmentada *
Máximo	4594
Médio \pm desvio padrão	2236 \pm 1103
Mínimo	926

* em número de pixels.

IV.3 CARACTERIZAÇÃO DO PROCESSO DE PADRONIZAÇÃO

Na tabela 4.2 apresentam-se os valores máximo, mínimo, médio e desvio padrão dos seguintes parâmetros envolvidos no processo de padronização:

- ângulo de rotação;
- fator de escalonamento horizontal, f_h ;
- fatores de escalonamentos verticais, f_{v1} e f_{v2} ;

Ressalte-se que, conforme exposto no capítulo III, os fatores f_{v1} e f_{v2} são calculados para cada ponto a ser escalonado. Portanto, para cada imagem, não existe um único par de f_{v1} e f_{v2} . O que se apresenta na tabela 4.2, na realidade, são valores calculados a partir de f_{v1} e f_{v2} médios de cada imagem.

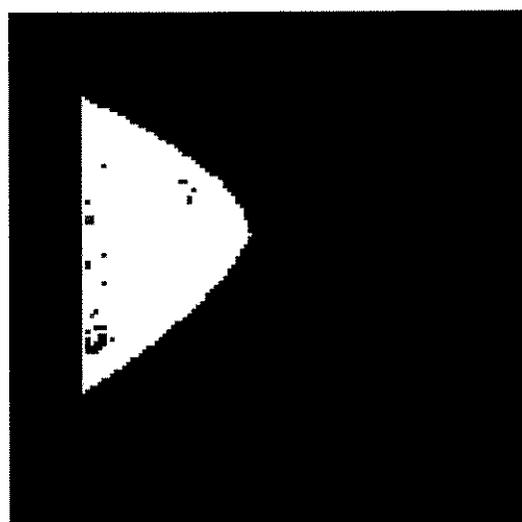
Tabela 4.2: Valores máximos, mínimos e médios \pm desvio padrão do ângulo de rotação da imagem segmentada, φ , e dos fatores de escalonamento horizontal, f_h , e verticais f_{v1} e f_{v2} .

Valores	Âng. de Rotação	fator fh	fator fv1*	fator fv2*
Máximo	15,78°	2	1,36	2,42
Médio \pm DP	7,58° \pm 4,24°	1,03 \pm 0,4	0,85 \pm 0,19	1,44 \pm 0,38
Mínimo	0,95°	0,4	0,52	0,7

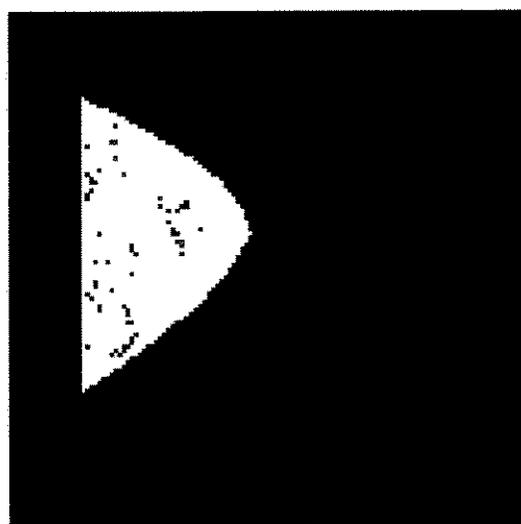
*calculados a partir de valores médios de cada imagem.

IV.4 IMAGENS DE SAÍDA DO FILTRO DE NOVIDADE

Apresentam-se neste item alguns exemplos de imagens de saída do filtro de novidade quando é aplicado um limiar de novidades de 30. As figuras 4.5 (a) e 4.5(b) dizem respeito a uma mama normal. Já as imagens mostradas na figura 4.6 são de mamas que apresentam lesões benignas. Na figura 4.6(a) tem-se uma mama com fibroadenoma, na figura 4.6(b) tem-se uma mama com doença fibrocística, na figura 4.6(c) a mama apresenta uma estroma hialino e nas figuras 4.6(d) e (e) temos mamas com alterações fibrocísticas.



(a)



(b)

Figura 4.5: Imagens de saída do filtro de novidade de mamas normais após aplicação de um limiar de 30.

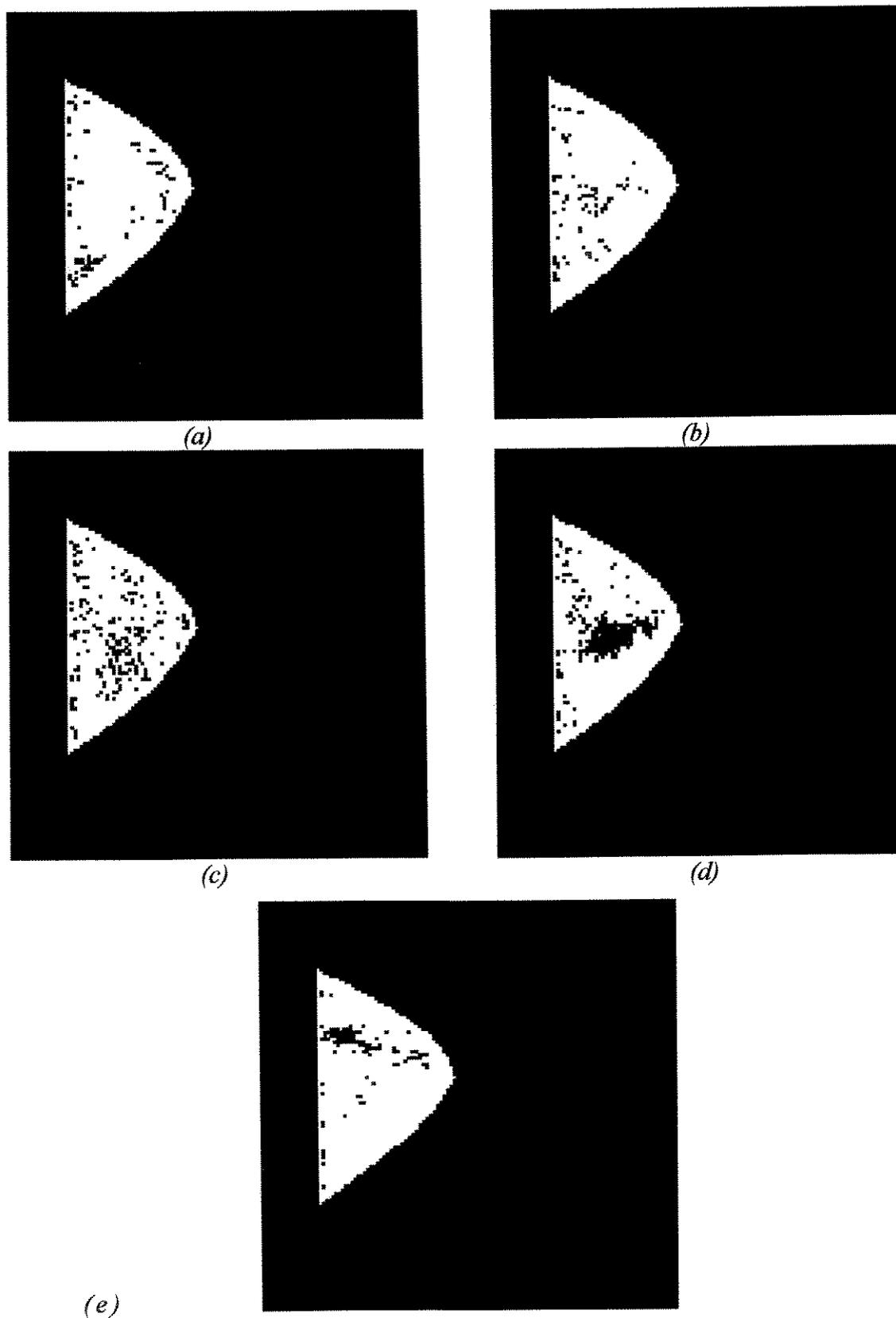
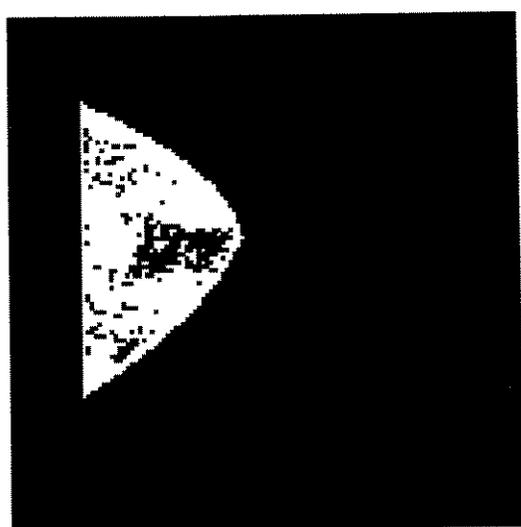
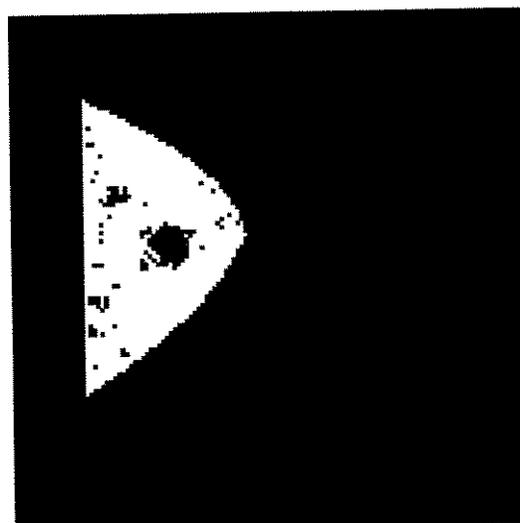


Figura 4.6: Imagens de saída do filtro de novidade de mamas com lesões benignas após aplicação de um limiar de 30.

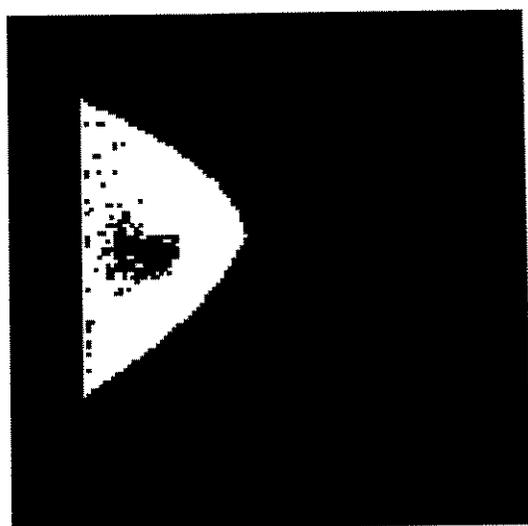
Na figura 4.7 são apresentados casos de mamas com lesões malignas.



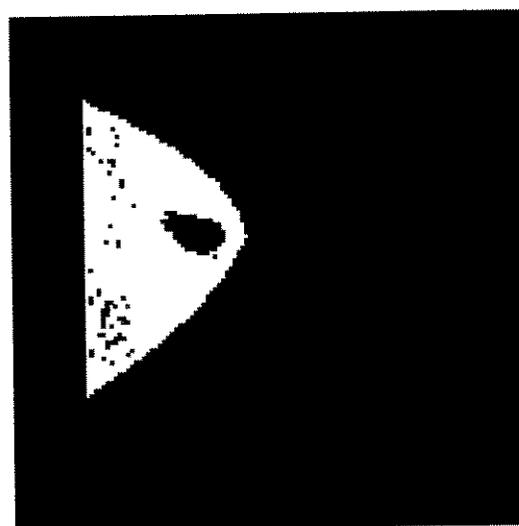
(a)



(b)



(c)

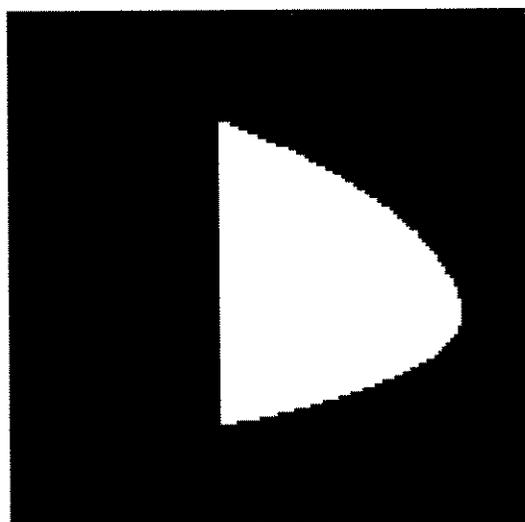


(d)

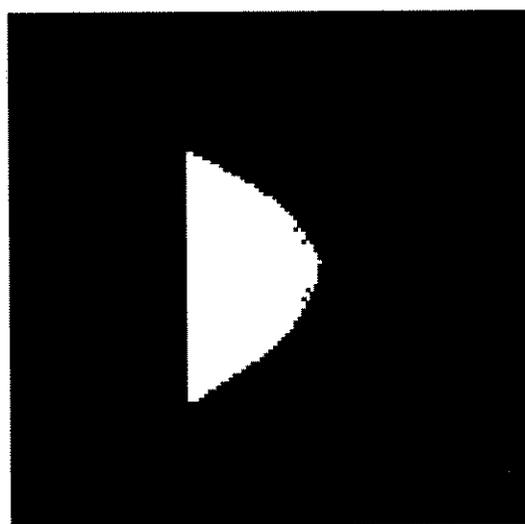
Figura 4.7: Imagens de saída do filtro de novidade de mamas com lesões malignas (carcinomas de mama) após aplicação de um limiar de 30.

IV.5 IMAGENS DE NOVIDADES APÓS FILTRAGEM MORFOLÓGICA

Nas figuras 4.8, 4.9 e 4.10 são apresentadas as imagens de novidades (em seus tamanhos originais) correspondentes as imagens mostradas nas figuras 4.6, 4.6 e 4.7, após terem sido submetidas ao processo de filtragem morfológica descrito no capítulo III.



(a)



(b)

Figura 4.8: Imagens de novidades, após filtragem morfológica, correspondentes as mamas normais mostradas na figura 4.5

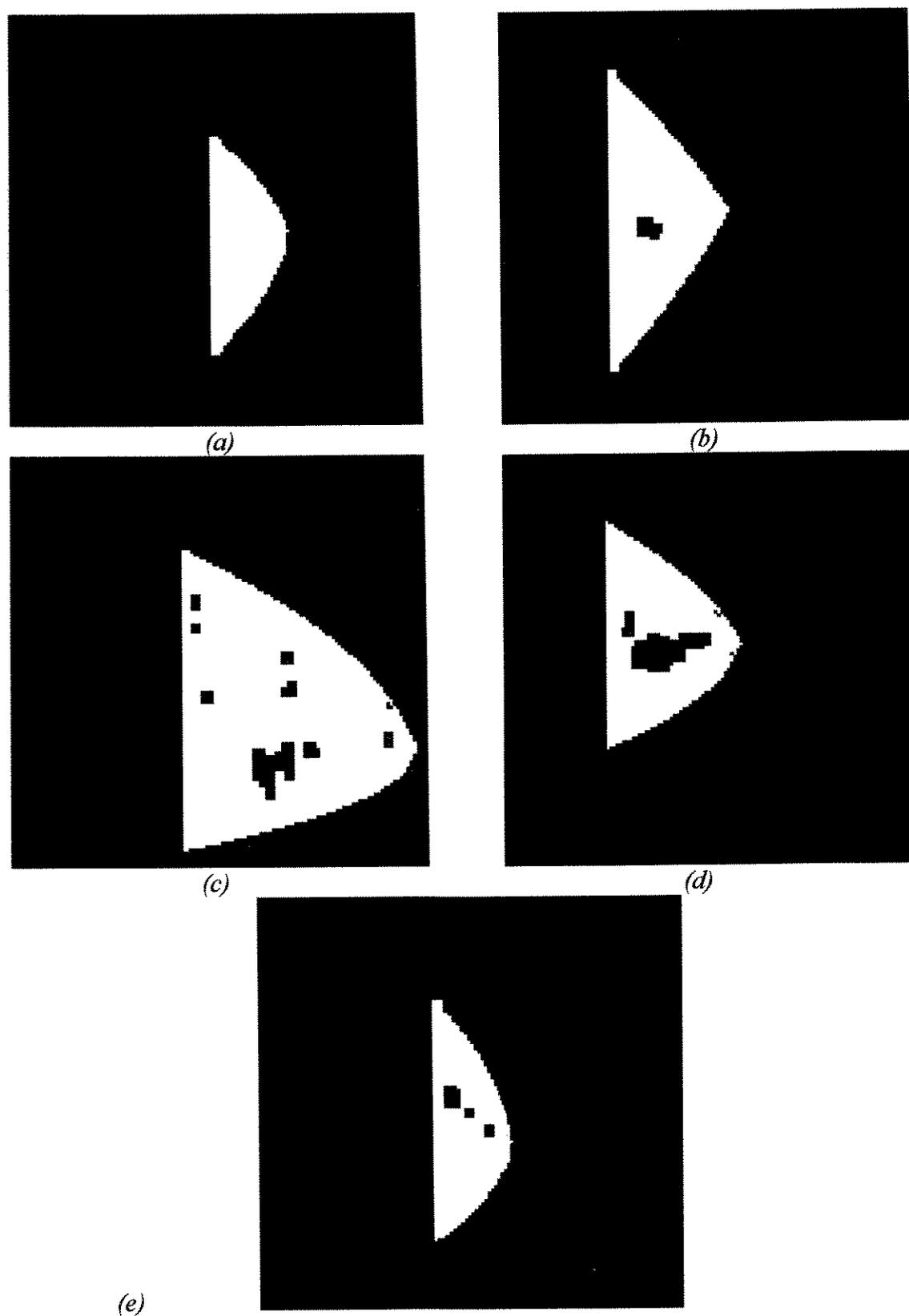
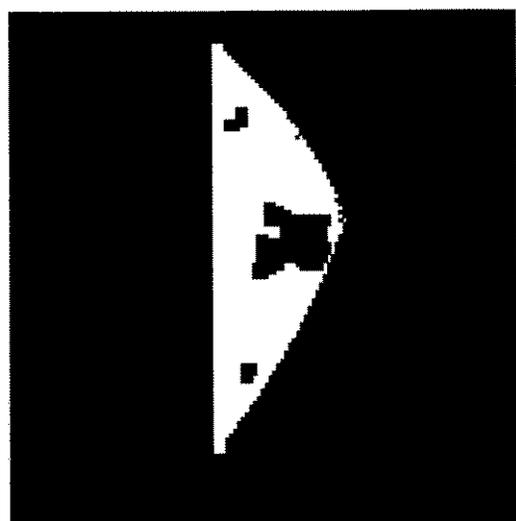
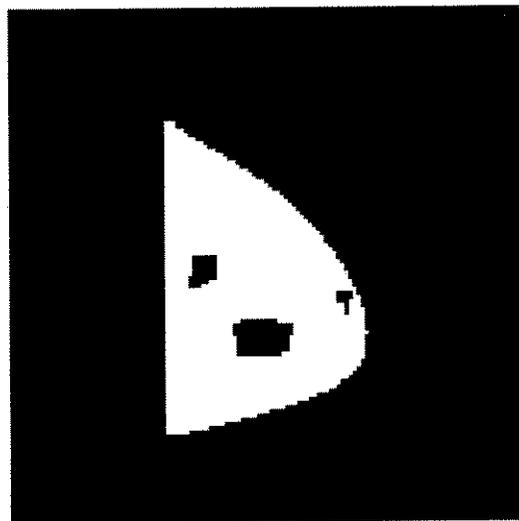


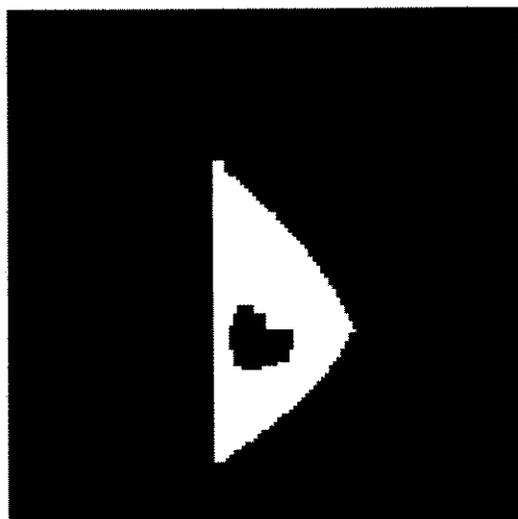
Figura 4.9 Imagens de novidades após filtragem morfológica, correspondentes às mamas com lesões benignas mostradas na figura 4.6.



