



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE BIOCÊNCIAS - RECIFE**

**ANA VITORIA FERREIRA DOS SANTOS**

**Métodos fractais e análises de forma aplicadas à distribuição espacial do núcleo celular no carcinoma de células escamosas do pulmão.**

**RECIFE**

**2024**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE BIOCIÊNCIAS - RECIFE**  
**BIOMEDICINA**

**ANA VITORIA FERREIRA DOS SANTOS**

**Métodos fractais e análises de forma aplicadas à distribuição espacial do núcleo celular no carcinoma de células escamosas do pulmão.**

TCC apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

**Orientador:** Bruno Mendes Tenorio  
**Coorientadora:** Fernanda das Chagas  
Angelo Mendes Tenorio

**RECIFE**

**2024**

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

Santos, Ana Vitoria Ferreira dos.

Métodos fractais e análises de forma aplicadas à distribuição espacial do núcleo celular no carcinoma de células escamosas do pulmão. / Ana Vitoria Ferreira dos Santos. - Recife, 2024.

46p. : il., tab.

Orientador(a): Bruno Mendes Tenório

Cooorientador(a): Fernanda das chagas Angelo Mendes Tenorio  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade  
Federal de

Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

1. Automação. 2. Câncer de Pulmão. 3. Histomorfometria. 4. Dimensão Fractal e Lacunaridade. I. Tenório, Bruno Mendes. (Orientação). II. Tenorio, Fernanda das chagas Angelo Mendes. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

ANA VITORIA FERREIRA DOS SANTOS

**Métodos fractais e análises de forma aplicadas à distribuição espacial do núcleo celular no carcinoma de células escamosas do pulmão.**

TCC apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 28/02/2024.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Documento assinado digitalmente



**BRUNO MENDES TENORIO**

Data: 27/03/2024 14:42:53-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Bruno Mendes Tenorio (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente



**FERNANDA MIGUEL DE ANDRADE**

Data: 26/03/2024 17:48:27-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Fernanda Miguel de Andrade (Examinadora Externa)  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Documento assinado digitalmente



**ELBA VERONICA MATOSO MACIEL DE CARVALHO**

Data: 27/03/2024 11:36:48-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Elba Verônica Matoso Maciel de Carvalho (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esse trabalho a Deus por  
nortear a minha vida e ser a razão de tudo.

Aos meus pais, irmão e filho, pelo exemplo,  
incentivo, amor, proteção, carinho, cuidado e  
apoio.

Aos meus amigos, minha escadinha, pela  
convivência, apoio e atenção nos momentos  
de alegria e de tristeza.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, pelo seu intenso amor, graça e misericórdia derramados sobre minha vida. Por iluminar minha mente e acalmar meu coração nos momentos difíceis que pensei em desistir, dando-me força e perseverança para seguir minha jornada.

Agradeço aos meus pais, Maria de Lourdes e Mário, que com amor, zelo e força, fizeram-me melhor e foram fundamentais para me tornar o que sou hoje. A vocês, todo o meu amor.

Ao meu filho, Miguel, por me ensinar a amar como ninguém, dividir e lutar. Você é a razão da minha vida e a força por trás de todas as minhas conquistas.

Ao meu orientador, Bruno, que me auxiliou e esteve presente sempre que necessitei, contribuindo com o desenvolvimento do trabalho.

A minha Coorientadora, Fernanda, que sempre me ajudou a acreditar na minha ideia, e segurou minha mão durante todos os anos de graduação.

Ao CNPq, que me proporcionou desenvolver uma pesquisa ainda durante a graduação.

Por fim, quero agradecer a todos os meus amigos, com quem divido todas as minhas alegrias e angústias, especialmente a minha escadinha: Giovanna, Cida Dara, Janael, Ednayran e João Antônio, que fizeram meus dias mais felizes.

A Giovanna, irmã que a graduação me deu. Obrigada por ser a minha família, por não me deixar sozinha, por ser minha fiel companheira de estudo, de fé e de vida. Estarei para sempre com você!

