



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

JOÃO MARCOS OLIVEIRA DE SOUZA SILVA

RADIÔMICA FRACTAL EM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER

**Recife
2022**

JOÃO MARCOS OLIVEIRA DE SOUZA SILVA

RADIÔMICA FRACTAL EM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina, da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Thiago de Salazar e Fernandes (DRB/UFPE).

**Recife
2022**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Oliveira de Souza Silva, João Marcos .
Radiômica fractal em diagnóstico de câncer / João Marcos Oliveira de Souza
Silva. - Recife, 2022.
41 : il., tab.

Orientador(a): Thiago de Salazar e Fernandes
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

1. Imaginologia . 2. Inteligência Artificial . 3. Características de textura. 4.
Irregularidade. 5. Tumores . I. de Salazar e Fernandes , Thiago . (Orientação). II.
Título.

610 CDD (22.ed.)

JOÃO MARCOS OLIVEIRA DE SOUZA SILVA

RADIÔMICA FRACTAL EM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 29 / 06 / 2022

BANCA EXAMINADORA



Orientador: Prof. Dr Thiago de Salazar e Fernandes
UFPE/Departamento de Biofísica e Radiobiologia



Profa. Dr^a Isvânia Maria Serafim da Silva
UFPE/Departamento de Biofísica e Radiobiologia



Profa. Dr^a Dijanah Cota Machado
UFPE/Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Dedico este trabalho a todos aqueles que fizeram parte das minhas vitórias, especialmente meus pais, Mônica e Mamede, a qual me deram apoio e me deram condições durante toda a minha jornada e me fizeram chegar onde estou.

Dedico, também, à minha namorada Camila Sampaio que esteve comigo em todos os momentos difíceis e aos meus amigos que nunca deixaram de acreditar em mim.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, Mônica Oliveira e Mamede Martins, e minha irmã Maria Beatriz, por sempre estarem me apoiando em cada decisão da minha vida e por nunca desistirem de mim em momento e/ou circunstância alguma.

Também gostaria de agradecer ao meu orientador Prof. Dr Thiago de Salazar e Fernandes por me guiar, desde o começo da graduação, por esse mundo tão fascinante da pesquisa científica.

Não podia deixar de fora meus preciosos amigos que nunca me permitiram esquecer a essência de quem realmente sou e que de alguma forma, direta ou indiretamente, fizeram parte de cada segundo gasto e de cada palavra escrita nesse projeto. Homenageio nomes como: Pedro Szpak, João Bernardes, Walter Otto, Laranja, Breno, João Emanuel, Jordana, Gabriela Louise, Amanda Nascimento, Carol, Raffaella, Victor, Manuela, Matheus, Isabella, Bruna, Monalisa, Lucca, Gabriel, Paulo e tantos outros.

Em especial ao meu grande amigo, Pedro Szpak, que durante mais de 12 anos esteve sempre ao meu lado, entrando em todos os tipos de histórias em galáxias tão tão distantes e nos perdendo em meio a tantas outras *side quests* que não cabem na trilogia do Senhor dos Anéis.

Aos meus queridos sogros, Elisandre e Luciano, os quais me receberam em sua vida como se eu já fizesse parte da família há anos.

E, por fim, e não menos importante, gostaria de dedicar esse parágrafo para a pessoa que consegue extrair tudo de bom que existe em mim, minha namorada, Camila Sampaio. Aquela na qual vejo força, inteligência, coragem, dignidade, gentileza e muita luz. Obrigado por me aturar durante toda essa jornada!

Sou muito grato a todos que me ajudaram a chegar até aqui. E não se esqueçam nunca:
Que a força esteja com vocês!

“A parte mais difícil do fim é ter que recomeçar.”
(Tradução livre do autor)

Linkin Park

OLIVEIRA, João Marcos. **Radiômica fractal em diagnóstico de câncer**. 2022. (41 p.) Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

A imagiologia aplicada ao diagnóstico de câncer é um campo crescente de pesquisas, que atualmente envolve um conjunto de ferramentas de inteligência artificial, dando origem a uma nova área conhecida por Radiômica. Apesar dos avanços recentes, o diagnóstico e tratamento de alguns tipos de tumores, como o pulmonar e o retal, permanecem um desafio. Pesquisas mostram que a sobrevivência de pacientes com câncer de pulmão é baixa, considerando que a maioria dos casos é diagnosticado em estágio já avançado. Portanto, a interpretação correta de imagens é fundamental na detecção precoce de tumores, promovendo um tratamento mais eficaz. A extração de características de textura dos tecidos por meio do cálculo da dimensão fractal é um método promissor para este propósito. Estruturas irregulares, como a de tumores, não possuem dimensões inteiras, e sim dimensões fracionárias. Sabe-se que a medida destas dimensões pode permitir a identificação do tipo de tumor, prever resposta a tratamentos, e seu valor pode estar relacionado ao prognóstico da doença. O objetivo do presente trabalho foi revisar e discutir o conceito de Radiômica Fractal, fornecendo atualizações sobre o seu avanço e a sua aplicabilidade na oncologia, e identificando as novas possibilidades além de ratificar os seus benefícios para um diagnóstico precoce e melhor prognóstico. Para a busca de artigos científicos, foram empregados descritores como “*radiomics*”, “*fractal dimension*”, e “*cancer*” na base de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PubMed, no período de agosto de 2021 até junho de 2022. Das publicações avaliadas, foram incluídas as que atenderem aos critérios subsequentes: publicação nos últimos 5 anos, texto completo em inglês, utilização de análise fractal, estudo em pessoas com 18 anos ou mais. As pesquisas no BVS e PubMed foram avaliadas quanto às modalidades de imagens utilizadas, tal qual o modelo radiômico fractal em conjunto com a radioterapia. Foi avaliado que uso da Dimensão Fractal (DF) para a análise de texturas e identificação de câncer, foi de suma importância permitindo os artigos, aqui estudados, identificaram que o fractal foi capaz de prever cânceres e complicações que a doença viria a trazer para o paciente, como prever a sobrevivência livre de doença nos próximos 5 anos, pCR e diferenciação de lesões pulmonares. A dimensão fractal possui um futuro promissor, principalmente na área da oncologia, por conta da sua capacidade de análise minuciosa que promove uma extração de informações que são cruciais no mundo da radiologia, porém, alguns impasses técnicos ainda precisam ser estudados mais profundamente para que a Radiômica Fractal possa ser implementada de forma mais abrangente.

Palavras-chave: Imagiologia. Inteligência artificial. Características de textura. Irregularidade. Tumores.

OLIVEIRA, João Marcos. **Radiômica fractal em diagnóstico de câncer**. 2022. (41 p.) Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

ABSTRACT

Imaging applied to cancer diagnosis is a growing field of research, which currently involves a set of artificial intelligence tools, giving rise to a new area known as Radiomics. Despite recent advances, the diagnosis and treatment of some types of tumors, such as pulmonary and rectal tumors, remain a challenge. Research shows that the survival of patients with lung cancer is low, considering that most cases are diagnosed at an advanced stage. Therefore, the correct interpretation of images is fundamental in the early detection of tumors, promoting a more effective treatment. The extraction of texture features from fabrics through fractal dimension calculation is a promising method for this purpose. Irregular structures, such as tumors, do not have whole dimensions, but fractional dimensions. It is known that the measurement of these dimensions can allow the identification of the type of tumor, predict response to treatments, and its value can be related to the prognosis of the disease. The objective of the present work was to review and discuss the concept of Fractal Radiomics, providing updates on its progress and its applicability in oncology, and identifying the new possibilities in addition to ratifying its benefits for an early diagnosis and better prognosis. To search for scientific articles, descriptors such as “radiomics”, “fractal dimension”, and “cancer” were used in the Virtual Health Library (BVS) and PubMed database, from August 2021 to June 2022. publications evaluated, those that meet the following criteria were included: publication in the last 5 years, full text in English, use of fractal analysis, study in people aged 18 years and over. Research in the VHL and PubMed were evaluated regarding the imaging modalities used, such as the fractal radiomic model in conjunction with radiotherapy. It was evaluated that the use of the Fractal Dimension (DF) for the analysis of textures and cancer identification was of paramount importance allowing the articles studied to identify that the fractal was able to predict cancers and complications that the disease would bring to the patient, how to predict disease-free survival over the next 5 years, pCR and differentiation of lung lesions. The fractal dimension has a promising future, especially in the area of oncology, due to its ability to analyze in detail, which promotes an extraction of information that is crucial in the world of radiology, however, some technical impasses still need to be studied more deeply so that the Fractal radiomics can be implemented more comprehensively.

