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

Maria Angélica Zucareli Sousa

**DESENVOLVIMENTO DE UM OBJETO SIMULADOR
DE MAMA: INVESTIGAÇÕES DA PERCEPÇÃO
VISUAL DA IMAGEM E DO DESEMPENHO DE
ESQUEMAS CADx**

São Carlos

2017

MARIA ANGÉLICA ZUCARELI SOUSA

**DESENVOLVIMENTO DE UM OBJETO SIMULADOR
DE MAMA: INVESTIGAÇÕES DA PERCEPÇÃO
VISUAL DA IMAGEM E DO DESEMPENHO DE
ESQUEMAS CAD_x**

Tese de doutorado apresentada à Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Ciências no Programa de Engenharia Elétrica.

Área de concentração: Processamento de Sinais e Instrumentação

Orientador: Prof. Dr. Homero Schiabel

São Carlos

2017

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

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

S725d Sousa, Maria Angélica Zucareli
DESENVOLVIMENTO DE UM OBJETO SIMULADOR DE MAMA:
INVESTIGAÇÕES DA PERCEPÇÃO VISUAL DA IMAGEM E DO
DESEMPENHO DE ESQUEMAS CADx / Maria Angélica Zucareli
Sousa; orientador Homero Schiabel. São Carlos, 2017.

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

1. Mamografia. 2. Simulação de tecidos mamários. 3.
Phantom. 4. Esquemas CAD/CADx. I. Título.

FOLHA DE JULGAMENTO

Candidata: Licenciada **MARIA ANGÉLICA ZUCARELI SOUSA.**

Título da tese: "Desenvolvimento de um objeto simulador de mama: investigações da percepção visual da imagem e do desempenho de esquemas CADx".

Data da defesa: 17/11/2017.

Comissão Julgadora:

Resultado:

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

APROVADA

Profa. Dra. **Ana Claudia Patrocínio**
(Universidade Federal de Uberlândia/UFU)

APROVADA

Profa. Dra. **Ana Maria Marques da Silva**
(Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul/PUC-RS)

APROVADA

Dra. **Eny Moreira Ruberti Filha**
(Ruberti&Ruberti Consultoria em Radioproteção e Qualidade de Imagem)

APROVADA

Dra. **Simone Elias Martinelli**
(Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP)

APROVADA

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

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

Ao meu avô, **José dos Santos Sousa** (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me amou, me escolheu e a tudo me capacitou, e que hoje me envia à uma nova missão.

À minha família, que sempre me apoiou em todas as minhas decisões, me amando de maneira inimaginável.

Ao Prof. Dr. Homero Schiabel, pela orientação e todos os anos dedicados à minha formação, sendo presença marcante em minha trajetória profissional.

Ao apoio financeiro da CAPES e CNPQ (Proc. 201633/2015-9), proporcionando-me a oportunidade de intercâmbio na modalidade Doutorado Sanduíche.

Aos professores que me acolheram na Universidade da Pennsylvania, Dr. Andrew D.A. Maidment e Dr. Predrag R. Bakic, pelos ensinamentos que foram essenciais para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. Aos colegas do X-Ray Physics Lab, pela paciência e agradável convivência.

Ao Scott Cupp, da Universidade da Pennsylvania, por fornecer a ferramenta computacional para o cálculo dos Espectros de Potência do Ruído, e ao Computational Breast Imaging Group (CBIG) por contribuir com o *software* The Laboratory for Individualized Breast Radiodensity Assessment (LIBRA[®]).

Ao professor Dr. Carlos Alberto Fortulan e João Fiore Parreira Lovo do Laboratório de Tribologia e Compósitos, Departamento de Engenharia Mecânica (EESC/USP), pelo suporte técnico oferecido na impressão 3D das lesões simuladas.

Ao Centro Integrado de Diagnóstico por Imagem (CIDI) da Santa Casa da Misericórdia de São Carlos/SP, pela colaboração para a aquisição das imagens clínicas e do *phantom*. E à Profa. Fátima Faloppa Rodrigues Alves Alves pelo auxílio prestado na aquisição das imagens no Centro de Mamografias do Hospital São Paulo.

Aos colegas do Laboratório de Análise e Processamento de Imagens Médicas e Odontológicas (LAPIMO), Bruno Barufaldi, Bruno Matheus, Débora, Paula, e, em especial, à Karem, que, muito além de colega de trabalho, é uma grande amiga e irmã, por todo o seu auxílio em cada passo na construção de ferramentas computacionais associadas a este projeto.

Por fim, aos colegas que se dedicaram à realização de leituras de imagens nos testes de percepção visual, destacando Dra. Simone Elias e Dra. Luciana Buffa Verçosa, pelas importantes discussões a respeito do aspecto visual das imagens obtidas com o *phantom* desenvolvido.

*Nada te perturbe, nada te espante, tudo passa! Só Deus não passa.
A paciência, por fim, tudo alcança. Quem a Deus tem, nada lhe falta, pois só Deus basta.
(Santa Teresa D'Ávila)*

RESUMO

SOUSA, M. A. Z. (2017). Desenvolvimento de um objeto simulador de mama: investigações da percepção visual da imagem e do desempenho de esquemas CADx. Tese (Doutorado) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos.

Dada a dificuldade de avaliação das imagens mamográficas no rastreamento do câncer de mama e a necessidade de precisão diagnóstica, tornou-se estimulante a luta pelo desenvolvimento de ferramentas computacionais que auxiliam esse processo, denominadas de esquemas de *Computer-aided detection/diagnosis* (CADE/CADx). Apresenta-se como um desafio para a comunidade científica a padronização dos critérios de avaliação destes esquemas a partir de bancos de imagens amplos e diversificados que representem casos tanto de benignidade quanto os de malignidade. Considerando este aspecto, o presente trabalho consiste no desenvolvimento de um objeto simulador (*phantom*) de mama capaz de gerar diversos padrões de imagens obtidos pela variação aleatória de tamanho, forma, contraste e distribuição de lesões. Para garantir imagens mais realistas, o *phantom* foi confeccionado em camadas compostas por filme de PVC submerso em parafina gel em uma distribuição não uniforme. Essa distribuição permite simular regiões heterogeneamente densas, de acordo com a concentração do material. A estimativa da densidade percentual da mama simulada foi obtida com a ajuda do software LIBRA[®], para gerar imagens nas quatro categorias de classificação de densidades BI-RADS[®]. Os nódulos foram simulados usando dois modelos tridimensionais impressos em 3D, um para lesões circunscritas e outro para espiculadas. Para as microcalcificações, foi utilizada a hidroxiapatita granulada distribuída em quatro *clusters* que representam casos comumente encontrados em mamas reais. Alternativamente, uma ferramenta computacional foi desenvolvida para a inserção das lesões nas imagens, de acordo com a localização e intensidade escolhidas. As características do *phantom* foram estudadas comparando os coeficientes de atenuação dos materiais utilizados e dos tecidos mamários. Também textura e ruído das imagens do *phantom* foram comparados em relação aos das imagens clínicas. A partir da base de imagens formada, um protótipo de esquema CADx foi avaliado. Os resultados foram analisados estatisticamente a partir de curvas ROC e comparados com os obtidos nos testes realizados com imagens clínicas. Concluiu-se que o *phantom* desenvolvido neste trabalho permitiu gerar um padrão de imagem próximo ao obtido

em mamografias reais e apropriado ao suprimento da base de imagens para validação dos sistemas CADx.

Palavras-chave: Mamografia, simulação dos tecidos mamários, *phantom*, esquemas CAdE/CADx.

ABSTRACT

SOUSA, M. A. Z. (2017). Development of a breast phantom: investigations on the visual perception of the image and the performance of CADx schemes. Thesis (Doctorate) – São Carlos School of Engineering, University of de São Paulo, São Carlos.

The need for diagnostic accuracy in breast cancer screening has motivated the use of computational schemes known as computer-aided detection/diagnosis (CAD/CADx). However, standardization of the evaluation criteria regarding these schemes is still a challenge, since they depend on the access to large and diversified image databases representing both benign and malignant cases. With this feature in view, this work aimed at the development of a structured breast phantom able to generate many images patterns achieved not only by the variation of size, shape, contrast but also by mainly the distribution of simulated lesions. To guarantee the realism of the images, the phantom was made in layers composed by PVC film submerged in paraffin gel with a non-uniform distribution. Such distribution allowed simulating more or less dense regions, according to the material concentration. The percent density estimative of the simulated breast was determined with the LIBRA® software, resulting in the four categories of BIRADS® density classification. Nodules were simulated using two 3D printed models, one for circumscribed and another for spiculated lesions. For simulating microcalcifications, granulated hydroxyapatite was used distributed in four clusters. Alternatively, a computational tool was developed for the insertion of lesions into the images, according to the location and intensity chosen. Phantom characteristics were studied comparing attenuation coefficients of the materials used and breast tissues. The texture and noise of the phantom images were also compared in relation to the clinical ones. From the image database created, a CADx system was evaluated considering its modules of nodule classification and detection of microcalcifications. The results were analyzed statistically from ROC curves and compared with those usually obtained in clinical imaging tests. We concluded that the phantom developed in this work allowed to generate an image pattern similar to that obtained in real mammograms and suitable for supplying an image database to be used as a ground truth for CAD and CADx schemes validation/evaluation.

Keywords: Mammography, breast tissue simulation, phantom, CAdE/CADx systems.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 Estimativas de novos casos de câncer para o ano de 2016, segundo localização primária, exceto pele não melanoma (INCA, 2016).....	25
Figura 2.1(a) Estruturas que compõem a mama (BRASIL, 2014). (b) Imagem radiológica da mama (DANCE et al., 2014).	32
Figura 2.2 Classificação de densidades ACR BI-RADS®. Categorias A à D, da esquerda para a direita (SICKLES et al., 2013).....	33
Figura 2.3 Tipos de calcificações que podem ser visualizadas pela mamografia (KOPANS, 2008).....	34
Figura 2.4 Imagem mamográfica com destaque para um agrupamento de calcificações (cluster) (BRASIL, 2014).....	35
Figura 2.5 Exemplo de imagem mamográfica de uma mama direita contendo um nódulo denso e espiculado (KOPANS, 2008).	36
Figura 2.6 Definição da forma de massas suspeitas, de acordo com o ACR (KOPANS, 2008).	36
Figura 2.7 Definição das margem de lesões suspeitas, conforme o ACR (KOPANS, 2008). .	37
Figura 2.8(a) Curva sensitométrica de um sistema tela-filme. (b) Curva de resposta de um detector digital específico para mamografia. Adaptado de (YAFFE, 2008).	40
Figura 2.9 (a) Esquema do processo de digitalização das placas detectoras utilizadas em sistemas CR(U. BICK ; F. DIEKMANN, 2010)e (b) fotografia do sistema digitalizador Fuji Profect.....	41
Figura 2.10 Representação gráfica das etapas de aquisição e reconstrução da imagem em Tomossíntese Digital da Mama (REISER; SECHOPOULOS, 2014).....	42
Figura 2.11 Esquema da interação da radiação com um material absorvedor de espessura x ..	43
Figura 2.12 Coeficiente de atenuação (μ) dos tecidos da mama em função da energia de radiação. Adaptado de (U. BICK ; F. DIEKMANN, 2010).	45
Figura 3.1 Diagrama do sistema CADx avaliado neste trabalho (MATHEUS, 2015).....	49
Figura 4.1 <i>Phantom</i> antropomórfico “Rachel” e sua aparência radiográfica.	55
Figura 4.2 <i>Phantom</i> CIRS BR3D e dois dos padrões de imagens variáveis obtidos pela mamografia.....	56

Figura 4.3 Protótipo do phantom UPenn e as imagens geradas com um equipamento digital (DM) e um equipamento de tomossíntese (DBT), respectivamente (COCKMARTIN et al., 2014).	57
Figura 4.4 Phantom físico fabricado e a sua projeção mamográfica (KIARASHI et al., 2013).	57
Figura 5.1(a) Preparação do filme de PVC para simulação do parênquima mamário.(b) Placa de filme de PVC pronta para uso.(c) Imagem do conjunto: placas de acrílico+parafina em gel+filme de PVC preparado.....	61
Figura 5.2 Esquerda: Imagem obtida com o conjunto acrílico + parafina + lã de aço. Direita: Imagem do mesmo conjunto inserindo-se o filme PVC preparado.	61
Figura 5.3 Esquerda: Imagem obtida com o conjunto acrílico + parafina + fibra de vidro. Direita: Imagem do mesmo conjunto inserindo-se o filme PVC preparado.	62
Figura 5.4 Exemplos da segmentação da mama (em vermelho) e da área densa da mama (em verde) obtida com o <i>software</i> LIBRA® e a densidade percentual calculada: (a) 10% (b) 43% (c) 60% e (d) 79%.	63
Figura 5.5 Filme de PVC preparado para compor uma das camadas do <i>phantom</i>	64
Figura 5.6 Molde utilizado para derreter a parafina em gel na estufa.	64
Figura 5.7 (a) Exemplo de uma camada do <i>phantom</i> pronta: filme de PVC submerso na parafina. (b) Camadas de parafina. (c) Exemplo de montagem do <i>phantom</i> pronto para ser radiografado.	65
Figura 5.8 Exemplos de imagens obtidas para cada categoria da classificação de densidades BI-RADS® com densidades percentuais de (a) 15%, (b) 42%, (c) 53%, e (d) 83%, calculadas com o <i>software</i> LIBRA®	66
Figura 5.9 Imagens da categoria A (configuração 2) do <i>phantom</i> obtidas com o mamógrafos (a) Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85, (b) GE Digital Senographe 2000D, e (c) Hologic Selenia Dimensions, e os seus respectivos histogramas.	67
Figura 5.10 Imagens simulando a categoria D do <i>phantom</i> destacando a região da mama (em vermelho) e a área densa (em verde) segmentadas com o <i>software</i> LIBRA®. (a) e (b) Espessura de 6,0 cm e densidade de 86,5%. (c) e (d) Espessura de 6,2 cm e densidade de 44,6%.	68
Figura 5.11 Exemplos de imagens de nódulos circunscritos simulados com (a) o filme de PVC, (b) a folha de PVC; e (c) a fibra de vidro.....	69
Figura 5.12 Exemplos de imagens de lesões circunscrita e espiculada simuladas com o filme PVC.....	70

Figura 5.13 Modelo tridimensional de (a) lesão circunscrita e (b) espiculada.....	71
Figura 5.14 Modelos impressos para a simulação de nódulos circunscritos e espiculados.....	71
Figura 5.15 (a) Exemplo de imagem adquirida para a simulação da categoria A (configuração 1) do phantom.(b) Imagem da mesma configuração do phantom com os modelos de lesões inseridos entre as duas primeiras camadas de parafina (destacados em amarelo). (c) Ilustração do posicionamento de cada lesão inserida (gabarito).	72
Figura 5.16 (a) Modelos de <i>clusters</i> de calcificações associadas à lesões malignas segundo Kopans (2008). (b) <i>clusters</i> criados com hidroxiapatita granulada (colocados em fundo preto apenas para ilustração).....	74
Figura 5.17 <i>Clusters</i> de hidroxiapatitita granulada com película de parafina e revestidos com filme de PVC, dispostos sobre uma camada de parafina.....	75
Figura 5.18 Exemplos de imagens de um <i>cluster</i> e um nódulo sobre a parafina. (a) e (c) foram adquiridas com o mamógrafo Lorad M-IV e sistema CR Agfa 85; (b) e (d) com o mamógrafo digital GE Digital Senographe 2000D.....	75
Figura 5.19 Etapa de criação da máscara contendo a lesão a ser inserida computacionalmente nas imagens de <i>phantom</i>	76
Figura 5.20 Interface da ferramenta computacional desenvolvida para a inserção das lesões nas imagens do <i>phantom</i>	76
Figura 6.1 Coluna (a) Mamografia clínica. Coluna (b) Imagem de <i>phantom</i> com a aparência visual correspondente.	80
Figura 6.2 Coluna (a) Mamografia clínica. Coluna (b) Imagem de <i>phantom</i> com a aparência visual correspondente.	81
Figura 6.3 Exemplos de imagem do <i>phantom</i> destacando as estruturas anatômicas da mama simuladas. (a) Ductos mamários. (b) Compartimentos do tecido gorduroso. (c) Pele.	82
Figura 6.4 Distribuição das partículas de hidroxiapatita em cada <i>cluster</i> simulado.	82
Figura 6.5 Quadrantes utilizados para separar a camada de PVC em quatro regiões. (b) Distribuição dos clusters nos quadrantes para cada exposição. 'X' representa um quadrante sem inserção de um <i>cluster</i>	83
Figura 6.6 Exemplos de recortes das imagens obtidas com camadas de PVC de (a) 3,28 mm, (b) 2,95 mm e (c) 2,72 mm, com a inserção de um <i>cluster</i> de microcalcificações simuladas.	83
Figura 6.7 Etapa 1: identificação de qual RI continha um <i>cluster</i> de microcalcificações.....	84
Figura 6.8 Etapa 2: identificação entre imagens reais e de <i>phantom</i> , e se continham ou não um <i>cluster</i> de microcalcificações.....	85

Figura 6.9 Exemplos de ROIs obtidas a partir de imagens clínicas da base DDSM (a) com e (b) sem <i>clusters</i> . Exemplos de ROIs das imagens de phantom (a) com e (s) sem <i>clusters</i>	85
Figura 6.10 Coeficientes de atenuação de massa calculados para os materiais utilizados na confecção do <i>phantom</i> em comparação aos tecidos mamários.	88
Figura 6.11 Acima: resultado obtido para as imagens adquiridas com o mamógrafo Lorad M-IV e CR Agfa 85. Abaixo: resultado obtido para as imagens adquiridas com mamógrafo digital GE Digital Senographe 2000D.	90
Figura 6.12 Espectros de Potência para (a) as imagens clínicas e (b) as obtidas com o <i>phantom</i> . (c) Perfil horizontal traçado a partir do centro de cada espectro.	92
Figura 6.13 Espectros de potência dos perfis horizontal (coluna esquerda) e vertical (coluna direita) para as imagens do <i>phantom</i> e clínicas obtidas com o sistema CR e o mamógrafo digital.	93
Figura 7.1 Inserção de um nódulo circunscrito sobre uma imagem que simula a categoria B (configuração 2) da classificação de densidades BI-RADS® em uma região menos densa da mama simulada (a, b, c) e em outra mais densa (d, e, f).	96
Figura 7.2 Interface do esquema CADx sendo operado no módulo de classificação de nódulos.	97
Figura 7.3 Curvas ROC obtidas para a classificação de nódulos nas imagens do <i>phantom</i> utilizando o esquema CADx. (a) Avaliação geral. (b) Avaliação com alteração da intensidade do nódulo. (c) Avaliação com alteração da localização do nódulo.	99
Figura 7.4 Posição dos <i>clusters</i> inseridos computacionalmente nas imagens do <i>phantom</i> conforme a distribuição (a) 1 e (b) 2.	101
Figura 7.5 Exemplos da detecção dos <i>clusters</i> para as imagens do <i>phantom</i> obtidas com o mamógrafo GE Digital Senographe 2000D. (a) Com 100% de acerto e (b) com 7 detecções falsas (FP).	103
Figura 7.6 Curva FROC do detector de microcalcificações para as imagens do <i>phantom</i> obtidas com os mamógrafos (a) Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85, (b) GE Digital Senographe 2000D, e (c) Hologic Selenia Dimensions.	104

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 Densidades dos tecidos mamários e de algumas lesões.....	46
Tabela 5.1 Peso e densidade percentual calculada para cada camada do <i>phantom</i> utilizando o <i>software</i> LIBRA®.	65
Tabela 5.2 Configurações do <i>phantom</i> correspondentes à cada categoria da classificação de densidades BI-RADS®.....	66
Tabela 6.1 Valores obtidos para os sete observadores na primeira etapa do experimento.....	86
Tabela 6.2 Valores obtidos para os sete observadores na segunda etapa do experimento.	86
Tabela 7.1 Resultado da avaliação do módulo de classificação de nódulos do CADx utilizando as imagens do <i>phantom</i> desenvolvido em comparação aos resultados obtidos com imagens clínicas.	98
Tabela 7.2 Resultado da análise do módulo de classificação de nódulos do CADx com imagens do <i>phantom</i> obtidas com cada equipamento disponível, de acordo com a intensidade (k) do nódulo simulado.....	100
Tabela 7.3 Resultado da avaliação do módulo de detecção de microcalcificações utilizando as imagens do <i>phantom</i> desenvolvido e o obtido com imagens clínicas.	102
Tabela 7.4 Resultado da análise do módulo de detecção de microcalcificações com imagens do <i>phantom</i> obtidas com cada equipamento disponível.	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABS	Acrilonitrila Butadieno Estireno
ACR	<i>American College of Radiology</i>
AEC	<i>Automatic Exposure Control</i>
A _z	Área sob a curva ROC
BI-RADS®	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
CAD	<i>Computer-Aided Diagnosis</i> (Diagnóstico auxiliado por computador)
CADe	<i>Computer-Aided Detection</i> (Detecção auxiliada por computador)
CADx	<i>Computer-Aided Diagnosis</i> (Diagnóstico auxiliado por computador)
CC	Craniocaudal
CCD	<i>Charge-Coupled Device</i>
CIDI	Centro Integrado de Diagnóstico por Imagem
CIRS	<i>Computerized Imaging Reference Systems</i>
CR	<i>Computed Radiography</i>
DBT	<i>Digital Breast Tomosynthesis</i>
DO	Densidade Óptica
DR	<i>Digital Radiography</i>
FROC	<i>Free-Response Receiver Operating Characteristic</i>
FN	Falso Negativo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FP	Falso Positivo
FROC	<i>Free-Response Receiver Operating Characteristic</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LAPIMO	Laboratório de Análise e Processamento de Imagens Médicas e Odontológicas
LIBRA	<i>Laboratory for Individualized Breast Radiodensity Assessment</i>
MLO	Médio-Lateral Oblíqua
NPS	<i>Noise Power Spectrum</i>
PVC	Cloreto de Polivinil
RI	Região de interesse
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>

TFT	<i>Thin Film Transistor</i>
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1 INTRODUÇÃO.....	25
1.1 CÂNCER DE MAMA	25
1.2 MOTIVAÇÃO	26
1.3 OBJETIVOS	29
1.4 DISPOSIÇÃO DO TRABALHO	29
2 MAMOGRAFIA	31
2.1 ANATOMIA E HISTOLOGIA MAMÁRIA	31
2.2 ANATOMIA RADIOLÓGICA DA MAMA	32
2.3 LESÕES MAMÁRIAS.....	34
2.3.1 <i>Microcalcificações</i>	34
2.3.2 <i>Nódulos</i>	35
2.3.3 <i>Assimetrias</i>	37
2.4 EXAME MAMOGRÁFICO	37
2.4.1 <i>O equipamento mamográfico</i>	37
2.4.2 <i>Tecnologias de aquisição da imagem mamográfica</i>	39
2.5 ASPECTOS FÍSICOS DA MAMOGRAFIA	43
2.5.1 <i>Coeficiente de atenuação linear</i>	44
2.5.2 <i>Coeficiente de atenuação de massa</i>	44
2.5.3 <i>Princípio físico da formação da imagem</i>	45
3 SISTEMAS DE AUXÍLIO DIAGNÓSTICO (CAD)	47
3.1 CADx LAPIMO	48
3.2 VALIDAÇÃO/AVALIAÇÃO DE ESQUEMAS CADE/CADx.....	50
4 PHANTOMS MAMOGRÁFICOS E SUAS APLICAÇÕES	53
4.1 CLASSIFICAÇÃO DOS PHANTOMS.....	54
4.2 ESTADO DA ARTE.....	55
5 MATERIAIS E MÉTODOS PARA A CONFECÇÃO DO PHANTOM	59
5.1 SIMULAÇÃO DO PARÊNQUIMA MAMÁRIO	59

5.2	ADEQUAÇÃO DA SIMULAÇÃO À CLASSIFICAÇÃO DE DENSIDADES ACR/BI-RADS®	62
5.3	SIMULAÇÃO DE NÓDULOS.....	68
5.4	SIMULAÇÃO DE MICROCALCIFICAÇÕES	73
5.5	INSERÇÃO COMPUTACIONAL DE LESÕES SIMULADAS.....	73
6	MÉTODOS PARA VALIDAÇÃO DO <i>PHANTOM</i> DESENVOLVIDO	79
6.1	AVALIAÇÃO DA PERCEPÇÃO VISUAL	79
6.1.1	<i>Simulação do parênquima mamário.....</i>	79
6.1.2	<i>Simulação de microcalcificações</i>	82
6.1.3	<i>Avaliando as microcalcificações simuladas.....</i>	85
6.2	CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES FÍSICAS DO <i>PHANTOM</i>	87
6.2.1	<i>Determinação do coeficiente de atenuação.....</i>	87
6.2.2	<i>Avaliação da textura.....</i>	88
6.2.3	<i>Avaliação do ruído (Noise Power Spectrum – NPS).....</i>	91
7	AVALIAÇÃO DE ESQUEMAS CADE/CADX	95
7.1	MÓDULO DE CLASSIFICAÇÃO DE NÓDULOS	95
7.1.1	<i>Resultados.....</i>	98
7.2	MÓDULO DE DETECÇÃO DE MICROCALCIFICAÇÕES (CADE).....	101
7.2.1	<i>Resultados.....</i>	102
8	CONCLUSÕES	105
8.1	ETAPAS SEGUINTE.....	109
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
	APÊNDICE A – EXEMPLOS DE IMAGENS OBTIDAS COM O <i>PHANTOM</i> DESENVOLVIDO	123
	APÊNDICE B – FUNCIONAMENTO DO CADX.....	127
	APÊNDICE C – FUNCIONAMENTO DO CADE.....	131
	APÊNDICE D – INSTRUÇÕES PARA AQUISIÇÃO DE IMAGENS	132

CAPÍTULO 1

Introdução

1.1 Câncer de Mama

Juntamente com as doenças cardíacas, o câncer é considerado uma das principais doenças e causas de morte no mundo todo, chegando aos 8,8 milhões em 2015, segundo a Organização Mundial da Saúde (“World Health Organization”, 2017).

