



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

NADJA ROLIM GONÇALVES DE ALENCAR

**ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS
PELA RADIÔMICA EM EXAMES DE 18F-FDG PET/CT NO CÂNCER
DE COLO UTERINO**

Recife
2022

NADJA ROLIM GONÇALVES DE ALENCAR

**ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS
PELA RADIÔMICA EM EXAMES DE 18F-FDG PET/CT NO CÂNCER
DE COLO UTERINO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Área de concentração:

Cirurgia Clínica e Experimental

Orientadora: Dra. Simone Cristina Soares Brandão

Recife
2022

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

A368a Alencar, Nadja Rolim Gonçalves de.
Análise exploratória de biomarcadores prognósticos pela radiômica em exames de 18F-FDG PET/CT no câncer de colo uterino / Nadja Rolim Gonçalves de Alencar. – 2022.
99 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientadora : Simone Cristina Soares Brandão.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2022.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Tomografia por Emissão de Pósitrons. 2. Prognóstico. 3. Neoplasias do Colo do Útero. 4. Fluorodesoxiglicose F18. 5. Radiômica. I. Brandão, Simone Cristina Soares (Orientadora). II. Título.

617 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2023-076)

NADJA ROLIM GONÇALVES DE ALENCAR

**ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS
PELA RADIÔMICA EM EXAMES DE 18F-FDG PET/CT NO CÂNCER
DE COLO UTERINO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental

Aprovada em: 25/11/2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Simone Cristina Soares Brandão (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof Dr Esdras Marques Lins (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa Dra Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo (Examinador Externo)
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP

Dedico esta dissertação à minha família, meus amores... Luz do meu viver! **Samuel**, seu incentivo e apoio incondicional foram fundamentais na realização deste projeto. **Giovanna** e **Letícia**, a ausência de mamãe foi para realizar um sonho! Aos meus pais, **Geraldo** (in memoriam) e **Paula**; e meus irmãos, **Nágila** e **Nagel**. Pilares da minha formação como ser humano. Minhas conquistas só foram possíveis pelo incentivo e apoio de vocês.

AGRADECIMENTOS

À **Deus e Maria Santíssima**. Minha fé é minha fortaleza.

À **Simone Brandão**, minha orientadora. Gratidão pelo apoio e ensinamentos ao longo de todo o projeto. O seu amor pela ciência contagia.

À **Carla Rameri e Tien Chang**, que compartilharam os frutos de suas pesquisas em nome da ciência.

Aos físicos **Mércia Oliveira e Marcos Machado**, chegar até aqui só foi possível pela equipe que construímos, e pelas orientações preciosas de vocês.

À **Thauan Fernandes**, pela dedicação na execução da pesquisa.

À **Felipe Mourato**, pelos ensinamentos, dedicação e paciência.

Ao **Serviço de Oncologia do IMIP e Serviço de PET-CT do Hospital das Clínicas- UFPE**, pela oportunidade de realizar este projeto.

RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar o desempenho da tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodesoxiglicose (18F-FDG PET/CT) características radiômicas para prever a sobrevida global em pacientes com carcinoma cervical uterino localmente avançado. Este estudo longitudinal, retrospectivo, realizado entre 2013 e 2015, avaliou 50 pacientes com carcinoma epidermóide cervical de estágio clínico IB2 a IVA (FIGO). O seguimento médio foi de 23,5 meses e superior a 24 meses em todos os pacientes sobreviventes. A segmentação dos tumores PET/CT ¹⁸F-FDG foi realizada utilizando o software LIFEx, que também gerou as características radiômicas posteriormente submetidas à redução de dimensão. Utilizou-se o teste de Mann-Whitney para selecionar os marcadores associados ao desfecho clínico, excluindo as características altamente correlacionadas entre si pela correlação de Spearman. Posteriormente, associadas ao desfecho óbito, foram realizadas curvas ROC e análise de Kaplan-Meier com significância estatística de $p < 0,05$. Foram encontrados dois preditores independentes para sobrevida global, SUVpico com AUC de 0,74, sensibilidade de 77,8% e especificidade de 72,7% ($p = 0,006$); e o atributo de textura da matriz de comprimento de execução de nível de cinza GLRLM_LRLGE, com AUC de 0,74, sensibilidade de 72,2% e especificidade de 81,8% ($p = 0,005$). Pela análise dos dados radiômicos da 18F-FDG PET/CT, SUVpeak e GLR_LRLGE apresentaram o melhor desempenho para textura em pacientes com câncer de colo de útero preditivo de quimiorradioterapia e braquiterapia.

Palavras-chave: Tomografia por emissão de pósitrons. Prognóstico. Neoplasias do colo uterino. Fluorodesoxiglicose f18. Radiômica.

ABSTRACT

To evaluate performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET/CT) radiomic features to predict overall survival (OS) in patients with locally advanced uterine cervical carcinoma. This longitudinal, retrospective study, conducted between 2013 and 2015, evaluated 50 patients with cervical epidermoid carcinoma of clinical stage IB2 to IVA (FIGO). The median follow-up was 23.5 months and longer than 24 months in all surviving patients. Segmentation of the 18F-FDG PET/CT tumors was performed using the LIFEx software, which also generated the radiomic features later submitted to dimension reduction. We used the Mann–Whitney test to select the markers associated with the clinical outcome, excluding the features highly correlated with each other by Spearman correlation. Subsequently, associated with the outcome of death, ROC curves and a Kaplan–Meier analysis were performed with a statistical significance of $p < 0.05$. Two independent predictors for OS were found, SUV_{peak} with an AUC of 0.74, sensitivity of 77.8%, and specificity of 72.7% ($p = 0.006$); and the textural feature gray-level run-length matrix GLRLM_LRLGE, with AUC of 0.74, sensitivity of 72.2%, and specificity of 81.8% ($p = 0.005$). By radiomic 18F-FDG PET/CT, SUV_{peak} and GLR_LRLGE data analysis presented the best performance to texture OS in patients with cervical cancer predictl chemoradiotherapy and brachytherapy.

Keywords: Positron-emission tomography. Prognosis. Uterine cervical neoplasms. Fluorodeoxyglucose f18. Radiomics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Estadiamento do Câncer de Colo Uterino pelos critérios FIGO	23
Quadro 2 –	Critério radiológico de resposta pelo ^{18}F -FDG-PET/CT	25
Figura 1 –	Processo de aprendizado de máquina	31
Figura 2 –	Aprendizado de máquina, rede neural artificial, aprendizado profundo e “ <i>Big Data</i> ”: Subconjuntos da inteligência artificial	33
Figura 3 –	Exemplo de fluxo de ação Radiômica	35
Quadro 3 –	Categorias e subcategorias dos atributos adquiridos com análise radiômica	37
Figura 4 –	Fluxograma do estudo	42
Figura 5 –	Fluxo representando as principais etapas da análise radiômica.	47
Figura 6 –	A Interface do usuário LIFEx V6.30 com imagem ^{18}F -FDG PET/CT, demonstrando aquisição de corpo inteiro com hipercaptação do radiofármaco no câncer de colo de útero	48
Figura 7 –	Etapas do processo de segmentação semiautomática com LIFEx V6.30, com imagem ilustrativa da pelve de ^{18}F -FDG PET/CT demonstrando câncer de colo de útero	49
Figura 8 –	Etapas para análise e seleção dos atributos radiômicos ^{18}F -FDG PET/CT de pacientes com câncer de colo do útero	52
Figura 9 –	Comparação entre grupos de estadiamento FIGO e sobrevida global	57
Figura 10 –	Análises da curva característica operacional do receptor de MTV	61
Figura 11 –	Análises da curva característica operacional do receptor de SUVpico.	61

Figura 12 – Kaplan-Meier survival curve of overall survival in patients with cervical cancer. (a) High SUVpeak value ($>12,76$) and low SUVpeak value ($<12,76$). (b) High GLRLM_LRLGE value ($>1.10^{-3}$) and low GLRLM_LRLGE value ($<1.10^{-3}$)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características clínicas e demográficas das pacientes do estudo	56
Tabela 2 –	Características texturais preditivas para sobrevida global analisadas com o Teste Mann-Whitney sob suposição não paramétrica	58
Tabela 3 –	Análise de ROC dos parâmetros convencionais de ¹⁸ F-FDG PET/CT e atributos radiômicos de segunda ordem no tumor de colo de útero na predição de sobrevida global	58
Tabela 4 –	Análise do teste de Mann-Whitney de amostras independentes ¹⁸ F-FDG PET/CT para câncer do colo do útero predizendo a sobrevida global	60
Tabela 5 –	GLRLM_SRLGE radiomic feature and SUVpeak characteristics among different FIGO groups	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAD	<i>Computed-Aided Diagnostics and detection</i>
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CT	Tomografia Computadorizada
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus Humano
IMIP	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
IQR	intervalo interquartil
LIFEx	<i>Local Image Features Extraction</i>
MTV	Metabolic Tumor Volume
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET/CT FDG	Tomografia por emissão de pósitrons associada a CT com Flúor-18-fluorodeoxiglicose
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>
ROI	<i>region of interest</i>
RM	Ressonância Magnética
SAME	Arquivo Médico Estatística
SUVmax	Maximum standardized uptake value
TLG	Glicólise total das <i>lesões</i>
¹⁸ F-FDG	fluorodeoxiglicose marcada com Flúor-18
DNA	Ácido Desoxirribonucleico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	14
1.2	OBJETIVOS	16
1.2.1	Objetivo geral	16
1.2.2	Objetivos específicos	16
2	LITERATURA	17
2.1	CÂNCER DE COLO DE ÚTERO	17
2.1.1	Epidemiologia de câncer do colo de útero	17
2.1.2	Fatores de risco e rastreio da lesão neoplásica do colo de útero	18
2.1.3	Diagnóstico da lesão neoplásica do colo de útero	20
2.1.4	Estadiamento oncológico	21
2.1.5	Exames de imagem na avaliação de resposta	24
2.1.6	Tratamento da neoplasia do colo uterino	25
2.2	TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS COM ¹⁸ F FLUORODEOXYGLUCOSE (¹⁸ F-FDG-PET/CT)	26
2.2.1	Avaliações quantitativas através do ¹⁸ F-FDG-PET/CT	26
2.3	RADIÔMICA: PRINCÍPIOS E APLICAÇÕES	28
2.3.1	Breve contextualização histórica: marcos tecnológicos em imagem	28
2.3.2	Inteligência artificial e o aprendizado de máquina	30
2.3.3	Radiômica	33
2.3.4.1	<i>Etapas da radiômica</i>	34
2.3.4.2	<i>Desafios da radiômica</i>	39
3	MÉTODOS	41
3.1	POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO	41
3.2	DESENHO DE ESTUDO	41
3.3	CARACTERIZAÇÃO E TAMANHO DA AMOSTRA	43
3.4	CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE	43
3.4.1	Critérios de inclusão	43
3.4.2	Critérios de exclusão	43
3.5	VARIÁVEIS DE ANÁLISE	44
3.5.1	Variável independente	44
3.5.2	Variável dependente	45
3.6	INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	45

3.7	PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS	45
3.7.1	Dados clínicos	45
3.7.2	Protocolo de aquisição das imagens de ¹⁸ F-FDG PET/CT	46
3.7.3	Dados radiômica	46
3.7.3.1	<i>Segmentação</i>	47
3.7.3.2	<i>Extração</i>	51
3.7.3.3	<i>Seleção das características radiômicas</i>	51
3.7.3.4	<i>Análise estatística</i>	53
3.8	PROTEÇÃO DOS INDIVÍDUOS ENVOLVIDOS NA SELEÇÃO DO ESTUDO	53
3.9	RISCOS E BENEFÍCIOS ENVOLVIDOS NA EXECUÇÃO DA PESQUISA	54
3.9.1	Riscos	54
3.9.2	Benefícios	54
3.10	PROCEDIMENTOS ÉTICOS	54
4	RESULTADOS	55
4.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS	55
4.2	BIOMARCADORES METABÓLICOS E ATRIBUTOS RADIÔMICOS TEXTURAI	57
4.3	CORRELAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS CONVENCIONAIS ¹⁸ F-FDG PET/CT E CARACTERÍSTICAS DE TEXTURA	62
4.4	ANÁLISE DE SOBREVIDA DE KAPLAN-MEIER	63
5	DISCUSSÃO	64
6	CONCLUSÃO	67
	REFERÊNCIAS	68
	APÊNDICE A – TRABALHO SUBMETIDO À REVISTA FRONTIERS	80
	APÊNDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS	90
	APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	92
	ANEXO A – CARTA DE APROVADO E ACEITO DO TRABALHO PELO CORPO EDITORIAL DA REVISTA FRONTIERS	96
	ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM HUMANOS	98
	ANEXO C – APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO	99

1 INTRODUÇÃO¹

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

Apesar da possibilidade de prevenção e tratamento curativo, o câncer do colo uterino permanece como uma das principais causas de morte por câncer entre mulheres em todo o mundo¹. É um grande desafio global à saúde pública, devido a alta incidência e mortalidade, sobretudo em contexto de baixa e média renda¹⁻³. Este desfecho desfavorável relaciona-se a prevenção ineficiente e detecção da doença invasiva em fases avançadas de evolução^{2,4}.

Representa a quarta neoplasia mais frequente entre mulheres¹, excetuando-se os cânceres de pele não melanoma, com mais de 600.000 novos casos em 2020 no mundo. Foi responsável por 342.000 mortes anuais^{4,5}, aproximadamente 85% delas em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, com taxa de mortalidade 18 vezes maior quando comparado com países desenvolvidos. É o diagnóstico de câncer mais comum entre mulheres em 23 dos 185 países e o líder de mortes oncológicas em 36 países⁶⁻⁹.

No Brasil, as taxas de incidência e de mortalidade do câncer do colo do útero apresentam valores intermediários em relação aos países desenvolvidos. Representa o terceiro tumor mais frequente entre as brasileiras, com estimativa de 16.710 casos novos em 2022, o que representa um risco de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres^{8,10}. Comparativamente, corresponde ao quinto câncer mais comum entre mulheres europeias, com relato de 13.500 novos casos nos Estados Unidos da América em 2020^{5,6}.

Em 2018, diretrizes internacionais modificaram os critérios de estadiamento da neoplasia de colo uterino devido a avaliação limitada do estadiamento clínico^{11,12}. Dentre as mudanças está a recomendação para realizar exames de imagem, sobretudo na avaliação da infiltração de paramétrios e metástases linfonodais, por

¹Dissertação formatada conforme orientação da Biblioteca Central e Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFPE: ABNT NBR 14724:2011. Artigo submetido na *Revista Frontiers* (APÊNDICE A) e Aceito pelo corpo Editorial da *Revista* (ANEXOS A).

representarem importantes fatores prognósticos. O método de imagem a ser empregado no estadiamento está na dependência da disponibilidade local¹³.

Em estágios mais avançados da doença, a tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada com a fluordeoxiglicose marcada com Flúor-18 (¹⁸F-FDG PET/CT) está recomendada por ser o método com maior acurácia na avaliação de metástases linfonodais e à distância¹¹⁻¹³. O ¹⁸F-FDG PET/CT representa método híbrido, que avalia o metabolismo glicolítico do tumor^{14,15}. A intensidade de captação de ¹⁸F-FDG pelas lesões apresenta relação direta com a agressividade do tumor. O somatório dos volumes metabólicos de todas as lesões (primária e metastáticas) distribuídas no corpo da paciente caracteriza a carga metabólica tumoral, expressa quantitativamente¹⁶⁻¹⁸.

A radiômica é uma ferramenta recente que permite análise computacional de imagens médicas adquiridas na rotina clínica. Através dela é possível obter informações preditivas de desfechos clínicos^{19,20}. Baseia-se na conversão de dados de alta dimensão, através de algoritmo que permite análise quantitativa, e não apenas qualitativa da imagem, por ferramentas de inteligência artificial²¹⁻²⁶.

A radiômica analisa o fenótipo da lesão expresso na imagem²⁴. Pode ser realizada a partir de dados obtidos dos diferentes métodos diagnósticos: ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e PET/CT^{19,23}. Contudo, atributos obtidos com ¹⁸F-FDG PET/CT apresentam maior correlação com o comportamento biológico heterogêneo das lesões neoplásicas, e podem servir como marcadores preditivos de sobrevida e resposta terapêutica^{24,25,27-29}.

Este estudo teve o intuito de identificar características teciduais de valor prognóstico na neoplasia de colo de útero. Foram associados atributos radiômicos às métricas convencionais do ¹⁸F-FDG PET/CT no tumor primário, correlacionando-os com sobrevida global. Tais dados foram avaliados em uma coorte de mulheres com neoplasia avançada, tratadas com quimiorradioterapia e braquiterapia e seguidas por até 24 meses.

Esta análise pode favorecer o desenvolvimento de futuro biomarcador metabólico preditivo, permitindo individualizar o tratamento, com base na biologia tumoral expressa nas métricas quantitativas da radiômica. Esta análise pode impactar na abordagem terapêutica e no desfecho desta neoplasia tão frequente no nosso meio.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Analisar atributos radiômicos de imagens de ^{18}F -FDG PET/CT na predição de sobrevida global no carcinoma de colo de útero localmente avançado.

1.2.2 Objetivos específicos

- Comparar a sobrevida global de acordo com os parâmetros radiômicos da ^{18}F -FDG PET/CT do tumor primário;
- Comparar a sobrevida global de acordo com parâmetros convencionais da ^{18}F -FDG PET/CT do tumor primário.

2 LITERATURA

Neste capítulo serão apresentadas inicialmente informações referentes ao câncer de colo de útero, e nos tópicos subsequentes, serão abordadas as características do ^{18}F -FDG-PET/CT e da radiômica.

2.1 CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

2.1.1 Epidemiologia de câncer do colo de útero

O câncer de colo de útero é uma das principais causas de morte por câncer entre mulheres em todo o mundo^{2,5,9}. Representa a quarta neoplasia maligna mais incidente no grupo feminino, com 604.000 novos casos em 2020, seguindo em incidência os cânceres de mama, de pulmão e colorretal^(2,5). Corresponde a quarta causa mais frequente de morte por câncer entre as mulheres no mundo, respondendo por 342.000 mortes em 2020 ^(2,30-33).

A neoplasia de colo de útero apresenta uma distribuição geográfica heterogênea, com maior incidência em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. É a neoplasia mais frequentemente diagnosticada em 23 países, e o câncer mais letal em 36 países, todos localizados em regiões da África, sudeste da Ásia e América do Sul. A maior incidência regional é relatada na África Subsaariana, com taxa de incidência na África oriental de 40,1/100.000 e na África do Sul de 36,4/100.000. Em contrapartida, os países desenvolvidos apresentam taxas de incidência bem inferiores, sobretudo na América do Norte (6,2/100.000), Austrália/Nova Zelândia (5,6/100.000) e Ásia ocidental (4,1/100.000)^{5,7}.

A taxa de mortalidade por neoplasia de colo de útero em 2020 foi consideravelmente mais elevada em países em desenvolvimento quando comparado com países desenvolvidos (12,4 versus 5,2 por 100.000, respectivamente). A variação global relatou maiores taxas de mortalidade na África Oriental (28,6/100.000), em oposição aos valores relatados na Austrália/Nova Zelândia (1,6/100.000) e na Europa ocidental (2,0/100.000)^{5,7,34}.

No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero ocupa a terceira posição em localização primária de incidência e a quarta de mortalidade por câncer em mulheres. Para o ano de 2022, foram estimados 16.710

casos novos, o que representa um risco considerado de 15,38 casos a cada 100.000 mulheres. Quanto à mortalidade no Brasil, em 2019 ocorreram 6.596 óbitos por esta neoplasia, representando uma taxa ajustada de mortalidade de 5,33/100.000 mulheres^{8,10}.

O câncer de colo de útero no Brasil apresenta uma distribuição regional heterogênea, com maior taxa de incidência na região Norte (26,24/100.000), e com menor incidência na região Sudeste (8,61/100.000). Em segunda posição está a região Nordeste (16,10/100.000), seguida pelas regiões Centro-Oeste (12,35/100.000) e Sul (12,60/100.000). Quanto à mortalidade, a neoplasia de colo de útero ocupa a primeira posição entre os óbitos por câncer entre as mulheres na região Norte, com taxa de mortalidade de 9,52/100.000. Em contrapartida, a região Sudeste apresenta a menor taxa de mortalidade do país, de 3,38 óbitos por 100.000 mulheres^{8,10}.

Em Pernambuco, são estimados 13,03 novos casos de câncer de colo de útero para 100.000 mulheres, em 2022. Esta taxa de incidência é considerada intermediária quando comparado com São Paulo (5,93/100.000 mulheres) e Amazonas (40,18/100.000 mulheres), que apresentam a menor e a maior taxa no Brasil, respectivamente¹⁰.

2.1.2 Fatores de risco e rastreio da lesão neoplásica do colo de útero

O câncer de colo de útero é uma doença maligna, de origem multifatorial, cujo principal fator de risco para o desenvolvimento é a infecção persistente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV)³⁵. É relatado um maior risco, quando associado ao tabagismo, aos fatores genéticos e aos fatores relacionados à imunidade³⁶⁻³⁷.

A maioria das pacientes infectadas pelo HPV não irá desenvolver câncer, uma vez que a infecção por si só pode não causar a doença^{35,37}. O risco está relacionado, sobretudo, à carga viral ou fatores facilitadores de infecção. São considerados fatores facilitadores: comportamento sexual da mulher, a paridade, a ocorrência de múltiplas infecções ou coinfeção com outras doenças sexualmente transmissíveis, incluindo infecção pelo HIV³⁷. A infecção por HIV aumenta em seis vezes o risco de desenvolver esta neoplasia, quando comparado com mulheres sem infecção^{37,39}.

O HPV é um DNA vírus com transmissão sexual, epiteliotrófico, o qual adentra por pequenas abrasões de superfície e infecta a camada basal da epiderme^{35,37}. Após

a infecção, seu DNA pode integrar o DNA da célula hospedeira, interferindo na dinâmica do ciclo celular, induzindo lesões pré-malignas, que podem progredir para câncer invasivo. O câncer invasivo tem relação com a infecção por HPV em quase todos os casos³⁵, tanto o carcinoma espinocelular, quanto os tipos histológicos menos frequentes³⁸.

Os subtipos HPV-16 e HPV-18 são considerados de alto risco, e representam cerca de 80% dos casos de câncer de colo de útero³⁸. As lesões precursoras relacionadas à infecção apresentam evolução bastante lenta, possibilitando intervenções apropriadas, relacionadas a prevenção e diagnóstico precoce ou terapêutica curativa, podendo alterar o desfecho dessa doença^{38,39}.

O controle da neoplasia de colo uterino está relacionado a um plano de ação incluindo prevenção primária e secundária, e ações em nível terciário⁴⁰. A prevenção primária está relacionada à vacinação contra o HPV e as ações educativas que objetivam reduzir o risco do contágio por este vírus. A prevenção secundária, atua na detecção de lesões precursoras, além do diagnóstico e tratamento de lesões pré-neoplásicas^{40,41}. Por outro lado, a atuação em nível terciário inclui diagnóstico e tratamento da neoplasia invasiva, e por fim, cuidados paliativos^{36,41}.

A vacina HPV quadrivalente recombinante (subtipos HPV 6,11,16 e 18) está disponível desde 2014 no calendário nacional de imunização do Sistema Único de Saúde (SUS). Inicialmente, a população alvo foram meninas de 09 a 13 anos. Em 2017, o esquema vacinal do SUS passou a incluir meninos de 11 a 14 anos^{39,42}. Dados recentes comprovam a eficácia da vacina e seu impacto positivo nas infecções por HPV, bem como redução das lesões pré-malignas⁴².

A descoberta do HPV nos anos 80⁴³, no DNA de uma amostra de biópsia de câncer invasivo do colo do útero, revolucionou o rastreamento desta neoplasia⁴⁴. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza o rastreamento com exame citopatológico do colo do útero e esfregaço de células vaginais (Papanicolau). É coletado com exame ginecológico, e usado com rastreio devido a simplicidade do teste e baixo custo, objetivando a prevenção e a detecção precoce⁴⁴⁻⁴⁶. A eficácia dos programas de rastreamento impactou na incidência e mortalidade da neoplasia de colo de útero nos países desenvolvidos nos últimos anos^{44,46}.

O teste primário de DNA do HPV é indicado para triagem em pacientes com citologia atípica, por ser mais eficaz e reprodutível na detecção de lesões intraepiteliais. Permite um diagnóstico mais acurado e tratamento com um protocolo

mais específico³⁷. Também pode ser usado como rastreamento alternativo, substituindo em alguns países as diretrizes tradicionais com base apenas na citologia; contudo, apresenta maior custo e necessita de profissionais treinados^{39,47,48}.

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, o rastreamento com citologia é recomendado para mulheres com idade entre 25 e 64 anos, com relato de atividade sexual. Representa o grupo etário com maior incidência de lesões de alto grau. A população alvo é avaliada anualmente, e a rotina de avaliação terá intervalo de três anos após dois exames negativos^{41,42}. Para mulheres com diagnóstico de HPV, são realizados exames mais frequentes e acompanhamento mais rigoroso. Alcançar altos níveis de aderência a essa triagem pode ser um desafio, especialmente entre mulheres socialmente vulneráveis⁴¹.

2.1.3 Diagnóstico da lesão neoplásica do colo de útero

O diagnóstico clínico de neoplasia de colo de útero é limitado, uma vez que a maioria das pacientes é assintomática ao diagnóstico, seja em estágios iniciais ou avançados. Dentre os possíveis sintomas desta neoplasia estão corrimento ou sangramento vaginal e, eventualmente, dor abdominal por alterações urinárias ou intestinais, nos casos avançados^{36,49}. Contudo, tais sintomas são inespecíficos e podem estar presentes em várias situações ginecológicas não associadas ao câncer. Estes dados denotam a importância do rastreamento e a necessidade do exame histopatológico para confirmar o diagnóstico⁴⁴⁻⁴⁶.