Keywords: Imaginology. Artificial intelligence. Texture features. Irregularity. Tumors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Visualização das etapas no fluxo de trabalho de radiômica	18
Figura 2 - O conjunto de Mandelbrot	23
Figura 3 - As primeiras quatro interações do floco de neve Koch	24
Figura 4 - Aplicação do método de contagem de caixas à imagem	26
Figura 5 - Um fluxo de trabalho de radiômico padrão.	29
Figura 6 - Fluxograma da seleção dos artigos para revisão	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo dos resultados dos artigos incluídos na revisão.....	34
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ALK** - Receptor de tirosina quinase
- ASIR** - Reconstrução iterativa estatística adaptativa
- BVS** - Biblioteca virtual de saúde
- CE-CT** - Tomografia com contraste
- DF** - Dimensão fractal
- DL** - *Deep Learning*
- DNA** - Ácido desoxirribonucleico
- EGFR** - Receptor do fator de crescimento epidérmico
- FBP** - Retroprojeção filtrada
- GGNs** - *Ground glass nodules*
- GLCM** - Matriz de coocorrência de nível de cinza
- GLDM** - Matrizes de diferença de nível de cinza
- GLRLM** - Matriz de comprimento de corrida de nível de cinza
- GTV** - Volume tumoral bruto
- IA** - Inteligência Artificial
- IB** - Filtro de imagem baseado em intensidade
- LCR** - Líquido cefalorraquidiano
- LoG** - Filtro Laplaciano do Gaussiano
- NGTDM** - Matriz de diferença de tons de cinza vizinhos
- NSCLC** - Câncer de pulmão de células não pequenas
- pCR** - Resposta patológica completa
- PET** - Tomografia por emissão de pósitrons
- RM** - Ressonância magnética
- RNA** - Rede neural artificial
- ROI** - Região de Interesse
- SUV** - Medidas padronizadas de valor de captação
- TC** - Tomografia Computadorizada
- TKIs** - Inibidores da tirosina quinase
- UV** - Ultravioleta
- 1D** - Uma Dimensão
- 2D** - Duas dimensões
- 3D** - Três dimensões

5yDFS - Sobrevida livre de doença em 5 anos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1. A Radiômica	16
2.1.1. Características Radiômicas	16
2.1.1.1. Descrição de forma	17
2.1.1.2. Descrição de recursos estatísticos de primeira ordem	17
2.1.1.3. Descrição de recursos estatísticos de segunda ordem	17
2.1.1.4. Descrição de recursos estatísticos de ordem superior	17
2.1.2. Aplicações da Radiômica	18
2.1.2.1. Resposta ao Tratamento	18
2.1.2.1.1. Análise por Tomografia Computadorizada	19
2.1.2.1.2. Análise por Tomografia por emissão de pósitrons	19
2.1.2.2. Estágios do Tumor	20
2.1.2.3. Identificação do Tecido	20
2.1.2.4. Avaliação da Radiogenômica	21
2.2. Fractal: Uma nova dimensão	22
2.2.1. Mandelbrot e a Origem do Fractal	22
2.2.2. Características do Fractal	23
2.2.2.1. Autossimilaridade	23
2.2.2.2. Complexidade Infinita	24
2.2.2.3. Dimensão Fractal	24
2.3. Outro método de suporte para a Radiômica	26
2.3.1. Filtro Laplaciano do Gaussiano	26
2.4. Câncer: Uma visão geral	27
2.4.1. Tratamento	27
2.4.2. Diagnóstico	28
2.5. Radiômica e a Ferramenta da Análise Fractal	28
3 OBJETIVOS	30
3.1 Objetivo Geral	30
3.2 Objetivos específicos	30
4 METODOLOGIA	31
4.1. Fontes de pesquisa	31
4.2. Critérios de Inclusão e Exclusão	31
5 RESULTADOS	32
5.1. Seleção dos estudos	32
5.2. Análise estatística	32
6 DISCUSSÃO	35

7 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1 INTRODUÇÃO

A Radiômica vem sendo um tema bastante discutido na área da radiologia no geral. Ela visa extrair dessas mesmas imagens médicas, por meio de diversos métodos, como o fractal, informações quantitativas para conseguir prever a complexidade de, por exemplo, tumores, no qual são difíceis de se identificar a olho nu. Dito isso, existem várias maneiras de aplicar os recursos radiômicos, para então conseguir obter o resultado previsto. Na oncologia, o uso dessas características é de real interesse, por conseguir analisar a heterogeneidade dos tumores, logo, será possível se chegar a um prognóstico da doença. Existe uma diferença determinante no uso da radiômica e da biópsia, uma vez que a radiômica consegue prever a heterogeneidade do volume total do tumor e a biópsia apenas uma parte e isso faz com que a mesma seja capaz de descrever quão agressivo é o tumor (MAYERHOEFER et al., 2020).

Além de todas essas questões, a radiômica pode ser minerável, ou seja, capaz de juntar informações suficientes para encontrar biomarcadores, padrões que são desconhecidos da ciência em geral e até uma resposta ao tratamento de doenças. Entretanto, um dos grandes problemas que a radiômica encontra é a comunicação falha entre médicos e profissionais da computação; essa barreira acontece por conta da falta de uma linguagem em comum e acaba prejudicando o entendimento das características radiômicas no geral, ademais, ela irá apresentar muitos problemas técnicos, como a qualidade da aquisição de imagens que sejam recomendadas para o uso das características radiômicas (MAYERHOEFER et al., 2020).

O conceito de fractal foi primeiro introduzido por Mandelbrot e fornece uma base teórica geral para descrever objetos e processos complexos e que se aplicam amplamente na ciência (OESTREICHER, 2007).

A dimensão topológica se baseia na conexão entre pontos em um dado conjunto. Uma linha tem uma dimensão de 1, já um plano tem dimensão 2, e um objeto com comprimento, largura e profundidade tem dimensão 3. Contudo, o que se observa na natureza não são linhas retas, ou superfícies lisas, ou objetos lisos. É muito mais comum a irregularidade, e seu grau pode variar inclusive quando há alterações. Para as dimensões não inteiras, as denominamos de dimensões fractais (LENNON et al., 2015).

Os fractais também possuem a característica de autossimilaridade de sua estrutura em diferentes partes e, inclusive, em diferentes escalas e sabe-se que o câncer se deve a um crescimento desordenado de células, o que acarreta em uma maior irregularidade no tecido, o que se reflete em uma dimensão fractal maior. A medida dessa irregularidade pode ser feita por meio do cálculo da dimensão fractal, e o valor da dimensão pode estar associado ao

estágio da doença, e com a sua evolução (LENNON et al., 2015).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. A Radiômica

Com a existência de diversos tipos de exames radiológicos não invasivos, a avaliação de múltiplas doenças torna-se algo mais simples de se identificar, mas mesmo esse tipo de análise possui certas intercorrências que não permitem uma profunda investigação, quando se trata de imagens radiológicas. Contudo, nos últimos anos, surge um novo método de identificação, que, por meio de algoritmos matemáticos avançados, pode detectar diversas outras características nas quais seriam imperceptíveis ao olho humano (YIP; AERTS, 2016).

A Radiômica é um processo complexo no qual consiste na retirada de características quantitativas de imagens médicas, sendo capaz de analisar a forma, textura ou até padrões repetitivos ou não repetitivos, nos quais essas características proporcionarão, por meio da Inteligência Artificial (IA) – e também por duas etapas fundamentais, a saber, a contagem de características descritivas e a separação da Região de Interesse (ROI) – uma mineração de dados, a fim de fornecer a melhor estratégia ao tratamento de uma determinada doença. Isso tudo podendo se utilizar mais especificamente do *Deep Learning* (DL), o qual é fundamentado por algoritmos e tenta organizar uma grande quantidade de dados para uma certa finalidade, possibilitando uma menor margem de erros a respeito do diagnóstico por imagem (YIP; AERTS, 2016; RIZZO et al., 2018; ZANFARDINO et al., 2019; BINCZYK et al., 2021).

2.1.1. Características Radiômicas

Antes de obtermos as características radiômicas, as imagens médicas precisam passar por diversas etapas fundamentais para obtermos um resultado satisfatório. Entre essas etapas, começamos pela aquisição da imagem, submetendo o paciente a um exame radiológico, como, por exemplo, uma Tomografia Computadorizada (TC) e, logo depois, teremos a reconstrução daquela imagem, a qual o médico irá observar a partir de diferentes planos para além do Axial, para então a ROI ser definida. Em seguida, começa o pré-processamento, que consiste na alteração da imagem, aplicando filtros e fazendo a reamostragem e a discretização¹ (FORNACON-WOOD et al., 2020).

¹ A reamostragem é o método no qual tenta estimar a precisão de amostras estatísticas e consiste em extrair amostras repetidas de dados originais, na qual também pode se utilizar de subconjuntos aleatórios

2.1.1.1. Descrição de forma

Rizzo et al. e Yip; Aerts descreveram alguns subgrupos de características radiômicas as quais pode ser a: descrição de forma, possibilitando a delimitação da ROI, o qual consiste em um processo computadorizado para extrair as características radiômicas daquele ROI em específico (YIP; AERTS, 2016; RIZZO et al., 2018).

2.1.1.2. Descrição de recursos estatísticos de primeira ordem

Descrição de recursos estatísticos de primeira ordem, referindo-se ao Histograma, que passa informações como valores médios, medianas, simetria, entropia, planicidade e até intensidades de voxels na imagem (YIP; AERTS, 2016; RIZZO et al., 2018).

2.1.1.3. Descrição de recursos estatísticos de segunda ordem

A descrição de recursos estatísticos de segunda ordem, abrange as características de textura, que são aquelas que irão calcular a heterogeneidade entre voxels, visto que essas características são advindas da matriz de comprimento de corrida de nível de cinza (*Gray level run length matrix*, GLRLM) e também da matriz de co-ocorrência de nível de cinza (*Gray level co-occurrence matrix*, GLCM), sendo a GLRLM aquela que irá medir o número de voxels consecutivos de uma mesma intensidade na mesma direção e a GLCM responsável por medir a quantidade de voxels com a mesma intensidade em um determinado deslocamento (YIP; AERTS, 2016; RIZZO et al., 2018).