“Nenhum saber é saber completo”  
**Galileu Galilei.**

## RESUMO

O Câncer de pulmão é uma das principais causas de morte evitáveis, sendo uma das doenças que acometem o trato respiratório de maior morbidade mundial, atingindo indivíduos com diferentes faixas etárias e condições sociodemográficas. O câncer de pulmão pode ser dividido em carcinoma pulmonar de células pequenas (CPCP) e carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP), sendo os subtipos mais comuns de CPCNP, o adenocarcinoma pulmonar e o carcinoma de células escamosas do Pulmão (SCC). Visto que os subtipos de câncer divergem em etiologia, patogenia, diagnóstico e terapia, o desenvolvimento de métodos e ferramentas automatizadas de detecção mais acessíveis e eficientes ainda é necessário. Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo desenvolver métodos de detecção assistido por computador aplicáveis a softwares, a partir de análises não lineares para quantificar alterações microscópicas encontradas no carcinoma de células escamosas do pulmão. Para isso, foram utilizadas 200 fotomicrografias de tecido pulmonar benigno (controle) e 200 fotomicrografias de carcinoma pulmonar de células escamosas provenientes do banco de dados LC25000. O número de células, circularidade, área e perímetro alteraram no SCC em comparação ao controle. Entretanto, o parâmetro taxa de proporção, arredondamento e solidez não apresentaram diferenças estatísticas entre o SCC e o tecido benigno. A dimensão fractal e a lacunaridade dos núcleos das células pulmonares também alteraram estatisticamente no SCC em comparação ao controle. Em conclusão, análises automatizadas usando marcadores de forma são ferramentas acessíveis de baixo custo e eficientes na detecção de alterações na distribuição espacial dos núcleos celulares no carcinoma de células escamosas do pulmão humano. Assim, estes métodos poderão ser associados ao desenvolvimento de máquinas e inteligência artificial que sirvam como primeiro ou segundo analisador, visando melhorar os procedimentos dos patologistas associados ao câncer de pulmão.

**Palavras-chave:** Automação. Câncer de Pulmão. Histomorfometria. Dimensão fractal. Lacunaridade.

## ABSTRACT

Lung cancer is one of the main preventable causes of death, being one of the diseases that affect the respiratory tract with the highest morbidity in the world, affecting individuals of different age groups and sociodemographic conditions. Lung cancer can be divided into small cell lung carcinoma (SCLC) and non-small cell lung carcinoma (NSCLC), with the most common subtypes of NSCLC being lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma (SCC). Since cancer subtypes differ in etiology, pathogenesis, diagnosis and therapy, the development of more accessible and efficient automated detection methods and tools is still necessary. Therefore, the present work aims to develop computer-assisted detection methods applicable to software, based on non-linear analyzes to quantify microscopic changes found in lung squamous cell carcinoma. For this, 200 photomicrographs of benign lung tissue (control) and 200 photomicrographs of squamous cell lung carcinoma were used from the LC25000 database. The number of cells, circularity, area and perimeter changed in SCC compared to control. However, the aspect ratio, roundness and solidity parameters did not show statistical differences between SCC and benign tissue. The fractal dimension and lacunarity of lung cell nuclei also changed statistically in SCC compared to control. In conclusion, automated analyzes using shape markers are affordable and efficient tools for detecting changes in the spatial distribution of cell nuclei in human lung squamous cell carcinoma. Thus, these methods could be associated with the development of machines and artificial intelligence that serve as a first or second analyzer, aiming to improve pathologists' procedures associated with lung cancer.

**Keywords:** Automation. Lung cancer. Histomorphometry. Fractal dimension. Lacunarity.

## LISTA DE ABREVIATÖES

SCC	Carcinoma de células escamosas
CPCP	Carcinoma Pulmonar de pequenas células
CPCNP	Carcinoma Pulmonar de células não pequenas
FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo
IA	Inteligência artificial
INCA	Instituto nacional do Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
XAI	Inteligência artificial explicável

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1.** Anatomia do Trato respiratório superior

**Figura 2.** Sistema respiratório humano

**Figura 3.** Saco alveolar, espaço onde se abrem diversos alvéolos pulmonares

**Figura 4.** Células de revestimento das paredes alveolares.

**Figura 5.** Carcinoma de células escamosas. A) Escama córnea; B) Área pouco diferenciada composta por células epitelióides atípicas, dispostas em blocos.

**Figura 6.** Sistema de diagnóstico associado ao computador (CAD)

**Figura 7.** Imagens microscópicas do tecido pulmonar benigno e carcinoma de células escamosas. A) representa a microscopia do tecido pulmonar normal; B) representa a microscopia do carcinoma de células escamosas do pulmão.