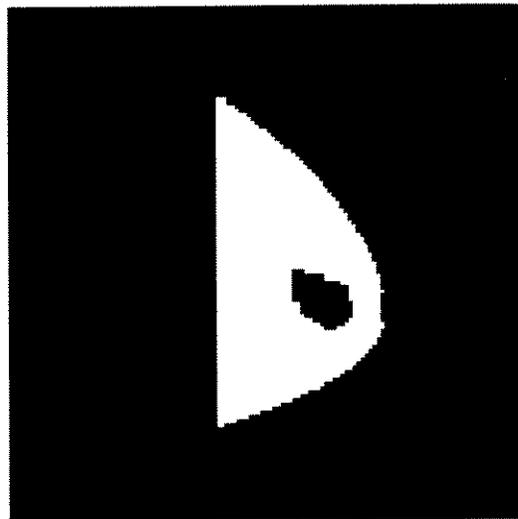
(a)



(b)



(c)

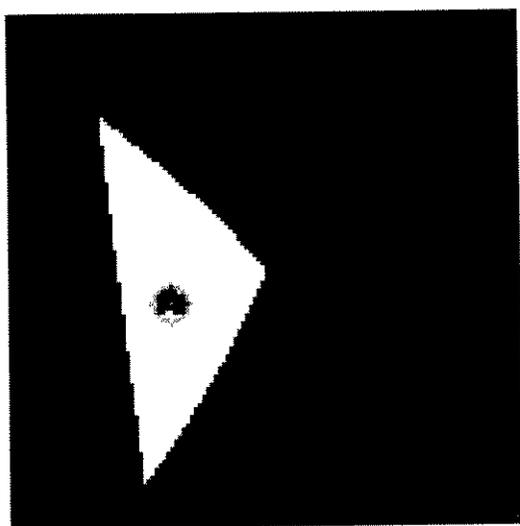


(d)

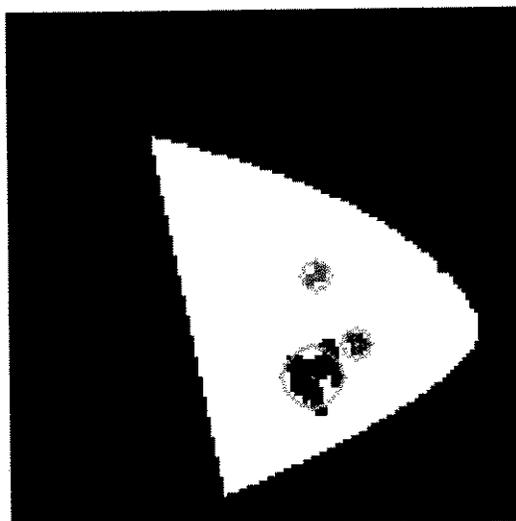
Figura 4.10: Imagens de novidades, após filtragem morfológica, correspondentes as mamas com lesões malignas mostradas na figura 4.7.

IV.6 APRESENTAÇÃO DOS CÍRCULOS QUE MELHOR SE AJUSTAM ÀS REGIÕES DE NOVIDADES

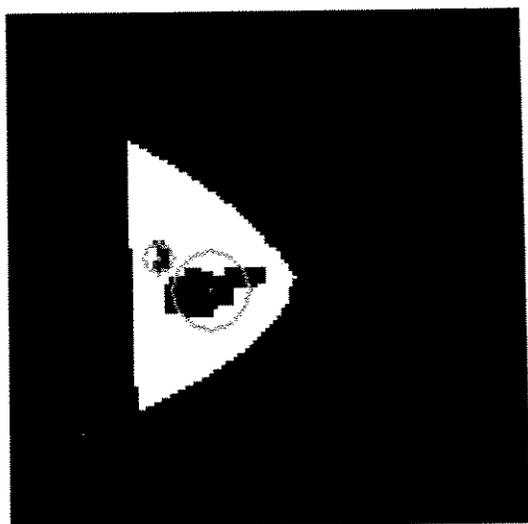
As imagens apresentadas nas figuras 4.11 e 4.12 mostram os círculos que melhor se ajustam às regiões de novidades presentes nas imagens das figuras 4.6 e 4.7.



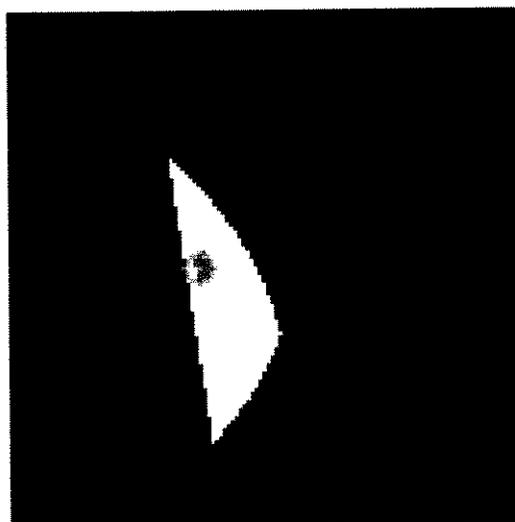
(a)



(b)

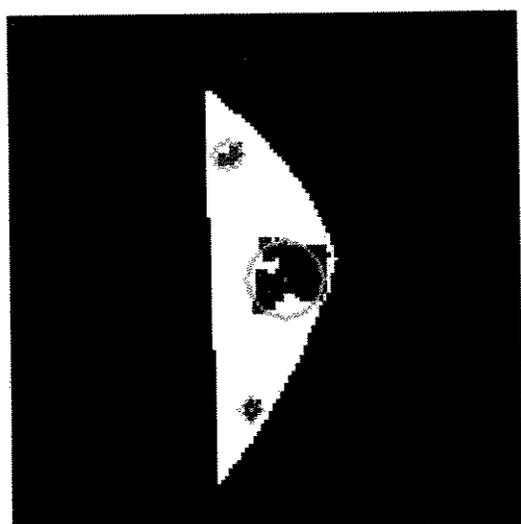


(c)

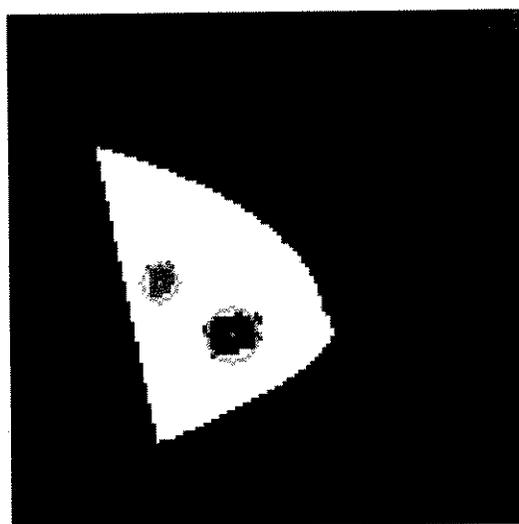


(d)

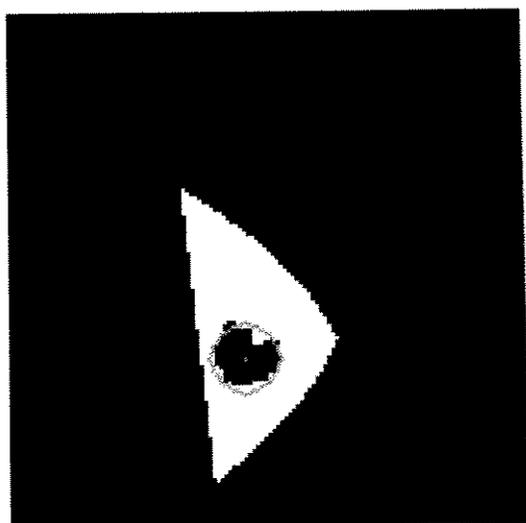
Figura 4.11: Imagens de novidades nas quais são superpostos os círculos que melhor se ajustam às regiões de novidades presentes nas imagens da figura 4.6 (mamas com lesões benignas).



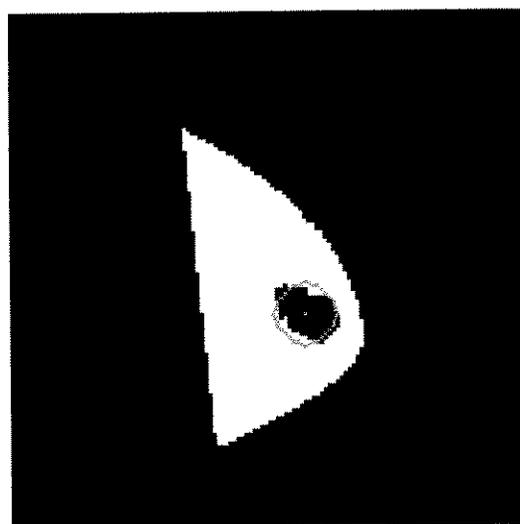
(a)



(b)



(c)

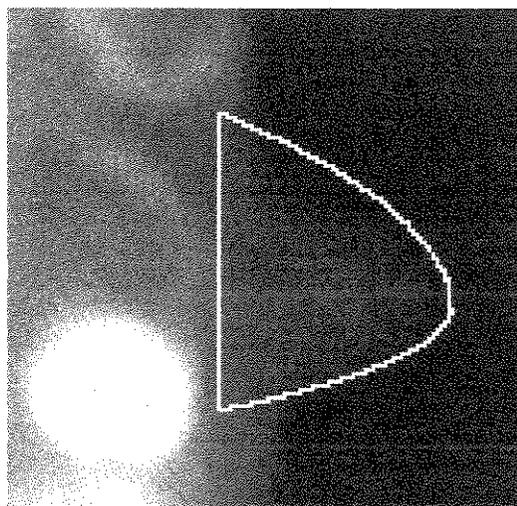


(d)

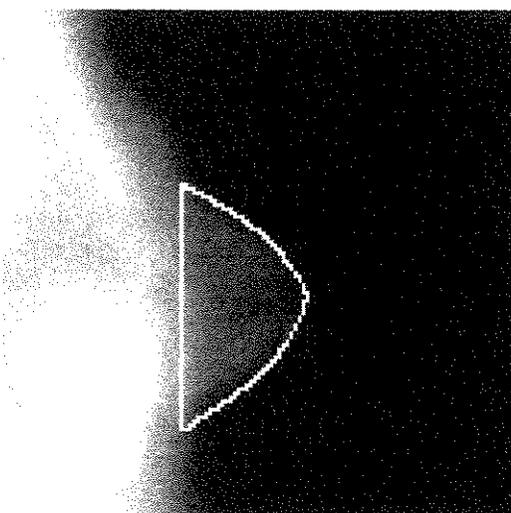
Figura 4.12: Imagens de novidades nas quais são superpostos os círculos que melhor se ajustam às regiões de novidades presentes nas imagens da figura 4.7 (mamas com lesões malignas).

IV. 7 IMAGENS FINAIS DO PROCESSO DE DETECÇÃO

Nas figuras 4.13, 4.14 e 4.15 são apresentadas as imagens finais do processo de detecção referentes às mamas mostradas nos itens anteriores, as quais consistem da imagem cintilomamográfica original com a superposição dos contornos da área segmentada e das lesões detectadas.



(a)



(b)

Figura 4.13: Imagens finais do processo de detecção correspondentes às mamas normais apresentadas nas figuras 4.5 e 4.8.

IV.8 MEDIDAS PARA AUXÍLIO NA CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES

Para fins de distinção da lesão detectada pelo filtro, entre benigna e maligna, as regiões de novidades, bem como os tecidos normais adjacentes são avaliados. Um conjunto de medidas foi efetuado. Na tabela 4.3 apresentam-se, para as 34 mamas utilizadas para teste do método, algumas das medidas mais relevantes, tais como:

- média das intensidades dos pixels das regiões de tecido normal adjacentes à área de novidade;
- média das regiões de novidades; e
- relação entre essas duas medidas (razão de atividade).

Quando excluiu-se as áreas de novidades menores que 12 pixels e/ou as áreas com razão de atividade menor que a unidade, das imagens de novidades após filtragem morfológica, observou-se que o número máximo de regiões de novidades por imagem era de 3. Daí o motivo de se apresentar nas tabelas seguintes as medidas de no máximo 3 regiões.

Os valores máximos, mínimos, médios e o desvio padrão das medidas referidas anteriormente, para mamas com lesões malignas e para mamas normais ou com lesões benignas são apresentados nas tabelas 4.4 e 4.5.

Na tabela 4.6, apresentam-se, para as 34 mamas de teste: valores das áreas das regiões de novidade (em número de pixels), valores dos raios dos círculos que melhor se ajustam as áreas de novidades e medida da inclinação do perfil médio (referida simplesmente como perfil) dessas áreas.

Os valores máximos, mínimos, médios e o desvio padrão do perfil, para mamas com lesões malignas e para mamas normais ou com lesões benignas são apresentados na tabela 4.7.

IV.9 ANÁLISE DE ROC (RECEIVER-OPERATING CHARACTERISTIC)

Através do método proposto por Metz (1978 e 1986), curvas de ROC (*receiver-operating characteristic*) de decisão de desempenho foram criadas.

Essencialmente, uma curva de ROC descreve o compromisso entre a sensibilidade e a especificidade de um dado sistema de diagnóstico, quando um limiar de decisão é variado. Convencionalmente, uma curva de ROC é um gráfico da percentagem de TP (*true positive*), isto é, a sensibilidade, em função da percentagem de FP (*false positive*), isto é, 1- especificidade. A curva de ROC descreve o poder de um método de detecção de uma doença sem a influência da prevalência da mesma na população em estudo, uma vez que ambos (TP e FP) são independentes desse parâmetro.

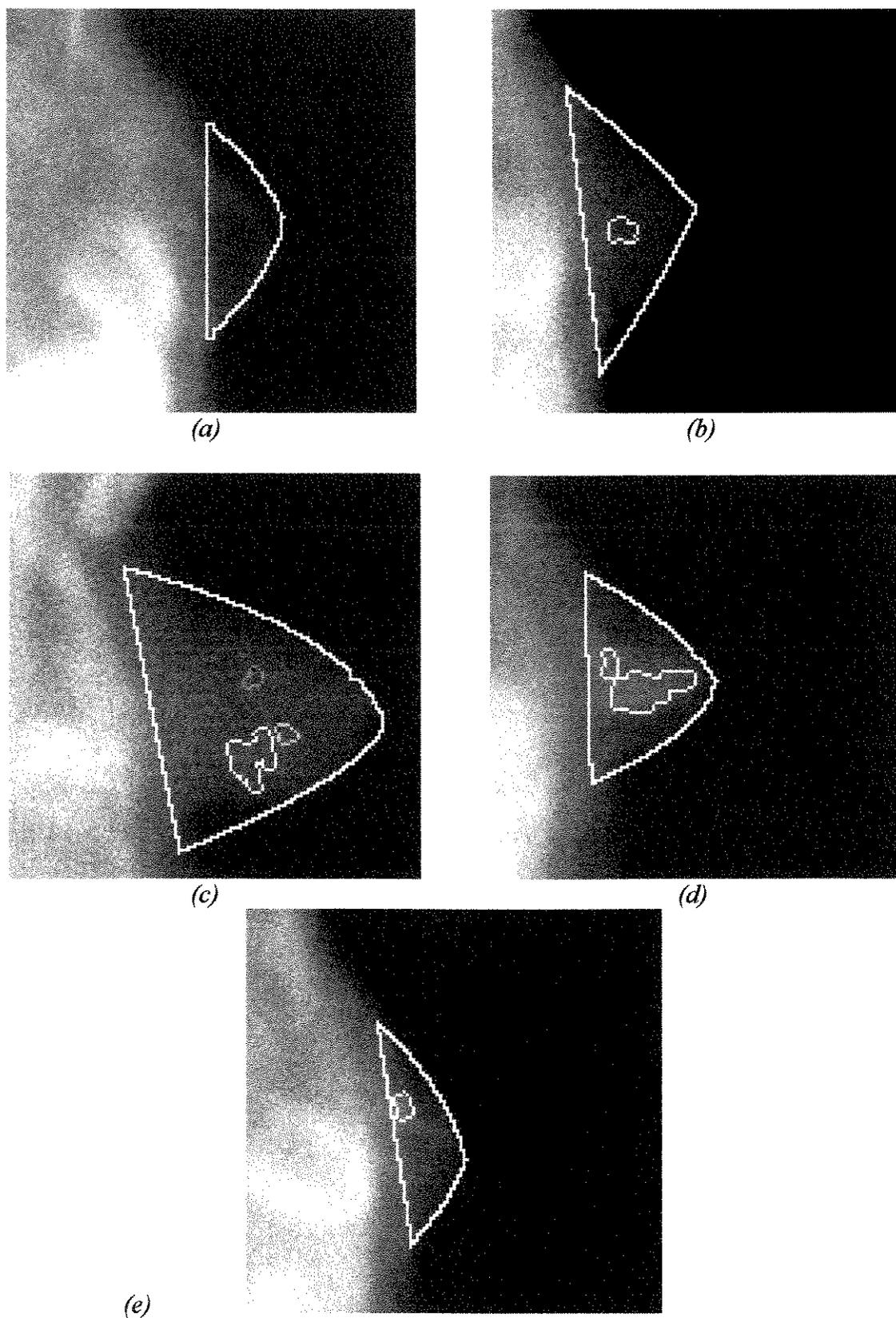
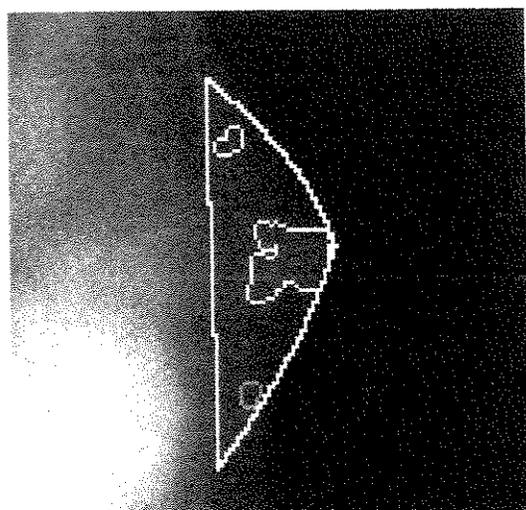
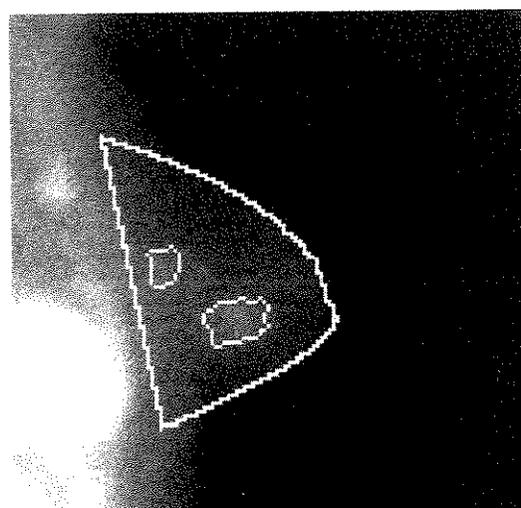


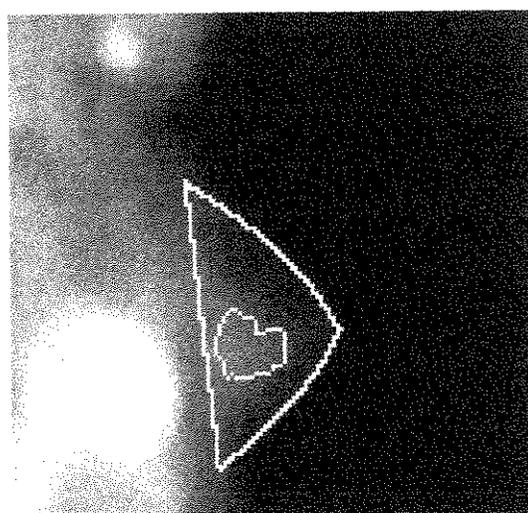
Figura 4.14: Imagens finais do processo de detecção correspondentes às mamas com lesões benignas apresentadas nas figuras 4.6, 4.9 e 4.11.