2.1.1.4. Descrição de recursos estatísticos de ordem superior

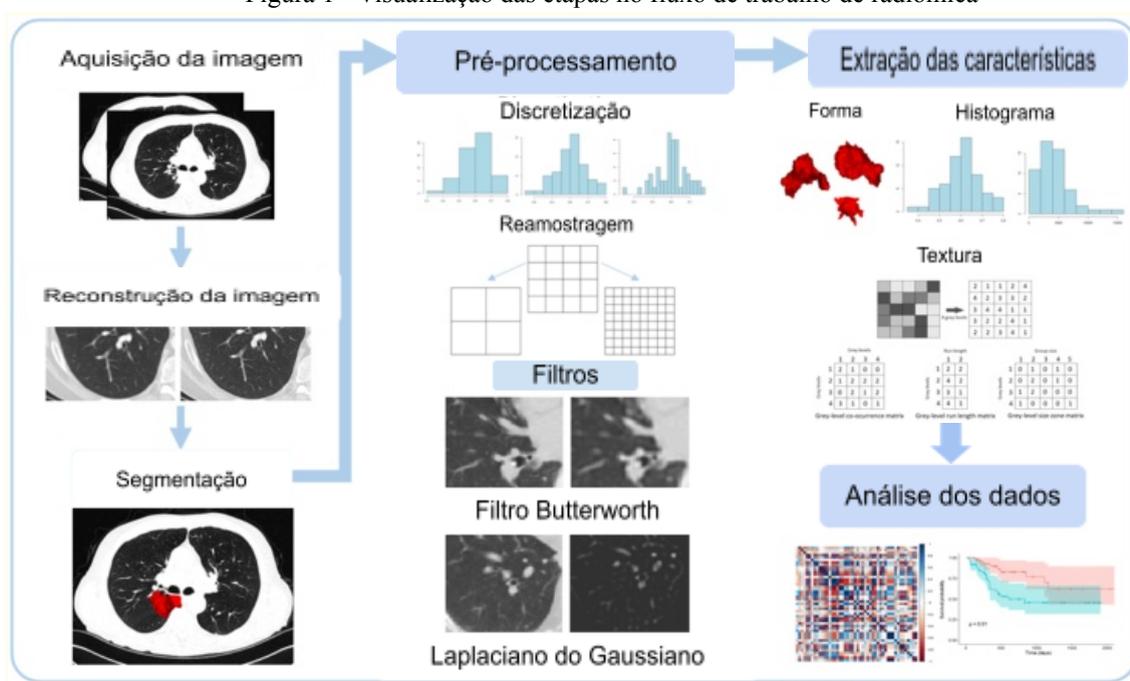
A descrição de recursos estatísticos de ordem superior, possui a função de, por exemplo, observar a existência de padrões repetitivos ou não repetitivos, ampliar o detalhamento da imagem e fazer com que ruídos sejam diminuídos, se utilizando de métodos

(“Reamostragem (estatística)”, 2021). Discretização é o processo pelo qual ocorre a transferência de funções contínuas, modelos ou equações em uma forma discreta (“Pré-Processamento de Dados | Conheça as Técnicas e as Etapas!”, 2019).

como o Fractal, funcionais de Minkowski e o filtro Laplaciano do Gaussiano – um filtro que realça bordas e detalhes em objetos (YIP; AERTS, 2016; RIZZO et al., 2018).

Apesar de todos esses métodos aparentarem ser algo novo, alguns deles já eram utilizados há décadas atrás, mas, o que trará a inovação para tal será o sufixo “ômica”, a partir do qual se entende a utilização de ferramentas computadorizadas para analisar uma grande variedade de características e assim prover um diagnóstico ou prognóstico de uma forma confiável, para então entregar o tratamento mais adequado para o paciente (RIZZO et al., 2018). Um resumo de todo o processo radiômico pode ser observado na Figura 1.

Figura 1 - Visualização das etapas no fluxo de trabalho de radiômica



Fonte: FORNACON-WOOD et al., 2020

2.1.2. Aplicações da Radiômica

As características radiômicas possuem diversas formas de aplicabilidade quando se trata do diagnóstico de doenças como o câncer. Essas aplicações vão levar a resultados promissores no qual irá mostrar o real potencial do método radiômico e sua importância para a medicina nuclear, passando por alguns tipos como a resposta ao tratamento, estadiamento do tumor, identificação do tecido e a avaliação da radiogenômica (YIP; AERTS, 2016; TUNALI; GILLIES; SCHABATH, 2021).

2.1.2.1. Resposta ao tratamento

Falando da resposta ao tratamento, podemos utilizar dessas características radiômicas e aplicá-las, por exemplo na Tomografia computadorizada (TC), Tomografia por emissão de pósitrons (PET), Ressonância magnética (RM) e também na Tomografia com contraste (CE-CT) (YIP; AERTS, 2016).

2.1.2.1.1. *Análise por Tomografia Computadorizada*

Quando se trata da TC, Aerts et al., (2014) avaliou 440 características relativas à textura, forma, *wavelet* — o qual é uma função que descreve outros tipos de funções — e intensidade da imagem do tumor, identificando que essas características obtiveram, em treinamento, um resultado satisfatório a um conjunto de dados de 422 pacientes, avaliando a predição e atribuindo uma assinatura radiômica, para que possa ser usado nos grupos seguintes. Essas mesmas características, em validação, obtendo um valor prognóstico, foram divididas em três grupos de dados, sendo dois grupos, no todo, com 231 pacientes com câncer de cabeça e pescoço e um grupo de 225 pacientes com câncer de pulmão. Os resultados positiveram de uma forma surpreendente, sendo capaz de confirmar o bom uso das características radiômicas no prognóstico da doença, além de demonstrarem uma capacidade de levar o resultado preditivo de uma doença para outra, ou seja, de câncer de cabeça e pescoço para câncer de pulmão (AERTS et al., 2014; YIP; AERTS, 2016).

2.1.2.1.2. *Análise por Tomografia por emissão de pósitrons (PET)*

Na PET, a utilização das medidas padronizadas de valor de captação (SUV), que se faz por SUV máximo e SUV médio, são métodos essenciais e já estabelecidos para a detecção das características de tumores (YIP; AERTS, 2016). Porém, com a chegada dos recursos radiômicos se observou uma capacidade elevada de identificação de características fenotípicas, advindas da variabilidade genética e biológica, ultrapassando as medidas de SUV máximo e SUV médio no prognóstico de tumores (YANG et al., 2013; YIP; AERTS, 2016). A título de exemplo, se utilizando das medidas de SUV máximo e SUV médio e de quatro características radiômicas, originadas do recurso da matriz de diferença de tons de cinza vizinhos (NGTDM), e comparando suas capacidades preditivas, foi possível observar uma

superioridade das quatro características no que se diz respeito à resposta ao tratamento (COOK et al. apud YIP; AERTS, 2016, p. 3).

Foi descoberto que ao utilizar modelos multivariados, que são aplicados na previsão de uma resposta a um determinado tratamento, juntamente com os recursos radiômicos, ocorreu uma melhora considerável na previsão da resposta patológica se comparado aos modelos que aplicaram os SUV máximo e SUV médio (ZHANG et al. apud YIP; AERTS, 2016, p. 3).

2.1.2.2. Estágios do tumor

Por meio da aplicação das características radiômicas inspiradas em PET, foi possível apontar que o uso delas é capaz de estadiar um tumor, observando o grau e a extensão, além de identificar qual o tipo de tumor estudado, tendo, como exemplo, 42 pacientes que foram avaliadas com câncer de colo de útero, tanto em estágio inicial quanto em estágio avançado (MU et al. apud YIP; AERTS, 2016, p. 4). Ademais, características de texturas finas com base em imagens de TC selecionadas pelo filtro Laplaciano do Gaussiano (LoG), foram utilizadas para poder prever e identificar tumor de pulmão acima do estágio II (GANESHAN et al. apud YIP; AERTS, 2016, p. 5).

2.1.2.3. Identificação do tecido

A radiômica também se mostrou capaz de diferenciar tecidos malignos de tecidos benignos em diversas outras doenças. Por meados da década de 90, as texturas de matrizes de co-ocorrência de nível de cinza (GLCM) baseadas em imagens de Ressonância magnética (RM), foram catalogadas como os primeiros métodos eficazes para diferenciação de tecidos, distinguindo tecido tumoral, líquido cefalorraquidiano (LCR), edema, matéria cinzenta e substância branca, em pacientes com tumores cerebrais (LERSKI et al; KJAER et al. apud YIP; AERTS, 2016, p. 5). Estudos apontaram que as texturas de GLCM transferidas para um modelo 3D, predominaram consideravelmente em relação às imagens em 2D na divisão de edema de tumores sólidos e necrose (MAHMOUD-GHONEIM et al. apud YIP; AERTS, 2016, p. 5). Assim como acontece com o câncer de cérebro, os recursos radiômicos texturais baseados em morfologia, tamanho e GLCM usando uma rede neural artificial (RNA)², podem

² O método de rede neural artificial se utiliza de *Deep Learning*, para analisar padrões complexos. O RNA se baseia na estrutura neural humana para tentar imitar o potencial de aprendizado por meio de repetições de exemplos de treinamento (KAROLINE, [s.d.]

ser aplicados para separar tumores benignos de tumores malignos no câncer de mama. Ademais, também foi identificado que os tumores benignos possuem bordas mais regulares, uma menor intensidade e uma morfologia mais homogênea comparado aos tumores malignos (NIE et al. apud YIP; AERTS, 2016, p. 5).

Pesquisas revelaram que texturas de GLCM originadas de Tomografia Computadorizada auxiliado por contraste são capazes de diferenciar com exatidão nódulos benignos de nódulos malignos, porém, na análise visual de três radiologistas veteranos essa diferenciação obteve um resultado abaixo em comparação ao método radiômico (PETKOVSKA et al. apud YIP; AERTS, 2016, p. 5). A junção de características radiômicas, como morfologia, histograma e tamanho apresentou ser capaz de distinguir tecidos malignos de benignos, com uma maior eficácia (WAY et al. apud YIP; AERTS, 2016, p. 5).