**Figura 8.** (A e B) Microfotografias de tecido pulmonar normal, não segmentadas e segmentadas respectivamente e (C e D) Microfotografias de tecidos pulmonares com Carcinoma de Células Escamosas. Observe a variação das segmentações binárias dos núcleos celulares no carcinoma de pulmão para análise automatizada.

**Figura 9.** Dimensão fractal (A) e lacunaridade (B) aplicadas à distribuição espacial do núcleo celular em tecido pulmonar benigno humano (controle) e carcinoma de células escamosas (SCC) de pulmão usando o Image Dataset LC25000 ( $n = 200$ ). Os resultados foram expressos por média  $\pm$  desvio padrão. \*indica diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Marcadores morfométricos aplicados à distribuição espacial do núcleo celular em tecido pulmonar benigno humano (controle) e carcinoma de células escamosas (SCC) utilizando o Image Dataset LC25000 (n = 200). Os resultados foram expressos por média  $\pm$  desvio padrão.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
2.1 Sistema Respiratório.....	17
2.2 Fisiologia e Histologia Pulmonar .....	20
2.3 Carcinoma Pulmonar .....	22
2.4 Carcinoma Pulmonar de células escamosas .....	23
2.5 Banco de dados de imagens Histopatológicas .....	25
2.6 Sistema de diagnóstico auxiliados por Computador (CAD) .....	27
2.7 Dimensão Fractal e Lacunaridade .....	28
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	30
3.1 Objetivo Geral .....	30
3.2 Objetivo Especifico .....	30
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	31
4.1 Desenho experimental .....	31
4.2 Morfologia Quantitativa .....	31
4.3 Dimensão Fractal .....	31
4.4 Lacunaridade .....	32
4.5 Análise Estatística .....	32
<b>5. RESULTADOS</b> .....	33
5.1 Análise Histopatológica .....	33
5.2 Morfologia Quantitativa .....	34
5.3 Dimensão Fractal e Lacunaridade .....	35
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	36
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	38
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	39

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com as estimativas de 2020 do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de pulmão é uma das principais causas de morte evitáveis, sendo responsável por 28.620 mortes em 2020. O câncer de pulmão é dividido em carcinoma de células pequenas (CPCP) e carcinoma de células não pequenas (CPCNP), de forma que o carcinoma de células escamosas (SCC) e o adenocarcinoma representam os principais subtipos histológicos relacionados ao carcinoma pulmonar de células não pequenas, porém suas características biológicas e patológicas divergem. Assim, surgem mudanças na abordagem do prognóstico, diagnóstico e terapia no carcinoma de células não pequenas, através de uma classificação correta baseada em biópsias e citologia (Basumallik; Agarwall, 2022). Entretanto, poucos relatos mencionam a histopatologia e a presença de marcadores prognósticos e diagnósticos para SCC, sendo necessários estudos para analisar esses possíveis marcadores (Babar; Hodi; Anjum, 2022).

Atualmente, amostras de pulmão são avaliadas em microscopia óptica, pelas suas diferentes características histológicas (Kim; Jetter, 2022). Assim, uma avaliação falha das imagens histopatológicas pode levar a uma má escolha terapêutica do paciente, e influencia diretamente na perda de qualidade de vida e diminuição da sobrevida (Babar; Hodi; Anjum, 2022). A título de ilustração, a concordância diagnóstica para a classificação correta dos adenocarcinomas e carcinomas escamosos é relativamente baixa ( $K= 0,64 - 0,69$ ) entre patologistas especializados em patologia pulmonar, o gera uma preocupação na existência de avaliações errôneas (Grilly-Olson et al., 2013).

Durante a avaliação de um paciente, os profissionais de saúde aplicam intuitivamente padrões subjetivos no reconhecimento de estruturas normais e anormais, comparando esses padrões clínicos com a probabilidade de existência de uma doença, o que pode resultar numa baixa eficiência na detecção desta doença (Cahan e Cimino, 2017). A detecção correta de doenças está emergindo como uma prioridade global nos cuidados de saúde dos pacientes (OMS, 2016). Assim, com o crescente avanço tecnológico, surgiram diversas ferramentas para melhorar a eficiência das detecções, fornecendo informações adicionais sobre processos patológicos que afetam os pacientes (Lee et al., 2017). Portanto, o uso de métodos

assistidos por computador pode ser útil para reduzir vieses nos procedimentos, uma vez que o diagnóstico muitas vezes é baseado na avaliação subjetiva das variações das doenças e das variações intra e interpessoais (Martins et al., 2020).

