



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO  
COMPORTAMENTO

CRISTINE ZELAUETT DE SOUZA RAMALHO LUZ

**TÍTULO: BIÓPSIA VIRTUAL USANDO RADIÔMICA POR RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DE GLIOMAS DO SISTEMA NERVOSO  
CENTRAL**

RECIFE

2024

CRISTINE ZELAQUETT DE SOUZA RAMALHO LUZ

**TÍTULO: BIÓPSIA VIRTUAL USANDO RADIÔMICA POR RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DE GLIOMAS DO SISTEMA NERVOSO  
CENTRAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento (Posneuro) da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

**Área de concentração:** Neurociências  
**Orientador (a):** Dra. Paula Rejane Beserra Diniz

RECIFE

2024

CRISTINE ZELAQUETT DE SOUZA RAMALHO LUZ

**TÍTULO: BIÓPSIA VIRTUAL USANDO RADIÔMICA POR RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DE GLIOMAS DO SISTEMA NERVOSO  
CENTRAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento (Posneuro) da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

**Área de concentração:** Neurociências

Aprovada em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Paula Rejane Beserra Diniz (Orientadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Dayane Aparecida Gomes (Examinadora Interna)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof.<sup>a</sup> Wellington Pinheiro dos Santos (Examinado Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Michel Mozinho dos Santos (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Luz, Cristine Zelaquett de Souza Ramalho.

Biópsia virtual usando radiômica por ressonância magnética na avaliação de gliomas do sistema nervoso central / Cristine Zelaquett de Souza Ramalho Luz. - Recife, 2025.

64f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2024.

Orientação: Paula Rejane Beserra Diniz. |

Inclui referências.

1. Radiômica; 2. Classificação de Gliomas; 3. Aprendizado de Máquina; 4. Ressonância Magnética. I. Diniz, Paula Rejane Beserra. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, que permitiu que tudo isso acontecesse ao longo de minha vida e que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer.

Agradeço aos meus pais, Gislane e Edvaldo, pela presença e amor incondicional na minha vida sempre. Graças aos seus esforços e incentivos, conquistei minha posição profissional e me mantenho em busca de estudo e conhecimento.

Agradeço ao meu marido Leonardo e filhos, Isabela, Gabriel e Helena, por todo amor, compreensão, motivação e apoio nesta trajetória, especialmente nestes últimos dois anos. Perdão pelos dias de ausência dedicados a este trabalho. Amo vocês!

Agradeço aos meus familiares pelo incentivo e admiração.

Gratidão à minha orientadora, Paula Rejane, pela confiança depositada em mim e apoio, permitindo oportunidades como esta.

Gratidão aos estudantes de medicina Elaine e Lucas, pelo auxílio neste trabalho e a engenheira de computação Luisa, pela ajuda e partilha dos seus conhecimentos.

Minha eterna gratidão ao Serviço de Radiologia e Diagnóstico de Imagem do Hospital da Restauração, que permitiu a coleta dos dados para realização deste trabalho e é fonte inequívoca de conhecimento. Tenho orgulho de fazer parte desta equipe!

Gratidão à Universidade Federal de Pernambuco e ao programa de pós-graduação Posneuro por permitir a concretização deste sonho.

“Confie no Senhor de todo o seu coração e não te firmes em tua própria sabedoria; em tudo o que você fizer pensa Nele e Ele fará as coisas darem certo” (Bíblia Sagrada, 2022, p. 980).

## RESUMO

Radiômica é uma abordagem avançada de análise de imagens médicas que envolve a extração quantitativa de um grande número de características das imagens, com o objetivo de capturar informações minuciosas e não visíveis a olho nu. Os gliomas são tumores primários originários das células da glia e representam cerca de 27% de todos os tumores do sistema nervoso central. Imagens médicas para classificação de gliomas de acordo com a Organização Mundial de Saúde continua sendo um desafio. O objetivo do trabalho é investigar o desempenho da análise quantitativa baseada em radiômica em imagens de ressonância magnética, T1 Volumétrico pós-contraste (3D T1CE), FLAIR e ADC na região tumoral, para predição da diferenciação dos tumores gliais de alto e baixo grau. Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado em análise dos registros anátomo-patológicos e de imagens de RM de pacientes operados em um hospital terciário, atendidos entre janeiro de 2019 a dezembro de 2022, que obedeceram aos critérios de seleção da amostra. Cento e setenta e seis gliomas confirmados histologicamente realizaram as sequências 3D T1 CE, FLAIR e ADC de RM, antes de qualquer intervenção. O volume de interesse cobrindo todo o realce do tumor foi desenhado manualmente nas sequências descritas usando o software 3D slicer e um total de 105, 117, 114 características foram extraídas do VOI, das sequências descritas, respectivamente. Um algoritmo de inteligência artificial, floresta aleatória foi aplicado para diferenciar gliomas de baixo (LGG) e alto graus (HGG) e a eficácia foi testada com validação cruzada de 10 vezes. Em seguida, a eficácia diagnóstica do aprendizado de máquina baseado em radiômica foi comparada entre as três sequências. Foram incluídos neste estudo 130 HGG e 46 LGG, o HGG tendeu a apresentar necrose proeminente, edema perilesional, realce e a multifocalidade dos tumores ( $P < 0,05$ ). A sensibilidade, especificidade, precisão, acurácia e área sob a curva ROC (AUC) da radiômica foram de 94,59%, 92,68%, 92,11%, 93,59% e 0,9364 para 3DT1 CE; 94,74%, 89,47%, 90,0%, 92,11%, 0,9211 para FLAIR; 83,78%, 92,68%, 91,18%, 88,46%, 0,8823 para ADC e 90%, 90,99%, 91,56%, 90,47% e 0,9050 para a combinação dessas sequências, respectivamente. O aprendizado de máquina baseado em radiômica na sequência 3D T1CE ofereceu eficácia superior às demais sequências de RM avaliadas, não houve melhor classificação com o uso de sequências isoladas. A aplicação clínica do aprendizado de máquina baseado em radiômica pode ser justificada com base em nosso estudo.

**Palavras-chave:** radiômica; gliomas; classificação de gliomas; aprendizado de máquina; ressonância magnética.

## ABSTRACT

Radiomics is an advanced approach to the analysis of medical images that involves the quantitative extraction of a large number of features from images, aiming to capture detailed information not visible to the naked eye. Gliomas are primary tumors originating from glial cells and represent approximately 27% of all central nervous system. Medical imaging for grading gliomas according to the World Health Organization remains a challenge. The objective of this study is to investigate the performance of radiomics-based quantitative analysis on magnetic resonance imaging, post-contrast volumetric T1 (3D T1CE), FLAIR, and ADC in the tumor region, for predicting the differentiation of high-grade and low-grade gliomas. This is a retrospective study based on the analysis of anatomopathological records and MRI images of patients operated on at a tertiary hospital, treated between January 2019 and December 2022, who met the sample selection criteria. One hundred and seventy-six histologically confirmed gliomas underwent 3D T1CE, FLAIR, and ADC MRI sequences before any intervention. The volume of interest covering the entire tumor enhancement was manually delineated in the described sequences using 3D Slicer software, and a total of 105, 117, 114 features were extracted from the VOI in the described sequences, respectively. An artificial intelligence algorithm, Random Forest, was applied to differentiate low-grade (LGG) and high-grade gliomas (HGG), and efficacy was tested with 10-fold cross-validation. Then, the diagnostic efficacy of radiomics-based machine learning was compared among the three sequences. 130 HGG and 46 LGG were included in this study; HGG tended to present prominent necrosis, perilesional edema, enhancement, and tumor multifocality ( $P < 0.05$ ). The sensitivity, specificity, accuracy, precision, and area under the ROC curve (AUC) of radiomics were 94.59%, 92.68%, 92.11%, 93.59%, and 0.9364 for 3D T1CE; 94.74%, 89.47%, 90.0%, 92.11%, 0.9211 for FLAIR; 83.78%, 92.68%, 91.18%, 88.46%, 0.8823 for ADC; and 90%, 90.99%, 91.56%, 90.47%, and 0.9050 for the combination of these sequences, respectively. Radiomics-based machine learning in the 3D T1CE sequence offered superior efficacy compared to the other evaluated MRI sequences, and there was no improved classification with the use of isolated sequences. The clinical application of radiomics-based machine learning can be justified based on our study.

**Keywords:** radiomics; gliomas; glioma classification; machine learning; magnetic resonance imaging.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> –	Esquema de classificação simplificada dos gliomas difusos do adulto segundo a 5ª edição da OMS.....	18
<b>Figura 2</b> –	Diagrama de Venn sobre o papel da IA e seus subconjuntos.....	26
<b>Figura 3</b> –	Visão esquemática do fluxo de trabalho da radimômica.....	29
<b>Figura 4</b> –	Gliomas de alto e baixo grau demonstram diferenças entre três grupos de características (textura, forma e histograma) extraídas dos tumores..	30
<b>Figura 5</b> –	Fluxograma de pacientes selecionados para o estudo.....	37
<b>Figura 6</b> –	Exemplo de segmentação do tumor usando o software 3D <i>Slicer</i> .....	38
<b>Figura 7</b> –	A estratégia radiômica usada para classificar os gliomas.....	41
<b>Figura 8</b> –	Tumores encontrados por faixa etária.....	44
<b>Figura 9</b> –	Número de casos e percentual de tumores em relação ao tipo de IDH.....	45
<b>Figura 10</b> –	Distribuição do IDH selvagem e mutante por faixa etária nos astrocitomas difusos.....	46
<b>Figura 11</b> –	Representação do mapa de calor radiômico.....	50
<b>Figura 12</b> –	Representação gráfica da heterogeneidade do tecido tumoral entre os graus dos gliomas.....	51
<b>Figura 13</b> –	Curvas ROC demonstrando o desempenho do modelo utilizando o classificador RF.....	53
<b>Quadro 1</b> –	Definição do grau dos gliomas de acordo com a Organização Mundial da Saúde.....	19
<b>Quadro 2</b> –	Atributos adquiridos com a análise radiômica, distribuídos por categoria.....	25
<b>Quadro 3</b> –	Categorização de características radiômicas usadas em cada sequência de RM.....	49

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	– Classificação dos gliomas e sua incidência quanto ao sexo e a idade.....	45
<b>Tabela 2</b>	– Características clínicas e de RM em gliomas de baixo e alto grau.....	47
<b>Tabela 3</b>	– Performance diagnóstica da radiômica na classificação dos gliomas.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D T1CE	T1 volumétrico pós contraste
ADC	Coeficiente de Difusão Aparente
AOI	Área de Interesse
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DWI	Difusão
ERM	Espectroscopia de Prótons
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
HGGs	<i>High-grade gliomas</i>
IDH	Isocitrato Desidrogenase
IMRT	Radioterapia com Intensidade Modulada
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LGGs	<i>Low-Grade Gliomas</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PWI	Perfusão
RF	<i>Random Forest</i>
RM	Ressonância Magnética
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SWI	<i>Susceptibility-weighted-image</i>
T	Tesla
TC	Tomografia Computadorizada
TMZ	Temozolamida
VASARI	<i>Visually Accesable Rembrandt Images</i>
VMAT	Radioterapia Arco Volumétrica
VOI	Volume de Interesse
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>15</b>
2.1	TUMORES CEREBRAIS.....	15
<b>2.1.1</b>	<b>Definição dos gliomas.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Epidemiologia dos gliomas do Sistema Nervoso Central.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1.3</b>	<b>Fatores de risco dos gliomas do Sistema Nervoso Central.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1.4</b>	<b>Classificação dos gliomas</b>	<b>16</b>
2.1.4.1	Isocitrato Desidrogenase - IDH.....	17
2.2	TRATAMENTO DOS GLIOMAS.....	19
2.3	DIAGNÓSTICO DOS TUMORES GLIAIS E OS MÉTODOS DE EXAME.	20
2.4	O DIAGNÓSTICO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DOS GLIOMAS.	21
<b>2.4.1</b>	<b>Princípios físicos na aquisição das imagens por ressonância magnética....</b>	<b>21</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Achados de imagem dos tumores de alto e baixo grau por ressonância magnética.....</b>	<b>22</b>
2.5	CONCEITO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL.....	23
2.6	CONCEITO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA.....	24
2.7	CONCEITO DE APRENDIZADO PROFUNDO.....	25
2.8	CONCEITO DE RADIÔMICA.....	25
<b>2.8.1</b>	<b>Etapas da radiômica.....</b>	<b>28</b>
<b>2.8.2</b>	<b>Ferramentas usadas na análise radiômica.....</b>	<b>31</b>
<b>2.8.3</b>	<b>Relação da radiogenômica e da radiômica na medicina diagnóstica.....</b>	<b>32</b>
<b>2.8.4</b>	<b>Aplicações clínicas da inteligência artificial e radiômica em neuro-oncologia.....</b>	<b>32</b>
<b>3</b>	<b>HIPÓTESE.....</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
4.1	OBJETIVO GERAL.....	35
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>36</b>
5.1	LOCAL DA PESQUISA.....	36
5.2	DESENHO DA PESQUISA (TIPO DE ESTUDO) .....	36
5.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	36
5.4	ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS.....	42

5.5	ASPECTOS ÉTICOS.....	42
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>59</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>60</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os gliomas são os tumores cerebrais primários mais comuns e representam um grupo heterogêneo de neoplasias do sistema nervoso central com distintos tipos histológicos e graus de malignidade (Bondy *et al.*, 2008). Baseado em critérios histopatológicos da Organização Mundial de Saúde (OMS), esses tumores são frequentemente estratificados em dois grupos: baixo grau (WHO grau 1 e 2) e alto grau (WHO grau 3 e 4) (DU *et al.*, 2022). Mesmo nos dias atuais, essa classificação define estratégias terapêuticas e prediz diagnóstico (Louis *et al.*, 2016a).

Em geral, a maioria dos casos de gliomas de alto grau têm uma expectativa de vida muito baixa (Darefsky; King; Dubrow, 2012), enquanto os de baixo grau estão associados a uma expectativa de vida mais prolongada (Majchrzak *et al.*, 2012). A classificação dos gliomas é o primeiro passo para um tratamento adequado, que pode envolver ressecção cirúrgica do tumor, radioterapia após cirurgia ou uma combinação de quimioterápicos e radioterapia, a depender do grau do glioma (Stupp; Weber, 2005).

Dessa forma, o diagnóstico histológico correto é de extrema importância para o tratamento adequado, e mais recentemente, a associação de análise molecular, sendo elas consideradas as técnicas padrão ouro para gradação dos tumores intracranianos gliais (Zhang *et al.*, 2021). No entanto, há a necessidade de biópsia estereotáxica ou ressecção da neoplasia, procedimentos invasivos que oferecem riscos inerentes de complicações (Jackson *et al.*, 2001). Novas técnicas avançadas de RM não invasivas e pesquisas em sequências adicionais estão aprimorando a precisão do diagnóstico por imagem, se aproximando ao padrão ouro (Chishty *et al.*, 2010).

Nos últimos anos, a quantidade e complexidade dos dados de neuroimagem de pacientes com tumores cerebrais aumentaram significativamente (Forghani, 2020). Isso resultou em um grande número de parâmetros, tornando difícil uma avaliação eficiente e econômica sem o suporte da Inteligência Artificial (IA) (Cè *et al.*, 2023). A IA pode agilizar várias etapas demoradas na análise das imagens, melhorando assim a produtividade. Além disso, a análise automatizada torna a análise reprodutível e independente do nível de experiência do avaliador (Razek *et al.*, 2021). É importante destacar que a IA tem o potencial de identificar novos padrões mesmo em imagens cerebrais obtidas rotineiramente, podendo levar a novos avanços (Muthukrishnan *et al.*, 2020). A identificação e extração de características de imagem, além da geração de modelos matemáticos para prognóstico ou previsão, é conhecida como radiômica

(Gillies; Kinahan; Hricak, 2016a). Neste tipo de análise são extraídas da imagem características intrínsecas como tamanho, forma, textura, dentre outras (Lambin *et al.*, 2012).

Ao combinar essas informações radiômicas com outros dados clínicos do paciente, como sobrevivência, marcadores moleculares ou genômica, é possível criar modelos matemáticos mais precisos (Lambin *et al.*, 2012). Esses modelos podem prever a resposta ao tratamento, o prognóstico e permitir a avaliação menos invasiva, permitindo um tratamento mais personalizado e adaptado (Gillies; Kinahan; Hricak, 2016a). Encontrar maneiras inovadoras de utilizar imagens pré-existentes tem o potencial não apenas de aumentar a precisão dos diagnósticos, mas também de utilizar de forma mais racional os escassos recursos da saúde (Forghani, 2020). No entanto, barreiras significativas devem ser superadas para que essa tecnologia seja implementada com sucesso e em larga escala para uso rotineiro no ambiente clínico (Forghani, 2020).

Ao integrar características quantitativas extraídas de imagens convencionais multiparamétricas de Ressonância Magnética (RM) por meio de algoritmos de aprendizado de máquina, a radiômica surge como uma ferramenta valiosa capaz de fornecer informações abrangentes que podem ser desafiadoras de discernir apenas pela inspeção visual (Gillies; Kinahan; Hricak, 2016a) (Prasanna *et al.*, 2017). Estudos anteriores se concentraram principalmente em técnicas avançadas de RM, que, devido a modelos de pós-processamento variados e critérios de interpretação, enfrentam limitações em aplicações clínicas (Boxerman; Schmainda; Weiskoff, 2006). Além disso, essas técnicas avançadas de RM não estão prontamente acessíveis em algumas áreas rurais, restringindo ainda mais sua utilidade diagnóstica. Por outro lado, sequências usuais de RM, como as ponderadas em T1, T2, Recuperação de Inversão Atenuada por Fluido (FLAIR) e difusão são amplamente empregadas na rotina diagnóstica e estadiamento de gliomas em grande parte dos hospitais.

Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia diagnóstica do aprendizado de máquina baseado na radiômica de imagens de RM T1 volumétrica pós contraste (3D T1CE), FLAIR e Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) na diferenciação entre gliomas de alto e baixo grau. O objetivo é estabelecer uma solução de imagem prática e econômica combinando a radiômica com as sequências de rotina amplamente utilizadas.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 TUMORES CEREBRAIS**

#### **2.1.1 Definição dos gliomas**

Gliomas do Sistema Nervoso Central (SNC) são um grupo heterogêneo de tumores cerebrais que se originam das células gliais, que são as células de suporte do cérebro e da medula espinhal. Existem vários subtipos de gliomas, cada um originando-se de diferentes tipos de células gliais. Os principais subtipos de gliomas incluem: astrocitomas (originam-se de astrócitos), oligodendrogliomas (originam-se de oligodendrócitos), ependimomas (originam-se das células ependimárias que revestem os ventrículos cerebrais e o canal central da medula espinhal) e os gliomas mistos (alguns gliomas podem conter elementos de mais de um tipo de célula glial) (Ostrom *et al.*, 2014).