2.1.2.4. Avaliação da radiogenômica

A radiogenômica é o estudo que correlaciona as características de imagem com a expressão gênica do tumor (GATENBY et al; YIP; AERTS apud TUNALI; GILLIES; SCHABATH, 2021, p. 10). A agressividade do tumor é observada a partir de sua heterogeneidade genômica e até de eventos microambientais, na qual também podem influenciar diretamente na resposta à terapia. Ainda podemos observar que tumores no mesmo estágio evolutivo podem apresentar uma base biológica singular, como perfil proteômico e mutações, na qual também vão refletir na agressividade do tumor e como ele irá reagir ao tratamento. Com o avanço da tecnologia, podemos fazer com que uma caracterização mais abundante das células tumorais, permita o tratamento mais direcionado para cada paciente, como o uso de inibidores da tirosina quinase (TKIs) e até as terapias mais específicas como Erlotinibe e Gefitinibe na qual irão tratar pacientes com mutações no Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (RIELY et al. apud TUNALI; GILLIES; SCHABATH, 2021, p. 10). Por conseguinte, estudos radiogenômicos foram realizados e constataram que os recursos radiômicos podem identificar a junção do fenótipo do tumor e a genômica do câncer (TUNALI; GILLIES; SCHABATH, 2021).

Aplicando a radiômica na tomografia computadorizada, podemos observar que ela é capaz de antever as mutações se utilizando de métodos não invasivos, na qual seria de grande ajuda quando utilizada de forma a prever esse tipo de situação em pacientes no qual a biópsia é inviável ou em pacientes que desenvolveram um câncer de difícil acesso e maior complexidade de remoção (TUNALI; GILLIES; SCHABATH, 2021). Por exemplo, um

estudo no qual identificou características de textura de TC que diferenciavam tumores *pan-wildtype* de tumores mutantes do gene KRAS, a qual é frequentemente encontrado no câncer colorretal, com 89% de precisão (WEISS et al. apud TUNALI; GILLIES; SCHABATH, 2021, p. 11). E outras pesquisas observaram uma junção de variáveis clínicas e características inspiradas em TC, na qual conseguiram caracterizar tumores como câncer de pulmão de células não pequenas (YAMAMOTO et al. apud TUNALI; GILLIES; SCHABATH, 2021, p. 11).

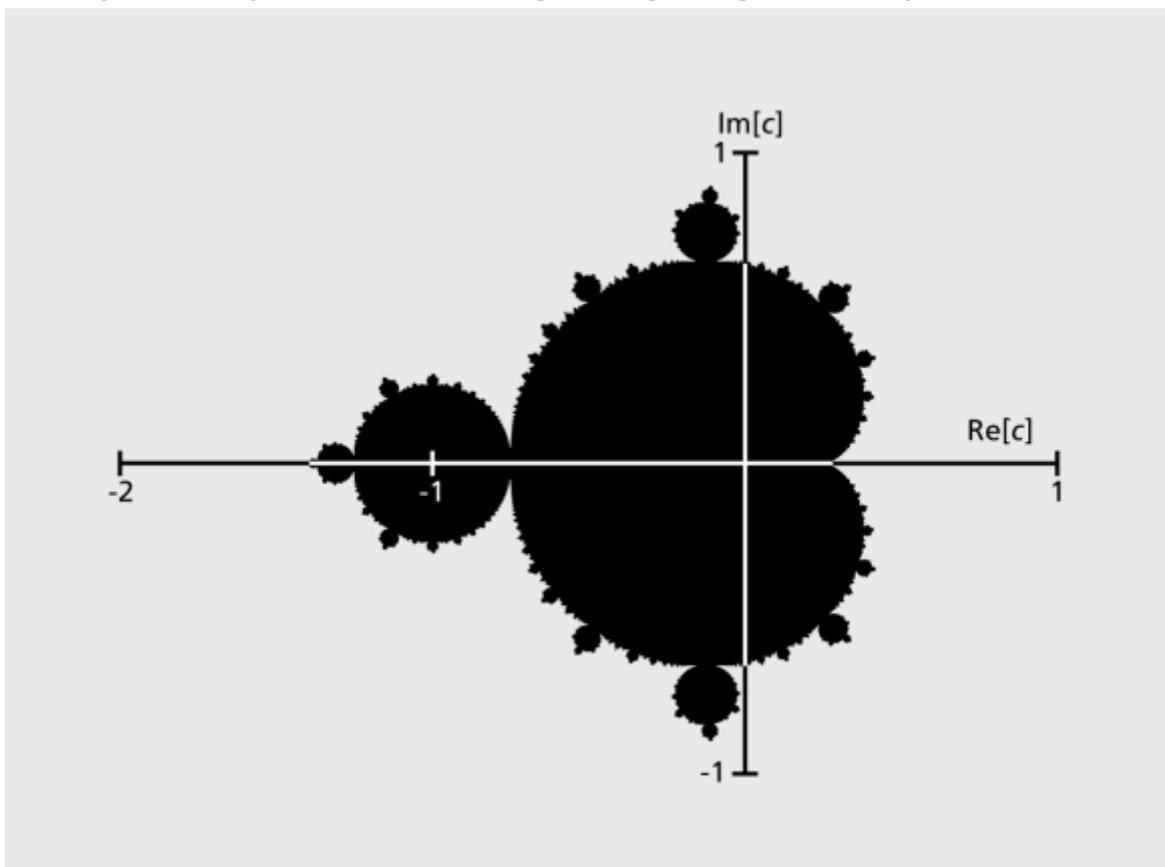
2.2. Fractal: Uma nova dimensão

As estruturas irregulares de tumores possuem um tipo de forma conhecida por fractal. Essa forma é caracterizada por sua irregularidade e autossimilaridade, mesmo em diferentes escalas de estudo. As formas da geometria euclidiana possuem dimensões inteiras, tal como cubos, quadrados, círculos e retas. Porém, ao observar a natureza, como as árvores, ou o corpo humano, como o sistema vascular, sistema respiratório, as microvilosidades, as irregularidades das membranas e da cromatina no núcleo das células, percebe-se que a geometria é fractal. Os objetos fractais, portanto, não possuem uma dimensão inteira, e o cálculo da dimensão fractal do pulmão, por exemplo, pode fornecer um parâmetro numérico que permite o diagnóstico do câncer de pulmão. No entanto, o método mais convencional hoje em dia ainda é extraindo informações por métodos tradicionais como largura, comprimento, volume, ou seja, métodos euclidianos, enquanto métodos de calcular a dimensão fractal permitiram melhor descrever a complexidade dessas estruturas (OESTREICHER, 2007; LENNON et al., 2015).

2.2.1. Mandelbrot e a Origem do Fractal

Em 1973, um economista chamado Benoît Mandelbrot escreveu um artigo sobre a aleatoriedade na ciência. Descrevendo situações em que, o conceito de causa e efeito não se aplicava de forma tradicional, como previstos pelos métodos paramétricos e não paramétricos da estatística, mas na verdade vão se adicionando por um método iterativo, em que os resultados das equações passam a ser os próximos valores a serem computados de maneira infinita, fazendo com que as estatísticas não se tornem fáceis de se prever. No seu livro, sua teoria daria pela primeira vez ao mundo o conjunto de Mandelbrot, encontrado na Figura 2. Matematicamente falando, o fractal seria definido por $z_{n+1} = z_{n^2+c}$ (OESTREICHER, 2007).

Figura 2 - O conjunto de Mandelbrot é um ponto c , é preto se pertence ao conjunto e branco se não.



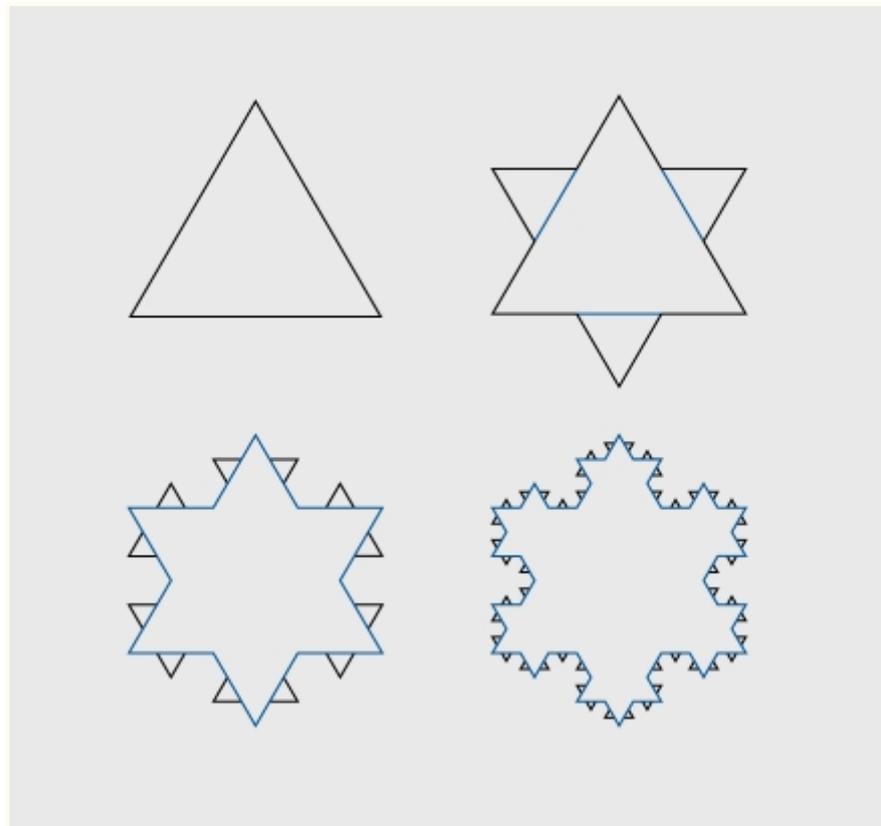
Fonte: OESTREICHER, 2007.