O câncer de mama, em especial, está entre os mais comuns em países desenvolvidos e, certamente, é uma das causas principais das altas taxas de mortalidade feminina em todo o mundo. No Brasil, o número de casos novos de câncer de mama esperados para o ano de 2016 ultrapassava os 57 mil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA). A Figura 1.1 apresenta as estimativas do número de novos casos dos dez tipos de câncer de maior incidência sobre a população feminina para o ano de 2016.

Figura 1.1 Estimativas de novos casos de câncer para o ano de 2016, segundo localização primária, exceto pele não melanoma (INCA, 2016).

A reversão deste quadro está associada à detecção precoce da doença, quando ainda em estágio inicial, com 100% de chances de cura, se tratados de maneira adequada (BOYLE; LEVIN, 2008).

A principal estratégia para o de rastreamento mamográfico populacional a realização de exames de mamografia (SILVA; HORTALE, 2012), ao menos uma vez a cada dois anos em mulheres entre 50 e 60 anos de idade, e do exame clínico anual das mamas, para mulheres com faixa etária inferior, conforme recomenda o Ministério da Saúde. Exames auxiliares, como a ultrassonografia da mama, também podem ser requisitados pelo médico, como forma de garantir a precisão do diagnóstico, evitando a realização de biópsias desnecessárias. Em todo caso, é fundamental que a mulher esteja bem informada e atenta a possíveis alterações nas mamas ao realizar o autoexame e que busque os serviços de saúde tão logo perceba alguma anormalidade.

Há que se considerar, ainda, a necessidade de implantar programas de controle de qualidade em mamografia nas diversas instituições de saúde, como recomendado por normas nacionais – Portaria nº 2898 de (BRASIL, 2013), do Ministério da Saúde – e internacionais (IAEA, 2011; PERRY et al., 2013; SICKLES et al., 2013). A finalidade é garantir que sejam periodicamente monitorados todos os fatores relacionados à formação da imagem, favorecendo a precisão da análise durante o diagnóstico.

1.2 Motivação

Diagnosticar lesões em um exame de mamografia é uma tarefa que exige treino e experiência, pois a imagem mamográfica possui diferenças tênues de contraste devido à proximidade entre os coeficientes de atenuação dos tecidos do parênquima mamário e da massa tumoral. O baixo contraste e o tamanho reduzido dos achados geram uma subjetividade na avaliação e interpretação das imagens influenciando fortemente o diagnóstico final em um exame mamográfico (BOUWMAN et al., 2016).

Além da divergência de opiniões entre os diferentes especialistas, há ainda que se considerar que um mesmo especialista pode apresentar mais de uma interpretação para a mesma imagem, podendo ser afetada por fadiga mental e visual, a sua experiência e as condições do ambiente em que as análises são realizadas (BRADY, 2017; KRUPINSKI, 2010).

Uma forma de garantir a acurácia do diagnóstico final, prática comum na elaboração dos laudos em mamografia, é submeter os exames a uma segunda análise por outro

especialista, o que, porém, nem sempre é possível. Por isso, tornou-se uma proposta alternativa, em procedimentos desse tipo em diversos países no mundo, o uso de sistemas computacionais representados pelos esquemas de *Computer-Aided detection/diagnosis* (CAdE/CADx), a fim de funcionar como essa espécie de segunda opinião para a análise, a partir do processo de detecção automática nas imagens mamográficas digitais de estruturas de interesse clínico, como microcalcificações e massas suspeitas (MALICH; FISCHER; BÖTTCHER, 2006).

O bom funcionamento destes sistemas e, principalmente, a credibilidade dos resultados apresentados por eles é de fundamental importância, podendo influenciar fortemente o relatório médico final em relação ao exame diagnóstico, quando são empregados no processo de análise da imagem. Por isso, o desenvolvimento de esquemas CAdE/CADx nas mais variadas áreas do diagnóstico por imagem requer sempre a utilização de um banco de imagens amplo e variado que, por outro lado, depende fortemente da aquisição de imagens reais em diversos hospitais, e de variados mecanismos de elaboração de informações relativas à avaliação médica, tais como laudos radiológicos, dados de anamnese de pacientes e resultados de exames histopatológicos, quando disponíveis. Este último tipo de informação, aliás, é o que melhor caracteriza o “padrão ouro”, ou a referência, para cada caso a fim de identificar as taxas de acerto e erro dos esquemas em desenvolvimento.

A grande dificuldade disso, no entanto, está na obtenção de quantidade expressiva (ou seja, estatisticamente significativa) de casos devidamente documentados em exames de biópsia, tanto da presença de sinais positivos (caracterizando lesões malignas) como de negativos (lesões benignas), além do universo de casos normais, isto é, sem presença/detecção de sinais suspeitos. Particularmente, para estabelecimento de um padrão de referência para testes de desempenho desses sistemas computacionais, há que se agregar um conjunto grande de informações (laudos radiológicos + resultados de exames de biópsia) que, frequentemente, não são possíveis de obter por diferentes razões – proliferação de centros onde as pacientes realizam os diferentes tipos de exames diagnósticos, quantidade muito menor de casos comprovados de biópsias em comparação com aqueles que não chegam a ter estes dados no universo de exames mamográficos realizados diariamente, dificuldades para o estabelecimento de uma política de rastreamento, disponibilidade de arquivos desses dados de diferentes hospitais.

O grupo de pesquisas do Laboratório de Análise e Processamento de Imagens Médicas e Odontológicas (LAPIMO – EESC/USP), no qual a presente proposta foi desenvolvida, vem, há quase duas décadas, trabalhando com projetos voltados à elaboração de um protótipo de

esquema CAdE/CADx em mamografia, com o desenvolvimento de diversos módulos nas mais variadas fases de avaliação das imagens, desde as de pré-processamento para realce e padronização da qualidade da imagem digital, até a etapa de classificação e produção de informações interpretativas do caso (MATHEUS; SCHIABEL, 2013). Para isso, uma base de imagens mamográficas digitalizadas tem sido constantemente desenvolvida (MATHEUS; SCHIABEL, 2011)¹ para favorecer os testes de desempenho desses diversos módulos.

Ainda assim, dados os resultados positivos de que se tem conhecimento quanto à aplicação de esquemas CAdE/CADx comerciais em diversos centros médicos nos EUA, no Japão e na Europa (CHEN; LO; DOBBINS III, 2006; HADJIISKI; SAHINER; CHAN, 2006; JAMES et al., 2010; YOSHIKAWA et al., 2013), embora com algumas críticas específicas (LESNIAK et al., 2011), é de grande interesse que a eficácia dos diferentes módulos de processamento elaborados nesses esquemas possa ser extensamente testada e validada, o que, por conseguinte, requer conjuntos de imagens e dados com informações efetivas e comprovadas.

Entretanto, os obstáculos à confiança das informações presentes nas imagens – acima mencionados – levam à necessidade de buscar alternativas que permitam garantir que os esquemas de processamento sejam avaliados de modo eficaz, pela confirmação do que realmente é o sinal, eventualmente detectado e/ou categorizado pelo sistema computacional. Uma dessas alternativas bastante consideradas por pesquisadores da área é a confecção de objetos simuladores (conhecidos como *phantoms*) ou a elaboração de imagens sintéticas por métodos computacionais.

Com base nesses aspectos, busca-se neste trabalho apresentar o desenvolvimento de um objeto simulador de mama que possibilite gerar imagens diversificadas a partir variações na espessura, tamanho e distribuição de nódulos, microcalcificações e fibras. Os primeiros testes com este tipo de simulador mostraram o seu forte potencial na avaliação do esquema CADx desenvolvido (STEMBERG, 2010). No entanto, há muito que se avançar em relação à forma dos nódulos simulados, ao tamanho e distribuição das microcalcificações e à criação de diferentes densidades dos tecidos, variando-se não somente a espessura da mama simulada, mas a composição e distribuição dos tecidos.

¹ Acesso irrestrito: <http://lapimo.sel.eesc.usp.br/bancoweb/>

1.3 Objetivos

Com base nos aspectos anteriores, esta pesquisa tem por objetivo o desenvolvimento de um objeto simulador de mama, visando à criação de padrões de imagens diversificados e conhecidos, de modo que sejam apropriados à avaliação de esquemas CAdE/CADx em mamografia digital. Em outras palavras, pretende-se contribuir na criação de um padrão de referência para testes de eficácia de esquemas CAdE/CADx.

A premissa fundamental é que a variação dos padrões das imagens seja aleatória, de modo a evitar vícios no processamento de imagens por conta do posicionamento fixo de estruturas internas – comum nos *phantoms* mamográficos geralmente desenvolvidos. Além disso, objetiva-se, com um grande número de variação de padrões, construir uma base de imagens com quantidade estatisticamente significativa de casos diferentes, que facilite também posteriores treinamentos de redes neurais inseridas no contexto dos classificadores dos esquemas de processamento.

1.4 Disposição do Trabalho

Este trabalho está distribuído em sete capítulos, incluindo esta introdução, dispostos conforme a descrição que segue:

Capítulo 2: Descreve a anatomia mamária e as lesões que as acometem podendo levar ao câncer de mama, e apresenta a mamografia como principal estratégia para detecção precoce da doença, bem como os aspectos físicos que envolvem a formação da imagem.

Capítulo 3: Discorre sobre os sistemas de auxílio ao diagnóstico (CAD), apresentando suas limitações e necessidade de validação por meio de bases de imagens apropriadas.

Capítulo 4: Apresenta uma revisão bibliográfica sobre os simuladores mamográficos e o atual estado da arte.

Capítulo 5: Descreve a metodologia proposta para escolha e manipulação dos materiais simuladores, a confecção do *phantom* e a forma de aquisição das imagens. Além de apresentar e discutir os primeiros resultados em relação à densidade mamária simulada.

Capítulo 6: Apresenta os métodos utilizados para a validação do *phantom* desenvolvido com a subsequente apresentação e discussão dos seus resultados.

Capítulo 7: Descreve o método proposto para a avaliação dos esquemas CAdE/CADx como forma de comprovar que o *phantom* desenvolvido está adequado para a função para a qual se designa. Paralelamente, apresenta e discute os resultados obtidos.

Capítulo 8: Dispõe as conclusões obtidas a partir deste trabalho.

Referências: Citação das referências bibliográficas consultadas.

Apêndices: Contam com exemplos de imagens geradas com o *phantom* desenvolvido e do funcionamento dos esquemas CAdE e CADx testados, e apresenta um manual de instruções para aquisição de imagens com o *phantom*.

CAPÍTULO 2

Mamografia

Neste Capítulo, serão descritas anatomia da mama e as lesões que as acometem podendo levar ao câncer, bem como a maneira que se apresentam em uma imagem mamográfica. Adicionalmente, serão descritos o exame mamográfico em si, as tecnologias envolvidas no equipamento, e os princípios físicos da formação de imagens.

2.1 Anatomia e histologia mamária

As mamas são órgãos pares compostos por um conjunto de glândulas que têm por função produzir leite durante o período de lactação (KOPANS, 2008). Localizadas na parede anterior do tórax, são órgãos sexuais secundários e sujeitos às flutuações hormonais cíclicas (BRASIL, 2014).

Os componentes funcionais básicos da glândula mamária são os lóbulos e ductos (AGUILLAR; BAUAB; MARANHÃO, 2009). O conjunto destes lóbulos mamários formam de 15 a 20 lobos que são envolvidos por um tecido conjuntivo colagenoso ou tecido de sustentação, intercalados com tecido gorduroso e permeado por vasos sanguíneos e linfáticos. Toda a estrutura é envolvida em tecido conjuntivo fibroso da parede torácica anterior, chamado de fáscia superficial. A fáscia é interligada com os tecidos da derme (logo abaixo da pele, também conhecidos como ligamentos de Cooper) e com a fáscia profunda que cobre o músculo peitoral. É através de tais conexões que os tumores podem se espalhar (KARELLAS; GIGER, 2004). A Figura 2.1(a) ilustra as estruturas que compõem a mama.

2.2 Anatomia radiológica da mama

A composição da mama pode ser extremamente variável de paciente para paciente. No entanto, sabe-se que grande parte dela é formada por tecido adiposo. As densidades radiograficamente visíveis incluem o tecido conjuntivo fibroso, ductos e elementos lobulares que se inserem entre o tecido conjuntivo como densidades mal definidas. A Figura 2.1(b) ilustra a visualização radiográfica de uma mama adulta normal, evidenciando as diferenças de atenuação entre os tecidos que geram as tonalidades de cinza na imagem.

Figura 2.1(a) Estruturas que compõem a mama (BRASIL, 2014). (b) Imagem radiológica da mama (DANCE et al., 2014).

O padrão de distribuição do tecido glandular é essencialmente o mesmo bilateralmente, sendo como um "espelho" da mama oposta, com pequenas variações. No entanto, o montante total do tecido glandular aumenta e diminui com a flutuação hormonal, e, posteriormente, atrofia com a idade. Tais variações no tecido mamário representam um ponto importante na interpretação da mamografia, podendo sinalizar a presença de malignidade (ANDOLINA; LILLÉ, 2011). Ciente disso, o Breast Imaging Reporting and Data System² (BI-RADS®) (SICKLES et al., 2013) adotou uma classificação de densidades que divide o tecido mamário em quatro categorias:

²O BI-RADS® normatiza a terminologia de achados em imagens de mama, a organização de laudos, a estrutura de avaliação e o sistema de classificação para mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética da mama.

- Categoria A: lipossubstituída – densidade menor que 25%;
- Categoria B: fibroglandular – densidade entre 25 e 50%;
- Categoria C: heterogeneamente densa – entre 50 e 75%; e
- Categoria D: extremamente densa – maior que 75%.

Figura 2.2 Classificação de densidades ACR BI-RADS®. Categorias A à D, da esquerda para a direita (SICKLES et al., 2013).

É reconhecido o fato de que mamas mais gordurosas facilitam a detecção dos tumores e as mais densas, por serem bastante atenuantes aos raios X, podem reduzir a capacidade da mamografia em detectar pequenos cânceres mascarados pelos tecidos circundantes por serem também radiograficamente densos. Além disso, alguns estudos têm mostrado que as mamas densas são mais propensas ao câncer de mama (BOYD et al., 2011), por isso, merecem mais atenção.

Outro fator que pode afetar a identificação de um câncer é a sobreposição dos tecidos de mesma atenuação de raios X torna difícil a tarefa de discernir o contraste entre uma lesão (maligna ou benigna) e o tecido adjacente a ela (KOPANS, 2008). Nódulos pequenos podem ser de difícil detecção em mamas nas quais não há uniformidade do parênquima fazendo com que a atenuação dos raios X varie de maneira também não uniforme. A não uniformidade também inibe a detecção de cânceres grandes mal definidos, como é o caso da mama heterogeneamente densa ou extremamente densa.

2.3 Lesões mamárias

Quaisquer anormalidades em uma imagem mamográfica podem auxiliar na verificação da existência de possíveis lesões. Segundo Aguillar et. al. (AGUILLAR; BAUAB; MARANHÃO, 2009), são considerados indicativos de patologia as microcalcificações, as lesões focais (ou nódulos) e as alterações estruturais do parênquima mamário (assimetrias).

É importante ressaltar que outras alterações da mama associadas a estas também devem ser levadas em consideração no diagnóstico final. Os médicos radiologistas são incentivados a utilizar em seus relatórios os termos recomendados pelo BI-RADS®, publicado pelo *American College of Radiology* (SICKLES et al., 2013).

2.3.1 Microcalcificações

As microcalcificações classificam-se como o achado mamográfico encontrado em mais de 20% das lesões malignas e em 42% dos casos de câncer não palpáveis (INCA, 2002). São depósitos de cálcio que se mobilizam do sangue para os tecidos, depois sofrem alterações do pH e se fixam sob a forma de sais de cálcio e geralmente aparecem em uma mamografia como pontos brilhantes em um fundo não homogêneo (TORRENT et al., 2010). Existem dois tipos de calcificações; o primeiro são as compostas por oxalato de cálcio dihidrato ($\text{CaC}_2\text{CO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (TORNOS et al., 1990) formando calcificações ácidas, birrefringentes, de forma poliédricas ocorrendo em 10 a 15 % dos casos e, em 90% das vezes, estão relacionadas a condições benignas. O segundo tipo são as calcificações decorrentes da deposição de fosfato de cálcio (hidroxiapatita - $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$) (CASTRONOVO; BELLAHCENE, 1998) em tecido necrosado ou produtos de secreção, contribuindo com mais de 70% dos achados mamográficos e se relacionam a condições malignas (FANDOS-MORERA et al., 1988). É comum que massas suspeitas contenham calcificações associadas. Alguns cânceres podem ter calcificações grandes (>1mm) ou pleomórficas, que são menores que 0,5 mm. Os tipos de calcificações que podem ser visualizadas na mamografia são mostrados na Figura 2.3, mostrando maior tendência à malignidade da esquerda para a direita.

Figura 2.3 Tipos de calcificações que podem ser visualizadas pela mamografia (KOPANS, 2008).

Um agrupamento de cinco ou mais dessas estruturas em uma área de $1,0 \text{ cm}^3$ de volume comprimido de mama é definida como *cluster* (EGAN; MCSWEENEY; SEWELL, 1980) e pode ser considerado um indício de malignidade (SICKLES, 1984). Um exemplo destes agrupamentos é mostrado na Figura 2.4.

Figura 2.4 Imagem mamográfica com destaque para um agrupamento de calcificações (cluster) (BRASIL, 2014).

A investigação das microcalcificações no diagnóstico do câncer de mama deve incluir tamanho, número, forma, densidade e distribuição, podendo então ser classificadas como benignas, malignas ou indeterminadas.

2.3.2 Nódulos

Os nódulos mamários são encontrados em 39% dos casos de câncer não palpáveis (INCA, 2002). São lesões massivas tridimensionais que podem ser benignas ou malignas, de acordo com as suas características, e são visualizadas em mais de uma incidência mamográfica. A Figura 2.5, que segue, mostra a aparência mamográfica de uma mama contendo um nódulo denso e de forma irregular.

Ao ser descrito, um nódulo deve ser caracterizado quanto à sua localização, tamanho, forma, margem e densidade em relação aos tecidos vizinhos (SICKLES et al., 2013). Estimativas estatísticas mostram maior ocorrência do câncer de mama no quadrante superior externo (36%), ou seja, na periferia do tecido glandular, e menores para outras regiões como o quadrante superior interno (9%), inferior externo (6%), inferior interno (5%) e região do mamilo ou subareolar (7%) (KOPANS, 2008).

Se uma lesão tiver características morfológicas que sugiram um caso maligno ela deve ser considerada suspeita independentemente do seu tamanho. Em geral, a maioria dos

cânceres invasivos detectados por rastreamento mamográfico tem menos de 1 cm de diâmetro. Lesões com mais de 3 cm são chamadas “massa” (BRASIL, 2014).

Figura 2.5 Exemplo de imagem mamográfica de uma mama direita contendo um nódulo denso e espiculado (KOPANS, 2008).

Os nódulos (ou massas) podem ser classificadas em relação a sua forma por cinco tipos (SICKLES et al., 2013) – Figura 2.6, sendo maior a probabilidade de malignidade quanto mais irregular for a sua forma.

Figura 2.6 Definição da forma de massas suspeitas, de acordo com o ACR (KOPANS, 2008).

A definição da margem de um nódulo é um dos fatores mais importantes ao se considerar a significância de uma massa. Os contornos podem ser classificados conforme a Figura 2.7, com maior tendência a malignidade aqueles mais espiculados.

Figura 2.7 Definição das margem de lesões suspeitas, conforme o ACR (KOPANS, 2008).

Em relação à densidade radiográfica, a tendência a malignidade aumenta conforme maior for a densidade do nódulo. Densidades intermediárias também são consideradas, mas as baixas densidades raramente estão associadas às lesões malignas.

2.3.3 Assimetrias

A distribuição normal dos tecidos é geralmente simétrica. A densidade assimétrica deve ser considerada suspeita quando é menor que o tecido mamário assimétrico e a densidade é concentrada na região central, mesmo que não esteja associada a presença de um nódulo. As margens de uma densidade assimétrica focal são, em geral, irregulares ou espiculadas, mas se misturando com os tecidos adjacentes ou sendo obscurecida por eles. Deve-se atentar, ainda, para o aparecimento de neodensidades detectadas através de comparação cuidadosa com mamografias já realizadas anteriormente.

2.4 Exame Mamográfico

2.4.1 O equipamento mamográfico

O equipamento mamográfico possui características bastante peculiares que o diferem dos equipamentos convencionais devido à necessidade de se promover boa visualização dos tecidos mamários, cujos níveis de absorção de raios X são muito próximos entre si, e de estruturas muito pequenas, como as microcalcificações. Dessa forma, é de suma importância que o equipamento mamográfico seja capaz gerar uma imagem de alta resolução, alto contraste e baixo ruído.

Para isso, os mamógrafos operam numa faixa de tensão mais baixa, se comparados aos equipamentos radiográficos convencionais, com valores típicos entre 20 e 49 kVp (TASHETTA-MILLANE; FORNELL; ZAGOUDIS, 2017), de acordo com a tecnologia

empregada, a espessura e composição da mama. Um dispositivo denominado Controle Automático de Exposição (AEC, do inglês: *Automatic Exposure Control*), pode ser ativado para atuar em conjunto com o sistema. O AEC constitui-se de um sensor ou um conjunto de sensores localizados atrás do receptor de imagem e que medem a radiação transmitida através da mama e deste receptor, fornecendo um sinal que interrompe a exposição assim que é atingida a radiação predefinida (DANCE et al., 2014). Isso possibilita configurar a tensão para um valor ótimo, garantindo níveis aceitáveis de dose e um tempo de exposição mínimo, sem perdas na qualidade da imagem (YAFFE, 2010a).

A maioria dos tubos de raios X em mamografia utilizam alvos de Molibdênio (Mo) ou Ródio (Rh). No entanto, para mamografia digital, as energias mais altas podem ser consideradas ideais, já que o contraste pode ser ajustado durante a visualização das imagens, sendo, por isso, empregado o alvo de Tungstênio (W) (DANCE et al., 2014; LAZZARI et al., 2007).

O uso de filtros metálicos pode fornecer remoção seletiva dos raios X de baixa energia, evitando que sejam absorvidos pela paciente. Tubos com alvo de Molibdênio são comumente empregados com um filtro também de Molibdênio com espessura de 30-35 μm . Este filtro, além de remover as baixas energias, proporciona maior atenuação dos feixes com energia acima de 20 keV, modulando o feixe apenas para a radiação característica do alvo com alta eficiência (DANCE et al., 2014). Para mamas mais densas, no entanto, são desejáveis energias ligeiramente mais altas. Para estes casos, são utilizados filtros de materiais de radiação característica mais alta, como o Ródio, Alumínio ou Prata – estes dois últimos mais comumente empregados com alvos de Tungstênio (YAFFE, 2010b).

Sistemas colimadores direcionam o feixe de raios X, contribuindo para a diminuição da dose de radiação em outras partes do corpo da paciente (ANDOLINA; LILLÉ, 2011).

A resolução espacial da imagem mamográfica é afetada pelas dimensões do ponto focal e a geometria de exposição (distância foco-detector e a propagação lateral do sinal) (YAFFE, 2010b). Quanto menor o ponto focal, menor a área efetiva bombardeada pelo feixe de elétrons, permitindo melhor resolução espacial. Adicionalmente, os sistemas de mamografia digital têm a sua resolução espacial afetada pela taxa de amostragem dos detectores, que ainda não são projetados para fornecer uma resolução espacial tão alta quanto a dos filmes mamográficos. Este fator é, no entanto, compensado pelo alto contraste e baixo ruído da imagem (U. BICK ; F. DIEKMANN, 2010).