#### **2.1.2 Epidemiologia dos gliomas do Sistema Nervoso Central**

Os gliomas são o tumor intracraniano primário mais comum, representam 2% de todos os cânceres nos EUA, com uma incidência de cerca de 23 por 100.000 habitantes, representando 80,6% dos tumores cerebrais malignos (Ostrom *et al.*, 2018).

Embora relativamente raros, causam mortalidade e morbidade significativas. O glioblastoma, a histologia de glioma mais comum (aproximadamente 45% de todos os gliomas), tem uma sobrevida relativa em 5 anos de cerca de 5% (Ostrom *et al.*, 2018).

As neoplasias cerebrais são raras quando comparadas com outro tipo de neoplasias, a sua relevância incide no fato de pertencer à classe de tumores mais agressivos, sobretudo na sua forma de progressão e limitações que provoca, afetando funções essenciais para a vida diária (Ostrom *et al.*, 2014).

A prevalência exata dos gliomas em comparação com outros tipos de câncer pode variar dependendo da fonte de dados e das estatísticas específicas do país ou região. No entanto, em geral, os gliomas representam uma parcela relativamente baixa dos casos de câncer em comparação com outros tipos mais comuns, como câncer de mama, próstata, pulmão e cólon (Ostrom *et al.*, 2014).

No mundo, em termos de incidência, o câncer do sistema nervoso central ocupa a décima terceira posição em homens e a décima sexta posição entre as mulheres. Em 2018, foram estimados 162 mil casos novos em homens e 134 mil em mulheres (Silva, 2018).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, os tumores do sistema nervoso central representam cerca de 4% dos tumores malignos em adultos e 6% dos tumores malignos em crianças. Estima-se que ocorram cerca de 6.500 novos casos de tumores cerebrais malignos por ano no país. No entanto, a incidência pode variar dependendo da região do país e do subtipo de tumor. Os gliomas representam o tipo mais comum de tumor cerebral, correspondendo a cerca de 80% dos tumores cerebrais primários em adultos (Brasil, 2022).

### **2.1.3 Fatores de risco dos gliomas do Sistema Nervoso Central**

Os gliomas do SNC são um grupo de tumores cerebrais que podem ter causas multifatoriais e complexas, e os fatores de risco não são completamente compreendidos. Contudo, existem alguns fatores que foram associados a um risco ligeiramente aumentado de desenvolver gliomas. Estes incluem: 1) Idade mais avançada; 2) História familiar que, em alguns casos raros, sugere uma predisposição genética. No entanto, a maioria dos gliomas não é hereditária (Davis, 2018); 3) Radiação ionizante: exposição a doses elevadas de radiação ionizante, como aquelas usadas em tratamentos anteriores para outros tipos de câncer ou acidentes nucleares, está associada a um aumento do risco de gliomas (Prasad; Haas-Kogan, 2009); 4) Síndromes genéticas: alguns distúrbios genéticos raros, como a Neurofibromatose Tipo 1 (NF1) e a Síndrome de Li-Fraumeni, estão associados a um maior risco de desenvolver gliomas; 5) Exposição ocupacional a certos produtos químicos ou substâncias tóxicas (Davis, 2018); 6) Exposição a campos eletromagnéticos: Alguns estudos investigaram a possível relação entre a exposição a campos eletromagnéticos de telefones celulares e um aumento do risco de gliomas, mas os resultados são mistos e inconclusivos até o momento (Little *et al.*, 2012); 7) Fatores genéticos como mutações nos genes IDH1 e IDH2, estão associadas a subtipos específicos de gliomas de baixo grau (Cohen; Holmen; Colman, 2013).

É importante notar que a grande maioria dos gliomas ocorre sem uma causa conhecida e não está relacionada a nenhum fator de risco específico. Além disso, os fatores de risco podem variar dependendo do subtipo de glioma (Davis, 2018).

### **2.1.4 Classificação dos gliomas**

A classificação de tumores do SNC segundo a OMS, é o sistema mais amplamente aceito para classificação dos tumores do SNC, embora tradicionalmente baseada nas características histológicas, desde a 4ª edição em 2016, depende cada vez mais de parâmetros moleculares para sua classificação. Nela, pela primeira vez, a classificação de tumores utiliza parâmetros moleculares além da histologia para definir muitas entidades tumorais, formulando assim um conceito de como o diagnóstico deve ser estruturado na era molecular (Louis *et al.*, 2016b, p. 20). As mudanças mais notáveis envolveram os gliomas difusos, onde o foco se concentra no estado do gene Isocitrato Desidrogenase (IDH), mutado ou selvagem e na codeleção do cromossomo 1p19q, observada em oligodendrogliomas (Johnson *et al.*, 2017).

A 5ª edição (2021), vigente atualmente para classificação dos tumores do SNC propôs uma atualização e nela foram adicionadas novas diretrizes e biomarcadores. As principais mudanças foram: a divisão entre gliomas dos tipos adulto e infantil; a revisão da nomenclatura com abolição de termos de graduação como anaplásico; o reconhecimento de novas entidades neoplásicas; a combinação histológica e molecular na classificação das neoplasias gliais. Além disso, as diretrizes recomendaram abandonar a utilização de números romanos para classificar histologicamente os tumores, substituindo-os por números arábicos (Brat *et al.*, 2020; Louis *et al.*, 2021). Isso será refletido em uma estrutura de relatório em camadas, onde as características histológicas, classificação e informações moleculares serão combinadas para formar um diagnóstico integrado, que baseia-se na classificação histopatológica, classificação SNC OMS e informação molecular (Johnson *et al.*, 2017).

Os gliomas também podem ser classificados em graus de malignidade com base na sua aparência histológica e em marcadores moleculares. Os graus histológicos incluem baixo grau (grau 1 e 2) e alto grau (graus 3 e 4), sendo o glioblastoma multiforme o mais comum, classificado como grau 4 e altamente maligno, representa 54% de todos os gliomas e tem um dos piores prognósticos de todas as entidades oncológicas com sobrevida mediana de 13,6 meses (Ostrom *et al.*, 2018).

#### 2.1.4.1 Isocitrato Desidrogenase - IDH

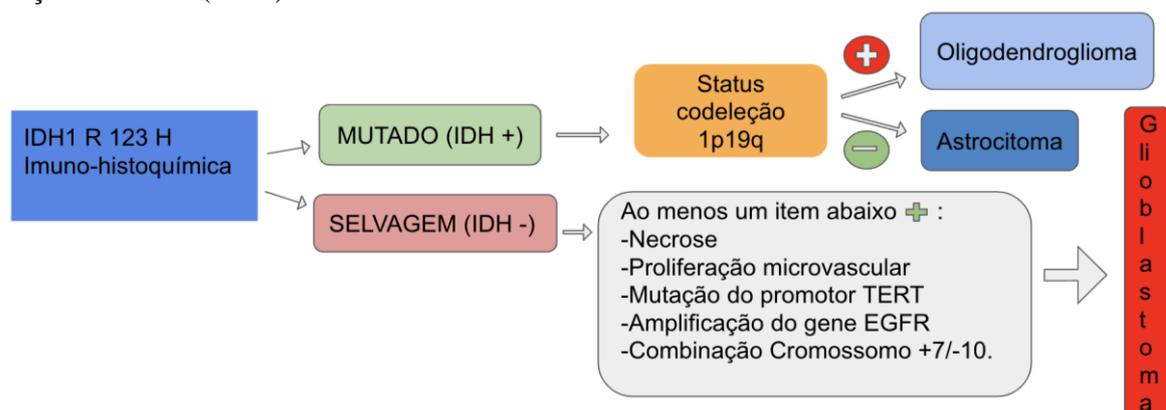
A enzima IDH desempenha um papel fundamental no ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs). Alterações nos genes que codificam a IDH têm relevância significativa em várias condições médicas. Foram identificados vários genes que codificam isoformas dessas enzimas, sendo o IDH1 e o IDH2 os mais relevantes na classificação atual do glioma. Essas mutações

desempenham um papel central na categorização dos gliomas difusos do tipo adulto e têm importantes implicações no desenvolvimento de novas abordagens (Louis *et al.*, 2016b).

Na maioria dos casos, o estado da enzima IDH é determinado através da aplicação da técnica de imuno-histoquímica em amostras obtidas por meio de biópsia cirúrgica. Cerca de 90% das mutações IDH que ocorrem em gliomas afetam o gene IDH1, resultando em uma única alteração missense no aminoácido arginina (R)132, que é substituído por histidina (H); essa mutação é identificada como IDH1 R132H. Normalmente, essa mutação é pesquisada usando a imuno-histoquímica. Se não for observada nenhuma reação positiva na imuno-histoquímica, existe uma alta probabilidade, embora não absoluta, de que o tumor seja do tipo IDH selvagem (sem mutações). Isto só pode ser confirmado com genotipagem formal, por exemplo, utilizando pirosequenciamento. Na prática clínica, entretanto, essa análise nem sempre é realizada devido ao alto custo, e em alguns grupos de pacientes, como os idosos com tumores que apresentam necrose, os resultados quase sempre são negativos, ou seja, esses tumores quase sempre se revelam glioblastomas (Cohen; Holmen; Colman, 2013).

Percebe-se que a classificação atual dos gliomas inclui informações moleculares que podem suplantar as características histopatológicas. Por exemplo, se o tumor parece ser um astrocitoma difuso, mas possui a codeleção 1p19q, então trata-se de um oligodendroglioma e mesmo que um tumor tenha a aparência de um astrocitoma de baixo grau no exame histológico, ele pode ser classificado como grau 4 (glioblastoma) se tiver certas alterações moleculares, como amplificação do gene EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), uma mutação no promotor do gene TERT ou uma combinação de ganho do cromossomo 7 e perda do cromossomo 10 (chamado +7/-10) (Louis *et al.*, 2021). A Figura 1 ilustra de forma simplificada a classificação dos gliomas difusos do tipo adulto baseada na 5ª edição da OMS.

**Figura 1** – Esquema de classificação simplificada dos gliomas difusos do adulto segundo a 5ª edição da OMS (2021).



A discriminação entre diferentes tipos de tumores cerebrais ainda é problemática na imagem. Uma grande dificuldade ao tentar determinar o grau desses tumores é que há uma considerável variabilidade entre os patologistas na determinação do grau do tumor.

Isso pode ser explicado pelo fato de que as características das imagens histopatológicas usadas para categorizar esses tumores em diferentes graus nem sempre são óbvias e fáceis de identificar com confiança, por diferentes observadores. A análise computadorizada dessas imagens patológicas pode, em parte, resolver essas limitações, pois tem a capacidade de quantificar e medir de forma consistente e repetitiva as estruturas histológicas em grande escala (Kong *et al.*, 2013).

A sobrevivência é fortemente dependente do grau do tumor. Portanto, é muito importante diferenciar os diferentes graus de glioma ao considerar as opções de tratamento (Ertosun; Rubin, 2015). O Quadro 1 ilustra a graduação de tumores.

**Quadro 1** – Definição do grau dos gliomas, de acordo com a Organização Mundial da Saúde.

	<b>Grau dos gliomas</b>			
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	<b>Benignos</b>	<b>Malignos ou não</b>	<b>Malignos</b>	<b>Malignos</b>
<b>Descrição de gliomas</b>	Taxa de crescimento baixa	Taxa de crescimento baixa, porém com tendência a recorrência	Taxa de crescimento e recorrência alta	Taxa de crescimento e recorrência alta necrose +
	Sobrevida alta	Sobrevida alta	Sobrevida intermediária	Sobrevida baixa

Fonte: A autora (2024).

## 2.2 TRATAMENTO DOS GLIOMAS

O tratamento dos gliomas no cérebro geralmente envolve uma abordagem multidisciplinar e pode incluir diferentes opções, dependendo do tipo do tumor, localização e tamanho, além da saúde geral do paciente e outras considerações individuais. Para os gliomas de baixo grau a cirurgia é frequentemente a primeira opção, o objetivo é remover o máximo possível do tumor, ao mesmo tempo em que preserva a função cerebral ou medular (Tom *et al.*, 2019). A radioterapia pode ser usada após a cirurgia ou, em alguns casos, como tratamento primário (Wang; Mehta, 2019). Geralmente esses gliomas de baixo grau precisam de

acompanhamento regular com exames de imagem para monitorar a possível recorrência do tumor (Tom *et al.*, 2019).

O tratamento dos tumores gliais de alto grau envolve a remoção cirúrgica máxima possível, seguida de quimioterapia e/ou radioterapia simultâneas. Em um estudo realizado nos anos 2000 (Stupp *et al.*, 2009), pesquisadores da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC) e do Instituto Nacional de Câncer do Canadá (NCIC) investigaram o benefício do uso da substância Temozolamida (TMZ) como agente quimioterápico administrado concomitantemente com a radioterapia em 573 pacientes com GBM, com idades entre 18 e 70 anos. Os resultados mostraram que a administração de TMZ em conjunto com a radioterapia aumentou a sobrevida global dos pacientes tratados de 12 meses para 14 meses, em comparação com aqueles pacientes que trataram apenas com radioterapia (Cabrera *et al.*, 2016).

A radioterapia pode ser conduzida utilizando técnicas avançadas, como a Radioterapia com Intensidade Modulada (IMRT) ou a Radioterapia Arco Volumétrica (VMAT). Essas abordagens permitem a administração do tratamento em toda a lesão, ao mesmo tempo em que reduzem a exposição dos órgãos críticos, como o tronco cerebral, a medula espinhal e o próprio cérebro, com o intuito de reduzir o risco de efeitos adversos causados pela radiação. A dose total de radiação geralmente varia entre 59,4 Gy e 60 Gy, administrada em frações diárias de 2 Gy. Essa dose pode ser ajustada conforme a condição clínica do paciente (Cabrera *et al.*, 2016).

Apesar de utilizar técnicas de radioterapia avançadas, como a IMRT e a VMAT, juntamente com a quimioterapia TMZ, essas abordagens mostram uma resposta média do tumor que resulta em uma sobrevida global média de 9 meses para pacientes com baixa capacidade funcional e até 18 meses para pacientes com boa capacidade funcional (Minniti; Lombardi; Paolini, 2019).

Dado o prognóstico difícil e a natureza variável e agressiva dos tumores de alto grau, é de suma importância compreender o perfil dessas lesões a fim de investigar os fatores genéticos que podem influenciar a resposta ao tratamento. Isso abre caminho para a implementação de uma abordagem de medicina personalizada, na qual o tratamento pode ser adaptado às características individuais de cada paciente, visando aprimorar as chances de sucesso no tratamento (Darefsky; King; Dubrow, 2012).

### 2.3 DIAGNÓSTICO DOS TUMORES GLIAIS E OS MÉTODOS DE EXAME

O diagnóstico dos tumores do sistema nervoso central pode ser feito por biópsia e/ou exames de imagens médicas. Os exames mais usados são tomografia computadorizada e ressonância magnética. Estudos de imagem usando ressonância magnética não conseguem por si só prever o grau do glioma, a sobrevida, o estado molecular e a resposta ao tratamento, sendo esses desafios ainda a serem superados. Dessa forma, o diagnóstico histológico correto é de extrema importância para o tratamento adequado. A biópsia cerebral é o padrão-ouro para o diagnóstico histopatológico, que se baseia na atividade mitótica, celularidade, proliferação de células endoteliais, pleomorfismo nuclear e presença de necrose (Jackson *et al.*, 2001), sendo também importante para a avaliação genética, mas é cara e com riscos inerentes ao procedimento cirúrgico. Além do mais, a alta heterogeneidade molecular dos tumores pode diminuir a precisão e o valor prognóstico da biópsia diagnóstica, como consequência o estudo patológico pode permanecer inconclusivo em cerca de 7% a 15% dos pacientes (Gulsen, 2015). A biópsia também acarreta o risco de complicações relacionadas ao procedimento em cerca de 6% a 12% dos casos, com uma taxa de mortalidade de 0 a 1,7% (Jackson *et al.*, 2001; Ostrom *et al.*, 2014).

O diagnóstico preciso é de extrema importância para o planejamento e para melhorar o resultado do tratamento, útil na classificação dos tumores e na resposta após a terapia, portanto, existe uma necessidade contínua de um diagnóstico pré-operatório mais preciso, que pode ser realizado de forma não invasiva com técnicas de imagem mais avançadas ou por meio de inteligência artificial (Razek *et al.*, 2021).

Os métodos convencionais de imagem por RM dependem de características como morfologia, composição, localização e efeito de massa do tumor, mas ainda apresentam limitações em sua capacidade de diferenciar tumores cerebrais de outras lesões, caracterizar e classificar tumores, e discriminar tumores recorrentes de necrose tecidual. Métodos avançados de imagem de RM, como difusão (DWI), imagem por tensor de difusão (DTI), técnicas de perfusão, como rotulagem de spin arterial (ASL), contraste de susceptibilidade dinâmica (DSC), imagem dinâmica com contraste aprimorado (DCE) e espectroscopia são biomarcadores quantitativos usados para determinar a morfologia e o tipo do tumor (Okuma; Fernández, 2017).

## 2.4 O DIAGNÓSTICO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DOS GLIOMAS

### 2.4.1 Princípios físicos na aquisição das imagens por ressonância magnética

A RM é o método de escolha para o diagnóstico e monitoramento dos gliomas do SNC, ela utiliza campos magnéticos e ondas de rádio para criar imagens detalhadas do interior do corpo. Todo o processo de aquisição de imagem na ressonância magnética é não invasivo e geralmente não causa dor ou desconforto ao paciente. A aquisição de imagens envolve as seguintes etapas:

A princípio a pessoa a ser examinada é posicionada em uma maca que é inserida em um grande equipamento em forma de túnel. Esse equipamento contém um forte campo magnético que alinha os núcleos de hidrogênio presentes nos tecidos do corpo gerando uma magnetização global. Em seguida, começa o processo de aquisição de imagem, uma antena de rádio é utilizada para emitir pulsos de energia (radiofrequência), que fazem os prótons saírem do alinhamento e girar em torno do seu eixo. Quando os prótons voltam ao seu estado de alinhamento original, eles liberam energia e emitem sinais de rádio. Esses sinais são captados por uma antena presente no equipamento de RM, que os converte em informações digitais. Uma sequência de pulso T1 é usada para produzir imagens com contraste anatômico, enquanto uma sequência de pulso T2 é usada para produzir imagens com contraste de fluidos. A seguir é realizada a reconstrução das imagens, os sinais de ressonância magnética são capturados e processados para criar imagens detalhadas do corpo humano. Esses sinais são processados por um computador usando algoritmos matemáticos sofisticados para criar uma imagem nítida e detalhada em 2D ou 3D (Mazzola, 2015).