2.2.2. Características do Fractal

2.2.2.1. Autossimilaridade

A autossimilaridade é uma das principais características do conceito descrito por Mandelbrot, fazendo com que não importe a escala de observação, uma parte daquele objeto de estudo sempre terá uma forma similar ao do objeto em uma outra escala (maior ou menor). E esse tipo de matemática pode ser aplicada em espécies vivas, como na árvore brônquica do pulmão, no coração, brócolis, contorno de nuvens, dentre outras. Todavia, um exemplo bem simples extraído da matemática e que representa bem a autossimilaridade é o floco de neve de Koch, na qual consiste na substituição da parte central dos lados de um triângulo equilátero por outro triângulo equilátero menor, porém, com a sua base retirada obtém-se um aumento de $4/3$ por substituição, no seu comprimento total, logo, em 90 repetições, de um segmento de 1 metro, obteremos a distância da Terra até o Sol (OESTREICHER, 2007). Uma ilustração do floco de Koch é encontrada na Figura 3.

Figura 3 - As primeiras quatro interações do floco de neve Koch



Fonte: (OESTREICHER, 2007).

2.2.2.2. Complexidade infinita

Um limite foi descrito por Mandelbrot, chamado de “infinito interno”, no qual consiste do limite da figura que irá ser formada no final. Portanto, o comprimento final dessa imagem será infinito, por conta da sucessão geométrica de razão $4/3$ também ser infinita. Isso exemplifica bem a complexidade infinita, na qual esse processo de replicações infinitas de uma figura, irá gerar uma estrutura infinitamente complexa definido como fractal (OESTREICHER, 2007; ASSIS et al., 2008).

2.2.2.3. Dimensão fractal

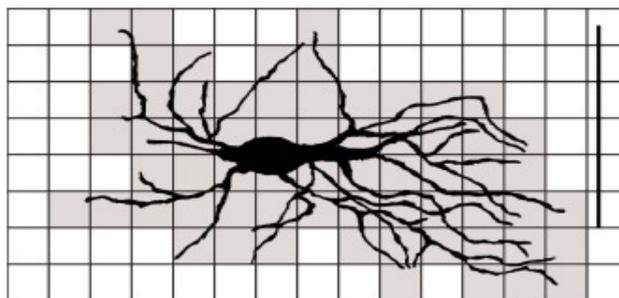
Ao longo do desenvolvimento do conceito de fractal, Mandelbrot obteve outro resultado para complementar os seus estudos, o conceito de Dimensão fractal (DF). Essa característica se resume ao uso diferente de medidas de acordo com a escala em que se observa. Tomando a costa da Grã Bretanha como exemplo, Mandelbrot afirma que quanto

menor a unidade, mais complexa e mais detalhada terá as medidas do objeto, ou seja, se medirmos a costa em passos de 1 km e depois repetirmos isso em passos de 1 cm, obteremos medidas significativamente diferentes, tudo por conta das irregularidades em escalas cada vez menores, na qual irá aumentar o comprimento da costa em relação a unidades maiores. Isso é conhecido por dependência de escala, ou seja, a complexidade varia a depender de usar a unidade quilômetro, metro ou centímetro. Porém, mesmo que a medida linear varie em função da escala de medida utilizada, a dimensão será fractal em todas as escalas (LENNON et al., 2015).

A DF por ser um valor não inteiro, na qual pode ter dimensões com valores entre 1,50 e 2,33, será definida como uma dimensão espacial fracionária, que irá ter uma diferença da forma como estudamos a geometria clássica, a qual uma linha irá possuir uma dimensão (comprimento), um plano terá 2 dimensões (comprimento e largura) e um cubo irá ter 3 dimensões (comprimento, largura e profundidade), ou seja, 1D, 2D e 3D, respectivamente. Passando os valores de qualquer medida escolhida para um programa computacional, uma curva será gerada, na qual pode se apresentar como uma curva simples, uma exponencial ou uma onda senoidal, que por definição vão ser categorizadas como da dimensão 1. Se essa curva for tortuosa, ela terá uma dimensão entre 1 e 2, e se fechar formando um plano, terá dimensão 2. Se esse plano começar a “amassar”, ou seja, ficar irregular, ele terá uma dimensão entre 2 e 3, mas se formar uma esfera, ou um cubo, terá dimensão 3. Essas dimensões fracionárias entre as dimensões inteiras euclidianas, é o que chamamos de dimensão fractal (METZE, 2013; LENNON et al., 2015).

Para buscar uma melhor precisão na medição da DF de um determinado objeto, diversos métodos foram testados. Porém, a maioria desses métodos sempre segue o mesmo princípio de medir as características de um objeto - em escalas distintas - passar os pontos para o papel e então ir encaixando uma linha de regressão de mínimos quadrados. Portanto, um método de mais fácil compreensão foi desenvolvido e muito utilizado como suporte ao método de fractal, o *Box counting* (contagem de caixas), observado na Figura 4. Esse método consiste em sobrepor o objeto de estudo com uma grade de coordenadas retangular e fazer a contagem das caixas e cada conjunto de caixas será caracterizado pelo lado r , logo, o número de quadrados (N) necessários para sobrepor o objeto em específico será dado em função de r . Com isso, a dimensão fractal será estabelecido como a inclinação da relação log-log entre N e r (LENNON et al., 2015; RAJKOVIĆ; KRSTONOŠIĆ; MILOŠEVIĆ, 2017).

Figura 4 - Aplicação do método de contagem de caixas à imagem



Fonte: RAJKOVIĆ; KRSTONOŠIĆ; MILOŠEVIĆ, 2017 (Adaptado pelo autor)

2.3. Filtro Laplaciano do Gaussiano

O realce de bordas é um instrumento de alta importância na análise de imagens, na qual a identificação e classificação do objeto e suas bordas será o intuito do método. Para que o destaque dessas bordas aconteça, o algoritmo irá buscar na imagem arestas que possuem uma intensidade, luminosidade ou descontinuidades abruptas. Um desses processos de detecção de bordas, é o filtro LoG (filtro Laplaciano do Gaussiano), no qual é uma medida isotrópica 2D da segunda derivada de uma imagem (KARR et al., 2021).

2.4. Câncer: Uma visão geral

O biólogo alemão Theodor Boveri, em 1902, conduziu estudos na qual mostravam que uma única célula que possuísse cromossomos alterados e, gerando assim, uma divisão celular desenfreada, possivelmente seria a mesma que originaria um tumor cancerígeno. Janet Rowley descreveu por volta de 1970 que, embora controversa na época, a hipótese de que translocações cromossômicas específicas seriam capazes de gerar diferentes tipos de leucemias. Com isso sendo estabelecido e com vários outros estudos e observações que se seguiram das pesquisas de Boveri e Rowley, foi possível aproximar mais ainda o câncer do conceito de uma doença do genoma. Porém, a extensão do perigo dessa doença é ainda maior quando falamos da sua progressão, na qual requer mutações nos mecanismos de crescimento conduzindo um fenótipo hiperproliferativo, o que pode ocasionar a metástase, uma proliferação celular localizada em outro tecido, mas que advém do primeiro local de hiperproliferação dessas células (MARDIS, 2012; FANE; WEERARATNA, 2020).

O acúmulo de danos no DNA das células, pode acarretar no desenvolvimento do câncer. Dito isso, os fatores que irão influenciar nessa deformidade do DNA podem ser

diversos, o que nos leva a deduzir que a doença não seria originada de uma única causa, por isso o conceito de multifatorial se aplica de forma exata. Tendo como exemplo, fatores que influenciam no envelhecimento celular, como alteração epigenética, atrito dos telômeros e desregulação da detecção de nutrientes. Outra causa bastante relevante, são os fatores ambientais à medida que vamos envelhecendo, na qual engloba exposição à radiação ionizante ou até a ultravioleta (UV), consumo de tabaco e álcool e até mesmo a poluição, vão ser fatores que terão uma grande influência no desenvolvimento de tumores cancerígenos (FANE; WEERARATNA, 2020).

2.4.1. Tratamento

Ao longo dos últimos 50 anos, o tratamento e diagnóstico de câncer passaram por diversas fases. Porém, com a tecnologia atual, a cura e o tratamento dessa doença se tornaram mais eficazes, por exemplo, as cirurgias, na qual foi o primeiro método utilizado com sucesso, sendo o único a tratar tumores sólidos comuns. Por conseguinte, podemos utilizar a quimioterapia, fazendo uso de agentes citotóxicos e impedindo com que aconteça a infiltração e a divisão das células cancerígenas. E por fim, podemos usufruir da radioterapia, aplicando radiação ionizante na região em específico e destruindo as células que possuem o crescimento anômalo, tendo como uma grande vantagem não ser um procedimento tão invasivo, ao contrário dos dois métodos antes citados (ROY; SAIKIA, 2016).

2.4.2. Diagnóstico

Diagnosticar um câncer é imprescindível para a evolução do tratamento e tomar a decisão de qual o caminho mais eficaz para a sua cura. Por exemplo, o câncer ósseo sendo um tipo bem complicado por conta de sua baixa incidência e sintomas que não apontam exatamente para problemas nos ossos, se faz com diagnóstico diferencial e exames de imagens, na qual irão ser um grande suporte para a identificação da doença. Ademais, muitos pacientes se dirigem ao médico com queixas para uma fratura ou algum trauma menor, porém, a análise da radiografia pode revelar achados de malignidade óssea, na qual exames laboratoriais são solicitados para obter avaliações de outros sistemas (FERGUSON; TURNER, 2018).