Durante o rastreamento, as pacientes que apresentam exames alterados são encaminhadas para colposcopia, que orienta os possíveis locais para realizar a biópsia do colo do útero. Em casos de lesões não detectadas na colposcopia é realizada biópsia em cone (conização), com o intuito de diagnosticar lesões endocervicais ocultas ou microinvasivas^{41,46,49}.

As lesões precursoras da neoplasia de colo de útero são denominadas de acordo com o local acometido e o tipo celular. As mais frequentes estão localizadas na junção escamocelular e envolvem células escamosas, denominadas neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Quando acometem glândulas do canal endocervical são chamadas de adenocarcinoma in situ. Estima-se que as lesões pré-malignas evoluam para a forma invasiva, na maioria dos casos, após 10 anos.^{38,39,50}

Na avaliação histológica da neoplasia de colo de útero o carcinoma de células escamosas é o mais frequente, respondendo por cerca de 75% dos casos^{36,50}. Este subtipo é mais relacionado a apresentação invasiva, e conseqüentemente, apresenta pior prognóstico^{37,50}. Os subtipos adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso são mais raros e usualmente associados a apresentação em estágios menos agressivos da doença^{36,50,51}.

2.1.4 Estadiamento oncológico

Para o estadiamento desta neoplasia é preconizada a classificação pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Consiste primariamente na avaliação clínica, com base no tamanho e profundidade da lesão primária, e invasão de órgãos adjacentes¹³. O estadiamento é realizado por meio de exame físico (inspeção, toque retal e toque vaginal), colposcopia e exames radiológicos^{13,52}.

Devido às características epidemiológicas, em algumas localidades que não dispõem de métodos de maior complexidade, essa neoplasia continua sendo avaliada com base apenas no exame clínico^{8,51}. Contudo, várias diretrizes internacionais recomendam a realização de métodos de imagem, quando disponíveis, para o estadiamento de câncer de colo de útero, devido à baixa acurácia do estadiamento clínico^{6,11,13}.

O estadiamento baseado em critérios FIGO foi atualizado em 2018 (quadro1). Em relação à versão de 2009, foi alterado o valor de corte do tamanho do tumor primário para 2 cm (entre estádios IB1 e IB2). A outra mudança refere-se a inclusão formal dos métodos de imagem no estadiamento. São indicados para avaliar a extensão do tumor primário e linfonomegalias pélvicas e para-aórticas¹¹⁻¹³.

As técnicas de imagem utilizadas estão na dependência da disponibilidade dos métodos. Podem ser empregados a ultrassonografia e a radiografia, em localidades com menos recursos. E quando disponíveis a Tomografia Computadorizada (TC), a ¹⁸F-FDG-PET/CT ou a Ressonância Magnética (RM).⁵³⁻⁵⁵.

A radiografia é o exame inicial na pesquisa de metástase pulmonar quando o ¹⁸F-FDG-PET/CT não está disponível. A ultrassonografia avalia a lesão primária, incluindo mensuração e infiltração de paramétrio, enquanto a TC permite análise de linfonomegalias retroperitoneais; contudo, não é apropriada para avaliação local¹².

A RM é considerada o exame mais apropriado para o estadiamento local, sendo indicada a partir de estágio IB1. Apresenta melhor desempenho na avaliação da lesão primária, na extensão parametrial (estágio IIB) e na infiltração da parede pélvica (IIIB). É documentado uma boa sensibilidade, porém baixa especificidade na avaliação de disseminação nodal^{6,11-13,54}.

O ¹⁸F-FDG-PET/CT é o método mais acurado na avaliação de disseminação nodal e para pesquisa de lesões secundárias nas doenças oncológicas⁹. É indicado no câncer do colo do útero a partir do estágio IB. Permite detectar linfonodos retroperitoneais aparentemente normais na TC e RM^{9,12}.

Por fim, ressalta-se que o prognóstico do câncer de colo uterino depende muito da extensão da doença no momento do diagnóstico^{6,9}. Os métodos de imagem apresentam papel relevante ao avaliar de forma mais acurada fatores prognósticos cuja análise é limitada no estadiamento clínico^{11,12}. Dentre eles, podemos citar: dimensão da lesão, invasão parametrial e da parede pélvica, e metástases linfonodais^{6,12}.

Quadro 1 – Estadiamento do Câncer de Colo Uterino pelos critérios FIGO 2018⁹

Estadiamento I: Tumor restrito ao colo sem invasão ao corpo uterino
IA: Carcinoma Invasivo diagnosticado por microscopia
IA1 - Invasão do estroma cervical ≤ 3 mm
IA2 - Invasão do estroma cervical > 3 mm e ≤ 5
IB: Lesão clinicamente confinada ao colo uterino ou lesão microscópica maior que a do IA
IB1 – Carcinoma invasivo > 5 mm ou < 2 cm
IB2 - Carcinoma invasivo ≥ 2 cm e < 4 cm
IB3 - Carcinoma invasivo > 4 cm
Estadiamento II: Tumor invade além do útero, mas sem invasão da parede pélvica ou terço inferior da vagina
IIA: Limitado aos dois terços superiores da vagina sem invasão de paramétrios
IIA1 - Carcinoma invasivo < 4 cm
IIA2 - Carcinoma invasivo ≥ 4 cm
IIB: Invasão de paramétrios sem invasão de parede pélvica
Estadiamento III: Tumor estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionando e/ou linfonodo para aórtico
IIIA: Envolvimento do terço inferior da vagina, sem extensão para parede pélvica.
IIIB: Extensão até a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionando
IIIC: Metástase para linfonodo para aórtico
Estadiamento VI: Extensão além da pelve verdadeira ou invasão de mucosa da bexiga ou do reto (biópsia).
IVA: Invasão de órgãos adjacentes
IVB: Metástases à distância

Fonte: Neerja Bhatla, 2018⁹

2.1.5 Exames de imagem na avaliação de resposta

Os métodos de imagem além de realizar estadiamento pré-tratamento têm importante papel no acompanhamento dos pacientes oncológicos, incluindo no tumor de colo de útero⁶. São realizados exames em períodos pré-estabelecidos de acordo com o tipo de neoplasia. A análise comparativa é embasada em critérios de resposta, bem documentados na literatura como ferramentas que permitem análise objetiva da resposta à terapêutica⁵⁶.

O *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST), bastante utilizado na prática clínica para acompanhamento de tumores sólidos. Baseia-se em dados anatômicos obtidos, pela mensuração das lesões, obtidas através de exames de imagem, tais como TC e RM⁵⁷.

Dentre as limitações do RECIST, está a ausência de informações funcionais ou metabólicas. Impacta, sobretudo, na avaliação de tumores que, apesar de responderem à terapêutica, não apresentaram importante redução volumétrica. Bem como, não fornece informações apropriadas ao acompanhamento de paciente em uso de novas terapêuticas, tais como terapia alvo^{57,58}.

Dentre os métodos quantitativos ou funcionais usados na avaliação de controle de lesões neoplásicas está a RM através da sequência de difusão com alto valor de B⁵⁴. Tem se mostrado método conspícuo na avaliação de lesões neoplásicas, incluindo câncer de colo uterino basal e após tratamento. São relatadas pesquisas promissoras sobre a utilidade da quantificação do valor do mapa de coeficiente de difusão aparente como biomarcador de resposta^{54,55}.

O ¹⁸F-FDG-PET/CT tem importância comprovada na avaliação de resposta à terapia dos tumores, bem como na pesquisa de recidiva locorregional e à distância²⁴. Quando o acompanhamento do paciente oncológico é realizado com ¹⁸F-FDG-PET/CT, é recomendado utilizar como critério de resposta o *Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors* (PERCIST). O PERCIST baseia-se na avaliação sistemática e estruturada da resposta à terapia, com base na expressão quantitativa de dados metabólicos dos exames sequenciais, conforme demonstrado no quadro 2. Salienta-se a importância da padronização da aquisição das imagens de ¹⁸F-FDG-PET/CT, que permita uma comparação confiável das imagens em exames distintos^{56,59,60}.

Quadro 2 – Critério radiológico de resposta pelo ¹⁸F-FDG-PET/CT (PERCIST)⁵⁶

Resposta	Conceito
Resposta metabólica completa	Resolução completa da captação de ¹⁸ F-FDG na lesão alvo mensurável Ausência de nova lesão
Resposta metabólica parcial	Redução de um mínimo de 30% no pico SUL do tumor mensurável alvo ¹⁸ F-FDG, com queda absoluta no SUL de pelo menos 0,8 unidades SUL Ausência de nova lesão
Doença metabólica estável	Demais categorias não se aplicam Ausência de nova lesão
Doença metabólica progressiva	> Aumento de 30% no pico de ¹⁸ F-FDG SUL, com aumento de >0,8 unidades SUL no tumor a partir da varredura inicial no padrão típico de tumor e não de efeito de infecção / tratamento Ou nova lesão captante de ¹⁸ F-FDG

Fonte: Wahl et al,⁵⁶ 2009.

2.1.6 Tratamento da neoplasia do colo uterino

A escolha do tratamento do câncer de colo de útero depende do estágio de evolução clínica avaliada de acordo com o sistema de estadiamento FIGO. No entanto, são consideradas também a idade do paciente, as doenças coexistentes, os resultados dos exames de imagem e as preferências da paciente e do médico^{6,9,36}. A combinação do estágio ao diagnóstico com a terapêutica adotada impactam na taxa de sobrevida^{9,61}.

A cirurgia é indicada na doença em estágios iniciais. Paciente no estágio IA1, são tratadas com histerectomia, e em casos selecionados pode ser realizado tratamento cirúrgico minimamente invasivo, que preserva fertilidade. Nos estágios IB1 e IIA1 é indicado tratamento cirúrgico, com histerectomia radical e linfadenectomia^{6,9,13}.

Pacientes com doença localmente avançada (estágio IIB ou superior) são encaminhadas para unidades terciárias^{12,36}, e usualmente são submetidas a radioterapia com quimioterapia simultânea à base de platina^{6,36}. Cerca de 10 a 30% das pacientes com neoplasia de colo de útero apresentam metástases linfonodais (estágio IIIC), ao diagnóstico⁹. Nestas pacientes com linfadenopatia, a cirurgia isolada não é curativa^{9,36}.

É recomendável evitar a combinação de cirurgia radical e radioterapia. Esses dois métodos associados aumentam significativamente a frequência e a gravidade dos efeitos adversos, sem influenciar os resultados oncológicos das pacientes^{9,61}.

2.2 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS COM ¹⁸F FLUORODEOXIGLUCOSE (¹⁸F-FDG-PET/CT)

O ¹⁸F-FDG-PET/CT é um método de imagem bastante utilizado em diversos campos da medicina, com destaque em oncologia. Foi introduzido na prática clínica em 2001, e representa um método de imagem com tecnologia híbrida, baseado em análise anatômica da tomografia computadorizada e avaliação funcional do metabolismo glicolítico do FDG^{15,62}. Apresenta maior acurácia quando comparado com os métodos isolados, para a diferenciação de lesões inflamatórias benignas de lesões malignas^{59,62}.

Este método é bastante útil na avaliação linfonodal e de metástases. Também fornece parâmetros metabólicos do tumor primário, que podem auxiliar na avaliação de resposta terapêutica. Todos estes dados têm significado prognóstico, apresentando ampla indicação para estadiamento e reestadiamento de tumores sólidos^{18,59,60}.

2.2.1 Avaliações quantitativas através do ¹⁸F-FDG-PET/CT

A diferenciação tecidual nas imagens obtidas através do ¹⁸F-FDG-PET/CT pode ser realizada por análise qualitativa, ou através de medidas objetivas, quantitativas ou semiquantitativas das imagens^{18,59,60}. Na prática clínica, o parâmetro mais utilizado para avaliação de imagens oncológicas é o Valor de Captação Padronizado, denominado SUV (do inglês *Standardized Uptake Value*). Representa um método semiquantitativo baseado na concentração do radiofármaco no tecido em um determinado instante, dividida pela atividade injetada e normalizada para o peso do doente e o decaimento radiotivo. Este valor traduz o metabolismo glicolítico e quanto maior, mais agressivo é o tumor^{18,60}.

O SUV máximo (SUVmax) representa a maior captação padronizada dentro em um único voxel (ROI) na lesão alvo^{14,17}. É utilizado um ponto de corte de 2,0 a 2,5, objetivando diferenciar entre captação maligna e benigna. Usualmente é uma medida

reprodutível e de fácil mensuração, apresentando relação direta com o grau de malignidade do tumor^{63,64}. Salienta-se a limitação para mensuração do SUVmax em pequenos tumores (< 2,0 cm), pelo efeito de volume parcial, que pode dificultar a detecção das lesões ou limitar a avaliação de resposta às terapias estabelecidas. Outra limitação do SUVmax é o viés de comparação, devido à heterogeneidade tumoral e por ser mais afetado pelo ruído⁶³⁻⁶⁵.

O SUV médio representa a captação média dentro de uma determinada região ou volume de interesse. Exibe melhor desempenho na análise de reprodutibilidade, principalmente em tumores com maior valor de SUVmax¹⁷. Contudo, apresenta variação com a delimitação subjetiva da lesão, pela possibilidade de incluir tecidos além da borda da lesão⁶⁴.

O SUV pico é definido como a captação máxima em um VOI, e indica a máxima atividade tumoral. Representa a média de *voxels* circundando o *voxel* de maior captação no VOI de 1 centímetro cúbico (cm³)¹⁴. Apresenta menos viés de comparação (intrapaciente) em relação ao SUVmax, uma vez que engloba vários *voxels* apresentando menor interferência de artefato de ruído^{14,63,66}. Representa a métrica recomendada para avaliação de resposta usando PERSIST, contudo esta medida é muito sensível à variação da região de interesse (ROI peak)^{14,56,66}.

Outros parâmetros quantitativos extraídos do ¹⁸F-FDG-PET/CT permitem avaliar mensuração do tumor metabolicamente ativo. São o Volume metabólico do tumor (*do inglês, metabolic tumor volume – MTV*) e a taxa de glicólise total da lesão (*total lesion glycolysis -TLG*)^{17,18}. O MTV e a TGL são parâmetros baseados em volume da lesão, e podem refletir a carga metabólica do tumor ativo de forma mais precisa que o SUVmax^{17,18}.

O MTV é definido como o volume do tumor com alta atividade glicolítica ou hipercaptação de FDG, ou seja, representa todo o volume de tumor metabolicamente ativo expresso em cm³^{17,66}. O MTV parece superior ao SUVmax, pois reflete a verdadeira carga tumoral, podendo ter maior relação com a biologia e com o estágio da lesão. Em contrapartida, SUVmax representa um único voxel do tumor com maior captação, enquanto o MTV^{15,17,66}.

A TLG é o produto do SUV médio pelo MTV da lesão. Avalia a atividade metabólica em uma lesão tumoral, representando um índice obtido a partir da absorção média na lesão inteira e do volume da lesão¹⁷.

Alguns estudos demonstram que estas métricas do ^{18}F -FDG PET/CT são relacionadas à biologia do tumor, havendo relação direta com o desfecho. Por exemplo, quanto maior o valor do MTV e do TLG, maior a possibilidade do evento morte^{17,18,66}. Esses dados são mais robustos em determinadas neoplasias, incluindo os cânceres ginecológicos⁶⁰. Por este motivo, são considerados potenciais biomarcadores de imagem, auxiliando no prognóstico e no planejamento do tratamento de pacientes oncológicos⁶⁵.

2.3 RADIÔMICA: PRINCÍPIOS E APLICAÇÕES

2.3.1 Breve contextualização histórica: marcos tecnológicos em imagem

A descoberta do Raio X em 1896, pelo físico alemão Wilhelm Conrad Roentgen, representou uma inegável revolução na comunidade científica, ao permitir a inédita visualização de estruturas internas do corpo humano⁶⁷. Nos anos 70, a associação das ciências da computação e de sistemas matemáticos às bases físicas do Raio X, culminou na descoberta da tomografia computadorizada (TC), que permite a avaliação seccional do corpo humano. Estes métodos revolucionaram o diagnóstico médico⁶⁸.

Além dos estudos anatômicos, a necessidade de avaliar o comportamento funcional das lesões despertou o desenvolvimento da medicina nuclear nos anos 60. Baseia-se no uso de substâncias radioativas para avaliar comportamento funcional das lesões. Uma das principais limitações da medicina nuclear é a baixa resolução anatômica das imagens. Por isso, normalmente esses métodos de diagnóstico são utilizados de forma complementar a outros exames de imagem, com a intenção de fornecer a visualização fisiológica do órgão avaliado para definir o diagnóstico⁶⁸.

Diante da necessidade de unir a melhor capacidade anatômica e funcional dos métodos, David Townsend e Ronald Nutt desenvolveram método de co-registro híbrido através do PET-CT, permitindo obtenção de melhor resolução anatômica e funcional. A aplicação deste método híbrido na prática clínica teve início em 1998⁶⁸.

Paralelamente, no final da década de 90, houve um importante avanço em imagem médica relacionado ao desenvolvimento de sistemas computacionais, softwares e hardwares. Eles permitiram a mudança da documentação das imagens médicas do ambiente analógico para o digital, baseado na conversão da imagem radiográfica em sinal digital – sem filmes^{68,69}.

Esta imagem digital obtida, representa uma função bidimensional da quantidade de luz identificada para cada ponto. Em termos matemáticos, a imagem digital consiste em uma matriz, baseada em uma função $f(x,y)$, equivalente ao nível de cinza em determinado ponto entre os eixos espaciais x e y . Podemos identificar cada ponto da matriz como *pixel* (do inglês, *picture element*), o qual descreve a dimensão geométrica da imagem⁶⁹.

O estudo das imagens seccionais como TC e RM, permite a avaliação das estruturas anatômicas em “fatias”. A aquisição com técnica volumétrica representa a obtenção de “fatias” paralelas com espaçamento uniforme. É possível combinar um *pixel* cujo valor da altura é igual ao valor da espessura da “fatia”, resultando em um volume tridimensional, denominado *voxel* (neologismo oriundo da junção de das palavras *pixel* e volume)⁷⁰.

Com os avanços tecnológicos das imagens médicas digitais, surgiu a necessidade de uniformizar o armazenamento e transmissão destas imagens. Desta forma, fabricantes e usuários, incluindo as Sociedades Europeia e Americana de Radiologia, desenvolveram de forma conjunta e colaborativa o padrão DICOM (do inglês *Digital Imaging and Communications in Medicine*). As imagens DICOM são armazenadas em sistema específicos denominados PACS (do inglês *picture archiving and communication system*)^{71,72}.

Ainda na década de 90, aconteceu o desenvolvimento da computação de alto rendimento. Ela permitiu uma mudança de paradigma relacionada ao conceito de avaliação quantitativa automatizada com base em imagens. É denominada de diagnóstico auxiliado por computador (CAD, do inglês *Computed-Aided Diagnostics and detection*), utilizada como uma “segunda opinião”^{19,72}.

O CAD baseia-se na distribuição espacial da intensidade de *pixels* em uma região de interesse (ROI, do inglês *region of interest*). Permite inferir a fisiopatologia da região em estudo, e fornecer resposta única (por exemplo, doença presente ou ausente)^{19,73}.

Radiômica representa uma extensão natural ou uma evolução dos sistemas de CAD, e suas primeiras publicações datam de 2007⁷³. Ao contrário do sistema CAD, a radiômica representa um processo projetado para extrair grande número de características quantitativas de imagens digitais. Para posteriormente colocá-las em bancos de dados compartilhados, e minerá-los com outros dados complementares, para geração de hipóteses e/ou construção de modelos preditivos^{19,74}.

2.3.2 Inteligência artificial e o aprendizado de máquina

A inteligência artificial representa a capacidade de uma máquina de imitar o comportamento humano inteligente. É um termo coletivo para todos os processos de computador que se enquadram nessa definição^{72,75,76}. As aplicações de diagnóstico médico baseadas em inteligência artificial têm aumentado, como por exemplo no rastreamento e diagnóstico em oncologia. Seus benefícios incluem menor consumo de tempo, menor necessidade de profissionais técnicos habilitados, e por último, a ausência de viés devido a fatores subjetivos^{72,75}.

O aprendizado de máquina (do inglês *machine learning*), é um ramo da inteligência artificial. A “máquina” representa um modelo estatístico ou algoritmo computadorizado. A máquina aprende a resolver tarefas, reconhecendo padrões nos dados, com base na inferência lógica. O aprendizado de máquina para imagens médicas requer extração de recursos de áreas específicas nas imagens, como intensidade média ou volume do tumor delimitado⁷⁵⁻⁷⁷.

A implementação do aprendizado de máquina consiste, resumidamente, na aquisição e mineração dos dados. Para a análise quantitativa, os dados podem ser divididos em conjunto de treinamento, teste e validação, para aprimoramento do algoritmo escolhido. Significa que os algoritmos melhoram seu desempenho de forma adaptativa com um número crescente de amostras de 'aprendizagem ou treinamento'. Este processo permite que o computador essencialmente 'aprenda com a experiência', compreenda e interpreta, para posteriormente, tomar a decisão (Figura 01)⁷⁵⁻⁷⁷.

Na abordagem clássica do aprendizado de máquina, o treinamento é considerado supervisionado quando a classe para decisão final do modelo é previamente definida, como por exemplo, desfecho ou diagnóstico. Quando a classe não é definida, o treinamento é dito não supervisionado⁷⁸⁻⁸⁰.

Figura 1 – Processo de aprendizado de máquina



FONTE: A autora

Rede neural artificial é um método de aprendizado de máquina. Representa um modelo matemático com processamento de dados em várias camadas, simulando a organização do sistema nervoso central humano^{72,76,77}. A rede neural convolucional é um dos tipos mais utilizados na avaliação de imagens médicas, por exigir o mínimo possível de pré-processamento da imagem⁷². Os dados ou atributos de imagem médica representam a camada de entrada, denominada de neurônio. Em seguida estão as camadas intermediárias ou ocultas de processamento, e por último, as camadas de saída representam o desfecho ou a classificação⁷⁶.

O aprendizado de máquina profundo (do inglês, *deep learning*), designa o ramo do aprendizado de máquina que utiliza várias camadas de processamento, de complexidades diversas, em busca de modelar uma maior quantidade de dados^{72,77,79,80}.

As diferentes técnicas usadas em inteligência artificial, principalmente os algoritmos de aprendizado de máquina e aprendizado profundo, são especialmente úteis quando se trata do campo emergente de “*big data*” (Figura 2)^{72,76,81}.

“*Big data*” é um termo genérico utilizado em diversas áreas da tecnologia da informação e descreve grandes volumes de dados, baseado em técnicas e tecnologias avançadas do campo da inteligência artificial. “*Big data*” permite o processamento, armazenamento e análise dos dados, extraindo as informações desejadas e gerando resultados relevantes, que não seriam possíveis de serem obtidos com menores volumes de dados^{72,81,82}.

A complexidade da “*Big data*” difere da capacidade operacional de técnicas convencionais, ao ser definida em pelo menos três diferentes dimensões (3 Vs)⁸²:

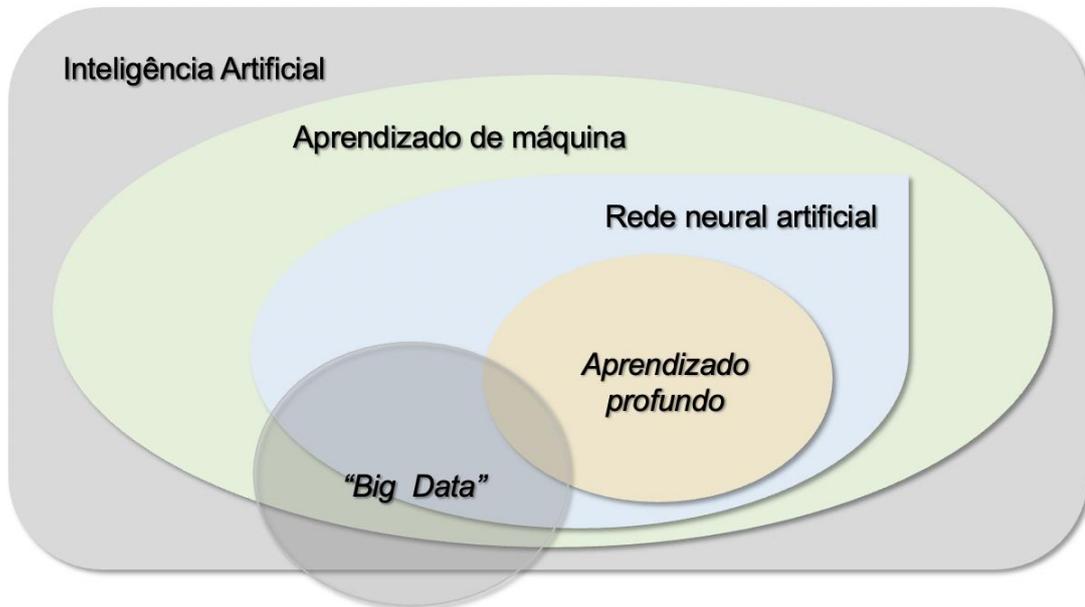
1. Volume: grandes volumes de dados
2. Velocidade: rapidez com que dados são gerados
3. Variedade: fontes variadas ou informações multidimensionais

Podem ainda ser adicionados outras características à “big data”, nas diferentes áreas de atuação. A variabilidade relaciona-se a possibilidade de individualizar os dados obtidos, que em medicina depende dos fatores do paciente. Por fim, o valor dos dados obtidos que devem ter aplicabilidade prática e a veracidade, relaciona-se a incerteza de alguns dados específicos⁸².