As imagens de RM são digitais e, portanto, armazenadas em um computador utilizando um software chamado de Sistema de Arquivamento e Gerenciamento de Imagens, também conhecido pela sigla em inglês PACS (*Picture Archiving and Communication System*). Na radiologia digital, o padrão de comunicação é o *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), que representa um padrão global para transferência de imagens radiológicas e outras informações médicas entre computadores (Azevedo-Marques; Salomão, 2009).

#### **2.4.2 Achados de imagem dos tumores de alto e baixo grau por ressonância magnética**

Os glioblastomas podem ser identificados em imagens de ressonância magnética convencional através de algumas características específicas, as mais comuns são: apresentam realce intenso após a administração do agente de contraste intravenoso paramagnético, essa característica é indicativa de um aumento na permeabilidade vascular e um acúmulo de líquido nos tecidos afetados; geralmente apresentam edema ao redor do tumor, o que pode ser

visualizado na RM como uma área hiperintensa na sequência ponderada em T2 e FLAIR (sequências de RM), essa área pode ser indicativa do grau de invasão do tumor no tecido cerebral adjacente; geralmente apresenta uma área central de necrose, onde as células tumorais morrem devido à falta de suprimento sanguíneo adequado, essa área pode ser visualizada como uma área hipointensa em T1, com realce irregular periférico. Os glioblastomas apresentam margens irregulares e difíceis de definir na RM, indicando invasão no tecido cerebral adjacente. Também podem apresentar lesões satélites, que são tumores menores que se formam próximos ao tumor principal, essas lesões podem ser difíceis de detectar e representam um sinal de uma doença mais avançada (Wen; Kesari, 2008).

Os tumores gliais de baixo grau são um grupo de tumores cerebrais que crescem lentamente e são menos agressivos do que os glioblastomas. As características dos tumores gliais de baixo grau na RM são: apresentam uma intensidade de sinal baixa nas imagens ponderadas em T1 e uma intensidade de sinal alta nas imagens ponderadas em T2. O realce pode ser visto em alguns tumores gliais de baixo grau, mas é menos intenso e mais focalizado, geralmente têm margens bem definidas e nítidas e costumam apresentar menos edema peritumoral que os glioblastomas (Upadhyay; Waldman, 2011).

A sequência ponderada em Difusão (DWI) na RM mede a mobilidade das moléculas de água nos tecidos e sua interação com uma microestrutura local e demonstrou-se que valores baixos de ADC se correlacionam inversamente com a celularidade do tumor (Sugahara *et al.*, 1999). Os gliomas malignos, como o glioblastoma, geralmente apresentam uma maior taxa de proliferação celular e uma estrutura microscópica mais desorganizada. Isso resulta em restrição da difusão da água nos tecidos tumorais. Portanto, a sequência de difusão pode ajudar a diferenciar entre tumores de baixa e alta graduação, sendo os últimos associados a restrição mais significativa da difusão (Stadnik *et al.*, 2001).

A IA surgiu como uma ferramenta útil para análise de imagens médicas baseadas em radiologia, com o aprendizado de máquina (ML, *machine learning* do inglês) e o aprendizado profundo (DL, *deep learning*, do inglês) como subconjuntos de técnicas auxiliares. Isso permite uma variedade de aplicações na radiologia diagnóstica, incluindo identificação, segmentação, classificação e previsão de resultados em tumores cerebrais (Muthukrishnan *et al.*, 2020).

## 2.5 CONCEITO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

O conceito básico de IA refere-se a qualquer método que permita que a inteligência humana seja imitada por computadores. O objetivo da IA é utilizar dados e informações como

entradas para gerar saídas com alto valor agregado, como previsões e decisões automatizadas. A IA, em linhas gerais, engloba um conjunto de sistemas capazes de realizar inferências precisas a partir de vastos conjuntos de dados, utilizando algoritmos computacionais avançados (Chartrand *et al.*, 2017).

Com o uso de sistemas baseados em técnicas de IA, é possível auxiliar na detecção e análise de dados clínicos, reduzindo erros e aumentando a eficiência diagnóstica. Em especial na oncologia, a IA tem desempenhado um importante papel em diferentes aplicações como radiologia, patologia, descoberta de medicamentos, medicina de precisão e gerenciamento de dados do paciente (Saxena *et al.*, 2022).

Como resultado, percebe-se esforços contínuos para aprimorar a eficiência diagnóstica da IA e promovê-la para a prática clínica diária. A invenção e evolução das redes neurais artificiais em meados do século passado, introduziram os fundamentos dos modelos de aprendizado computacional, como o aprendizado de máquina (ML) e aprendizado profundo (DL), grandes responsáveis pelo crescimento da IA (Razek *et al.*, 2021).

## 2.6 CONCEITO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA

O aprendizado de máquina, ou *Machine Learning* (ML) do inglês, é uma subárea da inteligência artificial que se dedica ao desenvolvimento de algoritmos e modelos capazes de aprender a partir de dados e fazer previsões ou tomar decisões. A ideia básica é que a máquina seja capaz de identificar padrões nos dados e então utilizar esse conhecimento para realizar tarefas de forma autônoma (Saxena *et al.*, 2022).

O ML utiliza um conjunto de técnicas matemáticas e estatísticas que permitem que um modelo seja construído a partir de um conjunto de dados de treinamento. Esse conjunto de dados de treinamento consiste em um conjunto de exemplos de entrada, chamadas de características, e saída, titulados de rótulos, onde o objetivo é instruir o modelo sobre a relação entre esses elementos (Neri *et al.*, 2019).

Os algoritmos de aprendizado de máquina podem ser categorizados em três principais grupos: supervisionado, não supervisionado e por reforço. No aprendizado supervisionado, o modelo é treinado com exemplos rotulados; no não supervisionado o modelo é treinado com um conjunto de dados não rotulados; e no aprendizado por reforço, o modelo é treinado através da interação com um ambiente, onde ele recebe *feedback* positivo ou negativo com base nas ações que ele realiza. Depois que o modelo é treinado, ele pode ser utilizado para fazer previsões ou tomar decisões em novos conjuntos de dados. Esse processo permite que as máquinas

possam ser treinadas para realizar tarefas que anteriormente só poderiam ser executadas por humanos, abrindo novas possibilidades para a automação (Neri *et al.*, 2019).

## 2.7 CONCEITO DE APRENDIZADO PROFUNDO

O aprendizado profundo, ou *Deep Learning* (DL) é um subcampo de aprendizado de máquina que envolve o treinamento de redes neurais artificiais para executar tarefas, alimentando-as com grandes quantidades de dados. O termo "profundo" refere-se à sua característica distintiva de envolver múltiplas camadas de redes neurais convolucionais (CNN), as quais têm a capacidade de aprender representações progressivamente mais abstratas dos dados de entrada. Nesse processo, a rede adquire a habilidade de reconhecer padrões nos dados, ajustando os pesos e vieses dos neurônios em cada camada com base nos dados de entrada e na saída desejada. O aprendizado profundo mostrou um sucesso notável em vários campos, como reconhecimento de fala, processamento de linguagem natural e robótica, software de reconhecimento de imagem, além de ferramentas de diagnóstico médico (Lee *et al.*, 2017).

## 2.8 CONCEITO DE RADIÔMICA

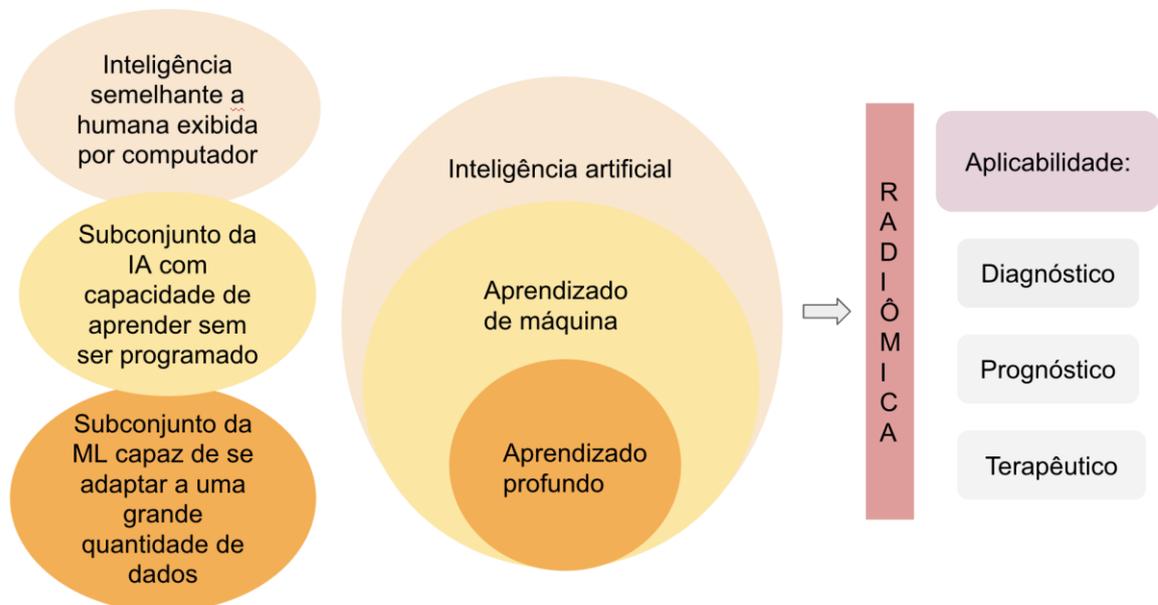
Radiômica é um termo emergente no campo da radiologia, que se origina da fusão das palavras "rádio", relacionadas a imagens médicas, e o sufixo "ômica", presente em termos como genômica e proteômica. Essa abordagem destaca-se por explorar características quantitativas e qualitativas avançadas em imagens médicas, buscando extrair informações detalhadas e valiosas para aprimorar a compreensão e o diagnóstico de variadas condições de saúde (Soni; Priya; Bathla, 2019). Em essência, isto é feito usando algoritmos de processamento de imagens e aprendizado de máquina para extrair e analisar, respectivamente, informações de exames de ultrassonografias, tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas e medicina nuclear (Gillies; Kinahan; Hricak, 2016a). Essa análise contrasta com a prática usual de tratar imagens médicas como imagens destinadas exclusivamente à interpretação visual (Lambin *et al.*, 2012). O objetivo primordial da radiômica é extrair e examinar o máximo possível de dados quantitativos não visíveis a olho nú para serem usados no suporte à decisão (Koçak *et al.*, 2019).

A radiômica e a IA são duas áreas que se complementam e impulsionam o avanço da análise de imagens médicas. A relação entre radiômica e IA é perceptível. Com o aumento da complexidade e dimensionalidade das informações na radiômica, torna-se essencial dispor de ferramentas analíticas altamente robustas. Nesse contexto, a IA surge como uma solução, graças

à sua capacidade de identificar padrões (Cè *et al.*, 2023). Por outro lado, na análise de imagens médicas, as aplicações de IA dependem invariavelmente dessa técnica, pois os dados usados para treinar e construir modelos de IA são obtidas por meio de abordagens que incluem a extração de características. Essa relação de interdependência entre essa metodologia e a IA impulsiona o avanço da análise de imagens médicas e abre novas possibilidades para diagnósticos mais precisos e tratamentos personalizados (Razek *et al.*, 2021).

A Figura 2 representa a IA e seus subconjuntos, contribuindo para a aplicabilidade radiômica.

**Figura 2** – Diagrama de Venn sobre o papel da IA e seus subconjuntos.



Fonte: A autora (2024).

Neste tipo de análise, comumente engloba a extração de parâmetros quantitativos como tamanho, forma e características texturais, que contêm informações valiosas sobre a disposição e padrões de pixels ou voxels nas imagens (Gillies; Kinahan; Hricak, 2016a). Posteriormente, essas características radiômicas extraídas de imagens médicas, juntamente com outros dados relacionados aos pacientes, possibilitam a identificação de padrões e a criação de modelos de previsão que são empregados na criação de modelos estatísticos com o propósito de oferecer suporte ao diagnóstico, prognóstico, resposta ao tratamento, risco de recorrência de doenças e ao planejamento individualizado de tratamento em várias regiões do corpo e sistemas orgânicos, como o cérebro (Koçak *et al.*, 2019).

Os dados radiômicos podem ser obtidos usando diferentes algoritmos matemáticos que envolve a extração de um conjunto de recursos numéricos da região (ROI) ou do volume (VOI) de interesse segmentados manualmente por um especialista ou automaticamente a partir de modelos complexos de aprendizado de máquina. A maioria das características extraídas na radiômica é numérica e complexa, o que dificulta a relação direta entre essas características e o contexto fisiológico, tornando quase impossível a percepção humana dessa inter-relação (Koçak *et al.*, 2019). A seleção de atributos é então realizada por meio de algoritmos estatísticos para garantir que apenas um subconjunto específico seja utilizado na criação de modelos de previsão, evitando assim o *overfitting* e garantindo que os modelos sejam robustos (Wagner *et al.*, 2021).

Os atributos extraídos podem ser categorizados e, de maneira mais geral, classificados como qualitativos, também chamados de semânticos, ou agnósticos (Lambin *et al.*, 2012). Os atributos qualitativos fornecem uma descrição da estrutura da lesão e geralmente estão associados às suas características físicas ou morfológicas. Essas características costumam ser avaliadas pelo radiologista e incluem o tamanho, a forma, a localização e aspectos como o realce ou a vascularização. Os marcadores agnósticos representam as características da área de interesse por meio de descritores quantitativos obtidos por cálculos matemáticos. Eles são categorizados em três grupos: estatísticas de primeira ordem (que envolvem a análise individual de cada voxel), estatísticas de segunda ordem (que consideram a relação entre os voxels, fornecendo informações sobre a variação espacial dos valores de intensidade na lesão ou textura da lesão) e estatísticas de ordem superior (que são obtidas por meio de filtros matemáticos de imagem, podendo ser repetitivos ou não) (Lambin *et al.*, 2012, 2017a).

Já as características de segunda ordem, ou características texturais, quantificam a heterogeneidade espacial dentro de uma região da imagem. Em outras palavras, representam relações estatísticas entre os níveis de intensidade de pixels ou voxels vizinhos ou grupos destes, não sendo calculadas diretamente a partir da imagem original, mas a partir de diferentes matrizes descritivas que já codificam relações espaciais específicas entre pixels ou voxels na imagem original (Lohmann *et al.*, 2021). O quadro 2 exemplifica os principais atributos extraídos das imagens.

**Quadro 2** – Diferentes tipos de características usadas na análise de imagens: características de forma semântica, características de primeira e segunda ordem agnósticas, e características de ordem superior.

<b>Semântico</b>	As características de forma representam relações geométricas e propriedades da ROI ou VOI segmentada, como o diâmetro máximo, área
------------------	--

**Quadro 2** – Diferentes tipos de características usadas na análise de imagens: características de forma semântica, características de primeira e segunda ordem agnósticas, e características de ordem superior. (Continuação)

	máxima da superfície, volume, compacidade ou esfericidade.
<b>Agnóstico</b>	<b>Primeira ordem:</b> e características estão relacionadas diretamente com a distribuição de intensidades dos pixels na imagem. São baseadas em histograma e incluem: média, mediana, mínimo, máximo, entropia (aleatoriedade), uniformidade, assimetria (assimetria) ou curtose (achatamento)
	<b>Segunda ordem:</b> exploram as relações espaciais entre os pixels na imagem, utilizando a matriz de coocorrência para analisar a frequência de pares de intensidades. Matriz de co-ocorrência de nível de cinza (GLCM): mede contraste, energia, correlação, homogeneidade, variância, dissimilaridade, proeminência de cluster, tendência de cluster e probabilidade. Matriz de diferença de níveis de cinza da área (NGLDM): mede granulosoidade, contraste e agitação. Matriz de comprimento de execução de nível de cinza (GLRLM): codifica o tamanho de execuções homogêneas para cada intensidade de imagem. Existem várias outras matrizes a partir das quais um grande número de características texturais pode ser calculado.
	<b>Ordem superior:</b> envolvem análises mais complexas e podem fornecer informações mais detalhadas sobre a textura e a estrutura da imagem são calculadas por métodos estatísticos geralmente após a aplicação de transformações matemáticas específicas (filtros), incluem: Transformações de Laplace de imagens filtradas por Gauss (Laplaciano-de-Gaussiano), Transformadas de onda ou Fourier, Funcionais de Minkowski ou Análise fractal.

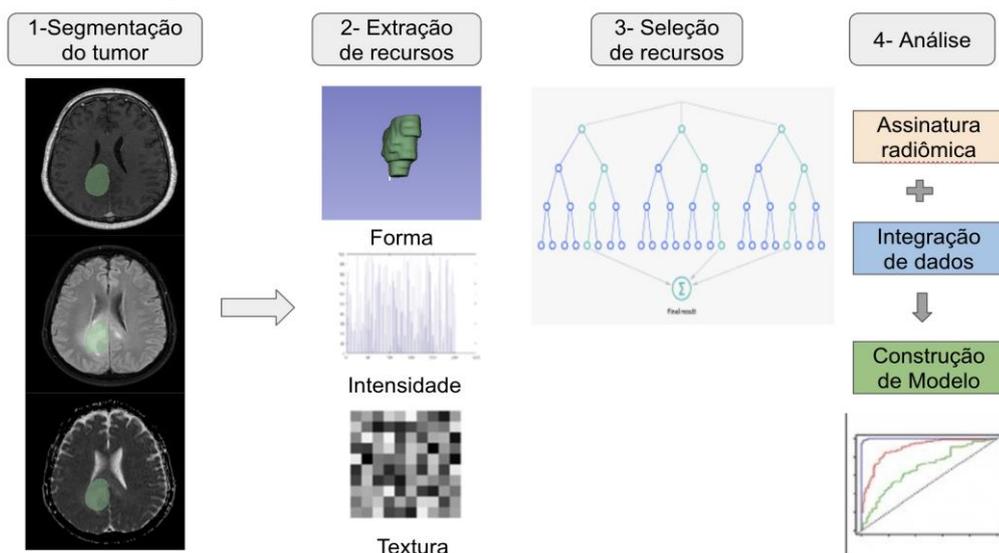
Fonte: A autora (2024).

É importante destacar que novas características radiômicas estão sendo desenvolvidas à medida que as pesquisas avançam. Além disso, a interpretação específica das características pode variar dependendo do contexto clínico e do tipo de imagem médica utilizada (Lambin *et al.*, 2012).

### 2.8.1 Etapas da radiômica

As etapas da radiômica podem variar dependendo do tipo de imagem e da finalidade da análise, mas geralmente incluem as seguintes etapas: Aquisição, pré-processamento, segmentação, extração de recursos, seleção de recursos e construção do modelo e validação do modelo. A Figura 3 apresenta o fluxo com cada etapa da análise radiômica, que serão detalhadas a seguir.