Um mecanismo importante no equipamento mamográfico é o compartimento de compressão, constituído de uma placa de material radiotransparente que é capaz de comprimir

a mama com uma força que pode variar entre 11 e 18kgf (BRASIL, 2014). Apesar do desconforto gerado à paciente durante a realização do exame, a correta compressão da mama contribui expressivamente para a qualidade da imagem, pois, além de imobilizar a mama, torna-a menos espessa e mais uniforme, separando as estruturas internas que ficariam sobrepostas na imagem.

2.4.2 Tecnologias de aquisição da imagem mamográfica

A imagem mamográfica era tradicionalmente adquirida em sistemas tela-filme constituídos por um filme especial com uma única camada de emulsão posicionado em contato com uma tela intensificadora fosforescente, garantindo melhor resolução da imagem. Os fótons atravessando o filme atingiam o écran, transformando-se em luz visível e impressionando o filme de acordo com a densidade dos tecidos radiografados, formando a imagem latente. Revelado por processos químicos em uma processadora automática, a imagem mostrava tons de cinza de modo que os mais claros relacionavam-se a tecidos mais densos e os mais escuros a menos densos.

O grau de escurecimento da imagem radiográfica, ou o tom de cinza visualizado, é conhecido como densidade óptica (DO), dada pela equação (JOHNSTON; FAUBER, 2015):

$$DO = \log\left(\frac{I_x}{I_0}\right), \quad (2.1)$$

onde I_0 é a intensidade dos fótons incidentes e I_x é a intensidade transmitida através da mama.

O valor de DO quando medido em função da dose de exposição utilizada traduz as características de transferência de qualquer sistema receptor de imagens. Esta relação é muitas vezes referida como curva sensitométrica – ou curva Hurter-Driffield (CARLTON; ADLER; BURNS, 2000) – mostrada na Figura 2.8 (a). A relação entre a densidade óptica e a exposição expressa uma resposta linear apenas para um intervalo restrito de exposições. A parte inferior da curva mostra densidades ópticas baixas e variações muito pequenas com a exposição. A parte superior mostra uma saturação, ou seja, os níveis de exposição que já não causam variação de densidade óptica. É, portanto, o gradiente (ou inclinação) desta curva que define as variações de contraste, tendo importantes implicações na qualidade da imagem.

Uma evolução no registro da imagem para a mamografia foi o desenvolvimento dos equipamentos digitais, nomeados hoje apenas por DR – de *Direct Radiography*,

representando os sistemas também conhecidos por mamógrafos digitais de campo total (FFDM, de *Full Field Digital Mammography*) – e, alternativamente, o uso de digitalizadores, tais como nos sistemas CR – de *Computed Radiography* - nos quais o filme é substituído por sensores de materiais semicondutores numa placa que é posteriormente digitalizada.

Os detectores dos equipamentos mamográficos digitais (DR) costumam apresentar resposta linear à intensidade de radiação incidente sobre o detector, obtendo assim, uma vasta faixa de exposição que possibilita produzir uma representação mais fiel da transmissão dos raios X para todas as partes da mama. Observa-se que, ao contrário dos sistemas de detecção por filme, a curva característica para estes detectores é muito menos dependente do nível de radiação ao qual foi exposto o detector, conforme se pode conferir na Figura 2.8 (b).

Figura 2.8(a) Curva sensitométrica de um sistema tela-filme. (b) Curva de resposta de um detector digital específico para mamografia. Adaptado de (YAFFE, 2008).

Os detectores de imagem comumente utilizados nestes equipamentos são compostos por matrizes de fotodiodos com substrato de Silício amorfo acoplado a uma placa de material fosforescente, sendo cada elemento fotodiodo conectado a um transistor de filme fino, TFT, que permite a leitura e digitalização da carga armazenada em resposta à emissão de luz do material fosforescente. A resolução possível de se obter com esse sistema é de $10\mu\text{m}$ e, quando acoplado a um dispositivo CCD (do inglês: *Charge-Coupled Device*) através de fibras ópticas, pode produzir resolução de até $54\mu\text{m}$ (U. BICK ; F. DIEKMANN, 2010).

Nos sistemas CR, após a exposição, a imagem formada na placa detectora é lida por um *scanner* com feixes de luz laser que descarregam a carga armazenada causando a emissão de luz, que é coletada e detectada por uma fotomultiplicadora. A resposta à intensidade de radiação incidente sobre o detector, neste caso, é logarítmica. O sinal resultante é ampliado e

digitalizado para ser enviado ao computador. Este processo está representado na Figura 2.9. A imagem resultante possui resolução de até 50 μ m.

Figura 2.9 (a) Esquema do processo de digitalização das placas detectoras utilizadas em sistemas CR(U. BICK ; F. DIEKMANN, 2010)e (b) fotografia do sistema digitalizador Fuji Profect.

A tecnologia mais inovadora em termos de detectores de imagem mamográfica utilizada nos dias de hoje é a que emprega fotocondutores de Selênio amorfo e não mais o Silício. Quando os raios X interagem com o selênio fazem com que alguns de seus elétrons sejam liberados, gerando pares elétron-vacância. Esta carga é armazenada em cada fotodiodo e transferida diretamente ao dispositivo de leitura sob a influência de um campo elétrico externo, eliminando a etapa de conversão dos raios X em luz e a necessidade do uso de comutadores TFT, o que reduz o fator de preenchimento do detector, permitindo obter uma resolução de até 70 μ m.

A substituição dos filmes por sistemas digitais permitiu a eliminação total dos processamentos químicos que, além de causarem variações indesejadas na imagem, requeriam a monitoração diária dos parâmetros de qualidade. Diversos benefícios operacionais puderam ser alcançados, incluindo as facilidades com armazenamento e transporte das imagens, sem a necessidade de se manter arquivos extensos e a redução do tempo e do número de repetições de exames por imagens insatisfatórias devido à vantagem de se poderem manipular as características de contraste, brilho e de se efetuar ampliações ou o processamento digital das imagens após a sua aquisição (JING et al., 2012; YAFFE et al., 2013). Tais ajustes podem ser realizados com a ajuda de *softwares* simples em computadores durante a visualização das imagens.

Quanto aos benefícios relacionados à detecção de estruturas de interesse, estudos mostram uma equivalência no resultado entre diagnósticos efetuados por meio de imagens digitais e aquelas obtidas em filme mamográfico (JING et al., 2012).

Os recentes avanços das tecnologias têm permitido, ainda, a aquisição de imagens tridimensionais da mama. Esta modalidade, conhecida como tomossíntese digital da mama (do inglês: *Digital Breast Tomosynthesis - DBT*) (TAGLIAFICO; HOUSSAMI; CALABRESE, 2016). O principal benefício do seu uso é a minimização da sobreposição dos tecidos mamários, podendo potencialmente reduzir o número de falsos positivos e a quantidade de biópsias desnecessárias (CONANT, 2014).

As imagens são adquiridas em várias projeções por meio de uma pequena rotação do tubo de raios X que pode ser contínua ou realizando paradas a cada exposição (PARK et al., 2007; SHAHEEN; MARSHALL; BOSMANS, 2011). A partir destas projeções, as imagens são reconstruídas para fornecer informações volumétricas da mama. A Figura 2.10 representa graficamente o funcionamento de um equipamento de tomossíntese evidenciando a maneira que os tecidos são projetados, sem sobreposição, de acordo com a profundidade (*depth*) da mama e a reconstrução digital em cada plano correspondente.

Embora apresente-se como uma técnica de formação de imagem muito promissora, há que se considerar que a Tomossíntese ainda sofre de uma série de limitações, incluindo a resolução espacial não isotrópica (alta resolução no plano, resolução pobre na região interplanos) e a presença de artefatos causados pela limitação do ângulo de rotação do tubo (DANCE et al., 2014). Por este motivo, a garantia da qualidade da imagem continua sendo de grande importância para o diagnóstico precoce do câncer de mama por meio desta tecnologia.

Figura 2.10 Representação gráfica das etapas de aquisição e reconstrução da imagem em Tomossíntese Digital da Mama (REISER; SECHOPOULOS, 2014).

2.5 Aspectos físicos da mamografia

Os raios X são denominados radiação ionizante por terem energia suficiente para retirar elétrons das moléculas, criando íons. A interação deste tipo de radiação com a matéria ocorre, considerando a faixa de energia utilizada em radiodiagnóstico (menores que 100 keV), por meio de fenômenos como o efeito fotoelétrico, espalhamento coerente e incoerente, com maior predominância do efeito fotoelétrico para mamografia, que utiliza energias entre 18 e 23 keV (DANCE et al., 2014).

Em relação ao comportamento macroscópico dos fótons que atravessam a matéria, deve-se considerar, ainda, os coeficientes de atenuação linear e de massa do material que está sendo irradiado. Para entendê-los, consideremos um material qualquer de espessura x sendo atravessado por um feixe de fótons de intensidade I_0 , conforme mostrado na Figura 2.11.

Figura 2.11 Esquema da interação da radiação com um material absorvedor de espessura x .

Pode-se dizer que os fótons incidentes serão transmitidos, absorvidos ou espalhados, conforme já mencionado nos itens anteriores. A variação número dN de fótons removidos do feixe por esta interação é dado por (NOKES et al., 1995):

$$dN = -\mu N dx \quad (2.2)$$

em que N é o número inicial de fótons e μ é o coeficiente de atenuação linear. O sinal negativo indica que o número de fótons está decrescendo. Integrando e resolvendo a Equação 2.2 obtemos a perda de fótons quando atravessam toda a espessura do material, resultando em:

$$N_t = N_i \cdot e^{-\mu x} \quad (2.3)$$

sendo N_i o número de fótons incidentes e N_t os fótons transmitidos, e x a distância percorrida pelos fótons dentro do material (NOKES et al., 1995).

Pode-se ainda usar a intensidade do feixe ao invés de olhar para o número de fótons diretamente, verificando, assim, a sua variação espacial. A Equação 2.3 torna-se:

$$I_x = I_0 \cdot e^{-\mu x} \quad (2.4)$$

onde I_0 é a intensidade dos fótons incidentes e I_x é a intensidade transmitida. Esta equação representa a lei de atenuação exponencial, também conhecida como lei de Lambert-Beer (WOLBARST, 1993).

2.5.1 Coeficiente de atenuação linear

O coeficiente de atenuação linear, μ , é definido como a fração de fótons removida de um feixe de raios X monoenergético por unidade de espessura de material. A probabilidade de um fóton ser removido do feixe, dada pela seção de choque total, é escrita como a soma das seções de choque dos processos individuais de interação dos fótons com a matéria, conforme segue (HUBBELL, 1999):

$$\sigma_T = \tau + \sigma_{coe} + \sigma_{inc} + \kappa \quad (2.5)$$

sendo: τ a seção de choque fotoelétrica, σ_{coe} e σ_{inc} as seções de choque relativas ao espalhamento coerente e incoerente, respectivamente, e κ a seção de choque referente aos outros tipos de espalhamento (igual a zero para a faixa de energia utilizada em radiodiagnóstico).

Assim, o coeficiente de atenuação linear (μ) pode ser descrito como a multiplicação da seção de choque total (σ_T) pelo o número de átomos por unidade de volume (n_v) (HUBBELL, 1999).

2.5.2 Coeficiente de atenuação de massa

O coeficiente de atenuação linear é dependente da densidade, o que por sua vez é dependente do estado físico do material. Como consequência, μ não é uma quantidade adequada para compilações de dados. Portanto, é mais conveniente utilizar a grandeza (μ/ρ) ,

que é independente da densidade ρ . Esta grandeza é conhecida como o coeficiente de atenuação de massa, medido em (m^2/kg) ou em (cm^2/g) (DANCE et al., 2014).

2.5.3 Princípio físico da formação da imagem

O princípio físico da formação de uma imagem radiográfica baseia-se nas características de atuação ao feixe de raios X pelos tecidos irradiados. São as variações na composição e espessura do tecido que originam uma diferença na atenuação do feixe fazendo surgir uma variação espacial na intensidade dos raios X transmitida após a interação da radiação com o tecido. A radiação transmitida impressiona um receptor de imagem (conf. item 2.4.2) formando a imagem radiográfica. A Figura 2.12 mostra a variação dos coeficientes de atuação dos tecidos da mama em função da energia do feixe incidente.

Nota-se que os coeficientes de atenuação diminuem com o aumento da energia dos fótons e a diferença entre os coeficientes também. É esta diferença que possibilita a existência do contraste na imagem, essencial para que o radiologista consiga distinguir na imagem quais são os tecidos sadios e quais os que podem indicar a existência de alguma lesão. Por isso a necessidade de se empregar baixas energias na realização do exame de mamografia.

Figura 2.12 Coeficiente de atenuação (μ) dos tecidos da mama em função da energia de radiação. Adaptado de (U. BICK ; F. DIEKMANN, 2010).

A partir das informações acima mencionadas, entendemos que o coeficiente de atenuação está intimamente ligado à densidade dos tecidos e o número atômico dos elementos que os compõem, influenciando diretamente no contraste da imagem. A Tabela 2.1, a seguir, mostra a densidade média dos tecidos mamários (JOHNS; YAFFE, 1987).

Tabela 2.1 Densidades dos tecidos mamários e de algumas lesões.

Tecido	Densidade (g/cm³) (JOHNS; YAFFE, 1987)
Adiposo	0,928
Fibroso	1,035
Fibroadenoma	1,042
Carcinoma ductal infiltrado	1,044
Calcificações	-

CAPÍTULO 3

Sistemas de auxílio diagnóstico (CAD)

O diagnóstico auxiliado por computador (do inglês: *Computer-Aided Diagnosis* – CAD) é definido como um diagnóstico feito por um radiologista que utiliza o resultado de uma análise computacional das imagens ao fazer sua interpretação (NISHIKAWA, 2010). O seu uso em mamografia tem sido empregado em diversos países desde que a *Food and Drug Administration* (FDA) o aprovou, em 1998, como passível de ser usado como uma espécie de segunda opinião para o médico radiologista (SCHIABEL, 2014).

O primeiro esquema CAD a ser disponibilizado comercialmente foi o ImageChecker[®], originário da empresa *R2 Technologies*, hoje comercializado pela Hologic, Inc. É também um dos mais difundidos e estudados, embora haja outros comerciais também utilizados como *CADVision[®]*, *VuComp[®]*, *iCAD[®]*, *Imagediagnostic[®]*, *M-Vision[®]*, dentre outros.

Existem dois tipos de esquemas CAD de acordo com a atualização de terminologia mais recente: *Computer-Aided Detection* (CADE) e *Computer-Aided Diagnosis* (CADx). O primeiro apenas identifica e demarca possíveis regiões suspeitas na imagem como auxílio à detecção das estruturas de interesse clínico pelo médico que, por sua vez, confirma ou não se o sinal demarcado é efetivamente suspeito; já o segundo auxilia o radiologista a decidir se um achado deve ou não ir para biópsia, ou seja, pode indicar a probabilidade de uma lesão ser maligna (NISHIKAWA, 2010), funcionando como uma ferramenta de auxílio à interpretação de possíveis achados de interesse.

A entrada destes sistemas é sempre uma imagem digital, que pode ser um filme digitalizado ou adquirida com equipamentos mamográficos digitais atuais. Da imagem são

extraídos parâmetros por meio do uso de técnicas de processamento de imagens que utilizam recursos como a visão computacional, inteligência artificial, e/ou reconhecimento de padrões, para localizar uma lesão ou classificá-la.

Para os esquemas CADe, um método intuitivamente direto é usar técnicas para a segmentação da lesão baseando-se em um limiar de nível de cinza (*thresholding*) (GONZALEZ; WOODS, 2008), pois o câncer geralmente aparece mais brilhante do que os tecidos circundantes em uma mamografia. Após a identificação da lesão, esta é segmentada da imagem através de técnicas que envolvem a análise da borda e margem. Então, no caso dos esquemas CADx, mais completos, são extraídas as características tanto da lesão, quanto do fundo da imagem, para que seja possível classificá-la entre maligna ou benigna, ou apenas verificar se a detecção está correta (NISHIKAWA, 2010).

Por fim, o sistema retorna a imagem analisada demarcando as regiões suspeitas para serem mostradas em um monitor, ou impressas. É comum que as marcações sejam feitas de modo a diferenciar microcalcificações e massas densas, podendo ser mais detalhadas para os esquemas CADx. O *CADVision*[®] e o *iCAD*[®], por exemplo, disponibilizam uma demarcação do tamanho da área suspeita indicada por diversos tamanhos de quadrados e elipses (FENTON et al., 2007; MALICH et al., 2009).

3.1 CADx LAPIMO

O grupo de pesquisas do Laboratório de Análise e Processamento de Imagens Médicas e Odontológicas (LAPIMO - EESC/USP), desenvolveu, ao longo dos últimos anos, um protótipo de esquema CADx em mamografia (MATHEUS, 2015) que está estruturado em duas partes: (1) pré-processamento, que visa padronizar as imagens, buscando eliminar as variáveis relacionadas ao seu processo de aquisição; e (2) processamento, que inclui detecção de microcalcificações e detecção e classificação de nódulos.

Na etapa de pré-processamento é realizada a segmentação da mama e do músculo peitoral, eliminando as etiquetas e informações desnecessárias da imagem. Em seguida, o sistema verifica a origem da imagem, corrigindo possíveis distorções do processo de digitalização, seja por um *scanner* digitalizador de filme ou dispositivos eletrônicos utilizados em sistemas CR ou mesmo DR.

A classificação de estruturas suspeitas da imagem é efetuada na etapa de processamento, que está dividida em quatro módulos: Assimetrias, Nódulos, Calcificações e Músculo Peitoral, conforme mostrado na Figura 3.1.

Figura 3.1 Diagrama do sistema CADx avaliado neste trabalho (MATHEUS, 2015).

O módulo Assimetrias avalia a densidade da mama na imagem por sub-regiões, destacando regiões de mais alta densidade, de acordo com as categorias do padrão de densidade BI-RADS®, para indicar as diferenças entre a mama direita e esquerda que seriam consideradas alerta para o radiologista (MENECELLI; PACHECO; SCHIABEL, 2017).

O módulo Nódulos é dedicado à detecção e classificação de nódulos. Primeiramente, são utilizadas técnicas de redes neurais para detectar as regiões da imagem que possivelmente contém um nódulo (SCHIABEL; MENECELLI, 2013). Em seguida, estas regiões são segmentadas utilizando a técnica EICAMM (OLIVEIRA; ROMERO, 2008) para separar o nódulo do fundo da imagem, para então serem classificadas segundo o contorno, textura e densidade, como suspeito ou normal (RIBEIRO, 2013).

Os testes realizados com este módulo geraram uma taxa de sensibilidade de 74% com 3,5 falsos positivos por imagem. A segmentação automática concordou em 68,8% em relação à do especialista. E o processo de classificação resultou em uma sensibilidade de 81,28% com uma taxa de falsos positivos de 20,28%.

O módulo Calcificações combina os filtros derivados de Chan (1988) e Schiabel (1997) para criar um filtro de realce. Um segundo filtro é aplicado para suavização da imagem, o que diminui as suas altas intensidades, mantendo apenas o fundo da imagem. Em seguida, a imagem suavizada é subtraída da realçada, resultando em um aumento das altas

intensidades e remoção do fundo da imagem. Uma porcentagem dessas altas intensidades é então classificada como sendo microcalcificações. Os achados isolados são ignorados, mantendo-se apenas os que correspondem aos *clusters* de microcalcificações.

Este sistema mostrou ter bons resultados especialmente quando utilizados mamógrafos digitais para a aquisição das imagens (MATHEUS; NETO; SCHIABEL, 2013), apresentando, em média, sensibilidade de 89% com 6,9 falsos positivos por imagem. Considerando apenas as imagens obtidas com mamógrafos digitais do tipo FFDM, este número se reduziu para 1,4 por imagem.

Por fim, o módulo Músculo Peitoral utiliza a imagem da mama segmentada na etapa de pré-processamento e realiza a busca por linfonodos a partir da identificação das intensidades máximas da região do músculo peitoral (SCHIABEL; MENECELLI, 2013). Os resultados deste módulo mostraram 74,9% de sensibilidade e 3,5 falsos positivos por imagem.

Os resultados obtidos em cada etapa do sistema foram sempre avaliados a partir de imagens de mamas reais obtidas em exames clínicos e disponíveis em bases de imagens preexistentes. Um passo importante que vem sendo desenvolvido é a integração do sistema CADx com o banco de dados BancoWeb (MATHEUS; SCHIABEL, 2011), o que permitirá ao radiologista o acesso a exemplos de resultados semelhantes aos encontrados na imagem avaliada.

3.2 Validação/avaliação de esquemas CAdE/CADx

A validação e avaliação de esquemas CAdE ou CADx é comumente realizada com o auxílio de bases de imagens da mama que funcionem como o *ground truth* em aferições estatísticas das taxas de verdadeiros-positivos (VP), verdadeiros-negativos (VN), falsos-positivos (FP) e falsos-negativos (FN), bem como a relação entre estas taxas por meios de curvas ROC (do inglês: *Receiver Operating Characteristic*) e FROC (*Free-Response Receiver Operating Characteristic*)(EVANS, 1981), que possibilitam estimar a sensibilidade e especificidade do sistema.

É importante que tais bases de imagens tenhamos laudos radiológicos e/ou confirmação por biópsia dos casos ali registrados, e, de preferência, que as imagens tenham alto contraste e boa qualidade na resolução espacial. Também é necessário conter um número amplo de imagens (ao menos 1.000) (NISHIKAWA, 1998) e com uma grande variedade de casos, incluindo exemplos de mamografias normais, mamografias com achados suspeitos (múltiplos achados), calcificações, assimetrias e distorções arquiteturais. Além disso, para uso

universal da base, as imagens deveriam ser de acesso livre e não sofrer perdas de compactação (MATHEUS, 2015).

As bases de imagens públicas mais utilizadas são a DDSM (HEATH et al., 2000) e a antiga MIAS (SUCKLING et al., 1994). Ambas apresentam algumas limitações que podem representar desvantagens no seu uso (MOREIRA et al., 2012). A saber, a base MIAS contém imagens digitalizadas em baixa resolução, o que pode torná-las impróprias para experimentos de detecção de microcalcificações, além de contar com um número desproporcional de achados benignos em relação aos malignos. Já a DDSM, não possui precisão suficiente na delimitação dos achados, dificultando a validação de algoritmos de segmentação de lesões (SAMPAT et al., 2008; SINGH; BOVIS, 2005; SONG et al., 2010).

Diante de tais limitações, é comum que pesquisadores criem suas próprias bases de imagens (NISHIKAWA, 1996; WARREN et al., 2007; WU et al., 2014), de modo que sejam adequadas para a validação dos sistemas computacionais que desenvolvem, sobretudo, os esquemas CAdE/CADx. Isso foi um dos principais fatores que motivaram a ideia do desenvolvimento de um tipo de *phantom* próprio para a avaliação de esquemas CAdE/CADx, algo que, até o momento, não foi apresentado na literatura pela comunidade científica.

CAPÍTULO 4

Phantoms mamográficos e suas aplicações

Os objetos simuladores, ou *phantoms*, são modelos físicos usados para simular as propriedades radiográficas dos tecidos biológicos, possibilitando o conhecimento da dose absorvida e a distribuição da mesma em todo o corpo, sem a necessidade de se irradiar uma mama real. Eles são essenciais para a realização de estudos científicos e para avaliar as condições de funcionamento do equipamento de raios X, garantindo a qualidade da imagem (IAEA, 2011).

A Comissão Internacional em Unidades e Medidas de Radiação (*Internacional Commission on Radiation Units and Measurements* – ICRU) define como “tecido equivalente” qualquer material que simule o corpo ou tecido em sua interação com a radiação, e como “phantom” qualquer estrutura que contenha um ou mais tecidos equivalentes respeitando suas respectivas propriedades químicas, físicas e de atenuação (ICRU, 1989).

Os primeiros *phantoms* datam do início do século XX, com aplicações em dosimetria das radiações. Entre 1900 e 1920, os estudos comprovaram a equivalência da cera e água em relação aos tecidos moles (KIENBOCK, 1906³ apud DEWERD; LAWLESS, 2014).

As aplicações começaram a se estender para o radiodiagnóstico e proteção radiológica a partir da década de 1970, e, em 1978, foi apresentado um dos primeiros *phantoms* destinados à mamografia (STANTON et al., 1978). Deste então, deu-se início ao emprego de novos materiais e a inserção de detalhes para verificação do contraste, avançando o processo de confecção dos *phantoms* juntamente com as tecnologias de imagem.