Na medicina, existem várias maneiras de gerar “*big data*”, incluindo os campos da genômica (DNA), proteômica (proteína) ou metabolômica (metabólitos). A terminação “omica” advém da biologia, e refere-se à caracterização molecular detalhada e a dimensão dos dados avaliados, possibilitando a medicina personalizada ou de precisão^{19,77}.

No campo da radiologia, o conjunto de dados dedicado é chamado radiômica e possibilita construir fonte única de “*big data*”, com base em dados da imagem, com possibilidade para expandir o potencial de descoberta de correlações úteis para o diagnóstico e avaliação de resposta aos tratamentos^{19,74}.

Figura 2 – Aprendizado de máquina, rede neural artificial, aprendizado profundo e “Big Data”: Subconjuntos da inteligência artificial.



FONTE: Saxena. Adaptado de *Cancers* 2022, 14, 2860⁷⁷.

2.3.3 Radiômica

Com o intuito de extrair informações de imagens médicas não perceptíveis à análise humana, surgiu um campo de pesquisa baseado na inteligência artificial, incluindo redes neurais e a radiômica. Redes neurais aprendem diretamente com a imagem⁸³. Radiômica, é o aprendizado de máquina baseado na análise de recursos extraídos da imagem, combinado a outras características dos pacientes, permitindo o reconhecimento de padrões e formulação de modelos preditivos^{19,84,85}.

A radiômica pode ser definida como a conversão de imagens em dados mineráveis de alta dimensão⁷⁴. Baseia-se na extração computadorizada de características quantitativas de imagens médicas digitais, refletindo a fisiopatologia subjacente da lesão ou da área de interesse. Conseqüentemente, relaciona-se às características micro e macroscópicas, indicando o fenótipo tumoral^{84,86}.

Estes dados obtidos são denominados de atributos radiômicos e representam métricas estatísticas que expressam as características da lesão, tais como histogramas, forma, intensidade e textura^{74,83}. Os atributos podem ser extraídos a partir de diferentes modalidades de imagem utilizadas na prática clínica, como por

exemplo: USG, TC, RM e ^{18}F -FDG-PET/CT⁸³. É possível avaliar cada exame isoladamente ou através de uma abordagem integrada de modalidades cruzadas⁸⁷. Neste caso, emprega-se o potencial valor aditivo de informações de cada imagem extraída. Como exemplo, a radiômica para câncer de colo de útero pode avaliar conjuntamente dados da ressonância magnética e ^{18}F -FDG-PET/CT^{24,86}.

O processamento da radiômica é complexo e dividido em várias etapas, a maioria realizada por meio de processos computacionais de alto rendimento, baseada em aprendizado de máquina^{84,85,88,89}. A obtenção deste biomarcador quantitativo de imagem deve ser realizada com rigor técnico, segundo critérios de padronização, para evitar variabilidade, erros na aquisição ou na interpretação dos dados. Desta forma, os marcadores obtidos serão mais confiáveis e robustos^{29,90,91}.

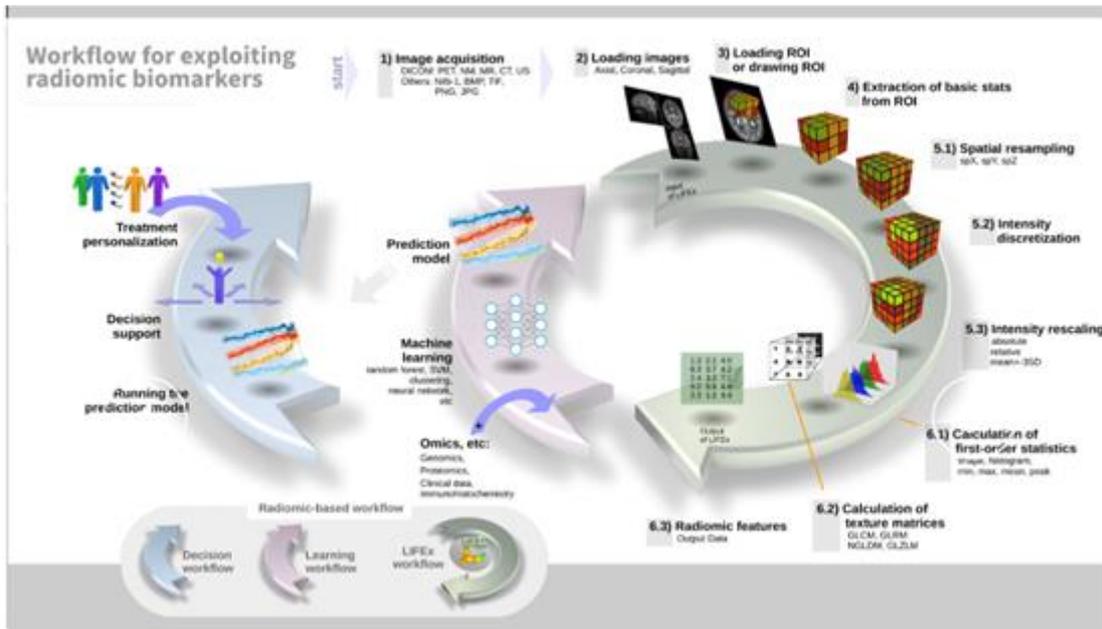
Por fim, radiômica é uma ferramenta desenvolvida para o apoio à decisão^{84,86}. O uso de modelos prognósticos ou preditivos possibilita personalizar a ação em saúde, ou seja, individualizar o diagnóstico ou a decisão terapêutica. Desta forma, compõe a medicina de precisão, a qual só foi possível acontecer devido a revolução digital da imagem médica, e representa uma mudança de paradigma, sobretudo em oncologia⁷².

2.3.4.1 Etapas da radiômica

As etapas sequenciais para obtenção de dados radiômica, são assim divididas (Figura 3)^{87,92}:

- Aquisição, reconstrução e pré-processamento da imagem radiológica
- Segmentação de tumor
- Extração de recurso
- Seleção de recurso
- Modelo preditivo: quando possível, propor modelo estatístico, baseado em aprendizado de máquina, obtendo informação preditiva

Figura 3 – Exemplo de fluxo de ação Radiômica



. FONTE: Lifexsoft.com⁸⁷

❖ Aquisição e reconstrução da imagem

Este é o primeiro passo para análise radiômica e cada modalidade tem suas especificidades. Existe uma variabilidade entre marcas de equipamentos, bem como diferenças de padronização entre as instituições, como por exemplo, espessura de corte, protocolo de varredura e algoritmo de reconstrução, além da dose de radiação^{77,80,87,92}.

Esta variação não interfere na prática clínica, contudo, podem representar um problema na obtenção de dados confiáveis para análise quantitativa⁹². As imagens obtidas são registradas preferencialmente com padrão DICOM, apesar de alguns *softwares*, trabalhar outras formas de apresentação de imagem^{77,87}.

❖ Pré-processamento das imagens

Com o intuito de corrigir as variações de aquisição ou processamento realiza-se o pré-processamento das imagens.

Inicialmente é realizado através reamostragem de pixel e voxel, através de métodos de interpolação, tentando padronizar o tamanho, que pode interferir no ruído da imagem, e conseqüentemente na análise de textura^{77,93}.

Também é importante tratar os dados relacionados ao nível de cinza, com correção de número e intervalo de valor, através do processo de normalização^{87,93}.

Para a RM, busca-se a uniformidade da intensidade de sinal através de algoritmos de polarização para correção de campo^{87,93}.

Esta etapa de pré-processamento pode ser realizada em multiplataformas radiômica, na qual são executadas todas as etapas, ou em ferramentas ou *softwares* específicos⁹³.

❖ Segmentação

Representa a delimitação da região e/ou volume de interesse (ROI/VOI)^{19,81}. Definirá a área na qual as características radiômicas serão calculadas. Por este motivo, é considerada uma fase crítica no processo de obtenção dos dados quantitativos de imagem, sobretudo pelas margens inconspícuas de algumas lesões⁹³. A segmentação pode ser realizada de forma manual, semiautomática ou automática^{81,94}.

A manual deve ser realizada por profissional especialista, contudo demanda um tempo excessivo no fluxo de trabalho e é mais propensa a variabilidade intra e interobservador, impactando na acurácia do processo⁷⁴.

A segmentação automática é direta na execução, portanto significativamente mais rápida, contudo, é mais propensa a imprecisão quando as lesões são heterogêneas ou erros relacionados aos artefatos de imagem^{85,94}.

A segmentação semiautomática consiste em execução humana, auxiliada por algoritmo, seja por delimitação linear da área, seleção por nível de cinza ou baseado em região de captação de ¹⁸FDG no PET/CT, com limiar pré-estabelecido^{85,94,95}.

❖ Extração e quantificação

Nesta etapa, para cada volume selecionado são extraídos atributos quantitativos, de forma que um marcador é representado por uma fórmula que irá gerar um número específico. Portanto é a tradução da imagem em valores numéricos, alguns deles adquiridos com algoritmos matemáticos avançados^{9,74,81}.

Estes atributos extraídos são divididos em categorias, e de forma mais ampla, classificados como qualitativos ou semânticos, e agnósticos, e cada um reflete uma característica da lesão (Quadro 3)^{9,74,93}.

Os atributos semânticos ou qualitativos descrevem a estrutura da lesão, e podem estar relacionados as características físicas ou morfológicas, usualmente

avaliados pelo radiologista, tamanho, forma, localização e realce ou vascularização^{19,74,93}.

Os marcadores agnósticos, expressam as características da área de interesse através de descritores quantitativos extraídos matematicamente. São divididos em estatística de primeira ordem (análise individual de voxel), estatística de segunda ordem (relação entre voxels obtendo informação da variação espacial dos valores de cinza da lesão ou textura da lesão) e estatística de ordem superior (extraídos por filtros matemáticos de imagem – repetitivos ou não)^{19,93,94}.

Quadro 3 – Categorias e subcategorias dos atributos adquiridos com análise radiômica^{19,93,94}.

Semântico	Tamanho
	Forma
	Localização
	Vascularização
Agnóstico	<i>Primeira ordem:</i>
	Histograma (média, variância, cutores, máximo e mínimo)
	Entropia
	Assimetria
	Uniformidade
	<i>Segunda ordem:</i>
	Matriz de co-ocorrência de nível de cinza (em inglês, GLCM)
	Matriz de comprimento de corrida de nível cinza (em inglês, GLRLM)
	Matriz Zona de tamanho de nível de cinza (em inglês, GLZM)
	Matriz de comprimento de execução de nível de cinza
	<i>Ordem superior:</i>
	Transformadas
	Wavelet
Transformada Lapalciana	
Transformada Gaussianas	

Esta fase de extração e quantificação é muito importante, uma vez que a escolha do método pode interferir significativamente no atributo obtido. Diante do crescente número de técnicas e de *softwares* disponíveis, a “IBSI” delineou uma série de diretrizes de extração e nomenclatura de recursos, com o intuito de padronizar o procedimento de extração de recursos através da radiômica⁹⁰.

Nesta etapa, é recomendado realizar um tratamento ou processamento destes dados, tornando o conjunto de qualidade e impactando no desempenho e estabilidade deste atributo⁹³.

A preparação dos dados é realizada através de dimensionamento de recursos, que significa alterar o valor para escala numérica comum através de normalização e padronização. Outro processo é a discretização, que consiste em transformar dados contínuos em dados discretos para serem avaliados de forma mais eficiente. A randomização do conjunto de dados é importante quando for usar aprendizado de máquina^{92,93,94}.

❖ Seleção e redução da dimensão

As etapas realizadas previamente geram uma grande quantidade de dados (*big data*), caracterizando a alta dimensionalidade do processo. Desta forma, pode ser necessário realizar abordagens que promovam a redução da dimensão destes atributos, através de ferramentas estatísticas ou seleção de marcadores por algoritmo computacional^{19,93}. Dentre os possíveis algoritmos computacionais para seleção de atributos estão o ReliefF ou índice Gini⁹³

Os modelos estatísticos baseiam-se em técnicas de relevância, redundância e/ou regressão. Por exemplo, através do coeficiente de correlação interclasse, é possível avaliar a reprodutibilidade. Pela correlação de Person ou Spearman é possível selecionar as características independentes de outras características, portanto, menos redundantes entre si, excluindo as mais correlacionadas^{19,93}. Por último, podem ser selecionados marcadores mais relevantes ou informativos e com maior poder discriminatório, ao associar com hipóteses formuladas no estudo, otimizando a acurácia da predição^{19,77,93}.

Não há consenso ou diretriz que defina o número final de atributos obtidos após esta etapa, contudo, há uma recomendação que seja um décimo do total obtido na etapa anterior^{19,93}.

❖ Formulação do modelo

Nesta etapa, marcadores prognósticos selecionados são aplicados junto a um algoritmo baseado em inteligência artificial para criar um modelo preditivo com base no desfecho desejado, como por exemplo dados clínicos, diagnóstico laboratorial,

sobrevivência, resposta à terapia, dentre outras. Várias técnicas de aprendizado de máquina podem ser empregadas para selecionar as informações que irão compor os algoritmos decisórios^{19,87,93}.

❖ Ferramentas utilizadas na análise radiômica

São reconhecidas várias plataformas que permitem análise radiômica, das quais podemos citar 3D Slicer, PyRadiomics, LIFEx, CERR and IBEX.

Algumas plataformas são de uso livre ou gratuitos, e outros são de uso restrito. Usualmente, as ferramentas de uso restrito permitem análise mais complexa, obtendo até algumas centenas de fatores texturais, incluindo os de mais alta ordem. Salienta-se que a obtenção de um grande número de atributos pode não representar uma vantagem, uma vez que estes atributos podem ser correlacionados entre si⁹¹.

Algumas plataformas permitem executar todas as etapas necessárias para avaliação radiômica, desde a segmentação até a construção do modelo, denominadas multiplataformas. Enquanto outras, necessitam associar-se com ferramentas distintas para concluir todo o processo^{87,91}.

Como exemplo, a LIFEx representa uma multiplataforma destinada a análise de dados de imagens médicas, de uso livre. Permite avaliar dados obtidos com USG, CT, SPECT e PET. Podem ser obtidos 42, incluindo histogramas, índices de textura e forma, além das métricas convencionais, em conformidade com IBSI⁹⁰.

O LIFEx utiliza linguagem simples, de fácil instalação e execução, dispensando habilidades de programação computacional. Desta forma, permite execução por profissionais da imagem médica, em diversos sistemas operacionais, incluindo MacOS, Windows e Linux, utilizando navegador DICOM, com posterior exportação de dados para plataforma Excel⁸⁷.

2.3.4.2 Desafios da radiômica

Apesar dos estudos sobre a radiômica apresentarem seu potencial no diagnóstico, prognóstico e avaliação de resposta ao tratamento, alguns pontos devem ser definidos na inclusão na prática clínica¹⁹.

Quando imagens médicas são utilizadas na extração de características quantitativas para este tipo de análise, variações nos parâmetros de aquisição e/ou

variações no protocolo clínico podem dificultar a investigação de efeitos biológicos nas imagens médicas a partir dessas características^{19,97}. Para reduzir esta variabilidade, é necessário seguir a padronização dos biomarcadores de imagem (IBSI)⁹⁰.

Ao realizar estudo uma única instituição é recomendado realizar validação cruzada repetida para evitar *overfitting*. Significa que os dados se ajustam ao conjunto de treinamento, mas não aos dados do conjunto de validação/teste, e usualmente relaciona-se ao número grande de recursos, por um número pequeno de amostra^{98,99}. Contudo, há outro ponto a ser considerado, nos estudos realizados com dados retrospectivos ou com amostra pequena, pode haver dificuldade para a validação dos modelos⁹⁹.

Além disso, a falta de validação adequada e o risco subsequente de resultados falso-positivos podem dificultar a tradução dos resultados para a prática clínica⁸¹. Existem algumas maneiras de reduzir o risco de uma associação falso-positiva^{98,99}. Na fase de seleção, excluir os atributos com forte correlação entre si, e interclasses de matrizes semelhantes; e utilizar recursos com alta repetibilidade e alta reprodutibilidade para treinar os modelos preditivos⁹⁸. Repetibilidade refere-se à permanência do mesmo dado quando repetido em um mesmo indivíduo. Reprodutibilidade refere-se à persistência do mesmo marcador ao realizar estudo em equipamentos ou software diferentes, com aquisições distintas ou em outras instituições^{98,99}.

Por fim, quando for possível, recomenda-se realizar a validação externa. Significa uma validação multicêntrica, independente, com o intuito de avaliar a reprodutibilidade, para aumentar a confiabilidade dos dados encontrados, que responderão de forma mais fidedigna às questões clinicamente relevantes^{98,99}.

3 MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

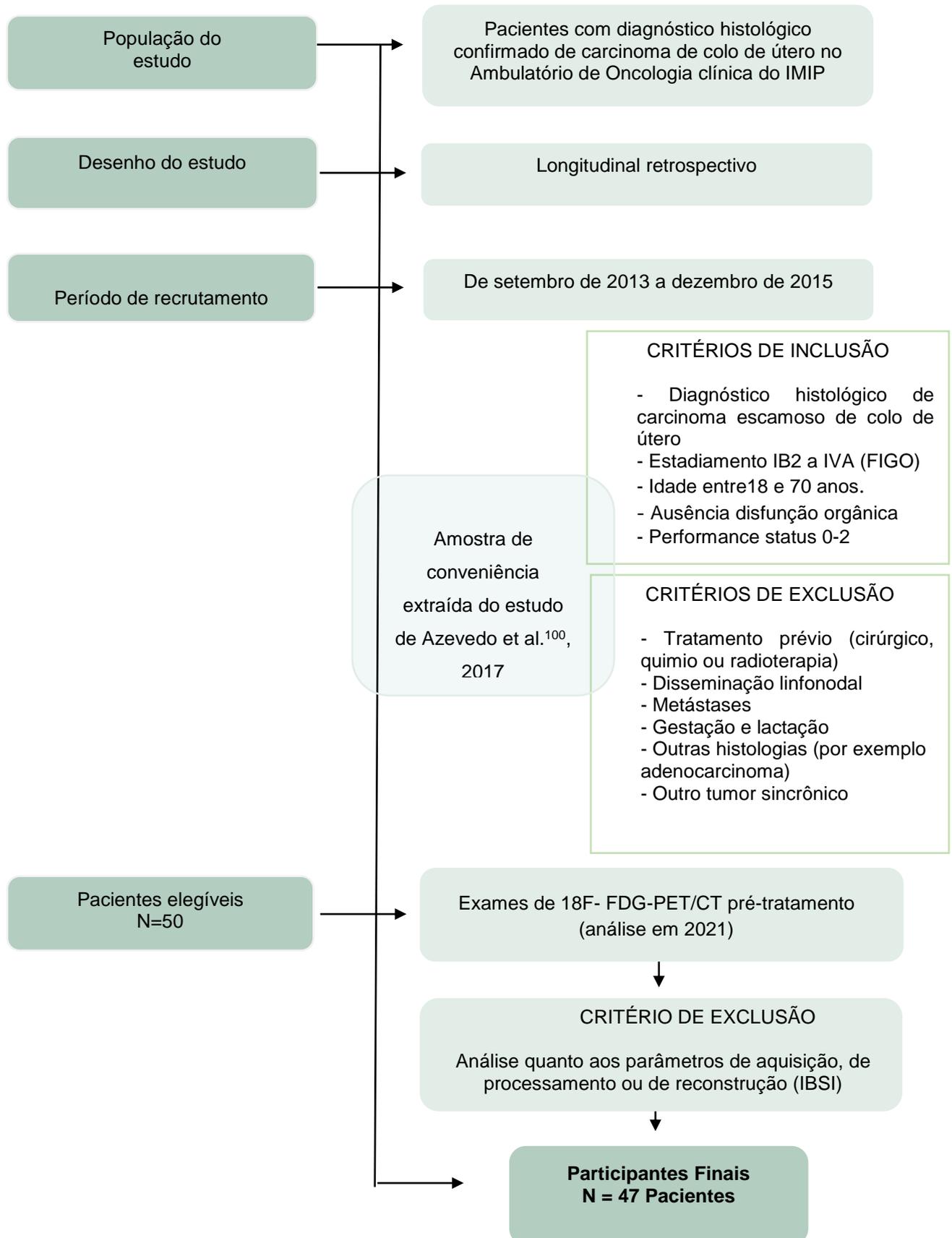
Participaram deste estudo 47 mulheres com idade acima de 18 anos com diagnóstico confirmado de carcinoma de colo de útero localmente avançado. Estas pacientes foram atendidas no ambulatório de Ginecologia e Oncologia Clínica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), no período de setembro de 2013 a dezembro de 2015. Todas as pacientes realizaram exames de ^{18}F -FDG PET/CT antes e após tratamento quimio e radioterápico.

3.2 DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de estudo longitudinal retrospectivo que reavaliou dados coletados em um ensaio clínico que analisou vários desfechos correlacionando com quimioterapia neoadjuvante¹⁰⁰. Os dados dos exames de ^{18}F -FDG PET/CT também foram estudados previamente em corte transversal, objetivando a avaliação do estadiamento linfonodal do tumor de colo de útero¹⁰¹.

As imagens adquiridas nos estudos de ^{18}F -FDG PET/CT pré-tratamento foram reanalisadas em 2021, com avaliação de parâmetros convencionais e extração de atributos radiômicos, comparando com sobrevida global (Figura 1).

Figura 4 – Fluxograma do estudo.



FONTE: o Autor (2022)

3.3 CARACTERIZAÇÃO E TAMANHO DA AMOSTRA

A amostra deste estudo foi extraída da pesquisa de Azevedo et al.¹⁰⁰, 2017, na qual foi realizado cálculo amostral com resultado de 49 pacientes, para ensaio clínico fase II, considerando erro alfa de 5% e poder de 80%. Optou-se então por avaliar 50 pacientes, compondo uma amostra de conveniência.

Todas as pacientes receberam tratamento quimioterápico padronizado com cisplatina e gencitabina, com dois ciclos de quimioterapia neoadjuvante, posteriormente associando a radioterapia e braquiterapia, oferecidas conforme protocolo institucional. As pacientes foram acompanhadas por no mínimo 24 meses.

Todos os exames de ¹⁸F-FDG PET/CT realizados pré-tratamento nas 50 pacientes foram avaliados quanto aos parâmetros de aquisição, de processamento ou de reconstrução, conforme padronização *Image Biomarker Standardisation Initiative* (IBSI)⁹⁰. A amostra final deste estudo foi composta pelas pacientes com exames de acordo com estes critérios.

As pacientes selecionadas para o estudo foram divididas em dois grupos de acordo com a evolução após 24 meses de acompanhamento: grupo 1, sobrevivida de pelo menos 24 meses; grupo 2, falecidas devido ao câncer no período de acompanhamento.

3.4 CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE

3.4.1 Critérios de inclusão

- ◆ Mulheres com idade acima de 18 anos;
- ◆ Diagnóstico histológico confirmado de carcinoma de colo de útero do tipo escamoso;
- ◆ Estadiamento clínico IB2 a IVA (FIGO);
- ◆ Paciente que tenha realizado exame de ¹⁸F-FDG PET/CT pré-tratamento no serviço.

3.4.2 Critérios de exclusão

- ◆ Exame de ¹⁸F-FDG PET/CT realizado em outro serviço;
- ◆ Exame de ¹⁸F-FDG PET/CT pré-tratamento não disponível no sistema;

- ◆ Impossibilidade de análise radiômica do exame de ^{18}F -FDG PET/CT por ausência de adequação dos parâmetros de aquisição, de processamento ou de reconstrução, segundo critérios preestabelecidos na IBSI.

3.5 VARIÁVEIS DE ANÁLISE

3.5.1 Variáveis independentes

Nome da variável	Definição/categorização
Idade	Variável contínua definida pela data de nascimento que consta em Registro Geral calculada em anos, fornecido pela paciente e registrada na data de aplicação do questionário.
Procedência	Variável qualitativa nominal definida pela cidade onde a paciente reside. O registro da procedência foi feito separando as cidades em dois grupos, região metropolitana e interior. Grupo 1: Região metropolitana Grupo 2: Interior
Tamanho do tumor (cm)	Variável contínua definida pela mensuração do tumor em centímetro
História sexual	Variável discreta definida pelo número de parceiros sexuais da paciente até a data do estudo e a idade da coitarca. Registrada como número de parceiros sexuais da paciente, separada em três grupos ¹⁰⁰ . Grupo 1: 1 parceiro Grupo 2: 2 parceiros Grupo 3: 3 ou mais parceiros
Paridade	Variável discreta definida pelo número de gestações, partos e aborto. Registrada como número de vezes que a paciente engravidou, partos e aborto.
Tabagismo	Variável qualitativa nominal definida como negativo, para o hábito de fumar, tabagista atual e ex-tabagista. Registrada em categorias que inclui os não fumantes, ex-tabagistas a mais de 5 anos, ou fumantes ativos, com carga tabágica superior ou inferior a 20 anos/ maço. Foi atribuído número ¹⁰⁰ : 1 - não fumante; 2 < 20 a/m; 3 > 20 a/m; 4 - ex tabagista há > 5a
Escolaridade	Variável qualitativa ordinal definida pelo tempo de permanência da paciente na vida escolar. Registrada em categorias, como analfabeta (inclui que só escreve o nome), e o tempo de estudo até a data de início do estudo, separado em dois grupos. Foi atribuído número ¹⁰⁰ : Analfabeto – 0; De 0 a 8 anos -1; De 8 a 12 anos - 2
Estadiamento clínico da FIGO	Variável qualitativa ordinal definida como estadiamento preconizado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria ¹¹ . É registrada em números de I a IV, considerando o tamanho do tumor, a profundidade de invasão, o comprometimento de órgãos adjacentes e a disseminação para linfonodos e a distância.