**Figura 3** – Visão esquemática do fluxo de trabalho da radiômica.

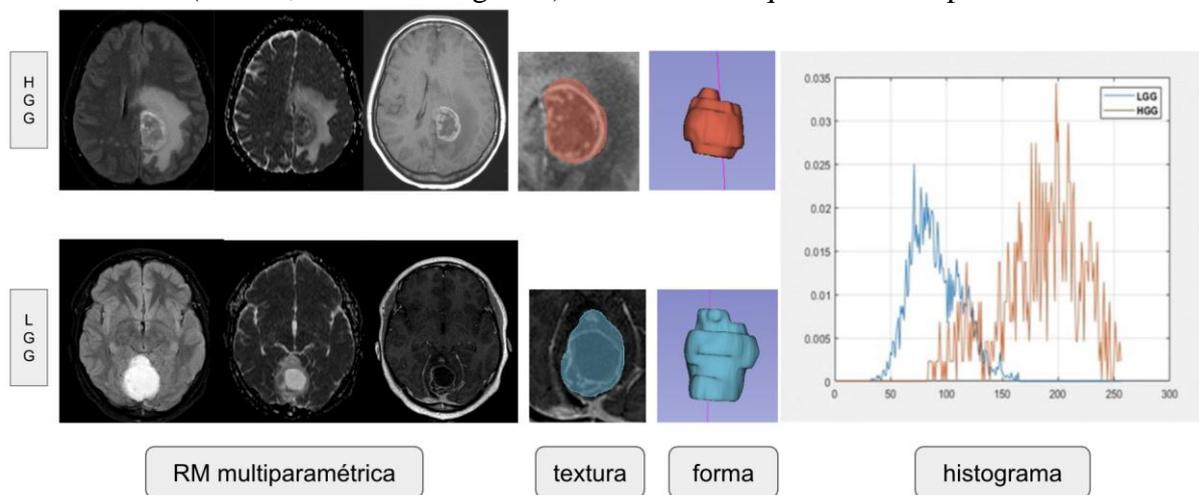


Fonte: A autora (2024).

- Aquisição da imagem: A primeira etapa é a aquisição da imagem médica. Isso envolve o uso de equipamentos médicos de alta tecnologia, os mais comuns são TC, RM e PET, para capturar uma imagem do tecido ou órgão que está sendo examinado (Gillies; Kinahan; Hricak, 2016a).
- Pré-processamento: Para obter resultados precisos e reproduzíveis a partir de imagens radiológicas, muitas vezes faz-se necessário realizar um pré-processamento adequado. Esse processo é fundamental para garantir a consistência e a generalização dos recursos quantitativos gerados pela radiômica. Dentre as etapas de pré-processamento comuns, podemos destacar a correção de não homogeneidades do campo de ressonância magnética, redução de ruído, reamostragem espacial, suavização espacial e normalização de intensidade (Lambin *et al.*, 2012).
- Segmentação da imagem: Significa dividir em regiões com características semelhantes. Isso é feito para que a radiômica possa analisar regiões específicas da imagem em vez da imagem como um todo. A segmentação precisa é uma etapa crítica na análise radiômica, ela pode ser manual, semiautomática ou automática. A segmentação manual pode ser subjetiva e demorada, para resolver esse problema, muitos algoritmos de aprendizado de máquina, como abordagens baseadas em aprendizado profundo, estão sendo implementados e testados para localização e segmentação automática de tumores. Embora esses métodos possam agora ser usados para ajudar na segmentação do tumor, sua eficácia precisa ser demonstrada antes que possam ser aplicados na prática clínica (Lambin *et al.*, 2012).

- Extração de recursos: A extração de recursos envolve a identificação de características quantitativas da imagem que podem ser usadas para avaliar a saúde ou a doença do tecido ou órgão em questão. Esses recursos podem incluir medidas de intensidade, textura, forma e tamanho, entre outras. Apesar do fato de que milhares de recursos podem ser extraídos com diferentes significados matemáticos, eles são agrupados em quatro subgrupos: características de forma, características estatísticas de primeira ordem (baseadas em histograma), características estatísticas de segunda ordem (textura) e recursos estatísticos de ordem superior. Essas categorias são as mais comuns e úteis para a análise radiômica de tumores (Kumar *et al.*, 2012). As diferenças entre imagens extraídas de dois Gliomas de alto e baixo grau são mostradas na Figura 4.

**Figura 4** – Gliomas de alto e baixo grau demonstram diferenças entre três grupos de características (textura, forma e histograma) extraídas de sequências multiparamétricas de RM.



Fonte: A autora (2024).

- Seleção de recursos: Depois que os recursos são extraídos, eles são normalmente submetidos a um processo de seleção, que envolve a identificação daqueles mais informativos para a análise. As características quantitativas extraídas das imagens médicas não possuem a mesma importância, sendo que muitas são redundantes, possuem forte correlação ou ambiguidade, o que pode levar ao super ajuste dos dados e aumento na sensibilidade ao ruído da imagem nos modelos preditivos dependentes. A seleção de recursos antes das fases de aprendizado ajuda a reduzir esses problemas. As estratégias de seleção de recursos levam em consideração o relacionamento entre os recursos e os rótulos de classe, resultando na escolha dos recursos mais relevantes para o problema de classificação. Na radiômica, existem três métodos populares para

seleção de recursos: métodos de filtro, métodos wrapper e abordagens incorporadas (Gillies; Kinahan; Hricak, 2016b).

- Construção do modelo: Com os recursos selecionados, é construído um modelo de aprendizado de máquina, geralmente usando algoritmos de classificação ou regressão, que podem prever a presença ou ausência de uma doença, a gravidade da doença ou o prognóstico do paciente com base nos recursos extraídos. Dependendo do objetivo da análise, vários algoritmos baseados em aprendizado de máquina podem ser utilizados para criar modelos preditivos em radiômica. Entre os algoritmos mais comuns, podemos citar o modelo de riscos proporcionais de Cox para análise de dados de sobrevivência, redes neurais, Máquinas de Vetores de Suporte (SVM), árvores de decisão (como as florestas aleatórias), regressão linear e regressão logística (Kumar *et al.*, 2012).

- Validação do modelo: O modelo é então validado usando um conjunto de dados de teste para verificar sua precisão e a robustez. Na tarefa de aprendizado de máquina supervisionado, os dados são normalmente divididos em conjuntos de treinamento e validação, utilizando-se uma divisão estratificada para manter a mesma distribuição de amostras entre as classes em toda a coleção de dados. Após o treinamento e validação do modelo, é importante aplicá-lo a um novo conjunto de dados de teste, que reflita os dados que o modelo irá encontrar na prática clínica (Lambin *et al.*, 2017a).

- Aplicação clínica: Finalmente, se o modelo for considerado confiável e preciso, ele pode ser aplicado clinicamente para ajudar a guiar o diagnóstico, tratamento ou prognóstico de pacientes com a doença em questão (Lambin *et al.*, 2017b).

### **2.8.2 Ferramentas usadas na análise radiômica**

São utilizadas vários softwares que fornecem uma ampla variedade de recursos para análise, algumas são de uso gratuito, outros são plataformas pagas, as principais são: o Pyradiomics, o LIFEx, o Radiomics Toolbox, o IBEX, o 3D Slicer, dentre outros (Neri *et al.*, 2019). Como exemplo temos o 3D Slicer que é uma ferramenta amplamente utilizada na radiômica, é um software livre, aberto, utilizado para processamento de imagens médicas, permite aos usuários visualizar e manipular imagens em três dimensões, o que é importante para análises mais detalhadas e precisas. Além disso, o software possui uma ampla variedade de ferramentas de processamento de imagem, incluindo a segmentação semiautomática e automática de estruturas, que otimiza o processo (Kikinis; Pieper; Vosburgh, 2014).

### 2.8.3 Relação da radiogenômica e da radiômica na medicina diagnóstica

Recentemente, surgiram novas diretrizes na pesquisa do câncer, uma delas se concentra na relação entre os fenótipos de imagem e a genômica, chamada de radiogenômica ou genômica das imagens. Ela visa identificar marcadores genéticos que possam estar associados a características de imagem específicas, como a presença ou ausência de lesões, tamanho, forma ou textura (Mazurowski, 2015).

A radiogenômica utiliza técnicas de análise de imagem computacional para correlacionar os dados com informações genéticas do paciente, a fim de melhorar o diagnóstico e o tratamento de doenças (Zhou *et al.*, 2018). A relação entre radiogenômica e radiômica é que ambas utilizam informações de imagem para fornecer *insights* adicionais sobre as características biológicas dos tecidos e lesões (Kazerooni *et al.*, 2021).

A radiogenômica usa informações genômicas para ajudar a interpretar as imagens, enquanto a radiômica usa informações de imagem para extrair informações sobre as características biológicas subjacentes (Mazurowski, 2015). Ambas abordagens não invasivas podem ajudar a melhorar a precisão do diagnóstico, a prever a resposta ao tratamento e a identificar novos alvos terapêuticos para doenças complexas (Kazerooni *et al.*, 2021).

### 2.8.4 Aplicações clínicas da inteligência artificial e radiômica em neuro-oncologia

Apesar da inteligência artificial ainda não ser aplicada rotineiramente no fluxo de trabalho dos radiologistas, o número de estudos clínicos utilizando abordagens radiômicas e radiogenômicas em neurorradiologia está se expandindo a cada dia (Cè *et al.*, 2023). Essas aplicações compreendem detecção de lesões, caracterização molecular não invasiva, diagnóstico diferencial, relações espaciais (segmentação), definição de limites de lesões e avaliação de resposta à terapia e na predição do prognóstico (Kickingeder *et al.*, 2016).

Quanto a aplicabilidade da radiômica na análise das imagens em neuro-oncologia, seu uso proporcionou:

- Prever o valor prognóstico e a sobrevida de gliomas;
- Diferenciar gliomas de doenças desmielinizantes tumefativas;
- Distinguir gliomas de inflamação;
- Diferenciar gliomas de baixo grau e alto grau;
- Diferenciar gliomas grau 2 de grau 3;

- Avaliação pré tratamento (segmentação do tumor e análise de infiltração tumoral);
- Avaliação pós tratamento (pseudoprogessão e tumor residual/ recorrente) (SINGH et al., 2021).

Dentre os estudos que se concentraram na tarefa de distinguir entre diferentes graus de gliomas, destaca-se um estudo realizado por Cho et al., no qual uma abordagem radiômica foi aplicada para avaliar como diversos algoritmos de aprendizado de máquina se saíram na classificação de 285 casos de gliomas (210 de alto grau e 75 de baixo grau). Os pesquisadores extraíram um extenso conjunto de características radiômicas de imagens de RM, incluindo sequências ponderadas em T1, T1 pós contraste, ponderadas em T2 e FLAIR. A avaliação dos resultados revelou que três classificadores supervisionados de ML apresentaram uma média de Área sob a Curva (AUC) de 0,9400 para as coortes de treinamento e 0,9030 (regressão logística 0,9010, máquina de vetores de suporte 0,8866 e floresta aleatória 0,9213) para as coortes de teste (Cho *et al.*, 2018).

Em outro estudo conduzido por Tian *et al.* (2018), utilizou-se a radiômica para diferenciar gliomas de grau 2 dos de grau 3 e 4. Eles extraíram características radiômicas de diferentes modalidades de RM, incluindo sequências convencionais, difusão e perfusão com Marcação de Spin Arterial (ASL). Após o processamento multiparamétrico das imagens de RM, foram derivados recursos de alto rendimento relacionados a textura e histograma dos Volumes de Interesse (VOIs) dos pacientes. Os resultados mostraram que o classificador *Support Vector Machine* (SVM) obteve uma alta acurácia e AUC (96,8% / 0,987) na classificação de LGG em relação a HGG, e 98,1% / 0,992, respectivamente, na classificação dos graus 3 em relação ao 4. Além disso, os pesquisadores demonstraram que as características de textura eram mais eficazes na classificação não invasiva de gliomas do que os parâmetros do histograma.

Dessa forma, no contexto das terapias moleculares, é crucial que a neuroimagem diagnóstica seja utilizada para guiar o diagnóstico e a elaboração do plano de tratamento de tumores cerebrais. Isso envolve uma análise não invasiva da lesão cerebral, muitas vezes referida como "biópsia virtual", que se fundamenta em abordagens radiômicas e radiogenômicas (Cè *et al.*, 2023).

### **3 HIPÓTESE**

A análise radiômica é capaz de distinguir tumores gliais de alto e baixo grau.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o desempenho da análise quantitativa baseada em radiômica utilizando imagens de sequências multiparamétricas de RM, mais especificamente T1 volumétrica pós-contraste, FLAIR e ADC na região tumoral, para predição da diferenciação dos tumores gliais de alto e baixo grau.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar com uma abordagem radiômica, em sequências volumétricas T1 pós contraste, gliomas incluídos no estudo e utilizar os resultados para classificá-los como alto e baixo grau;
- Analisar se a extração combinada de características radiômicas das sequências T1 volumétricas pós contraste, FLAIR e ADC melhoram a acurácia diagnóstica da radiômica por RM na classificação pré-operatória de gliomas;
- Descrever os dados epidemiológicos dos gliomas e correlacionar com os tipos de gliomas e achados mais prevalentes das características de imagem por RM.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 LOCAL DA PESQUISA

Esse estudo foi realizado a partir de dados coletados de pacientes operados no Hospital da Restauração, localizado na cidade do Recife-PE, considerado a maior instituição hospitalar pública do norte nordeste, sendo referência nas áreas de trauma, neurocirurgia, neurologia, bucomaxilofacial, cirurgia geral e ortopedia.

### 5.2 DESENHO DA PESQUISA (TIPO DE ESTUDO)

Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado em análise dos registros anátomo-patológicos e de imagens de RM de pacientes operados no Hospital da Restauração, cujos dados foram obtidos entre janeiro de 2019 a dezembro de 2022.

- Pacientes:

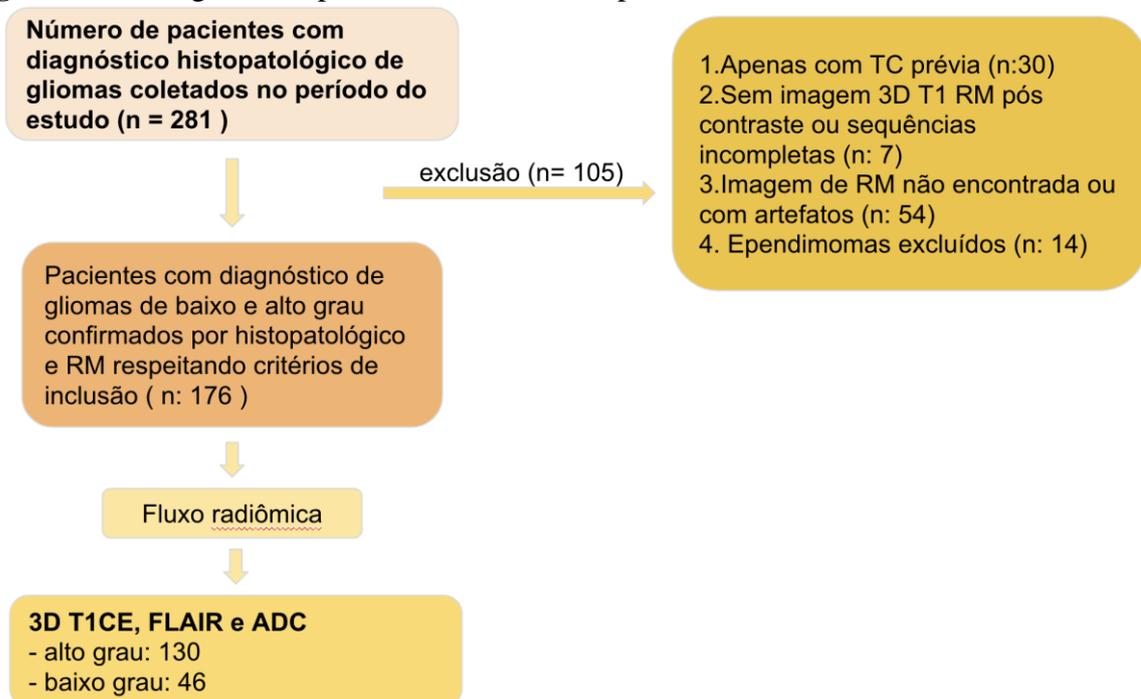
Primeiramente foram analisados os registros histopatológicos dos pacientes operados no período do estudo (2019 a 2022). As amostras já tinham sido previamente examinadas por patologistas do Hospital da Restauração e classificadas como tumores de baixo grau (grau 1 e 2) e de alto grau (graus 3 e 4) de acordo com a classificação de tumores do SNC da OMS 2007 ou nas diretrizes de 2016 quando informações suficientes estavam disponíveis. Selecionamos aqueles cujo diagnóstico foi glioma do SNC e buscamos no arquivo digital (PACS) do hospital os exames de RM correspondentes. Procuramos utilizar para análise a primeira RM realizada pelo paciente no Hospital. A média de tempo entre a cirurgia ou biópsia diagnóstica e o estudo histopatológico foi inferior a 30 dias.

### 5.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- Critérios de Inclusão: pacientes submetidos a uma RM convencional pré-operatória e que foram submetidos a ressecção total ou subtotal do tumor, com confirmação diagnóstica patológica estabelecida, cujo diagnóstico foi glioma do SNC, grau de 1 a 4, segundo a classificação da OMS e sem tratamento prévio. Os pacientes selecionados foram divididos em dois grupos: baixo grau (1 e 2) e alto grau (3 e 4), com base nos dados histopatológicos.

- Critérios de Exclusão:
  - Pacientes sem comprovação histopatológica.
  - Imagem de RM cerebral pré-tratamento ausente ou não realizada.
  - Qualidade de imagem diagnóstica insatisfatória.
  - Imagens não encontradas no PCAS.
  - Sequências de RM insuficientes, com artefatos ou que não apresentem sequências ponderadas em T1 3D pós contraste, difusão (DWI /ADC) e FLAIR nos exames.
  - Entre os gliomas foram excluídos os ependimomas para análise radiômica, uma vez que os ependimomas se originam das células ependimárias que revestem os ventrículos cerebrais e o canal central da medula espinhal, logo para diferenciação de gliomas em graus histológicos eles são considerados uma entidade separada e poderiam levar a confusões na análise, devido às diferenças significativas em termos de características radiológicas. A Figura 5 mostra o fluxograma de pacientes.

**Figura 5** – Fluxograma de pacientes selecionados para o estudo.



Fonte: A autora (2024).

- Dados de Ressonância Magnética:
 

A partir de exames selecionados de RM pré-tratamento, coletados no formato *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), foi realizada a análise das imagens,

adquiridas com intensidade de campo magnético de 1,5 T em aparelho Philips com bobina de 16 canais (*Achieva and Ingenia; Philips Healthcare, Best, the Netherlands*).