³KIENBOCK, R. On the Quantimetric Method. *Archives of The Roentgen Ray*, v. 11, n. 1, p. 17–20, Jun. 1906.

Dentre os materiais usados hoje para produzir esses simuladores destacam-se os polímeros (acrílicos, resinas, poliuretanos e polietileno) e os materiais gelatinosos, como parafinas e ceras, para substituição dos tecidos fibroglandular e adiposo (SILVA, 2012; STEMBERG, 2010), possuindo densidades físicas e características radiográficas muito próximas às da mama real. Lesões como massas e nódulos também são simuladas com estes materiais, variando-se as suas concentrações. Exemplos de aplicações destes materiais serão mostrados no item 4.2, a seguir.

Para simulação de microcalcificações, já foram usados fragmentos de osso humano (SMATHERS et al., 1986) ou da casca de ovo (YAKABE et al., 2010), e materiais derivados do Cálcio (modelos 010 e 011A; CIRS, Norfolk, VA) ou óxido de Alumínio (SVAHN et al., 2007). Alternativamente, tem-se investido na elaboração de modelos matemáticos baseados em imagens de casos reais (SAUNDERS et al., 2006) ou, ainda, na extração de *clusters* de imagens clínicas, possibilitando que sejam inseridas computacionalmente em imagens de mamas normais (WARREN et al., 2013).

4.1 Classificação dos *phantoms*

Os simuladores radiográficos (ou simplesmente *phantoms*) são classificados pela ICRU, de acordo com a sua funcionalidade, nas categorias:

- *Phantoms* de calibração: verificação da resposta de detectores e calibração dos sistemas de aquisição de imagens;
- *Phantoms* de imagem: utilizados na avaliação da qualidade da imagem. Abrange três subcategorias: de corpo, também chamados “antropomórficos”, por reproduzirem a forma e composição do corpo humano; padrões e de referência.

Os *phantoms* de imagem são essenciais para o desenvolvimento de programas de proteção radiológica e controle de qualidade destes equipamentos, bem como da imagem por eles adquiridas, conforme recomendado por normas nacionais – Portaria nº 453 de 1998 (BRASIL, 2013) e a Resolução 64 (BRASIL, 2003), do Ministério da Saúde – e internacionais (IAEA, 2011; PERRY et al., 2013; SICKLES et al., 2013).

Outras aplicações englobam o auxílio em diversas pesquisas científicas (HAN et al., 2013; KONDO et al., 2013; MOJIRI et al., 2013) e no treinamento de profissionais e radiologistas na interpretação das imagens obtidas em exames clínicos.

4.2 Estado da arte

A necessidade de se ter objetos mais específicos para cada estudo culminou no desenvolvimento de modelos mais aperfeiçoados e realistas. Alguns destes modelos mais comumente encontrados na literatura serão apresentados a seguir.

Um dos *phantoms* antropomórficos de imagem realista mais antigos e comumente utilizado na área de mamografia é o chamado “Rachel” - ou o *Anthropomorphic Breast Phantom* (CALDWELL; YAFFE, 1990). Ele possui dimensões de 19,6 x 11,7 x 6,1cm, simulando a atenuação de uma mama comprimida de aproximadamente 4 cm de espessura, composta por 50% de tecido glandular e 50% tecido adiposo.

O material de base (BR-12), utilizado para formar o tecido equivalente da mama, foi moldado com variações na espessura que resultam em diferenças na densidade radiográfica. A aparência realista da imagem é dada pela presença de uma camada de filme de alta resolução contendo uma imagem de mama real revestida por um amálgama mercúrio-prata estável. Todo o conjunto é revestido por uma caixa acrílica externa. A Figura 4.1 mostra o *phantom* antropomórfico “Rachel” e a sua aparência radiográfica.

Figura 4.1 *Phantom* antropomórfico “Rachel” e sua aparência radiográfica.

Os estudos mais recentes realizados com o “Rachel” abordam a redução da dose (BORGES et al., 2015; NISHIDE; KODERA, 2015) e análise de textura na qualidade da imagem (KELLER et al., 2015). No entanto, por não conter a simulação de lesões, este *phantom* não possibilita estudar técnicas de detecção de lesões, principalmente em aquisições com sistemas de imagens tridimensionais, uma vez que apresenta estruturas fixas, impossibilitando fazer qualquer inserção no volume interno da mama simulada.

Outros pesquisadores têm-se dedicado à obtenção de simulações que imitem a projeção tridimensional da mama. Como exemplo, o *phantom* CIRS BR3D, que foi desenvolvido para avaliar a detectabilidade de lesões de tamanhos diversos inseridos em um fundo não homogêneo fabricado com material equivalente de mama. Ele é constituído por 6 placas feitas com dois materiais que representam 100% de tecido adiposo e 100% de tecido glandular, misturados em uma proporção de 50/50. Uma das placas contém uma variedade de microcalcificações, fibras e massas. As placas podem ser arranjadas em diferentes combinações e quantidades, gerando padrões de imagens diversificados dificultando a detecção das estruturas internas (Figura 4.2). Sua aplicação se estende a sistemas de mamografia digital de campo total (FFDM) (SALVAGNINI et al., 2015) e tomossíntese mamária (SCADUTO et al., 2015).

Figura 4.2 *Phantom* CIRS BR3D e dois dos padrões de imagens variáveis obtidos pela mamografia⁴.

Carton et al(2010) apresentaram um *phantom* antropomórfico para avaliação de qualidade da imagem mamográfica 2D e 3D. Ele foi desenvolvido na Universidade da Pensilvânia – EUA, por isso chamado “UPenn phantom”. Um modelo computacional gera diferentes combinações variando a composição, forma e tamanho para a fabricação de protótipos pela impressão de alta resolução 3D com materiais equivalentes ao tecido mamário preenchidos com resina epóxi com microesferas fenólicas, correspondendo a 50% de tecido glandular e 100% de tecido adiposo.

As imagens geradas com este *phantom* permitem realizar avaliações tanto quantitativas, quanto qualitativas, sendo uma das principais aplicações a análise do ruído (COCKMARTIN et al., 2014) e textura da imagem (BAKIC et al., 2013) com estudos baseados na percepção visual humana. Um exemplo destas imagens e o protótipo do *phantom* desenvolvido são mostrados na Figura 4.3.

O aprimoramento deste *phantom* tem-se direcionado à criação de imagens sintéticas geradas computacionalmente a partir de um *software* (BAKIC et al., 2014) que processa a

⁴ Disponível em: <<http://www.supertechx-ray.com/BreastImagingandMammography/QCC/CIRS020.php>>

imagem obtida com o modelo físico a fim de obter resultados mais precisos na semelhança com imagem da mama humana.

Figura 4.3 Protótipo do phantom UPenn e as imagens geradas com um equipamento digital (DM) e um equipamento de tomossíntese (DBT), respectivamente (COCKMARTIN et al., 2014).

Outro estudo (KIARASHI et al., 2013) possibilitou a criação de modelos de *phantoms* baseados em dados de imagens da mama humana utilizando a técnica de NURBS (*Non Uniform Rotacional B-Splines*), que se baseia em conceitos matemáticos das curvas de Bézier (HSU et al., 2011). Os modelos foram fabricados com uma impressora 3D de alta resolução utilizando material equivalente representando 75% de tecido glandular e preenchido com um material polímero menos denso, representando 35% de tecido glandular. A Figura 4.4 mostra o modelo fabricado e uma projeção obtida com energia tipicamente utilizada em mamografia.

Figura 4.4 Phantom físico fabricado e a sua projeção mamográfica (KIARASHI et al., 2013).

Diversas outras pesquisas (BERKS et al., 2010; BLIZNAKOVA et al., 2003; CARTON et al., 2015; CHEN et al., 2017; SAUNDERS et al., 2006; WARREN et al., 2013)

têm sido direcionadas à elaboração de *phantoms* computacionais gerando imagens sintéticas. No entanto, é conhecida a existência do ruído em imagens radiográficas gerado pela variação do número de fótons de raios X que atingem o detector (ruído quântico). Este ruído não está relacionado à anatomia da mama, mas surge da geração aleatória do sinal causando variações na imagem, de pixel para pixel (DANCE et al., 2014). Por isso, é muito difícil de ser reproduzido computacionalmente, embora alguns esforços já venham sendo realizados nesse sentido (BORGES et al., 2015; MONNIN et al., 2016). Deste modo, a simulação física ainda pode ser considerada a mais realista, pois é obtida no próprio ambiente da imagem clínica.

O realismo das imagens simuladas é outro grande desafio, tanto para as simulações físicas quanto para as sintéticas, com o objetivo de gerar imagens que sejam próprias para a avaliação em projeções mamográficas bidimensionais e tridimensionais, e precisam, portanto, evoluir juntamente com os equipamentos de imagens utilizados atualmente (BRUNNER et al., 2012).

Conforme apresentado, os diversos *phantoms* desenvolvidos na literatura mostram que houve esforço para simular as estruturas da mama de forma realista, cada qual com suas aplicações específicas. No entanto, nenhum deles apresenta-se adequado para a avaliação de esquemas CAdE/CAdx, já que, embora alguns trabalhos tenham demonstrado potencial para simular lesões inseridas (COCKMARTIN et al., 2017; ELANGOVAN et al., 2016; SHANKLA et al., 2014), estes não permitem representar quantidade suficiente de variações de casos suspeitos. É neste sentido que a proposta deste trabalho apresenta-se inovadora, com a possibilidade de criar uma base de imagens de *phantom* que atenda aos requisitos necessários para a avaliação de esquemas CAdE/CAdx, conforme mencionado no capítulo anterior.

CAPÍTULO 5

Materiais e métodos para a confecção do *phantom*

Com a expectativa de se criar um método para a avaliação dos esquemas CAD/CADx, dando os subsídios necessários ao seu aperfeiçoamento, é que foi desenvolvido, neste trabalho, um objeto simulador (*phantom*) de mama para possibilitar a criação de uma vasta base de imagens com características conhecidas e muito semelhantes às de uma mama real. Nos tópicos que seguem, serão descritos o método proposto para a seleção dos materiais adequados e o processo de confecção do *phantom*.

5.1 Simulação do parênquima mamário

Os estudos iniciados em nosso grupo de pesquisas (STEMBERG, 2010) mostraram como adequada a combinação entre a parafina gel ($C_{30}H_{62}$, densidade em torno de $0,84 \text{ g/cm}^3$), e placas de acrílico ($C_5O_2H_8$, densidade de $1,19 \text{ g/cm}^3$) para a simulação dos tecidos da mama. As placas de acrílico foram cortadas nas dimensões de $150 \times 150 \times 10 \text{ mm}^3$ e a parafina derretida para ser moldada na mesma forma e espessura que as placas acrílicas. Para a simulação de microcalcificações, foi utilizado o osso cortical granulado com dimensões entre 0,2 e 0,55mm. Para os nódulos, placas de *nylon* foram cortadas em formato redondo, com diâmetros variando entre 2 e 20 mm. As fibras foram simuladas com placas de policarbonato com dimensões entre 2 e 6 mm de largura. A configuração básica deste *phantom* era composta por 2 a 7 placas de acrílico, de acordo com a espessura da mama que

se desejava simular e, sobre elas, uma camada de parafina. As lesões simuladas eram aleatoriamente dispostas sobre esta configuração.

As imagens obtidas com este *phantom* em mamógrafo digital foram utilizadas para analisar o desempenho de sistemas de detecção automática das estruturas em relação à detecção em imagens de casos reais. A avaliação estatística deu-se por meio de curvas ROC (do inglês: *Receiver Operating Characteristic*) (EVANS, 1981), atingindo valores de Az (área sob a curva) acima de 0,90. Apesar dos bons resultados obtidos, fez-se necessário buscar outros materiais que permitissem reproduzir na imagem a não uniformidade dos tecidos mamários de maneira mais realista, bem como a irregularidade da forma das lesões, possibilitando estudar também os casos com suspeita de malignidade.

Para o *phantom* desenvolvido neste trabalho, inicialmente, foi mantida a configuração básica anterior, com a combinação entre as placas de acrílico e a parafina em gel cristalizada. Em seguida, deu-se início à pesquisa de outros materiais apropriados.

Os materiais poliméricos são considerados bons substitutos dos tecidos da mama, com densidades físicas entre 0,80 g/cm³ e 2,30 g/cm³ (BRAUN, 2013), sendo amplamente empregados em diversos *phantoms*, conforme já mencionado no capítulo anterior. Partindo desta ideia, foram selecionados alguns polímeros que tivessem estrutura irregular e maleável, como a manta térmica, feita de polietileno – CH₂CH₂ (densidade entre 0,915 e 0,935 g/cm³), a manta acrílica de polipropileno – C₃H₆ (densidade de 0,85 g/cm³), e a espuma vinílica acetinada (termoplástico com textura atalhada). A expectativa era de se conseguir quebrar a uniformidade da imagem obtida pelo conjunto placa acrílica + parafina. No entanto, apesar de produzirem imagens com níveis de cinza equivalentes aos que são tipicamente encontrados em imagens mamográficas, nenhum destes materiais permitiu obter o aspecto visual esperado.

Por este motivo, optou-se por buscar materiais com densidade física que se aproximassem mais das dos tecidos mamários (conf. Tabela 2.1), sendo capazes de gerar maior contraste com o acrílico e parafina, e que pudessem ser de fácil acesso comercial.

Ao realizar alguns testes experimentais, foi radiografada uma pequena porção de filme de PVC (Cloroeto de Polivinil – C₂H₃Cl) amassado em formato esférico. Sua densidade é em torno de 1,38 g/cm³. Verificando que este material teria potencial para atender o propósito deste trabalho, ele foi preparado manualmente amassando-se pequenos pedaços e sobrepondo-os em camadas distribuídas de maneira não uniforme, na tentativa de criar-se o mesmo aspecto visual da imagem gerada com a esfera, mas agora em um formato plano, semelhante a uma placa. Ao atingir uma espessura de cerca de 3,0 mm, a placa foi recortada em formato quadrado. A Figura 5.1 mostra este procedimento sendo realizado, uma amostra do material

pronto para o uso e uma imagem resultante da montagem placas de acrílico+parafina gel+filme de PVC obtida com 28 kVp e 65 mAs no modo AEC do equipamento mamográfico Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85 disponível no Centro Integrado de Diagnóstico por Imagem (CIDI) da Santa Casa da Misericórdia de São Carlos/SP.

Figura 5.1(a) Preparação do filme de PVC para simulação do parênquima mamário.(b) Placa de filme de PVC pronta para uso.(c) Imagem do conjunto: placas de acrílico+parafina em gel+filme de PVC preparado.

Em uma outra abordagem, utilizou-se a ideia proposta por Li et al (2013), colocando-se sobre a parafina pequenas porções de lã de aço. As imagens obtidas a partir do conjunto placas acrílicas + parafina + lã de aço apresentaram-se com densidades radiográficas muito altas, mostrando uma necessidade de suavização das bordas ou a associação de processamentos computacionais mais complexos, como proposto posteriormente pelos mesmos autores (LI; BRENNAN; RYAN, 2014). A Figura 5.2 mostra um exemplo de imagem obtida com este conjunto e a associação com o filme de PVC preparado.

Figura 5.2 Esquerda: Imagem obtida com o conjunto acrílico + parafina + lã de aço. Direita: Imagem do mesmo conjunto inserindo-se o filme PVC preparado.

Embora tenha apresentado resultados interessantes, tal configuração ainda não foi considerada adequada para a proposta deste trabalho por produzir imagens com um aspecto

visual muito grosseiro, ressaltando muito a densidade do material utilizado em relação ao fundo da imagem.

Resultados semelhantes foram obtidos com configurações que empregavam a fibra de vidro (densidade de $2,5 \text{ g/cm}^3$) juntamente com a parafina e acrílico, percebendo-se uma predominância da fibra na imagem, conforme mostrado na Figura 5.3.

Figura 5.3 Esquerda: Imagem obtida com o conjunto acrílico + parafina + fibra de vidro. Direita: Imagem do mesmo conjunto inserindo-se o filme PVC preparado.

5.2 Adequação da simulação à classificação de densidades ACR/BI-RADS®

A partir dos testes visuais com os diversos materiais, optou-se por trabalhar com o filme de PVC preparado conforme mostrado no item anterior, considerando seu potencial para criar diferentes densidades radiográficas, característica que favorece a aquisição de imagens mais realistas, bastante desejáveis para a finalidade deste trabalho. Além de ser um material de fácil aquisição e manipulação.

Até este ponto, deu-se mais importância ao aspecto visual da imagem. Posteriormente, foram estudadas as características de atenuação dos materiais aos raios X e as características de textura e ruído das imagens, conforme será apresentado no item 6.2. Dispensou-se o uso das placas acrílicas, já que antes estavam servindo apenas de suporte para a parafina e aumentavam ligeiramente a densidade da imagem como um todo, sem afetar a sua aparência.

Ao verificar a possibilidade de gerar imagens com diferentes padrões de densidade radiográfica com a combinação parafina + filme de PVC, deu-se início à confecção do *phantom*, com o cuidado de obter as quatro categorias de classificação de densidades BI-RADS® (SICKLES et al., 2013). Para isso, tomou-se como referência visual um grupo de 478 mamografias de 239 pacientes (apenas projeção craniocaudal) provenientes da base de

imagens do LAPIMO (MATHEUS; SCHIABEL, 2011). Estas imagens foram adquiridas a partir do mamógrafo LORAD M-IV e sistema CR Agfa 85, da Santa Casa de São Carlos/SP.

Em seguida, foi utilizado o *software* LIBRA[®] (KELLER et al., 2012)⁵ para obter uma classificação automática da densidade percentual da mama em cada imagem. Este percentual é calculado pelo *software* a partir da razão entre a área classificada como densa e a área total da mama. O resultado é dado pela segmentação da mama e da área densa na imagem, e os valores percentuais salvos em uma planilha. A Figura 5.4 ilustra este processo para cada uma das categorias de densidades BI-RADS[®].

Figura 5.4 Exemplos da segmentação da mama (em vermelho) e da área densa da mama (em verde) obtida com o *software* LIBRA[®] e a densidade percentual calculada: (a) 10% (b) 43% (c) 60% e (d) 79%.

Para que fosse possível reproduzir esta variação de densidades observada nos casos clínicos, o *phantom* foi feito em camadas que, ao serem empilhadas, possibilitaram criar diferentes combinações e produzir, portanto, diferentes densidades radiográficas.

Primeiramente, foram confeccionadas oito placas de filme PVC, segundo descrito no item 5.1, agora em formato semicircular, com dimensões de 15,5 x 17,5 x 5,0 cm, para reproduzir a forma da mama. A distribuição e a quantidade de filme PVC utilizada foram variadas de forma que este ficasse mais concentrado na região que seria próxima ao mamilo em uma mama real, conforme era visualizado nas imagens de referência (as mamografias de mamas reais mencionadas anteriormente). A Figura 5.5 mostra um exemplo desta placa.

Em seguida, foi construído um molde de papelão coberto com papel alumínio com estas mesmas dimensões e formato, para que a parafina pudesse ser modelada, conforme mostrado na Figura 5.6. Cada camada foi modelada individualmente utilizando cerca de 50g

⁵ Acesso irrestrito: https://www.nitrc.org/projects/cbica_libra/

de parafina, que foi derretida dentro do molde em uma estufa de esterilização e secagem modelo SP-400 (SPLABOR Equipamentos para Laboratório, Pres. Prudente, SP), à temperatura de 90°C. O uso da estufa facilitou o procedimento de derretimento da parafina mantendo-a em uma temperatura constante, evitando a formação de bolhas de ar que antes apareciam nas imagens.

A parafina em gel, quando derretida, admite o estado líquido e, ao voltar à temperatura ambiente, retorna ao seu estado em gel. Deste modo, com a parafina ainda no estado líquido, cada placa de filme de PVC preparada foi mergulhada em uma camada de parafina de modo a ficar totalmente submerso. Após a secagem, as camadas foram desenformadas resultando em espessuras entre 1,5 e 2,0cm. A Figura 5.7(a) mostra um exemplo desta camada pronta para ser radiografada.

Figura 5.5 Filme de PVC preparado para compor uma das camadas do *phantom*.

Figura 5.6 Molde utilizado para derreter a parafina em gel na estufa.

Adicionalmente, foram confeccionadas mais 3 camadas utilizando somente a parafina, cada uma com 1,0 cm de espessura (Figura 5.7(b)), de modo que pudessem ser utilizadas na simulação de mamas menos densas.

É importante ressaltar que, tanto a parafina em gel quanto do filme de PVC possui características elásticas. Isto fez com que o *phantom* pudesse ser compressível. Com isso, a sua espessura podia ser variada entre 4,5 e 6,5 cm, conforme a configuração escolhida.

Feito isso, foi adquirida uma imagem para a combinação de três camadas de parafina com cada camada do *phantom* (filme de PVC imerso na parafina), conforme mostrado na Figura 5.7(c). As aquisições foram feitas utilizando 28kVp e 80mAs no modo AEC do mamógrafo Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85, com compressão de 4,5 cm.

Figura 5.7 (a) Exemplo de uma camada do *phantom* pronta: filme de PVC submerso na parafina. (b) Camadas de parafina. (c) Exemplo de montagem do *phantom* pronto para ser radiografado.

Por fim, para cada imagem obtida, foi calculada a densidade percentual da mama simulada com o auxílio do *software* LIBRA®. A Tabela 5.1 mostra a quantidade de filme PVC utilizada em cada camada e suas respectivas densidades percentuais.

Tabela 5.1 Peso e densidade percentual calculada para cada camada do *phantom* utilizando o *software* LIBRA®.

Camada	Peso (kg)	% Densidade
A	0,031	18,45
B	0,038	17,72
C	0,032	18,81
D	0,048	22,98
E	0,050	25,92
F	0,037	28,73
G	0,052	26,34
H	0,052	19,11

Estes dados mostram a influência da distribuição do filme de PVC na densidade percentual da mama simulada, pois, mesmo quando a quantidade de material imerso era aproximadamente a mesma entre duas camadas, havia ainda diferença no cálculo da densidade, como é o caso das camadas G e H, por exemplo. É exatamente esta diferença que

possibilita a geração de vários padrões de imagens usando este método de simulação, como aparece na situação real.

A partir deste ponto, puderam-se selecionar as configurações do *phantom* que correspondiam a cada categoria da classificação de densidades BI-RADS®, conforme listado na Tabela 5.2. Foi possível obter duas configurações diferentes que resultaram nas categorias A, B e C. Por este motivo, elas foram divididas em configurações 1 e 2.

Tabela 5.2 Configurações do *phantom* correspondentes à cada categoria da classificação de densidades BI-RADS®.

Categoria BI-RADS®	Configuração do <i>phantom</i>	% Densidade	Compressão (cm)
A	Configuração 1: 3 camadas de parafina + camada C	18,80	4,5
	Configuração 2: 3 camadas de parafina + camada A	17,45	
B	Configuração 1: 2 camadas de parafina + camada C + camada D	43,62	5,0
	Configuração 2: 2 camadas de parafina + camada B + camada G	32,37	
C	Configuração 1: Camadas D + E + F	59,96	5,0
	Configuração 2: Camadas A + G + H	63,18	
D	Camadas A + B + G + H	86,52	6,0

Na Figura 5.8 são mostrados exemplos de imagens de cada categoria adquiridas com o mamógrafo Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85 disponível no Centro Integrado de Diagnóstico por Imagem (CIDI) da Santa Casa da Misericórdia de São Carlos/SP.

Figura 5.8 Exemplos de imagens obtidas para cada categoria da classificação de densidades BI-RADS® com densidades percentuais de (a) 15%, (b) 42%, (c) 53%, e (d) 83%, calculadas com o *software* LIBRA®.

Estas configurações do *phantom* puderam ser facilmente reproduzidas com qualquer equipamento utilizado para a aquisição das imagens. No entanto, são bastante perceptíveis as diferenças entre as imagens resultantes, tanto quanto ao tamanho da mama (devido às resoluções espaciais), quanto ao contraste entre os tecidos simulados. A Figura 5.9 ilustra estas discrepâncias em imagens adquiridas com 28kVp, 80mAs (modo manual), comprimindo o *phantom* à espessura de 4,5 cm.

Por não ser alvo do escopo deste trabalho, não houve preocupação em aprofundamento quanto à avaliação da qualidade dos equipamentos, mas nota-se, pelos histogramas das imagens, que o tipo de mamógrafo utilizado para sua aquisição tem grande influência nas características das imagens do *phantom*. Como consequência disso, o valor calculado pelo programa LIBRA[®] da densidade percentual da mama pode ser potencialmente afetado. Para o caso das imagens da Figura 5.9, por exemplo, as densidades percentuais obtidas foram de 27,1%, 68,7% e 17,4%, respectivamente. Por este motivo, foram consideradas como referências as densidades percentuais obtidas somente com o equipamento Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85, já que estas imagens puderam ser comparadas com as de mamas reais adquiridas com o mesmo equipamento.