3.5.2 Variáveis dependentes

Nome da variável	Definição/categorização
SUV máximo	Variável contínua definida como forma molecular de diagnóstico por imagem, através da análise quantitativa com cálculo de <i>standardized uptake values</i> (SUV) na região de interesse. É registrada como o grau de captação do radiofármaco máximo das lesões, com valor padronizado de captação ¹⁶ .
Volume metabólico do tumor (MTV)	Variável contínua definida como o volume do tumor com alta atividade glicolítica ou hiper captação de ¹⁸ F-FDG. É mensurada pelo SUV de fundo fixo (40% do SUV máximo da lesão) e valores de SUV dos voxels que apresentam quantia maior que o SUV de fundo fixo ^{27,62} .
SUVpico	Variável contínua definida como a máxima atividade da lesão dentro de um VOI com aproximação de 1 centímetro cúbico (cm ³) na região mais quente do volume total da lesão ¹⁶ .
Glicólise total da lesão (TLG)	Variável contínua definida como o produto do SUV médio e o MTV da lesão tumoral. Esta representa um índice que inclui o volume da lesão e a absorção média dentro da lesão inteira ⁶² .
Análise Radiômica	Avaliação quantitativa da imagem por processo computacional mensurada como textura, forma e captação de ¹⁸ F-FDG ¹⁹ .
Sobrevida Global	Variável contínua calculada em meses pela data a partir da data do recrutamento até o óbito ou data do último seguimento ²¹ .

3.6 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi feita através de pesquisa com prontuário no Serviço de Arquivo Médico Estatística (SAME) de pacientes advindos do Ambulatório de Oncologia Clínica do IMIP. E a avaliação de imagens DICOM foram realizadas no PACS no setor de Medicina Nuclear do IMIP.

Esta coleta foi realizada pelo pesquisador e anotada em um protocolo padrão pré-codificado para entrada de dados em computador, obtendo-se ao final uma listagem para correção de eventuais erros de digitação. Foi realizada após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital IMIP (ANEXO B).

3.7 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

3.7.1 Dados clínicos

Os dados relativos aos parâmetros clínicos foram coletados pela pesquisadora do estudo âncora utilizando um formulário padrão, pré-codificado para entrada de dados no computador. Os formulários foram digitados individualmente em banco de

dados específico, criado no Microsoft Excel. A versão corrigida para a amostra do atual estudo foi então submetida a testes de consistência, obtendo-se distribuições de frequência para averiguar possíveis incorreções, e a versão definitiva foi então utilizada para análise estatística.

3.7.2 Protocolo de aquisição das imagens de ^{18}F -FDG PET/CT

Os exames foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear e imagem molecular do IMIP, em aparelho de PET/CT (*Siemens modelo Biography 16*, Alemanha), de acordo com Diretrizes da Sociedade Europeia de Medicina Nuclear¹⁰². Pacientes com jejum de 04 horas e com níveis glicêmicos apropriados na hora da injeção (glicemia ≤ 150 mg/dL), receberam 0,14 mCi/Kg. Aproximadamente 60 minutos após a administração do radiofármaco foram obtidas imagens do crânio à raiz da coxa. Todas as pacientes receberam 20 mg de furosemida após a primeira imagem, para aquisição da imagem da pelve, 120 minutos após o FDG, e retornaram para o equipamento para realização de imagens tardias da pelve. Após o término desta segunda aquisição, o exame era encerrado.

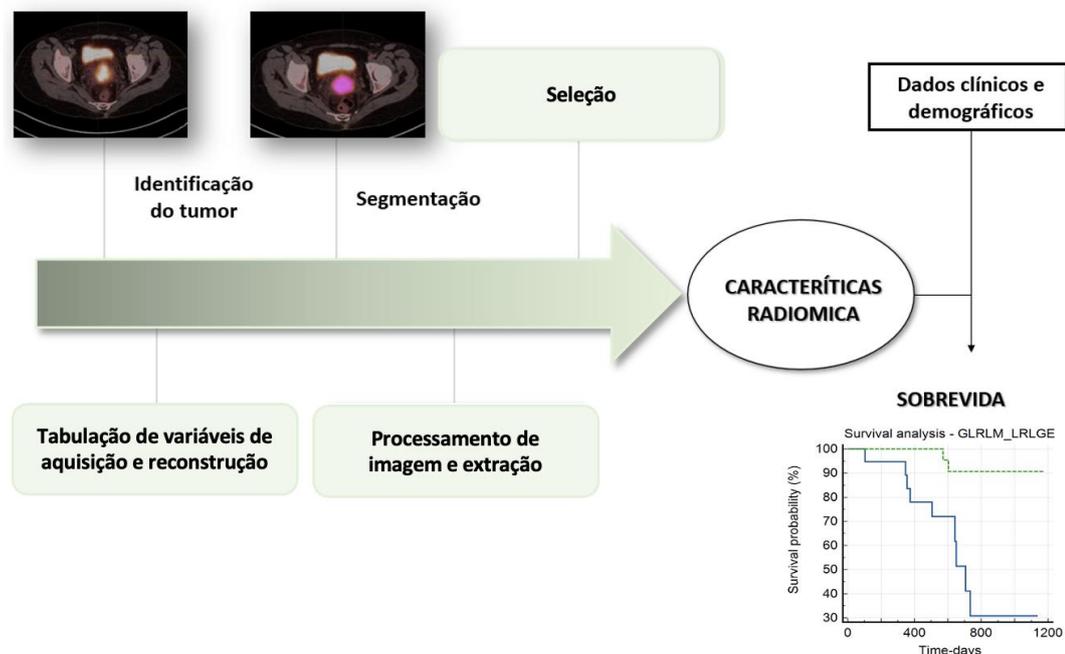
Foram analisados os parâmetros de aquisição das imagens, confirmando a padronização em tomógrafo multidetectores 16 fileiras de canais, com diâmetro de reconstrução de 500 mm, voltagem do tubo de 130 kV e espessura de 3mm. A corrente teve variação entre as pacientes, entre 75 a 310 mAs, salientando-se que o protocolo de aquisição inicial era destinado a análise clínica. A imagens foram reconstruídas em modo 3D OSEM (maximização da expectativa de subconjunto ordenado máxima verossimilhança), utilizando 04 iterações e 08 subconjuntos, com matriz 4,07 x 4,07 x 5,00.

3.7.3 Dados radiômica

Como o estudo é retrospectivo e os exames foram previamente realizados, a primeira etapa foi a tabulação de todos os dados dos exames de ^{18}F -FDG PET/CT. Esta tabulação objetiva analisar os parâmetros de aquisição, de processamento e de reconstrução, segundo padronização proposta pela literatura científica, incluindo publicações IBSI (*Image Biomarker Standardisation Initiative*)⁹⁰.

Todas as etapas do estudo radiômica (Figura 5) foram realizadas através da multiplataforma de livre acesso *Local Image Features Extraction (LIFEx)* – Inserm, Orsey, França, na versão V6.30⁸⁷. Estas etapas são detalhadas a seguir:

Figura 5 – Fluxo representando as principais etapas da análise radiômica.



FONTE: Autor, 2021

3.7.3.1 Segmentação

Inicialmente foi realizado segmentação semiautomática da lesão do colo do útero, identificada pela captação de ¹⁸F-FDG na imagem de aquisição do corpo inteiro (Figura 6), após fusão com a TC (Figura 7A e B). A lesão foi manualmente delineada com ferramenta de desenho 3D (Figura 7C), por uma médica radiologista especialista em pelve feminina, supervisionada por médica especialista em medicina nuclear, ambas com 20 anos de experiência. Posteriormente, o software selecionou a área de maior captação, considerando limiar fixo de 40% do *standard uptake value* (SUV máximo) da ROI volume (VOI), Figura 7D²⁴. Este método foi validado para análise de neoplasia de colo do útero^{23,25}, e os detalhes referentes aos parâmetros de computação e fórmulas são descritos em www.lifexsoft.org⁸⁷.

Figura 6 – A Interface do usuário LIFEx V6.30 com imagem ^{18}F -FDG PET/CT, demonstrando aquisição de corpo inteiro com hipercaptação do radiofármaco no câncer de colo de útero (seta).



FONTE: o Autor, 2022.

Figura 7 – Etapas do processo de segmentação semiautomática com LIFEx V6.30, com imagem ilustrativa da pelve de ^{18}F -FDG PET/CT demonstrando câncer de colo de útero.

Tomografia computadorizada

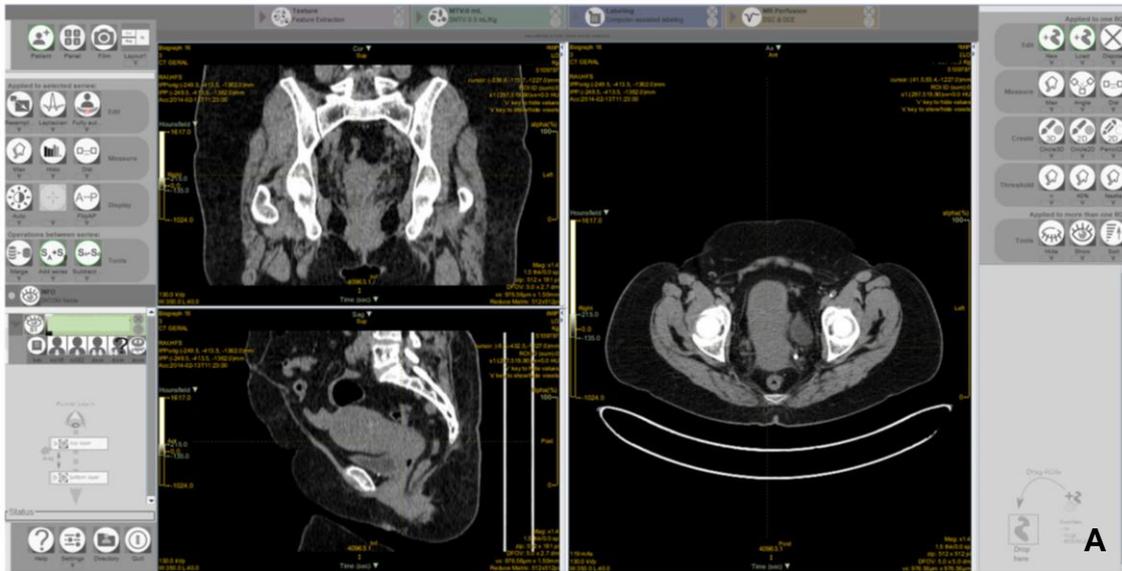
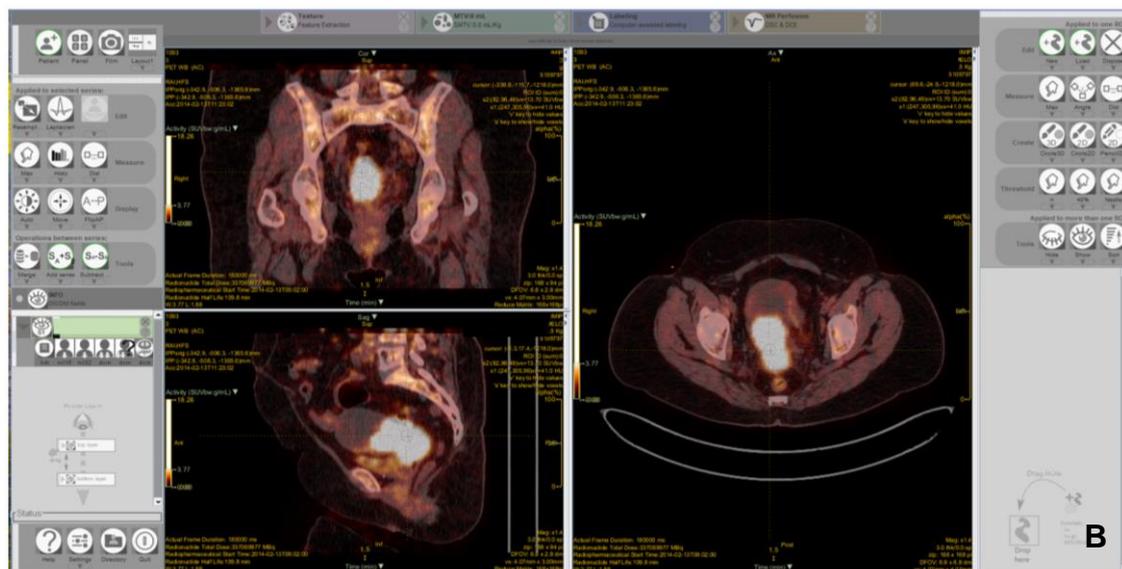
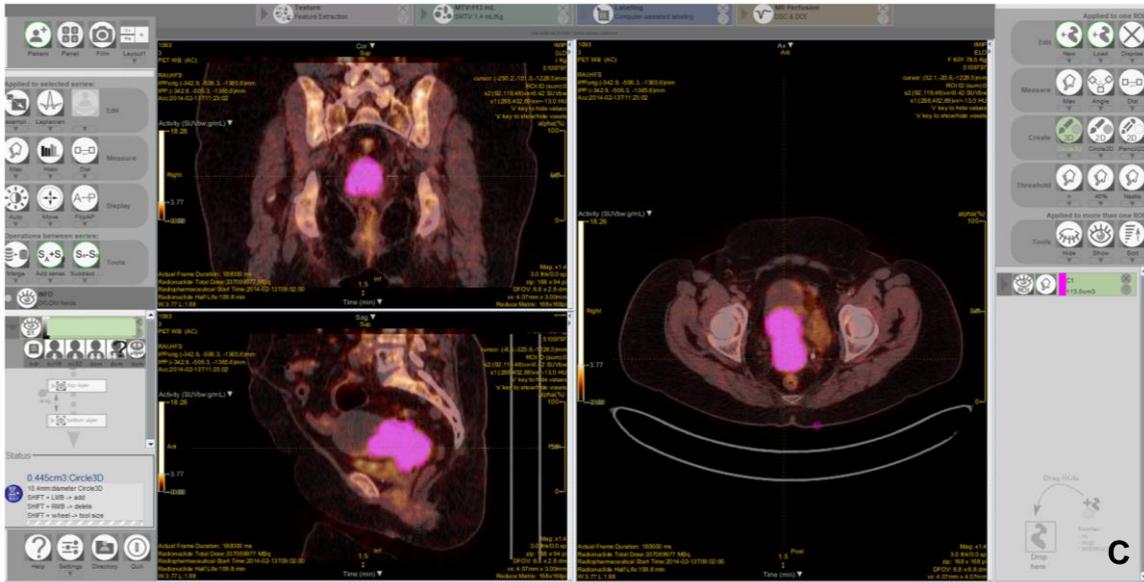


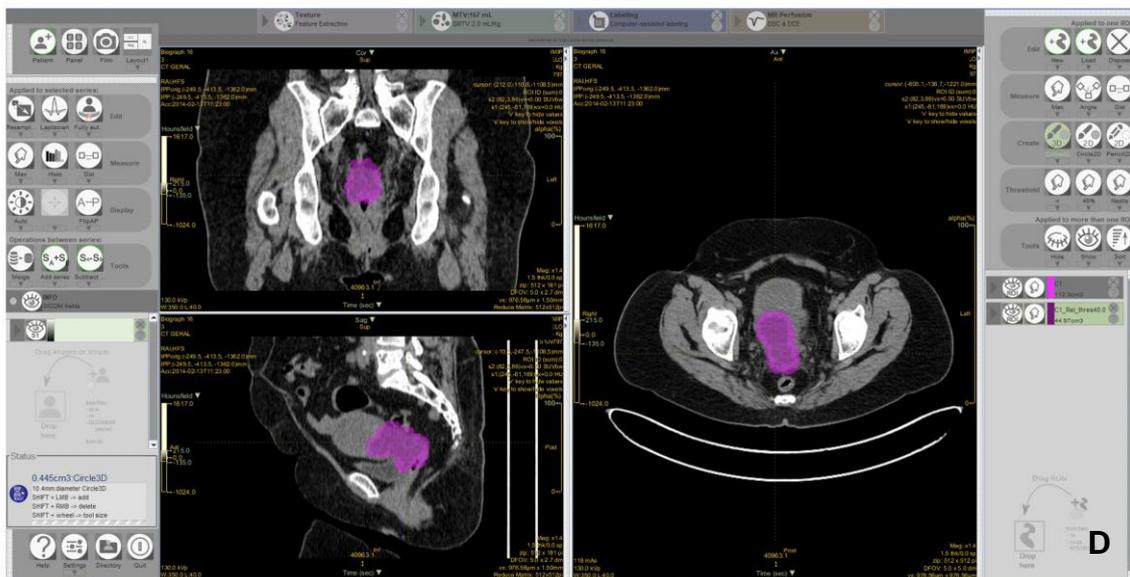
Imagem de fusão TC e ^{18}F -FDG PET



Delimitação manual da lesão com ferramenta 3D



Delimitação da área com maior captação de FDG (limiar fixo de 40% SUV)



FONTE: o Autor, 2022.

3.7.3.2 Extração

Para cada volume selecionado foi realizada a extração massiva de dados numéricos pelo LIFEx, representada por etapas de redimensionamento 4 x 4 x 4. Realizado quantização de marcadores de imagens a partir do método de discretização de intensidade *fixed number width* (FBW) de 0,25, com redefinição do histograma e reamostragem do nível de cinza. Foram obtidos 50 marcadores do tumor, divididos em categorias. Inicialmente métricas quantitativas convencionais (SUVpico, SUVmédio, SUVmax, MTV e TLG) e atributos derivados do histograma de intensidade de voxel (forma, volume e histograma). Além de atributos de segunda ordem, incluindo recurso baseado na matriz de co-ocorrência do nível de cinza (GLCM), matriz de comprimento de execução de nível de cinza (GLRLM), matriz de diferença de nível de cinza da vizinhança (NGLDM) e matriz de zona do tamanho de nível de cinza (GLZLM)^{103,104}.

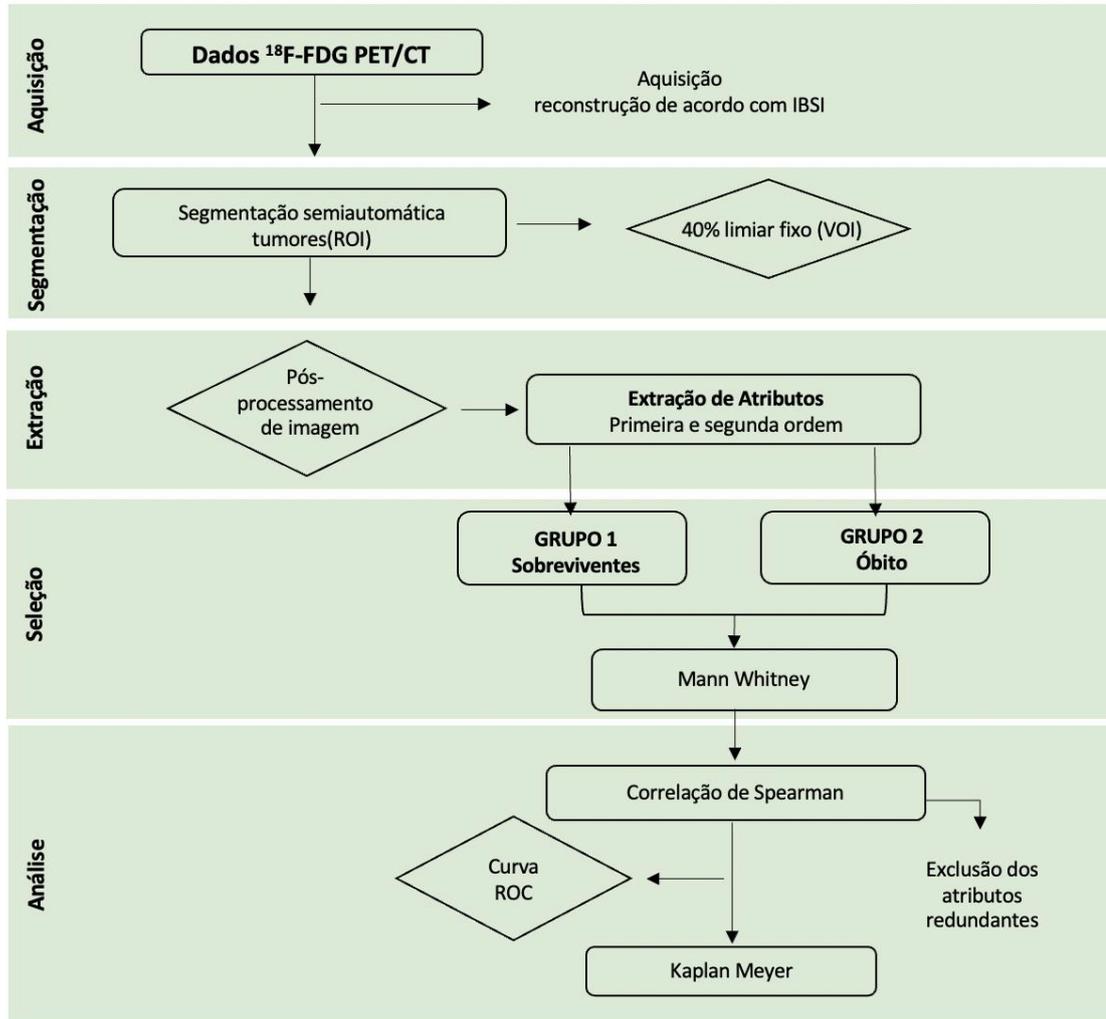
3.7.3.3 Seleção das características radiômicas (Figuras 8):

Inicialmente, em busca de marcadores clinicamente significativos e que apresentam relação com a sobrevida global, realizamos o teste de amostras independentes com teste U de Mann-Whitney. Avaliou a distribuição para cada atributo entre os dois grupos do desfecho, avaliando a diferença entre os recursos, com nível de significância de 0,05.

Posteriormente, os dados foram submetidos a redução da dimensão através do coeficiente de Spearman, avaliando pares de características, e quais marcadores estavam correlacionados entre si. Foram excluídos aqueles redundantes através de matriz de correlação, selecionando aqueles com um rho hipotético pré-estabelecido menor que 0,85.

Em seguida, procedeu-se a correlação através do coeficiente de Spearman entre os atributos selecionados na etapa anterior e o índice SUV, com o intuito de selecionar marcadores independentes e menos correlacionados entre si.

Figura 8 – Etapas para análise e seleção dos atributos radiômicos 18F-FDG PET/CT de pacientes com câncer de colo do útero.



FONTE: o Autor (2022)

3.7.3.4 *Análise Estatística*

As variáveis categóricas foram descritas pela frequência absoluta e relativa em percentual.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas através da média e desvio padrão; enquanto as variáveis não paramétricas foram avaliadas pela mediana, valores máximos e mínimos e intervalo interquartil (IQR).

Para comparação entre as variáveis utilizamos o teste U de Mann-Whitney.

Determinamos os pontos de corte para variáveis com $p < 0,05$ e distinção entre os grupos pelas curvas ROC (metodologia de DeLong).

Para avaliação prognóstica correlacionamos os atributos radiômicos selecionados com a sobrevida global. Foram realizadas curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, com pontos de cortes obtidos pela curva ROC para cada variável, através de software Med-Software Calc (MedCalc, Mariakerke, Bélgica), para cálculo de probabilidade de tempo do evento morte, considerando censura, as pacientes vivas ou com perda de seguimento em 730 dias (24 meses).

Valores de p bicaudais inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

3.8 PROTEÇÃO DOS INDIVÍDUOS ENVOLVIDOS NA SELEÇÃO DO ESTUDO

Por se tratar de uma pesquisa com dados coletados, algumas observações devem ser feitas:

- ◆ A confidencialidade da fonte dos dados foi mantida, pois uma vez preenchidos os formulários, foi atribuído um número àquele sujeito e toda identificação, como nome e número do registro no hospital serão secundários. Portanto toda a análise de dados foi feita segundo o número atribuído a cada formulário.
- ◆ Foram guardadas todas as informações das pacientes em sigilo e só terão acesso os dados coletados nesta pesquisa a pesquisadora responsável Dra. Nadja Rolim Gonçalves de Alencar, pelo período mínimo de 5 anos.

3.9 RISCOS E BENEFÍCIOS ENVOLVIDOS NA EXECUÇÃO DA PESQUISA

3.9.1 Riscos

Por tratar-se de estudo retrospectivo, não houve exposição das pacientes, apenas a reanálise de dados de ^{18}F -FDG PET/CT, previamente realizado.

Diante do risco da possibilidade de extravio de algum formulário com as informações coletadas, ou possível quebra de sigilo, a pesquisadora se compromete com a confidencialidade e sigilo dos dados, a divulgação restrita a publicações e eventos científicos. O armazenamento dos dados foi feito em computador pessoal protegido por senha, sob responsabilidade da pesquisadora principal.

3.9.2 Benefícios

As informações desta pesquisa no futuro podem embasar novos estudos, que possibilitem incorporar à prática clínica os biomarcadores propostos, com recursos de inteligência artificial. Estes marcadores possibilitam a formulação de modelos preditivos, que contribuam com melhores estratégias, manejo clínico mais adequado, impactando no prognóstico destas pacientes.

3.10 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

A realização da presente pesquisa obedeceu aos preceitos éticos da Resolução 466/12 ou 510/16 do Conselho Nacional de Saúde.