Desta forma, sistemas de detecção assistidos por computador podem auxiliar na detecção de lesões patológicas, a partir da localização de padrões anormais através da digitalização da imagem pelo computador; ou ainda pode quantificar características da imagem da lesão e classificar de acordo com graus de gravidade, o que auxilia no melhor entendimento da doença, diagnóstico e prognóstico dos pacientes, reduzindo assim a subjetividade e melhorando a eficiência das classificações das alterações associadas às doenças (Lumbreras; Chilet-Rosell; Parker, 2022; Confalonieri et al., 2021; Tiwari et al., 2017). Sistemas de detecção assistidos por computador vêm sendo desenvolvidos para diversas doenças, como câncer de mama, pulmão, cólon-retal, próstata, pólipos, lesões de pele e através de imagens histopatológicas (Chang et al., 2013; Hambrock et al., 2013; Peng et al., 2013; Peng et al., 2013; Peng et al., 2013; Lee et al., 2017).

Considerando que as alterações patológicas nos pulmões são comuns (Global Burden of Disease, 2018); ainda faltam áreas de pesquisa em métodos assistidos por computador para melhorar as detecções microscópicas (Lumbreras; Chilet-Rosell; Parker, 2022); também sendo necessários métodos de detecção associados a procedimentos rotineiros e de baixo custo, visando sua aplicação prática pelos patologistas nos sistemas de saúde (Lumbreras; Chilet-Rosell; Parker, 2022; Tenorio et al., 2017; Melo et al., 2022).

Com o avanço da tecnologia, surgiram bancos de dados de imagens microscópicas com a função de auxiliar o especialista na tomada de decisão. Dessa forma, é fundamental que a base de dados produza e transmita resultados que permitam ao especialista compreender melhor o contexto necessário para um diagnóstico assertivo (Arrieta et al., 2020). Além disso, com a disponibilidade de imagens de slides em diversas bases de dados de imagens, existe a possibilidade de analisar sistematicamente a morfologia microscópica das células cancerígenas do pulmão e correlacionar o prognóstico destes pacientes com uma decisão terapêutica correta (Martins et al., 2020).

Os esforços na implementação do diagnóstico computacional são desenvolvidos com a função de criar métodos e modelos preditivos que sejam interpretáveis, ou seja, que tragam informações utilizadas na previsão e facilidade para o usuário, além de desenvolver técnicas que busquem explicação e classificação com maior precisão (Arrieta et al., 2020). Assim, o desenvolvimento de técnicas computacionais que possam ser aplicadas aos modelos existentes é essencial para a evolução do diagnóstico e tratamento das doenças (Martins et al., 2020; Arrieta et al., 2020).