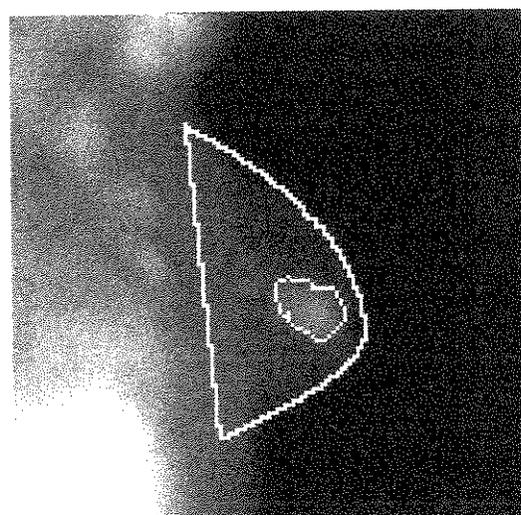
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 4.15: Imagens finais do processo de detecção correspondentes às mamas com lesões malignas apresentadas nas figuras 4.7, 4.10 e 4.12.

Tabela 4.3: Medidas efetuadas nas imagens de novidades (parte I)*.

Número do Paciente	Média de Tecido Normal	Média da Reg. Nov. 1	Média da Reg. Nov. 2	Média da Reg. Nov. 3	Razão de Atividade Reg.1	Razão de Atividade Reg.2	Razão de Atividade Reg.3
12	17,34	25,98	24,84	20,7	1,50	1,43	1,19
13	18	37,37	23,95	23,76	2,08	1,33	1,32
16	14,97	61,8	***	***	4,13	***	***
20	20,71	66,19	***	***	3,20	***	***
25	24,49	43,69	41,46	***	1,78	1,69	***
26	22,29	38,39	***	46,53	1,72	***	2,09
29	11,29	28,15	19,87	***	2,49	1,76	***
31	20,48	47,65	51,11	***	2,33	2,50	***
32	21,37	60,2	***	***	2,82	***	***
48	30,31	70,33	***	***	2,32	***	***
51	15,34	49,48	***	***	3,23	***	***
52	19,29	33,42	52,52	24	1,73	2,72	1,24
54	17,93	52,59	***	***	2,93	***	***
64	17,12	38,97	48,93	***	2,28	2,86	***
66	20,49	91,93	***	***	4,49	***	***
76	20,93	96,7	***	***	4,62	***	***
79	22,12	58,17	37,68	33,06	2,63	1,70	1,49
46	30,57	39,7	***	***	1,30	***	***
17	24,65	50,06	40,5	***	2,03	1,64	***
19	26,24	33,36	32,72	***	1,27	1,25	***
23	29,6	47,75	***	36,05	1,61	***	1,22
38	29,41	74,78	***	***	2,54	***	***
41	18,11	44,16	32,9	38,2	2,44	1,82	2,11
59	15,87	26,48	***	***	1,67	***	***
78	30,64	38,61	62,84	***	1,26	2,05	***
69	24,08	***	***	***	***	***	***
71	11,03	***	***	***	***	***	***
72	19,28	***	***	***	***	***	***
77	14,3	***	***	***	***	***	***
57	16,95	***	***	***	***	***	***
34	14,19	***	***	***	***	***	***
42	18,09	***	***	***	***	***	***
64	24,11	33,75	44,98	***	1,40	1,87	***
12	13,41	18,94	***	***	1,41	***	***

* a área da tabela acima da linha sombreada corresponde a pacientes que possuem mamas com lesões malignas, enquanto que a área abaixo diz respeito a pacientes com mamas normais ou com lesões benignas.

Tabela 4.4: Valores máximos, mínimos, médios e desvio padrão das medidas apresentadas na tabela 4.3, agrupadas em mamas com lesões malignas e em mamas com lesões benignas ou normais (parte I).

	Média das Intensidades dos Pixels		
Valores	Região de Tecido Normal	Mamas com Lesões Malignas*	Mamas Normais ou com Lesões Benignas
Mínimo	11,03	25,98	18,94
Médio	20,44	55,39	39,56
Desvio Padrão	5,43	18,33	11,84
Máximo	30,64	96,7	74,78

Tabela 4.5: Valores máximos, mínimos, médios e desvio padrão das medidas apresentadas na tabela 4.3, agrupadas em mamas com lesões malignas e em mamas com lesões benignas ou normais (parte II).

	Razão de Atividade	
Valores	Mamas com Lesões Malignas*	Mamas Normais ou com Lesões Benignas
Mínimo	1,5	1,22
Médio	2,84	1,73
Desvio Padrão	0,86	0,43
Máximo	4,62	2,54

* os valores obtidos para mamas com lesões malignas considerou apenas uma região de novidade por mama (a de maior média, as quais estão sombreadas na tabela 4.3)

Tabela 4.6: Medidas efetuadas nas imagens de novidades (parte II).*

Número do paciente	Área da reg. 1	Área da reg. 2	Área da reg. 3	Raio da reg.1	Raio da reg. 2	Raio da reg. 3	Perfil da reg.1	Perfil da reg. 2	Perfil da reg. 3
12	286	57	27	10	5	3	0,71	0	0
13	334	94	21	11	6	3	1,22	0,12	0,57
16	52	***	***	4	***	***	3,59	***	***
20	190	***	***	8	***	***	2,72	***	***
25	123	15	***	7	2	***	1,68	2	***
26	233	***	15	9	***	2	0,32	***	1,5
29	76	16	***	5	2	***	1,38	0	***
31	117	42	***	6	4	***	3,5	2,59	***
32	179	***	***	8	***	***	1,63	***	***
48	24	***	***	3	***	***	1,14	***	***
51	80	***	***	5	***	***	4,3	***	***
52	40	25	20	4	3	3	0,2	1,42	2,28
54	166	***	***	7	***	***	3,89	***	***
64	200	16	***	8	2	***	1,9	0	***
66	228	***	***	9	***	***	8,15	***	***
76	118	***	***	6	***	***	4,5	***	***
79	476	16	16	14	2	2	1,95	0	0,5
46	24	***	***	3	***	***	0,57	***	***
17	187	20	***	9	3	***	1,36	0	***
19	36	18	***	3	2	***	0	0	***
23	484	***	17	16	***	3	0,43	***	0,28
38	28	***	***	3	***	***	2	***	***
41	24	22	20	3	3	3	0,57	0,57	0,85
59	31	***	***	3	***	***	0,57	***	***
78	311	13	***	10	2	***	0,21	0,5	***
69	***	***	***	***	***	***	***	***	***
71	***	***	***	***	***	***	***	***	***
72	***	***	***	***	***	***	***	***	***
77	***	***	***	***	***	***	***	***	***
57	***	***	***	***	***	***	***	***	***
34	***	***	***	***	***	***	***	***	***
42	***	***	***	***	***	***	***	***	***
64	70	68	***	5	5	***	0,3	0	***

* a área da tabela acima da linha sombreada corresponde a pacientes que possuem mamas com lesões malignas, enquanto que a área abaixo, diz respeito a pacientes com mamas normais ou com lesões benignas.

Tabela 4.7: Valores máximos, mínimos, médios e desvio padrão do perfil médio das regiões de novidades, agrupados em mamas com lesões malignas e em mamas com lesões benignas ou normais

Valores	Perfil	
	Mamas com Lesões Malignas*	Mamas Normais ou com Lesões Benignas
Mínimo	0,71	0
Médio	2,73	0,5
Desvio Padrão	1,77	0,5
Máximo	8,15	2

* os valores obtidos para mamas com lesões malignas considerou apenas uma região de novidade por mama (a de maior média, as quais estão sombreadas na tabela 4.3)

Foram utilizados três valores de limiar de detecção de novidade, quais sejam: 20, 30 e 40. Na primeira análise, o valor da razão de atividade das lesões foi utilizado como parâmetro de decisão entre lesão benigna e maligna (ponto de corte) e no segundo caso utilizou-se o valor do perfil médio das lesões. Esse ponto de corte foi variado de um valor 0 até o valor no qual uma especificidade de 100% fosse alcançada.

A figura 4.16 mostra as curvas de decisão de desempenho para as 34 mamas de teste. A figura 4.16(a) refere-se a análise de ROC com a razão de atividade como parâmetro de decisão e a figura 4.16(b) utiliza o perfil médio.

A curva de ROC mais alta indica maior capacidade de discriminação, devido ao fato de se obter o melhor percentual de TP para todos ou para a maioria dos valores de FP, ou equivalentemente, o menor valor de FP para todos ou para a maioria dos valores de TP.

Para a curva de ROC que utiliza a razão de atividade como parâmetro de corte o ponto ótimo de desempenho (melhores valores de sensibilidade x especificidade) foi alcançado com um limiar de decisão de 1,6 e limiar de novidade de 40 o qual resultou em valores de sensibilidade e especificidade de **88,24%** e **82,35%**, respectivamente. Quando se utilizou o perfil em vez da razão de atividade o ponto ótimo foi alcançado com um limiar de decisão de 1 na curva correspondente ao limiar de novidade de 30. Os valores de sensibilidade e especificidade resultantes foram de **94,12%** e **88,24%**, respectivamente.

Na avaliação das 34 mamas de teste, utilizando-se o limiar de decisão de 1 e limiar de novidade de 30 ocorreram 1 caso de falso negativo entre as 17 mamas com lesões malignas e 2 casos

de falsos positivos entre as 17 mamas normais ou com lesões benignas. Esses casos foram intencionalmente incluídos naqueles que foram apresentados como exemplos da seqüência de imagens de detecção mostrada nos itens anteriores. O caso de falso negativo é apresentado nas figuras 4.7(a), 4.10(a), 4.12(a) e 4.15(a), já os casos de falso positivos são apresentados nas seqüências 4.6(d), 4.9(d), 4.11(c) e 4.14(d) e 4.9(e), 4.11(d) e 4.14(e), respectivamente.

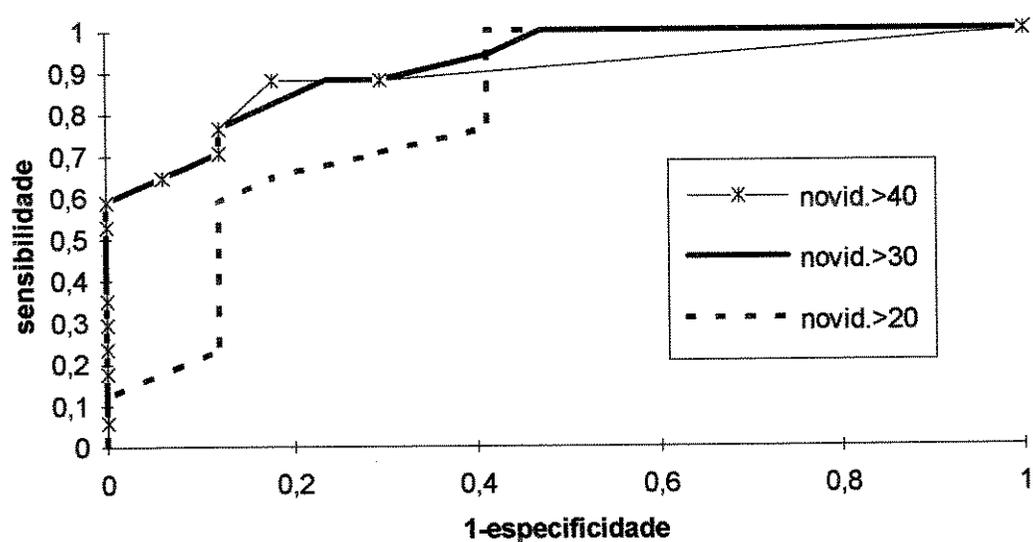
Todos os resultados até aqui apresentados foram obtidos com a memória do filtro de novidade constituída de 20 imagens. Posteriormente, expandiu-se o número de imagens de treinamento do filtro para 30 (quantidade de imagens cintilográficas de mamas normais disponível para o estudo). Assim, todo o processo de detecção automática e coleta de dados foi novamente conduzido. A figura 4.17, curva de ROC para as 34 mamas de teste, utilizando-se o perfil como parâmetro de decisão, resume os resultados obtidos com a nova base de imagens normais.

Na tabela 4.8 comparam-se, para as duas bases de imagens, os resultados obtidos, para 10 pacientes, das seguintes medidas: (1) área das regiões de novidades (em número de pixels) para um limiar de novidade de 30; (2) média e (3) desvio padrão dos valores dos pixels das regiões de novidades antes da aplicação do limiar de detecção.

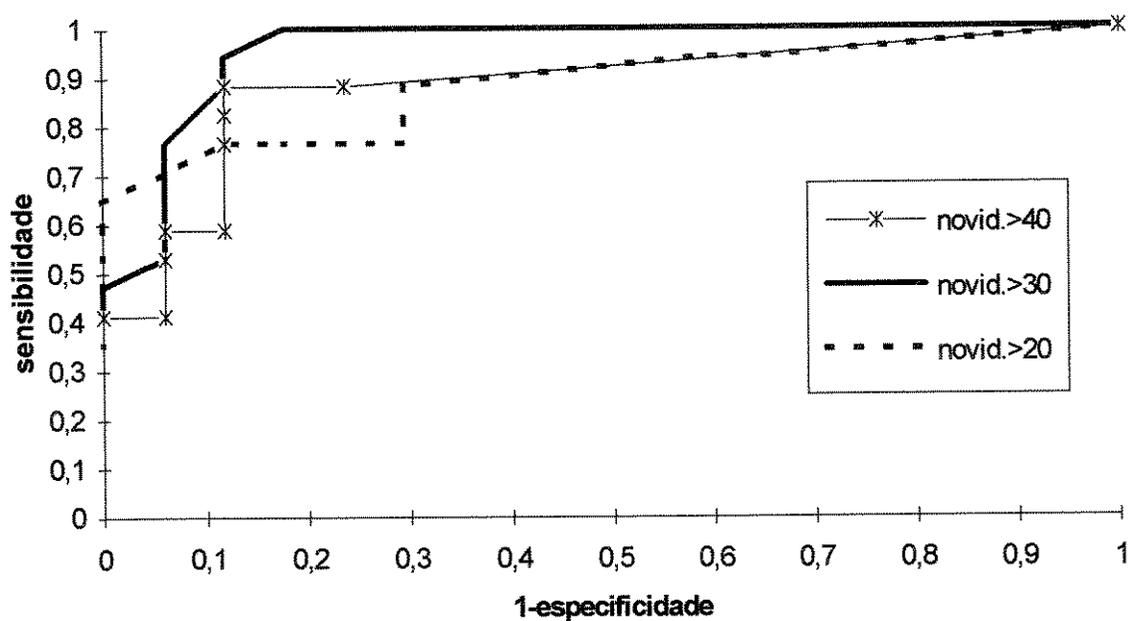
IV.10 DESEMPENHO DO SISTEMA

Não foi calculada a “precisão” do sistema desenvolvido, em termos da fração de casos para os quais o mesmo classificou corretamente as lesões detectadas, devido ao fato dessa medida ser de utilidade limitada como um índice de desempenho de sistemas de diagnósticos. Isto decorre do fato da prevalência da doença na população em análise afetar fortemente essa medida (Metz, 1978). Alternativamente, utilizou-se uma figura de mérito que consiste do cálculo da área sob a curva de ROC. Conforme demonstrado em (Swets, 1988), essa área é a “única medida de desempenho que não é influenciada por *bias* de decisão (tendência de favorecer uma ou outra alternativa de diagnóstico) e probabilidades *a priori*”. Essa medida, denotada por A , avalia o desempenho de sistemas diversos em uma escala comum de fácil interpretação. Em geral, A varia de 0,5 a 1 conforme ilustra a figura 4.18

Um sistema com $A=1$ apresenta discriminação perfeita. Para o sistema proposto tem-se que, no caso da figura 4.16(a), onde o parâmetro de corte é a razão de atividade a curva de maior poder de discriminação (a de maior área) é a de limiar de 30. Para essa curva a área A foi de 0,92. Já para o caso da figura 4.16(b) obteve-se um valor de área de 0,96 para a curva de maior poder de discriminação, que também foi a de limiar de novidade de 30. A área, A , sob a curva foi estimada usando a regra do trapézio (Geen e Swets, 1974).



(a)



(b)

Figura 4.16: Curvas de ROC obtidas para as mamas de testes utilizando uma memória do filtro de novidade com 20 mamas normais (a) tem a razão de atividade como parâmetro de corte e (b) usa o perfil da lesão como parâmetro.