Este estudo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP/PE) sob o CAAE: 44996921.6.0000.5202, parecer nº 4.735.770, uma vez que envolve seres humanos (ANEXO B).

Foi solicitado a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido por ser um estudo de coleta retrospectiva de dados (APÊNDICE C).

Os pesquisadores assumem o compromisso ético com a publicação dos resultados deste estudo em artigos nacionais ou internacionais, além de apresentá-los em congressos ou foruns científicos.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

A amostra foi composta inicialmente por 50 pacientes consecutivas acompanhadas entre 2013 e 2015, com análise dos exames basais de ^{18}F -FDG PET/CT. Três pacientes foram excluídas: uma paciente cujo exame basal pré-tratamento não estava disponível no PACS; e outros dois exames com divergência nos parâmetros de aquisição (discordância com padrões *IBSI*), com pixel spacing difere dos demais exames.

Portanto, 47 pacientes foram elegíveis para este estudo, com idade média de 47 anos (DP+/-23), variando de 24 a 70 anos.

A maioria da amostra foi composta por pacientes com baixa escolaridade, múltiparas e com relato de múltiplos parceiros sexuais (Tabela 1).

No período do diagnóstico, quando foram recrutadas para o estudo, um maior percentual das pacientes apresentou estadiamento avançado, com aproximadamente 87% em estágio FIGO III e IV. Estágios avançados de FIGO foram correlacionados com menor sobrevida global. O estadiamento foi baseado na avaliação clínica e com métodos de imagem, incluindo ressonância magnética e ^{18}F -FDG-PET/CT, realizados pré-tratamento (Figura 9).

A lesão primária foi mensurada através dos métodos de imagem com média de 5,43 cm (DP 1,49).

A mediana de acompanhamento foi de 23,5 meses (variando de 3,73 a 39), com todas as pacientes sobreviventes sendo acompanhadas por pelo menos 24 meses.

Do total de 47 pacientes, 36 (77%) estavam vivas ao final de 24 meses (grupo 1) e 11 (23%) haviam falecido pela doença (grupo 2).

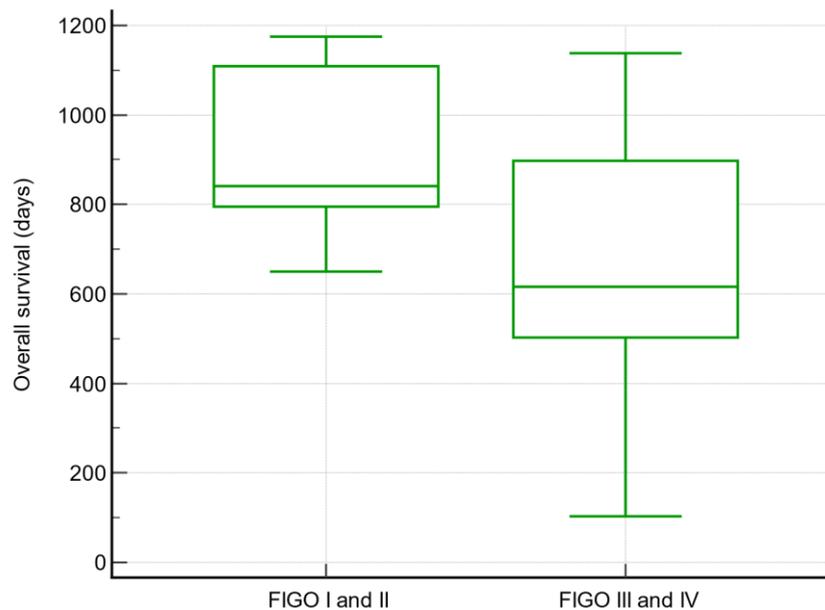
Tabela 1 – Características clínicas e demográficas das pacientes do estudo.

Variáveis	n (%)	%
N = 47		
Idade (media ± DP)	47 ± 23 anos	
Procedência		
Região metropolitana	26	55,4
Interior	21	44,6
Escolaridade		
Analfabeto	17	36,1
0 a 8 anos	24	51,0
8 a 12 anos	06	12,7
Tabagismo		
Não fumante	23	48,9
< 20 a/m menor	04	8,5
> 20 a/m	13	27,6
Ex-tabagista há > 5a	08	14,8
Número de filhos		
01 filho	6	12,7
02 filhos	7	14,8
03 ou mais filhos	34	72,3
Número de parceiros sexuais		
Até dois parceiros	12	25,6
Três ou dois parceiros	35	74,4
Tamanho do tumor (cm) (média ± DP)	5,43 cm (DP 1,49)	
Estadiamento FIGO		
IB2	02	4,2
II	04	8,0
III	21	44,6
IV	20	42,5

Abreviação: FIGO = Federação internacional de Ginecologia e obstetrícia.

FONTE: o Autor (2022)

Figura 9 – Comparação entre grupos de estadiamento FIGO e sobrevida global



FONTE: o Autor (2022)

4.2 BIOMARCADORES METABÓLICOS E ATRIBUTOS RADIÔMICOS TEXTURAIS

Na análise inicial foram desenhados os 47 VOIs dos tumores primários de colo de útero das 47 pacientes do estudo, seguindo as etapas de extração de dados quantitativos.

Foram obtidos 50 marcadores extraídos de cada uma das 47 VOI iniciais, incluindo atributos de primeira e segunda ordem. Foram extraídos índices quantitativos convencionais do ^{18}F -FDG PET/CT (SUV médio, SUV máximo, SUV pico, MTV e TLG), além de atributos de primeira ordem (forma, volume e histograma). Os marcadores de segunda ordem incluem atributos de quatro matrizes texturais (GLZLM, GLRLM, NGLDM e GLCM).

Em seguida, realizamos teste não paramétrico para cada variável obtida na etapa anterior, comparando grupo 1 com o grupo 2, com valor de alfa definido em 5%, com o propósito de selecionar marcadores com poder discriminatório para o desfecho “morte”. Foram então selecionados o SUV máximo ($p= 0,02$), o SUV médio ($p= 0,02$), e o SUV pico ($p= 0,01$); e 13 marcadores texturais com valor de p inferior a 0,05, assinados na Tabela 2.

Tabela 2 – Características texturais preditivas para sobrevida global analisadas com o Teste Mann-Whitney sob suposição não paramétrica

Classificação da matriz	Índice	Valor $p < 0,05$
GLCM	GLCM_Contrast variance	0,02
	GLCM_Dissimilarity.	0,04
	GLRLM_LGRE	0,01
GLRLM	GLRLM_HGRE	0,03
	GLRLM_SRLGE	0,02
	GLRLM_SRHGE	0,03
	GLRLM_LRLGE	0,02
	GLRLM_LRHGE	0,04
GLZLM	GLZLM_SZE	0,01
	GLZLM_LGZE	0,02
	GLZLM_HGZE	0,03
	GLZLM_SZLGE	0,02
	GLZLM_SZHGE	0,02

Teste Mann-Whitney com $p=0,05$
FONTE: o Autor (2022)

Na etapa seguinte, para redução da dimensão dos atributos obtidos, excluímos aqueles redundantes entre si. Dentre os índices SUV, o SUV pico foi selecionado porque apresentou melhor desempenho quando comparado com os demais em diferenciar os grupos de acordo com a resposta clínica, como demonstrado a seguir, e nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3 – Análise de ROC dos parâmetros convencionais de ^{18}F -FDG PET/CT e atributos radiômicos de segunda ordem no tumor de colo de útero na predição de sobrevida global

Índices	AUC	Sensibilidade	Especificidade	p
SUVmax	0,68	72,3	72,7	0,012
SUVpico	0,74	77,8	72,7	0,006
SUVmédio	0,72	77,7	72,7	0,015
MTV	0,56	33,3	90,9	0,488
TLG	0,59	41,7	90,9	0,287
GLRLM_LRLGE	0,74	72,2	81,8	0,005
GLRLM_LGRE	0,73	81,8	72,2	0,006
GLRLM_SRLGE	0,73	81,8	72,2	0,006

Valor de p é inferior a 0,05 dada a hipótese nula de AUC
FONTE: o Autor (2022)

SUV pico: a mediana do no grupo 1 foi de 10,89 (intervalo interquartil de 7,60 a 12,69), enquanto a mediana no grupo 2 foi 13,87 (intervalo interquartil de 12,17 a 14,14), $p=0,001$. O melhor valor de ponto de corte pela curva ROC foi 12,71 com AUC de 0,74, sensibilidade de 77,8% e especificidade de 72,7% ($p=0,006$).

SUV máximo: a mediana do no grupo 1 foi 12,83 com intervalo interquartil de 9,09 a 14,90 versus 15,98 no grupo 2 com intervalo interquartil de 13,52 a 19,09, $p=0,002$. O melhor valor de ponto de corte pela curva ROC foi 14,32 com AUC de 0,68, sensibilidade de 72,3% e especificidade de 72,7% para ponto de corte de 14,32 ($p:0,012$).

SUV médio: a mediana do no grupo 1 foi de 7,68 com intervalo interquartil de 9,09 a 14,90 versus 9,88 no grupo 2 com intervalo interquartil de 8,88 a 10,92, $p=0,002$. Apresentou um AUC de 0,68, sensibilidade de 72,3% e especificidade de 72,7% para ponto de corte de 8,8 ($p:0,01$).

As demais métricas convencionais não foram significativas, como demonstrado a seguir, e nas tabelas 3 e 4.

MTV: a mediana do no grupo 1 foi 31,9 e intervalo interquartil de 18,5 a 51,0 versus 37,8 e intervalo interquartil de 24,6 a 72,4 no grupo 2 ($p=0,49$). Apresentou um AUC de 0,56, sensibilidade de 33,3% e especificidade de 90,9% para ponto de corte de 8,8 ($p:0,488$).

TLG: a mediana de no grupo 1 foi 295,9 com intervalo interquartil de 100,7 a 403,7 e no grupo 2 a mediana foi de 320,3 com intervalo interquartil de 253,2 a 465,7, $p=0,33$. Apresentou um AUC de 0,59, sensibilidade de 41,7% e especificidade de 90,9% para ponto de corte de 8,8 ($p:0,287$).

Prosseguimos com a análise em busca de atributos menos correlacionados entre si, através da correlação de Spearman para cada um desses 13 atributos de textura, selecionando três que apresentaram rho inferior a 0,85: GLRLM_LGRE, GLRLM_SRLGE e GLRLM_LRLGE.

A comparação dos valores desses três atributos selecionados entre os grupos 1 e 2 demonstrou que a variável de textura que apresentou poder discriminatório para sobrevida um pouco melhor foi o GLRLM_LRLGE, como demonstrado a seguir nas tabelas 3 e 4.

Tabela 4 – Análise do teste de Mann-Whitney de amostras independentes 18F-FDG PET/CT para câncer do colo do útero predizendo a sobrevida global

	Grupo 1		Grupo 2		p
	Mediana	Intervalo interquartil	Mediana	Intervalo interquartil	
Parâmetros de imagem					
SUV médio	7,68	9,09 - 14,90	9,88	8,88 - 10,92	0,02
SUV pico	10,89	7,60 - 12,69	13,87	12,17 - 14,14	0,01
SUV máximo	12,83	9,09 - 14,90	15,98	13,52 - 19,09	0,02
TLG (mL)	295,9	100,7 - 403,7	320,3	253,2 - 465,7	0,33
MTV (mL)	31,9	18,5 - 51,0	31,9	24,6 - 72,4	0,49
Parâmetros de textura					
GLRLM_LGRE	1,2x 10 ⁻³	7,0x 10 ⁻⁴ - 2,4x 10 ⁻³	7,0x 10 ⁻⁴	5,0x 10 ⁻⁴ - 8,0x 10 ⁻⁴	0,01
GLRLM_SRLGE	1,2x 10 ⁻³	7,0x 10 ⁻⁴ - 2,3x 10 ⁻³	7,0x 10 ⁻⁴	5,0x 10 ⁻⁴ - 8,0x 10 ⁻⁴	0,01
GLRLM_LRLGE	1,2x 10 ⁻³	8,0x 10 ⁻⁴ - 3,2x 10 ⁻³	7,7x 10 ⁻³	6,0x 10 ⁻⁴ - 9,0x 10 ⁻⁴	0,01

¹⁸F-FDG PET/CT, Tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose; Grupo 1, sobreviventes; Grupo 2, falecido; SUV, valores de absorção padronizados; SUVmax, valor máximo de absorção padronizado; SUVmédio, valor médio de absorção padronizado; SUVpeak, o pico de SUV em 1 mL; TLG, glicólise total de lesão; MTV, volume metabólico do tumor; GLRLM, Matriz de comprimento de corrida em nível de cinza; LGRE, ênfase nas corridas de baixo nível de cinza; SRLGE, tiragens curtas com pouca ênfase no nível de cinza; LRLGE, ênfase em níveis de cinza de longa duração.

FONTE: o Autor (2022)

A mediana do GLRLM_LRLGE das 47 pacientes foi de $1,5 \times 10^{-3}$ (variando de $4,0 \times 10^{-4}$ a 2×10^{-3}). A mediana no grupo 1 foi $1,2 \times 10^{-3}$ com intervalo interquartil de $8,0 \times 10^{-4}$ a $3,2 \times 10^{-3}$ versus $7,7 \times 10^{-3}$ no grupo 2 com intervalo interquartil de $6,0 \times 10^{-4}$ a $9,0 \times 10^{-4}$ ($p = 0,017$). A curva ROC mostrou que o melhor valor de ponto de corte foi 0,001, com AUC de 0,74, sensibilidade de 72,2% e especificidade de 81,8% ($p = 0,005$), na predição de sobrevida.

O GLRLM_LGRE apresenta mediana no grupo 1 de $1,2 \times 10^{-3}$ e intervalo interquartil de $7,0 \times 10^{-4}$ a $2,4 \times 10^{-3}$ e mediana no grupo 2 de $7,0 \times 10^{-4}$ e intervalo interquartil de $5,0 \times 10^{-4}$ a $8,0 \times 10^{-4}$ ($p = 0,01$). Apresentou um AUC de 0,73 sensibilidade de 81,8 % e especificidade de 72,2 % para ponto de corte de 0,0009 ($p = 0,006$).

O GLRLM_SRLGE apresenta mediana no grupo 1 foi de $1,2 \times 10^{-3}$ e intervalo interquartil de $7,0 \times 10^{-4}$ a $2,4 \times 10^{-3}$ e no grupo 2 foi $7,0 \times 10^{-4}$ com intervalo interquartil de $5,0 \times 10^{-4}$ a $8,0 \times 10^{-4}$ ($p = 0,01$). Apresentou um AUC de 0,73 sensibilidade de 81,8 % e especificidade de 72,2% para ponto de corte de 0,0008 ($p = 0,006$) (Figuras 10 e 11).

Figura 10 – Análises da curva característica operacional do receptor de MTV (A) e TLG(B) valor para prever a sobrevida global.

FONTE: o Autor (2022)

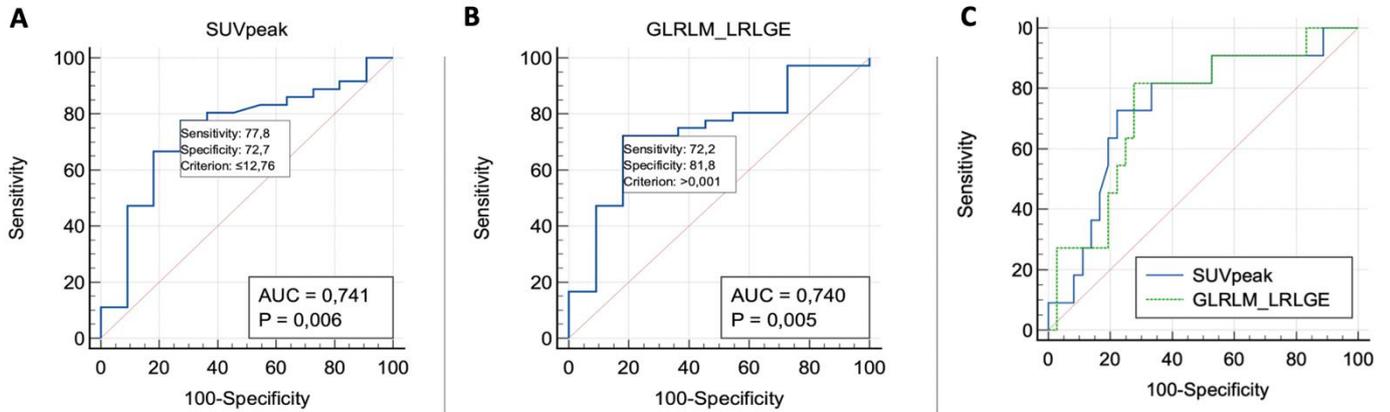
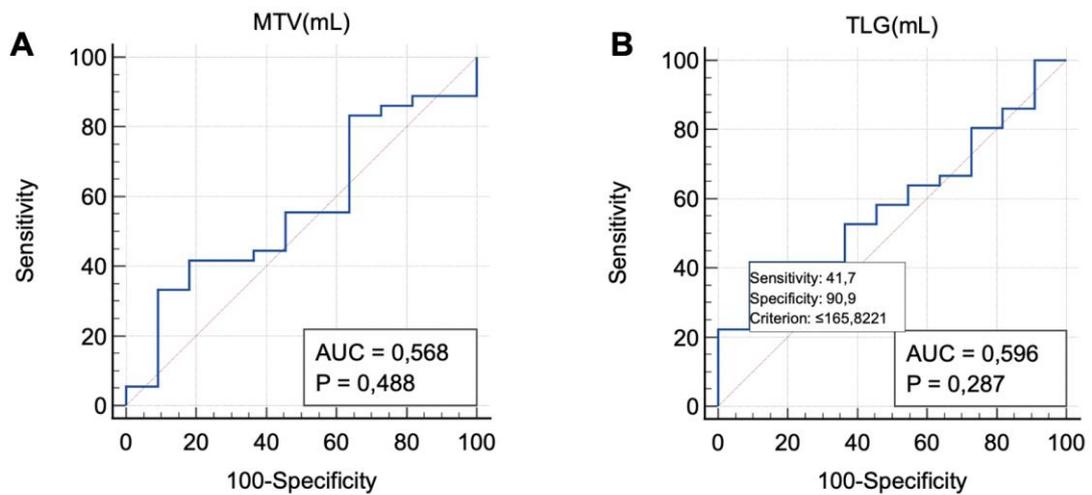


Figura 11 – Análises da curva característica operacional do receptor de SUVpico (a), GLRLM_LRLGE (b) e ambos (c) valor para prever a sobrevida global.



FONTE: o Autor (2022)

4.3 CORRELAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS CONVENCIONAIS

¹⁸F-FDG PET/CT E CARACTERÍSTICAS DE TEXTURA

Realizamos correlação dos atributos de textura com o índice SUV, por representar o marcador quantitativo do ¹⁸F-FDG PET/CT mais amplamente utilizado na prática clínica^{14,117,118}, portanto o intuito é obtermos atributo textural menos redundante e que forneça informação complementar.

O SUV_{pico} apresentou correlações negativas com a matriz GLRLM. GLRLM_LRLGE. ($r = -0,890$, $p < 0,01$).

O SUV_{max} também apresentou correlação negativa GLRLM_LRLGE. ($r = 0,764$, $p < 0,01$)

Ambos SUV_{peak} e GLRLM_LRLGE não foram correlacionados com o estadiamento FIGO (Tabela 5).

Tabela 5 – GLRLM_SRLGE radiomic feature and SUV_{peak} characteristics among different FIGO groups

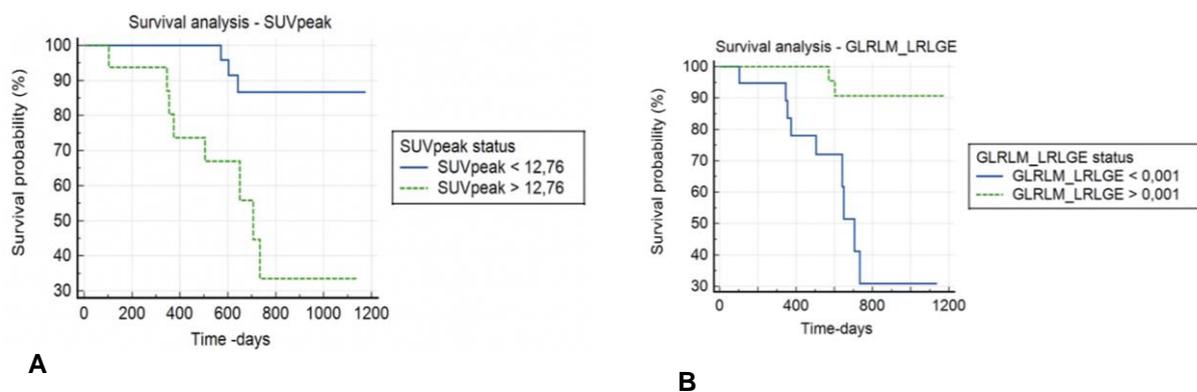
Variable	FIGO I and II			FIGO III and IV			p-value
	n	Median	Average Rank	n	Median	Average Rank	
GLRLM_SRLGE	6	0,002136	33,3333	41	0,0009530	22,6341	0,0742
SUV _{peak}	6	7,9700	18,8333	41	11,7600	24,7561	0,3230

^a Mann-Whitney test
FONTE: o Autor (2022)

4.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA DE KAPLAN-MEIER

Para análise de sobrevida calculamos o tempo de seguimento em anos, gerando gráfico de estimativa de risco de Kaplan-Meier para cada grupo de SUVpico e GLRLM_LRLGE, conforme ilustrado graficamente, a seguir (Figura 12):

Figura 12 – Kaplan-Meier survival curve of overall survival in patients with cervical cancer. (a) High SUVpeak value ($>12,76$) and low SUVpeak value ($<12,76$). (b) High GLRLM_LRLGE value ($>1.10^{-3}$) and low GLRLM_LRLGE value ($<1.10^{-3}$).



FONTE: o Autor (2022)

O SUVpico apresentou influência significativa na sobrevida ($p = 0,006$). As pacientes que foram a óbito apresentaram valor de SUVpico maior que o ponto de corte, com menor tempo de sobrevida: mediana de 24,6 meses (IC95%:17,3 -24,73). Razão de risco de 6,09 (IC95%:1,4 - 25,6) comparativamente com o grupo que sobreviveu.

O GLRLM_LRLGE também apresentou influência significativa na sobrevida ($p = 0,009$). As pacientes que foram a óbito apresentaram o valor de GLRLM_LRLGE menor que o ponto de corte, com menor tempo de sobrevida: mediana de 24,5 meses (IC95%:17,3 -24,73). Razão de risco de 6,14 (IC95%:1,5 -23,9) comparativamente com o grupo que sobreviveu.

4 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou a associação prognóstica entre biomarcadores radiômicos de lesões primárias de câncer do colo do útero em ^{18}F -FDG-PET/CT e sobrevida global. Dentre os parâmetros metabólicos avaliados, SUV pico apresentou o melhor poder discriminatório; e dentre todas os atributos texturais radiômicos selecionados, o GLRLM_LRLGE apresentou a melhor performance preditiva. Além disso, SUV pico e GLRLM_LRLGE demonstraram uma maior correlação com sobrevida global em comparação com parâmetros clínicos e outros dados convencionais de ^{18}F -FDG-PET/CT, incluindo MTV e TLG. Esses dados reforçam a importância da avaliação radiômica metabólica no estadiamento do tumor do colo do uterino.

O câncer do colo do útero é responsável por alta morbidade e mortalidade em pacientes em idade produtiva e reprodutiva em todo o mundo, especialmente em populações vulneráveis^{5,6}. O estadiamento dessa neoplasia baseia-se na classificação FIGO, que inclui características da lesão primária, disseminação linfonodal ou à distância^{9,11}. No entanto, a classificação FIGO com base no exame clínico apresentou baixa acurácia em prever resposta terapêutica e sobrevida, principalmente entre pacientes com doença oncológica em estágio avançado^{6,9,11-12}.

A busca por biomarcadores prognósticos não invasivos e robustos pode melhorar o poder preditivo da resposta terapêutica. A radiômica é considerada uma ferramenta promissora na medicina de precisão¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Alguns estudos relatam o uso desta ferramenta em casos de tumores de colo de útero, com base em diversos métodos de imagem, principalmente ressonância magnética e ^{18}F -FDG-PET/CT^{21,22,24}. Normalmente, esses estudos visam avaliar vários aspectos do tumor, abrangendo mais frequentemente a invasão linfonodal¹⁰⁹⁻¹¹¹, prognóstico^{24,112} e resposta terapêutica¹¹³, seguido pelo grau histológico¹¹⁴⁻¹¹⁶, estadiamento¹⁰³ e invasão do espaço linfovascular¹⁰⁹.

O SUV representa uma métrica semiquantitativa de ^{18}F -FDG-PET/CT com capacidade prognóstica, inclusive na avaliação da sobrevida de pacientes com tumor de colo uterino^{60,113}. Todas as métricas de SUV são correlacionadas entre si, fornecendo informações sobre a atividade metabólica do tumor⁶⁴. SUV pico é relatado na literatura como sendo mais robusto e reprodutível em comparação com SUV máximo e SUV médio, embora não seja amplamente difundido na prática clínica^{14,117}.

É documentado melhor desempenho do SUV pico para demonstrar a agressividade dos tumores de colo de útero em estágio inicial em relação ao SUV máximo¹¹⁷. Talvez porque o SUV pico mensure vários voxels em um VOI esférico metabolicamente mais ativo da lesão, diferindo do SUV máximo que representa a medida em um único voxel^{14,117}.