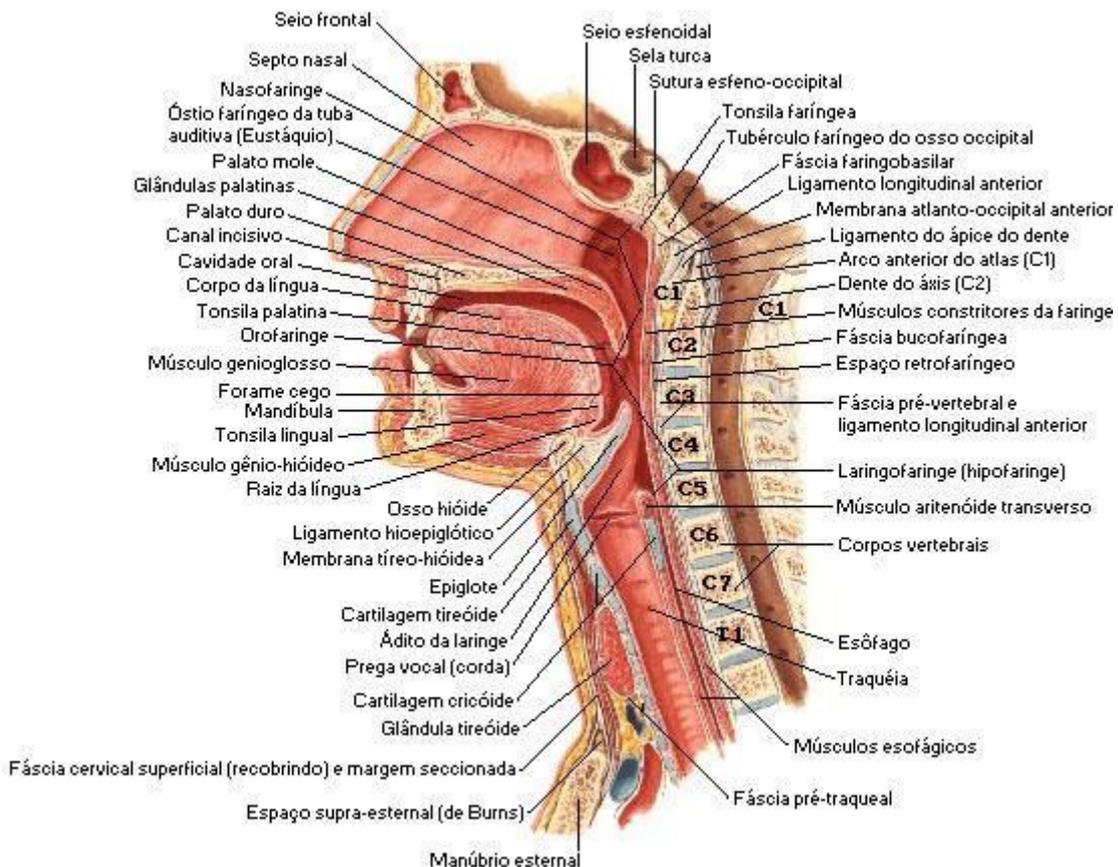
## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 *Sistema Respiratório*

O Sistema respiratório pode ser dividido estruturalmente em trato respiratório superior e trato respiratório inferior, sendo funcionalmente também dividido em porção condutora e porção respiratória (Nascimento, 2020). O Trato respiratório possui diversas funções, entre elas: fornecimento de oxigênio para a circulação sanguínea e remoção do gás carbônico, produção de som (vocalização, devido ao ar expirado que passa pelas pregas vocais), auxílio na compressão abdominal, entre outras funções (Martini, Timmons, Tallitsch., 2009). Paralelo a isso, um indivíduo adulto em repouso respira em média 15 vezes por minuto, o que corresponde a 6 litros de ar ventilados durante este mesmo período, o que equivale a 8.640 litros de ar correspondente a um período de 24 horas (Costa, 2008; Nascimento, 2020). Desse modo, se um indivíduo parar de respirar, por 4 - 5 minutos ele perde a consciência, se esse período se estende de 7 - 8 minutos surgem os danos encefálicos e depois de 10 minutos o indivíduo pode vir a óbito (Costa, 2008; Nascimento, 2020).

O trato respiratório é constituído por cavidade nasal, faringe, laringe e traqueia, brônquios, bronquíolos e alvéolos pulmonares (**Figura 1**). Ainda assim, funcionalmente ainda são subdivididos, sendo a parte condutora composta por todas as cavidades e estruturas que transportam gases respiratórios, e a parte respiratória é composta exclusivamente pelos alvéolos pulmonares, unidade funcional do sistema respiratório onde ocorre o processo chamado de troca gasosa (Nascimento, 2020).