Figura 5.9 Imagens da categoria A (configuração 2) do *phantom* obtidas com o mamógrafos (a) Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85, (b) GE Digital Senographe 2000D, e (c) Hologic Selenia Dimensions, e os seus respectivos histogramas.

Outro elemento que pode afetar esse cálculo da densidade percentual pelo *software* LIBRA[®] é a compressão do *phantom*. A Figura 5.10 mostra este efeito ao mudar a espessura do *phantom* de 6,2cm para 6,0cm através do sistema de compressão do equipamento.

Figura 5.10 Imagens simulando a categoria D do *phantom* destacando a região da mama (em vermelho) e a área densa (em verde) segmentadas com o *software* LIBRA[®]. (a) e (b) Espessura de 6,0 cm e densidade de 86,5%. (c) e (d) Espessura de 6,2 cm e densidade de 44,6%.

Isso mostra que há uma necessidade de aprofundar estes estudos no sentido de se obter uma calibração mais precisa da densidade gerada por cada configuração do *phantom*. Entretanto, o teste referente à compressão da mama seria inviável de ser reproduzido em pacientes, pois poderia causar a sobre-exposição, além da compressão ser um processo dolorido e limitado pela espessura da mama (DE GROOT et al., 2013; HEINE; CAO; THOMAS, 2010).

Ainda assim, uma simples comparação visual permite observar as semelhanças entre imagens clínicas e as do *phantom* de acordo com a densidade da mama, como será mostrado mais adiante em alguns resultados de avaliações no item 6.1.1.

5.3 Simulação de nódulos

Para a simulação dos nódulos, assim como para os tecidos mamários, foram considerados os materiais poliméricos com o objetivo de obter densidades e coeficientes de atenuação próximos aos dos tecidos simulados, reproduzindo a situação real em que as lesões se confundem com o tecido mamário ao serem visualizadas na imagem mamográfica.

Dessa forma, os primeiros materiais utilizados foram a fibra de vidro ($1,6 \text{ g/cm}^3$), folhas de PVC e o próprio filme de PVC preparado conforme mencionado anteriormente. A

folha de PVC possui mesma densidade que o filme (1.38 g/cm^3), no entanto, apresenta-se em uma forma mais compactada e menos maleável, com espessuras em torno de 0,25 mm contra os 0,01 mm do filme de PVC. A fibra de vidro foi incluída contando com a possibilidade de simular nódulos mais densos, dando maior variabilidade para os tipos de lesões simuladas.

O ponto de partida foi testar a possibilidade de se reproduzir com estes materiais os padrões de formas estabelecidos conforme descrito no item 2.3.2 (Figura 2.7). Para isso, utilizaram-se apenas as camadas de parafina para simulação da mama de modo a obter um fundo uniforme, possibilitando verificar o comportamento da segmentação automática em relação aos contornos estabelecidos por especialistas e as características de textura obtidas para cada material. A Figura 5.11 mostra regiões de interesse (RIs) contendo nódulos simulados com cada material.

Figura 5.11 Exemplos de imagens de nódulos circunscritos simulados com (a) o filme de PVC, (b) a folha de PVC; e (c) a fibra de vidro.

Os resultados deste experimento, mais amplamente discutidos em Sousa et al.(2015), permitiram concluir que haveria maior viabilidade de aplicação do filme de PVC para a simulação dos nódulos. Ao fazer esta constatação, um segundo experimento foi realizado (SIQUEIRA et al., 2015) recortando o material em formatos que se assemelhavam ao contorno de lesões traçado por um radiologista em imagens clínicas, sendo 22 delas do tipo espiculado e 22 do tipo circunscrito. Os nódulos simulados foram colocados sobre o *phantom*, agora com o fundo não uniforme formado pela combinação filme de PVC e parafina. A partir das imagens obtidas, foram selecionadas as regiões de interesse (Figura 5.12) para a realização de testes de percepção visual e segmentação manual dos contornos.

Os resultados obtidos utilizando nesta avaliação (SIQUEIRA et al., 2015) mostraram maior precisão para as lesões circunscritas, já que as espículas ficaram suavizadas devido à dificuldade em manter a precisão dos recortes durante a manipulação do material. Esta característica torna-se relevante ao pensarmos em classificadores automáticos (de esquemas CADx) que utilizem a forma da lesão como critério de decisão. Se as lesões simuladas

induzirem excesso da segmentação, mas que não prejudique esta distinção, isso não trará prejuízo algum para o diagnóstico final.

Figura 5.12 Exemplos de imagens de lesões circunscrita e espiculada simuladas com o filme PVC.

A análise visual dos contornos permitiu identificar facilmente as lesões simuladas em relação às reais, mesmo estando inseridas no fundo não uniforme criado. Isso mostrou, portanto, a necessidade de tornar mais realista a simulação dos nódulos.

Paralelamente, começou-se a observar o aumento do interesse da comunidade científica na confecção de *phantoms* por meio de modelos tridimensionais (DE SISTERNES et al., 2015; RASHIDNASAB et al., 2013) muitas vezes fabricados em impressoras 3D (COCKMARTIN et al., 2017).

Nesse contexto, foram incluídos neste estudo dois modelos tridimensionais, sendo um para simular nódulos circunscritos e outro para nódulos espiculados, considerando que, nos esquemas CADx, em geral, as lesões são classificadas entre benignas e malignas, apenas.

O modelo circunscrito, mostrado na Figura 5.13(a), foi gerado a partir de uma forma esférica de 10 mm que foi sendo deformada com o auxílio da ferramenta *Inflate* do *software* Autodesk® Meshmixer que “empurra” suavemente os vértices da superfície ao longo de suas direções normais individuais. Deste modo, foi possível garantir irregularidades no formato esférico, tornando o modelo mais realista.

Para a forma espiculada, foi utilizado um modelo produzido pela Embodi3D – *The Biomedical 3D Printing Community* (<http://www.embodi3d.com>), comunidade virtual criada para o compartilhamento de modelos tridimensionais utilizados para fins biomédicos. O modelo original, mostrado na Figura 5.13(b), representa uma massa tumoral com dimensões de 38,94 x 68,07 x 62,91 mm.

Figura 5.13 Modelo tridimensional de (a) lesão circunscrita e (b) espiculada.

Cada modelo foi fabricado em dois tamanhos, $11,96 \times 12,78 \times 12,33 \text{ mm}^3$ e $4,56 \times 4,87 \times 4,70 \text{ mm}^3$ para o circunscrito, e $24,88 \times 43,44 \times 39,81 \text{ mm}^3$ e $5,00 \times 8,40 \times 8,01 \text{ mm}^3$ para o espiculado. Estas dimensões foram escolhidas de forma a abranger o tamanho mínimo e máximo das lesões benignas e malignas, sendo consideradas até 3,0 cm ainda como nódulos e, acima disso, como massas (KOPANS, 2008). A Figura 5.14 mostra os modelos fabricados com uma impressora 3D Dimension Elite, Stratasys Ltd, utilizando filamento de ABS (Acrilonitrila Butadieno Estireno - $(\text{C}_8\text{H}_8 \cdot \text{C}_4\text{H}_6 \cdot \text{C}_3\text{H}_3\text{N})_n$, densidade de $1,03 \text{ g/cm}^3$) com compactação máxima (espessura de camada de $0,178 \text{ mm}$).

Um exemplo de imagem do *phantom* com os modelos de lesões inseridos adquirida com o mamógrafo Lorad M-IV e sistema CR Agfa 85 é mostrado na Figura 5.15, em comparação com a imagem original sem as lesões.

Figura 5.14 Modelos impressos para a simulação de nódulos circunscritos e espiculados.

Figura 5.15 (a) Exemplo de imagem adquirida para a simulação da categoria A (configuração 1) do phantom.(b) Imagem da mesma configuração do phantom com os modelos de lesões inseridos entre as duas primeiras camadas de parafina (destacados em amarelo). (c) Ilustração do posicionamento de cada lesão inserida (gabarito).

Nota-se que, os nódulos inseridos sobre o *phantom* eram totalmente visíveis em imagens em que a configuração do *phantom* representava uma mama menos densa (com maior concentração de parafina ou somente parafina). Para as configurações mais densas, apenas os nódulos maiores puderam ser observados, chegando a ficarem totalmente ocultados, em alguns casos (B a D). Isso aconteceu devido à densidade do material utilizado para a impressão das lesões, pois, mesmo sendo próxima à dos tecidos mamários (conf. Tabela 2.1), ainda é baixa em relação à do filme de PVC. A substituição do ABS por outro material mais denso, como o PLA (Poliláctido láctico – densidade $1,24 \text{ g/cm}^3$) ou mesmo o uso de filamentos em Aço inoxidável (Proto-pasta de Ferro Magnético PLA – densidade $2,70 \text{ g/cm}^3$), seria uma solução possível. No entanto, isto dependeria da disponibilidade de tecnologias em impressão 3D que permitam uma compactação suficiente do material, ou seja, com espessura de camada menor que a utilizada neste trabalho ($0,178 \text{ mm}$). Por este motivo é que foi proposto um método para inserção de lesões por meio de uma ferramenta computacional que será explanada mais adiante, no item 5.5.

5.4 Simulação de microcalcificações

Para a simulação de microcalcificações foram considerados três materiais: o oxalato de cálcio em pó, hidroxiapatita granulada e o osso cortical moído. Os dois primeiros foram escolhidos por terem a mesma composição química dos achados reais, sendo associados aos casos benignos e malignos, respectivamente. O terceiro material foi selecionado por apresentar densidade óptica semelhante às microcalcificações reais (STEMBERG, 2010).

A hidroxiapatita foi adquirida da empresa Baumer S.A. a partir de dois produtos da linha Genius: o enxerto ósseo cerâmico bifásico (Gen Phos HA TCP) com grânulos de dimensões entre 0,50 mm e 0,75 mm e o enxerto ósseo bovino mineralizado (Ortho Gen) com grânulos de dimensões entre 0,25 mm e 0,50 mm. O osso bovino foi granulado no Laboratório de Biofotônica do Grupo de Óptica do Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da Universidade de São Paulo (USP), com diâmetro variando de 0,8 a 2,0 mm. O oxalato de cálcio foi cordialmente cedido pelo Instituto de Química de São Carlos (IQSC – USP) na forma de pó.

O primeiro teste realizado consistiu na inserção do osso cortical e oxalato de cálcio sobre a parafina distribuindo-os em forma de *clusters* de calcificações (SIQUEIRA; SOUSA; SCHIABEL, 2013). As imagens obtidas com equipamento Lorad M-IV e sistema CR Agfa 85 possibilitaram considerar estes materiais adequados para a simulação. No entanto, devido à impossibilidade de se obter grãos menores do osso cortical que pudessem representar mais fielmente o tamanho das microcalcificações, o seu uso foi descartado. Além disso, a dificuldade de manipulação do oxalato de cálcio não permitia a precisão na seleção da quantidade de material utilizado, o que inviabilizou a criação de um gabarito exato das imagens, ou seja, não se tinha controle da quantidade de calcificações simuladas. Por este motivo, o uso deste material também foi descartado.

Desse modo, deu-se início aos testes com a hidroxiapatita granulada. Para isso, foi criado um experimento que favorecesse a realização de testes de percepção visual das calcificações simuladas em comparação com imagens clínicas, conforme será descrito no item 6.1.2.

5.5 Inserção computacional de lesões simuladas

Esta etapa foi realizada com a intenção de se criar uma ferramenta computacional que permitisse a inserção de lesões nas imagens do *phantom* de maneira que fosse possível

variar controladamente a intensidade das lesões, aumentado o seu contraste em relação à mama simulada. A grande vantagem desta ferramenta seria, então, a possibilidade de se criar um número ilimitado de imagens, muito útil para a obtenção de um “padrão ouro” para a avaliação dos esquemas CADx.

É reconhecido que, embora o uso de simulações computacionais em mamografia tenha crescido bastante, ainda é difícil reproduzir computacionalmente o ruído do equipamento, conforme já mencionado no item 4.2. Por este motivo, a opção foi utilizar as imagens radiografadas de cada material utilizado para a simulação de lesões, e não modelos computacionais, a fim de preservar o ruído inerente do equipamento no momento da aquisição da imagem.

Assim, primeiramente, foram criados quatro agrupamentos (*clusters*) de calcificações com a hidroxiapatita granulada (de 0,25 a 0,50 mm) procurando imitar os modelos apresentados na Figura 5.16(a), que representam os tipos de calcificações comumente associadas às lesões malignas, segundo Kopans (2008). Para isso, foi colocada uma camada de filme PVC sobre uma superfície plana escura que permitisse a visualização da hidroxiapatita. O posicionamento dos grãos de acordo com os modelos foi efetuado utilizando-se uma lupa e uma pinça. Em seguida, encobriu-se cada *cluster* com outra camada de filme PVC, conforme mostrado na Figura 5.16 (b). Para fixar a posição dos grãos, eles foram colocados sobre uma película de parafina (1,0 mm de espessura), conforme apresentado na Figura 5.17.

Figura 5.16 (a) Modelos de *clusters* de calcificações associadas às lesões malignas segundo Kopans (2008). (b) *clusters* criados com hidroxiapatita granulada (colocados em fundo preto apenas para ilustração).

Em seguida, os agrupamentos foram posicionados sobre uma camada de parafina (1,0 cm de espessura – Figura 5.17) e radiografados, garantindo um fundo que fosse uniforme e que não interferisse na segmentação das imagens a ser feita posteriormente.

Figura 5.17 *Clusters* de hidroxiapatita granulada com película de parafina e revestidos com filme de PVC, dispostos sobre uma camada de parafina.

Dois equipamentos foram utilizados na aquisição das imagens: o mamógrafo Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85, da Santa Casa de São Carlos/SP e o mamógrafo digital GE Digital Senographe 2000D, situado no setor de mastologia do Hospital São Paulo (São Paulo/SP). A técnica utilizada em cada aquisição foi de 26 kVp e 80 mAs, com combinação alvo/filtro Mo/Mo, para o sistema CR, e Mo/Rh, para o DR. Da mesma maneira também foram adquiridas imagens dos modelos tridimensionais impressos dos nódulos simulados. A Figura 5.18 mostra exemplos das imagens obtidas.

Figura 5.18 Exemplos de imagens de um *cluster* e um nódulo sobre a parafina. (a) e (c) foram adquiridas com o mamógrafo Lorad M-IV e sistema CR Agfa 85; (b) e (d) com o mamógrafo digital GE Digital Senographe 2000D.

A partir disso, as imagens digitais geradas foram segmentadas com *threshold* automático de Otsu (1979) e depois preenchidas com os tons de cinza de cada lesão para criar máscaras contendo somente a lesão em fundo preto. Este procedimento está ilustrado na Figura 5.19 para uma das lesões radiografadas com o sistema CR.

Figura 5.19 Etapa de criação da máscara contendo a lesão a ser inserida computacionalmente nas imagens de *phantom*.

A ferramenta computacional para a inserção das lesões foi desenvolvida por meio de uma interface criada com o *software* Matlab® (The MathWorks, Inc.) versão 7.17 (R2012a). O programa permite abrir a imagem escolhida em formato *.tif ou *.dcm, que é então exibida no quadro do lado esquerdo da interface. Na parte central há uma ilustração de cada máscara criada para a inserção de *clusters* ou nódulos. O usuário escolhe a lesão que deseja inserir selecionando o botão que contém a ilustração da lesão. Neste momento, o programa verifica a procedência da imagem (se foi adquirida com o equipamento digital ou o sistema CR) e escolhe a máscara correspondente para ser somada à imagem. Então, o cursor é habilitado para que o usuário escolha a posição em que será inserida a lesão, conforme mostra a Figura 5.20. A lesão é inserida imediatamente depois que o usuário marca a posição escolhida. O resultado é mostrado no quadro à direita da interface.

Figura 5.20 Interface da ferramenta computacional desenvolvida para a inserção das lesões nas imagens do *phantom*.

A intensidade da lesão pode ser ajustada utilizando a barra deslizante que está logo abaixo da imagem resultante ou apenas alterando manualmente o valor contido na caixa de texto. Este valor é um fator (k) que multiplica a máscara, aumentando ou diminuindo sua intensidade. O valor padrão é 1,0 e corresponde à intensidade original da imagem da lesão (obtida na radiografia).

O usuário pode inserir quantas lesões desejar. Caso seja necessário corrigir a posição da lesão ou trocar a lesão escolhida, basta selecionar o botão *Voltar*.

Por fim, a imagem resultante pode ser salva em formato Tiff selecionando-se o botão *Salvar*. Simultaneamente é armazenada uma imagem de “gabarito” que contém a posição exata das lesões inseridas para servir de referência.

CAPÍTULO 6

Métodos para validação do *phantom* desenvolvido

A fim de se verificar a aplicabilidade do *phantom* desenvolvido para os objetivos originalmente traçados, iniciou-se um processo de validação que empregou testes tanto qualitativos, sob o ponto de vista de análise e comparação do aspecto visual das imagens obtidas, quanto quantitativos, abrangendo a avaliação das características físicas do *phantom*. Tais testes serão descritos nos tópicos que seguem, com a subsequente apresentação e discussão dos seus resultados.

6.1 Avaliação da percepção visual

O aspecto visual das imagens obtidas com o *phantom* desenvolvido é um importante fator que pode caracterizá-lo como sendo adequado para a simulação da mama de maneira realista. Por este motivo, as imagens obtidas com o *phantom* foram primariamente analisadas qualitativamente, isto é, de acordo com a percepção visual que causavam no que se refere à simulação do parênquima mamário e à visibilidade das microcalcificações simuladas em relação ao fundo da imagem.

6.1.1 Simulação do parênquima mamário

A imersão do filme de PVC na parafina foi efetuada de maneira que a sua distribuição e quantidade representassem as quatro categorias de classificação de densidades

BI-RADS®, conforme já descrito no item 5.2. Nesta etapa, foi determinada uma comparação visual entre imagens clínicas e as do *phantom* desenvolvido, verificando as semelhanças, conforme apresentado nas Figura 6.1 e Figura 6.2.

Foram utilizados apenas dois materiais para a simulação do parênquima mamário como um todo, não sendo possível acrescentar algumas características anatômicas como os ductos do leite, as veias, os compartimentos de gordura e a pele – ao menos, não intencionalmente. No entanto, ainda assim, é possível observar, em alguns casos, padrões na imagem que representam bem tais estruturas. A Figura 6.3 mostra alguns exemplos destes casos.

Figura 6.1 Coluna (a) Mamografia clínica. Coluna (b) Imagem de *phantom* com a aparência visual correspondente.

Figura 6.2 Coluna (a) Mamografia clínica. Coluna (b) Imagem de *phantom* com a aparência visual correspondente.

Figura 6.3 Exemplos de imagem do *phantom* destacando as estruturas anatômicas da mama simuladas. (a) Ductos mamários. (b) Compartimentos do tecido gorduroso. (c) Pele.

6.1.2 Simulação de microcalcificações

Nesta abordagem (SOUSA et al., 2016), seis grupos de calcificações (*clusters*) foram simulados utilizando partículas de hidroxiapatita com um tamanho de grão variando de 0,25 a 0,50mm, distribuídos em uma área menor que 1,5cm² e em quantidades variáveis. A distribuição espacial dos grãos em cada *cluster* englobou a forma mais compacta (C1-C2), irregular (C3-C5), alongada e linear (C6), cobrindo as variações clinicamente observadas, conforme mostrado na

Figura 6.4.

Figura 6.4 Distribuição das partículas de hidroxiapatita em cada *cluster* simulado.

Foi utilizada uma configuração *phantom* que empregava o uso de camadas de parafina intercaladas com as placas de acrílico e o filme PVC preparado em três espessuras (3,28mm, 2,95mm e 2,72mm) gerando três fundos não uniformes diferentes. Os *clusters* foram colocados acima da camada de PVC em uma posição tão próxima quanto possível do sistema receptor de imagem evitando a ampliação radiográfica das calcificações. O *phantom* foi dividido em quatro regiões (Figura 6.5(a)) nas quais foram distribuídos os *clusters* em uma posição diferente para cada exposição (Figura 6.5(b)). Cada camada de PVC foi exposta sete vezes para que cada *cluster* pudesse ser radiografado uma vez em cada quadrante.

As imagens foram adquiridas com o mamógrafo DR GE Digital Senographe 2000D, localizado no centro de Mamografias do Hospital São Paulo, em São Paulo, com 27 kVp e 65 mAs, no modo AEC, e a combinação alvo/filtro de Mo/Rh. A Figura 6.6 mostra exemplos de recortes das imagens adquiridas com cada montagem do *phantom*.

Figura 6.5 Quadrantes utilizados para separar a camada de PVC em quatro regiões. (b) Distribuição dos clusters nos quadrantes para cada exposição. 'X' representa um quadrante sem inserção de um *cluster*.

Figura 6.6 Exemplos de recortes das imagens obtidas com camadas de PVC de (a) 3,28 mm, (b) 2,95 mm e (c) 2,72 mm, com a inserção de um *cluster* de microrcalcificações simuladas.

Das imagens resultantes, foram selecionados 68 recortes contendo *clusters* e o mesmo número sem eles, formando um grupo de 136 RIs. Um segundo grupo de RIs com as mesmas características do primeiro foi obtido a partir de imagens clínicas provenientes da base de imagens DDSM (*University of South Florida's Digital Database for Screening Mammography*) (HEATH et al., 2000).

O estudo foi realizado em duas etapas considerando a percepção visual de sete voluntários ao analisar as imagens em uma sala escura com o auxílio de um monitor de alta resolução modelo BARCO E-3620. Dentre os avaliadores, um possui experiência de mais de 20 anos na área, cinco com experiência média de 5 anos, e um deles era inexperiente.

Na primeira etapa, um par de RIs era exibido por vez no monitor, alternando-se aleatoriamente entre pares de imagens de *phantom* e de mamas reais, com apenas uma das imagens do par contendo um *cluster* inserido. Cada observador visualizava a mesma sequência de imagens. A tarefa era escolher qual das imagens do par continha o *cluster*. A Figura 6.7 ilustra esta etapa do experimento sendo realizada.

Figura 6.7 Etapa 1: identificação de qual RI continha um *cluster* de microcalcificações.

Na segunda etapa, um conjunto de 17 imagens por vez era exibido aleatoriamente no monitor, misturando todas as 272 RIs – que incluíam imagens clínicas e as de *phantom*, com e sem *cluster* inserido. Os observadores tinham, então, que identificar: (a) se as RIs eram provenientes de uma imagem clínica (real) ou de *phantom*; e (b) se havia ou não um *cluster* de calcificações inserido. Esta etapa é ilustrada na Figura 6.8.

Em ambas as etapas, os observadores não puderam ampliar as imagens, de modo que foram mantidas as proporções do tamanho original das RIs. Com este estudo, foi possível avaliar qualitativamente (sob o prisma da inspeção visual) a eficácia da rotina de simulação. Para tanto, uma análise estatística foi feita em cada etapa calculando-se as taxas de verdadeiros positivos (VP), verdadeiros negativos (VN), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN) e a acurácia do teste para cada observador.

Figura 6.8 Etapa 2: identificação entre imagens reais e de *phantom*, e se continham ou não um *cluster* de microcalcificações.

6.1.3 Avaliando as microcalcificações simuladas

No experimento realizado para avaliar a percepção visual das calcificações simuladas foram analisadas imagens obtidas a partir de uma configuração específica do *phantom* desenvolvido em relação às imagens clínicas provindas da base DDSM. A Figura 6.9 mostra exemplos de ROIs obtidas a partir das imagens clínicas e das imagens de *phantom*, com e sem calcificações distribuídas em *clusters*.

Figura 6.9 Exemplos de ROIs obtidas a partir de imagens clínicas da base DDSM (a) com e (b) sem *clusters*. Exemplos de ROIs das imagens de *phantom* (a) com e (s) sem *clusters*.

Os resultados obtidos na primeira etapa da análise visual, comparando o comportamento dos 7 observadores são mostrados na Tabela 6.1, considerando-se o valor

preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e a acurácia tanto para as imagens de *phantoms* (P) quanto para as imagens clínicas (C) (SOUSA et al., 2016).

Tabela 6.1 Valores obtidos para os sete observadores na primeira etapa do experimento.

Observador	1		2		3		4		5		6		7	
Número de casos	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P
VPP	1,0	0,8	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	1,0	0,9
VPN	1,0	0,9	1,0	0,9	1,0	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	1,0	0,8
Acurácia (%)	98	85	100	97	98	97	100	97	98	97	98	89	100	84

Nota-se que os resultados obtidos para cada observador apresentaram valores para a acurácia similares quando se comparam os testes feitos com as imagens reais e os com as imagens de *phantom*, registrando-se um desvio padrão de no máximo de 12,5%. Isto é, a tarefa de identificação da presença do *cluster* pôde ser efetivamente cumprida em ambos os grupos de imagens, mas com uma certa vantagem para o grupo das imagens clínicas.