O SUV pico em nosso estudo apresentou valor de corte semelhante aos descritos em outros estudos, e foi superior às métricas convencionais do ¹⁸F-FDG-PET/CT. Da mesma forma, Schernberg et al.¹¹⁸ analisaram o tumor de colo de útero localmente avançado através de ¹⁸F-FDG-PET/CT tratado com quimiorradiação definitiva. E demonstraram que alto valor de SUV pico foi superior na predição de sobrevida global e recorrência local, em comparação com outros parâmetros, incluindo MTV e TLG. Outro estudo avaliou câncer do colo do útero em estágio inicial, demonstrando baixo valor de SUV pico significativamente correlacionado com maior sobrevida livre de progressão¹⁸.

Uma revisão sistemática de Piñeiro-Fiel et al.²⁵, avaliaram radiômica da ¹⁸F-FDG-PET/CT em diversas neoplasias. Os cânceres ginecológicos estiveram entre os quatro tipos mais estudados, com 19 publicações de um total de 741 estudos. Dessas 19 publicações, o câncer de colo de útero foi responsável pelo maior número de publicações (74%), seguido do tumor de endométrio (16%). Na análise dos cânceres ginecológicos, as matrizes de textura que apresentaram maior significância foram GLCM, GLRLM e GLZSM. Assim como no nosso estudo, os marcadores texturais foram correlacionados com as métricas convencionais do ¹⁸F-FDG-PET/CT, incluindo o SUV.

Demonstramos que o GLRLM_LRLGE do ¹⁸F-FDG-PET/CT pode ter um bom desempenho na predição de sobrevida global em pacientes com câncer de colo de útero avançado. Estudos documentaram o GLRLM_LRLGE como um potencial biomarcador em outras neoplasias, ao discriminar tumores renais benignos de malignos¹¹⁹, assim como ao ser usado para avaliar a recorrência no câncer retal¹⁰⁶.

Encontramos menores valores de GLRLM_LRLGE no grupo que foi a óbito, com ponto de corte de $1,2 \cdot 10^{-3}$, semelhante a outros estudos que demonstraram menor valor em pacientes com pior prognóstico^{24,119,120}. A matriz radiômica GLRLM relaciona-se conceitualmente com a intensidade do nível de cinza dos pixels em uma imagem, em uma determinada direção. LRLGE representa a distribuição de longos trechos com alto ou baixo nível de cinza, sendo um indicador da uniformidade da

distribuição homogênea de absorção de FDG^{19,87,93}. Logo, GLRLM_LRLGE associa-se diretamente a homogeneidade da lesão. Quanto mais heterogêneo o tumor, menor será o valor deste atributo, indicando maior agressividade¹²⁰.

Biomarcadores de ¹⁸F-FDG-PET/CT, incluindo SUV pico, estão relacionados a metabolismo, hipoxia ou necrose¹²¹. O LRLM_LRLGE possivelmente apresenta relação com necrose tumoral, uma vez que avalia a homogeneidade de captação do ¹⁸F-FDG, e seu maior valor é documentado em lesões homogêneas benignas¹¹⁹. Por outro lado, alguns estudos demonstram relação direta entre PD-L1 e fator de necrose tumoral (TNF-alfa) em doenças oncológicas, incluindo achados em que TNF-alfa produzido por adipócitos regulam positivamente PD-L1¹²². Com base nesses achados, podemos supor que o fator textural GLRLM_LRLGE também se correlaciona como TNF-alfa.

Há relato de correlação significativa entre marcadores texturais do ¹⁸F-FDG-PET/CT da matriz GLRLM (LGRE, SRLGE e LRLGE) e biomarcadores imunológicos em nível de RNA de PD-L1 (ligante de morte programada 1) no câncer de pulmão¹²¹. A expressão da proteína PD-L1 também é um biomarcador preditivo no câncer do colo do útero¹²³. Posteriormente, poderemos avaliar uma possível intercorrelação entre esses marcadores texturais (GLRLM_LRLGE) e a expressão de PD-L1 no câncer de colo do útero, representando um importante fator prognóstico e de seleção para imunoterapia. Essa hipótese poderá ser avaliada em futuros estudos prospectivos.

Este estudo tem muitas limitações. Trata-se de um estudo realizado em um único centro e com análise retrospectiva. No entanto, optamos por utilizar esta amostra por ser derivada de um ensaio clínico¹⁰⁰, no qual foi realizado cálculo amostral, com um grupo de pacientes relativamente homogêneo e controlado quanto à abordagem terapêutica, e com acompanhamento clínico por um período respaldado pela literatura oncológica. Além disso, esta pesquisa teve caráter exploratório, e as imagens pré-tratamento com ¹⁸F-FDG-PET/CT foram reavaliadas para coletar novos dados sobre as características radiômicas das lesões primárias. Além disso, analisamos apenas os exames com protocolo de acordo com os parâmetros estabelecidos pelo IBSI. Por fim, o tamanho amostral relativamente pequeno, com poucos óbitos, impossibilitou realizar cálculo de validação, propor modelo preditivo ou realizar múltiplos testes de correção em nossos dados. Também impossibilitou estratificar os grupos, por exemplo, por tamanho do tumor ou estadiamento clínico.

5 CONCLUSÃO

Como conclusão, em pacientes com tumor de colo de útero avançado, este estudo investigou biomarcadores quantitativos radiômicos de imagens de ^{18}F -FDG-PET-CT da lesão primária pré-tratamento, e identificou biomarcadores com melhor desempenho prognóstico. O índice SUV (máximo, médio e pico) e três atributos de textura da matriz de comprimento de execução de nível de cinza (GLRLM_LGRE, GLRLM_SRLGE e GLRLM_LRLGE) estiveram associadas com sobrevida. Dentre estes, o SUV pico e o GLRLM_LRLGE mostraram uma melhor performance. Estes atributos denotam metabolismo e homogeneidade textural intratumoral, respectivamente. No futuro, o SUV pico e o GLRLM_LRLGE têm potencial para serem incorporados à prática clínica, auxiliando na identificação de pacientes com maior risco de morte.

REFERÊNCIAS

1. Rees I, Jones D, Chen H, Macleod U. Interventions to improve the uptake of cervical cancer screening among lower socioeconomic groups: a systematic review. *Prev Med.* 2018;111(1):323-35.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021;149(3):778-89.
3. World Health Organization. Cervical cancer. Available in: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>. Access in: Sept 2022.
4. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Khalil AI, Baussano I, Shah ASV. et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health.* 2021;9(2):e161-e9.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):209-49.
6. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C. et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer & Volume 28, Number 4, May 2018.*
7. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Available in: <http://who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>. Access in: 02 Oct 2022.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Atlas On- Line de Mortalidade [Internet] 2020. [Citado 2022 out 01]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>.
9. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(Suppl. 2):22-36.
10. Brasil. Instituto Nacional do Câncer, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-brutas/neoplasia-maligna-da-mama-feminina-e-colo-do-utero>. Acesso em: 24 Jun 2022.

11. Salib MY, Russell JHB, Stewart VR, Sudderuddin SA, Barwick TD, Rockall AG, Bharwani N. 2018 FIGO staging classification for cervical cancer: added benefits of imaging. *Radiographics*. 2020;40(6):1807-22.
12. Lee SI, Atri M. 2018 FIGO Staging system for uterine cervical cancer: enter cross-sectional imaging. *Radiology*, 2019;292(1):15-24.
13. FIGO Cancer Report 2021. Guest Editors: Professor Sean Kehoe and Dr Neerja Bhatla. Available in: 2021. <<https://www.figo.org/figo-cancer-report-2021>>. Access in: 20 Ago 2022.
14. Vanderhoek M, Perlman SB, Jerai R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response. *J Nucl Med*. 2012;53(1):4-11.
15. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):328-54.
16. Cook GJR, Siddique M, Taylor BP, Yip C, Chicklore S, Goh V. in *PET: Principles and applications. Clinical and Translational Imaging*, 2014;2(3), 269-76.
17. Kiewwan B, Torigian DA, Emamzadehfard S, Paydary K, Salavati A, Houshmand S, et al. Update of the role of PET/CT and PET/MRI in the management of patients with cervical cancer. *Hell J Nucl Med*. 2016;19(3):254-68.
18. Zhang L, Sun h, Du S, Xu W, Xing J, Guo O. Evaluation of 18-F-FDG PET/CT parameters for reflection of aggressiveness and prediction of prognosis in early-stage cervical cancer. *Nucl Med Commun*. 2018;39(11):1045-52.
19. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77.
20. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res*. 2017;77(21):e104-7.
21. Ho KC, Fang YHD, Chung HW, Yen TC, Ho TY, Chou HH, et al. A preliminary investigation into textural features of intratumoral metabolic heterogeneity in (18)F-FDG PET for overall survival prognosis in patients with bulky cervical cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;6(3):166-75.

22. Anbumani S, Jayaraman P, Anchaneyan P, Bilimagga RS, Nambiraj A. Quantitative radiomic phenotyping of cervix cancer. *Int Clin Pathol J*. 2018;6(1):26-8.
23. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp*. 2018;2(1):36.
24. Lucia F, Visvikis D, Vallières M, Desseroit MC, Miranda O, Robin P, et al. External validation of a combined PET and MRI radiomics model for prediction of recurrence in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imagin*. 2019;46(4):864-77.
25. Piñeiro-Fiel M, Moscoso A, Pubul V, Ruibal A, Silva-Rodríguez J, Aguiar P. A Systematic Review of PET Textural Analysis and Radiomics in Cancer. *Diagnostics*. 2021;11(380):1-29.
26. Li H, Zhu M, Jian L, Bi F, Zhang X, Fang C, Wang Y. et al. Radiomic score as a potential imaging biomarker for predicting survival in patients with cervical cancer. *Front Oncol*. 2021;11(8):706043.
27. Fujima N, Hirata K, Shiga T, Yasuda K, Onimaru R, Tsuchiya K, et al. Semi-quantitative analysis of pre-treatment morphological and intratumoral characteristics using 18f-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography as predictors of treatment outcome in nasal and paranasal squamous cell carcinoma. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(1):788-95.
28. Mu W, Liang Y, Hall LO, Tan Y, Balagurunathan Y, Wenham R. et al. 18F-FDG PET/CT Habitat radiomics predicts outcome of patients with cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Radiology: Artificial Intelligence*. 2020;2(6):e190218.
29. Crandall JP, Fraum TJ, Lee MY, Jiang L, Gribbsby P, Wahl RL. Repeatability of 18-FDG PET radiomic features in cervical cancer. *J Nuc Med*. 2021;62(5): 707-15.
30. Feldman S, Cook E, Davis M, Gershman ST, Hanchate A, Haas JS, et al. Cervical Cancer Incidence Among Elderly Women in Massachusetts Compared With Younger Women. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(4):314-317.
31. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394–424.

32. Arbyn M Weiderpass E Bruni L, Bruni L, Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2): e191-e203.
33. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Cancer today*. Lyon: WHO, 2020. Available in: <https://gco.iarc.fr/today/home> Access in: 03 maio 2022.
34. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics 2021. *Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-31.
35. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JÁ, Shah KV. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pahtol*. 1999;189(1):12-9.
36. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. ESMO Guidelines Committee. Corrections to Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29 (Suppl 4):iv262.
37. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019; 393(10167):169-82.
38. Senapati R, Senapati NN, Dwibedi B. Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. *Infect Agent Cancer*. 2016;11(59):1-11.
39. Tjalma WA. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe *Int J Cancer*. 2013;132(1):854-67.
40. Pérez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019; 394(10197):497-509.
41. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. – 2ª ed. Rio de Janeiro: INCA, 2016.
42. Brasil. Ministério da Saúde convoca 10 milhões de adolescentes para vacinação de HPV e meningite. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/13/Campanha-HPV-2018.pdf>. Acesso em: 10 set 2019.

43. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci.* 1983;80(12):3812-5
44. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 2020;395(10224):591-603.
45. World Health Organization (WHO). *Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice*: WHO. 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf Accessed 20 Sept 2022.
46. Gago J, Paolino M, Arrossi S. Factors associated with low adherence to cervical cancer follow-up retest among HPV+/ cytology negative women: a study in programmatic context in a low-income population in Argentina. *BMC Cancer.* 2019;19(1):367.
47. Feldman S, Crum CP. Cervical cancer screening tests: Techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing. In: Goff B, Chakrabarti A, editors. 2021. Available in: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-tests-techniques-for-cervical-cytology-and-human-papillomavirus-testing>. Access in: 26 Nov 2021.
48. Arrossi S, Paolino M, Laudi R, Gago J, Campanera A, Marín O. et al. Programmatic human papillomavirus testing in cervical cancer prevention in the Jujuy Demonstration Project in Argentina: a population-based, before-and-after retrospective cohort study. *Lancet Glob Health.* 2019;7(6):e772-e783a.
49. Ouh YT Lee JK. Proposal for cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(3):298-308.
50. Gallardo-Alvarado L, Cantú-de León D, Ramirez-Morales R. *et al.* Tumor histology is an independent prognostic factor in locally advanced cervical carcinoma: A retrospective study. *BMC Cancer.* 2022;22(1):422-25.
51. Thuler LCS, Aguiar SS, Bergmann A. Determinants of late stage diagnosis of cervical cancer in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(6):237-43.
52. Woo S, Atun R, Ward ZJ, Scott AM, Hricak H, Vargas HA. Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing

- newly diagnosed cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2020;30(10):5560-77.
53. Shi R, Chen J, Wu J, Zhou J. PET/CT and MRI in Evaluating Cervical Cancer. *J Cancer Res Updates.* 2016;5(1):4-9.
54. Dappa E, Elger T, Hasenburg A. et al. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review. *Insights Imaging.* 2017;8(1):471-81.
55. Liu B, Gao S, Li S. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron emission tomography or positron emission tomography/CT, and diffusion weighted imaging-MRI for detecting the lymph nodes metastases in patients with cervical cancer: a meta-analysis based on 67 studies. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(1):209-22.
56. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50(Suppl 1):122S-150S.
57. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228-47.
58. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S. et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016;62(1):132-7.
59. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC) PET study group. *Eur J Cancer.* 1999;35(1):1773-82.
60. Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M. 18F-FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy. *Rad Oncol.* 2016; 11(1):1-11.
61. Zheng D, Mou HP, Diao P, Li XM, Zhang CL, Jiang. Chemoradiotherapy in combination with radical surgery is associated with better outcome in cervical cancer patients. *Oncotarget.* 2018;9(2):2866-75.

62. Hirata K, Tamaki N. Quantitative FDG PET Assessment for Oncology Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):869.
63. Chauvie S, Bertone E, Bergesio F, Terulla A, Botto D, Cerello P. Automatic liver detection and standardised uptake value evaluation in whole-body positron emission tomography/computed tomography scans. *Cump Meth Prog Biom*. 2018;156(3):47-52.
64. Nahmias C, Wahl LM. Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18F-FDG PET in malignant tumors. *J Nucl Med*. 2008;49(11):1804-8.
65. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14(1): e0210224.
66. Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic tumor volume metrics in lymphoma. 2018;48(1):50-66.
67. Novicki A. A física dos equipamentos utilizados em eletrotermofototerapia. Porto Alegre: UFRGS, Instituto de Física, 2013. Disponível em: http://www.if.ufrgs.br/public/tapf/v24_n3_novicky.pdf. Acesso em: 24 ago 2022.
68. Crossnohere NL, Elsaid M, Paskett J, Bose-Brill S, Bridges JFP. Guidelines for Artificial Intelligence in Medicine: Literature Review and Content Analysis of Frameworks. *J Med Internet Res*. 2022;24(8):e36823..
69. Azevedo-Marques PM, Mencattini A, Salmeri R, Ranhgaet al. Medical image analysis and informatics. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017.
70. Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM Jr. The essential physics of medical imaging. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
71. Pavlopoulos AS, Delopoulos NA. Designing and implementing the transition to a fully digital hospital. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 1999;3(1):6-19.
72. Santos MK, Ferreira Júnior JR, Wada DT, Tenório APM, Barbosa MHN, Marques PMA. Artificial intelligence, machine learning, computer-aided diagnosis, and radiomics: advances in imaging towards to precision medicine. *Radiol Bras*. 2019;52(6):387-96.
73. Segal E, Sirlin CB, Ooi C, Adler AS, Gollub J, Chen X, et al. Decoding global gene expression. programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nat Biotechnol*. 2007;25(5):675-80.

74. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P. et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441-46.
75. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(1):436-44.
76. European Society of Radiology (ESR). What the radiologist should know about artificial intelligence - an ESR white paper. *Insights Imaging*. 2019;10(1):44.
77. Saxena S, Jena B, Gupta N, Das S, Sarmah D, Bhattacharya P. et al. Role of artificial intelligence in radiogenomics for cancers in the era of precision medicine. *Cancers*. 2022;14(12):2860.
78. Tseng CJ, Lu CJ, Chang CC, Chen GD. Application of machine learning to predict the recurrence-proneness for cervical cancer. *N Comp Applic*. 2014;24(1):1311-6.
79. Kurnianingsih K, Allehaibi KHS, Nugroho LE, Lazuard WL, Prabuwno AS, Mantoro T. Segmentation and Classification of Cervical Cells Using Deep Learning. *IEE ACCESS*. 2019;7(8):116921-41.
80. Lee JG, Jun S, Cho YW, Lee H, Kim GB, Seo JB, Kim N. Deep Learning in Medical Imaging: General Overview. *Korean J Radiol*. 2017;18(4):570-84.
81. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging — “how-to” guide and critical reflection. *Insights into Imaging*. 2020;12(8):11:91.
82. Kansagra SP, Yu JPJ, Chatterjee AR, Lenchik L, Chow DS, Yeh J. et al. Big data and the future of radiology informatics. *Acad Radiol*. 2016;23(1):30-42.
83. van Dijk LV, Fuller CD. Artificial intelligence and radiomics in head and neck cancer care: opportunities, mechanics, and challenges. *Am Soc*. 2022;41(4):e225-35.
84. McGRANAHAN N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell*. 2015;27(1):15-26.
85. Yip SSF, Liu Y, Parmar C, Li Q, Liu S, Qu F. et al. Associations between radiologist-defined semantic and automatically computed radiomic features in non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2017;7(6):3519.
86. Hatt M, Tixier F, Visvikis D, Le Rest CC. Radiomics in PET/CT: more than meets the eye? *J Nucl Med*. 2017;58(3):365-66.
87. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C. LIFEx: A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate

- advances in the characterization of tumor Heterogeneity. *Cancer Res.* 2018;78(16):4786-9.
88. Guan Y, Shi H, Chen Y, Liu S, Li W, Jiang Z, et al. Whole-lesion histogram analysis of apparent diffusion coefficient for the assessment of cervical cancer. *J Comput Assist Tomogr.* 2016;40(2):212-7.
 89. Reuzé S, Orhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F. et al. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18-F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget.* 2017;8(26):43169-79.
 90. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A. et al. The Image Biomarker Standardisation Initiative. *Image biomarker standardisation initiative. Radiology.* 2016;295(2):328-38.
 91. Fornaçon-Wood I, Mistry H, Ackermann CJ, Blackhall F, McPartlin A, Faivre-Finn C, et al. Reliability and prognostic value of radiomic features are highly dependent on choice of feature extraction platform *Eur Radiol.* 2020;30(1):6241-50.
 92. Travesso A, Wee L, Dekker A, Gillies R. Repeatability and reproducibility of radiomic features: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(4):1143-58.
 93. Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol.* 2019;25(6):485-95.
 94. Yang F, Thomas MA, Dehdashti F, Grigsby PW. Temporal analysis of intratumoral metabolic heterogeneity characterized by textural features in cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):716-27.
 95. Tsujikawa T, Rahman T, Yamamoto M, Yamada S, Tsuyoshi H, Kiyono Y, et al. 18F-FDG PET radiomics approaches: comparing and clustering features in cervical cancer. *Ann Nucl Med.* 2017;31(9):678-85.
 96. Manganaro L, Nicolino GM, Dolciami M, Martorana F, Stathis A, Colombo I, Rizzo S. Radiomics in cervical and endometrial cancer. *Br J Radiol.* 2021; 94(1125): 20201314.
 97. Scalco E, Rizzo G. Texture analysis of medical images for radiotherapy applications. *Br J Radiol.* 2017;90(1070):20160642.

98. Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10:e0124165.
99. Traverso A, Wee L, Dekker A, Gillies R. Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Nov 15;102(4):1143-1158.
100. Azevedo CRAS, Thuler LCS, Mello JG. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;146(3):560-5.
101. Chang TMC, Azevedo CRAS, Silva RAM, Katz L, Coutinho IC, Amorim M. Staging locally advanced uterine cervical carcinoma with positron emission tomography – computed tomography.
102. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG. et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):181-200.
103. Umutlu L, Nensa F, Demircioglu A, Antoch G, Herrmann K, Forsting M, et al. Radiomics Analysis of Multiparametric PET/MRI for N- and M-Staging in patients with primary cervical cancer. *Rofo*. 2020;192(1):754-63.
104. Piñeiro-Fiel M, Moscoso A, Pubul V, Ruibal Á, Silva-Rodríguez J, Aguiar P. A systematic review of PET textural analysis and radiomics in cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1):380-6.
105. Lucia F, Visvikis D, Desseroit MC, Miranda O, Malhaire JP, Robin P, et al. Prediction of outcome using pretreatment 18F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(1):768-86.
106. Park H, Kim KA, Jung JH, Rhie J, Choi SY. MRI features and texture analysis for the early prediction of therapeutic response to neoadjuvant chemoradiotherapy and tumor recurrence of locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol*. (2020) 30:4201-11.
107. Barbet J, Bernaudin M, Payoux P, Cicone F, Gaugler MH, Kraeber-Bodéré F. Editorial: Nuclear Medicine in the context of personalized medicine. *Front Med*. 2020;9(7):252.
108. Ai Y, Zhu H, Xie C, Jin X. Radiomics in cervical cancer: current applications and future potential. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;152(8):102985.

109. Li Z, Li H, Wang S, Dong D, Yin F, Chen A, et al. MR-Based Radiomics Nomogram of Cervical Cancer in Prediction of the Lymph-Vascular Space Invasion Preoperatively. *J Magn Reson Imaging* (2019) 49:1420–6
110. Chen X, Liu W, Thai TC, Castellano T, Gunderson CC, Moore K, et al. Developing a New Radiomics-Based CT Image Marker to Detect Lymph Node Metastasis Among Cervical Cancer Patients. *Comput Methods Progr Biomed.* 2020;197(1):105759.
111. Song J, Hu Q, Ma Z, Zhao M, Chen T, Shi H. Feasibility of TWI-MRI-based radiomics nomogram for predicting normal-sized pelvic lymph node metastasis in cervical cancer patients. *Eur Radiol.* 2021;31(2):6938-48.
112. Ferreira M, Lovinfosse P, Hermesse J, Decuypere M, Rousseau C, Lucia F, et al. [F]FDG PET Radiomics to Predict Disease-Free Survival in Cervical Cancer: A Multi- Scanner/Center Study With External Validation. *Eur J Nucl Med Mol Im*
113. Reuzé S, Orlhac F, Chargari C, Nioche C. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget.* 2017;8(1):43169-79.
114. Shen WC, Chen SW, Liang JA, Hsieh TC, Yen KY, Kao CH. [18] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Textural Features of Cervical Cancer Associated With Lymph Node Metastasis and Histological Type. *Eur J Nucl Med Mol.* 2017;44(10):1721-31.
115. Liu Y, Zhang Y, Cheng R, Liu S, Qu F, Yin X, et al. Radiomics Analysis of Apparent Diffusion Coefficient in Cervical Cancer: A Preliminary Study on Histological Grade Evaluation. *J Magn Reson Imaging.* 2019;49(1):280-90.
116. Su X, Chen N, Sun H, Liu Y, Yang X, Wang W, Zhang S, Tan Q, Su J, Gong Q, Yue Q. Automated machine learning based on radiomics features predicts H3 K27M mutation in midline gliomas of the brain. *Neuro Oncol.* 2020 Mar 5;22(3):393-401.
117. Sher A, Lacoeyille F, Fosse P, Vervuerem L, Cahouet-Vannier A, Dabli D, Bouchet F. et al. For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [18F]FDG-PET/CT quantification, regardless of acquisition time. *EJNMMI Res.* 2016;6(21):1-6.
118. Schernberg A, Reuze S, Orlhac F, Buvat I, Derclé L, Sun R, et al. A score combining baseline neutrophilia and primary tumor SUVpeak measured from

- FDG PET is associated with outcome in locally advanced cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. (2018) 45, 187–195.
119. Matsumoto S, Arita Y, Yoshida S, Fukushima H, Kimura K, Yamada I, et al. Utility of radiomics features of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for differentiation of fat-poor angiomyolipoma from clear cell renal cell carcinoma: model development and external validation. *Abdom Radiol*. 2022;47(96):2178-86.
 120. Lou W. Predicting cervical cancer outcomes: statistics, images, and machine learning. *Front Artif Intell*. 2021;7(4):62769.
 121. Kim BS, Kang J, Jun S, Kim H, Pak K, Kim GH, Heo HJ, Kim YH. Association between immunotherapy biomarkers and glucose metabolism from F-18 FDG PET. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(16):8288-95.
 122. Li Z, Zhang C, Du JX, Zhao J, Shi MT, Jin MW. Adipocytes promote tumor progression and induce PD-L1 expression via TNF- α /IL-6 signaling. *Cancer Cell Int*. 2020;20:179.
 123. Rotman J, den Otter LAS, Bleeker MCG, Samuels SS, Heeren AM, Roemer MGM, et al. PD-L1 and PD-L2 Expression in Cervical Cancer: Regulation and Biomarker Potential. *Front Immunol*. (2020) 17;11:596825.
 124. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 52(1): 5-15.