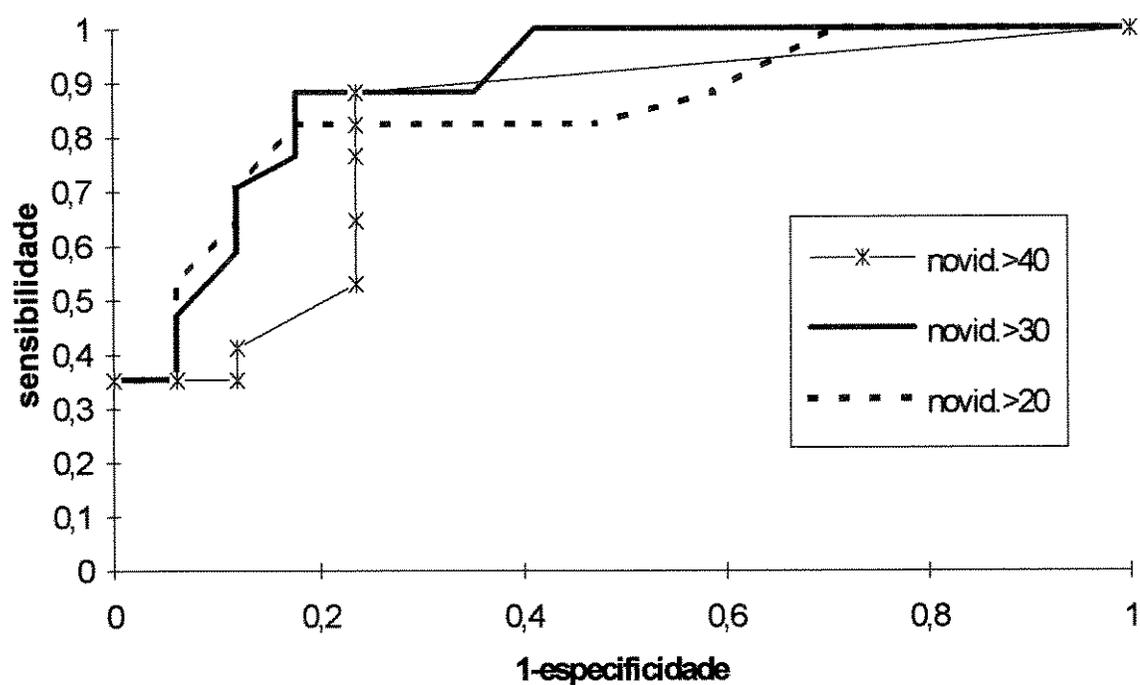


Figura 4.17: Curvas de ROC obtidas para as mamografias de testes utilizando uma memória do filtro de novidade com 30 imagens de mamografias normais (o parâmetro de corte utilizado foi o perfil).

Tabela 4.8: Resultados comparativos obtidos com base (memória do filtro) de 20 e 30 imagens normais.

Base 2 (30 imagens)			Base 1 (20 imagens)		
Média da Reg. Nov.	Desvio Padrão	Área da Reg. Nov.*	Média da Reg. Nov.	Desvio Padrão	Área da Reg. Nov.*
-0,3	19,74	102	-0,32	20,28	106
3,33	37,23	271	3,92	39,07	280
0,08	17,86	68	0,69	19,87	115
-0,48	25,56	215	0,13	28,64	252
-0,3	15,94	57	0,16	17,44	86
1,79	28,89	292	3,05	33	357
0,02	18,23	98	0,24	19,18	111
-0,65	27,09	207	-0,2	28,76	238
0,72	18,49	102	1,05	19,4	122
1,42	24,67	210	2,31	27	252

*em número de pixels.

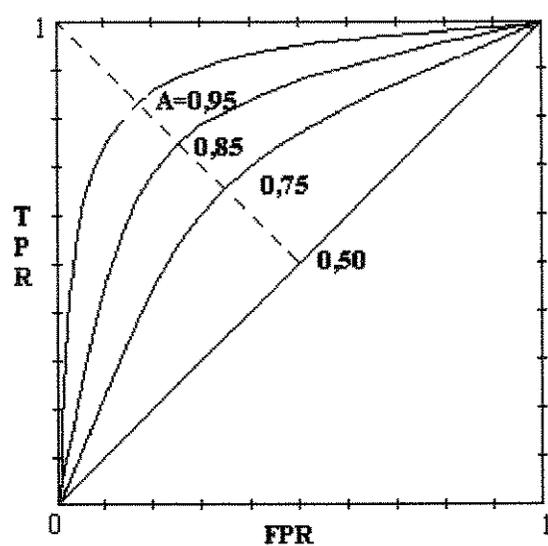


Figura 4.18: Ilustração de curvas de ROC com seus respectivos valores de A.

DISCUSSÃO

V.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo procuramos analisar e discutir os resultados obtidos com o método de detecção e classificação de lesões de mama em imagens cintilográficas de mama, bem como alguns aspectos relevantes da implementação desse método.

Inicialmente são avaliados os resultados da segmentação e da padronização anatômica das mamas obtidos com os dois métodos desenvolvidos. A análise desses processos se dá através da inspeção visual das imagens resultantes e da apreciação dos valores de alguns parâmetros medidos, tais como área da mama segmentada e área da mama-padrão. São tecidas algumas considerações sobre o tipo de mapeamento utilizado na padronização e de como os problemas inerentes ao mesmo foram contornados.

Na seção de análise das novidades, as seqüências de imagens processadas, que vão desde a saída do filtro de novidade até a imagem final do processo para imagens de mamas normais, de mamas com lesões benignas e de mamas com lesões malignas são discutidas.

Na seção seguinte os dados extraídos para auxílio na classificação das lesões são analisados através da estatística tradicional e posteriormente através da análise de ROC. Os valores de sensibilidade e especificidade do método são discutidos e comparados com os resultados extraídos da literatura. Finalizando essa seção o método desenvolvido é avaliado, segundo a orientação de Swetz (1988).

Por fim, comentam-se os erros de classificação ocorridos e também os efeitos da ampliação da memória do filtro de novidade de 20 para 30 imagens de mamas normais.

V.2 ASPECTOS RELEVANTES DO MÉTODO DE SEGMENTAÇÃO

A parametrização de áreas de procura por novidades é de fundamental importância na implementação de um método de detecção de lesões, através do filtro de novidade. Neste trabalho, esse requisito motivou o desenvolvimento de dois métodos de segmentação automático de mama, em imagens cintilográficas, nos quais as regiões de procura são modeladas geometricamente por segmentos de retas (método 1) ou por ramos de parábolas (método 2).

No capítulo IV foram apresentados alguns resultados obtidos com os dois métodos (figuras 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4). sobre esses resultados pode-se tecer as seguintes observações:

- A área segmentada pelo método 2 foi sempre maior que a área segmentada pelo método 1;
- No método 1, quanto mais arredondada for a mama, maior é a área periférica (de borda) da mama que é descartada, pois maior é a diferença entre o contorno da mama e as retas que modelam o mesmo. A figura 4.2(a) exemplifica este fato. Nele pode-se observar a área de borda que não foi incluída na segmentação. Esse efeito é minimizado ao se modelar o contorno por ramos de parábolas;
- A área de mama segmentada através do método 2 engloba mais área próxima à parede do músculo peitoral, do que aquela obtida com o método 1. Em se tratando de mamas com tumores de parede, como a mostrada na figura 4.4, essa diferença é fundamental. Neste caso, a área segmentada pelo método 1 não inclui o tumor em toda a sua extensão (figura 4.4(a)), ao passo que com o método 2, todo o tumor foi englobado na área segmentada (figura 4.4(b)).

Enfim, o método 2 mostrou ser mais eficiente que o método 1, no sentido de que a área segmentada pelo mesmo é mais representativa do parênquima mamário. Além disso, esse método apresentou resultados de segmentação uniformes, independentemente do tamanho da mama, conforme pode ser visto nas imagens das figuras 4.1(b), 4.2(b) e 4.3(b).

V.3 ASPECTOS RELEVANTES DO MÉTODO DE PADRONIZAÇÃO

A padronização anatômica das mamas segmentadas foi implementada através de transformações espaciais. Uma transformação espacial define uma relação geométrica entre cada ponto das imagens de entrada e saída. Basicamente, as transformações geométricas se enquadram em duas categorias: mapeamento direto e mapeamento inverso. O mapeamento direto consiste em obter os valores dos pixels da imagem de saída, a partir da aplicação direta da função de transformação nos pixels do domínio da imagem de entrada. O mapeamento inverso opera projetando cada coordenada da saída para a imagem de entrada através da aplicação das funções de mapeamento. O valor do pixel da entrada que foi amostrado é então transferido para o pixel de saída.

A escolha sobre qual dos mapeamentos utilizar recaiu no mapeamento inverso, por uma série de fatores que serão expostos a seguir.

Um mapeamento direto ponto-a-ponto apresenta dois tipos de problemas básicos: aparecimento de buracos e sobreposições. Os buracos ou pixels não definidos na imagem de saída ocorrem quando se mapeia pixels vizinhos da entrada em posições não contínuas na imagem de saída. Já as sobreposições ocorrem quando amostras consecutivas da entrada são mapeadas em um mesmo pixel da saída;

Diferentemente do mapeamento direto ponto-a-ponto, o inverso garante que todos os pixels da imagem de saída sejam determinados. Entretanto, pode apresentar o seguinte problema: dados (valores dos pixels) da entrada podem ser descartados durante o processo de mapeamento (sub-amostragem), gerando o fenômeno de *aliasing*. Dessa forma, algum processo de filtragem deve ser implementado para que toda a área de entrada seja amostrada;

No mapeamento inverso os pixels da saída são centrados em valores de coordenadas inteiras e são projetados para a entrada em posições de valores de coordenadas reais. Assim, para se obter valores da entrada em posições não definidas (não inteiras) deve-se implementar um processo de interpolação. Pode-se considerar como um fator positivo do mapeamento inverso, o fato do mesmo permitir que esse processo de interpolação ocorra no espaço da entrada em vez da saída.

O processo de interpolação implementado foi o bilinear. Conforme mostrado anteriormente, a interpolação bilinear utiliza uma combinação linear dos valores dos 4 pixels mais próximos para produzir um valor interpolado. Dessa forma, esse processo pode ser encarado como uma filtragem, contribuindo para a minimização do efeito de *aliasing*.

As transformações efetuadas nas imagens segmentadas são sempre de expansão ou de contração. Considerando-se que a área da mama padrão tenha sido de 2132 pixels e que as mamas com áreas máximas e mínimas, mostradas na tabela 4.1, são 4594 e 926 pixels, respectivamente, os fatores de contração e expansão máximos têm um valor próximo a 2. Em um processo de contração com esse fator, se não houvesse a interpolação bilinear, um a cada dois pixels da imagem original seria descartado.

A transformação espacial global que implementa a padronização, descrita no capítulo III, inclui ainda um processo intermediário de rotação do pixel mapeado. Em linhas gerais todo o processo se dá na seguinte ordem. Inicialmente aplica-se o mapeamento inverso em cada pixel da imagem de saída. As novas coordenadas (não inteiras) são submetidas a um processo de rotação, o qual posiciona a mesmas na imagem original (imagem de mama segmentada). Após esse processo os valores dos pixels da imagem de saída (imagem padronizada) são obtidos através de interpolação bilinear.

A operação de rotação das coordenadas dos pixels foi implementada em apenas um passo (ver capítulo III). Entretanto, conforme pode ser observado na tabela 4.2 do capítulo IV, os ângulos de rotação foram de pequena magnitude (ângulo máximo = $15,78^\circ$), não havendo restrições a implementação de rotação em dois passos (cisalhamento vertical seguido por um cisalhamento horizontal). Em ambas implementações o custo computacional é similar (Wolberg, 1994).

V.4 ANÁLISE DAS NOVIDADES

As imagens de saída do filtro de novidade mostradas nas figuras 4.5, 4.6 e 4.7 evidenciam alguns fatos que serão comentados a seguir. Quando se trata de mamas normais, os pixels de novidades (se existirem) aparecem dispersos pela imagem. No outro extremo, mamas com lesões malignas apresentam concentrações de pixels de novidades. Quanto às mamas com lesões benignas pode-se observar que podem existir pixels tantos dispersos quanto concentrados. Na realidade, esse tipo de análise cabe melhor nas imagens de novidades após as mesmas terem sido submetidas ao processo de filtragem morfológica, pois esse processo elimina os ruídos de alta frequência e define melhor os limites das regiões de novidades. Além disso, a filtragem morfológica é efetuada após a aplicação de uma transformação espacial, na qual os pixels de novidades são mapeados em uma

outra imagem cujas dimensões são aquelas da mama segmentada e rotacionada. Nela as formas das regiões de novidades (as lesões) estão mais próximas das formas originais.

As imagens de novidades antes (figuras 4.5, 4.6 e 4.7) e após filtragem (figuras 4.8, 4.9 e 4.10) são bastantes distintas. A maior semelhança se encontra nas mamas com lesões malignas. Acredita-se que isto se deva a dois fatores: 1. os exemplos dados são de mamas cujas áreas são próximas à da *mama-padrão* e 2. as regiões de novidades já apresentam uma focalização (concentração) na imagem de saída do filtro (antes da filtragem).

Nas imagens finais do processo de detecção, mostradas nas figuras 4.13, 4.14 e 4.15, pode-se observar que algumas regiões de novidades foram eliminadas. A razão está nas mesmas terem dimensões inferiores ao limite de resolução do exame cintilográfico. Foi o caso de algumas regiões das mamas mostradas nos pares de figuras 4.9(c) e 4.14(c), 4.9(e) e 4.14(e) e 4.10(b) e 4.15(b).

V.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS MEDIDAS DE AUXÍLIO À CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES

As regiões de novidades, independentemente do tipo de lesão, se benigna ou maligna, apresentaram valores médios de intensidades dos pixels superiores as dos tecidos vizinhos (vide tabela 4.3). Esse fato, também pode ser constatado através dos valores das razões de atividades, que variaram de 1,5 a 4,62 (amplitude de 3,12) para lesões malignas e de 1,22 a 2,54 (amplitude de 3,12) para mamas com lesões benignas.

No cálculo das medidas estatísticas relativas às mamas com lesões malignas, considerou-se apenas uma região de novidade por mama (a que apresentasse a maior média). A intenção foi de se obter dados mais fidedignos desse tipo de mama, uma vez que nem todas as lesões presentes poderiam ser malignas.

Tentou-se efetuar a classificação das lesões através de dois parâmetros:

1. Razão de atividade da lesão; e
2. Perfil médio da lesão.

Designando-se as mamas com lesões malignas como mamas do Grupo 1 e aquelas com lesões benignas como mamas do Grupo 2, pode-se ressaltar os seguintes fatos:

- Os valores médios da razão de atividade das regiões de novidades para os Grupos 1 e 2 foram bem distintos, 2,84 e 1,73 respectivamente. Os valores médios do perfil para as mamas dos Grupos 1 e 2 foram ainda mais distintos, 2,73 e 0,5 respectivamente;

- Os valores de desvio padrão (DP) indicam que há uma dispersão significativa dos valores da razão de atividade e do perfil apresentados por cada um dos Grupos. Essa variabilidade foi mais acentuada para o perfil. O coeficiente de variação, CV (DP/média em %), mostra de forma mais clara essa variabilidade. Para a razão de atividade os valores de CV para os dois Grupos foram de 30% (Grupo 1) e 25% (Grupo 2). Para o perfil, o Grupo 1 apresentou um CV de 64% e para o Grupo 2 um CV de 100%;

- As curvas de distribuição dos valores da razão de atividade e do perfil para os dois Grupos não apresentaram a simetria de uma distribuição normal. As medidas de simetria para as duas séries dos dois parâmetros, calculadas segundo Sounis (1976) foram de 0,41 (Grupo 1) e 0,62 (Grupo 2) para a razão de atividade e 1,09 (Grupo 1) e -0,08 (Grupo 2) para o perfil médio. Quanto mais esse valor se afasta de zero, maior é o grau de assimetria da curva. Considerando-se que essas curvas sejam moderadamente assimétricas, à exceção da distribuição do perfil médio para o Grupo 2, tem-se que 99% dos valores das séries estão incluídos nos limites dados por 6 vezes o desvio padrão (Sounis, 1976);

- A análise de significância das diferenças entre as médias obtidas para os dois Grupos, tanto para a razão de atividade quanto para o perfil, através do cálculo do índice t (grau de liberdade de 32 e $P < 0,001$) indicam que tais diferenças foram estatisticamente significantes.

Em resumo, enquanto a análise estatística tradicional revela que os Grupos 1 e 2 apresentam diferenças estatísticas significantes, tanto em relação a razão de atividade quanto ao perfil, não se pode afirmar, até essa altura, que o perfil e a razão de atividade apresentem um poder preditivo de diagnóstico ou que um seja melhor que o outro. A partir da análise das curvas de ROC (no item seguinte) o poder de diagnóstico desses parâmetros poderá ser analisado e as diferenças entre os mesmos poderão se evidenciar.

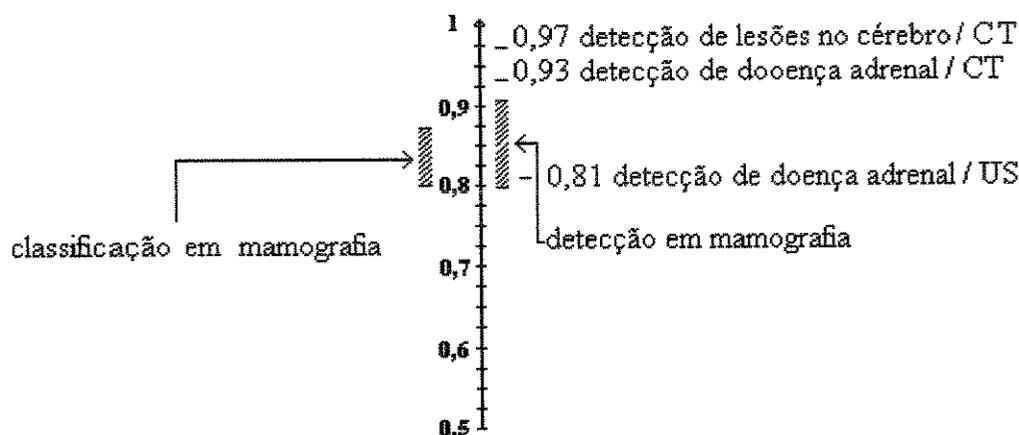
V.7 ANÁLISE DE ROC DOS PARÂMETROS DE AUXÍLIO À CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES

As curvas de ROC obtidas utilizando-se a razão de atividade e o perfil médio das lesões como parâmetros de corte revelaram que o melhor valor de limiar de novidade foi o de 30. As curvas obtidas com limiar de 40 apresentaram resultados inferiores, porém próximos daqueles obtidos com o limiar de 30. O limiar de 20 foi o que apresentou pior desempenho, motivado talvez, pelo aumento das áreas de novidades através da inclusão de mais pixels (não necessariamente pertencentes às lesões) e a conseqüente diminuição do valor médio das intensidades dos pixels, da razão de atividade e do perfil dessas áreas.