As seqüências de varredura de rotina para cada paciente incluíram imagens ponderadas em T1 realizadas antes e após o contraste, imagens ponderadas em T2, FLAIR, SWI, DWI e ADC, sendo todas analisadas para auxiliar no diagnóstico, porém apenas as imagens de RM 3D T1CE, FLAIR e ADC foram usadas como amostra para o estudo radiômico.

Os parâmetros das seqüências convencionais de RM foram os seguintes: T1 com eco de spin (T1 SE) (TR/TE, 554 ms/12 ms; tamanho da matriz, 270 x 200; FOV, 24 x 24 cm; número de excitação, 1; espessura, 5 mm; intervalo, 0,5 mm), T2 turbo spin-echo (TR/TE, 6170 ms/100 ms; tamanho da matriz, 344 x 215; FOV, 24 x 24 cm; número de excitação, 1; espessura, 5 mm; intervalo 0.5 mm) e sagital T1 (TR/TE, 547 ms/12 ms; tamanho da matriz, 268 x 219; FOV, 24 x 24 cm; número de excitação, 2; espessura, 5 mm; intervalo, 0.5 mm). Axial FLAIR com os seguintes parâmetros: TR/TE, 11000 ms/120 ms; tamanho da matriz, 240 x 173; FOV, 24 x 24 cm; número de excitações, 1; espessura, 5 mm; intervalo, 0.5 mm.

As imagens volumétricas T1 pós contraste (3D T1 CE) foram obtidas após a administração intravenosa de gadoteridol (*ProHance; Bracco Diagnostic, Milão, Itália*), na dose de 0,1 mmol/kg de peso corporal. Os parâmetros da seqüência 3D T1 CE foram: TR/TE, 7,2 ms/3,3 ms; T1, 450 ms; ângulo de inclinação, 8°; espessura da seção, 1,0 mm; FOV, 24 x 24 cm; tamanho da matriz, 256 x 256; número de excitações, 1; número de imagens, 170.

- Segmentação do tumor:

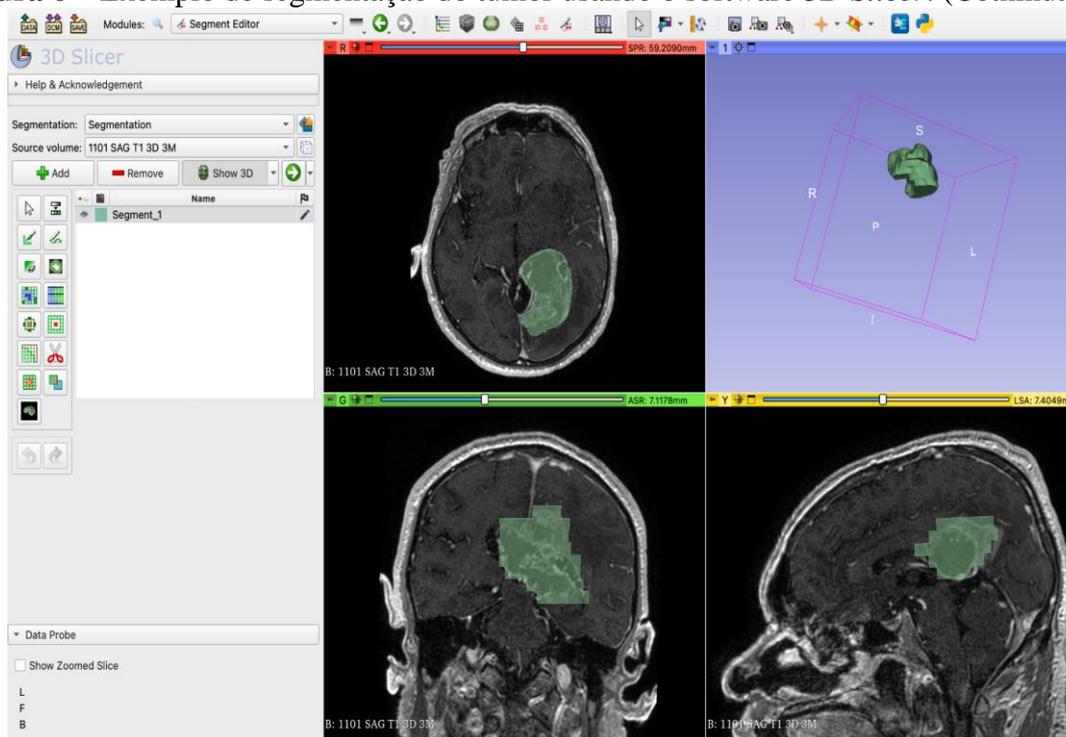
Foi realizada a segmentação manual do volume de interesse (VOI), incluindo apenas o tumor, usando o software 3D Slicer (versão 5.6, [www.slicer.org](http://www.slicer.org)) e utilizando o plugin *Segmentation Wizard*.

Dentro de uma região de interesse definida, dois profissionais treinados delinearão com precisão a região de interesse correspondente à área afetada pelo tumor. O contorno foi definido com base em níveis de cinza nas seqüências 3D T1 CE, FLAIR e ADC ou usando a parte realçada pelo contraste nas bordas da lesão, o objetivo era segmentar a área de interesse com precisão. Como demonstra a Figura 6.

Os VOIs que abrangiam a lesão realçada foram desenhados fatia por fatia nas imagens 3D T1 CE e co-registrados com as imagens FLAIR e ADC, evitando as regiões de edema perilesional e incluindo necrose macroscópica e componente cístico da lesão.

**Figura 6** – Exemplo de segmentação do tumor usando o software 3D *Slicer*.

**Figura 6** – Exemplo de segmentação do tumor usando o software 3D *Slicer*. (Cotninação)



Fonte: A autora (2024).

- Extração das características:

As características radiômicas foram extraídas das imagens ponderadas em 3D T1CE, FLAIR e ADC apenas nas áreas segmentadas previamente. Para esta etapa utilizamos também o software 3D Slicer e o plugin *Radiomics*, no qual as definições de características são consistentes com a *Image Biomarker Standardization Initiative* (IBSI).

- Seleção das características:

Inicialmente, realizou-se um procedimento de limpeza de dados, no qual pacientes com dados nulos foram excluídos para evitar viés na análise, utilizando a biblioteca Pandas do Python. Com uma limpeza adicional de dados, características contendo dados pessoais, colunas duplicadas ou dados inconsistentes foram desconsideradas. Para garantir uma análise justa em todas as três sequências (3D T1CE, FLAIR e ADC), apenas as colunas presentes em todas as sequências foram mantidas, totalizando 93 características. A partir dessas 93 características, um Classificador *Random Forest* (floresta aleatória), composto por múltiplas árvores de decisão, com a ajuda da biblioteca de ajuste de hiperparâmetros *Optuna*, foi aplicado para identificar as melhores 30 características para cada sequência (3D T1CE, FLAIR e ADC). A seleção de características ao combinar as sequências 3D T1CE, FLAIR e ADC, também foi realizada extraindo as 30 características mais relevantes deste conjunto.

Nas árvores de decisão da Floresta Aleatória (RF), cada nó representa uma condição baseada em uma característica específica, com o objetivo de particionar o conjunto de dados em subconjuntos com valores de resposta semelhantes (Breiman, 2001).

Salientamos a eliminação de características altamente correlacionadas, que foram excluídas para evitar viés na análise, utilizando a biblioteca Pandas do Python em conjunto com um classificador *Random Forest* (RF), indicando que a remoção de características redundantes contribui para a efetiva classificação de gliomas de baixo e alto grau (Gao *et al.*, 2020).

A métrica que orienta a seleção das condições ótimas é conhecida como impureza, geralmente medida pela impureza de Gini ou ganho de informação/entropia em tarefas de classificação. Durante o treinamento da árvore, é possível calcular em que medida cada característica reduz a impureza ponderada em uma árvore. A Floresta Aleatória é construída pela média da redução de impureza de cada característica, e as características são classificadas com base nessa métrica (Ishwaran, 2015).

Neste estudo, o índice de Gini foi utilizado para calcular a importância relativa das características radiômicas na distinção entre LGG e HGG. A representação revela que a incorporação de todas as características de alto rendimento no classificador RF não resulta em uma melhoria substancial no desempenho de classificação. Essa falta de melhoria significativa é atribuída à redundância entre os atributos radiômicos.

- Construção do modelo radiômico:

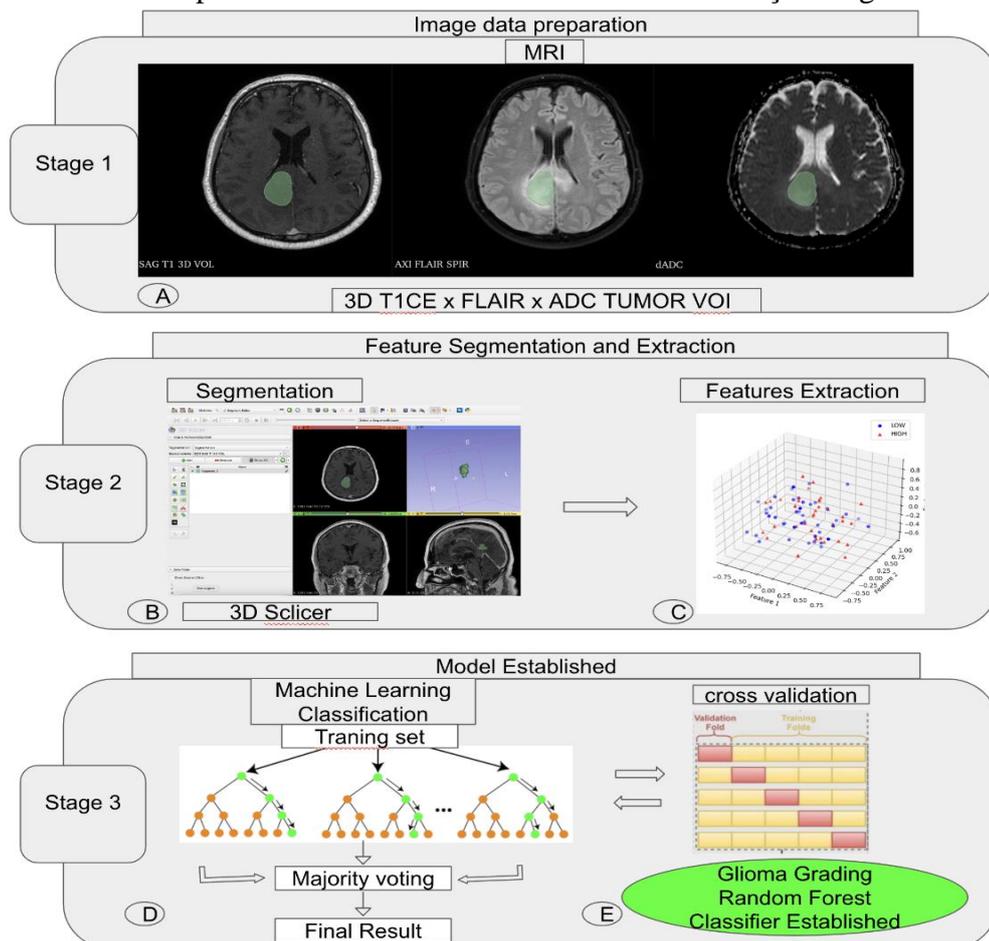
As 30 características mais importantes de cada sequência (3D T1CE, FLAIR E DAC) foram inseridas em um classificador de Floresta Aleatória de Inferência Condicional para construir o modelo (Yushkevich; Gao; Gerig, 2016). Para encontrar a melhor configuração (hiperparâmetro), que representa o número de árvores na Floresta Aleatória, adotamos uma abordagem de validação cruzada de dez vezes. Esse processo, que inclui pré-processamento, escolha de características e construção do modelo, foi repetido três vezes para evitar vieses e ajuste excessivo. Os resultados finais foram calculados ao tirar a média do desempenho nessas três repetições.

Optamos por empregar o classificador de Floresta Aleatória na seleção das características radiômicas, por ele ter mostrado, em outros trabalhos, um desempenho superior em relação a outros classificadores na distinção de gliomas (Gao *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2023; Suh *et al.*, 2018). Outros estudos que empregam abordagens de classificador de SVM enfrentaram desafios decorrentes da inclusão de características redundantes, especialmente em conjuntos de treinamento de pequena escala (Cho *et al.*, 2018).

Neste trabalho, foram selecionados 176 pacientes, apesar do número aceitável, o método de divisão das amostras em coortes de treinamento e teste foi insuficiente para avaliar a robustez do modelo, dessa forma avaliou-se os modelos preditivos usando validação cruzada de 10 vezes.

O desempenho de classificação foi avaliado utilizando métricas de acurácia, precisão, sensibilidade e especificidade. Adicionalmente, uma curva característica de operação do receptor (ROC) foi construída para determinar a AUC ROC. Uma AUC maior indica uma melhor classificação, conforme discutido na referência (Cui *et al.*, 2016). Todo o procedimento de extração de características e aprendizado de máquina está detalhadamente ilustrado na Figura 7.

**Figura 7** – A estratégia radiômica usada para classificar os gliomas: a) com base em dados de segmentação manual uma área de interesse do tumor; b) a partir disso, criamos um conjunto de imagens com parâmetros específicos e extraímos os mapas correspondentes na região total do tumor usando o software 3D Slicer; c) em seguida, usando a análise de características radiômicas, coletamos um grande conjunto de atributos relacionados ao tumor para alimentar um processo de aprendizado de máquina; d) Implementamos e comparamos métodos de seleção de características usando um classificador de floresta aleatória(RF); e) selecionando também os parâmetros do modelo para construir o melhor modelo de classificação de gliomas.



Fonte: A autora (2024).

- Avaliação do radiologista:

Todas as sequências de RM disponíveis do exame de imagem foram analisadas pela radiologista da equipe de pesquisa, como rotineiramente é realizado em ambiente clínico. Desconhecia-se as informações clínicas, mas sabia-se que eram tumores gliais de baixo e alto grau. Realizou-se a tabulação das principais características demográficas (sexo, idade) e radiológicas dos 176 pacientes com tumores gliais de baixo (46) e alto grau (130), que tiveram suas imagens analisadas segundo alguns dos recursos do padrão *Visually AcceSable Rembrandt Images* (VASARI), um conjunto de descritores padronizados usados para caracterizar tumores cerebrais em exames de RM (Gemini *et al.*, 2023) (VASARI, 2020). Os achados morfológicos das imagens de RM incluídos foram localização do tumor, lado do epicentro do tumor, a presença de necrose, realce, lesão cística, edema perilesional, multifocalidade, cruzamento da linha média e remodelação da calvária.

#### 5.4 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

A análise dos dados foi feita utilizando o software IBM® SPSS® *Statistics* versão 28. Por meio do teste de Shapiro-Wilk para a variável numérica (idade) foi verificada a hipótese de normalidade.

Para verificar a associação entre duas variáveis categóricas, foram elaboradas tabelas de contingência e utilizados testes estatísticos. O teste de Mann-Whitney foi aplicado para comparar duas variáveis categóricas com dados não normais. Já o teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre duas variáveis categóricas, quando as condições para sua aplicação foram satisfeitas. Nas situações em que essas condições não foram verificadas, o teste Exato de Fisher foi utilizado em seu lugar. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%, e a hipótese nula foi rejeitada se  $p < 0,05$ .

O desempenho preditivo de cada modelo radiômico foi avaliado através da curva ROC e da AUC.

#### 5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética de pesquisas em humanos do Hospital da Restauração, no sob o número de protocolo CAAE: 66185822.7.0000.5198. A realização da presente pesquisa obedece aos preceitos éticos da Resolução 466/12 ou 510/16 do Conselho

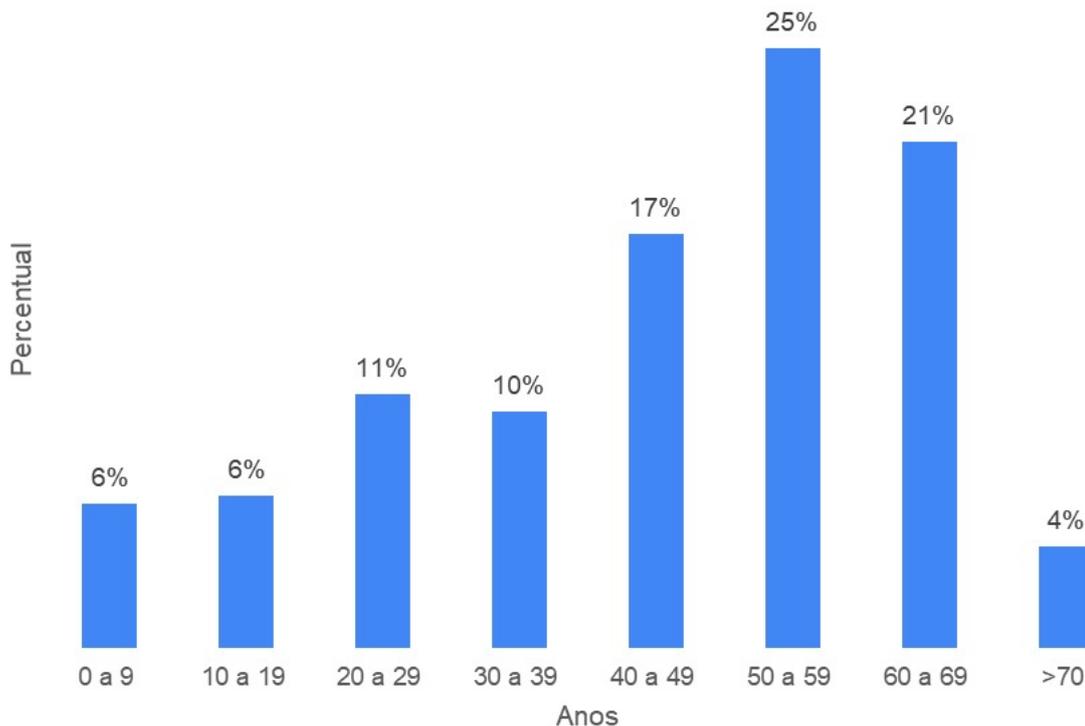
Nacional de Saúde. A exigência de consentimento informado do paciente foi dispensada com base na natureza retrospectiva do estudo.

## 6 RESULTADOS

Analisando os resultados histopatológicos, foram selecionados 281 com diagnóstico de gliomas, referente ao período de janeiro de 2019 a dezembro de 2022, desses foram realizados 125 imuno-histoquímica complementares, sendo realizado a pesquisa de IDH1 (isocitrato desidrogenase) em apenas 62 deles. Nesta casuística, foram encontrados 161 casos (57,3%) diagnosticados como glioblastomas (dois deles foram diagnosticados como gliossarcoma, subtipo de glioblastoma IDH selvagem pela OMS), 38(13,5%) astrocitomas, 24 (8,5%) astrocitomas pilocíticos, 14 (5%) ependimomas, 13(4,6%) oligodendrogliomas, 3 (1,1%) astrocitomas de células subependimárias, 1 (0,4%) xantastrocitoma, 27 (9,6%) gliomas de subtipo não especificado.