As imagens médicas vão ser de extrema importância na identificação de malignidade celular, podendo revelar informações cruciais para o encaminhamento de cirurgias ou outros

tipos de tratamentos, contudo, podemos utilizar a tomografia por emissão de pósitrons juntamente com a TC e obtendo seu resultado, iremos planejar um outro tipo de diagnóstico, a biópsia histológica. Esse exame, se realizado de maneira correta, inicia o processo confirmatório do câncer e pode até estadiar o tumor e direcionar o tratamento (FERGUSON; TURNER, 2018).

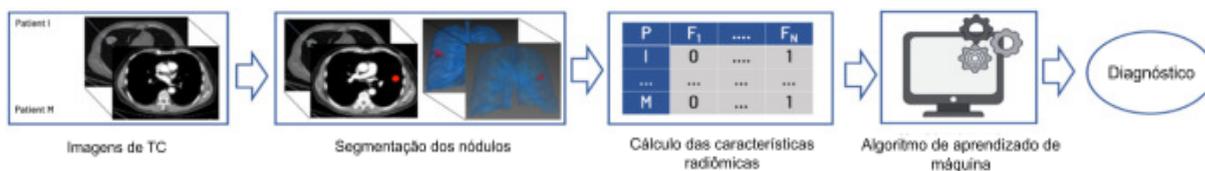
Ainda é considerada o padrão ouro no diagnóstico de tumor maligno, apesar de ser invasiva, demorada, arriscada e cara. Portanto, o desenvolvimento de técnicas mais baratas e não invasivas é de urgência, na qual permite fazer o prognóstico do tumor, a especificação do tratamento de acordo com o paciente e uma avaliação do tratamento à beira do leito, para caso necessário ocorra uma alteração da terapia atualmente aplicada (FERGUSON; TURNER, 2018; AMOR et al., 2019).

2.5. Radiômica e a Ferramenta da Análise Fractal

No geral, os recursos radiômicos são divididos em certas características: forma e tamanho, características do histograma da intensidade da imagem, texturas variadas, texturas adquiridas de imagens que usaram filtros, relações entre voxels e finalmente as características de análise fractal (BINCZYK et al., 2021). Essa informação adquirida pelo fractal, geralmente, será a dimensão fractal (DF), que afeta diretamente na taxa de adição de detalhes estruturais com escala ou resolução crescente e ampliação, sendo utilizado para medir a complexidade (MAYERHOEFER et al., 2020).

Com a dimensão fractal sendo uma das medidas mais utilizadas, vários estudos alcançaram resultados ou desenvolveram hipóteses a respeito do que circunda DF. A título de exemplo, um estudo constatou que se DF retirado de PET-CT é usado para estimar a heterogeneidade do tumor, o parâmetro também pode ser usado para prever o prognóstico para pacientes com carcinoma hepatocelular. Outro estudo demonstrou que a DF para carcinoma broncogênicos é consideravelmente menor em comparação com o DF de pneumonias e tuberculomas (HAYANO et al.; KIDO et al. apud YIP; AERTS, 2016, p. 4; p. 5). Um curso apresentando o método da radiômica é encontrado na Figura 5.

Figura 5 - Um fluxo de trabalho de radiômica padrão



Fonte: BINCZYK et al., 2021

A radiômica é um processo de investigação de imagens médicas com potencial de crescimento na área da medicina de precisão por ter vantagens como um fácil manuseio, por ser de baixo custo e ser também um processo não invasivo. Os recursos radiômicos podem fornecer informações a partir de outros métodos, por exemplo, o fractal, podendo ajudar na predição da sobrevida, fazendo com que ocorra a estratificação do paciente. Na medicina nuclear, o fornecimento de dados biológicos quantitativos é essencial, portanto, a radiômica vem como o próximo passo para os exames de imagens, não só como instrumento de diagnóstico, mas também como um material para encontrar novas vias de doenças moleculares (MAYERHOEFER et al., 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Revisar o uso da Radiômica em conjunto com a ferramenta da análise Fractal no diagnóstico de câncer, contribuir para os futuros estudos e avançar as perspectivas acerca da Radiômica Fractal.

3.2 Objetivos específicos

- Estudar a relação entre algoritmos computacionais e o sistema biológico;
- Apresentar ferramentas de baixo custo e não invasivas de diagnosticar um câncer;
- Buscar quais tipos de câncer já foram avaliados por esta ferramenta de Radiômica Fractal nos últimos 5 anos;
- Inferir, com base nos artigos selecionados, qual o potencial uso desta ferramenta e suas limitações.

4 METODOLOGIA

4.1. Fontes de pesquisa

No período entre agosto de 2021 e junho de 2022, foi realizada a pesquisa para a realização desta revisão sistemática de literatura, no qual foi estabelecido o uso dos bancos de dados PubMed e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) para a pesquisa dos seguintes descritores: *radiomics*, *fractal dimension* e *cancer*. Logo, foi encontrado o total de 12 artigos utilizando o operador booleano “*and*” para a busca. Ao finalizar a investigação nesses bancos de dados, foram excluídos os estudos duplicados, aqueles que não possuíam texto completo, artigos experimentais em animais e pesquisas que não possuíam conteúdo suficiente sobre fractal.

4.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram empregados os seguintes critérios de inclusão: estudos em pessoas com 18 anos ou mais, textos completos, textos em inglês, uso do fractal como um dos métodos de análise e textos publicados pelo menos nos últimos 5 anos. Já os critérios de exclusão englobam: textos que não possuam o fractal como uma das características, textos que não estão completos, textos em outras línguas, artigos que utilizam menores de idade como objeto de estudos, artigos em duplicata e estudos realizados em animais.

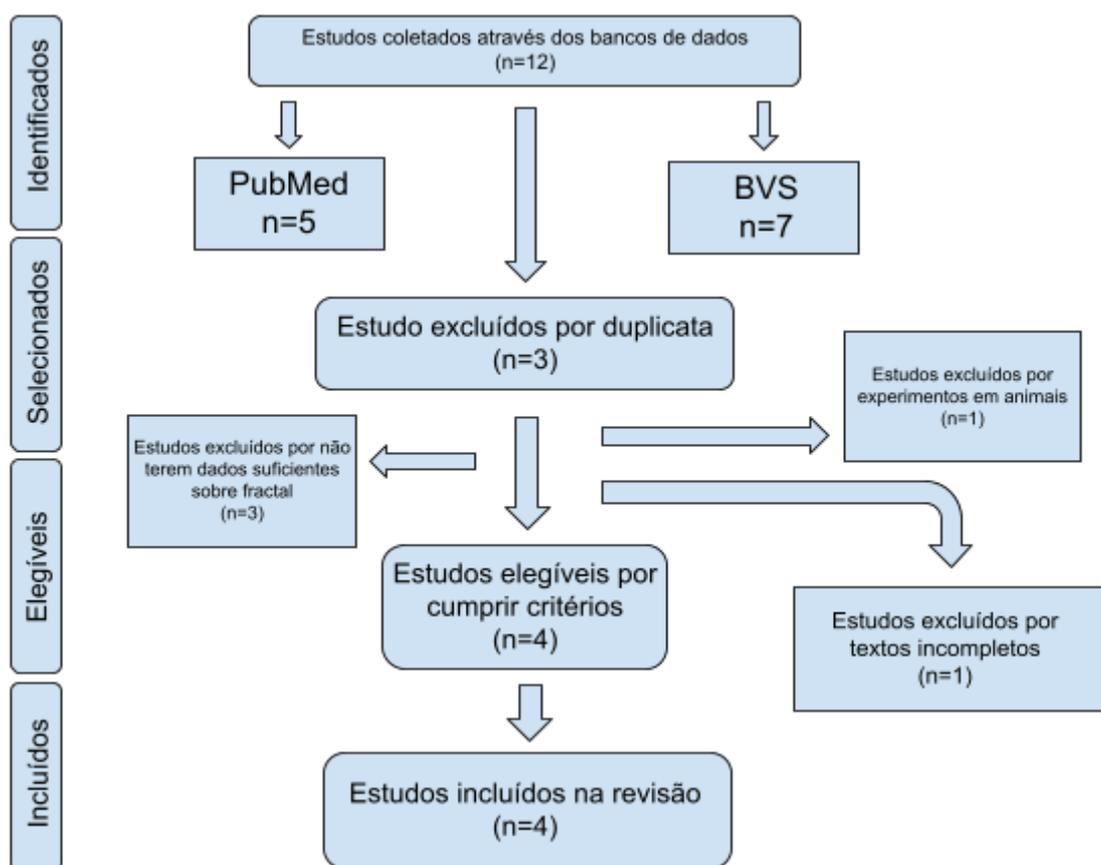
Doze artigos foram encontrados com o uso dos descritores, todavia, 8 deles foram excluídos da revisão pelos critérios estabelecidos acima. Os outros 4 artigos foram incluídos no projeto também sendo avaliados pelos critérios de inclusão citados anteriormente.

5 RESULTADOS

5.1. Seleção dos estudos

Um total de 12 estudos foram encontrados nas duas bases de dados, nos quais 3 deles foram excluídos por serem artigos duplicados, restando 9. Um resumo da seleção dos estudos pode ser encontrado na Figura 6.