Comparando-se os pontos ótimos de desempenho dos dois parâmetros, verificou-se que o perfil médio das lesões foi o parâmetro que apresentou melhores valores (sensibilidade e especificidade 94,12% e 88,24% respectivamente). Esse fato foi confirmado posteriormente, quando foi calculada a precisão do sistema de classificação proposto, através do método desenvolvido por Swets (1988). O valor de A para a curva que utiliza o perfil como parâmetro de corte (0,96) foi superior ao valor obtido quando se utilizou a razão de atividade como parâmetro (0,92). No entanto, ambos os parâmetros apresentaram valores compatíveis com aqueles apresentados na literatura, obtidos por métodos manuais ou semi-automáticos de detecção. Para efeito de comparação a figura 5.1 apresenta valores de A medidos para vários testes baseados em imagens médicas, extraídos de (Swets, 1988).

Conforme dito no final do item anterior, através da análise de ROC pode-se verificar o poder da razão de atividade e do perfil no processo de diagnóstico de uma lesão detectada pelo filtro de

novidade. Esta análise evidenciou que, entre os dois, o perfil das lesões mostrou ser mais indicado para utilização como parâmetro discriminador.



CT = tomografia computadorizada e US = ultra-som

Figura 5.1 Valores de A medidos para vários testes que utilizam imagens médicas (Swets, 1988).

V.8 ANÁLISE DOS ERROS DE CLASSIFICAÇÃO

Na avaliação das 34 mamas de teste, utilizando o limiar de decisão de 1 e limiar de novidade de 30, ocorreram 1 caso de falso negativo entre as 17 mamas com lesões malignas e 2 casos de falsos positivos entre as 17 mamas normais ou com lesões benignas.

O caso de falso-negativo ocorrido corresponde ao paciente de número 12 referido nas tabelas 4.3 e 4.6. O valor do perfil médio da lesão (a maior) foi de 0,71. Esse valor corresponde ao valor mínimo obtido no Grupo de mamas com lesões malignas. O valor de perfil superior seguinte corresponde a 1,14. Para nenhum dos outros valores de limiar de novidade (20 e 40) esse valor de perfil sofreu alteração significativa.

Os valores da média da lesão, da média dos tecidos normais adjacentes, bem como da razão de atividade, para esta mama, estão abaixo dos valores médios apresentados na tabela 4.7. Essa lesão apresenta uma área relativamente grande, 286 pixels, e raio do círculo ajustado de 10 pixels. Não se credita esse erro de classificação a obtenção de um perfil não representativo da lesão, uma vez que o círculo ajustado engloba grande parte da lesão (vide figura 4.12(a)). Ao que parece, essa lesão seria constituída por pixels cujas intensidades são superiores ao dos tecidos adjacentes, apresentando porém, uma certa homogeneidade de valores. Lesões desse tipo não influenciam o processo de detecção efetuado pelo filtro de novidade, porém o método de classificação através do perfil, sempre falhará ao defini-la como lesão benigna. Casos desse tipo são raros, segundo pude deduzir de consultas a especialistas.

Os dois casos de falso-positivos ocorreram para mamas com alterações fibrocísticas (pacientes 17 e 38, referidos nas tabelas 4.3 e 4.6). Os valores de perfil obtidos para as mesmas foram de 1,36 e 2, respectivamente, e as razões de atividade foram de 2,03 e 2,54. Ao contrário do que foi encontrado no caso da mama que teve resultado falso-negativo, os valores obtidos durante o processo de caracterização das lesões, para os dois casos em questão, foram superiores aos valores médios indicados nas tabelas 4.4, 4.5 e 4.7.

Nestes casos acredita-se que os círculos utilizados no cálculo dos perfis tenham contribuído para o erro na classificação, especialmente para a paciente 38. Conforme pode ser observado na figura 4.11(c), a lesão em análise possui forma alongada, fazendo com que grande parte da área envolvida pelo círculo não seja da região da lesão e sim de tecido normal.

A pequena casuística impede a realização de uma análise mais exaustiva sobre as suposições de causas dos erros de classificação obtidos. Devido aos resultados de sensibilidade e especificidade, obtidos (apresentados no capítulo IV) ao utilizar-se o perfil como parâmetro de corte, serem na maioria compatíveis e algumas vezes superiores aos apresentados na revisão bibliográfica apresentada no capítulo II, foi mantido essa forma de determinação desse parâmetro. No entanto, acredita-se que a determinação do perfil da lesão possa ser melhorada de modo a minimizar ainda mais esses erros de classificação.

V.9 VARIAÇÃO DO NÚMERO DE IMAGENS DA BASE

Durante todo o processo de detecção e classificação apresentado, foi feito uso de uma base de imagens normais (a memória do filtro de novidade) constituída de 20 imagens. Posteriormente, ampliamos essa base para 30 imagens (acréscimo de 50%). A análise de ROC do sistema com a nova base foi apresentada na figura 4.17. Alguns resultados comparativos entre as duas bases foram apresentados na tabela 4.8. Pode-se afirmar que não houve diferenças significativas no desempenho do sistema, com a ampliação da base. No entanto, observa-se na tabela 4.8, que a contagem de pixels (área), o desvio padrão e a média dos valores da novidade diminuíram, significando que mais pixels foram explicados (representados) pela nova base. Isto não surpreende, uma vez que se espera representar com maior precisão uma dada imagem de teste, quando se aumenta o número de vetores (imagens) da base.

Ainda, não se pode afirmar que 20 seja o número mínimo de imagens para a base do filtro. Pode-se apenas ressaltar que com uma base de 20 imagens obtivemos um processo de extração de lesão cujos resultados foram satisfatórios.

CONCLUSÕES

VI.1 CONCLUSÕES

A mamografia por raios X tem sido amplamente usada como um teste primário para detecção de anormalidades de mama. O fato desse exame não ser sempre específico, faz com que biópsias sejam frequentemente realizadas para a obtenção de um diagnóstico diferencial das lesões detectadas. Alguns exames de mamas (genericamente denominados de mamografias), adquiridos por outras técnicas que não a de raios X, têm sido investigados, com o intuito de se estabelecer alternativas de diagnóstico de câncer mais específicas. A cintilografia de mama com ^{99m}Tc -MIBI, como uma dessas técnicas alternativas, tem apresentado resultados promissores (seção II.4.6, capítulo II). Pela natureza da técnica de aquisição de Medicina Nuclear, a cintilografia permite a visualização do câncer de mama mais como um processo do que como uma aberração estrutural. Motivada pelo poder de diagnóstico que a cintilografia mamária com ^{99m}Tc -MIBI tem demonstrado, desenvolveu-se um método de detecção e classificação totalmente automática de lesões de mama utilizando-se as imagens geradas pela referida técnica.

Um método de detecção e classificação de lesões totalmente automático tem vários méritos: confiabilidade, eliminação da variabilidade intra e inter-observador e reprodutibilidade. Caracterizando-se o problema de detecção como uma tarefa de reconhecimento visual de padrões, as melhores abordagens de resolução de problemas dessa natureza usam modelos de redes neurais (Dawson et al, 1994). O modelo usado no presente trabalho baseou-se na capacidade de recuperação de informações através de mecanismos auto-associativos, o filtro de novidade. Esse mecanismo, combinado ao poder de simplificação da álgebra linear, possibilitou o desenvolvimento de um sistema de detecção de lesões em imagens cintilográficas cuja operação é completamente independente de operador. Uma vez que o tamanho e a forma das lesões cobrem uma ampla faixa e que as lesões variam em contraste um sistema com tais características é especialmente atraente.

O princípio básico da memória associativa utilizado nesse trabalho é simples: treinamento “visual” de uma classe de padrões (imagens de mamas normais) e a extração de características “novas” (que nunca tenham sido vistas).

Desenvolveram-se dois métodos de segmentação automática do parênquima mamário para imagens cintilográficas de mama em projeção lateral. O primeiro aproxima o contorno da mama através de segmentos de retas e parametriza o parênquima mamário através de um triângulo. Foram detectadas algumas limitações nesse processo: parte da região periférica da mama, especialmente em mamas grandes, e parte da região próxima a parede do músculo peitoral foram excluídas da área segmentada. No segundo método tentou-se minimizar esses efeitos. O contorno da mama foi modelado através de ramos de parábolas e o traçado das mesmas foi estendido em direção a parede do músculo peitoral. Dessa forma, conseguiu-se incluir mais área dessas regiões do que através do

primeiro método. Como a região de interface entre o músculo peitoral e o parênquima mamário é extremamente ruidosa, devido ao movimento de respiração do paciente durante o exame, em alguns casos, áreas próximas à parede do músculo peitoral não foram inteiramente incluídas. Entretanto, nenhum tumor de parede deixou de ser incluído na área segmentada.

O processo de padronização anatômica das mamas segmentadas, implementado através de múltiplas etapas de mapeamento geométrico, foi fundamental para a viabilidade do uso do filtro de novidade. Através dele, eliminaram-se efeitos espúrios na detecção da novidade, devidos à grande variedade de forma e tamanho das mamas. Sem esse processo “intermediário”, vários artefatos teriam sido gerados na detecção das lesões, pois qualquer diferença em forma e orientação seriam identificadas como estruturas desconhecidas (novidades).

Após substanciais passos intermediários de manipulações geométricas das imagens de mama, o modelo auto-associativo (filtro de novidade), introduzido por Kohonen e co-autores (1989) foi implementado para treinar uma memória constituída de mamas normais e extrair lesões em imagens de mamas que forem apresentadas ao filtro. Nenhuma lesão deixou de ser detectada pelo filtro, quando o mesmo foi ajustado para um limiar de novidade de 30.

A etapa mais crítica de todo o método de avaliação das imagens cintilográficas de mamas é o processo de classificação das lesões detectadas pelo filtro de novidade. Esse processo foi implementado através da avaliação dos perfis das lesões. Acredita-se que devido a própria característica cintilográfica de um tumor (uma área na qual se observa uma alta emissão gama na região central e a presença de um gradiente de concentração negativo em direção aos limites da mesma) a escolha do perfil como parâmetro de distinção em lesões foi a mais acertada (a outra opção avaliada foi a razão de atividade). O valor de corte utilizado foi determinado através de uma análise de ROC (receiver-operating characteristic). Apesar dos resultados obtidos terem sido satisfatórios, acredita-se que a determinação desse parâmetro (o perfil da lesão) possa ser melhorada, através da sugestão apresentada no item seguinte.

É importante ressaltar que a pequena casuística, 35 mamas de teste, deveu-se aos seguintes fatos:

- Esse exame é recente, e um protocolo de aquisição das imagens foi definido somente após uma série de exames experimentais. Por conta disso, as imagens adquiridas anteriormente ao estabelecimento desse protocolo não foram utilizadas;
- Devido às características do método, primordialmente àquelas decorrentes dos processos de mapeamento geométricos da padronização, exames de mamas pós-mastectomia e exames de mamas de pacientes do sexo masculino (onde o parênquima mamário é mínimo), não foram utilizadas, pois a padronização causaria distorções irreversíveis;
- Apenas as imagens de mamas que possuíam correlação histopatológica, na época da coleta de dados, foram utilizadas.

Por fim, ressalta-se a originalidade desse trabalho no sentido de ser o primeiro sistema de detecção e classificação automática de lesões de mama em cintilomamogramas. Avaliando-se apenas uma das imagens do exame cintilográfico, a de projeção lateral, foram obtidos resultados

comparáveis aos apresentados por especialistas através de uma complexa análise de dados que inclui: imagens do exame, anamnese e exame clínico do paciente (vide capítulo II).

Com a conexão desse sistema ao sistema de aquisição de dados da imagem cintilográfica, poderíamos obter, de forma imediata, as imagens com as lesões de mama identificadas e classificadas para posterior análise do médico. A motivação para o desenvolvimento desse sistema não foi de que o mesmo viesse a substituir o processo de diagnóstico médico de lesões de mama, mas a de prover uma ferramenta de auxílio a esse processo. Atuando de forma complementar o sistema pode ser ajustado de forma a minimizar a taxa de falso-negativo e assim impedir que erros de omissão ocorram. Com isto, aumentaríamos a taxa de falso-positivo, porém erros desse tipo podem ser detectados pelo médico ao analisar histórico, dados clínicos e exames complementares da paciente ou em processos posteriores como a biópsia.

Acredita-se que essa tese contribua de forma significativa para o processo de diagnóstico diferencial de câncer de mama, ao propor um sistema completamente independente de operador para a avaliação de um exame, que a literatura credencia como “uma alternativa de diagnóstico de câncer de mama mais específica do que a mamografia por raios X e menos invasiva que a biópsia”^(1,2,3,4) Khalkhali et al, 1994 e Khalkhali et al, 1995).

VI.6 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

As sugestões que se propõem classificam-se em duas categorias: a primeira delas diz respeito ao aperfeiçoamento do método apresentado, enquanto que a segunda diz respeito a novas estratégias para detecção de lesões.

No que se refere a primeira categoria, vislumbram-se duas possibilidades. A primeira delas refere-se ao aperfeiçoamento da determinação do perfil da lesão através do seguinte procedimento: ao invés de se trabalhar com círculos concêntricos para a determinação do perfil, propõe-se a utilização de erosões sucessivas da área de tumor detectada, para a determinação do esqueleto da mesma, e a posterior aplicação de dilatações sucessivas, sendo os contornos intermediários resultantes, utilizados para o traçado do perfil.

A segunda possibilidade refere-se a comparação da média dos pixels da região da lesão com a média dos pixels da região do músculo peitoral. De acordo com a opinião de especialistas, as médias das lesões teriam valores superiores à media dos pixels da região do músculo peitoral. A dificuldade na implementação dessa nova comparação reside na identificação precisa da região correspondente ao músculo peitoral.

Em relação a outra categoria de sugestões propõe-se:

- A aplicação de processamentos morfológicos diretamente nas imagens do parênquima mamário, sem utilização do filtro, para localização e classificação da lesões de mama; ou a aplicação de processamentos morfológicos nas imagens de novidades, uma vez que nesta implementação utilizou-se a imagem de novidade apenas para a detecção de lesões e a classificação das mesmas foi feita com base na imagem do parênquima mamário. Essa proposta, no entanto, carece de maiores estudos;

- A utilização de outras vistas (projeções) do exame cintilográfico de mama com objetivo de extrair informações de profundidade e localização da lesão.

TEOREMA DA PROJEÇÃO

A.1 PROJEÇÕES ORTOGONAIS

Se \mathcal{L} é um sub-espço de R^n então um vetor arbitrário $x \in R^n$ pode ser *unicamente decomposto* na soma de dois vetores dos quais um, \hat{x} , pertence a \mathcal{L} e o outro, \tilde{x} , é ortogonal a sub-espço \mathcal{L} .

Prova:

Vamos assumir que existam duas decomposições:

$$x = \hat{y} + \tilde{y} \quad \text{e} \quad x = \hat{z} + \tilde{z} \tag{A.1}$$

onde:

$$\hat{y} \text{ e } \hat{z} \in \mathcal{L};$$

$$\tilde{y} \text{ e } \tilde{z} \text{ são } \perp \mathcal{L}.$$

Como $\tilde{y} \perp \mathcal{L}$ e $\tilde{z} \perp \mathcal{L}$ então $(\tilde{z} - \tilde{y}) \perp \mathcal{L}$. Uma vez que $\tilde{z} - \tilde{y} = \hat{y} - \hat{z}$ então $\tilde{z} - \tilde{y} \in \mathcal{L}$. Dessa forma mostramos que $(\tilde{z} - \tilde{y})$ é ortogonal a ele próprio, o que implica em $(\tilde{z} - \tilde{y}, \tilde{z} - \tilde{y}) = 0$ o que só pode ser verdade se $\tilde{z} = \tilde{y}$. Isto prova que a decomposição é única.

A.2 TEOREMA DA PROJEÇÃO

Enunciado:

“De todas as decomposições da forma $x = x' + x''$, onde $x' \in \mathcal{L}$, aquela que decompõe x em projeções ortogonais apresenta a propriedade de que a $\|x''\|$ é mínima”.

Prova:

Para provar o teorema faremos uso da definição $\|x'\|^2 = (x', x')$ e também dos seguintes fatos: $\hat{x} - x' \in \mathcal{L}$ e $x - \hat{x} = \tilde{x} \perp \mathcal{L}$ dos quais temos que $(\hat{x} - x', x - \hat{x}) = 0$.

Expandindo-se a expressão $\|x - x'\|^2$ tem-se

$$\|x - x'\|^2 = (x - \hat{x} + \hat{x} - x', x - \hat{x} + \hat{x} - x') \quad (\text{A.2})$$

$$\|x - x'\|^2 = \|x - \hat{x}\|^2 + \|\hat{x} - x'\|^2 \quad (\text{A.3})$$

O fato da norma ao quadrado ser sempre positiva ou zero, torna a expressão abaixo verdadeira

$$\|x - x'\|^2 \geq \|x - \hat{x}\|^2 \quad (\text{A.4})$$

A partir da expressão A.4, pode-se deduzir diretamente que $x'' = x - x'$ é mínimo para $x' = \hat{x}$ ($\|\hat{x} - x'\| = 0$), resultando em $x'' = \tilde{x}$.

A figura A.1 ilustra o processo de projeção ortogonal e o teorema de projeção em um espaço tridimensional.

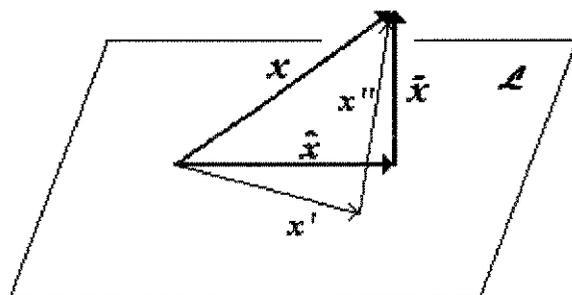


Figura A. 1: Projeções ortogonais em R^3 .

APÊNDICE B

SOLUÇÃO DE PENROSE PARA $\langle \tilde{x}^T, X \rangle = 0$

Considere a matriz X com x_1, x_2, \dots, x_k , para $k < n$, suas colunas. Os vetores $x_i \in R^n$, $i=1,2,\dots,k$ devem gerar o sub-espço \mathcal{L} . A decomposição de $x = \hat{x} + \tilde{x}$ é única e \tilde{x} pode ser determinado pela condição que o mesmo é ortogonal a todas as colunas de X , ou seja:

$$\langle \tilde{x}^T, X \rangle = 0 \quad (\text{B.1})$$

A solução de Penrose para a equação B.1 é:

$$\tilde{x}^T = y^T \cdot (I - X \cdot X^+) \quad (\text{B.2})$$

onde:

y é um vetor arbitrário da mesma dimensão de \tilde{x} ;

X^+ é a matriz pseudoinversa de X .