A diferença entre o desempenho dos observadores considerando os dois grupos de imagens separadamente resultou em desvios-padrões para a acurácia muito pequenos (0,8%) para imagens reais e inferiores a 7% para as imagens de *phantom*.

Na segunda etapa do experimento, os observadores conseguiram identificar a procedência das RIs sem muitas dificuldades, resultando em uma acurácia superior a 86%, conforme mostrado na Tabela 6.2.

Tabela 6.2 Valores obtidos para os sete observadores na segunda etapa do experimento.

Tarefa/Observador	1		2		3		4		5		6		7	
Detecção do <i>cluster</i>	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P
VPP	1,0	0,8	1,0	0,9	1,0	0,9	1,0	1,0	1,0	0,8	1,0	0,8	0,9	0,7
VPN	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9	1,0	1,0
Acurácia (%)	98	84	95	90	95	92	99	96	96	89	96	85	91	79
Identificação das RIs														
Acurácia (%)	98,90		87,13		100,00		98,53		97,06		92,28		86,77	

Os resultados considerando os dois grupos de imagens foram sempre superiores a 85%, com uma pequena diferença entre o desempenho dos observadores (6% para imagens reais e 3% para as de *phantom*).

6.2 Caracterização das propriedades físicas do *phantom*

Com o intuito de se obter informações sobre as propriedades do *phantom* desenvolvido neste trabalho, e, portanto, caracterizá-lo sob o ponto de vista físico – isto é, quantitativamente, para reforçar a análise qualitativa por inspeção visual – foram calculados os coeficientes de atenuação dos materiais utilizados para serem comparados com as características de atenuação dos tecidos mamários reais.

Adicionalmente, foram analisadas as características de textura e ruído das imagens obtidas em relação a imagens clínicas típicas. Os tópicos que seguem descrevem com mais detalhes esta caracterização.

6.2.1 Determinação do coeficiente de atenuação

Os coeficientes de atenuação de massa de cada material utilizado para a produção do *phantom* foram calculados utilizando a base de dados *online XCOM: Photon Cross Sections Database* (BERGER et al., 2008). Neste banco de dados, é possível obter dados da seção de choque total dos fótons para um único elemento, composto ou mistura (combinação de elementos e compostos), bastando inserir nos campos a formulação química do material e o intervalo de energias para o qual se deseja calcular a atenuação em eV. Neste caso, selecionado de forma a abranger a faixa de energia comumente usada para a aquisição de imagens em mamografia, entre 17 e 40 keV (JOHNS; YAFFE, 1987).

A partir desta base, também foi possível obter os valores de referência para os tecidos mamários de acordo com as suas composições químicas (ICRU, 1989), sendo comparados graficamente com os valores calculados para os materiais em estudo. A Figura 6.10 mostra estes resultados.

As linhas vermelhas tracejadas no gráfico indicam a faixa de energia que comumente se utiliza na realização de exames de mamografia. Nota-se que, nesta faixa, a parafina e o ABS possuem atenuações muito próximas, o que tornaria difícil a distinção entre eles na imagem. Isso explica a dificuldade de visualizar os nódulos menores quando são inseridos na parte menos densa da mama simulada, onde há maior concentração de parafina e não do filme de PVC, conforme já mostrado na Figura 5.15.

Figura 6.10 Coeficientes de atenuação de massa calculados para os materiais utilizados na confecção do *phantom* em comparação aos tecidos mamários.

A proximidade da atenuação da parafina com o tecido adiposo confirma o seu potencial para a fidelidade da simulação, embora o filme de PVC apresente uma atenuação muito acima dos valores teóricos para os tecidos mamários. É isso que causa altas frequências na imagem e o grande contraste entre os tecidos adiposo e glandular na presente simulação. Ainda assim, considerou-se como uma vantagem a facilidade de manipulação do material em relação aos outros plásticos, e que também possibilitou criar o aspecto visual da distribuição dos tecidos muito semelhante ao de uma mama real.

6.2.2 Avaliação da textura

As características de textura em imagens digitais contêm informações sobre a distribuição espacial das variações de tons de cinza da imagem (HARALICK; SHANMUGAM; DINSTEIN, 1973). Por isso, diversos sistemas computacionais de auxílio ao diagnóstico (DHEEBA; ALBERT SINGH; TAMIL SELVI, 2014; LIU; TANG, 2014; SOULAMI; SAIDI; TAMTAOUI, 2017) baseiam-se nos descritores de textura tanto para a

identificação de lesões ou regiões de interesse na imagem, quanto para a classificação de achados suspeitos.

Deste modo, optou-se por fazer uma análise dos atributos de textura de Haralick (1973), que são os mais conhecidos e comumente usados na literatura, para se ter uma comparação das imagens obtidas com o *phantom* desenvolvido em relação às imagens de mamas reais.

Esta análise foi realizada separadamente para imagens obtidas com o sistema CR (mamógrafo Lorad M-IV e CR Agfa 85) e com o mamógrafo digital GE Digital Senographe 2000D. Em ambos os casos, de cada grupo de imagens (do *phantom* e clínicas) foram recortadas 70 RIs com tamanho de 300x300 pixels, englobando apenas o tecido sadio da mama, sem calcificações ou nódulos.

As imagens clínicas obtidas com o sistema CR foram provenientes da Santa Casa de São Carlos/SP, e as de DR, provenientes de mamógrafo digital GE Digital Senographe 2000D no Hospital da Universidade da Pennsylvania (Filadélfia/PA, Estados Unidos).

Foram calculados 13 atributos de textura por meio de uma rotina desenvolvida em Matlab® (The MathWorks, Inc.) versão 7.17 (R2012a). São eles (CARNEIRO, 2015):

- Energia (ou uniformidade): refere-se à homogeneidade. Texturas mais homogêneas resultam em valor de energia mais alto;
- Correlação: mede a dependência linear entre pares de pixels;
- Contraste: estimativa da variação de intensidade entre pares de pixels;
- Entropia: grau de dispersão (ou desorganização) dos níveis de cinza;
- Momento da diferença inversa: medida da homogeneidade local (maior para texturas sutis);
- Variância: variação de intensidade da imagem;
- Média da soma: média dos pixels do fundo da imagem;
- Variância da soma: variação dos pixels do fundo da imagem;
- Entropia da soma: quantidade de desorganização entre pares de pixels;
- Variância da diferença: similar à Variância da Soma, mas com a média centrada em zero.
- Entropia da diferença: quantidade de desorganização entre pares de pixels do fundo da imagem;
- Medida de informação de correlação 1: é um indicador da correlação baseado na medida da entropia para elementos independentes e pares de elementos na imagem.

- Medida de informação de correlação 2: é a medida da correlação baseada na similaridade entre entropias de elementos independentes da imagem e pares de elementos da imagem.

Os valores obtidos para cada atributo foram comparados mediante a média calculada para as 70 RIs de cada grupo de imagens. Os resultados dessa comparação podem ser conferidos na Figura 6.11.

Figura 6.11 Acima: resultado obtido para as imagens adquiridas com o mamógrafo Lorad M-IV e CR Agfa 85. Abaixo: resultado obtido para as imagens adquiridas com mamógrafo digital GE Digital Senographe 2000D.

Verificou-se que, para as imagens obtidas com o sistema CR, a maioria dos atributos resultou em valores mais altos para as imagens do *phantom* do que para as mamografias

clínicas. Isso ocorre devido às altas intensidades na imagem do *phantom* causadas pelo filme de PVC, que é mais atenuante do que o tecido mamário.

No entanto, para as imagens obtidas com o mamógrafo digital, o comportamento é justamente o contrário. As altas intensidades das imagens do *phantom* têm menor influência na textura, que se apresenta mais homogênea (Energia mais alta) e, conseqüentemente, com menor Contraste, Entropia e Variância.

De modo geral, considerando o erro padrão associado – com exceção da Variância da soma para o sistema CR – não houve diferenças estatisticamente significativas entre os resultados obtidos com as imagens de *phantom* e com as imagens clínicas para ambos os meios de aquisição das imagens.

6.2.3 Avaliação do ruído (*Noise Power Spectrum – NPS*)

O espectro de potência do ruído (do inglês: *Noise Power Spectrum – NPS*) é frequentemente usado como um descritor do tecido mamográfico saudável. Burgess (1999) o descreve como uma lei de potência:

$$PS(f) = \frac{C}{f^\beta} \quad (6.1)$$

Em que f é a frequência do espectro, C é a sua magnitude, e β é o expoente que pode assumir um valor entre 1,5 e 3,5.

Neste trabalho, o espectro de potência do ruído foi calculado com o intuito de avaliar as flutuações das frequências nas imagens obtidas com o *phantom* desenvolvido (SOUSA et al., 2016). Para isso, foram utilizados os mesmos conjuntos de imagens mencionados no item anterior.

A aplicação do método para a análise espectral (BURGESS, 1999) consistiu em calcular o módulo do espectro bidimensional de Fourier para cada RI, também chamado de periodograma. Esta etapa foi realizada utilizando uma ferramenta computacional desenvolvida por Cupp (2008), selecionando 64 sub-regiões de cada RI. O cálculo da média dos periodogramas permitiu obter uma estimativa do espectro para cada grupo de imagens (*phantom* e clínicas), conforme mostrado nas Figura 6.12 (a) e (b). Feito isso, foi traçado um gráfico do perfil dos espectros nas direções vertical e horizontal, em escala log-log. Um exemplo deste gráfico é mostrado na Figura 6.12 (c).

Figura 6.12 Espectros de Potência para (a) as imagens clínicas e (b) as obtidas com o *phantom*. (c) Perfil horizontal traçado a partir do centro de cada espectro.

O expoente β foi calculado como a inclinação do ajuste linear do gráfico, de modo a se ter um parâmetro quantitativo para comparação das imagens do *phantom* com as mamografias reais.

A análise do espectro de potência (NPS) forneceu uma visão sobre como as altas frequências geradas pelo filme de PVC podem afetar a precisão da imagem do *phantom* como um todo, já que o ruído em uma imagem pode ser definido como a incerteza do sinal originado pelo sistema de aquisição de imagens.

Os valores dos expoentes (β) para as imagens do *phantom* variaram de 1,696 a 1,960 (Figura 6.13), sendo comparáveis aos obtidos para as imagens clínicas (entre 1,537 e 1,858) e consistentes com a literatura para exames de mamas sadias – entre 1,5 e 3,5 (BURGESS, 1999).

Nota-se que, para as imagens adquiridas com o sistema CR, há uma variação de até 20,8 % entre os expoentes comparando-se os perfis vertical e horizontal, principalmente para as imagens clínicas, o que é característica do espectro bidimensional mostrado anteriormente na Figura 6.12. Além disso, verificou-se grande proximidade do expoente β obtido para os dois grupos de imagens (clínicas e de *phantom*), principalmente para o caso vertical, onde a diferença é de apenas 0,2%.

Para as imagens obtidas com o mamógrafo digital observaram-se densidades espectrais mais altas e mais discrepantes na comparação entre as imagens do *phantom* e as clínicas em relação às obtidas com o sistema CR, mesmo com a margem de erro apresentada. Assim, os valores de β obtidos para o sistema CR foram considerados mais adequados para esta aplicação, com uma diferença de até 10,3% entre as imagens clínicas e as do *phantom*.

Figura 6.13 Espectros de potência dos perfis horizontal (culuna esquerda) e vertical (coluna direita) para as imagens do *phantom* e clínicas obtidas com o sistema CR e o mamógrafo digital.

Considera-se, desta forma, que para a avaliação do espectro de potência, há maior influência das flutuações do sinal para as imagens adquiridas com o mamógrafo digital e não para as obtidas com o sistema CR, conforme havia sido registrado para a análise de textura.

Há que se considerar, ainda, que as imagens produzidas digitalmente em sistemas CR ou DR são gravadas no padrão DICOM (DICOM STANDARDS COMMITTEE, 2017). Neste padrão, várias transformações de intensidade (do inglês: *values-of interest – VOI*) são aplicadas para converter os valores de pixel gerados no processo de aquisição da imagem (detector ou placa digitalizadora) em valores de pixel significativos, ou seja, ajustam a imagem para uma apresentação mais adequada à interpretação diagnóstica (CASTI et al., 2013). Estes ajustes tendem a uniformizar as imagens geradas, tornando-as menos dependentes da energia utilizada no processo de aquisição.

Tais transformações podem ser lineares ou não lineares, de acordo com o mapeamento de intensidades (do inglês: *Lookup Table* – LUT) estabelecido pelo próprio fabricante dos sistemas de aquisição de imagens digitais, podendo, portanto, ser muito variáveis. Estas diferenças no pós-processamento das imagens, podem, então, ser um fator que influencia diretamente suas características de textura e ruído, gerando as variações observadas entre os valores obtidos para imagens adquiridas com o sistema CR e os mamógrafos DR, aqui apresentadas.

CAPÍTULO 7

Avaliação de esquemas CAdE/CADx

Uma maneira de comprovar que o *phantom* desenvolvido está adequado para a função para a qual se designa é verificando-se o grau de similaridade entre o comportamento dos esquemas CAdE/CADx quando operam com as imagens do *phantom* e com imagens clínicas. Por isso, nesta etapa, foi empregado um esquema CADx semiautomático para a detecção e classificação das lesões simuladas nas imagens do *phantom* em comparação com imagens de mamas reais. Este esquema (conf. item 3.1) foi desenvolvido previamente em nosso grupo de pesquisas (MATHEUS, 2015) e está estruturado em duas partes: pré-processamento e processamento – que inclui detecção de microcalcificações e detecção e classificação de nódulos. A classificação de estruturas suspeitas da imagem, por sua vez, está dividida em quatro módulos: Assimetrias, Nódulos, Calcificações e Músculo Peitoral.

Nesse projeto especificamente foram aplicados e avaliados apenas os módulos de classificação de nódulos e de detecção de microcalcificações, já que o músculo peitoral não foi simulado com o *phantom* desenvolvido e o módulo “Assimetrias” analisa a densidade da imagem em regiões de interesse e não a mama como um todo.

Desse modo, os tópicos que seguem discorrem sobre a metodologia empregada em cada avaliação, bem como os resultados obtidos, sendo discutidos paralelamente.

7.1 Módulo de classificação de nódulos

Para esta análise, foi utilizado um banco de imagens do *phantom* com nódulos inseridos com a ferramenta computacional explanada no item 5.5. Este banco foi criado a

partir de sete imagens obtidas com o equipamento Lorad M-IV e sistema CR Agfa 85, seis com o mamógrafo DR GE Digital Senographe 2000D e quatro com o DR Hologic Selenia Dimensions, abrangendo as quatro categorias da classificação de densidades BI-RADS®. Cada imagem continha a inserção de apenas um dos quatro nódulos simulados, os quais tiveram suas intensidades modificadas em três níveis, de acordo com o fator multiplicador (k): (a) parcialmente visível; (b) visível, mas sem boa definição dos contornos, e (c) visível com boa definição dos contornos, conforme mostrado na Figura 7.1. Cada nódulo foi inserido duas vezes em cada imagem – em uma região mais densa da mama simulada (próximo à borda da mama) e em outra menos densa (próxima à que seria o tórax). Deste modo, foi possível obter 162 imagens derivadas da aquisição no sistema CR e 231 relativas aos mamógrafos digitais (DR) de campo total, totalizando, portanto, 393 imagens.

Figura 7.1 Inserção de um nódulo circunscrito sobre uma imagem que simula a categoria B (configuração 2) da classificação de densidades BI-RADS® em uma região menos densa da mama simulada (a, b, c) e em outra mais densa (d, e, f).

As imagens que tiveram as lesões inseridas diretamente sobre o *phantom* (isto é, não computacionalmente) não foram incluídas neste conjunto de teste, já que era extremamente difícil detectá-las visualmente, o que prejudicaria a etapa de segmentação da lesão, resultando em classificações errôneas.

No módulo de classificação de nódulos, o usuário abre a imagem escolhida e, em seguida, seleciona a projeção da imagem (CC ou MLO, direita ou esquerda) para que o sistema identifique as outras projeções (no caso da imagem do *phantom*, essa seleção é sempre craniocaudal). Feito isso, a imagem pré-processada é exibida, e o cursor é habilitado para que seja marcada uma região de interesse na imagem, ou seja, a região que se considerar que contenha uma lesão. No caso do processamento das imagens do *phantom*, corresponde à área onde foi efetivamente inserida computacionalmente a lesão simulada. A classificação que o esquema CADx apresenta da lesão é dada em uma de duas categorias: normal ou suspeito. O resultado é apresentado na caixa de texto da interface do programa. A Figura 7.2 mostra este procedimento sendo executado.

Figura 7.2 Interface do esquema CADx sendo operado no módulo de classificação de nódulos.

A medida de desempenho do CADx foi feita através da análise de curvas ROC (EVANS, 1981) levantadas a partir dos valores de sensibilidade e especificidade obtidos, de

acordo com a intensidade e localização do nódulo simulado. A acurácia do sistema foi determinada pela área sob as curvas ROC geradas, e então comparada com o resultado obtido com este sistema para a classificação de um conjunto pré-selecionado de imagens clínicas (MATHEUS, 2015).

7.1.1 Resultados

A avaliação do módulo de classificação de nódulos do esquema CADx desenvolvido em nosso grupo de pesquisas foi realizada por meio de 393 imagens do *phantom* com cada um dos nódulos simulados inseridos computacionalmente variando-se a sua intensidade em três níveis e a sua localização, de acordo com a densidade da mama simulada. A partir desta avaliação, foram contabilizadas as taxas de sensibilidade, especificidade e de casos falso-positivos em comparação com os resultados obtidos com este sistema na avaliação de imagens clínicas (MATHEUS, 2015), conforme mostrado na Tabela 7.1.

Tabela 7.1 Resultado da avaliação do módulo de classificação de nódulos do CADx utilizando as imagens do *phantom* desenvolvido em comparação aos resultados obtidos com imagens clínicas.

	CADx (<i>phantom</i>)	CADx (imagens clínicas) (MATHEUS, 2015)
Sensibilidade (%)	75,7	91,0
Especificidade (%)	84,1	78,3
Falsos-positivos (%)	15,9	21,7
Az	0,80	0,85

Verificou-se que há maior equilíbrio entre as taxas de sensibilidade e especificidade quando são avaliadas as imagens do *phantom*. No entanto, a sensibilidade apresenta-se 16,8% menor em relação à mesma avaliação realizada com mamografias reais, enquanto a especificidade é 7,4% maior. O mesmo comportamento é observado ao se comparar estes resultados com a avaliação de um radiologista em imagens clínicas sem e com o auxílio do CADx. Os resultados para esta avaliação efetuada por um radiologista em imagens clínicas com o auxílio do CADx (MATHEUS, 2015) mostraram um aumento de 5,5% na taxa de sensibilidade (de 92,3% para 97,4%) e de 18,3% na especificidade (de 63,7% para 75,4%).

Uma consequência de se ter um sistema com maior especificidade e menor sensibilidade é uma menor taxa de casos falsos-positivos. Justamente o que ocorre com o CADx na classificação dos nódulos simulados com o *phantom*. Este desempenho é desejável

nas aplicações clínicas no que se refere à diminuição do número de biópsias desnecessárias. No entanto, ainda é preferível o caso em que uma biópsia seja efetuada e tenha resultado negativo à situação em que um caso maligno não é dado como suspeito (falso-negativo).

Uma possível forma de se conseguir isso seria variando a intensidade das lesões simuladas, já que esse fator afeta o desempenho do CADx. Isto foi constatado pela análise das curvas ROC ao se tratar separadamente as variações de intensidade e de localização do nódulo na mama simulada. Verifica-se, pela Figura 7.3, que a alteração da intensidade reduz a área calculada sob a curva (A_z) em 8,3%, enquanto a mudança da localização do nódulo não afeta estatisticamente este valor.

Figura 7.3 Curvas ROC obtidas para a classificação de nódulos nas imagens do *phantom* utilizando o esquema CADx. (a) Avaliação geral. (b) Avaliação com alteração da intensidade do nódulo. (c) Avaliação com alteração da localização do nódulo.

Uma análise mais detalhada quanto à influência da variação de intensidades dos nódulos simulados foi realizada considerando separadamente cada grupo de imagens do *phantom*, de acordo com os equipamentos disponíveis para sua aquisição. Os resultados desta análise são mostrados na Tabela 7.2.

Nota-se que, conforme esperado, o desempenho geral do CADx melhora com o aumento da intensidade do nódulo simulado, pois isto equivale a aumentar o contraste da lesão em relação ao fundo da imagem (mama simulada na qual está inserida). Da mesma

forma, a intensidade (a) – parcialmente visível – representa os casos em que o nódulo possui intensidade próxima à do tecido circunjacente.

Tabela 7.2 Resultado da análise do módulo de classificação de nódulos do CADx com imagens do *phantom* obtidas com cada equipamento disponível, de acordo com a intensidade (k) do nódulo simulado.

	Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85			GE Digital Senographe 2000D			Hologic Selenia Dimensions		
Intensidade (k)	(a)*	(b)*	(c)*	(a)*	(b)*	(c)*	(a)*	(b)*	(c)*
Sensibilidade (%)	92,3	96,1	96,1	42,9	53,6	71,4	75,0	83,3	83,1
Especificidade (%)	64,3	67,9	85,7	100	100	100	72,7	82,7	81,8
Falsos-positivos (%)	35,7	32,1	14,3	0	0	0	27,3	17,3	18,2
A_z	0,78	0,82	0,91	0,71	0,77	0,86	0,74	0,78	0,83

*Intensidade (k) do nódulo simulado, conforme definido no item 7.1: (a) parcialmente visível; (b) visível, mas sem boa definição dos contornos, e (c) visível com boa definição dos contornos.

Uma constatação importante foi que a avaliação efetuada somente com as imagens adquiridas com o mamógrafo GE Digital Senographe 2000D resultou em valores até 57% menores para a sensibilidade em relação à especificidade. Este comportamento é contrário ao que se obteve para a avaliação com imagens clínicas (Tabela 7.1), e influenciou diretamente o resultado para o caso geral, quando se considera todo o conjunto de imagens do *phantom*.

Isto não acontece com os outros dois sistemas de aquisição de imagem. No entanto, o resultado que mais se aproxima do caso real, ou seja, da avaliação do CADx com imagens clínicas, é o que foi obtido para as imagens adquiridas com o sistema CR, principalmente quando são consideradas as intensidades (b) e (c). Fazendo uma média entre elas, o desvio padrão em relação ao caso de mamas reais em todas as medidas (sensibilidade, especificidade, falsos-positivos e A_z) não foi maior que 3,6, destacando que, para a área sob a curva (A_z) este desvio é de apenas 0,01.

Considera-se, ainda, que estas diferenças entre os resultados em função do sistema de aquisição da imagem podem estar associadas ao pós-processamento das imagens, conforme já mencionado no item 6.2.3.

Deve-se salientar, entretanto, que toda esta análise trata-se de uma comparação qualitativa, considerando que o método utilizado para a aquisição das imagens clínicas e as de *phantom* são distintos. A superioridade dos resultados para a análise com as imagens obtidas com o sistema CR pode estar relacionada à origem das imagens utilizadas nas etapas de treinamento e teste do CADx, que foram selecionadas a partir da base DDSM (HEATH et al., 2000). Tal base contém imagens adquiridas em filme mamográfico e digitalizadas com

scanners próprios. Por isso, considera-se plausível que a qualidade das imagens desta base seja mais similar às obtidas com o sistema CR.

7.2 Módulo de detecção de microcalcificações (CAdE)

Este módulo do esquema CADx (MATHEUS; NETO; SCHIABEL, 2013) foi testado criando-se também um banco de imagens com a inserção computacional dos *clusters* de calcificações sobre as mesmas imagens mencionadas no teste anterior para a classificação dos nódulos: sete imagens obtidas com o equipamento Lorad M-IV e sistema CR Agfa 85, seis com o mamógrafo DR GE Digital Senographe 2000D, e quatro com o DR Hologic Selenia Dimensions.

Primeiramente, foram geradas 34 imagens com os *clusters* inseridos em duas distribuições diferentes, conforme ilustração da Figura 7.4, com a intensidade selecionada em $k=1$ para as regiões próximas do tórax (menos densas) e $k=2$ para as regiões próximas ao mamilo (mais densas).

A capacidade de detecção deste módulo foi testada de acordo com a posição dos *clusters*, verificando o seu desempenho por meio da taxa de falsos-positivos e a análise de curvas ROC.

Figura 7.4 Posição dos *clusters* inseridos computacionalmente nas imagens do *phantom* conforme a distribuição (a) 1 e (b) 2.