Figura 6: Fluxograma da seleção dos artigos para revisão



Fonte: O Autor

Os artigos foram excluídos de acordo com critérios preestabelecidos, sendo 1 por não cumprir com textos na íntegra, 1 por não ser um estudo em humanos e mais 3 por não utilizarem o fractal com mais ênfase. Os restantes dos artigos, ou seja, 4 deles, foram encaixados dentro dos critérios de inclusão e acabaram sendo incluídos na revisão.

5.2. Análise dos Dados

Di Dio et al (2021), avaliando o câncer colorretal, constataram que, ao analisar os 188 pacientes incluídos no estudo, sendo 66% (125) que foram tratados com oxaliplatina, na qual utilizou-se a TC como exame avaliativo e 34% (63) sem oxaliplatina com a mesma TC sendo aplicado também como exame avaliativo, foram extraídas 84 características fractais das 176 características totais de cada paciente, sendo que a única característica que provou ter uma capacidade estatisticamente considerável em prever 5yDFS (sobrevida livre de doença em 5 anos) em ambos os grupos de pacientes foi a dimensão fractal máxima, considerando o uso do filtro de intensidade a 30% e 50% como níveis limiares, com um valor de p de 0,018 para o grupo tratado com oxaliplatina e valor de p de 0,019 para o grupo que não é tratado com oxaliplatina.

O estudo realizado por Xue et al (2018) observou que, ao estudar o adenocarcinoma pulmonar invasivo em um grupo de 570 pacientes, pôde apurar que não houve uma diferença significativa entre sexos na estatística das lesões pré-invasivas e invasivas. Na análise univariada a DF atingiu um valor de $p = 2.20E^{-16}$, contudo na análise multivariada, a DF atingiu um valor de $p = 1.10E^{-14}$. Após uma regressão logística, a dimensão fractal foi uma das características, entre cinco, a ser utilizada para a construção de um nomograma - para prever a invasividade de GGNs (*Ground glass nodules*) - que foi usado em conjunto com a ocorrência real de adenocarcinoma pulmonar invasivo em uma curva de calibração do desempenho do nomograma de radiômica.

A análise de Cusumano et al. (2017) na previsão da resposta patológica completa (pCR) para câncer retal, desenvolveu um estudo e verificou que dos 173 pacientes do grupo de Roma, 47 desenvolveram a resposta patológica completa com uma taxa de 27%, porém no grupo de Maastricht, apenas 7 dos 25 pacientes alcançaram a pCR com uma taxa de 28%. O teste de Wilcoxon revelou que a maioria das características fractais utilizadas nesse estudo, obtiveram uma significância em distinguir os grupos de pacientes com pCR e sem pCR. A DF mostrou valores de $p = 0,008$. Porém, a DF mediana para a subpopulações de tumores de 0-60% em intensidade e a DF máxima para 40-100% e 50-100% em intensidade, apresentou maior significância em relação a DF mediana dos contornos originais do GTV, na identificação de pacientes com pCR. As características fractais e estatísticas não foram relacionadas no geral.

Posteriormente, os mesmos autores encontraram achados parecidos ao investigar 195 pacientes via RM, sendo 136 da Instituição A utilizando scanner de RM de 1,5 T e 59 da Instituição B utilizando scanner de RM de 3 T, com isso, os casos da Instituição A, obtiveram uma taxa de pCR de 22% e os casos da Instituição B obtiveram uma taxa de 25%, ou seja,

uma insignificância estatística foi observada entre os dois grupos por não ter variação quase nenhuma. Porém, a DF máxima e mediana foi utilizada em pacientes submetidos ao scanner 1,5 T, obtendo valores de p igual a $9,308 \times 10^{-3}$ para DF max e $9,744 \times 10^{-3}$ para DF med, ambos baseados em filtros de intensidade. A dimensão fractal máxima foi estabelecida como um dos parâmetros e coeficientes relativos do modelo preditivo proposto, capaz de prever pCR (CUSUMANO et al., 2021). O resumo de todos os dados são encontrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Resumo dos resultados dos artigos incluídos na revisão

Autores	Valor de “p”	Consequências do Fractal nos estudos
Di Dio et al (2021)	0,018 para tratados com OXA e 0,019 para não tratados.	O DF foi a única característica que apresentou capacidade preditiva em ambos os grupos
Xue et al. (2018)	2.20E ⁻¹⁶ para DF univariada e 1.10E ⁻¹⁴ para DF multivariada	A DF pôde predizer de forma consistente a distinção de lesões pré-invasivas e adenocarcinoma pulmonar invasivo
Cusumano et al. (2017)	0,008 para GTV com contornos originais e 0,001 para o DF máximo para as subpopulações 40–100 e 50–100	As características fractais foram capazes de diferenciar os pacientes com pCR e os pacientes sem pCR
Cusumano et al. (2021)	$9,308 \times 10^{-3}$ para DF máxima $9,744 \times 10^{-3}$ para DF mediana	A dimensão fractal máxima obteve uma boa previsibilidade para a pCR

Fonte: CUSUMANO et al., 2017; CUSUMANO et al., 2021; DI DIO et al., 2021; XUE et al., 2018.

6 DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática procurou expor como a radiômica fractal é útil para o diagnóstico ou até prognóstico de câncer. Os resultados do estudo de Di Dio et al. (2021) são de suma importância por revelarem como o uso da radiômica fractal foi significativo em prever a sobrevida livre de doença em 5 anos dos pacientes com câncer retal. Como estabeleceram Binczyk et al (2021), Rizzo et al. (2018), Yip; Aerts et al. (2016) e Zanfardino et al. (2019) a radiômica é um processo que envolve características de imagens médicas para extrair informações que possam levar a um diagnóstico e tratamento plausíveis, contudo, pode-se utilizar do fractal, que é uma característica de descrição de recursos estatísticos de ordem superior, para identificar padrões repetitivos e até aumentar o detalhamento da imagem. Com esse uso do sistema da radiômica juntamente com o fractal, Di Dio et al. (2021) constatou que ao medir diversas características, percebeu que a dimensão fractal foi a única a ter êxito no que foi proposto pela pesquisa. Ainda foi possível observar, uma representação visual do nível de complexidade do tecido tumoral, no qual irá aumentar caso o nível de DF também obtenha um valor maior, logo, diminuindo assim os níveis de 5yDFS.

Xue et al (2018), analisou que a DF, na sua pesquisa univariada, foi associada com a extensão invasiva dos GGNs. Em contrapartida, na pesquisa multivariada a DF foi uma característica significativa na distinção entre lesões pré-invasivas e adenocarcinoma pulmonar invasivo. Seguindo os conceitos apresentados por Mandelbrot, a dimensão fractal nada mais é do que o uso diferente de medidas de acordo com a escala que se observa, ou seja, quanto menor a medida, maior será o nível de detalhes que será observado (LENNON et al., 2015). Com isso posto, Xue et al. (2018) se utilizou desse método para identificar o grau de complexidade dos nódulos pulmonares em vidro fosco e assim conseguir manifestar uma boa previsibilidade, ou seja, a taxa de resultados que foi previsto pelo DF, condiz com o status real do adenocarcinoma.

Ao se utilizar da radiômica e da DF, Cusumano et al (2017) mostrou que uma significância foi alcançada ao separar pCR e os não pCR em pacientes com câncer retal localmente avançado. De acordo com a literatura, o método que foi utilizado por eles, o box-counting, consiste em uma grade que é posta sobre o objeto de estudo e logo após é feita a contagem das caixas para estabelecer a dimensão fractal. Com base nisso, a pesquisa se beneficiou desse processo para conseguir, por meio da DF mediana, DF máxima e o filtro IB (filtro de imagem baseado em intensidade), afirmar que a dimensão fractal foi capaz de discernir esses pacientes pCR e os não pCR.

Contudo, alguns anos após essa análise, os mesmos autores, ainda estudando o câncer retal, averiguaram que ao dividir o estudo em dois grupos, usufruindo da tecnologia de scanner de RM de 1,5 T e 3 T, foi possível perceber que a DF máxima, na qual foi calculada nos clusters de pixels individuais com apoio do filtro IB, obteve um resultado mais próximo do modelo previsto. Logo, os valores da dimensão fractal foram eficientes em fornecer dados que informam o potencial do método em prever o pCR. Vale salientar que as imagens de 3T obtiveram uma superioridade em fornecer características em comparação às imagens de 1,5 T (CUSUMANO et al., 2021).

Todavia, mesmo a radiômica fractal apresentando bons resultados, como visto acima, ainda vão existir limitações. Para Cusumano et al (2021) a problemática da sua pesquisa apareceu quando houve uma ausência de dados externos compostos por imagens de RM de 1,5T e 3T, na qual esses aspectos técnicos iriam gerar uma variabilidade alta para os scanners de RM. Essa variabilidade pode ser um problema advindo do modo de aquisição de imagens, do tamanho da matriz, largura de pós-filtragem e etc; conseqüentemente, os dados que são sensíveis a esses tipos de intercorrências não são recomendados para aplicações radiômicas (YIP; AERTS, 2016). Já na pesquisa anterior, Cusumano et al (2017), informou que também teve problemas com a aquisição das imagens por scanner, nas características específicas de cada paciente, por acontecer uma complexa interação entre esses diferentes fatores. Porém, a sua maior limitação foi a análise fractal que foi realizada no modelo 2D; o que implica nas características texturais terem sido retiradas dos limites do tumor, entretanto, o peso dos diferentes meios de computação das características nos valores preditivos de recursos radiômicos ainda precisa ser estudado cuidadosamente (YIP; AERTS, 2016).