Demonstração:

Considere a equação matricial

$$A \cdot X \cdot B = C \quad (\text{B.3})$$

com A, B e C podendo assumir quaisquer dimensões para as quais o produto de matrizes é definido. É conhecido da teoria de equações lineares que a solução geral é obtida se: (i) uma solução particular é encontrada e (ii) a solução geral da correspondente solução homogênea ($A \cdot X \cdot B = 0$) é adicionada à solução particular.

Usando a definição de pseudoinversa (por definição X é a pseudoinversa de A se todas condições são válidas: 1. $A \cdot X \cdot A = A$; 2. $X \cdot A \cdot X = X$ e 3. $A \cdot X$ e $X \cdot A$ são matrizes Hermitian (Kohonen, 1989)) pode-se determinar que:

$$C = A \cdot X \cdot B = A \cdot A^+ \cdot A \cdot X \cdot B \cdot B^+ \cdot B = A \cdot A^+ \cdot C \cdot B^+ \cdot B,$$

que implica na existência de uma solução particular para a equação $A \cdot X \cdot B = C$, da forma:

$$X = A^+ \cdot C \cdot B^+ \quad (\text{B.4})$$

Todas as expressões da forma

$$Y - A^+ . A . Y . B . B^+ \quad (B.5)$$

para uma matriz arbitrária Y de mesma dimensão de X são soluções da equação homogênea ($A . X . B = 0$). Essa afirmação pode ser comprovada substituindo-se a matriz X , no produto $A . X . B$, pela expressão B.5:

$$A . (Y - A^+ . A . Y . B . B^+) . B = A . Y . B - A . A^+ . A . Y . B . B^+ . B = A . Y . B - A . Y . B = 0.$$

Por outro lado, a identidade $X = X - A^+ . A . X . B . B^+$ (para $A . X . B = 0$) implica que se X é uma solução da equação homogênea, ela é da forma $Y - A^+ . A . Y . B . B^+$. Conseqüentemente a solução geral da equação $A . X . B = C$ é da forma:

$$X = A^+ . C . B^+ + Y - A^+ . A . Y . B . B^+. \quad (B.6)$$

Este resultado é devido a Penrose (1955).

Para obter-se uma solução da equação homogênea $\langle \tilde{x}^T . X \rangle = 0$ utilizando-se a solução de Penrose (expressão B.6), faz-se uma comparação termo a termo entre as expressões B.3 e B.1:

o termo A da equação B.3 = a matriz identidade I ;

o termo B da equação B.3 = a matriz X da equação B.1;

o termo X da equação B.3 = ao vetor coluna \tilde{x}^T e

o termo C da equação B.3 = a matriz nula 0 .

Assim, a solução de B.1 para \tilde{x}^T é:

$$\tilde{x}^T = y^T . (I - X . X^+).$$

APÊNDICE C

Automatic Assessment of Scintimammographic Images Using a Novelty Filter

Marly Costa, MSc, University of Amazonas/FUCAPI - Amazonas, and Unicamp - Sao Paulo
Lincoln Moura, PhD, InCor, São Paulo Heart Institute - São Paulo University Medical School Hospital

ABSTRACT

^{99m}Tc-sestamibi scintimammograms provide a powerful non-invasive means for detecting breast cancer at early stages. This paper describes an automatic method for detecting breast tumors in such mammograms. The proposed method not only detects tumors but also classifies non-tumor images as "normal" or "diffuse increased uptake" mammograms.

The detection method makes use of Kohonen's "novelty filter". In this technique an orthogonal vector basis is created from a normal set of images. Test images presented to the detection method are described as a linear combination of the images in the vector basis. Assuming that the image basis is representative of normal patterns, then it can be expected that there should be no major differences between a normal test image and its corresponding linear combination image. However, if the test image presents an abnormal pattern, then it is expected that the "abnormalities" will show as the difference between the original test image and the image built from the vector basis. In other words, the existing abnormality cannot be explained by the set of normal images and comes up as a "novelty."

An important part of the proposed method are the steps taken for standardizing images before they can be used as part of the vector basis. Standardization is the keystone to the success of the proposed method, as the novelty filter is very sensitive to changes in shape and alignment.

INTRODUCTION

Screening for breast cancer diagnosis is an important issue as successful treatment depends on early detection. Although X-ray mammography is currently recognized as the most effective way of detecting non-palpable breast tumors^{1,2}, it has been shown that nuclear medicine images of the breast (scintimammograms) using Technetium-^{99m}-sestamibi offer a simple non-invasive method that presents improved sensitivity and specificity for the detection of breast cancer.³

^{99m}Tc-sestamibi has been widely used for detecting myocardial ischemia and infarction.^{4,5} More recently, it has also been used for imaging several types of tumors, such as bone and thyroid tumors.^{6,7,8} Diggles and co-workers³ reported a sensitivity of 96% and a specificity of 85% when using that radiopharmaceutical for detecting breast cancer by a human expert.

One of the main problems in medical imaging is that of quantification by visual inspection. Medical examinations that comprise visual assessment of images, or even the manual definition of structure boundaries for later quantification, are likely to be strongly affected by human interaction. The potential for an oversight or "miss" by the clinician is always present.

Automatic methods, on the other hand, are not operator-dependent and are thus repeatable. Errors made by automatic methods tend to be systematic. Once validated, these methods can be extensively used, freeing the operator, reducing overall time and increasing reliability.

InCor, São Paulo Heart Institute, performs more than 1,500 heart scans per month in its Nuclear Medicine Department. The Department is currently involved in a program for the detection of breast cancer using ^{99m}Tc-sestamibi scintimammograms.

Several methods can be used for detecting tumors automatically in medical images. Of particular interest to us was the "novelty filter" technique, proposed by Kohonen⁹, as it presents important attributes regarding robustness and an ability to learn from examples.

METHODS

The Novelty Filter Concept

Let s be a set of vectors $\{v_1, v_2, v_3, \dots, v_m\} \in \mathbb{R}^n$ that spans a sub-space $L \in \mathbb{R}^n$. Any given vector $x \in \mathbb{R}^n$ can be uniquely decomposed into two vectors, \hat{x} and \tilde{x} , that are the projection \hat{x} of x onto sub-space L , and the projection \tilde{x} of x onto sub-space L^\perp , which is the sub-space that is orthogonal to L . From the Projection Theorem⁹ it comes that \tilde{x} has minimal norm. Vector \tilde{x} can be seen as the portion of x that cannot be explained

by a linear combination of the m vectors of s , and is called a *novelty*.

Decomposing X into sub-spaces L and L^\perp involves computing the projection matrix P that satisfies $\hat{x} = PX$ and $\tilde{x} = (I - P)X$. Matrix P can be computed as $P = (I - XX^+)$, where X is the matrix formed by column-vectors v_k , X^+ is the pseudo-inverse matrix of X and I is the identity matrix.

Assuming that the v_k vectors are linearly independent, matrix X^+ can be computed as $X^+ = (X^T X)^{-1} X^T$, where X^T is the transposed matrix of X .¹⁰

When dealing with images, solving those equations can be very computer-expensive, as the dimension of square matrix P will be the number of pixels in a single image (16,384 in the case of scintmammograms such as those under study in this paper).

One way to circumvent that problem is to use the well established Gram-Schmidt method¹¹ for computing \tilde{x} . This process consists of creating a new set of basis vectors that are mutually orthogonal. This is achieved by making:

$$h_1 = v_1 \quad (1)$$

and

$$h_k = v_k - \sum_{j=1}^{k-1} \langle v_k, h_j \rangle \cdot h_j / \|h_j\|^2, \text{ for } k=2,3, \dots, m. \quad (2)$$

The novelty \tilde{x} can then be computed by simply extending equation 2 one step further, so that $\tilde{x} = h_{m+1}$.

Image Acquisition

Bilateral scintmammography was performed on 33 female patients using a Siemens Gamma Camera. Each patient received 740 Mbq of ^{99m}Tc-sestamibi injected in the arm intravenously. Patients were positioned in the prone position. Images were acquired 60 minutes post-injection, at a spatial resolution of 64 x 64 pixels and 8-bit depth resolution. For every breast, three images were acquired: an 8-minute lateral image, an 8-minute 30° posterior oblique image and a 10-minute anterior chest image.

The method described in this paper makes use only of lateral images, representing 33 pairs of images, or 66 images. Of these, 10 images could not be used either because they were much too noisy, or they presented undesirable features such as a breast that underwent mastectomy or a non-breast tumor. Visual inspection by an experienced nuclear medicine clinician showed that 21 out of 66 images corresponded to normal breasts, of which, 16 were used for creating a normal breast image basis.

All scintmammograms were treated as right-breast images. Left-breast images were mirrored so that the breast position became similar to that of a right-breast image.

Pre-processing

Images were interpolated to increase their resolution to 128 x 128. Although interpolation does not increase the amount of information in the image, it reduces relative pixel size, so that there are more pixels within any given region. Image interpolation was performed directly by the imaging equipment.

Intensity normalization was performed on the interpolated images, to ensure that all images had similar energies. After intensity normalization, all images had the lowest and the highest pixel values set to 0 and 255 respectively.

One of the main problems that arise when using the novelty filter is that images in the image basis and those to be tested must be very well aligned. Structures and organs must occupy exactly the same position throughout the series of basis and test images otherwise the novelty filter either loses sensitivity or becomes too inaccurate.¹²

In order to make all breasts fit the same template, they were automatically segmented by fitting a triangle to them, using a method that is described in the next section. Once defined, the triangles were geometrically modified to match each other completely, as described ahead.

Automatic Breast Segmentation

The first step for automatic segmentation of the breast is breast contour detection. This is carried out by scanning all image lines, from right to left in search of a sequence of pixel values that are greater than a given threshold. This procedure results in edge images. Figure 1a shows a detected edge image superimposed onto its corresponding

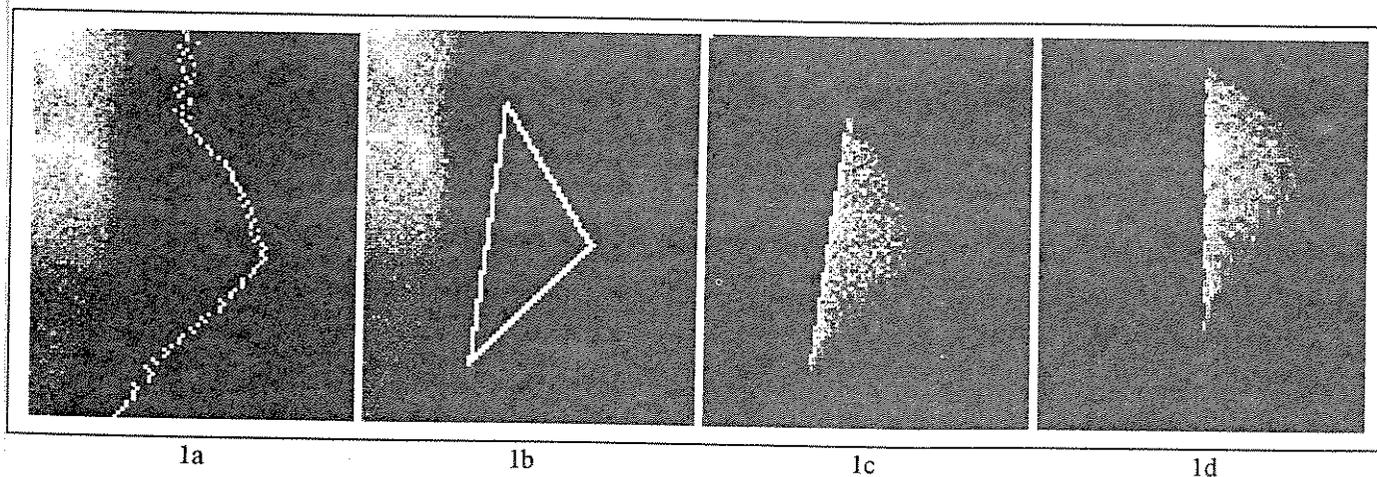


Figure 1. In (1a) the breast edge image is superimposed onto the original image; In (1b) the detected triangle is shown, superimposed onto the breast image; Figure (1c) shows the region where novelties will be searched for, after histogram stretch, and Figure (1d) shows the same region after being standardized to match the region defined by the reference breast.

original image. The next steps consist of detecting the vertices of the triangle that defines the breast. The rightmost edge pixel defines the breast's nipple. The 20 uppermost lines are scanned and the edge pixel with the greatest x -coordinate (rightmost pixel) determines a vertical line. The breast edge is scanned upward from the nipple until an edge pixel falls to the left of the vertical line. That pixel defines the second triangle vertex. A similar procedure is carried out on the 20 lowermost lines for the detection of the third triangle vertex.

The region within the triangle is the region that must be looked for novelties and is extracted from the image, resulting in a segmented image similar to that shown in figure 1c. Histogram stretch was performed on segmented images in order to achieve intensity normalization. That operation consisted of stretching 99% of the unprocessed image's histogram to fit the whole depth range as proposed by Moura.¹³

Standardization

Standardization is the most important single step for the success of the novelty filter. As the detected triangles present different shapes and areas, the regions they define should be geometrically modified so that they completely match.

Standardization consists basically of mapping the pixels within one image's triangle to a reference breast triangle. The mapping involves rotation, translation, scaling and interpolation of image regions. Interpolation was always performed using a bi-linear algorithm. Figure 1d shows

the breast of image 1a after being modified to fit the region defined by the reference breast.

Normal Breast Vector-Basis

A set of 16 normal scintmammograms was chosen at random from the data set, aiming at the creation of an image basis for normal breasts.

All 16 breast images were pre-processed and segmented using the procedures previously described.

The triangle whose surface area was closest to the average breast surface area was chosen as the reference breast contour to which all other breasts would be matched. The 15 remaining normal breast triangles were then standardized to match the reference breast, thus leading to a set of 16 standardized normal breast images.

Orthogonalization

An orthogonal image basis was obtained from the standardized image basis by using the Gram-Schmidt method previously described. That method assumes basis images are linearly independent. In order to certify that, the dot product between any two images in the orthogonal basis was monitored and was ensured to be less than a certain threshold.

Image Analysis

Once the orthogonal standardized image basis was created it was possible to test new images. Testing new

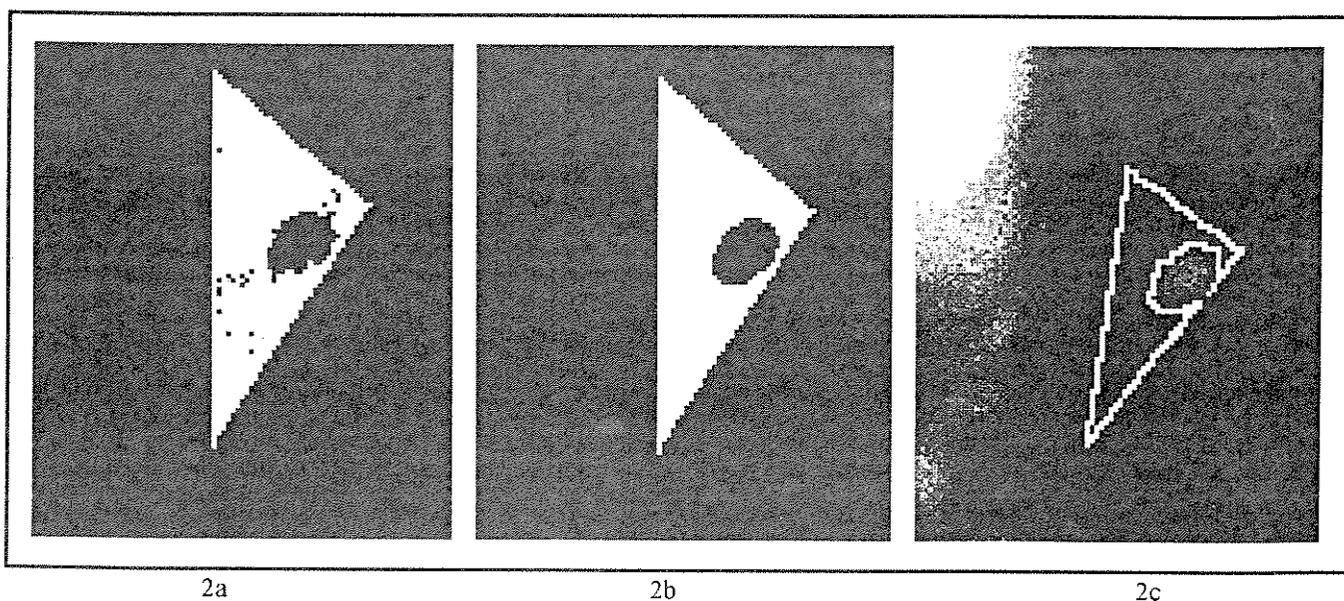


Figure 2. Figure 2a shows the novelty found for a focal uptake breast; In (2b) the novelty is shown after morphological filtering, clearly showing a tumor; Figure (2c) shows the novelty mapped back onto the original image, thus allowing for the assessment of exact tumor location and geometry.

images always involves undergoing all those steps that result in a standardized image and then describing it as a linear combination of all images in the basis using equation 2, as discussed in a previous section of this paper.

Images that represent normal breasts should yield no novelty, whereas images representing diseased breasts should contain patterns that cannot be explained by a linear combination of normal breast images.

In fact it was noticed that image regions that corresponded to focal uptake led to high positive novelty values. Figure 2a shows a novelty image of a focal uptake (tumor) and figure 2b shows the same image after some morphological filtering for noise reduction and better tumor definition. Once a tumor is detected in a standardized image, it is mapped back onto the original image -- in a process that is the inverse of standardization -- so that the tumor's real position and geometry can be seen (figure 2c).

One of the functions of the morphological filter is to detect whether the set of pixels that comprise the novelty is highly connected or not. After filtering, connected pixel regions greater than 23 pixels are considered to be tumors. Regions with less than that number of pixels are considered to be part of diffuse uptake regions. If no region contains more than 23 connected pixels the image corresponds to diffuse uptake.

RESULTS

Forty scintmammograms were analyzed by both an experienced nuclear medicine physician and the proposed novelty filter. No mammograms were available for those patients. The test scintmammograms were classified by the clinician as 5 normal breasts, 15 breasts with diffuse increased uptake and 20 breasts with focal uptake (tumor). The images under study comprised lesions of varied degrees of severity and subtlety. All tumors were malignant.

The results of the automatic analysis are summarized in Table 1, and show that the method presents good sensitivity for detecting both tumors and diffuse uptake. It also presents a good positive predictive value for malignant tumors.

Table 1

Clinician's Diagnosis	Automatic Detection by the Novelty Filter			Totals
	Normal	Diffuse Uptake	Focal Uptake	
Normal	5	0	0	5
Diffuse Uptake	2	12	1	15
Focal Uptake	1	1	18	20

The proposed method was able to correctly detect 18 out of 20 malignant tumors (focal uptake), 5 out of 5 normal breast images and 12 out of 15 diffuse uptake images.