Verifica-se entre os pacientes que 175 eram do sexo masculino (62%) e 106 do sexo feminino (38%). A idade média foi de 44,8 anos, com desvio-padrão de 18,75 anos e mediana de 50,0 anos. Há aumento de incidência com a idade, até atingindo o pico entre 50 e 59 anos, declinando posteriormente, como mostrado na Figura 8.

**Figura 8** – Tumores encontrados por faixa etária.



Fonte: A autora (2024).

Dentre os tipos histológicos dos tumores, o mais prevalente foi o glioblastoma entre os adultos, representando mais da metade dos tumores, seguido dos astrocitomas. Os astrocitomas pilocíticos foram o subtipo mais comum na faixa etária de 0 a 19 anos. O xantroastrocitoma foi identificado em apenas um paciente da amostra, com idade de 31 anos e sexo masculino. Em todos os subtipos de tumores observa-se predominância do sexo masculino, exceto entre os oligodendrogliomas (Tabela 1).

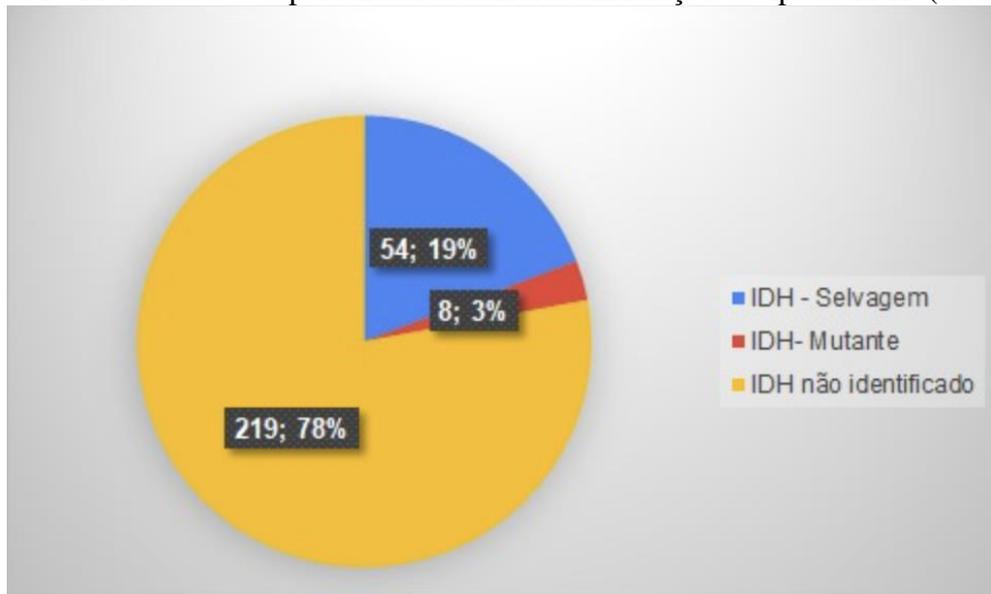
**Tabela 1** – Classificação dos gliomas e sua incidência quanto ao sexo e a idade.

Classificação	Total	Masculino	Feminino	Idade	Faixa etária
Glioblastoma	161 (57,3%)	95 (59%)	66 (41%)	53,02 (DP 13,72)	4 a - 78 a
Astrocitoma	38 (13,5%)	28 (74%)	10 (26%)	39,52 (DP 15,54)	1 a - 66 a
Astrocitoma pilocítico	24 (8,5%)	15 (63%)	9 (37%)	17,87 (DP 12,92)	1 a - 55 a
Ependimoma	14 (5%)	9 (64%)	5 (36%)	26,85 (DP 18,25)	12 a - 66 a
Oligodendroglioma	13 (4,6%)	4 (31%)	9 (69%)	38,69 (DP 14,58)	2 a - 63 a
Astrocitoma subependimário de células gigantes	3 (1,1%)	2 (67%)	1 (33%)	19 (DP 10,61)	11 a - 34 a
Glioma de subtipo não especificado	27 (9,6%)	21 (78%)	6 (22%)	42,62 (DP 20,45)	3 a - 78 a
Xantroastrocitoma	1 (0,4%)	1 (100%)	0 (0%)	31	31 a

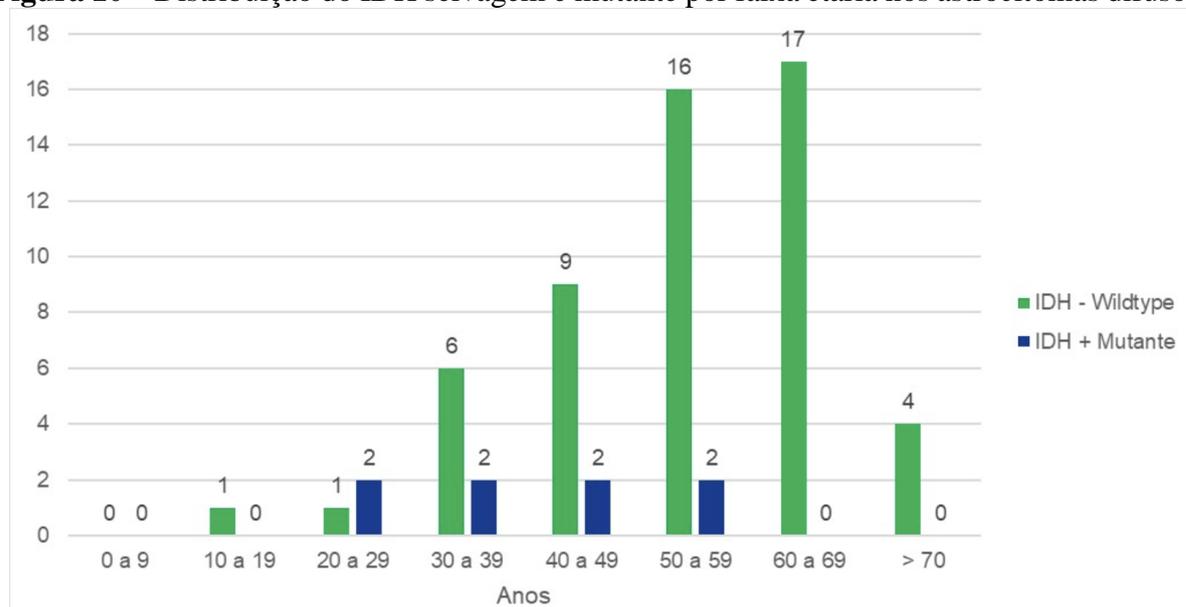
Fonte: A autora (2024).

A análise imuno-histoquímica com pesquisa de IDH foi realizada em 62 (21%) dos casos e mostra mutação IDH em 8(3%) dos tumores, sendo quatro astrocitomas e quatro oligodendrogliomas e o gene selvagem (IDH *wildtype*) foi observado em 54(19%) dos casos analisados por imuno-histoquímica, sendo todos glioblastomas (Figura 9). Nota-se uma crescente presença de IDH selvagem com a idade, o caso do paciente mais velho que apresentava IDH mutante foi aos 53 anos. A figura 10 mostra a distribuição do IDH selvagem e mutante por faixa etária nos astrocitomas difusos.

**Figura 9** – Número de casos e percentual de tumores em relação ao tipo de IDH.

**Figura 9** – Número de casos e percentual de tumores em relação ao tipo de IDH. (Continuação)

Fonte: A autora (2024).

**Figura 10** – Distribuição do IDH selvagem e mutante por faixa etária nos astrocitomas difusos.

Fonte: A autora (2024).

Para etapa de segmentação foram selecionados 176 exames com gliomas e posterior análise radiômica, sendo realizado extração de caracteres de 100% nesta amostra.

Deste total de 176 pacientes com imagens satisfatórias, foram incluídos (118 homens, 58 mulheres; idade média = 44,57 anos; faixa etária = 1-76 anos) e categorizados em dois grupos: HGG (n = 130; idade média = 50,32 anos, faixa etária = 3-76 anos) e LGG (n = 46; idade média = 28,33 anos, faixa etária = 1-73 anos). A seleção dos pacientes está resumida na Figura 5.

As principais características radiológicas encontradas na RM dos 176 pacientes (LGG e HGG) foram resumidas na Tabela 2 e analisadas estatisticamente.

Quanto à análise das características de imagens observou-se uma frequência elevada no grupo HGG de necrose, realce tumoral, restrição a difusão, edema peritumoral e multifocalidade das lesões em comparação com o grupo LGG ( $< 0,001$ ).

Em relação à localização mais comum, o lobo frontal apresentou 42,62% de todos os tumores, porém não houve diferença substancial entre os grupos LGG e HGG, que mostraram 32,61% de LGG e 46,15% de HGG. Nota-se maior frequência de lesões HGG no lobo parietal ( $P < 0,002$ ) e entre os LGG predominaram outros locais, que inclui o cerebelo, vermis e tronco encefálico ( $P < 0,001$ ).

A idade também apresentou valor preditivo significativo para o grau do glioma, pacientes mais velhos tiveram mais HGG, com uma média de idade mais alta (50,32 anos), enquanto o LGG (28,33 anos).

Não foram identificadas distinções significativas entre LGG e HGG em outras características clínicas-radiológicas como gênero, presença componente cístico e lesão que cruza a linha média.

**Tabela 2** – Características clínicas e de RM em gliomas de baixo e alto grau.

<b>Variável</b>	<b>Alto grau n (%)</b>	<b>Baixo grau n (%)</b>	<b>Total n (%)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Número de pacientes</b>	130	46	176	NA	
<b>Localização</b>					
Frontal	45/130 (34,6)	15/46 (32,6)	60/176 (34,0)	0,805 <sup>(1)</sup>	**
Temporal	37/130 (28,5)	9/46 (19,6)	46/176 (26,1)	0,238 <sup>(1)</sup>	**
Parietal	38/130 (29,2)	3/46 (6,5)	41/176 (23,3)	0,002 <sup>(1)*</sup>	**
Insular	2/130 (1,5)	0/46 (0,0)	2/176 (1,1)	1,000 <sup>(2)</sup>	**
Occipital	3/130 (2,3)	2/46 (4,3)	5/176 (2,8)	0,607 <sup>(2)</sup>	**
Outros	5/130 (3,8)	17/46 (37,0)	22/176 (12,5)	$< 0,001$ <sup>(1)*</sup>	**
<b>Gênero</b>					
Masculino	83/130 (63,8)	25/46 (76,1)	118/176 (67,1)	0,129 <sup>(1)</sup>	1,0
Feminino	47/130 (36,2)	11/46 (23,9)	58/176 (32,9)		1,8 (0,8-3,9)
<b>Idade</b>					
Média ± DP	50,3 ± 15,8	28,3 ± 18,2	44,6 ± 19,1	$< 0,001$ <sup>(3)*</sup>	
<b>Hemisfério cerebral</b>					
Direito	69/130 (53,1)	18/46 (39,1)	87/176 (49,4)	$< 0,001$ <sup>(1)*</sup>	16,6 (4,3 - 64,6)
Esquerdo	58/130 (44,6)	15/46 (32,6)	73/176 (41,5)		16,8 (4,2 - 66,5)
Central	3/130 (2,3)	13/46 (28,3)	16/176 (9,1)		1,0
<b>Tumor cruza a linha média</b>					

**Tabela 2** – Características clínicas e de RM em gliomas de baixo e alto grau. (Continuação)

Variável	Alto grau n (%)	Baixo grau n (%)	Total n (%)	Valor de p	OR (IC 95%)
<b>Número de pacientes</b>	130	46	176	NA	
<b>Multifocal</b>					
Não	104/130 (80,0)	31/46 (67,4)	135/176 (76,7)	0,082 <sup>(1)</sup>	1,9 (0,9 - 4,1)
Sim	26/130 (20,0)	15/46 (32,6)	41/176 (23,3)		1,0
<b>Necrose</b>					
Não	106/130 (81,5)	46/46 (100,0)	152/176 (86,4)	0,002 <sup>(1)*</sup>	**
Sim	24/130 (18,5)	0/46 (0,0)	24/176 (13,6)		**
<b>Cístico</b>					
Não	63/130 (48,5)	18/46 (39,1)	81/176 (46,0)	0,754 <sup>(1)</sup>	1,11 (8,6 - 52,8)
Sim	88/130 (67,7)	28/46 (60,9)	95/176 (54,0)		1,0
<b>Edema</b>					
Não	8/130 (6,1)	24/46 (52,2)	32/176 (18,2)		1,0
Sim	122/130 (93,9)	22/46 (47,8)	144/176 (81,8)	<0,001 <sup>(1)*</sup>	16,6 (6,6 - 41,7)
<b>Realce</b>					
Não	9/130 (6,9)	25/46 (52,3)	32/176 (18,2)		1,0
Sim	121/130 (93,1)	21/46 (45,7)	144/176 (81,8)	<0,001 <sup>(1)*</sup>	16,0 (6,6 - 39,0)
<b>Restringe à difusão</b>					
Não	6/130 (4,6)	25/46 (54,4)	31/176 (17,6)		1,0
Sim	124/130 (95,4)	21/46 (45,6)	145/176 (82,4)	<0,001 <sup>(1)*</sup>	24,6 (9,0 - 67,1)
<b>Invasão da calvária</b>					
Não	117/130 (90,0)	46/46 (100,0)	163/176 (92,6)	0,022 <sup>(2)</sup>	**
Sim	13/130 (10,0)	0/46 (0,0)	13/176 (7,4)		**

Nota: <sup>(\*)</sup> associação significativa a 5%; <sup>(1)</sup> teste qui-quadrado de Pearson; <sup>(2)</sup> teste exato de Fisher; <sup>(3)</sup> teste de Mann-Whitney. Fonte: A autora (2024).

- Análise quantitativa de histograma e textura da ressonância magnética

A próxima etapa foi a mineração dos recursos extraídos das imagens tumorais, com a utilização de softwares para seleção das características radiômicas. Foram selecionadas as 30 melhores características para cada sequência isolada e as 30 melhores com as sequências combinadas (3D T1CE, FLAIR e ADC). O Quadro 3 demonstra as principais características usadas em cada sequência após seleção pela Floresta Aleatória.

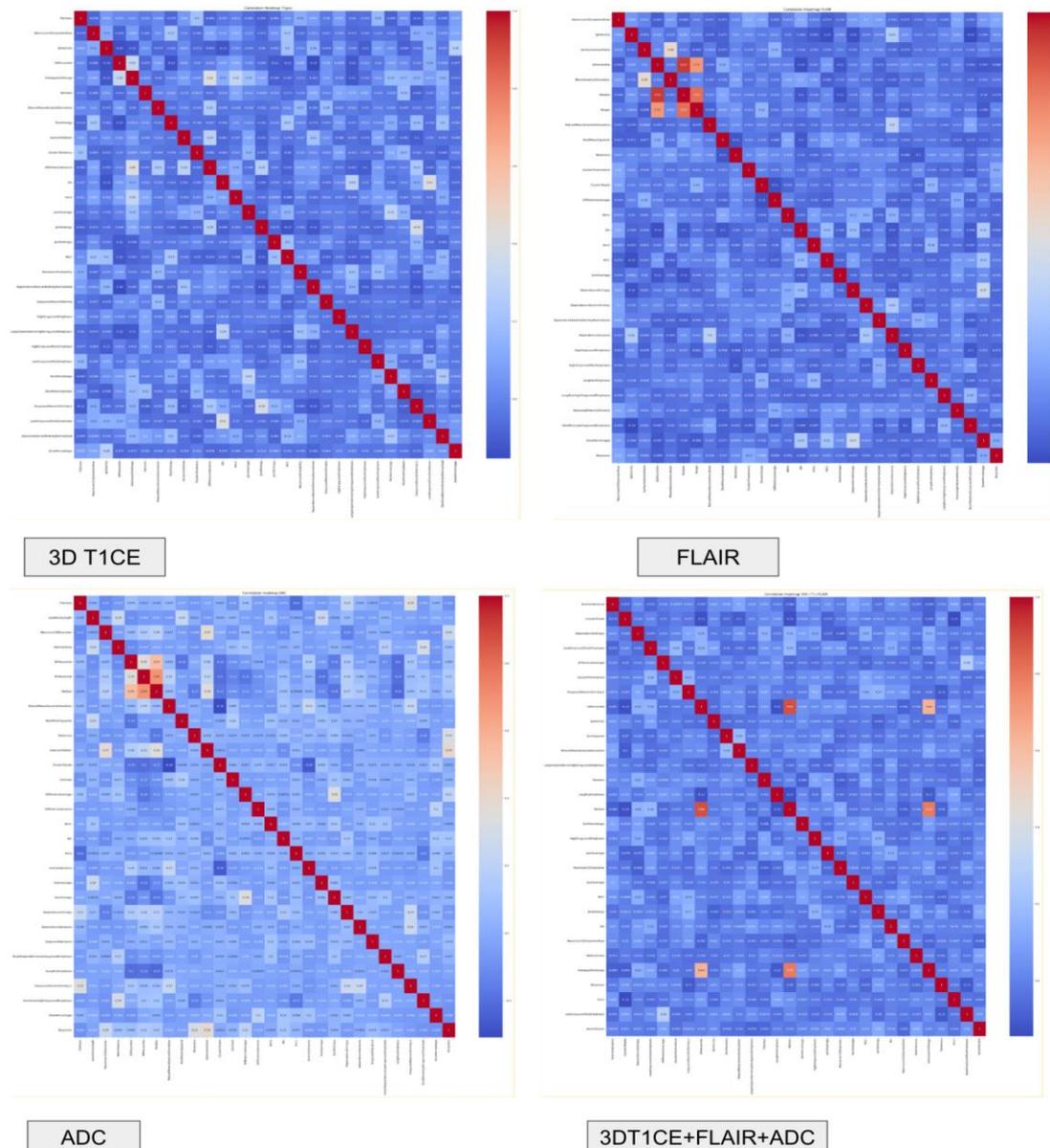
**Quadro 3** – Categorização de características radiômicas usadas em cada sequência de RM.