A limitação exposta por Xue et al. (2018) foi devido a uma problema técnico por conta do espaço de memória limitado da estação de trabalho. Tiveram que utilizar uma espessura de corte de 5,0 mm para TC, que não é recomendada para análise de nódulos pulmonares, por conta dos dados de cortes finos de 1,5 mm que não estavam disponíveis para todos os pacientes, justamente por que os dados foram excluídos do local de trabalho do autor por causa da falta de memória computacional no instituto. Ademais, a carga de trabalho na instituição do autor é muito grande, por exemplo, mais de 1000 exames de TC por dia, e a maioria dos hospitais chineses usam o corte de 5,0 mm como padrão na TC, por conta disso é irreal utilizar os cortes finos de 1,5 mm para todos os pacientes com nódulos pulmonares.

Di Dio et al. (2021) apenas informou que as limitações de seu estudo são baseadas na imaturidade dos achados por não haver uma validação externa e por isso não estão prontos para aplicações clínicas.

7 CONCLUSÃO

O método radiômico com base na análise fractal se mostrou eficaz no prognóstico de doenças como o câncer. Com isso, ele pode ser o próximo passo na evolução das imagens médicas, com aplicabilidades que podem ir muito além do diagnóstico de doenças, podendo ser um processo não invasivo, que garante uma extração de informações de maneira mais clara e consistente. No entanto, a falta de um protocolo de padronização de aquisição de imagens e a dependência da resolução do exame de imagem (TC, ou RMN, ou PET-CT), deve ser discutido e implementado para que as limitações da elaboração de novos métodos de análise de imagens médicas sejam diminuídas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AERTS, H. J. W. L. et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. **Nature Communications**, v. 5, p. 4006, 3 jun. 2014. DOI: 10.1038/ncomms5006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4059926/>. Acesso em 3 mai. 2022.

AMOR, R. E. et al. Breath analysis of cancer in the present and the future. **European Respiratory Review**, v. 28, n. 152, 30 jun. 2019. DOI: 10.1183/16000617.0002-2019. Disponível em: <https://err.ersjournals.com/content/28/152/190002>. Acesso em 24 mai. 2022.

ASSIS, T. A. DE et al. Geometria fractal: propriedades e características de fractais ideais. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 30, p. 2304.1-2304.10, 2008. DOI: 10.1590/S1806-11172008000200005. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rbef/a/NkxTkqKJJdBX6Zy95zWHZkG/?lang=pt>. Acesso em 14 mai. 2022

BINCZYK, F. et al. Radiomics and artificial intelligence in lung cancer screening. **Translational Lung Cancer Research**, v. 10, n. 2, p. 1186–1199, fev. 2021. DOI: 10.21037/tlcr-20-708. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7947422/>. Acesso em 12 jan. 2022.

CUSUMANO, D. et al. Fractal-based radiomic approach to predict complete pathological response after chemo-radiotherapy in rectal cancer. **La radiologia medica**, v. 123, n. 4, p. 286–295, 1 abr. 2018. DOI: 10.1007/s11547-017-0838-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11547-017-0838-3>. Acesso em 14 jun. 2022.

CUSUMANO, D. et al. A field strength independent MR radiomics model to predict pathological complete response in locally advanced rectal cancer. **La Radiologia Medica**, v. 126, n. 3, p. 421–429, 2021. DOI: 10.1007/s11547-020-01266-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7937600/>. Acesso em 14 jun. 2022.

DI DIO, C. et al. Fractal-Based Radiomic Approach to Tailor the Chemotherapy Treatment in Rectal Cancer: A Generating Hypothesis Study. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 774413, 9 dez. 2021. DOI: 10.3389/fonc.2021.774413. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8695680/>. Acesso em 30 mai. 2022.

FANE, M.; WEERARATNA, A. T. How the ageing microenvironment influences tumour progression. **Nature reviews. Cancer**, v. 20, n. 2, p. 89–106, fev. 2020. DOI: 10.1038/s41568-019-0222-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7377404/>. Acesso em 24 mai. 2022.

FERGUSON, J. L.; TURNER, S. P. Bone Cancer: Diagnosis and Treatment Principles. **American Family Physician**, v. 98, n. 4, p. 205–213, 15 ago. 2018. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2018/0815/p205.html>. Acesso em 24 mai. 2022.

FORNACON-WOOD, I. et al. Radiomics as a personalized medicine tool in lung cancer: Separating the hope from the hype. **Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)**, v. 146, p.

197–208, ago. 2020. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.05.028. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383235/>. Acesso em 15 jan. 2022.

GOMES, Pedro. Pré-Processamento de Dados | Conheça as Técnicas e as Etapas. **Data Geeks**, 13 dez. 2019. Disponível em: <https://www.datageeks.com.br/pre-processamento-de-dados/>. Acesso em: 6 jun. 2022.

KAROLINE. **Centro de Pesquisa em Ciência, Tecnologia e Sociedade**. Disponível em: <http://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/106-inteligencia-artificial-e-redes-neurais>. Acesso em: 6 jun. 2022.

KARR, J. et al. Validation of a deep-learning semantic segmentation approach to fully automate MRI-based left-ventricular deformation analysis in cardiotoxicity. **The British Journal of Radiology**, v. 94, n. 1120, p. 20201101, 1 abr. 2021. DOI: 10.1259/bjr.20201101. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8010548/>. Acesso em 21 mai. 2022.

LENNON, F. E. et al. Lung cancer—a fractal viewpoint. **Nature reviews. Clinical oncology**, v. 12, n. 11, p. 664–675, nov. 2015. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.108. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989864/>. Acesso em 14 mai. 2022

MARDIS, E. R. Genome Sequencing and Cancer. **Current opinion in genetics & development**, v. 22, n. 3, p. 245–250, jun. 2012. DOI: 10.1016/j.gde.2012.03.005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3890425/>. Acesso em 24 mai. 2022.

MAYERHOEFER, M. E. et al. Introduction to Radiomics. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 61, n. 4, p. 488–495, 1 abr. 2020. DOI: 10.2967/jnumed.118.222893. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/61/4/488>. Acesso em 1 jun. 2022.

METZE, K. Fractal dimension of chromatin: potential molecular diagnostic applications for cancer prognosis. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 13, n. 7, p. 719–735, set. 2013. DOI: 10.1586/14737159.2013.828889. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3821378/>. Acesso em 17 mai. 2022

OESTREICHER, C. A history of chaos theory. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 9, n. 3, p. 279–289, set. 2007. DOI: 10.31887 / DCNS.2007.9.3 / oestreicher. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202497/>. Acesso em 14 mai. 2022

PREZZI, D. et al. Adaptive statistical iterative reconstruction (ASIR) affects CT radiomics quantification in primary colorectal cancer. **European Radiology**, v. 29, n. 10, p. 5227–5235, out. 2019. DOI: 10.1007/s00330-019-06073-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6717179/>. Acesso em 31 mai. 2022.

RAJKOVIĆ, N.; KRSTONOŠIĆ, B.; MILOŠEVIĆ, N. Box-Counting Method of 2D Neuronal Image: Method Modification and Quantitative Analysis Demonstrated on Images from the Monkey and Human Brain. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2017, p. 8967902, 2017. DOI: 10.1155/2017/8967902. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439180/>. Acesso em 17 mai. 2022.

REAMOSTRAGEM (ESTATÍSTICA). In: WIKIPÉDIA, a enciclopédia livre. Flórida: Wikimedia Foundation, 2021. Disponível em: <[https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Reamostragem_\(estat%C3%ADstica\)&oldid=61784475](https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Reamostragem_(estat%C3%ADstica)&oldid=61784475)>. Acesso em 6 jun. 2022.

RIZZO, S. et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. **European Radiology Experimental**, v. 2, p. 36, 14 nov. 2018. DOI: 10.1186/s41747-018-0068-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6234198/>. Acesso em 12 jan. 2022.

ROY, P. S.; SAIKIA, B. J. Cancer and cure: A critical analysis. **Indian Journal of Cancer**, v. 53, n. 3, p. 441, 7 jan. 2016. DOI: 10.4103/0019-509X.200658. Disponível em: <https://www.indianjcancer.com/article.asp?issn=0019-509X;year=2016;volume=53;issue=3;page=441;epage=442;aulast=Roy;type=0>. Acesso em 24 mai. 2022.

TUNALI, I.; GILLIES, R. J.; SCHABATH, M. B. Application of Radiomics and Artificial Intelligence for Lung Cancer Precision Medicine. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 11, n. 8, p. a039537, 8 jan. 2021. DOI: 10.1101/cshperspect.a039537. Disponível em: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/11/8/a039537>. Acesso em 3 mai. 2022.

XUE, X. et al. Use of a Radiomics Model to Predict Tumor Invasiveness of Pulmonary Adenocarcinomas Appearing as Pulmonary Ground-Glass Nodules. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 6803971, 13 jun. 2018. DOI: 10.1155/2018/6803971. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020660/>. Acesso em 30 mai. 2022.

YANG, F. et al. Temporal Analysis of Intratumoral Metabolic Heterogeneity Characterized by Texture Features for Cervical Cancer. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 40, n. 5, p. 716–727, maio 2013. DOI: 10.1007/s00259-012-2332-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3625466/>. Acesso em 4 mai. 2022.

YIP, S. S.; AERTS, H. J. W. L. Applications and limitations of radiomics. **Physics in medicine and biology**, v. 61, n. 13, p. R150–R166, 7 jul. 2016. DOI: 10.1088/0031-9155/61/13/150. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4927328/>. Acesso em 10 jan. 2022.

ZANFARDINO, M. et al. Bringing radiomics into a multi-omics framework for a comprehensive genotype–phenotype characterization of oncological diseases. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, p. 337, 7 out. 2019. DOI: 10.1186/s12967-019-2073-2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6778975/>. Acesso em 12 jan. 2022.