Values in Table 1 lead to a sensitivity of 90% and a specificity of 95%, for detecting tumors, a sensitivity of 80% and a specificity of 96%, for detecting diffuse uptake breasts and a sensitivity of 100% and a specificity of 91.4% for detecting normal subjects.

The positive predictive value for detecting tumors is 94.7%, for diffuse uptake it is 92.3% and for normal subjects it is 62.5%.

CONCLUSIONS

The authors firmly believe that, although good, results can be improved by improving the normal breast image-basis and the image data set. The currently in use data set consisted of images that were analyzed only by visual inspection. The total number of normal breast images that could be used by the system was only 21 (16 used for creating the basis and 5 for testing). Our major concern, at the moment, is to increase the image data set to include some 100 normal breasts and have a histological test to confirm the clinician's evaluation.

The proposed method has been implemented on a 486DX66 MHz microcomputer. The time for image analysis - including pre-processing and standardization - is around 1 minute, thus allowing the method to be a valuable complementary tool for the screening of scintimammograms.

The choice of a novelty filter for performing the automatic assessment of scintimammograms seems to have been worth it, as the resulting system is robust and versatile.

Future work should focus on using the other image projections that are routinely acquired to create a different image basis and different criteria for standardization. Also, if tumors are to be contoured automatically, fitting a triangle to the breast contour may be unsuitable, as it can miss part of a tumor. We are working on a model that fits two parabolas to the detected breast contour, thus involving the entire breast.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are indebted to Dr Cláudio Meneghetti, MD, Head of InCor's Nuclear Medicine Department, for giving important general guidelines, and to Mr Marco Antonio Oliveira for providing them with the image data set. This work was partly supported by FAPESP, São Paulo State Research Agency (grant 92/0577-8).

References

1. Kopans DB. The positive predictive value of mammography. *AJR* 1992;158:521-5262.
2. Martin J, Moskowitz M, Milbrath JR. Breast cancer missed by mammography. *AJR* 1979; 132:737-739.
3. Diggles L, Mena I, Khalkhali I. Technical aspects of prone dependent-breast scintimammography. *J Nucl Med Tech.* 1994; 22: 165-170.
4. Baillet GY, Mena I, Kuperus JH, Robertson JM, French WJ. Simultaneous Tc-99m-MIBI angiography and myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 1989, 30:38-44.
5. Narahara K A, Villanueva-Meyer J, Thompson CJ, Brizendine M, Mena I. Comparison of thallium-201 and technetium-99m-hexakis 2-methoxy-isobutyl isonitile single-photon emission computed tomography for estimating the extent of myocardial ischemia and infarction in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990; 66:1438-1444.
6. Balon HR, Fink-Bennett D, Stoffer SS. Technetium-99m-sestamibi uptake by recurrent Hurthle cell carcinoma of thyroid. *J Nucl Med.* 1992; 33:1393-1395.
7. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, et al. Technetium-99m-sestamibi: a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun.* 1989; 10:791-794.
8. Caner B, Kitapçl M, Mustafa U, et al. Technetium-99m-sestamibi uptake in benign and malignant bone lesions: a comparative study with technetium-99m-MDP. *J Nucl Med* 1992;33:319-324.
9. Kohonen T. Self-organization and associative memory. New York: Springer-Verlag, Inc. 1989.
10. Albert A. Regression and the Moore-Penrose pseudoinverse. New York: Academic Press, Inc. 1972.
11. Landesman EM, Hestenes MR. Linear algebra for mathematics, science and engineering. New Jersey: Prentice-Hall International, Inc. 1992.
12. Raf U and Newman FD. Automated lesion detection and lesion quantitation in MR images using autoassociative memory. *Med Phys.* 1992, 19:71-77.
13. Moura L and Kitney R. Automatic Reconstruction of 3D Coronary Artery Segments. *Automedica*, Volume 15, Number 2 (1992), pp 97-121.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKERMAN, L., V., MUCCIARDI, A. N., GOSE, E. E. e ALCORN, F. S. (1973), "Classification of Benign and Malignant Breast Tumors on the Basis of 36 Radiographic Properties", *Cancer*, Volume 31, pages 324-352.
- AKTOLUN, C. BAYHAN, H. e KIR, M. (1992), "Clinical Experience with Tc-99m MIBI Imaging in Patients with Malignant Tumors: Preliminary Results and Comparison with Tl-201", *Clinical Nuclear Medicine*, Volume 17, pages 171-173.
- AVRIL, N., JÄNICKE, F., DOSE, J., ZIEGLER, S., BENSE, S., HERTZ, M. LANGHAMMER, H. R., GRAEFF, H. e SCHWAIGER, M. (1995), "Imaging of Breast Tumors with FDG-PET in Comparison with Histology (abstr)", *European Journal of Nuclear Medicine*, Volume 21, page 749.
- BAILLET, G. Y., MENA, I. G., KUPERUS, J. H., ROBERTSON, J. M. e FRENCH, W. J. (1989), "Simultaneous Technetium-99m MIBI Angiography and Myocardial Perfusion Imaging", *Journal of Nuclear Medicine*, Volume 30, pages 38-44.
- BAKER, J. A., KORNGUTH, P. J., LO, J. Y., WILLIFORD, M. E. e FLOYD, C. E., Jr (1995), "Breast Cancer: Prediction with Artificial Neural Network Based on BI-RADS Standardized Lexicon", *Radiology*, Volume 196, pages 817-822.
- BALON, H. R., FINK-BENNETT, D. e STOFFER, S. S. (1992), "Technetium-99m-Sestamibi Uptake by Recurrent Hurtle Cell Carcinoma of The Thyroid", *The Journal of Nuclear Medicine*, Volume 33, pages 1393-1395.
- BARTRUM, R. J. e CROW, H. C. (1984), "Transillumination Lightscanning to Diagnose Breast Cancer: A Feasibility Study", *American Journal of Roentgenology*, Volume 142, pages 409-414.
- BEALE, R. e JACKSON, T. (1991), *Neural Computing: an Introduction*, IOP Publishing Ltd., Bristol, England.
- BORING, C. C., SQUIRES, T. S. e TONG, T. (1991), "Cancer Statistics, 1991", *CA - A Cancer Journal for Clinicians*, Volume 41, pages 19-36.
- BOYD, N. F., WOLFSON, C., MOSKOWITZ, M., CARLILE, T., PETITCLERC, C., FERRI, H. A., FISHELL, E., GREGOIRE, A., KIERNAN, M., LONGLEY, D., SIMOR, I. S. e MILLER, A. B. (1986), "Observer Variation in the Classification of Mammographic Parenchymal Patterns", *Journal of Chron Dis*, Volume 39, Number 6, pages 465-472.

- CANER, B., KITAPÇI, M., ARAS, T., ERBENGI, G., UGUR, Ö. e BEKDIK, C. (1991), "Increased Accumulation of Hexakis (2-Methoxyisobutylisonitrile) Technetium (I) in Osteosarcoma and Its Metastatic Lymph Nodes", *The Journal of Nuclear Medicine*, Volume 32, pages 1977-1978.
- CANER, B., KITAPÇI, M., UNLÜ, M., ERBENGI, G., ÇALIKOGLU, T., GÖGUS, T. e BEKDIK, C. (1992), "Technetium-99m-MIBI Uptake in Benign and Malignant Bone Lesions: a Comparative Study with Technetium-99m-MDP", *The Journal of Nuclear Medicine*, Volume 33, pages 319-324.
- CHAN, H. P., DOI, K., GALHOTRA, S., VYBORNY, C. J., MACMAHON, H. e JOKICH, P. M. (1987), "Image Feature Analysis and Computer-Aided Diagnosis in Digital Radiography. I. Automated Detection of Microcalcifications in Mammography", *Medical Physics*, Volume 14, pages 538-548.
- CHAN, H. P., DOI, K., VYBORNY, C. J., LAM, K-L. e SCHMIDT, R. A. (1988), "Computer-Aided Detection of Microcalcifications in Mammograms: Methodology and Preliminary Clinical Study", *Investigative Radiology*, Volume 23, pages 664-671.
- CHAN, H. P., DOI, K., VYBORNY, C. J., SCHMIDT, R. A., METZ C.E., LAM, K-L., OGURA, T., WU, Y. e MACMAHON, H. (1990), "Improvement in Radiologists' Detection of Clustered Microcalcifications on Mammograms: The Potential of Computer-aided Diagnosis", *Investigative Radiology*, Volume 25, pages 1102-1110.
- CHEN, B. C., HOH, C. e CHOI, Y. (1990), "Evaluation of Primary Head and Neck Tumors with PET FDG (abstr.)", *Clinical Nuclear Medicine*, Volume 15, pages 758.
- CHU, K. C., SMART, C. R. e TARONE, R. E. (1988), "Analysis of Breast Cancer Mortality and Stage Distribution by Age for the Health Insurance Plan Clinical Trial", *Journal Natl Cancer Inst.*, Volume 80, pages 1125-1132.
- CICCHETTI, D. V. (1976), "Assessing Inter-rater Reliability for Rating Scales: Resolving some Basic Issues", *Br. J. Psychiat.*, Volume 129, pages 452-456
- COHEN, J. (1968), "Weighted Kappa: Nominal Scale Agreement with Provision for Scaled Disagreement or Partial Credit", *Psyc. Bull.*, Volume 70, pages 213-220.
- COSTA FILHO, A. P., LIMA, R. T., BARROS, A. .C. F. D., OLIVEIRA, M. A., MENEGHETTI, J.C. (1995), "Capacidade Preditiva da Cintilografia de Mama com MIBI 99mTc no Diagnóstico Diferencial de Nódulos Palpáveis", *Revista Espanhola de Medicina*, Volume 14, página 307.
- COX, P. H., BELFER, A. J. e VAN DER POMPE, W. B. (1976), "Thallium 201 Chloride Uptake in Tumors, a Possible Complication in Heart Scintigraphy", *British Journal of Radiology*, Volume 49, pages 767-768.

- DAVIES, D. H. e DANCE, D. R. (1990), "Automatic Computer Detection of Clustered Calcifications in Digital Mammograms", *Physics in Medicine and Biology*, Volume 35, pages 1111-1118.
- DAWSON, M.R.W., DOBBS, A., HOOPER, H.R., MCEWAN, A.J.B., TRISCOTT, J. e COONEY, J. (1994), "Artificial Neural Networks that Use Single-Photon Emission Tomography to Identify Patients with Probable Alzheimer's Disease", *European Journal of Nuclear Medicine*, vol. 21, pages 1303-1311.
- DELMON-MOINGEON, L. I., PIWNICA-WORMS, D., VAN DEN ABEELE, A. D., HOLMAN, B. L., DAVISON, A. e JONES, A. G. (1990), "Uptake of the Cation Hexakis(2-Methoxyisobutylisocyanide)-Technetium-99m by Human Carcinoma Cell Lines In Vitro", *Cancer Research*, Volume 50, pages 2198-2202.
- DEMONCEAU, G. e DE MAESSCHALCK, P., (1994), "Value of Tc-MIBI for the Detection of Breast Cancer: A Prospective Study (abstract)", *European Journal of Nuclear Medicine*, Volume 21[Suppl], page S193.
- DEMPSEY, P. J. (1989), "The Value of Ultrasound Examination in Diagnosing Breast Disease", *Curr Opin Radiol*, Volume 1, pages 188-192.
- DHAWAN, A. P. e LE ROYER, E. (1988), "Mammographic Feature Enhancement by Computerized Image Processing", *Computet Methods and Programs in Biomedicine*, Volume 27, pages 23-25.
- DI CHIRO, G., DE LA PAZ, R. L. e BROOKS, R. A. (1982), "Glucose Utilization of Cerebral Gliomas Measured by [F^{18}] fluorodeoxyglucose and Positron Emission Tomography", *Neurology*, Volume 32, pages 1323-1329.
- DIGGLES, L., MENA, I. e KHALKHALI, I. (1994), "Technical Aspects of Prone Dependent-Breast Scintimammography", *Journal of Nuclear Medicine Technology*, Volume 22, pages 165-170.
- DOWDY, A. H., BARKER, W. F. e LAGASSE, L. D. (1971), "Mammography as a Screening Method for the Examination of Large Populations", *Cancer*, Volume 28, pages 1558-1562.
- EDDY, D. M. (1989), "Screening for Breast Cancer", *Annals of Internal Medicine*, Volume 111, pages 389-399.
- EGAN, R. L. (1988), *Breast Imaging: Diagnosis and Morphology of Breast Diseases*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, U.S.A.
- FOBBEN, E. S., RUBIN, C. Z., KALISHER, L., DEMBNER, A. G., SELTZER, M. H. e SANTORO, E. J. (1995), "Breast MR Imaging with Commercially Available Techniques: Radiologic-Pathologic Correlation", *Radiology*, Volume 196, pages 143-152.

FOLKMAN, J. e SHING, Y. (1992), "Angiogenesis", *Journal Biol Chem*, Volume 267, pages: 10931-10934.

FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO (1991), *Incidência de Câncer de Mama e Colo de Útero em 6 Cidades Brasileiras*.

FRANKLIN, P. e ANGERMAN, N. (1983), *Consult-I @ Breast Disease*, Bethesda, Maryland: American Association for Medical Systems and Informatics, pages 245-247.

GAUTHRIE, M. e GROS, C. M. (1980), "Breast Thermography and Cancer Risk Prediction", *CA*, Volume 45, pages 51-56.

GERSHON-COHEN, J. INGLEBY, H. e BERGER, S. A. (1967), "Mammographic Screening for Breast Cancer: Results of 10 Year Survey", *Radiology*, Volume 88 page 663.

GISVOLD, J. J. (1990), "Imaging of Breast: Techniques and Results", *Mayo Clinic Proceedings*, Volume 65, pages 56-66.

GONZALEZ, R. C. e WINTZ, P. (1987), *Digital Image Processing*, Second Edition, Addison Wesley Publishing Company, California, U.S.A.

GREENLEAF, F. J., YITALO, J., e GISVOLD, J. J. (1987), "Ultrasound Computer Tomography for Breast Examination", *IEEE Eng Med Biol*, Volume 6, pages 27-32.

¹ HARMS, S. E., FLAMIG, D. P., HESLEY, K. L., MEICHES, M. D., JENSEN, R. A., EVANS, W. P., SAVINO, D. A. e WELLS, R. V. (1993), "MR Imaging of the Breast with Rotating Delivery of Excitations Off Resonance: Clinical Experience wiith Pathologic Correlation", *Radiology*, Volume 187, pages 493-501.

² HARMS, S. E., FLAMIG, D. P., HESLEY, K. L., MEICHES, M. D., JENSEN, R. A., EVANS, W. P., SAVINO, D. A. e WELLS, R. V. (1993), "Fat-Supressed Three-Dimensional MR Imaging of the Breast", *RadioGraphics*, Volume 13, pages 247-267.

³ HARMS, S. E. e FLAMIG, D. P. (1993), "MR Imaging of the Breast", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Volume 3, pages 277-283.

⁴ HARMS, S. E. e FLAMIG, D. P. (1993), "MR Imaging of the Breast: Technical Approach and Clinical Experience", *RadioGraphics*, Volume 13, pages 905-912.

HASSAN, I. M., SAHWEIL, A., CONSTANTINIDES, C., MAHMOUD, A., NAIR, M., OMAR, Y. T. e ABDEL-DAYEM, H. M. (1989), "Uptake and Kinetics of Tc-99m Hexakis 2-Methoxy Isobutyl Isonitrile in Benign and Malignant Lesions in The Lungs", *Clinical Nuclear Medicine*, Volume 14, pages 333-340.

HEYWANG-KOBRUNNER, S. H. (1994), "Contrast-Enhanced MagneticResonance Imaging of the Breast", *Investigative Radiology*, Volume 29, pages 94-104.

- HILLMAN, B. J., FAJARDO, L. L. e HUNTER, T. B. (1987), "Mammogram Interpretation by Physician Assistants", *American Journal of Roentgenology*, Volume 149, pages 907-911.
- HISADA, K., TONAMI, N., MIYAMAE, T., HIRAKI, Y. YAMAZAKI, T., MAEDA, T. e NAKAJO, M. (1978), "Clinical Evaluation of Tumor Imaging with ²⁰¹Tl Chloride", *Radiology*, Volume 129, pages 497-500.
- HOLLAND, R., JAN, H. C., HENDRICKS, L. e MRVUNAC, M. (1983), "Mammographically Occult Breast Cancer: A Pathologic and Radiologic Study", *Cancer*, Volume 52, pages 1810-1819.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCa) (1991), *Câncer no Brasil: Dados dos Registros da Base Populacional*, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, página 34.
- JOHELSON, M. S., WAXMAN, A., NAGARAJ, N., PHILLIPS, E. e YADEGAR, J. (1994), "^{99m}Tc-Methoxy Isobutyl Isonitril Breast Imaging in Conjunction with Mammography: Review of 350 Cases (abstract)", *Radiology*, Volume 193(P), page 158.
- KAISER, W. A. e ZEITLER, E. (1989), "MR Imaging of the Breast: Fast Imaging Sequences with and without Gd-DTPA: Use and Limitations", *Radiology*, Volume 170, pages 681-686.
- KAISER, W. A. e REISER, M. (1992), "False-Positive Cases in Dynamic MR Mammography (abstract)", *Radiology*, Volume 185(P), page 245.
- KAO, C. H., YANG, M. D., WANG, S. J. e LIU, T. J. e YEH, S-H. (1993), "The Tc-99m MIBI Scintigraphy in the Evaluation of Mass Abnormalities of the Breast (abstract)", *European Journal of Nuclear Medicine*, Volume 20, page 979.
- ¹ KAO, C. H., WANG, S. J. e LIU, T. J. (1994), "The Use of Technetium-99m Methoxyisobutylisonitrile Breast Scintigraphy to Evaluate Palpable Masses", *European Journal of Nuclear Medicine*, Volume 21, pages 432-436.
- ² KAO, C. H., WANG, S. J. e YEH, S-H. (1994), "Tc-99m MIBI Uptake in Breast Carcinoma and Axillary Lymph Node Metastases", *Clinical Nuclear Medicine*, Volume 19, pages 898-900.
- KELSEY, J. L. e GAMMON, M. D. (1991), "A Epidemiology of Breast Cancer", *CA - A Cancer Journal for Clinicians*, Volume 41, pages 146-165.
- KERNIGHAN, B.W. e RITCHIE, D.M. (1990), *C: A Linguagem de Programação Padrão ANSI*, Segunda Edição, Editora Campus, Rio de Janeiro.
- ¹ KHALKHALI, I., MENA, I. e DIGGLES, L. (1994), "Review of Imaging Techniques for the Diagnosis of Breast Cancer: A New Role of Prone Scintimammography Using Technetium-99m Sestamibi", *European Journal of Nuclear Medicine*, Volume 21, pages 357-362.