Em seguida, um outro grupo com mais 34 imagens foi criado apenas aumentando a intensidade dos *clusters* de $k=1$ para $k=2$, para as regiões menos densas, e, de $k=2$ para $k=3$, para as mais densas. O teste da detecção, neste caso, abrangeu os dois grupos de imagens gerados, somando um total de 68 imagens. A análise estatística por meio da curva ROC avaliou o desempenho deste módulo considerando as variações de intensidades dos *clusters*.

É importante salientar que, nesta etapa de avaliação do módulo de detecção de microcalcificações, não ocorre nenhum procedimento de classificação, verificando-se apenas a capacidade do sistema em detectar os *clusters*, de acordo com a variação da posição e intensidade das microcalcificações simuladas.

7.2.1 Resultados

A avaliação do módulo de detecção de microcalcificações envolveu a realização de testes que variavam a localização dos *clusters* inseridos na imagem do *phantom* e as suas intensidades. A Tabela 7.3 mostra os resultados obtidos para as taxas de sensibilidade e de falsos positivos por imagem calculados para cada teste realizado em comparação aos resultados obtidos com imagens clínicas.

Tabela 7.3 Resultado da avaliação do módulo de detecção de microcalcificações utilizando as imagens do *phantom* desenvolvido e o obtido com imagens clínicas.

	CADe (imagens clínicas)(MATHEUS, 2015)	CADe (<i>phantom</i>) geral	CADe (<i>phantom</i>) variação da localização	CADe (<i>phantom</i>) variação da intensidade
Sensibilidade (%)	92,0	91,3	89,0	92,4
Falsos-positivos por imagem (<i>clusters</i>)	6,9	12,2	13,1	11,8

Nota-se, em todos os casos, que a taxa de sensibilidade é muito próxima à obtida no teste realizado com imagens clínicas, enquanto a taxa de falsos-positivos apresentada é de quase o dobro. O aumento da intensidade das microcalcificações reduz em quase 10% esta taxa em relação à obtida para a alteração da localização, mas, ainda assim, é bastante elevada.

A taxa de falsos-positivos altera-se drasticamente ao considerarmos cada equipamento separadamente, conforme pode ser conferido na Tabela 7.4.

Tabela 7.4 Resultado da análise do módulo de detecção de microcalcificações com imagens do *phantom* obtidas com cada equipamento disponível.

	Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85	GE Digital Senographe 2000D	Hologic Selenia Dimensions
Sensibilidade (%)	97,5	93,4	73,0
Falsos-positivos por imagem (<i>clusters</i>)	13,0	6,6	23,5

Aqui, novamente, percebe-se a influência do pós-processamento das imagens estabelecido pelo fabricante de cada equipamento utilizado, causando diferenças na detectabilidade dos *clusters*. Verificou-se que, nos casos em que as intensidades são suavizadas, como para as imagens obtidas com o equipamento GE Digital Senographe 2000D, a detecção é mais precisa, resultando em uma taxa de falsos-positivos ligeiramente menor do que a que foi determinada para as imagens clínicas. Na Figura 7.5 é mostrado um exemplo em que a detecção foi correta e outro apresentando casos em que as bordas da mama simulada eram confundidas com calcificações pelo módulo de detecção automática.

Figura 7.5 Exemplos da detecção dos *clusters* para as imagens do *phantom* obtidas com o mamógrafo GE Digital Senographe 2000D. (a) Com 100% de acerto e (b) com 7 detecções falsas (FP).

As imagens obtidas com o equipamento Hologic Selenia Dimensions foram as que tiveram maior quantidade de falsos-positivos nas bordas da mama por produzir altas intensidades nesta região. Além disso, o contraste entre a parafina e o filme de PVC foi bastante evidenciado, o que gera uma aparência menos uniforme da imagem, aumentando a possibilidade de erros no processo de detecção dos *clusters*. Estes fatores justificam, em parte, a alta taxa de falsos-positivos obtida, que pode também ser atribuída à baixa especificidade do

módulo de detecção dos *clusters*. Resultado similar, porém com menor taxa de falsos-positivos por imagem, foi alcançado para as imagens adquiridas com o mamógrafo Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85. Estes resultados podem ser mais detalhadamente analisados a partir das curvas FROC determinadas para cada equipamento, conforme mostrado na Figura 7.6.

Figura 7.6 Curva FROC do detector de microcalcificações para as imagens do *phantom* obtidas com os mamógrafos (a) Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85, (b) GE Digital Senographe 2000D, e (c) Hologic Selenia Dimensions.

A baixa precisão módulo de detecção de microcalcificações pode, ainda, ser atribuída ao conjunto de imagens utilizados nas etapas de treinamento e teste do esquema CADe que foi selecionado a partir das bases DDSM (HEATH et al., 2000) e INBreast (MOREIRA et al., 2012). A aquisição das imagens do *phantom* utilizando os mesmos equipamentos empregados na construção de tais bases de imagens poderia favorecer a obtenção de resultados mais precisos, mas isso não descartaria a necessidade de aprimoramento do módulo de detecção de microcalcificações, de modo que seja adequado para imagens provenientes de qualquer equipamento mamográfico, independentemente da tecnologia de aquisição empregada.

CAPÍTULO 8

Conclusões

O objetivo deste trabalho era o desenvolvimento de um *phantom* para simular as estruturas da mama da forma mais realista possível, em termos das características da respectiva imagem radiográfica registrada, possibilitando a criação de padrões de imagens conhecidos e variados, e, fundamentalmente, sendo apropriado à avaliação de esquemas CAdE/CADx. Para isso, foi investigado o aspecto radiográfico de alguns materiais utilizados na simulação e, posteriormente, testada a viabilidade do uso desses materiais por meio de diversas análises estatísticas computacionais e visuais.

Os tecidos mamários, distribuídos em glandular, fibroso e adiposo, apresentam uma aparência não uniforme na imagem resultante do exame mamográfico. Por este motivo, dedicou-se tanto ao emprego de um novo material para compor a mama simulada na imagem em que as lesões, também simuladas, seriam inseridas - e não apenas a parafina e o acrílico, comprovadamente considerados como bons materiais simuladores dos tecidos mamários. O resultado das simulações geradas com as diversas camadas de filme PVC imersas na parafina em gel permitiu atingir este objetivo, principalmente no que diz respeito ao aspecto visual da imagem.

A facilidade de manipulação do filme de PVC possibilitou variar a sua quantidade e distribuição na parafina, confeccionando o *phantom* em camadas que podem ser combinadas em diferentes configurações - as quais puderam ser selecionadas com o auxílio do *software* LIBRA[®], de modo a representar as quatro categorias da classificação de densidade BI-RADS[®].

No entanto, é notável a dependência do *software* LIBRA[®] no cálculo da densidade percentual da mama simulada, tanto em relação ao equipamento utilizado, quanto às variações na compressão. Por esse motivo, os testes de percepção visual, que costumam ser demorados e dependem da disponibilidade de vários especialistas, devem ser foco de trabalhos futuros, com o objetivo de se chegar a um método mais preciso e inédito para calibrar a densidade da mama simulada.

Um passo importante para a validação do *phantom* desenvolvido foi a etapa de caracterização dos materiais utilizados para sua confecção, bem como das imagens adquiridas.

O cálculo dos coeficientes de atenuação de massa comprovou o que já havia sido constatado pela análise visual das imagens do *phantom*: o filme de PVC gera altas frequências na imagem e dificulta a visualização das microcalcificações simuladas, e o ABS não é suficientemente atenuador de raios X para que os nódulos simulados com tal material possam ser vistos na imagem. O uso de um material mais correto em termos da atenuação dependerá da evolução da tecnologia de impressão em 3D e da disponibilidade de materiais de impressão, ou mesmo de engenharia avançada de impressão de tecidos biológicos. Isto justificou o uso da ferramenta computacional para o ajuste das intensidades das lesões, a qual, por sua vez, representou uma interessante alternativa para a modelagem desejada.

O alto coeficiente de atenuação do filme de PVC pode influenciar também nas características de textura da imagem, sendo mais evidente para aquelas obtidas com o sistema CR do que para as obtidas com um mamógrafo digital do tipo FFDM. Ainda assim, considerando os atributos de textura testados, comprovou-se não haver diferenças estatisticamente significativas entre os resultados obtidos para as imagens de *phantom* e as imagens clínicas para ambos os meios de aquisição das imagens, conforme resultados apresentados no item 6.2.2.

A partir da análise dos espectros de potência do ruído (NPS), verificou-se que, contraditoriamente, as flutuações do sinal geradas pelas altas frequências das imagens do *phantom* são menos influentes para as imagens adquiridas com o sistema CR do que para as obtidas com o mamógrafo digital de campo total. Apesar disso, os valores dos expoentes β para as imagens do *phantom* foram comparáveis aos obtidos para as imagens clínicas e consistentes com a literatura para exames de mamas sadias (entre 1,5 e 3,5) (BURGESS, 1999).

Embora as características de textura e ruído levantadas não tenham sido suficientes para uma conclusão mais detalhada acerca das diferenças entre as aquisições das imagens do *phantom* com as diferentes tecnologias (CR e DR), elas permitiram considerar adequada a

escolha dos materiais para a confecção do *phantom*, mesmo que as características de atenuação não tenham sido tão favoráveis à obtenção de imagens mais realistas em termos do fundo típico verificado para imagens de mamas reais.

A respeito da simulação de nódulos, dentre os materiais testados, verificou-se a possibilidade de uso do próprio filme de PVC. Contudo, a facilidade de manipulação do material para a confecção das camadas do *phantom* não foi a mesma encontrada na realização dos recortes das lesões, principalmente para as espiculadas. Isso trouxe prejuízo para a segmentação automática, etapa importante na classificação dos nódulos pelo esquema CADx. Além disso, as imagens do *phantom* que continham tais nódulos simulados podiam ser facilmente reconhecidas na comparação com as imagens clínicas, sendo, assim, consideradas pouco realistas.

Os nódulos impressos a partir dos modelos tridimensionais não puderam ser reconhecidos nas imagens do *phantom* nem visualmente, nem tampouco pelo esquema CADx, na maioria dos casos em que foram expostos a feixes de raios X com sistema CR ou DR, devido à baixa atenuação do material ABS. No entanto, a ferramenta para inserção computacional com a possibilidade de variar as suas intensidades apresentou-se como uma solução viável e útil para este problema.

Pela análise de curvas ROC, pode-se concluir que o desempenho do módulo de classificação de nódulos do CADx para as imagens do *phantom* que continham a inserção computacional das lesões é bastante semelhante ao resultado alcançado para a avaliação com imagens clínicas, apresentando melhor resultado para as aquisições feitas com o sistema CR. Esta semelhança possibilitou validar o *phantom* em termos da simulação de nódulos, sendo possível, inclusive, determinar a faixa de intensidades mais adequada para a inserção computacional.

É importante destacar, ainda, que a versatilidade desta simulação é o que permite avaliar o desempenho de sistemas CADx, de acordo com o equipamento utilizado para a aquisição de imagens.

As conclusões acerca da simulação de calcificações mamárias foram obtidas a partir de um experimento de percepção visual e pela avaliação estatística do esquema CADe. A escolha forçada efetuada na primeira etapa do experimento resultou em uma acurácia até 8% maior, quando comparada com o caso em que o observador podia escolher livremente se havia ou não um *cluster* inserido (etapa 2), principalmente para as imagens de *phantom*. Isto mostra que as altas frequências geradas na imagem pelo filme de PVC ocultaram as calcificações de hidroxiapatita causando maior dificuldade na identificação da presença do

cluster nas imagens do *phantom*, afetando, também, o teste de separação das regiões de interesse, que indicou pouco realismo das imagens.

Por este motivo é que se optou por fazer a inserção computacional também das microcalcificações simuladas com a possibilidade de alterar as suas intensidades. No entanto, nem mesmo o aumento da intensidade pôde garantir um resultado preciso para o módulo de detecção de microcalcificações do esquema CADe utilizado. Embora a taxa de sensibilidade tenha sido acima de 73,0%, independentemente do equipamento utilizado para a aquisição das imagens, houve grande número de casos falsos-positivos (em torno de 12 por imagem). Somente para as imagens adquiridas com o mamógrafo digital GE Digital Senographe 2000D foi possível obter uma taxa de falsos-positivos equivalente à atingida para imagens clínicas.

Ainda assim, o método desenvolvido para inserção computacional das lesões mostrou-se como solução eficaz para aumentar a visibilidade tanto dos nódulos, como dos *clusters* de microcalcificações, além garantir uma versatilidade que possibilita a obtenção de um número infinito de imagens, objetivo importante deste trabalho. Uma possível limitação desta ferramenta é o número restrito de formas e tamanhos das lesões, bem como a necessidade de calibração de suas intensidades em relação à energia do feixe utilizada. Uma futura melhora nesse aspecto pode aumentar sua relevância clínica, uma vez que as simulações da variação de espessura/tamanho das estruturas de interesse clínico em função da energia do feixe têm sido foco de atenção em pesquisas que avaliaram não só a qualidade de mamógrafos (BERKS et al., 2008; PRICE; GIBSON; ROYLE, 2010; YIP et al., 2007), mas também a detectabilidade de sinais suspeitos.

Com base nestas considerações, pode-se concluir que a proposta e modelagem do *phantom* desenvolvido neste trabalho permitiram gerar um padrão de imagem semelhante ao obtido em mamografias reais, possibilitando, ainda, a inserção de lesões conforme a posição desejada e com variações de intensidades adequadas. Além disso, os testes com os esquemas CADe e CADx possibilitaram considerar as imagens geradas como apropriadas para a criação de uma base que já está sendo inserida ao BancoWeb (MATHEUS; SCHIABEL, 2011) para ser disponibilizada *online*. Até o momento, foi adquirido um total de 542 imagens, dentre elas: 393 com nódulos inseridos computacionalmente, 68 com microcalcificações inseridas computacionalmente, 64 com lesões inseridas fisicamente, e 17 imagens sem a inserção de lesões. Este número poderá ser aumentado continuamente, conforme a necessidade do usuário.

Como uma consideração final, pode-se mencionar, ainda, que os fatores que geralmente causam variações nas características da imagem mamográfica em termos da

visibilidade das lesões e da densidade da mama – como o sistema ou as condições de aquisição (energia, força de compressão, posicionamento) – foram os mesmos que causaram variações nas imagens do *phantom*, conforme discutido anteriormente. Este fato nos encoraja a continuar estudando o realismo do *phantom*, enfatizando também, sua simplicidade e *design* de baixo custo.

8.1 Etapas seguintes

- Elaboração de um método mais preciso para a calibração da densidade percentual da mama simulada de acordo com as categorias de classificação de densidades BI-RADS®, em função da compressão aplicada no *phantom*;
- Impressão de mais modelos tridimensionais dos nódulos com diferentes tamanhos e formatos;
- Estudo de técnicas de suavização da imagem que possibilitem ter melhores resultados com o módulo de detecção de microcalcificações;
- Calibração das intensidades das lesões (fator k) inseridas computacionalmente gerando uma correspondência com a energia do feixe utilizado na aquisição de imagens mamográficas;
- Realização de novos testes com os esquemas CADx e CADe avaliados utilizando um banco de imagens mamográficas mais consistente com a análise efetuada.
- Adaptação das simulações ao sistema de tomossíntese digital da mama (DBT), ampliando possibilidades de aplicação *phantom* desenvolvido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUILLAR, V.; BAUAB, S.; MARANHÃO, N. **Mama: diagnóstico por imagem: mamografia, ultrassonografia, ressonância magnética**. 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2009.
- ANDOLINA, V.; LILLÉ, S. **Mammographic imaging: a practical guide**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- BAKIC, P. R. et al. **Testing realism of software breast phantoms: texture analysis of synthetic mammograms**. (R. M. Nishikawa, B. R. Whiting, Eds.) Proc. of SPIE Medical Imaging 2013. 19 mar. 2013.
- BAKIC, P. R. et al. Realistic Simulation of Breast Tissue Microstructure in Software Anthropomorphic Phantoms. In: **Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)**. Cham: Springer, 2014. v. 8539 LNCSp. 348–355.
- BERGER, M. J. et al. **NIST standard reference database 8 (XGAM)**. Disponível em: <<https://www.nist.gov/pml/xcom-photon-cross-sections-database>>. Acesso em: 9 fev. 2016.
- BERKS, M. et al. Statistical Appearance Models of Mammographic Masses. In: **Digital Mammography**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008. p. 401–408.
- BERKS, M. et al. **Evaluating the realism of synthetically generated mammographic lesions: an observer study**. (D. J. Manning, C. K. Abbey, Eds.)Proc. of SPIE Medical Imaging 2010: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment. 4 mar. 2010.
- BLIZNAKOVA, K. et al. A three-dimensional breast software phantom for mammography simulation. **Physics in Medicine and Biology**, v. 48, n. 22, p. 3699–3719, 2003.
- BORGES, L. R. et al. **Method for inserting noise in digital mammography to simulate reduction in radiation dose**. (C. Hoeschen, D. Kontos, T. G. Flohr, Eds.)Proc. of SPIE, Medical Imaging 2015: Physics of Medical Imaging Medical Imaging 2015. 18 mar. 2015
- BOUWMAN, R. W. et al. Can the non-pre-whitening model observer, including aspects of the human visual system, predict human observer performance in mammography? **Physica Medica**, v. 32, n. 12, p. 1559–1569, dez. 2016.
- BOYD, N. F. et al. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. **Breast cancer research : BCR**, v. 13, n. 6, p. 223, jan. 2011.
- BOYLE, P.; LEVIN, B. **World cancer report 2008. International agency for research on**

cancer. [s.l.] IAEA, 2008.

BRADY, A. P. Error and discrepancy in radiology: inevitable or avoidable? **Insights into Imaging**, v. 8, n. 1, p. 171–182, 7 fev. 2017.

BRASIL. **Guia de procedimentos para segurança e qualidade de imagem em radiodiagnóstico médico.** Brasília: Diário Oficial da União, 2003.

BRASIL. **Atualiza o Programa Nacional de Qualidade em Mamografia (PNQM).** Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. **Curso de atualização em mamografia para técnicos e tecnólogos em radiologia.** Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Departamento de Gestão da Educação na Saúde, 2014.

BRAUN, D. **Simple methods for identification of plastics.** Munich: Carl Hanser Verlag GmbH Co KG, 2013.

BRUNNER, C. C. et al. Evaluation of Various Mammography Phantoms for Image Quality Assessment in Digital Breast Tomosynthesis. In: **IWDM 2012: Breast Imaging.** Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. p. 284–291.

BURGESS, A. E. **Mammographic structure: data preparation and spatial statistics analysis.** (K. M. Hanson, Ed.)Proc. of SPIE Medical Imaging 1999: Image Processing. 21 maio 1999.

CALDWELL, C. B.; YAFFE, M. J. Development of an anthropomorphic breast phantom. **Medical physics**, v. 17, n. 2, p. 273–280, 1990.

CARLTON, R. R.; ADLER, A. M. K.; BURNS, B. **Principles of Radiographic Imaging: An Art and a Science.** [s.l.] Delmar Thomson Learning, 2000.

CARNEIRO, P. C. **Classificação mamográfica por densidade mamária utilizando atributos de intensidade e textura.** [s.l.] Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Uberlândia, 2015.

CARTON, A.-K. et al. **Development of a 3D high-resolution physical anthropomorphic breast phantom.** (E. Samei, N. J. Pelc, Eds.)Proc. of SPIE Medical Imaging. 4 mar. 2010.

CARTON, A.-K. et al. **Assessment of mass detection performance in contrast enhanced digital mammography.** (C. R. Mello-Thoms, M. A. Kupinski, Eds.)Proc. of SPIE Medical Imaging 2015: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment; 17 mar. 2015.

CASTI, P. et al. Estimation of the breast skin-line in mammograms using multidirectional Gabor filters. **Computers in Biology and Medicine**, v. 43, n. 11, p. 1870–1881, nov. 2013.

CASTRONOVO, V.; BELLAHCENE, A. Evidence that breast cancer associated

- microcalcifications are mineralized malignant cells. **International journal of oncology**, v. 12, p. 305–308, 1998.
- CHAN, H.-P. et al. Computer-Aided Detection of Microcalcifications in Mammograms Methodology and Preliminary Clinical Study. **Investigative Radiology**, v. 23, n. 9, p. 664–671, 1988.
- CHEN, X. et al. **High-resolution, anthropomorphic, computational breast phantom: fusion of rule-based structures with patient-based anatomy**. (T. G. Flohr, J. Y. Lo, T. Gilat Schmidt, Eds.)Proc. of SPIE Medical Imaging. 9 mar. 2017.
- CHEN, Y.; LO, J. Y.; DOBBINS III, J. T. **Noise power spectrum analysis for several digital breast tomosynthesis reconstruction algorithms**. (M. J. Flynn, J. Hsieh, Eds.)SPIE Medical Imaging. 2 mar. 2006.
- COCKMARTIN, L. et al. Power spectrum analysis of an anthropomorphic breast phantom compared to patient data in 2D digital mammography and breast tomosynthesis. **Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)**, v. 8539 LNCS, n. 1, p. 423–429, 2014.
- COCKMARTIN, L. et al. Design and application of a structured phantom for detection performance comparison between breast tomosynthesis and digital mammography. **Physics in Medicine and Biology**, v. 62, n. 3, p. 758–780, 7 fev. 2017.
- CONANT, E. F. Clinical Implementation of Digital Breast Tomosynthesis. **Radiologic Clinics of North America**, v. 52, n. 3, p. 499–518, maio 2014.
- CUPP, S. **A practical application for noise power spectrum analysis**. [s.l.] Thesis. Drexel University, 2008.
- DANCE, D. R. et al. **Diagnostic Radiology Physics A Handbook for Teachers and Students**. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2014.
- DE GROOT, J. E. et al. A novel approach to mammographic breast compression: Improved standardization and reduced discomfort by controlling pressure instead of force. **Medical Physics**, v. 40, n. 8, p. 81901, 3 jul. 2013.
- DE SISTERNES, L. et al. A computational model to generate simulated three-dimensional breast masses. **Medical Physics**, v. 42, n. 2, p. 1098–1118, 2015.
- DEWERD, L. A.; LAWLESS, M. Introduction to Phantoms of Medical and Health Physics. In: SPRINGER (Ed.). **The Phantoms of Medical and Health Physics**. New York, NY: [s.n.]. p. 1–14.
- DHEEBA, J.; ALBERT SINGH, N.; TAMIL SELVI, S. Computer-aided detection of breast cancer on mammograms: A swarm intelligence optimized wavelet neural network approach.

Journal of Biomedical Informatics, v. 49, p. 45–52, jun. 2014.

DICOM STANDARDS COMMITTEE. **DICOM PS3.3 2017a - Information Object Definitions**. Disponível em:

<<http://dicom.nema.org/medical/dicom/2017a/output/chtml/part03/PS3.3.html>>. Acesso em: 28 nov. 2017.

EGAN, R. L.; MCSWEENEY, M. B.; SEWELL, C. W. Intramammary calcifications without an associated mass in benign and malignant diseases. **Radiology**, v. 137, n. 1, p. 1–7, out. 1980.

ELANGO VAN, P. et al. **Simulation of spiculated breast lesions**. (D. Kontos, T. G. Flohr, J. Y. Lo, Eds.) SPIE Medical Imaging. 22 mar. 2016

EVANS, A. L. **The evaluation of medical images**. Bristol: Hilger in collaboration with the Hospital Physicists' Association, 1981.

FANDOS-MORERA, A. et al. Breast tumors: composition of microcalcifications. **Radiology**, v. 169, n. 2, p. 325–327, nov. 1988.

FENTON, J. J. et al. Influence of Computer-Aided Detection on Performance of Screening Mammography. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 14, p. 1399–1409, 5 abr. 2007.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. **Digital Image Processing**. 3rd. ed. Upper Saddle River, N.J.: Prentice Hall., 2008.

HADJIISKI, L.; SAHINER, B.; CHAN, H.-P. Advances in computer-aided diagnosis for breast cancer. **Current opinion in obstetrics & gynecology**, v. 18, n. 1, p. 64–70, 2006.

HAN, S. et al. **Quantitative breast imaging using photon counting detector**. Proc. of SPIE Medical Imaging. 6 mar. 2013.

HARALICK, R. M.; SHANMUGAM, K.; DINSTEN, I. Textural Features for Image Classification. **IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics**, v. SMC-3, n. 6, p. 610–621, nov. 1973.

HEATH, M. et al. **The digital database for screening mammography**. Proceedings of the 5th international workshop on digital mammography. Medical Physics Publishing, 2000.

HEINE, J. J.; CAO, K.; THOMAS, J. A. Effective radiation attenuation calibration for breast density: compression thickness influences and correction. **BioMedical Engineering OnLine**, v. 9, n. 1, p. 73, 2010.