<b>3D T1CE</b>	<p>1ª ordem: <i>Flatness, 10Percentile, InterquartileRange, Kurtosis, RobustMeanAbsoluteDeviation</i></p> <p>2ª ordem: <i>Maximum2DDiameterRow, Sphericity, Autocorrelation, ClusterTendency, DifferenceVariance, Idn, Imc2, JointAverage, JointEnergy, JointEntropy, MCC (Correlação de Matthews), MaximumProbability, DependenceNonUniformityNormalized, GrayLevelNonUniformity, HighGrayLevelEmphasis, LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis, HighGrayLevelRunEmphasis, LowGrayLevelRunEmphasis, RunPercentage, ShortRunEmphasis, GrayLevelNonUniformity.2, LowGrayLevelZoneEmphasis, SizeZoneNonUniformityNormalized, ZonePercentage</i></p>
<b>FLAIR</b>	<p>1ª ordem: <i>RobustMeanAbsoluteDeviation, MeanAbsoluteDeviation, 10Percentile, Median, Range, RootMeanSquared, Skewness</i></p> <p>2ª ordem: <i>Maximum2DDiameterRow, Sphericity, Idn, mc2, DependenceNonUniformityNormalized, HighGrayLevelEmphasis, HighGrayLevelRunEmphasis, ZonePercentage, SurfaceVolumeRatio, Busyness, ShortRunLowGrayLevelEmphasis, DependenceNonUniformity, LongRunHighGrayLevelEmphasis, RunLengthNonUniformity, LongRunEmphasis, DependenceVariance, DependenceEntropy, Idmn, DifferenceAverage, ClusterShade, ClusterProminence</i></p> <p>Ordem superior: <i>SumAverage, MCC (Correlação de Matthews)</i></p>
<b>ADC</b>	<p>1ª ordem: <i>Flatness, 10Percentile, RobustMeanAbsoluteDeviation, Median, SumAverage, RootMeanSquared, Skewness</i></p> <p>2ª ordem: <i>Autocorrelation, DifferenceVariance, Idn, GrayLevelNonUniformity.2, ZonePercentage, Busyness, LongRunEmphasis, DependenceVariance, DependenceEntropy, Idmn, DifferenceAverage, ClusterShade</i></p> <p>Ordem superior: <i>LeastAxisLength, Maximum3DDiameter, MeshVolume, 90Percentile, Contrast, SumEntropy, SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis, SmallAreaHighGrayLevelEmphasis, GrayLevelVariance, Imc1, InverseVariance</i></p>
<b>3D T1CE + FLAIR + ADC</b>	<p>1ª ordem: <i>10Percentile, InterquartileRange, RobustMeanAbsoluteDeviation, Idn, Median, SumAverage, RootMeanSquared, Skewnes</i></p> <p>2ª ordem: <i>Maximum2DDiameterRow, Imc2, JointAverage, JointEnergy, MCC (Correlação de Matthews), HighGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelRunEmphasis, GrayLevelNonUniformity.2, LowGrayLevelZoneEmphasis, LongRunEmphasis, DifferenceAverage, ClusterProminence, Contrast, Contrast.1</i></p> <p>Ordem superior: <i>Maximum3DDiameter, MeshVolume, Sphericity, ZoneEntropy, SumSquares, SizeZoneNonUniformity, Imc1, InverseVariance</i></p>

Fonte: A autora (2024).

O mapa de calor radiômico, conforme evidenciado na Figura 11, destaca a sólida relação entre os atributos radiômicos na distinção entre LGG e HGG. Mapa de calor de correlação das características exibe visualmente a correlação entre diferentes características, usando cores para indicar a força e direção dessa correlação. Isso pode ser útil na identificação de características que podem fornecer informações semelhantes, ajudando na seleção de um conjunto mais eficiente e informativo de características para análise ou modelagem (Wilkinson; Friendly, 2009).

**Figura 11** – O mapa de calor radiômico referente à análise de correlação para seleção de características: a) 3D T1CE; b) FLAIR; c) ADC d) 3D T1CE + FLAIR + ADC. Diferentes tons de cor indicam valores distintos de coeficientes de correlação.

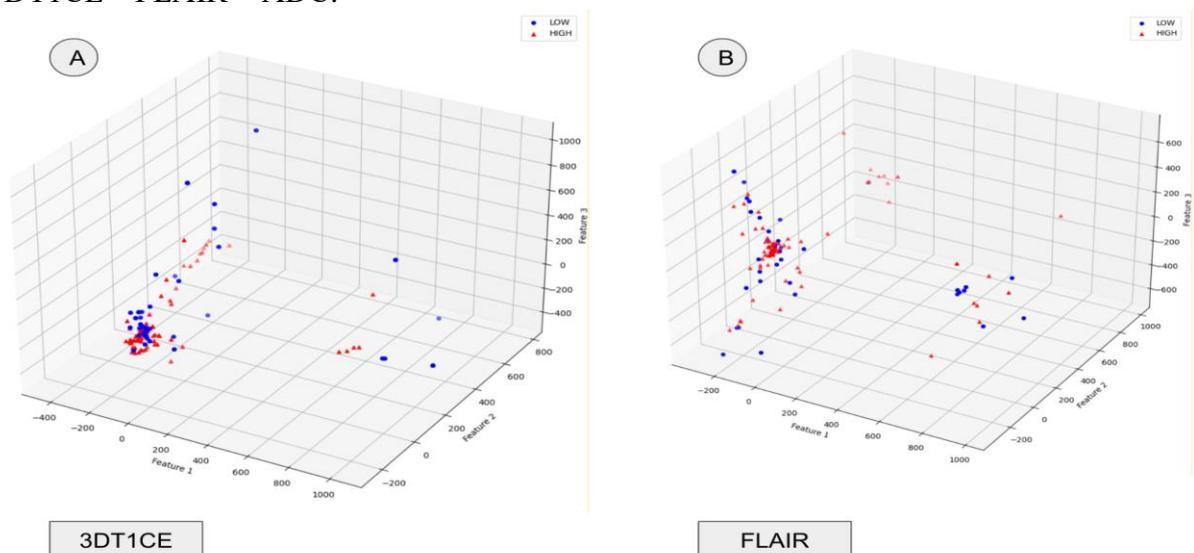


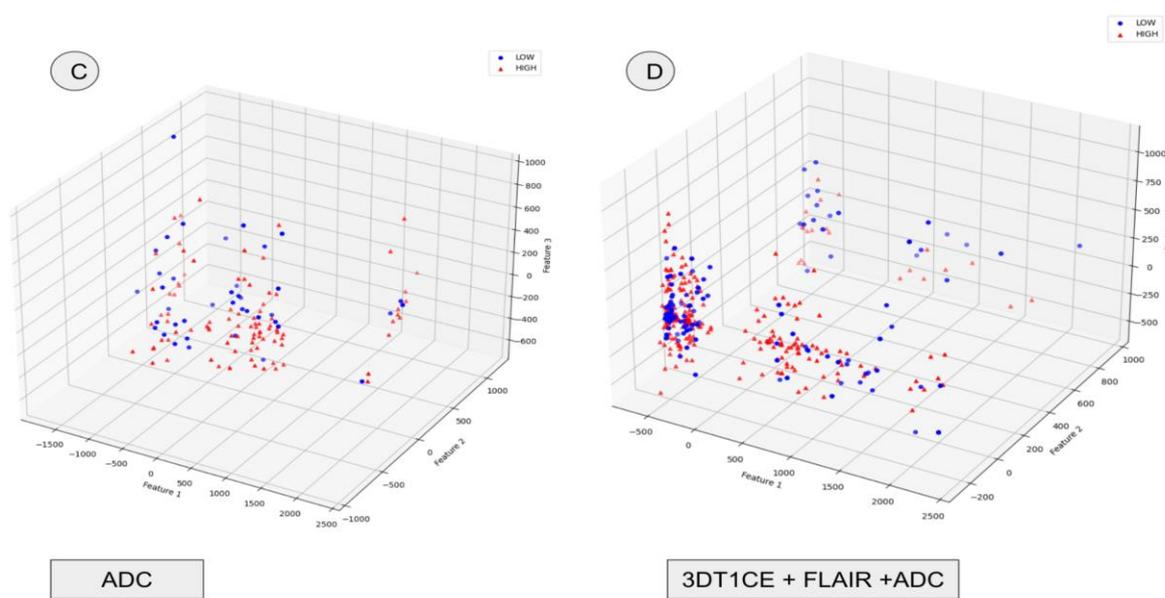
Fonte: A autora (2024).

### Avaliação dos características principais

Ao analisar as características principais para diferenciar entre LGG e HGG, observou-se que tecidos tumorais semelhantes se agruparam, formando padrões distintos. Apesar da variabilidade intrínseca dentro desses agrupamentos, eles definiram coletivamente uma Área de Interesse (AOI) específica, conforme apresentado na Figura 12, e eram claramente distinguíveis de outros agrupamentos tumorais. É importante destacar que as características principais calculados das AOIs, originadas de LGG e HGG, facilitaram uma separação nítida entre essas duas regiões cruciais.

**Figura 12** – As características principais calculadas para cada grupo de glioma foram demonstradas com base na heterogeneidade do tecido tumoral. Em azul: LGG, em vermelho: HGG, feature 1 = primeira característica principal, feature 2 = segunda característica principal, feature 3 = terceira característica principal; a = 3DT1CE; b = FLAIR; c = ADC; d) 3DT1CE + FLAIR + ADC.





Fonte: A autora (2024).

### **Desempenho diagnóstico da radiômica**

A Tabela 3 resume o desempenho diagnóstico das características radiômicas derivadas do uso de imagens de RM de 3D T1CE, FLAIR, ADC e sua combinação para distinguir gliomas de baixo e alto grau. As características radiômicas provenientes de sua combinação não apresentaram desempenho de diagnóstico superior em comparação com 3D T1CE, FLAIR e ADC isoladamente.

**Tabela 3** – Performance diagnóstica da radiômica na classificação dos gliomas em cada sequência de RM.

	Sensitividade	Especificidade	Precisão	Acurácia	AUC
3DT1 CE	94,59%	92,68%	92,11%	93,59%	0,9364
FLAIR	94,74%	89,47%	90,0%	92,11%	0,9211
ADC	83,78%	92,68%	91,18%	88,46%	0,8823
3D T 1 CE+ FLAIR+ADC	90,0%	90,99%	91,56%	90,47%	0,9050

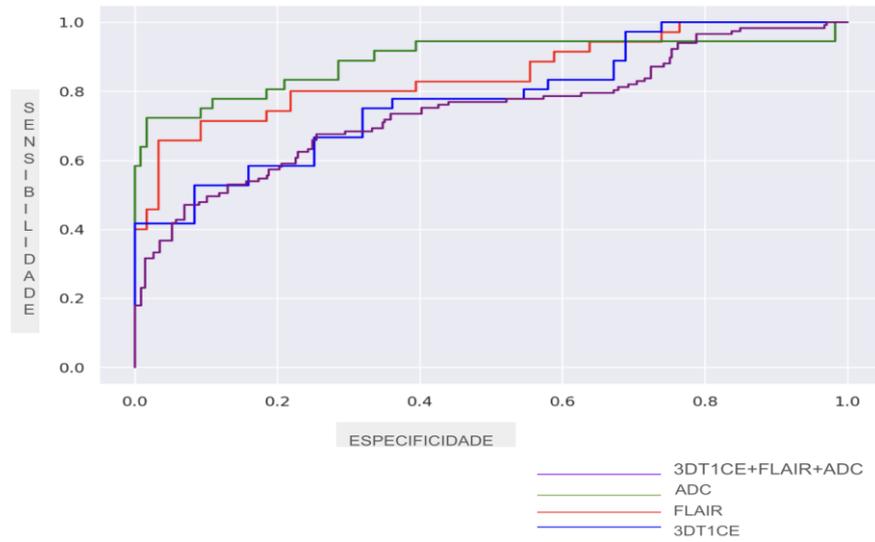
Fonte: A autora (2024).

A sensibilidade, especificidade, precisão, acurácia e área sob a curva ROC(AUC) da radiômica foram de 94,59%, 92,68%, 92,11%, 93,59% e 0,9364 para 3D T1CE; 94,74%, 89,47%, 90,0%, 92,11%, 0,9211 para FLAIR; 83,78%, 92,68%, 91,18%, 88,46%, 0,8823 para ADC e 90%, 90,99%, 91,56%, 90,47% e 0,9050 para a combinação das sequências, respectivamente. A aplicação clínica do aprendizado de máquina baseado em radiômica pode ser justificada com base em nosso estudo. A Figura 13 representa as curvas ROC (característica

operacional do receptor), utilizadas para avaliar o desempenho do modelo de classificação, fornece uma visão abrangente do desempenho do modelo em diferentes pontos de operação, permitindo comparar quais foram as sequências mais eficazes (Park; Goo; Jo, 2004).

**Figura 13** – Curvas ROC demonstrando o desempenho do modelo utilizando o classificador RF.

**Figura 13** – Curvas ROC demonstrando o desempenho do modelo utilizando o classificador RF. (Continuação)



Fonte: A autora (2024).

## 7 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar o uso da análise quantitativa por radiômica em imagens de RM para prever a diferenciação entre HGG e LGG. Foram analisados 176 pacientes com gliomas confirmados histologicamente. HGG apresentou idade mais avançada, necrose, edema perilesional, realce e multifocalidade mais frequentes ( $p < 0,05$ ). A radiômica na sequência 3D T1CE obteve a melhor performance (sensibilidade: 94,59%, especificidade: 92,68%, precisão: 92,11%, acurácia: 93,59%, AUC-ROC: 0,9364). O uso de outras sequências (FLAIR e ADC) apresentou resultados inferiores. A combinação das sequências não demonstrou melhora significativa nos resultados. A assinatura radiômica foi composta por 30 características consideradas “ótimas” de cada sequência, como demonstrado no Quadro 3, indicando que 3D T1CE representa a sequência essencial e exerceu a maior contribuição para identificação do grau do glioma.

Os dados referentes à avaliação populacional e epidemiológica confirmam as informações descritas na literatura, enfatizando uma predominância notável de glioblastomas em relação aos outros gliomas, com uma incidência maior em pacientes do sexo masculino e em indivíduos com mais idade. Segundo os dados do *Central Brain Tumor Registry of United States* (CBTRUS), os glioblastomas representam 55,2% de todos os gliomas, a população masculina é afetada em 54,6 % e a incidência de gliomas é maior em maiores idades (44,97 casos por 100.000 pessoas em maiores de 40 anos) (CBTRUS, 2023). A idade do paciente tem uma influência significativa na distribuição dos graus de gliomas. Em nosso estudo, a idade média dos gliomas de baixo grau foi de 28,33 anos e alto grau foi de 50,22 anos ( $p < 0,001$ ). Esses dados estão alinhados com vários outros estudos. Du *et al.* (2022), mostraram que o grau de gliomas tendia a aumentar com a idade do paciente, sendo a média no grupo HGG de 55,5 anos (+/- 14,5) e no LGG 38,6 anos (+/- 12,8).

Em relação às características radiológicas analisadas segundo recursos do padrão VASARI, a presença de necrose, edema, restrição a difusa, realce e multifocalidade do tumor foram os indicadores chaves do comportamento maligno do glioma ( $p < 0,001$ ). Os HGG são mais agressivos e crescem rapidamente, levando à formação de novos vasos sanguíneos aberrantes por meio da angiogênese. Esses vasos são mais permeáveis do que os normais. Além disso, os HGG frequentemente apresentam áreas de necrose central devido ao rápido crescimento e fornecimento inadequado de sangue, levando a quebra da barreira hematoencefálica, permitindo mais vazamento de agente de contraste e aumentando o realce do tumor (Jain *et al.*, 2015). Sabe-se que a incidência de edema peritumoral está significativamente

associada à morbidade e mortalidade do glioma. De acordo com estudos anteriores, a sobrevida média ou global de pacientes com edema significativo ( $> 10$  mm) foi reduzida em mais da metade em comparação com aqueles com edema menor (Wu *et al.*, 2015).

A localização mais comum dos gliomas em nosso estudo foi no lobo frontal, entretanto, o lobo parietal foi mais frequentemente afetado por tumores de alto grau. Sabe-se que a localização do tumor, correlaciona-se fortemente com os subtipos moleculares, características histopatológicas, apresentação clínica e cirúrgica, nível de malignidade e prognóstico (Paldor *et al.*, 2016; Pallud; Roux; Zanello, 2016; Roux *et al.*, 2019). Paldor *et al.* (2016) mostram resultados onde tumores com mutação IDH1 foram localizados nos lobos frontais em 50,0%, enquanto apenas 20,3% dos tumores do tipo selvagem IDH1 foram localizados no lobo frontal ( $p=0,006$ ), sugerindo que tumores nos lobos frontais podem apresentar melhores prognósticos.

No contexto de gliomas, estudos recentes em radiômica têm enfatizado o potencial de modelos de aprendizado de máquina para prever a histologia e o grau do tumor, indicando a robustez da radiômica na classificação não invasiva de lesões (Singh *et al.*, 2021). Este estudo sugere especificamente que a aplicação da radiômica nas imagens 3D T1CE, FLAIR e ADC de RM são valiosas para diferenciar LGG e HGG.

Vários aspectos merecem consideração neste trabalho. Em primeiro lugar, o estudo utilizou dados do “mundo real” para testar suas hipóteses científicas. A maioria dos estudos que empregam radiômica faz uso de bancos de dados para pesquisa. Neste trabalho, optamos como fonte de pesquisa um hospital terciário reconhecido por sua especialização em neurocirurgias de tumores cerebrais. Essa escolha permitiu a coleta de um extenso conjunto de casos de gliomas para a implementação do estudo radiômico em um intervalo de tempo relativamente curto, reduzindo assim o viés de seleção de pacientes e viabilizando uma segmentação amostral satisfatória.

Em segundo lugar, todas as imagens analisadas foram obtidas exclusivamente de exames diagnósticos clínicos de rotina. Isso assegurou a relevância prática, eliminando a necessidade de prolongar o tempo de realização dos exames.

Além disso, a abordagem do estudo priorizou considerações socioeconômicas, atingindo níveis elevados de precisão ao utilizar imagens prontamente disponíveis, sem a exigência de procedimentos adicionais demorados e dispendiosos, como espectroscopia, análise de permeabilidade ou estudos de perfusão.

Diversos fatores contribuíram para o aprimoramento do desempenho diagnóstico da radiômica. Primeiramente, os métodos radiômicos apresentam uma promissora capacidade no campo da radiologia e medicina de precisão, destacando-se por sua habilidade em identificar

padrões e integrar informações de maneiras além da capacidade humana. Ao contrário dos radiologistas, que baseiam seus diagnósticos em informações visualmente limitadas, as técnicas radiômicas têm a capacidade de discernir padrões e relações intrínsecas nas imagens.

You *et al.* (2023) desenvolveram três modelos preditivos utilizando características radiômicas e dois recursos VASARI para distinção de pacientes com LGG e HGG, o desempenho dos modelos foi avaliado por meio de análise de curva de decisão, o modelo que associou os dois métodos apresentou melhor desempenho (AUC de 0,966) em relação aos outros dois que avaliou radiômica e padrão VASARI isoladamente, AUC de 0,937 e AUC de 0,831, respectivamente. Percebe-se a importância de associarmos as diferentes formas de análise não invasivas das imagens, um algoritmo computacional pode contribuir para o desenvolvimento de um sistema de diagnóstico mais preciso e com maior aplicabilidade clínica.