APÊNDICE A – TRABALHO SUBMETIDO À REVISTA FRONTIERS



EXPLORATORY ANALYSIS OF RADIOMIC AS PROGNOSTIC BIOMARKERS IN 18F-FDG PET/CT SCAN IN CERVICAL CANCER

Nadja Rolim Gonçalves de Alencar^{1,2*}, Marcos Antônio Dórea Machado³, Felipe Alves Mourato^{1,2}, Mércia Liane Oliveira⁴, Thauan Fernandes Moraes⁴, Luiz Alberto Mattos⁷, Tien-Man Chang⁵, Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo⁶, Simone Cristina Soares Brandão^{1,2,7}

1 Master of Science Surgery Post-graduation program, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

2 Department of Radiology and Nuclear Medicine, Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

3 Department of Radiology Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos/UFBA, Salvador, Bahia, Brazil

4 Northeast Center for Strategic Technologies, Recife, Pernambuco, Brazil

5 Nuclear Medicine Service, Instituto de Medicina Integrada Fernandes Figueira (IMIP), Recife, Pernambuco, Brazil

6 Department of Oncology at IMIP, Recife, Pernambuco, Brazil

7 Associated Professor of Medicine, Clinical Medicine, Center for Medical Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

*** Correspondence:**

Corresponding Author

nadja.rolim@gmail.com

Keywords: positron-emission tomography, prognosis, cervical uterine neoplasms, fluorodeoxyglucose F18, radiomics

Abstract

Objective: To evaluate the performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG PET/CT) radiomic features to predict overall survival (OS) in patients with locally advanced uterine cervical carcinoma.

Methods: Longitudinal and retrospective study that evaluated 50 patients with cervical epidermoid carcinoma (clinical stage IB2 to IVA according to FIGO). Segmentation of the 18F-FDG PET/CT tumors was performed using the LIFEx software, generating the radiomic features. We used the Mann–Whitney test to select radiomic features associated with the clinical outcome (death), excluding the features highly correlated with each other with Spearman correlation. Subsequently, ROC curves and a Kaplan–Meier analysis were performed. A p-value < 0.05 were considered significant.

Results: The median follow-up was 23.5 months and longer than 24 months in all surviving patients. Independent predictors for OS were found - SUV_{peak} with an AUC of 0.74, sensitivity of 77.8%, and specificity of 72.7% ($p = 0.006$); and the textural feature gray-level run-length matrix GLRLM_LRLGE, with AUC of 0.74, sensitivity of 72.2%, and specificity of 81.8% ($p = 0.005$). When we used the derived cut-off points from these ROC curves (12.76

for SUV_{peak} and 0.001 for GLRLM_LRLGE) in a Kaplan-Meier analysis, we can see two different groups (one with an overall survival probability of approximately 90% and the other with 30%). These biomarkers are independent of FIGO staging.

Conclusion: By radiomic ¹⁸F-FDG PET/CT data analysis, SUV_{peak} and GLRLM_LRLGE textural feature presented the best performance to predict OS in patients with cervical cancer undergoing chemo-radiotherapy and brachytherapy.

1 INTRODUCTION

Cervical uterine cancer is an important cause of death in women, especially in regions of low socioeconomic development (1-3). In more advanced stages, fluorine-18-labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography associated with computed tomography (¹⁸F-FDG PET/CT) is recommended for the adequate evaluation of lymph nodes and distant metastases (4-6).

The standardized uptake value (SUV) of ¹⁸F-FDG is the most used semi-quantitative variable in ¹⁸F-FDG PET/CT (7). This value translates the lesion glycolytic metabolism and the higher the value, the more aggressive the tumor (8). Other quantitative metrics extracted from the ¹⁸F-FDG PET/CT scan are the metabolic tumor volume (MTV), which translates the measure of the tumor volume with a higher metabolism, and the total lesion glycolysis rate (TLG), which is the product of the mean SUV by the lesion MTV (9). These three variables reflect the tumor metabolic load and could help to predict the patient's prognosis (10,11).

Radiomic is the extraction of mineable data from medical imaging that has emerged recently (12). It analyzes the lesion phenotype using mathematical formulas that dissect the image, quantifying and characterizing several tumoral features (13-15). Among the numerous variables of the radiomic analysis of ¹⁸F-FDG PET/CT images, the textural features present a greater correlation with the heterogeneous biological behavior of the tumor. They may serve as predictive markers of overall survival (OS) and therapeutic response (16-18).

Therefore, this paper aims to find radiomic features and metabolic parameters predictive of OS from ¹⁸F-FDG PET/CT scans of uterine cervical cancer.

2 MATERIALS AND METHODS

2.1 Patients and Methods

The present study included 50 consecutive patients with histologically confirmed diagnoses of uterine cervical squamous cell carcinoma between 2013 and 2015 (Table 1). The inclusion criteria were: women over 18 years that were undergone pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT. All patients received standardized chemotherapy treatment with cisplatin and gemcitabine, with two cycles of neoadjuvant chemotherapy, with subsequent radiotherapy and brachytherapy according to the institutional protocol. The patients were followed up for at least 24 months. The exclusion criteria included ¹⁸F-FDG PET/CT scans in disagreement with the acquisition, processing, or reconstruction parameters, according to the Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI) (19). The selected patients were divided into two groups according to their progression after 24 months of follow-up: group 1, with overall survival of at least 24 months and group 2, deceased due to cancer in the follow-up period. The institutional research ethics committee approved this study. The demographic data and clinical information were obtained from the medical records and included: age, origin, education, smoking status, number of children, and number of sexual partners, in addition to the clinical and imaging staging data (FIGO 2018) (4), and information regarding the treatment.

2.2 Protocol of the ^{18}F -FDG PET/CT scan

The scans were performed at the nuclear medicine and molecular imaging facility of the *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira* using PET/CT scanner (Siemens Biography 16 channels, Germany), according to the guidelines of the European Society of Nuclear Medicine (20). Patients fasting for at least four hours and with glycemic levels ≤ 150 mg/dL received 0.14 mCi/kg of ^{18}F -FDG intravenously. Approximately 60 minutes after the administration of ^{18}F -FDG, images were obtained from the skull to the thigh root. All the patients received 20 mg of furosemide after the first imaging; additionally, 120 minutes after the radiopharmaceutical injection, they returned to the scanner for late imaging of the pelvis. The acquisition parameters of the initial images were analyzed, with a reconstruction diameter of 500 mm, tube voltage of 130 kV, current of 75 to 310 mAs, and thickness of 3 mm. The images were reconstructed with 3D OSEM mode (four iterations and eight subsets) in a $4.07 \times 4.07 \times 5.00$ mm³ matrix.

2.3 Radiomic analysis

2.3.1 Segmentation

We use the free access multiplatform Local Image Features Extraction (LIFEx) software (V6.30 – Inserm, Orsey, France) (21), as can be seen in Supplementary Figure 1. Initially, a semi-automatic segmentation of the uterine cervical lesion was performed (whole-body image only), identified by the ^{18}F -FDG uptake on the CT fusion image, and manually outlined with a 3D design tool. Subsequently, the software selected the area of highest uptake, considering a fixed threshold of 40% of the standard uptake value (SUV) of the ROI volume (VOI), a method validated for cervical uterine neoplasms (22, 23). Notably, the details regarding the computation parameters and formulas are described at www.lifexsoft.org (21). A radiologist specialized in the female pelvis and supervised by a nuclear medicine specialist, both with 20 years of experience, did the segmentations for all patients.

2.3.2 Extraction

For each selected volume, a massive extraction of numerical data was performed by LIFEx, using $4 \times 4 \times 4$ resizing, 0.25 fixed number width (FBW) intensity discretization method and histogram redefinition, obtaining 50 tumor features. These features were divided into categories, including: first-order statistics derived from the voxel intensity histogram (shape, volume, and histogram), and conventional indices (SUV_{peak}, SUV_{mean}, SUV_{max}, MTV, and TLG); second-order statistics, including features based on the gray-level co-occurrence matrix (GLCM), gray-level run-length matrix (GLRLM), neighboring gray-level dependence matrix (NGLDM), and gray-level zone length matrix (GLZLM) (12, 21, 24).

2.3.3 Selection of radiomic features

Initially, searching for clinically significant markers associated with OS, we performed an independent sample test with the Mann–Whitney to assess the distribution for each feature in the two groups, including those with a p -value < 0.05 , to subsequent analysis.

After that, the data were submitted to dimension reduction through rank correlation with Spearman's coefficient, evaluating each pair of features. Later, we found which markers correlated with each other, excluding redundant markers using a correlation matrix and selecting those with a pre-established hypothetical ρ lower than 0.85.

2.4 Statistical analysis

The absolute and relative frequency described categorical variables in percentage. Continuous variables with a normal distribution were analyzed by the mean and standard deviation; while non-parametric variables were analyzed by the median, maximum and minimum values, and interquartile range (IQR). For comparison between variables, we used the Mann–Whitney U test. We determined the cut-off points for variables with a p -value < 0.05 and the distinction between groups by ROC curves (DeLong methodology).

For prognostic evaluation, we correlated the selected radiomic features with the OS. Kaplan–Meier survival curves were constructed, with cut-off points obtained by the ROC curve for each variable, using the MedCalc software (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022). P- values lower than 0.05 were considered statistically significant.

3 RESULTS

3.1 Clinical and demographic characteristics

The sample was initially composed of 50 consecutive patients. Three patients were excluded: one whose pretreatment baseline scan was unavailable and two other scans with divergence in the acquisition parameters (disagreement with IBSI standards).

Therefore, 47 patients were eligible for this study, with a mean age of 47 ± 23 years and ranging from 24 to 70 years. The majority of the patients had a low level of education, with reports of multiple sexual partners. Approximately 87% of patients presented with advanced stages of the disease (FIGO III and IV) (Table 1). **Advanced stages of FIGO were correlated with lower overall survival (Supplementary Figure 2).**

The median follow-up was 23.5 months (range: 3.73–39 months), with all surviving patients being followed up for at least 24 months. Of a total of 47 patients, 36 (77%) were alive at the end of 24 months (group 1) and 11 (23%) patients had died due to the disease (group 2).

3.2 Metabolic biomarkers and textural radiomic features

The data were extracted from 47 VOIs. We selected the features with discriminatory power for the selected outcome: three metabolic parameters - SUVmax ($p = 0.02$), SUVmean ($p = 0.02$), and SUVpeak ($p = 0.01$); and 13 textural markers - five markers from the GLZLM matrix (GLZLM_SZE, GLZLM_LGZE, GLZLM_HGZE, GLZLM_SZLGE, and GLZLM_SZHGE); six markers from the GLRLM matrix (GLRLM_LGRE, GLRLM_HGRE, GLRLM_SRLGE, GLRLM_SRHGE, GLRLM_LRLGE, and GLRLM_LRHGE); and two markers from the GLCM matrix (GLCM_Contrast variance and GLCM_Dissimilarity).

Among the metabolic parameters, the SUVpeak showed the best performance to differentiate the groups. The SUVpeak median in group 1 was 10.89 (IQR 7.60 to 12.69), while in group 2 was 13.87 (IQR 12.17 to 14.14), $p = 0.01$. The best cut-off point value (ROC curve analysis) was 12.76 with an AUC of 0.74, a sensitivity of 77.8%, and a specificity of 72.7%, $p = 0.006$. The SUVmax median value in group 1 was 12.83 (IQR 9.09 to 14.90) versus 15.98 in group 2 (IQR 13.52 to 19.09), $p = 0.02$. The best cut-off point was 14.32, AUC = 0.68, sensitivity = 72.3%, and specificity = 72.7% for the cut-off point of 14.32 ($p = 0.012$). The SUVmean median value in group 1 was 7.68 (IQR 9.09 to 14.90) versus 9.88 in group 2 (IQR 8.88 to 10.92), $p = 0.02$. It presented an AUC of 0.68, sensitivity of 72.3%, and specificity of 72.7% for a cut-off point of 8.8 ($p = 0.01$).

The other conventional metabolic metrics were not significant. The median MTV in group 1 was 31.9 (IQR:18.5-51.0) versus 37.8(IQR:24.6-72.4) in group 2 ($p = 0.49$). The median TLG in group 1 was 295.9(IQR:100.7-403.7) versus 320.3(IQR: 253.2-465.7) in group 2, $p = 0.33$. Aiming for the redundancy feature reduction, we used the Spearman rank correlation for each of these 13 attributes. Three of them showed a rho value lower than 0.85: GLRLM_LGRE, GLRLM_SRLGE, and GLRLM_LRLGE. When we compared the AUC of these three indices, the GLRLM_LRLGE textural feature presented a little better performance. The GLRLM_LRLGE median in group 1 was $1.2 \cdot 10^{-3}$ (IQR: $8 \cdot 10^{-4}$ to $3.2 \cdot 10^{-3}$) versus $7.7 \cdot 10^{-3}$ in group 2 (IQR $6 \cdot 10^{-4}$ to $9 \cdot 10^{-3}$, $p = 0.017$). The best cut-off point value was $1 \cdot 10^{-3}$ (AUC: 0.74; sensitivity: 72.2%; specificity: 81.8%, $p = 0.005$).

For GLRLM_LGRE, the group 1 median value was $1.2 \cdot 10^{-3}$ (IQR: $7 \cdot 10^{-4}$ to $2.4 \cdot 10^{-3}$), and in group 2 was $7 \cdot 10^{-4}$ (IQR: $5 \cdot 10^{-4}$ to $1 \cdot 10^{-4}$, $p = 0.01$). It presented an AUC of 0.73, sensitivity of 81.8 %, and specificity of 72.2% for a cut-off point of $9 \cdot 10^{-4}$ ($p = 0.006$). For GLRLM_SRLGE,

the group 1 median value was $1.2 \cdot 10^{-3}$ (IQR: $7 \cdot 10^{-4}$ to $2.3 \cdot 10^{-3}$), and in group 2 was $7 \cdot 10^{-4}$ (IQR: $5 \cdot 10^{-4}$ to $8 \cdot 10^{-4}$, $p = 0.01$). The AUC was 0.73, sensitivity of 81.8 %, and specificity of 72.2% for a cut-off point of $8 \cdot 10^{-4}$ ($p = 0.006$).

3.3 Correlations between conventional parameters ^{18}F -FDG PET/CT and textural features

The SUV_{peak} showed negative correlations with the GLRLM matrix. GLRLM_LRLGE. ($r = -0.890$, $p < 0.01$). The SUV_{max} also showed a negative correlation with GLRLM_LRLGE. ($r = 0.764$, $p < 0.01$).

Both SUV_{peak} and GLRLM_LRLGE were not correlated with FIGO staging (Supplementary Table 1).

3.4 Kaplan–Meier survival analysis

GLRLM_LRLGE showed a significant correlation with the OS ($p = 0.003$). Patients who died presented a GLRLM_LRLGE value lower than the cut-off point, with a shorter survival time: median of 708 days (CI: 505.0–734.0). A risk ratio of 10.8 (CI: 3.0–39.1) was observed.

SUV_{peak} showed a significant correlation with the OS ($p = 0.006$). Patients who died presented a higher SUV_{peak} value, with a shorter survival time: a median of 706 days (CI: 374.0–734.0). A risk ratio of 10.5 (CI: 2.7–40.3) was observed.

DISCUSSION

This study demonstrated the prognostic association between radiomic biomarkers of primary uterine cervical cancer lesions at ^{18}F -FDG-PET/CT and overall survival. Among the evaluated metabolic parameters, SUV_{peak} showed the best discriminatory power; and among all the selected radiomic textural features, the GLRLM_LRLGE presented the best predictive performance. Moreover, SUV_{peak} and GLRLM_LRLGE demonstrated a greater correlation with OS compared with clinical and other more conventional ^{18}F -FDG-PET/CT parameters, including MTV and TLG. These data reinforce the importance of metabolic radiomic evaluation in cervical uterine tumor staging.

Cervical cancer accounts for high morbidity and mortality in patients of productive and reproductive age worldwide, especially in vulnerable populations (25). The staging of this neoplasm is based on FIGO classification, which includes characteristics of the primary lesion, and lymph node or distant dissemination (4-6). However, FIGO classification presented a low accuracy in predicting therapy response and survival, especially among patients with advanced-stage cancer disease (4).

The search for non-invasive and robust prognostic biomarkers can improve the predictive power of therapy response. Radiomic is considered a promising analysis tool in precision medicine (26, 27). Some studies have also reported the use of this technology in cervical tumor cases, based on several imaging methods, especially magnetic resonance imaging and ^{18}F -FDG-PET/CT (28). Usually, these studies aim to evaluate several aspects of the tumor, covering most frequently lymph node invasion (29-31), prognosis (28, 32) and therapeutic response (33); followed by histological grade (34-36), staging (37), and lymphovascular space invasion (29).

SUV represents a semi-quantitative metric of ^{18}F -FDG-PET/CT with prognostic ability, including OS evaluation of patients with uterine cervix tumors (10, 33). All metrics of SUV are correlated with each other, providing information on the tumor metabolic activity. SUV_{peak} is reported as more robust and reproducible than SUV_{max} and SUV_{mean}, although it is not widely disseminated in clinical practice (7). Studies report better performance of SUV_{peak} to demonstrate the aggressiveness of early-stage cervical tumors compared to SUV_{max}, maybe because SUV_{peak} measures several voxels in a more metabolically active spherical VOI of the lesion (7, 38).

The SUVpeak in our study presents a cut-off value similar to those described in other studies. Schernberg et al. (39) analyzed locally advanced disease treated with definitive chemoradiation and demonstrated that a high SUVpeak value was superior in predicting the OS and local recurrence, when compared with other ^{18}F -FDG-PET/CT parameters, like MTV and TLG. Other studies also evaluated early-stage cervical cancer, in which a low SUVpeak was significantly correlated with high progression-free survival (40).

A systematic review by Piñeiro-Fiel et al. evaluated the radiomics of ^{18}F -FDG-PET/CT in several neoplasms. Gynecological cancers were among the four most studied types, with 19 publications in a total of 741 studies. Of these 19 publications, cervical uterine cancer accounted for the largest number of publications (74%), followed by endometrial cancer (16%). As in our study, the textural features were correlated with the conventional metrics of ^{18}F -FDG-PET/CT, including SUV. In the analysis of gynecological cancers, the texture matrices that presented higher significance were GLCM, GLRLM, and GLZSM (41).

We showed that GLRLM_LRLGE could perform well in predicting OS in patients with advanced cervical cancer. The radiomic matrix GLRLM conceptually relates to the intensity of the gray level of pixels in an image, in a given direction, and LRLGE represents the distribution of long stretches with a high or low gray level, being an indicator of the uniformity of the homogeneous distribution of FDG uptake (42). GLRLM_LRLGE is a potential biomarker in other neoplasms too, as it can discriminate benign from malignant renal tumors (42), and can be used to assess recurrence in rectal cancer (43).

Additionally, some studies demonstrated a significant correlation between the GLRLM matrix ^{18}F -FDG-PET/CT textural markers (LGRE, SRLGE, and LRLGE) and RNA-level immunological biomarkers of PD-L1 (programmed death ligand 1) in lung cancer (47). PD-L1 protein expression is also a predictive biomarker in uterine cervical cancer (48). Subsequently, we could find a possible intercorrelation between these textural markers (GLRLM_LRLGE) and PD-L1 expression, representing an important prognostic and selection factor for immunotherapy. This hypothesis may be evaluated in future prospective studies.

GLRLM_LRLGE possibly shows a relationship with tumor necrosis, as it assesses the homogeneity of ^{18}F -FDG uptake, and its highest value is documented in benign homogeneous lesions (42). On the other hand, several studies demonstrate a direct relationship between PD-L1 and tumor necrosis factor (TNF alpha) in oncologic diseases, including findings in which TNF alpha produced by adipocytes positively regulates PD-L1 (49). Based on these findings, we can assume that the textural factor GLRLM_LRLGE also correlates with TNF alpha.

However, this study has many limitations. It is a single-center study with a low number of patients and a retrospective analysis. However, the sample was derived from a clinical trial (50), with a relatively homogeneous and controlled group of patients with a good clinical follow-up. Additionally, the ^{18}F -FDG-PET/CT pretreatment images were reevaluated in order to collect new data regarding radiomic characteristics in the primary lesions. Moreover, we analyzed only the scans with a protocol following the parameters established by the IBSI. We also do not perform multiple correction tests in our data, mainly because of the low number of included patients.

In conclusion, in patients with advanced cervical tumors, this study investigated and identified two biomarkers with better prognostic performance (SUVpeak and GLRLM_LRLGE). These features denote metabolism and intratumoral textural homogeneity, respectively. In the future, the SUVpeak and GLRLM_LRLGE have the potential to be incorporated into clinical practice, helping to identify patients with a higher risk of death.

1 Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

2 Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethics Committee of Instituto de Medicina Integrada Fernandes Figueira (IMIP). The ethics committee waived the requirement of written informed consent for participation.

3 Author Contributions

NRGA, SCSB and MADM conceptualized and designed the study. Data were acquired by TMC and CRASA. NRGA and TFM lesions identification and marking. MADM and FAM results inference, implementation of methods ou analyze and interpreted the data. NRGA, MLO and SCSB drafted the manuscript ou write the first draft of the manuscript. LAM, FAM, SCSB and MLO critically revised the paper ou provided supervision, support, conceptualization, and guidance throughout the project.

Funding

Funding sources not available

Supplementary Material

Data Availability Statement

The datasets for this study can be available on request to the corresponding author.

Table 1 |Clinical and demographic characteristics of the study patients

Variable	n (%)	%
N = 47		
Age (mean ± SD)	47 ± 23 years	
Origin		
Metropolitan area	26 (53)	53
Inland cities	21	45
Education		
Illiterate	17	36.0
0 to 8 years	24	51.0
8 to 12 years	06	12.7
Smoking		
Non-smoker	23	49.0
< 20 pack-year	04	8.70
> 20 pack-year	13	28.0
Ex-smoker for > 5 years	08	17.0
Number of children		
1 child	6	12.7
2 children	7	14.8
3 or more children	34	72.3
Number of sexual partners		
Up to two partners	12	25.6
Three or two partners	35	74.4
Tumor size (cm) (mean ± SD)	5.43 cm (SD 1.49)	
FIGO staging		
IB2	02	4.20
II	04	10.0
III	21	44.6
IV	20	42.5

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics

Table 2 | Results of independent-samples Mann-Whitney test analysis parameters 18F-FDG PET/CT for cervical cancer predicting overall survival.

	Group 1		Group 2		P
	Median	Range	Media	Range	
Image-based parameters					
SUV mean	7.68	9.09 – 14.90	9.88	8.88 – 10.92	0.02
SUV peak	10.89	7.60 – 12.69	13.87	12.17 – 14.14	0.01
SUV max	12.83	9.09 – 14.90	15.98	13.52 – 19.09	0.02
TLG (mL)	295.9	100.7 – 403.7	320,3	253.2 – 465.7	0.33
MTV (mL)	31.9	18.5 – 51.0	31.9	24.6 – 72.4	0.49
Texture parameters					
GLRLM_LGRE	1.2. 10 ⁻³	7. 10 ⁻⁴ –2.4. 10 ⁻³	7. 10 ⁻⁴	5.10 ⁻⁴ – 8. 10 ⁴	0.01
GLRLM_SRLGE	1.2. 10 ⁻³	7. 10 ⁻⁴ –2.3. 10 ⁻³	7. 10 ⁻⁴	5.10 ⁻⁴ – 8. 10 ⁴	0.01
GLRLM_LRLGE	1.2. 10 ⁻³	8. 10 ⁻⁴ –3.2. 10 ⁻³	7.7. 10 ⁻³	6.10 ⁻⁴ –9. 10 ⁴	0.01

¹⁸F-FDG PET/CT, ¹⁸fluorodeoxyglucose positron emission tomography; Group 1, survivors; Group 2, dieded; SUV, standardized uptake values; SUVmax, maximum standardized uptake value; SUVmean, mean standardized uptake value; SUVpeak, the peak of SUV in 1 mL; TLG, total lesion glycolysis; MTV, metabolic tumor volume; GLRLM, Gray level run length matrix; LGRE, low gray-level runs emphasis; SRLGE, short runs low gray-level emphasis; LRLGE, long runs gray-level emphasis.

Figure 1 | Receiver operating characteristic curve analyses of SUVpeak (a), GLRLM_LRLGE (b) and both (c) value for predicting overall survival.

Figure 2 | Kaplan-Meier survival curve of overall survival in patients with cervical cancer. (a) High SUVpeak value (>12.76) and low SUVpeak value (<12.76). (b) High GLRLM_LRLGE value (>1.10⁻³) and low GLRLM_LRLGE value (<1.10⁻³).