- ² KHALKHALI, I., MENA, I., JOUANNE, E., DIGGLES, L., VENEGAS, R., BLOCK, J., ALLE, K. e KLEIN, S. (1994), "Prone Scintimammography in Patients with Suspicion of Carcinoma of the Breast", *J. Am. Coll. Surg.*, Volume 178, pages 491-497.
- ³ KHALKHALI, I., CUTRONE, J., MENA, I., DIGGLES, L., VENEGAS, R. e VARGAS, H. (1994), "Clinical and Pathologic Follow-up of 100 Patients with Breast Lesions Studied with Scintimammography (abstract)", *The Journal of Nuclear Medicine*, Volume 35, page 22P.
- ⁴ KHALKHALI, I., CUTRONE, J., MENA, I., DIGGLES, L. e KLEIN, S. (1994), "Scintimammography versus Mammography: Complementary Role of Tc-99m Sestamibi Breast Imaging in the Prone Position for the Diagnosis of Breast Carcinoma (abstract)", *Radiology*, Volume 193(P), page 158.
- KHALKHALI, I., CUTRONE, J., MENA, I., DIGGLES, L., VENEGAS, R. e VARGAS, H., JACKSON, B. L., KHALKHALI, S., MOSS, J. F. e KLEIN S. R. (1995), "Scintimammography: The Complementary Role of Tc-99m Sestamibi Prone Breast Imaging for the Diagnosis of Breast Carcinoma", *Radiology*, Volume 196, pages 421-426.
- KOHONEN, T. (1989), *Self-Organization and Associative Memory*, Third Edition, Springer-Verlag, Berlin, Germany.
- KOPANS, D. B. (1984), "Early Breast Cancer Detection Using Techniques Other Than Mammography", *American Journal of Roentgenology*, volume 143, pages 465-468.
- KOPANS, D. B. (1989), *Breast Imaging*, Pa: Lippincott, Philadelphia.
- KOPANS, D. B. (1992), "The Positive Predictive Value of Mammography", *American Journal of Roentgenology*, volume 158, pages 521-526.
- LANDESMAN, E.M. e HESTENES, M. R. (1992), *Linear Algebra for Mathematics, Science and Engineering*, Prentice-Hall International, New Jersey, USA.
- LASTORIA, S., VARRELLA, P., MAINOLFI, C., VERGAR, E., MAUREA, S., ACAMPA, W., PICCOLO, S. e SALVATORE, M. (1994), "Tc-99m Sestamibi Scintigraphy in the Diagnosis of Primary Breast Cancer (abstract)", *The Journal of Nuclear Medicine*, Volume 35, page 22P.
- LEE, V. W., SAX, E. J., MCANENY, D. B., POLLACK, S. P., BLANCHARD, R. A., BEAZLEY, R. M., KAVANAH, M. T. e WARD, R. J. (1993), "A Complementary Role for Thallium-201 Scintigraphy with Mammography in the Diagnosis of Breast Cancer", *Journal of Nuclear Medicine*, Volume 34, pages 2095-2100.
- MADDAHI, J., ROY, L., e TRAIN, J. (1986), "The first United States Experience in Normal Human Myocardial Imaging with Tc-99m Methoxy Isobutyl Isonitrile RP30 (Abstr)", *Clinical of Nuclear Medicine*, Volume 11, page 17.

- MAMEDE, M. V. (1992), "Women and cancer", *Conferência apresentada no Fifty General Meetings of the Network of Centers for Nursing Development*, Genebra, Suíça.
- MANN, B. D. , GIULIANO, A. E. e BASSETT, L. W. (1983), "Delayed Diagnosis of Breast Cancer as a Result of Normal Mammograms", *Arch Surgery*, Volume 118, pages 23-25.
- MANSFIELD, P., MORRIS, P. G. e ORDIDYE, R. (1979), "Carcinoma of Breast: Imaging by NMR", *British Journal of Radiology*, Volume 52, pages 242-243.
- MARTIN, J. E., MOSKOWITZ, M. e MILBRATH, J. R. (1979), "Breast Cancer Missed by Mammography", *American Journal of Roentgenology*, Volume 184, pages 613-617.
- MCLELLAND, R. (1990), "Screening for Breast Cancer: Opportunities, Status and Challenges", *Recent Results in Cancer Research*, Volume 119, pages 29-38
- METZ, C. E. (1978), "Basic Principles of ROC Analysis", *Seminars in Nuclear Medicine*, Volume 8, pages 283-298.
- METZ, C. E. (1986), "ROC Methodology in Radiologic Imaging", *Investigative Radiology*, Volume 21, pages 720-733.
- MILLIS, R. R. , DAVIS, R. e STACEY, A. J. (1976), "The Detection and Significance of Calcifications in the Breast: A Radiological and Pathological Study", *British Journal of Radiology*, Volume 49, pages 12-26.
- MONSEES, B., DESTOUET, J. M. e TOTTY, W. G. (1987), "Light Scanning versus Mammography in Breast Cancer Detection", *Radiology*, Volume 163, pages 463-465.
- MORROW, W. A., PARANJAPPE, R. B., RANGAYYAN, R. M. e DESAUTELS, J. E. L. (1992), "Region-Based Contrast Enhancement of Mammograms", *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Volume 11, pages 392-406.
- MOSKOWITZ, M., MILBRATH, J., GARTSIDE, P., ZERMENO, A. e MANDEL, D. (1976), "Lack of Efficacy of Thermography as a Screening Tool for Minimal and Stage I Breast Cancer", *New Engl Journal of Medicine*, Volume 295, pages 249-252.
- MOSKOWITZ, M. (1979), "Screening is not Diagnosis", *Radiology*, Volume 133, pages 265-268.
- MOSKOWITZ, M. (1987), "Cost of Screening for Breast Cancer", *Radiologic Clinics of North America*, Volume 25, pages 1031-1037.
- MOURA, L. e KITNEY, R. (1991), "A Direct Method for Least-Squares Circle Fitting", *Computer Physics Communications*, Volume 64, pages 57-63.
- MOURA, L. e KITNEY, R. (1992), "Automatic Reconstruction of 3D Coronary Artery Segments", *Automedica*, Volume 15, pages 97-121.

- MÜLLER, S. T., GUTH-TOUGELIDES, B. e CREUTZIG, H. (1987), "Imaging of Malignant Tumors with Tc-99m-MIBI SPECT (abstract)", *The Journal of Nuclear Medicine*, Volume 28, page 562.
- ¹ NAGARAJ, N., WAXMAN, A., SILVERMAN, J., JOCHELSON, M., KHAN, S., MEMSIC, L., YADEGAR, J. e PHILLIPS, E. (1994), "Comparison of Tc-99m Sestamibi (MIBI) and MRI in Patients with Dense Breasts (abstract)", *The Journal of Nuclear Medicine*, Volume 35, page 223P.
- ² NAGARAJ, N., WAXMAN, A., ASHOK, G., KHAN, S., MEMSIC, L., YADEGAR, J. e PHILLIPS, E. (1994), "Comparison of SPECT and Planar Tc-99m Sestamibi (MIBI) Imaging in Patients with Carcinoma of the Breast (abstract)", *The Journal of Nuclear Medicine*, Volume 35, page 229P.
- NATHAN, M. A., SEABOLD, J. E., BARLOON, T., QUESENBERRY, J., BUSHNELL, D. L., ROBINSON, R. A., YOUNG, D. C. e KIRCHNER, P. T. (1994), "Planar vs SPECT Tc-99m MIBI Evaluation of Suspicious Breast Lesions on Mammography: Histologic Correlation (abstract)", *The Journal of Nuclear Medicine*, Volume 35, page 229P.
- NOLOP, K. B., RHODES, C. G. e BRUDIN, L. H. (1987), "Glucose Utilization in Vivo by Human Pulmonary Neoplasms", *Cancer*, Volume 60, pages 2682-2689.
- OKADA, R. D., GLOVER, D. e GAFFNEY, T. (1988), "Myocardial Kinetics of Technetium-99m-Hexakis-2-Methoxy-2-Methylpropyl-Isonitrite", *Circulation*, Volume 77, page 491.
- PACITTI, T. e ATKINSON, C. P. (1977), *Programação e Métodos Computacionais*, 2^a ed., Volume 2, Livros Técnicos e Científicos, Rio de Janeiro, Brasil.
- PAN, Z., XU, Y., ZHU, M. e LI, Y., (1994), "Tc-99m MIBI Scintigraphy in the Evaluation of Mass Abnormalities of the Breast (abstract)", *European Journal of Nuclear Medicine*, Volume 21[Suppl], page S7.
- PARKER, S. H., LOVIN, J. D., JOBE, W. E., LUETHKE, J. M., HOPPER, K. D., YAKES, W. F. e BURKE, B. J. (1990), "Stereotactic Breast Biopsy with a Biopsy Gun", *Radiology*, Volume 176, pages 741-747.
- PARKIN, D. M., LÄÄRA, E. e MUIR, C. S. (1988), "Estimates of the Worldwide Frequency of Sixteen Majors Cancers in 1980", *International Journal of Cancer*, Volume 41, pages 184-197.
- PATRICK, E. A., MOSKOWITZ, M., MANSUKHANI, V. T. e GRUENSTEIN, E. I. (1991), "Expert Learning System Network for Diagnosis of Breast Calcifications", *Investigative Radiology*, Volume 26, pages 534-539.
- PENROSE, R. (1955), "A generalized inverse for matrices", *Proc. Cambridge Philos. Soc.*, Volume 51, pages 406-413.

- PÉREZ-TAMAYO, R. (1987), *Introducción a la patología*, 2. ed., Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina
- PETRICK, N., CHAN, H. P., SAHINER, B. e WEI, D. (1996), "An Adaptive Density-Weighted Contrast Enhancement Filter for Mammographic Breast Mass Detection", *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Volume 15, pages 59-67.
- RAFF, U. e NEWMAN, F. D. (1990), "Lesion Detection in Radiologic Images Using an Autoassociative Paradigm: Preliminary Results" *Medical Physics*, Volume 17, pages 926-928.
- RAFF, U. e NEWMAN, F. D. (1992), "Automated Lesion Detection and Lesion Quantification in MR images" *Medical Physics*, Volume 19, pages 71-77.
- RICHTER, K. e HEYWANG-KÖBRUNNER, S. H. (1994), "Sonographic Differentiation of Benign from Malignant Breast Lesions: Value of Indirect Measurement of Ultrasound Velocity", *American Journal of Roentgenology*, Volume 165, pages 825-831.
- RUBEN, P. (1978), *Clinical Oncology for Medical Studentes*, In Ruben P. Edition, American Cancer Society, Rochester, U.S.A.
- RUBENS, D., TOTTERMAN, S. e CHACKO, A. K. (1991), "Gadopentetate Dimeglumine-Enhanced Chemical-Shift MR Imaging of the Breast", *Radiology*, Volume 157, pages 267-270.
- SALVATORE, M., CARRATÙ, L. e PORTA, E (1976), "Thallium 201 as a Positive Indicator for Lung Neoplasms: Preliminary Experiments", *Radiology*, Volume 121, pages 487-488.
- SCHMIDT, J. G. (1990), "The Epidemiology of Mass Breast Cancer Screening - A Plea for a Valid Measure of Benefit", *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 43, pages 215-225.
- SCOPINARO, F., SCHILLACI, O., DI MARCIO, L., ZERILLI, M., SCARPINI, M., MINGAZZINI, P., BANCI, M., MUZIO, A., DE VINCENTIS, G. e CENTI COLELLA, A. (1993), "99mTc Sestamibi Scan in Breast Cancer (abstract)", *European Journal of Nuclear Medicine*, Volume 20, page 979.
- SCOPINARO, F., SCHILLACI, O., SCARPINI, MINGAZZINI, P., M., DI MARCIO, L., BANCI, M., DANIELI, R., ZERILLI, M., LIMITI, A. e CENTI COLELLA, A. (1994), "Technetium-99m Sestamibi: An Indicator of Breast Cancer Invasiveness", *European Journal of Nuclear Medicine*, Volume 21, pages 984-987.
- SHARP, P. F., GEMMELL, H. G. e SMITH, F. W. (1989), *Practical Nuclear Medicine*, First Edition, IRL Press, Oxford, England.
- SHEN, L., RANGAYYAN, R. M. e DESAUTELS, J. E. L. (1994), "Application of Shape Analysis to Mammographic Calcifications", *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Volume 13, pages 263-274.

- SICKLES, E. A. (1984), "Breast Cancer Detection with Transillumination and Mammography", *American Journal of Roentgenology*, Volume 142, pages 841-844.
- SICKLES, E. A. (1986), "Mammographic Features of 300 Consecutive Nonpalpable Breast Cancers", *American Journal of Roentgenology*, Volume 146, pages 661-663.
- SICKLES, E. A. (1990), "Mammographic Features of Malignancy Found During Screening", *Recent Results in Cancer Research*, Volume 119, pages 88-93.
- SILVERBERG, E., BORING, C. C. e SQUIRES, T. S. (1990), "Cancer Statistics, 1990", *CA - A Cancer Journal for Clinicians*, Volume 40, pages 9-26.
- SLOMSMAN, D. e PUGIN, J. (1994), "Lack of Correlation between Tritiated Deoxyglucose, Thallium-201 and Technetium-99m MIBI Cell Incorporation under Various Cell Stresses" *Journal of Nuclear Medicine*, Volume 35, pages 120-126.
- SOLÉ, C., NEUBAUER, S. e MENA, I. (1994), "Scintimammography for Detection of Breast Cancer Recurrence after Radiotherapy (abstract)", *European Journal of Nuclear Medicine*, Volume 21[Suppl], page S114.
- SOUNIS, E. (1976), *Bio Estatística*, McGraw-Hill, São Paulo, Brasil
- SPIVEY, G. H., PERRY, B. W., CLARK, V. A., COULSON, A. H. e COULSON, W. F. (1982), "Predicting the Risk of Cancer at Time of Breast Biopsy: Variation in the Benign to Malignant Ratio", *Am Surgeons*, Volume 48 pages 326-332.
- STACK, J. P., REDMOND, O. M., CODD, M. B., DERVAN, P. A. e ENNIS, J. T. (1990), "Breast Disease: Tissue Characterization with Gd-DPTA Enhancement Profiles", *Radiology*, Volume 174, pages 491-494.
- STRAUSS, L. G. e CONTI, P. S. (1991), "The Applications of PET in Clinical Oncology", *Journal of Nuclear Medicine*, Volume 32, pages 623-648.
- SWETS, J. A. (1988), "Measuring the Accuracy of Diagnostic Systems", *Science*, Volume 240, pages 1285-1293.
- TOHNO, E., COSGROVE, D. O. e SLOANE, J. P. (1995), *Ultrasound Diagnosis of Breast Diseases*, Churchill Livingstone, New York, U.S.A.
- TONAMI, N. e HISADA, K. (1977), "Clinical Experience of Tumor Imaging with 201 Thallium-Chloride", *Clinical Nuclear Medicine*, Volume 2, pages 75-81.
- TSE, N. Y., HOH, C. K., HAWKINS, R. A., ZINNER, M. J., DAHBOM, M. CHOI, Y., MADDAHL, J., BRUNICARDI, F. C., PHELPS, M. E. e GLASPY, J.A. (1991), "The Application of Positron Emission Tomographic Imaging with Fluorodeoxyglucose to the Evaluation of Breast Disease", *Ann Surg*, Volume 216, pages 27-34.

- TURNER, D. A., ALCORN, F. S. e ADLER Y. T. (1988), "Nuclear Magnetic Resonance in the Diagnosis of Breast Cancer", *Radiol Clin North Am*, Volume 26, pages 673-687.
- VILLANUEVA-MEYER, J., LEONARD JR, M. H., ALI, S., CESANI, F. e KUMAR, D. (1994), "Tc-99m Sestamibi in the Evaluation of Mammographic Abnormalities (abstract)", *The Journal of Nuclear Medicine*, Volume 35, page 229P.
- VINEIS, P. SINISTRERO, G., TEMPORELLI, A., AZZONI, L., BIGO, A., BURKE, P., CICCONE, G., FASCIANO, F., FERRARIS, R., FRIGERIO, A., GENOVESE, M. G., LUPARIA, E., POTENZONI, F. E SEGNAN, N. (1988), "Inter-observer Variability in the Interpretation of Mammograms", *Tumori*, Volume 74, pages 275-279.
- WAGNER JR, H. N. e CONTI, P. S. (1991), "Advances in Medical Imaging for Cancer Diagnosis and Treatment", *Cancer*, Volume 67, pages 1121-1128.
- WAHL, R. L., CODY, R. L., HUTCHINS, G. D. e MUDGETT, E. (1991), "Primary and Metastatic Breast Carcinoma: Initial Clinical Evaluation with PET with the Radiolabeled Glucose Analogue 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose", *Radiology*, Volume 179, pages 765-770.
- WAHL, R. L., HELVIE, M. A., CCHANG, A. E. e ANDERSSON, I. (1994), "Detection of Breast Cancer in Women After Augmentation Mammoplasty Using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose-PET", *Journal of Nuclear Medicine*, Volume 35, pages 872-875.
- WARBURG, O. (1956), "On the Origin of Cancer Cells", *Science*, Volume 123, pages 309-314.
- WAXMAN, A. D., RAMANNA, L., MEMSIC, L. D., FOSTER, C. E., SILBERMAN, A. W., GLEISCHMAN, S. H., BRENNER, R. J., BRACHMAN, M. B., KUCHAR, C. J. e YADEGAR, J. (1993), "Thallium Scintigraphy in the Evaluation of Mass Abnormalities of The Breast", *Journal of Nuclear Medicine*, Volume 34, pages 18-23.
- WAXMAN, A. D., NAGARAJ, N., ASHOK, G., KHAN, S., YADEGAR, J., MEMSIC, L., SILBERMAN, A., JOCHELSON, M., KATZ, R. e PHILLIPS, E. (1994), "Sensitivity and Specificity of Tc-99m Methoxy Isobutal Isonitrile (MIBI) in the Evaluation of Primary Carcinoma of the Breast: Comparison of Palpable and Non-Palpable Lesions with Mammography (abstract)", *The Journal of Nuclear Medicine*, Volume 35, page 22P.
- WINCHELL, H. S. (1976), *Seminars of Nuclear Medicine*, Volume 6, page 371.
- WINSBERG, F., ELKIN, M. J., BORDUG, V. e WEYMOUTH, W. (1967), "Detection of Radiographic Abnormalities in Mammograms by Means of Optical Scanning and Computer Analysis", *Radiology*, Volume 89, pages 211-215.
- WOLBERG, G. (1994), *Digital Image Warping*, Third Edition, IEEE Computer Society Press, Washington, U.S.A.

- WU, Y., GIGER M. L., VYBORNY, C. J., DOI, K., ASADA, N., SCHMIDT, R. A. e METZ, C. E. (1990), "Application of Neural Networks to Mammographic Diagnosis of Breast Cancer", *Radiology*, Volume 177(P) page 199.
- YIN, F-F., GIGER, M. L., DOI, K., METZ, C. E., VYBORNY, C. J. e SCHMIDT, R. A. (1991), "Computerized Detection of Masses in Digital Mammograms: Analysis of Bilateral Subtraction Images", *Medical Physics*, Volume 18, pages 955-963.