Neste estudo, a sequência 3D T1CE apresentou melhores resultados na graduação dos tumores em relação as demais sequências e a seleção de características extraídas das sequências 3D T1CE, FLAIR e ADC combinadas não resultou em uma classificação aprimorada em comparação ao uso da sequência 3D T1CE isolada. Isso ocorreu apesar da importância destacada em outros trabalhos quanto à superioridade da abordagem multiparamétrica (Tian *et al.*, 2018). Acreditamos que essa discrepância possa ser atribuída à falta de uma seleção individualizada de características ao integrar essas sequências para a construção do modelo, mantendo-se a escolha das 30 características mais relevantes dentre todas as características analisadas juntas.

É crucial reconhecer que a estratégia radiômica atual envolve extensivas etapas de pré e pós-processamento antes de estabelecer um modelo adequado de aprendizado de máquina. Estudos adicionais focados no equilíbrio entre eficácia e custo desse sistema de aprendizado de máquina são necessários antes de considerar sua aplicação clínica generalizada.

Faz-se necessário reconhecer várias limitações neste trabalho. Em primeiro lugar, salienta-se a dificuldade na interpretação dos laudos histopatológicos coletados, uma vez que não havia uma uniformidade na linguagem utilizada entre os patologistas na descrição e graduação dos gliomas, além disso a classificação atualizada da OMS para tumores do SNC (Louis *et al.*, 2021) não estava disponível, e portanto, utilizamos as informações do sistema de classificação tradicional, onde a base da graduação dos tumores era histológica e não molecular. Estudos futuros devem se concentrar nas características moleculares dos gliomas, uma vez que o fenótipo molecular é crucial na previsão mais precisa do subtipo e prognóstico dos gliomas (Guo *et al.*, 2022; Hrapša *et al.*, 2022).

Em segundo lugar, trata-se de um estudo realizado em um centro único e com análise

retrospectiva. A falta de validação independente, usando dados de outros centros clínicos, poderá dificultar a sua aplicabilidade. Também houve um desequilíbrio entre os grupos de gliomas da amostra (usamos 130 HGG e 46 LGG), achamos que cada classe tinha amostras suficientes para avaliação estatística. Ainda assim, o problema do desequilíbrio de grupos pode ser aliviado por técnicas de sobre amostragem de classes minoritárias, quando necessário. Embora os resultados da validação cruzada de 10 vezes tenham demonstrado a robustez da avaliação da eficácia diagnóstica, é aconselhável validar o classificador em um conjunto de dados mais equilibrado no futuro para garantir a aplicabilidade e generalizações mais amplas dos resultados.

O método radiômico empregado neste estudo para segmentação dos tumores foi realizado com ROI delineado manualmente, o que pode levar a variabilidade entre os radiologistas e é um procedimento tedioso. Além disso, foi incluído as áreas necróticas e císticas dos gliomas, excluindo regiões de edema peritumoral. Esta abordagem pode enfrentar desafios em casos específicos, potencialmente levando a falhas; no entanto, a inclusão de áreas necróticas e císticas na análise radiômica dos tumores facilita a reprodutibilidade do estudo.

Por fim, há a necessidade de esforços contínuos para expandir o conjunto de dados e realizar validação externa para avaliar ainda mais o desempenho e a confiabilidade da estratégia radiômica em uma gama mais ampla de casos e condições.

## 8 CONCLUSÃO

O cerne da pesquisa reside na apreciação da eficácia de um algoritmo de aprendizado de máquina, que utiliza imagens provenientes de sequências padrão de ressonância magnética. Este algoritmo visa distinguir os graus de gliomas em baixo e alto grau, destacando a precisão diagnóstica isolada da sequência 3D T1CE, sem a necessidade imperativa de utilizá-la em conjunto com as demais sequências. As características escolhidas pelo classificador *Random Forest* contribuem para simplificar a implementação dessa estratégia radiômica, potencialmente reduzindo a carga de trabalho associada à sua aplicação. Destacamos ainda a importância de uma abordagem combinada, onde a avaliação visual realizada pelo radiologista é complementada pela radiômica, utilizada como biomarcador quantitativo. Com base nos resultados apresentados, nossas conclusões endossam a aplicabilidade clínica potencial da radiômica, ressaltando sua relevância no cenário médico atual.

## REFERÊNCIAS

- AZEVEDO-MARQUES, P. M. DE; SALOMÃO, S. C. PACS: Sistemas de Arquivamento e Distribuição de Imagens. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 131–139, 2009.
- BONDY, M. L. *et al.* Brain Tumor Epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC). **Cancer**, v. 113, n. 7 Suppl, p. 1953–1968, 2008.
- BOXERMAN, J. L.; SCHMAINDA, K. M.; WEISSKOFF, R. M. Relative Cerebral Blood Volume Maps Corrected for Contrast Agent Extravasation Significantly Correlate with Glioma Tumor Grade, Whereas Uncorrected Maps Do Not. **AJNR: American Journal of Neuroradiology**, v. 27, n. 4, p. 859–867, 2006.
- BRAT, D. J. *et al.* cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. **Acta Neuropathologica**, v. 139, n. 3, p. 603–608, 2020.
- BREIMAN, L. Random Forests. **Machine Learning**, v. 45, n. 1, p. 5–32, 2001.
- CABRERA, A. R. *et al.* Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. **Practical Radiation Oncology**, v. 6, n. 4, p. 217–225, 2016.
- BÍBLIA SAGRADA. N. T. Provérbios. Português. *In: Bíblia Sagrada*. 214<sup>a</sup> ed. São Paulo: Editora Ave Maria, Cap. 3, vers. 5-6, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Câncer do sistema nervoso central**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/sistema-nervoso-central>>. Acesso em: 4 set. 2023.
- CBTRUS. Central Brain Tumor Registry of United States. **CBTRUS Fact Sheet 2023**. CBTRUS, 2023. Disponível em: <https://cbtrus.org/cbtrus-fact-sheet/>. Acesso em: 06 Mar. 2024.
- CÈ, M. *et al.* Artificial Intelligence in Brain Tumor Imaging: A Step toward Personalized Medicine. **Current Oncology**, v. 30, n. 3, p. 2673–2701, 2023.
- CHARTRAND, G. *et al.* Deep learning: a primer for radiologists. **RadioGraphics**, v. 37, n. 7, p. 2113–2131, 2017.
- CHISHTY, I. A. *et al.* MRI characterization and histopathological correlation of primary intra-axial brain glioma -. **Journal of the Liaquat University of Medical and Health Sciences**, 2010.
- CHO, H. *et al.* Classification of the glioma grading using radiomics analysis. **PeerJ**, v. 6, p. e5982, 2018.
- COHEN, A.; HOLMEN, S.; COLMAN, H. IDH1 and IDH2 Mutations in gliomas. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 13, n. 5, p. 345, 2013.

CUI, Z. *et al.* Disrupted white matter connectivity underlying developmental dyslexia: a machine learning approach. **Human Brain Mapping**, v. 37, n. 4, p. 1443–1458, 2016.

DAREFSKY, A. S.; KING, J. T.; DUBROW, R. Adult glioblastoma multiforme survival in the temozolomide era: a population-based analysis of surveillance, epidemiology, and end results registries. **Cancer**, v. 118, n. 8, p. 2163–2172, 2012.

DAVIS, M. E. Epidemiology and overview of gliomas. **Seminars in Oncology Nursing**, Adult Gliomas. v. 34, n. 5, p. 420–429, 2018.

DU, N. *et al.* Preoperative and noninvasive prediction of gliomas histopathological grades and idh molecular types using multiple mri characteristics. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 873839, 2022.

ERTOSUN, M. G.; RUBIN, D. L. Automated grading of gliomas using deep learning in digital pathology images: a modular approach with ensemble of convolutional neural networks. **AMIA Annual Symposium Proceedings**, v. 2015, p. 1899–1908, 2015.

FORGHANI, R. Precision digital oncology: emerging role of radiomics-based biomarkers and artificial intelligence for advanced imaging and characterization of brain tumors. **Radiology: Imaging Cancer**, v. 2, n. 4, p. e190047, 2020.

GAO, M. *et al.* Machine learning-based radiomics predicting tumor grades and expression of multiple pathologic biomarkers in Gliomas. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 1676, 2020.

GEMINI, L. *et al.* Vasari scoring system in discerning between different degrees of glioma and idh status prediction: a possible machine learning application? **Journal of Imaging**, v. 9, n. 4, p. 75, 2023.

GILLIES, R. J.; KINAHAN, P. E.; HRICAK, H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. **Radiology**, v. 278, n. 2, p. 563–577, 2016a.

GILLIES, R. J.; KINAHAN, P. E.; HRICAK, H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. **Radiology**, v. 278, n. 2, p. 563–577, 2016b.

GULSEN, S. Achieving higher diagnostic results in stereotactic brain biopsy by simple and novel technique. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 99–104, 2015.

GUO, H. *et al.* Diagnostic performance of gliomas grading and IDH status decoding a comparison between 3D amide proton transfer APT and four diffusion-weighted MRI models. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 56, n. 6, p. 1834–1844, 2022.

HRAPŞA, I. *et al.* External validation of a convolutional neural network for IDH mutation prediction. **Medicina**, v. 58, n. 4, p. 526, 2022.

ISHWARAN, H. The effect of splitting on random forests. **Machine Learning**, v. 99, n. 1, p. 75–118, 2015.

JACKSON, R. J. *et al.* Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of

gliomas. **Neuro-Oncology**, v. 3, n. 3, p. 193–200, 2001.

JAIN, R. *et al.* Glioma Angiogenesis and Perfusion Imaging: Understanding the Relationship between Tumor Blood Volume and Leakiness with Increasing Glioma Grade. **AJNR: American Journal of Neuroradiology**, v. 36, n. 11, p. 2030–2035, 2015.

JOHNSON, D. R. *et al.* 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: what the radiologist needs to know. **Radiographics: a review publication of the radiological society of North America, Inc**, v. 37, n. 7, p. 2164–2180, 2017.

KAZEROONI, A. F. *et al.* Applications of radiomics and radiogenomics in high-grade gliomas in the era of precision medicine. **Cancers**, v. 13, n. 23, p. 5921, 2021.

KICKINGEREDER, P. *et al.* Radiogenomics of Glioblastoma: Machine Learning-based Classification of Molecular Characteristics by Using Multiparametric and Multiregional MR Imaging Features. **Radiology**, v. 281, n. 3, p. 907–918, 2016.

KIKINIS, R.; PIEPER, S. D.; VOSBURGH, K. G. 3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support. *In*: JOLESZ, F. A. (Ed.). **Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy**. New York, NY: Springer New York, 2014. p. 277–289.

KOÇAK, B. *et al.* Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. **Diagnostic and Interventional Radiology**, v. 25, n. 6, p. 485–495, 2019.

KONG, J. *et al.* Machine-based morphologic analysis of glioblastoma using whole-slide pathology images uncovers clinically relevant molecular Correlates. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. e81049, 2013.

KUMAR, A. *et al.* Machine-learning-based radiomics for classifying glioma grade from magnetic resonance images of the brain. **Journal of Personalized Medicine**, v. 13, n. 6, p. 920, 2023.

KUMAR, V. *et al.* QIN “Radiomics: The Process and the Challenges”. **Magnetic resonance imaging**, v. 30, n. 9, p. 1234–1248, 2012.

LAMBIN, P. *et al.* Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. **European journal of cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 48, n. 4, p. 441–446, 2012.

LAMBIN, P. *et al.* Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 14, n. 12, p. 749–762, 2017a.

LAMBIN, P. *et al.* Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 14, n. 12, p. 749–762, 2017b.

LEE, J.-G. *et al.* Deep learning in medical imaging: general overview. **Korean Journal of Radiology**, v. 18, n. 4, p. 570–584, 2017.

LITTLE, M. P. *et al.* Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study

results with incidence trends in the United States. **The BMJ**, v. 344, p. e1147, 2012.

LOHMANN, P. *et al.* Radiomics in neuro-oncology: basics, workflow, and applications. **Methods**, v. 188, p. 112–121, 2021.

LOUIS, D. N. *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta Neuropathologica**, v. 131, n. 6, p. 803–820, 2016a.

LOUIS, D. N. *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta Neuropathologica**, v. 131, n. 6, p. 803–820, 2016b.

LOUIS, D. N. *et al.* The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Neuro-Oncology**, v. 23, n. 8, p. 1231–1251, 29 jun. 2021.

MAJCHRZAK, K. *et al.* The assessment of prognostic factors in surgical treatment of low-grade gliomas: A prospective study. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 114, n. 8, p. 1135–1144, 2012.

MAZUROWSKI, M. A. Radiogenomics: what it is and why it is important. **Journal of the American College of Radiology**, v. 12, n. 8, p. 862–866, 2015.

MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 117–129, 2015.

MINNITI, G.; LOMBARDI, G.; PAOLINI, S. Glioblastoma in Elderly Patients: Current Management and Future Perspectives. **Cancers**, v. 11, n. 3, p. 336, 2019.

MUTHUKRISHNAN, N. *et al.* Brief History of Artificial Intelligence. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 30, n. 4, p. 393–399, 2020.

NERI, E. *et al.* What the radiologist should know about artificial intelligence – an ESR white paper. **Insights into Imaging**, v. 10, n. 1, p. 44, 2019.

OKUMA, C.; FERNÁNDEZ, R. Evaluación de gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 28, n. 3, p. 360–377, 2017.

OSTROM, Q. T. *et al.* The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. **Neuro-Oncology**, v. 16, n. 7, p. 896–913, 2014.

OSTROM, Q. T. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. **Neuro-Oncology**, v. 20, n. Suppl 4, p. iv1–iv86, 2018.

PALDOR, I. *et al.* Frontal glioblastoma multiforme may be biologically distinct from non-frontal and multilobar tumors. **Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia**, v. 34, p. 128–132, 2016.

PALLUD, J.; ROUX, A.; ZANELLO, M. Relationship between tumour location and

preoperative seizure incidence depends on glioma grade of malignancy. **Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape**, v. 18, n. 1, p. 107–108, 2016.

PARK, S. H.; GOO, J. M.; JO, C.-H. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve: Practical Review for Radiologists. **Korean Journal of Radiology**, v. 5, n. 1, p. 11–18, 2004.

PRASAD, G.; HAAS-KOGAN, D. A. Radiation-induced gliomas. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 9, n. 10, p. 10.1002/pmic.200800802, 2009.

PRASANNA, P. *et al.* Radiomic features from the peritumoral brain parenchyma on treatment-naïve multi-parametric MR imaging predict long versus short-term survival in Glioblastoma Multiforme: Preliminary Findings. **European radiology**, v. 27, n. 10, p. 4188–4197, 2017.

RAZEK, A. A. K. A. *et al.* Clinical applications of artificial intelligence and radiomics in neuro-oncology imaging. **Insights into Imaging**, v. 12, n. 1, p. 152, 2021.

ROUX, A. *et al.* MRI Atlas of IDH Wild-Type Supratentorial Glioblastoma: Probabilistic Maps of Phenotype, Management, and Outcomes. **Radiology**, v. 293, n. 3, p. 633–643, 2019.

SAXENA, S. *et al.* Role of Artificial Intelligence in Radiogenomics for Cancers in the Era of Precision Medicine. **Cancers**, v. 14, n. 12, p. 2860, 2022.

SILVA, I. N. de C. J. A. G. da. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. [s.l.] Inca, 2018.

SINGH, G. *et al.* Radiomics and radiogenomics in gliomas: a contemporary update. **British Journal of Cancer**, v. 125, n. 5, p. 641–657, 2021.

SONI, N.; PRIYA, S; BATHLA, G. Texture Analysis in Cerebral Gliomas: a review of the literature. **American Journal of Neuroradiology**, v. 40, n. 6, p. 928, 2019.

STADNIK, T. W. *et al.* Diffusion-weighted MR imaging of intracerebral masses: comparison with conventional MR imaging and histologic findings. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 22, n. 5, p. 969–976, 2001.

STUPP, R. *et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. **The Lancet Oncology**, v. 10, n. 5, p. 459–466, 2009.

STUPP, R.; WEBER, D. C. The Role of Radio- and Chemotherapy in Glioblastoma. **Onkologie**, v. 28, n. 6–7, p. 315–317, 2005.

SUGAHARA, T. *et al.* Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 9, n. 1, p. 53–60, 1999.

SUH, H. B. *et al.* Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: Differentiation using radiomics approach. **European Radiology**, v. 28, n. 9, p. 3832–3839, 2018.

- TIAN, Q. *et al.* Radiomics strategy for glioma grading using texture features from multiparametric MRI. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 48, n. 6, p. 1518–1528, 2018.
- TOM, M. C. *et al.* Management for Different Glioma Subtypes: Are All Low-Grade Gliomas Created Equal? **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, n. 39, p. 133–145, 2019.
- UPADHYAY, N.; WALDMAN, A. D. Conventional MRI evaluation of gliomas. **The British Journal of Radiology**, v. 84, n. Spec Iss 2, p. S107–S111, 2011.
- VASARI. **VASARI Research Project** - The Cancer Imaging Archive (TCIA) Public Access - Cancer Imaging Archive Wiki; 2020. Disponível em: <<https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/VASARI+Research+Project>>. Acesso em: 24 fev. 2024.
- WAGNER, M. W. *et al.* Radiomics, machine learning, and artificial intelligence—what the neuroradiologist needs to know. **Neuroradiology**, v. 63, n. 12, p. 1957–1967, 2021.
- WANG, T. J. C.; MEHTA, M. P. Low-Grade Glioma Radiotherapy Treatment and Trials. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 111–118, 2019.
- WEN, P. Y.; KESARI, S. Malignant Gliomas in Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 5, p. 492–507, 2008.
- WILKINSON, L.; FRIENDLY, M. The history of the cluster heat map. **The American Statistician**, v. 63, n. 2, p. 179–184, 2009.
- WU, C.-X. *et al.* Peritumoral edema shown by MRI predicts poor clinical outcome in glioblastoma. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 13, p. 97, 2015.
- YOU, W. *et al.* The combination of radiomics features and VASARI standard to predict glioma grade. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1083216, 2023.
- YUSHKEVICH, P. A.; GAO, Y.; GERIG, G. ITK-SNAP: an interactive tool for semi-automatic segmentation of multi-modality biomedical images. **Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference**, v. 2016, p. 3342–3345, 2016.
- ZHANG, L. *et al.* Noninvasively Evaluating the Grading of Glioma by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. **Academic Radiology**, v. 28, n. 5, p. e137–e146, 2021.
- ZHOU, M. *et al.* Radiomics in Brain Tumor: Image Assessment, Quantitative Feature Descriptors, and Machine-Learning Approaches. **American Journal of Neuroradiology**, v. 39, n. 2, p. 208, 2018.