HSU, C. M. L. et al. An analysis of the mechanical parameters used for finite element compression of a high-resolution 3D breast phantom. **Medical Physics**, v. 38, n. 10, p. 5756–5770, 27 set. 2011.

- HUBBELL, J. H. Review of photon interaction cross section data in the medical and biological context. **Physics in medicine and biology**, v. 44, n. 1, p. R1, 1999.
- IAEA. **IAEA Human Health Series No. 17: Quality Assurance Programme for Digital Mammography** Vienna: International Atomic Energy Agency, 2011.
- ICRU. **Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement. Report 44.** Bethesda: International commission on radiation units and measurements, 1989.
- INCA. **Falando sobre câncer de mama.** Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde, 2002.
- INCA. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil** Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, 2016.
- JAMES, J. J. et al. Mammographic Features of Breast Cancers at Single Reading with Computer-aided Detection and at Double Reading in a Large Multicenter Prospective Trial of Computer-aided Detection: CADET II. **Radiology**, v. 256, n. 2, p. 379–386, ago. 2010.
- JING, H. et al. A comparison study of image features between FFDM and film mammogram images. **Medical Physics**, v. 39, n. 7, p. 4386, 2012.
- JOHNS, P. C.; YAFFE, M. J. X-ray characterisation of normal and neoplastic breast tissues. **Physics in Medicine and Biology**, v. 32, n. 6, p. 675–695, 1 jun. 1987.
- JOHNSTON, J.; FAUBER, T. L. **Essentials of radiographic physics and imaging.** St Louis: Elsevier Health Sciences, 2015.
- KARELLAS, A.; GIGER, M. L. **Advances in Breast Imaging: Physics, Technology, and Clinical Applications: Categorical Course in Diagnostic Radiology Physics.** Radiological Society of North America, 2004.
- KELLER, B. M. et al. Estimation of breast percent density in raw and processed full field digital mammography images via adaptive fuzzy c-means clustering and support vector machine segmentation. **Medical Physics**, v. 39, n. 8, p. 4903–4917, 25 jul. 2012.
- KELLER, B. M. et al. Parenchymal texture analysis in digital mammography: robust texture feature identification and equivalence across devices. **Journal of Medical Imaging**, v. 2, n. 2, p. 24501, 3 abr. 2015.
- KIARASHI, N. et al. **Development of matched virtual and physical breast phantoms based on patient data.** (R. M. Nishikawa, B. R. Whiting, Eds.) Proc. of SPIE Medical Imaging. 19 mar. 2013.
- KONDO, M. et al. Feasibility of low-radiation-dose CT for abdominal examinations with hybrid iterative reconstruction algorithm: low-contrast phantom study. **Radiological physics and technology**, v. 6, n. 2, p. 287–92, jul. 2013.

- KOPANS, D. B. **Diagnóstico por imagem da mama**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- KRUPINSKI, E. A. Current perspectives in medical image perception. **Attention, Perception & Psychophysics**, v. 72, n. 5, p. 1205–1217, 1 jul. 2010.
- LAZZARI, B. et al. Physical characteristics of five clinical systems for digital mammography. **Medical Physics**, v. 34, n. 7, p. 2730–2743, 12 jun. 2007.
- LESNIAK, J. et al. **Computer aided detection of breast masses in mammography using support vector machine classification**. (R. M. Summers, B. van Ginneken, Eds.) Proceedings of SPIE, Medical Imaging 2011: Computer-Aided Diagnosis. 3 mar. 2011.
- LI, Y. et al. **A novel phantom system facilitating better descriptors of density within mammographic images**. Proc. of SPIE Medical Imaging. 2013.
- LI, Y.; BRENNAN, P. C.; RYAN, E. **Mammographic density descriptors of novel phantom images: effect of clustered lumpy backgrounds**. (C. R. Mello-Thoms, M. A. Kupinski, Eds.) Proc. of SPIE Medical Imaging. 11 mar. 2014.
- LIU, X.; TANG, J. Mass Classification in Mammograms Using Selected Geometry and Texture Features, and a New SVM-Based Feature Selection Method. **IEEE Systems Journal**, v. 8, n. 3, p. 910–920, set. 2014.
- MALICH, A. et al. The performance of computer-aided detection when analyzing prior mammograms of newly detected breast cancers with special focus on the time interval from initial imaging to detection. **European Journal of Radiology**, v. 69, n. 3, p. 574–578, mar. 2009.
- MALICH, A.; FISCHER, D. R.; BÖTTCHER, J. CAD for mammography: the technique, results, current role and further developments. **European Radiology**, v. 16, n. 7, p. 1449–1460, 12 jun. 2006.
- MATHEUS, B.; NETO, J.; SCHIABEL, H. **Clustered microcalcification detection scheme for mammographic images**. Proceedings of the International Conference on Image Processing, Computer Vision, and Pattern Recognition (IPCV). The Steering Committee of The World Congress in Computer Science, Computer Engineering and Applied Computing (WorldComp), 2013.
- MATHEUS, B. R. N. **Sistema JAVA para gerenciamento de esquema CADx em mamografia**. [s.l.] Tese (Doutorado). Escola de Engenharia de São Carlos/USP, 2015.
- MATHEUS, B. R. N.; SCHIABEL, H. Online Mammographic Images Database for Development and Comparison of CAD Schemes. **Journal of Digital Imaging**, v. 24, n. 3, p. 500–506, 18 jun. 2011.

- MATHEUS, B.; SCHIABEL, H. **A CADx Scheme in Mammography: Considerations on a Novel Approach. ADVCOMP 2013.** The Seventh International Conference on Advanced Engineering Computing and Applications in Sciences. 2013.
- MENECHELLI, R. C.; PACHECO, A. L. V.; SCHIABEL, H. **Automatic breast tissue density estimation scheme in digital mammography images.** (M. A. Kupinski, R. M. Nishikawa, Eds.)Proc. of SPIE Medical Imaging. 10 mar. 2017.
- MOJIRI, M. et al. The effect of viewing conditions on reader performance in radiographic images. **Journal of Paramedical Sciences**, v. 4, n. 1, 2013.
- MONNIN, P. et al. A comprehensive model for quantum noise characterization in digital mammography. **Physics in Medicine and Biology**, v. 61, n. 5, p. 2083–2108, 7 mar. 2016.
- MOREIRA, I. C. et al. INbreast. **Academic Radiology**, v. 19, n. 2, p. 236–248, fev. 2012.
- NISHIDE, H.; KODERA, Y. **Relationship between radiation dose and reduced X-ray sensitivity surrounding breast region using CR stimuable phosphor plate for mammography.** (C. Hoeschen, D. Kontos, T. G. Flohr, Eds.)Proc. of SPIE Medical Imaging. 18 mar. 2015.
- NISHIKAWA, R. M. **Development of a common database for digital mammography research.** Chicago, IL: 1995.
- NISHIKAWA, R. M. Mammographic Databases. **Breast Disease**, v. 10, n. 3–4, p. 137–150, 1 ago. 1998.
- NISHIKAWA, R. M. Computer-aided Detection and Diagnosis. In: **Digital Mammography. Medical Radiology.** Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010. p. 85–106.
- NOKES, L. et al. **Introduction to medical electronics applications.** London: Butterworth-Heinemann, 1995.
- OLIVEIRA, P. R.; ROMERO, R. A. F. Improvements on ICA mixture models for image pre-processing and segmentation. **Neurocomputing**, v. 71, n. 10–12, p. 2180–2193, jun. 2008.
- OTSU, N. A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms. **IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics**, v. 9, n. 1, p. 62–66, jan. 1979.
- PARK, J. M. et al. Breast Tomosynthesis: Present Considerations and Future Applications. **RadioGraphics**, v. 27, n. suppl_1, p. S231–S240, out. 2007.
- PERRY, N. et al. **European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis**Annals of oncology official journal of the European Society for Medical Oncology ESMOLuxembourg:European Commission, Office for Official Publications of the European Union, , 2013.
- PRICE, B. D.; GIBSON, A. P.; ROYLE, G. J. **Dual-modality imaging of a compressible**

breast phantom with realistic optical and x-ray properties. Proceedings of SPIE, Medical Imaging 2010: Physics of Medical Imaging. 4 mar. 2010.

RASHIDNASAB, A. et al. **Simulation of 3D DLA masses in digital breast tomosynthesis.** (R. M. Nishikawa, B. R. Whiting, Eds.) Proc. of SPIE Medical Imaging. 19 mar. 2013

REISER, I.; SECHOPOULOS, I. A review of digital breast tomosynthesis. **Med Phys Int J**, 2014.

RIBEIRO, P. B. **Esquema CADx para classificação de nódulos em imagens mamográficas digitais baseado na segmentação pelo modelo EICAMM.** [s.l.] Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo - EESC, 2013.

SALVAGNINI, E. et al. Tailoring automatic exposure control toward constant detectability in digital mammography. **Medical Physics**, v. 42, n. 7, p. 3834–3847, 9 jun. 2015.

SAMPAT, M. P. et al. A model-based framework for the detection of spiculated masses on mammography. **Medical Physics**, v. 35, n. 5, p. 2110–2123, 28 abr. 2008.

SAUNDERS, R. et al. Simulation of Mammographic Lesions. **Academic Radiology**, v. 13, n. 7, p. 860–870, jul. 2006.

SCADUTO, D. A. et al. **Digital breast tomosynthesis with minimal breast compression.** (C. Hoeschen, D. Kontos, T. G. Flohr, Eds.)Proc. of SPIE Medical Imaging. 18 mar. 2015.

SCHIABEL, H. et al. **A Computerized Scheme For Detection Of Clusters Of Microcalcifications By Mammograms Image Processing.** World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering: XVIII International Conference on Medical and Biological Engineering and XI International Conference on Medical Physics, Nice, France: September 14-19, 1997.

SCHIABEL, H. Esquemas CAD: uma análise dos seus aspectos e aplicações como ferramenta de auxílio ao diagnóstico em mamografia. In: **Tecnologias, Técnicas e Tendências em Engenharia Biomédica**. 1. ed. Bauru, SP: Canal 6 Editora, 2014.

SCHIABEL, H.; MENECELLI, R. C. **Characterization Of Secondary Signals Of Breast Cancer To Compose A Module From A Cadx Scheme.** International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery. 14 jun. 2013.

SHAHEEN, E.; MARSHALL, N.; BOSMANS, H. **Investigation of the effect of tube motion in breast tomosynthesis: continuous or step and shoot?** (N. J. Pelc, E. Samei, R. M. Nishikawa, Eds.)SPIE. 3 mar. 2011.

SHANKLA, V. et al. **Automatic insertion of simulated microcalcification clusters in a software breast phantom.** (B. R. Whiting, C. Hoeschen, Eds.)SPIE Medical Imaging. 19 mar. 2014.

- SICKLES, E. Mammographic features of “early” breast cancer. **American Journal of Roentgenology**, v. 143, n. 3, p. 461–464, set. 1984.
- SICKLES, E. et al. ACR BI-RADS® Atlas. In: 5. ed. Reston, VA: Breast Imaging Reporting and Data System, American College of Radiology, 2013.
- SILVA, E. S. **Simulador radiográfico antropomórfico de mama humana**. [s.l.] Dissertação (Mestrado). UFRN, 2012.
- SILVA, R. C. F. DA; HORTALE, V. A. Breast cancer Screening in Brazil : Who , How and Why ? **Revista Brasileira de cancerologia**, v. 58, n. 1, p. 67–71, 2012.
- SINGH, S.; BOVIS, K. An Evaluation of Contrast Enhancement Techniques for Mammographic Breast Masses. **IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine**, v. 9, n. 1, p. 109–119, mar. 2005.
- SIQUEIRA, P. N. et al. **Investigating materials for breast nodules simulation by using segmentation and similarity analysis of digital images**. (C. Hoeschen, D. Kontos, T. G. Flohr, Eds.)SPIE Medical Imaging: Physics of Medical Imaging. Orlando: 18 mar. 2015.
- SIQUEIRA, P. N.; SOUSA, M. A. Z.; SCHIABEL, H. **Estudo de materiais para a simulação de microcalcificações em imagens mamográficas utilizadas na validação de esquemas CAD**. XVIII Congresso Brasileiro de Física Médica. 2013.
- SMATHERS, R. L. et al. Mammographic microcalcifications: detection with xerography, screen-film, and digitized film display. **Radiology**, v. 159, n. 3, p. 673–677, jun. 1986.
- SONG, E. et al. Hybrid Segmentation of Mass in Mammograms Using Template Matching and Dynamic Programming. **Academic Radiology**, v. 17, n. 11, p. 1414–1424, nov. 2010.
- SOULAMI, K. B.; SAIDI, M. N.; TAMTAOUI, A. A CAD System for the Detection of Abnormalities in the Mammograms Using the Metaheuristic Algorithm Particle Swarm Optimization (PSO). In: **Advances in Ubiquitous Networking 2. Lecture Notes in Electrical Engineering**. Singapore: Springer, 2017. p. 505–517.
- SOUSA, M. A. Z. et al. **Observer study to evaluate the simulation of mammographic calcification clusters**. (C. K. Abbey, M. A. Kupinski, Eds.)SPIE Medical Imaging. San Diego: 24 mar. 2016.
- SOUSA, M. A. Z.; SIQUEIRA, P. N.; SCHIABEL, H. **Evaluation of a simulation procedure designed to recognize shape and contour of suspicious masses in mammography**. (C. R. Mello-Thoms, M. A. Kupinski, Eds.)Proceedings of SPIE, Medical Imaging 2010: Physics of Medical ImagingSPIE Medical Imaging: Physics of Medical Imaging. Orlando: 17 mar. 2015.
- STANTON, L. et al. A breast phantom method for evaluating mammography technique.

Investigative radiology, v. 13, n. 4, p. 291–297, 1978.

STEMBERG, D. **Desenvolvimento de um objeto simulador mamográfico para avaliação de esquemas CAD**. Dissertação (Mestrado). Escola de Engenharia de São Carlos - USP, 2010.

SUCKLING, J. et al. **The mammographic image analysis society digital mammogram database**. Excerpta Medica. International Congress Series. 1994

SVAHN, T. et al. Dose reduction and its influence on diagnostic accuracy and radiation risk in digital mammography: an observer performance study using an anthropomorphic breast phantom. **The British Journal of Radiology**, v. 80, n. 955, p. 557–562, jul. 2007.

TAGLIAFICO, A.; HOUSSAMI, N.; CALABRESE, M. (EDS.). **Digital Breast Tomosynthesis**. Cham: Springer International Publishing, 2016.

TASHETTA-MILLANE, M.; FORNELL, D.; ZAGOUDIS, J. **Imaging Technology News (ITN)**. Disponível em: <<https://www.itnonline.com/comparison-charts>>. Acesso em: 21 nov. 2017.

TORNOS, C. et al. Calcium Oxalate Crystals in Breast Biopsies The Missing Microcalcifications. **The American journal of surgical pathology**, v. 14, n. 10, p. 961–968, 1990.

TORRENT, A. et al. **A supervised micro-calcification detection approach in digitised mammograms**. 2010 IEEE International Conference on Image Processing. IEEE, set. 2010

U. BICK ; F. DIEKMANN. **Digital Mammography**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010.

WARREN, L. M. et al. Validation of simulation of calcifications for observer studies in digital mammography. **Physics in Medicine and Biology**, v. 58, n. 16, p. N217–N228, 21 ago. 2013.

WARREN, R. et al. MammoGrid — a prototype distributed mammographic database for Europe. **Clinical Radiology**, v. 62, n. 11, p. 1044–1051, nov. 2007.

WOLBARST, A. B. **Physics of radiology**. McGraw-Hill/Appleton & Lange, 1993.

World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 10 out. 2017.

WU, Y. et al. Developing a Comprehensive Database Management System for Organization and Evaluation of Mammography Datasets. **Cancer Informatics**, v. 13s3, p. CIN.S14031, 4 jan. 2014.

YAFFE, M. J. Mammographic density. Measurement of mammographic density. **Breast Cancer Research**, v. 10, n. 3, p. 209, 19 jun. 2008.

- YAFFE, M. J. Detectors for Digital Mammography. In: Berlin, Heidelberg: Springer, 2010a. p. 13–31.
- YAFFE, M. J. Basic Physics of Digital Mammography. In: Berlin, Heidelberg: Springer, 2010b. p. 1–11.
- YAFFE, M. J. et al. Comparative performance of modern digital mammography systems in a large breast screening program. **Medical physics**, v. 40, n. 12, p. 121915, 2013.
- YAKABE, M. et al. Effect of Dose Reduction on the Ability of Digital Mammography to Detect Simulated Microcalcifications. **Journal of Digital Imaging**, v. 23, n. 5, p. 520–526, 5 out. 2010.
- YIP, M. et al. **A simulation framework for the comparison of digital mammography imaging technology**. 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. IEEE, 2007.
- YOSHIKAWA, R. et al. **Automated detection scheme of architectural distortion in mammograms using adaptive Gabor filter**. (C. L. Novak, S. Aylward, Eds.)Proc. of SPIE Medical Imaging. 18 mar. 2013.

APÊNDICE A – Exemplos de imagens obtidas com o *phantom* desenvolvido

As figuras que seguem mostram exemplos de imagens obtidas com o *phantom* desenvolvido neste trabalho, de acordo com o equipamento mamográfico disponível para a aquisição, bem como as lesões e diferentes densidades simuladas.

Figura A.1 Imagens da categoria B (configuração 2) do phantom obtidas com o mamógrafo Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85, com cada nódulo inserido computacionalmente.

Figura A.2 Imagens da categoria A (configuração 1) do phantom obtidas com o mamógrafo Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85, com as distribuições (a) 1 e (b) 2 dos clusters de microcalcificações inseridos computacionalmente.

Figura A.3 Imagens da categoria B (configuração 2) do phantom obtidas com o mamógrafo GE Digital Senographe 2000D, com cada nódulo inserido computacionalmente.

Figura A.4 Imagens da categoria D do phantom obtidas com o mamógrafo GE Digital Senographe 2000D, com as distribuições (a) 1 e (b) 2 dos clusters de microcalcificações inseridos computacionalmente.

Figura A.5 Imagens da categoria B (configuração 1) do phantom obtidas com o mamógrafo Hologic Selenia Dimensions, com cada nódulo inserido computacionalmente.

Figura A.6 Imagens da categoria B (configuração 1) do phantom obtidas com o mamógrafo Hologic Selenia Dimensions, com as distribuições (a) 1 e (b) 2 dos clusters de microcalcificações inseridos computacionalmente.

APÊNDICE B – Funcionamento do CADx

As figuras que seguem mostram o funcionamento do esquema CADx sendo operado no módulo de classificação de nódulos, exemplificando a ocorrência de cada caso: VP, VN, FP e FN.

Figura B.1 Exemplo de um nódulo suspeito inserido na imagem do *phantom* sendo segmentado e classificado pelo CADx, resultando em um acaso VP.

Figura B.2 Exemplo de um nódulo circunscrito inserido na imagem do *phantom* sendo segmentado e classificado pelo CADx, resultando em um acaso VN.

Figura B.3 Exemplo de um nódulo circunscrito inserido na imagem do *phantom* sendo segmentado e classificado pelo CADx, resultando em um acaso FP.

Figura B.4 Exemplo de um nódulo suspeito inserido na imagem do *phantom* sendo segmentado e classificado pelo CADx, resultando em um acaso FN.

APÊNDICE C – Funcionamento do CADe

A Figura C.1 mostra Exemplos da detecção dos *clusters* para as imagens do *phantom* obtidas com cada mamógrafo disponível.

Figura C.1 Exemplos da detecção dos *clusters* para as imagens do *phantom* obtidas com o mamógrafo (a) Lorad M-IV com sistema CR Agfa 85 (b) GE Digital Senographe 2000D, e (c) Hologic Selenia Dimensions.

A Figura C.1(c) evidencia as altas intensidades geradas nas bordas da mama simulada em imagens obtidas com o mamógrafo Hologic Selenia Dimensions, justificando as altas taxas de falsos-positivos para este equipamento.

APÊNDICE D – Instruções para aquisição de imagens

O *phantom* desenvolvido constitui-se de oito camadas compostas por filme de PVC submerso em parafina gel em uma distribuição não uniforme, e mais três camadas compostas somente de parafina gel. Os nódulos foram simulados usando dois modelos tridimensionais, um para lesões circunscritas e outro para espiculadas, impressos em dois tamanhos cada um. Para as microcalcificações, foi utilizada a hidroxiapatita granulada distribuída em quatro clusters que representavam casos comumente encontrados em mamas reais. A Figura D.1 mostra todas as camadas do *phantom* e as lesões simuladas.

Figura D.1 Elementos componentes do *phantom* desenvolvido.

As camadas do *phantom* podem ser combinadas em diferentes configurações para simular as quatro categorias de classificação de densidades BI-RADS®. As lesões podem ser inseridas sobre o *phantom* para serem radiografadas, mas, de acordo com os resultados já apresentados, recomenda-se que sejam inseridas computacionalmente através da ferramenta proposta.

A seguir, será apresentado um roteiro com as recomendações necessárias para a aquisição de imagens.

1) Configurações para simular as quatro categorias de classificação de densidades BI-RADS®

Posicionar primeiro as camadas de parafina próximas da borda do detector de imagem. Em seguida, colocar a/as camadas de filme PVC sobre elas, procurando mantê-las alinhadas, principalmente na região que simula a borda da mama, conforme mostrado na Figura D.2(a). A quantidade e a combinação das camadas devem ser selecionadas de acordo com a Tabela D.1. Fazer a compressão do *phantom* (Figura D.2(b)) e utilizar a técnica proposta na Tabela D.1.

Figura D.2. (a) Posicionamento das camadas do *phantom*. (b) Compressão das camadas.

Tabela D.1. Informações sobre a configuração do *phantom*, a compressão e a técnica utilizada para a aquisição das imagens.

Categoria BI-RADS®	Configuração do <i>phantom</i> (combinação das camadas)	Compressão (cm)	Técnica de exposição
A	Configuração 1: 3 parafinas + C Configuração 2: 3 parafinas + A	4,5	28 kVp, 80 mAs
B	Configuração 1: 2 parafinas + C + D Configuração 2: 2 parafinas + B + G	5,0	28 kVp, 80 mAs
C	Configuração 1: Camadas D + E + F Configuração 2: Camadas A + G + H	5,0	29 kVp, 90 mAs
D	Camadas A + B + G + H	6,0	30 kVp, 120 mAs

A sequência das camadas listadas nesta Tabela D.1 deve ser respeitada. Por exemplo: para a configuração 1 da categoria B, deve-se primeiro colocar as duas camadas de parafina,

em seguida a camada C, e, por último, acima de todas as camadas, a camada D. Note-se, também que, para as categorias C e D, não são utilizadas as camadas de parafina.

É importante salientar que as técnicas de exposição mencionadas na Tabela D.1 foram selecionadas a partir de uma primeira exposição no modo AEC, para então defini-las como um padrão para as exposições subsequentes. Deste modo, considera-se a possibilidade de adaptação da técnica de acordo com o AEC de cada equipamento mamográfico utilizado, assim como a seleção da combinação alvo/filtro adequada. Por exemplo, para o sistema CR utilizado, a combinação foi Mo/Mo. Para o GE Digital Digital Senographe 2000D, utilizou-se Mo/Rh. E, para o Hologic Selenia Dimensions, W/Rh.

2) Inserção de lesões simuladas

Para a aquisição de imagens com a inserção dos nódulos simulados, basta colocá-los sobre a configuração desejada do *phantom* e fazer a exposição conforme a Tabela D.1, contudo, sem efetuar a compressão, evitando danificar os modelos tridimensionais impressos. A Figura D.3 ilustra este procedimento.

Figura D.3. *Phantom* preparado para ser radiografado com a inserção de um nódulo simulado sobre ele.

Para a inserção de microcalcificações, recomenda-se dispor os *clusters* entre a primeira e a segunda camada do *phantom*, de acordo com a configuração desejada, de modo a ficarem o mais próximo possível do sistema receptor de imagem, para evitar a ampliação radiográfica das microcalcificações simuladas. Na Figura D.4 é mostrada a etapa de montagem do *phantom* com estas inserções. A compressão e técnica de exposição a serem utilizadas seguem, então, conforme indicado na Tabela D.1.

Figura D.4. Etapa de preparação do *phantom* para ser radiografado com a inserção de microcalcificações simuladas entre as duas camadas mais inferiores.

Apesar de ser possível de ser executada a inserção das lesões diretamente no *phantom*, recomenda-se, a partir deste estudo, que toda inserção seja feita através da ferramenta computacional desenvolvida, com a possibilidade de se variar a intensidade e localização da lesão na imagem. Tal ferramenta conta com uma interface bastante amigável e, sendo necessário, um manual de instruções também poderá ser consultado.