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* (2018) 68: 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* (2019) 8: e191-e20. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* (2021) 71:209–49. doi: 10.3322/caac.21660
4. Bhatla N, Denny L. FIGO Cancer Report 2018. *Int J Gynaecol Obstet.* (2018) 143 Suppl 2:2-3. doi: 10.1002/ijgo.12608
5. Lee SI, Atri M. 2018 FIGO Staging system for uterine cervical cancer: enter cross- sectional imaging. *Radiology.* (2019) 292:15-24. doi: 10.1148/radiol.2019190088
6. Salib MY, Russell JHB, Stewart VR, Sudderuddin SA, Barwick TD, Rockall AG, Bharwani N. 2018 FIGO staging classification for cervical cancer: added benefits of imaging. *Radiographics.* 2020;40(6):1807-22.
7. Sher A, Lacoueille F, Fosse P, Vervueren L, Cahouet-Vannier A, Dabli D, et al. For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [(18)F]FDG-PET/CT quantification, regardless of acquisition time. *EJNMMI Res.* (2016) 6:21. doi: 10.1186/s13550-016-0177-8
8. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* (2015) 42:328-54. doi: 10.1007/s00259-014-2961-x
9. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current methods to define metabolic tumor volume in positron emission tomography: which one is better? *Nucl Med Mol Imaging.* (2018) 52:5-15. doi: 10.1007/s13139-017-0493-6

10. Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M. 18F-FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy. *Rad Oncol*. (2016) 11:1-11. doi: 10.1186/s13014-016-0614-x
11. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Gulati A, Halle MK, Woie K, Salvesen O. The prognostic value of preoperative FDG-PET/CT metabolic parameters in cervical cancer patients. *Eur J Hybrid Imaging*. 2018 2:1-14. doi: 10.1186/s41824-018-0042-2
12. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*. (2016) 278:563-77. doi: 10.1148/radiol.2015151169
13. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res*. (2017) 77:e104-7. doi: 10.1158/0008-5472
14. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp*. (2018) 2:36. doi: 10.1186/s41747-018-0068-z
15. Anbumani S, Jayaraman P, Anchaneyan P, Bilimagga RS, Nambiraj A. Quantitative radiomic phenotyping of cervix cancer. *Int Clin Pathol J*. (2018) 6:26-8. doi: 10.15406/icpj.2018.06.00149
16. Cook GJR, Siddique M, Taylor BP, Yip C, Chicklore S, Goh V. Radiomics in PET: principles and applications. *Clin Transl Imaging*. (2014) 2:269-76. doi: 10.1007/s40336-014-0064-0
17. Ho KC, Fang YHD, Chung HW, Yen TC, Ho TY, Chou HH, et al. A preliminary investigation into textural features of intratumoral metabolic heterogeneity in (18)F-FDG PET for overall survival prognosis in patients with bulky cervical cancer treated with definitive concurrent chemo-radiotherapy. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. (2016) 6:166-75.
18. Mu W, Liang Y, Hall LO, Tan Y, Balagurunathan Y, Wenham R. et al. 18F-FDG PET/CT Habitat radiomics predicts outcome of patients with cervical cancer treated with chemo-radiotherapy. *Radiol Artif Intell*. (2020) 2:e190218. doi: 10.1148/ryai.2020190218
19. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S, for the Image Biomarker Standardisation Initiative. Image biomarker standardisation initiative [Internet]. arXiv:1612.07003 [cs.CV]. 2016. <http://arxiv.org/abs/1612.07003>
20. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. (2010) 37:181-200. doi: 10.1007/s00259-009-1297-4
21. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res*. (2018) 78:4786-9. doi: 10.1158/0008-5472
22. Yang F, Thomas MA, Dehdashti F, Grigsby PW. Temporal analysis of intratumoral metabolic heterogeneity characterized by textural features in cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. (2013) 40:716-27. doi: 10.1007/s00259-012-2332-4
23. Tsujikawa T, Rahman T, Yamamoto M, Yamada S, Tsuyoshi H, Kiyono Y, et al. 18F-FDG PET radiomics approaches: comparing and clustering features in cervical cancer. *Ann Nucl Med*. (2017) 31:678-85. doi: 10.1007/s12149-017-1199-7.
24. Thibault G, Fertil B, Navarro C, Pereira S, Cau P, Levy N, et al. Texture indexes and gray level size zone matrix application to cell nuclei classification. *Pattern Recognit Inf Process*. (2009) 140-145.
25. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Khalil AI, Baussano I, Shah ASV, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. (2021) 9:e161-e9. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30459-9
26. Barbet J, Bernaudin M, Payoux P, Cicone F, Gaugler MH, Kraeber-Bodéré F. Editorial: Nuclear Medicine in the Context of Personalized Medicine. *Front Med (Lausanne)*. (2020) 7:252. doi: 10.3389/fmed.2020.00252
27. Ai Y, Zhu H, Xie C, Jin X. Radiomics in cervical cancer: current applications and future potential. *Crit Rev Oncol Hematol*. (2020) 152:102985. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102985
28. Lucia F, Visvikis D, Vallières M, Desseroit MC, Miranda O, Robin P, et al. External validation of a combined PET and MRI radiomics model for prediction of recurrence in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imagin*. (2019) 46:864-77. doi: 10.1007/s00259-018-4231-9
29. Li Z, Li H, Wang S, Dong D, Yin F, Chen A, et al. MR-Based Radiomics Nomogram of Cervical Cancer in Prediction of the Lymph-Vascular Space Invasion Preoperatively. *J Magn Reson Imaging* (2019) 49:1420-6. doi: 10.1002/jmri.26531
30. Chen X, Liu W, Thai TC, Castellano T, Gunderson CC, Moore K, et al. Developing a new radiomics-based CT image marker to detect lymph node metastasis among cervical cancer patients. *Comput Methods Programs Biomed*. (2020) 197:105759. doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105759
31. Song J, Hu Q, Ma Z, Zhao M, Chen T, Shi H. Feasibility of TWI-MRI-Based Radiomics Nomogram for Predicting Normal-Sized Pelvic Lymph Node Metastasis in Cervical Cancer Patients. *Eur Radiol*. (2021) 31:6938-6948. doi: 10.1007/s00330-021-07735-x

32. Ferreira M, Lovinfosse P, Hermesse J, Decuypere M, Rousseau C, Lucia F, et al. [F]FDG PET Radiomics to Predict Disease-Free Survival in Cervical Cancer: A Multi-Scanner/Center Study With External Validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. (2021) 48:3432-3443. doi: 10.1007/s00259-021-05303-5
33. Reuzé S, Orhac F, Chargari C, Nioche C. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget*. (2017) 8: 43169–43179. doi: 10.18632/oncotarget.17856
34. Shen WC, Chen SW, Liang JA, Hsieh TC, Yen KY, Kao CH. [18]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Textural Features of Cervical Cancer Associated with Lymph Node Metastasis and Histological Type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. (2017) 44:1721-1731. doi: 10.1007/s00259-017-3697-1
35. Liu Y, Zhang Y, Cheng R, Liu S, Qu F, Yin X, et al. Radiomics analysis of apparent diffusion coefficient in cervical cancer: A preliminary study on histological grade evaluation. *J Magn Reson Imaging*. (2019) 49:280-290. doi: 10.1002/jmri.26192
36. Su X, Chen N, Sun H, Liu Y, Yang X, Wang W, et al. Automated machine learning based on radiomics features predicts H3 K27M mutation in midline gliomas of the brain. *Neuro Oncol*. (2020) 22:393-401. doi: 10.1093/neuonc/noz184
37. Umutlu L, Nensa F, Demircioglu A, Antoch G, Herrmann K, Forsting M, et al. Radiomics Analysis of Multiparametric PET/MRI for N- and M-Staging in patients with primary cervical cancer. *Rofo* (2020) 192:754–63.
38. Vanderhoek M, Perlman SB, Jerai R. Impact of the definition of peak standardized uptaken value on quantification of treatment response. *J Nucl Med*. 2012 53:4-11. doi: 10.2967/jnumed.111.093443
39. Schernberg A, Reuze S, Orhac F, Buvat I, Dercle L, Sun R, et al. A score combining baseline neutrophilia and primary tumor SUVpeak measured from FDG PET is associated with outcome in locally advanced cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. (2018) 45, 187–195. doi: 10.1007/s00259-017-3824-z
40. Zhang L, Sun H, Du S, Xu W, Xin J, Guo Q. Evaluation of 18F-FDG PET/CT parameters for reflection of aggressiveness and prediction of prognosis in early-stage cervical cancer. *Nucl Med Commun*. (2018) 39:1045-1052. doi: 10.1097/MNM.0000000000000909
41. Piñeiro-Fiel M, Moscoso A, Pubul V, Ruibal Á, Silva-Rodríguez J, Aguiar P. A systematic review of PET textural analysis and radiomics in cancer. *Diagnostics (Basel)*. (2021) 11:380. doi: 10.3390/diagnostics11020380
42. Matsumoto S, Arita Y, Yoshida S, Fukushima H, Kimura K, Yamada I, et al. Utility of radiomics features of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for differentiation of fat-poor angiomyolipoma from clear cell renal cell carcinoma: model development and external validation. *Abdom Radiol*. (2022) 47:2178-86.
43. Park H, Kim KA, Jung JH, Rhie J, Choi SY. MRI features and texture analysis for the early prediction of therapeutic response to neoadjuvant chemo-radiotherapy and tumor recurrence of locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol*. (2020) 30:4201-4211. doi: 10.1007/s00330-020-06835-4
44. Lucia F, Visvikis D, Desseroit MC, Miranda O, Malhaire JP, Robin P, et al. Prediction of outcome using pretreatment 18F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemo-radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. (2018) 45: 768–786. doi: 10.1007/s00259-017-3898-7
45. Li H, Zhu M, Jian L, Bi F, Zhang X, Fang C, et al. Radiomic score as a potential imaging biomarker for predicting survival in patients with cervical cancer.” *Front Oncol*. (2021) 11:706043.
46. Lou W. Predicting cervical cancer outcomes: statistics, images, and machine learning. *Front Artif Intell*. (2021) 7:62769. doi: 10.3389/frai.2021.627369
47. Kim BS, Kang J, Jun S, Kim H, Pak K, Kim GH, et al. Association between immunotherapy biomarkers and glucose metabolism from F-18 FDG PET. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. (2020) 24:8288-8295. doi: 10.26355/eurrev_202008_22625
48. Rotman J, den Otter LAS, Bleeker MCG, Samuels SS, Heeren AM, Roemer MGM, et al. PD-L1 and PD-L2 Expression in Cervical Cancer: Regulation and Biomarker Potential. *Front Immunol*. (2020) 17;11:596825. doi: 10.3389/fimmu.2020.596825
49. Li Z, Zhang C, Du JX, Zhao J, Shi MT, Jin MW. Adipocytes promote tumor progression and induce PD-L1 expression via TNF- α /IL-6 signaling. *Cancer Cell Int* (2020) 20:179. doi: 10.1186/s12935-020-01269-w.
50. Azevedo CRAS, Thuler LCS, Mello MJG, Lima JTO, Fonte ALF, Fontão DFS, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. (2017) 146:560-565. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.07.006

APÊNDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS

Projeto: **Análise exploratória de Biomarcadores prognósticos pela Radiômica em exames de 18f-FDG PET/CT no câncer de colo uterino.**

Pesquisadora responsável: Nadja Rolim Gonçalves de Alencar

1) Dados pessoais:			
Ficha número:			
Nome			
Idade:		Data de nascimento:	
Naturalidade:			
Telefones:		e-mail :	
2) Dados clínicos:			
Estadiamento FIGO			
Gestação () Paridade () Aborto () Parceiros () Coitarca ()			
Tabagismo: 1- não 2 - <20a/m 3- >20 a/m 4- Ex > 5 anos			
Escolaridade 1- analfabeto 2- até 08 anos 3- >8 anos			
3) Resposta Clínica:			
1- RC	2-RP	3-DE	4-PD
Data da PD: ___/___/___	1) Locorregional 2) Sistêmica		
Local de PD:	Se sistêmica, em qual órgão? 1)Gânglios 2)Pulmão 3) Fígado 4) Osso 5) SNC 6) Outros		
Data do último seguimento: ___/___/___	a) Vivo sem doença b) Vivo com doença c) Morte por câncer d) Morte por outra causa e) Perda de seguimento		

DATA DE REALIZAÇÃO DO PET-CT BASAL: ___/___/___

AVALIAÇÃO LOCAL DO TUMOR:

TAMANHO: _____

EXTENSÃO:

Há plano de clivagem entre útero e a parede posterior da bexiga? 1. SIM 2. NÃO

Há plano de clivagem entre útero e a parede anterior do reto? 1. SIM 2. NÃO

• ACHADOS METABÓLICOS:

Captção pela lesão primária 1. SIM 2. NÃO

SUV MÁXIMO: _____

SUV MÉDIO: _____

MTV: _____

TLG: _____

LINFONODOMEGALIAS:

Há linfonodos pélvicos hipermetabólicos (SUVmax > 2,5) 1. SIM 2. NÃO

Há linfonodos retroperitoneais hipermetabólicos (SUVmax > 2,5) 1. SIM 2. NÃO

Há linfonodos acima do diafragma hipermetabólicos (SUVmax > 2,5) 1. SIM 2. NÃO

METÁSTASES:

Há sítios de hipermetabolismo focal extra nodal (SUVmax > 2,5) 1. SIM 2. NÃO

Estádio metabólico proposto:

- ESTADIO IB2
- ESTADIO IIA1
- ESTADIO IIA2
- ESTADIO IIB
- ESTADIO IIIA
- ESTADIO IIIB
- ESTADIO IVA
- ESTADIO IVB

DATA DE REALIZAÇÃO DO PET-CT 2º PET: ___/___/___

AVALIAÇÃO LOCAL DO TUMOR:

TAMANHO: _____

• ACHADOS METABÓLICOS:

Captação pela lesão primária 1. SIM 2. NÃO

SUV MÁXIMO: _____

- PERSIST:
- Resposta completa
- Resposta Parcial
- Estável
- Ausência de resposta

LINFONODOMEGALIAS:

Há linfonodos pélvicos hipermetabólicos (SUVmax > 2,5) 1. SIM 2. NÃO

Há linfonodos retroperitoneais hipermetabólicos (SUVmax > 2,5) 1. SIM 2. NÃO

Há linfonodos acima do diafragma hipermetabólicos (SUVmax > 2,5) 1. SIM 2. NÃO

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Instituto de Medicina Integral de Pernambuco - IMIP

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo de fase II avaliando a segurança e eficácia da quimioterapia neoadjuvante baseado em gencitabina em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado e associação com a expressão do transportador de nucleosídeo humano equilibrante 1(hENT1).

2. PESQUISADOR: Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo

CARGO/FUNÇÃO: Oncologista Clínico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 18971

UNIDADE DO IMIP: Ambulatório de oncologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernandes Figueira – IMIP, em Recife, Pernambuco.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO X

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 meses.

5. OBJETIVOS

- a) Você está sendo convidada a participar desse estudo que tem o objetivo de explorar uma forma diferente de se oferecer tratamento quimioterápico, buscando diminuir a toxicidade em relação a pesquisas anteriores (e não em relação ao tratamento atual) e mantendo a eficácia. Dessa forma, queremos saber se a quimioterapia antes da radioterapia tem toxicidade aceitável sem aumentar o risco de complicações relacionadas ao tratamento. O benefício direto com o tratamento é a possibilidade de redução do tumor enquanto se aguarda o início da radioterapia. De forma indireta, o benefício se dá em beneficiar outras mulheres com câncer de colo de útero que venham necessitar de tratamento posteriormente, pois determinaremos uma nova forma de tratamento e como escolher para esse tratamento.
- b) O tratamento das pacientes com câncer de colo de útero é radioterapia e cisplatina, que demora cerca de um mês para começar. Nesse estudo, você receberá quatro (4) aplicações de quimioterapia enquanto aguarda o início

desse tratamento. O esquema de quimioterapia que propomos estudar inclui dois remédios chamados GENCITABINA e CISPLATINA, que já são utilizados em outros tumores e mesmo em outras pacientes com câncer de colo de útero com metástase. A aplicação será uma vez por semana e haverá descanso de uma semana após a segunda dose. Essa quimioterapia poderá dificultar a sua tolerância a radioterapia posterior. Quando terminar a quimioterapia, você será encaminhada para realizar o tratamento de rotina, isto é, radioterapia e cisplatina. Você realizará exames de sangue, ressonância magnética e PET-CT antes e depois do tratamento. Será realizado também um estudo no material da sua biópsia do colo do útero com um marcador chamado hENT1 por imunohistoquímica, que tem relação com a gencitabina. Durante o tratamento, você será avaliada antes de cada aplicação, e uma vez por semana na fase de radioterapia. Após o tratamento, as consultas serão realizadas a cada 3 meses pelo período de dois anos.

- c) Na fase da quimioterapia inicial, a toxicidade esperada é, em sua maior parte, conhecida e controlável. São descritas toxicidades como anemia e queda da imunidade, alterações nos rins, diarreia, vômito e enjojo. Em geral, esses sintomas são controlados com medicações aplicadas tanto antes da quimioterapia, aqui no hospital, quanto orientadas para uso domiciliar. As pacientes receberão antes de iniciar a quimioterapia hidratação com soro fisiológico, como também dexametasona e ondasetrona, que são potentes medicamentos contra vômitos. Essas medidas têm o objetivo de reduzir o risco de toxicidade nos rins, náuseas e vômitos. Além disso, receberão medicação de vômitos (ondasetrona, metoclopramida e dexametasona) para uso em casa por 3-5 dias conforme rotina do serviço. As pacientes serão avaliadas com exame clínico e exames de sangue antes de cada quimioterapia, para monitorização de toxicidade hematológica e as demais toxicidades renais e gastrintestinais. Ainda assim, existe o risco de complicações graves como infecções com imunidade baixa e insuficiência renal. A segunda fase de tratamento já é feita de rotina, radioterapia e cisplatina, e a toxicidade é semelhante a das mulheres que não participam do estudo. A interrupção do tratamento ocorrerá se observado desejo seu, piora do tumor, toxicidade grave ou condição que coloque em risco a sua vida, a critério do investigador principal.

- d) Trata-se de um estudo experimental, testando a hipótese de que quimioterapia antes da radioterapia é bem tolerada, segura e eficaz. Dessa forma, apenas após o final do estudo poderemos concluir sobre a segurança e eficácia da quimioterapia.
- e) Caso você não queira participar do estudo, será encaminhada para realizar a radioterapia concomitante a cisplatina, conforme a rotina do hospital.
- f) É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento nem diferenciação no cuidado ao seu bem-estar na instituição. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo, que pode ser encontrado no endereço Rua dos Coelhos, 300 3º andar - Ambulatório de Oncologia Clínica. Boa Vista - Recife - PE - Brasil. CEP 50070-550. Telefone(s) 2122-4100 ou 2125-7542.
- g) Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos do IMIP (CEP), que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. Está situado na Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista . Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º andar. CEP 50070-550. Telefone 2122-4756, email:comitedeetica@imip.org.br. O CEP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30hs (manhã) e 13:30 às 16:00hs (tarde).
- h) As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outras pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhuma. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
- i) Não há despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à participação do paciente. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Fica também garantida indenização em

casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, por parte da instituição e da pesquisadora.

- j) O pesquisador utilizará os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Estudo de fase II avaliando a segurança e eficácia da quimioterapia neoadjuvante baseado em gencitabina em pacientes com câncer de colo de útero localmente avançado e associação com a expressão do transportador de nucleosídeo humano equilibrante 1(hENT1).”

Eu discuti com a Dra. Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesse Serviço.

Assinatura da testemunha Data / /

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual. *(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desse paciente ou representante legal para a participação nesse estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

ANEXO A – CARTA DE APROVADO E ACEITO DO TRABALHO PELO CORPO EDITORIAL DA REVISTA FRONTIERS

Dear Dr Alencar,

Frontiers in Medicine Editorial Office has sent you a message. Please click 'Reply' to send a direct response

I am pleased to inform you that your manuscript "Exploratory analysis of radiomic as prognostic biomarkers in 18F-FDG PET/CT scan in uterine cervical cancer" has been approved for production and accepted for publication in Frontiers in Medicine, section Nuclear Medicine. Proofs are being prepared for you to verify before publication. We will also perform final checks to ensure your manuscript meets our criteria for publication (<https://www.frontiersin.org/about/review-system#ManuscriptQualityStandards>). Please do not communicate any changes until you receive your proofs.

Any questions? Please visit our Production Help Center page for more information: <https://zendesk.frontiersin.org/hc/en-us/categories/200397292-Article-Production->

You can click here to access the final review reports and manuscript: <http://www.frontiersin.org/Review/EnterReviewForum.aspx?activationno=21aa90a4-372d-4670-92a3-e15afb2af2ce>

Best regards,

Your Frontiers in Medicine team

Frontiers | Editorial Office - Collaborative Peer Review Team
www.frontiersin.org

Avenue du Tribunal Fédéral 34,
1005 Lausanne, Switzerland

Office T 0041 215 18 91 64

For technical issues, please contact our IT Helpdesk (support@frontiersin.org) or visit our Frontiers Help Center (zendesk.frontiersin.org/hc/en-us)

Manuscript title: Exploratory analysis of radiomic as prognostic biomarkers in 18F-FDG PET/CT scan in uterine cervical cancer

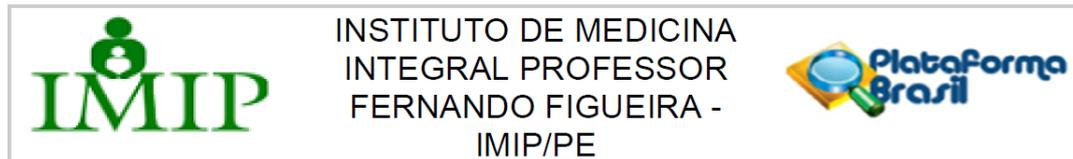
Journal: Frontiers in Medicine, section Nuclear Medicine

Article type: Brief Research Report

Authors: Nadja Rolim Gonçalves Alencar, Marcos Antônio Dórea Machado, Felipe Alves Mourato, Mércia Liane Oliveira, Thauan Fernandes Moraes, Luiz Alberto Mattos, Tien-Man Chang, Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo, Simone Cristina Soares Brandão

Manuscript ID: 1046551

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM HUMANOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise exploratória de biomarcadores prognósticos pela Radiômica em Exames de 18F-FDG PET/CT no câncer de colo uterino.

Pesquisador: Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44996921.6.0000.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.735.770

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de cunho relevante, bem fundamentada quanto aos alicerces teóricos de implementação do tema e quanto aos métodos abordados para análise.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Recomendações:

Nas próximas elaborações de cartas de encaminhamento recomenda-se citar objetivamente todos os itens, os quais foram corrigidos, de acordo com as pendências elencadas no parecer substanciado. Além disso, nos documentos encaminhados com novas versões, destacar em amarelo apenas os trechos que sofreram modificações em atendimentos às pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

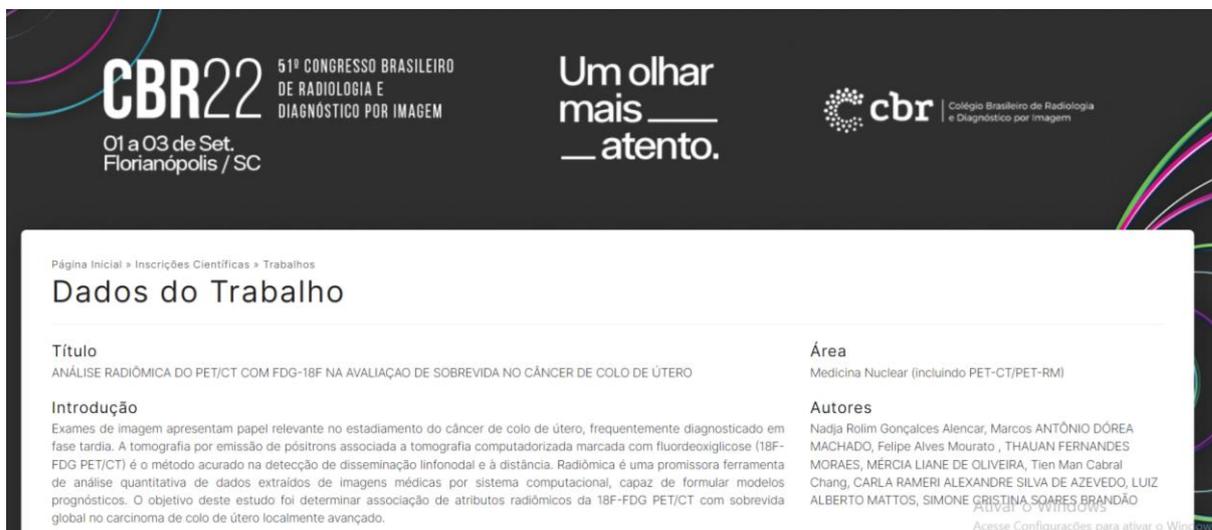
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 26 de Maio de 2021

Assinado por:
Lygia Carmen de Moraes Vanderlei
(Coordenador(a))

ANEXO C – APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO



CBR22 51º CONGRESSO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM
01 a 03 de Set.
Florianópolis / SC

Um olhar mais _____ atento.

cbr | Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem

[Página Inicial](#) » [Inscrições Científicas](#) » [Trabalhos](#)

Dados do Trabalho

Título ANÁLISE RADIÔMICA DO PET/CT COM FDG-18F NA AVALIAÇÃO DE SOBREVIDA NO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO	Área Medicina Nuclear (incluindo PET-CT/PET-RM)
Introdução Exames de imagem apresentam papel relevante no estadiamento do câncer de colo de útero, frequentemente diagnosticado em fase tardia. A tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada marcada com fluorodeoxiglicose (18F-FDG PET/CT) é o método acurado na detecção de disseminação linfonodal e à distância. Radiômica é uma promissora ferramenta de análise quantitativa de dados extraídos de imagens médicas por sistema computacional, capaz de formular modelos prognósticos. O objetivo deste estudo foi determinar associação de atributos radiômicos da 18F-FDG PET/CT com sobrevida global no carcinoma de colo de útero localmente avançado.	Autores Nadja Rolim Gonçalves Alencar, Marcos ANTÔNIO DÓREA MACHADO, Felipe Alves Mourato, THAUAN FERNANDES MORAES, MÉRICA LIANE DE OLIVEIRA, Tien Man Cabral Chang, CARLA RAMERI ALEXANDRE SILVA DE AZEVEDO, LUIZ ALBERTO MATTOS, SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO

Ativar o Windows
Acesse Configurações para ativar o Windows