**Figura 1.** Anatomia do trato respiratório superior.

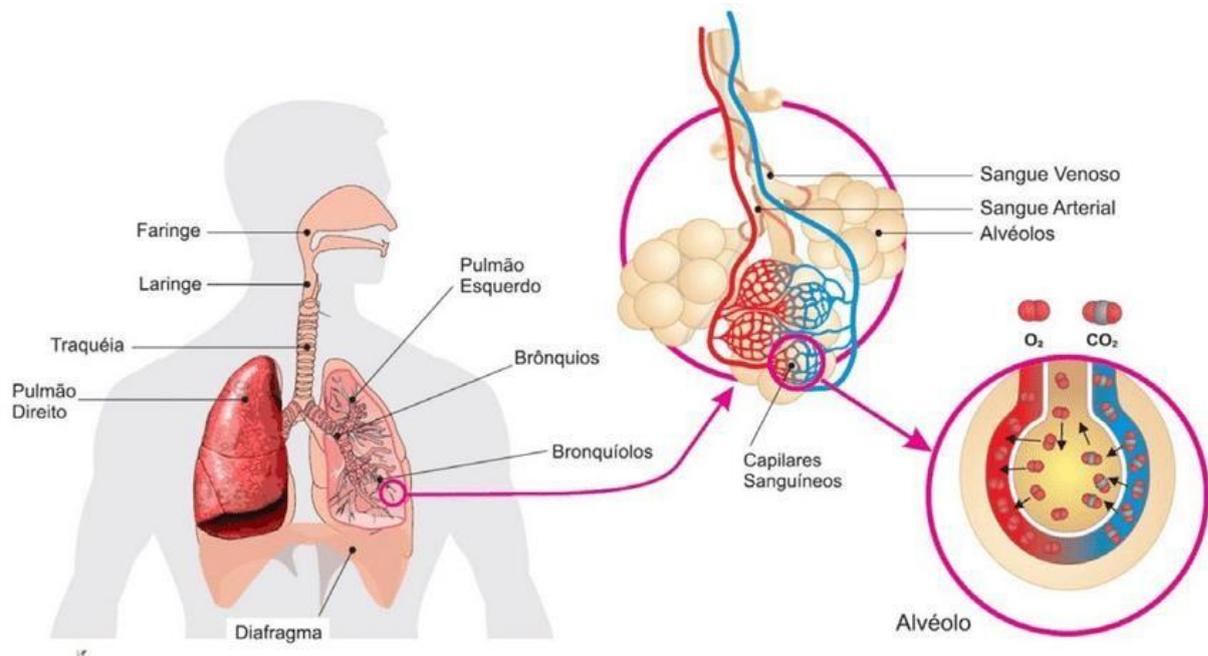


**Fonte:** NETTER, Frank H... Atlas de Anatomia Humana. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

As vias aéreas condutoras são compostas por variados tipos de epitélios que tem função de limpeza, aquecimento e umidade do ar transportado (Oliveira, Silva., 2023). A Cavidade nasal, local onde se inicia o transporte de gases, tem 3 funções primordiais: O Epitélio nasal por ser altamente vascularizado é importante para aquecer o ar, filtração de macromoléculas (através dos pêlos nasais chamados de vibrissas) e interferência na voz, funcionando como uma câmara de ressonância (Nascimento, 2020). Seguindo a porção condutora do trato respiratório, a faringe é a estrutura que conecta as cavidades nasais e oral, com a laringe do trato respiratório e o esôfago do trato digestório. Podendo ainda ser subdividida em: parte nasal da faringe, responsável apenas pela passagem de ar; parte oral da faringe, onde alimentos, líquidos deglutidos e ar inalado passa por ela; e parte laríngea da faringe, onde o trato digestório e respiratório se separam, visto que ar inalado é direcionado anteriormente na laringe, e alimentos e líquidos deglutidos são conduzidos ao esôfago (Oliveira, Silva., 2023; Nascimento, 2020).

A Laringe, também chamada de “caixa de voz”, tem como função impedir que líquidos e alimentos entrem na traqueia e nos pulmões e permitir a passagem do ar durante a respiração, além de desempenhar papel na produção de sons (Calis-Germanin, Germain, 2023). Na traqueia, temos um epitélio mucoso que reveste o lúmen que proporciona proteção contra pó e outras partículas (Nascimento, 2020). A Árvore bronquial, chamada assim devido a sua ramificação progressiva em tubos mais estreitos para o interior dos pulmões, chamados de brônquios. O brônquio principal se subdivide em brônquios secundários (lobares) e brônquios terciários (segmentares), que continuam se ramificando até formar os chamados bronquíolos (Calis-Germanin, Germain., 2023). Os bronquíolos terminais conectam-se nos bronquíolos respiratórios que por sua vez se conectam aos ductos alveolares e em seguida aos sacos alveolares, onde ocorre a troca gasosa, E por fim, os alvéolos pulmonares formam a porção respiratória do trato respiratório, sendo aproximadamente 350 milhões de alvéolos por pulmão (**Figura 2**) (Silva, 2017).

**Figura 2.** Sistema Respiratório Humano



Fonte: SILVA, 2017.

## **2.2 Fisiologia e Histologia do Tecido Pulmonar**

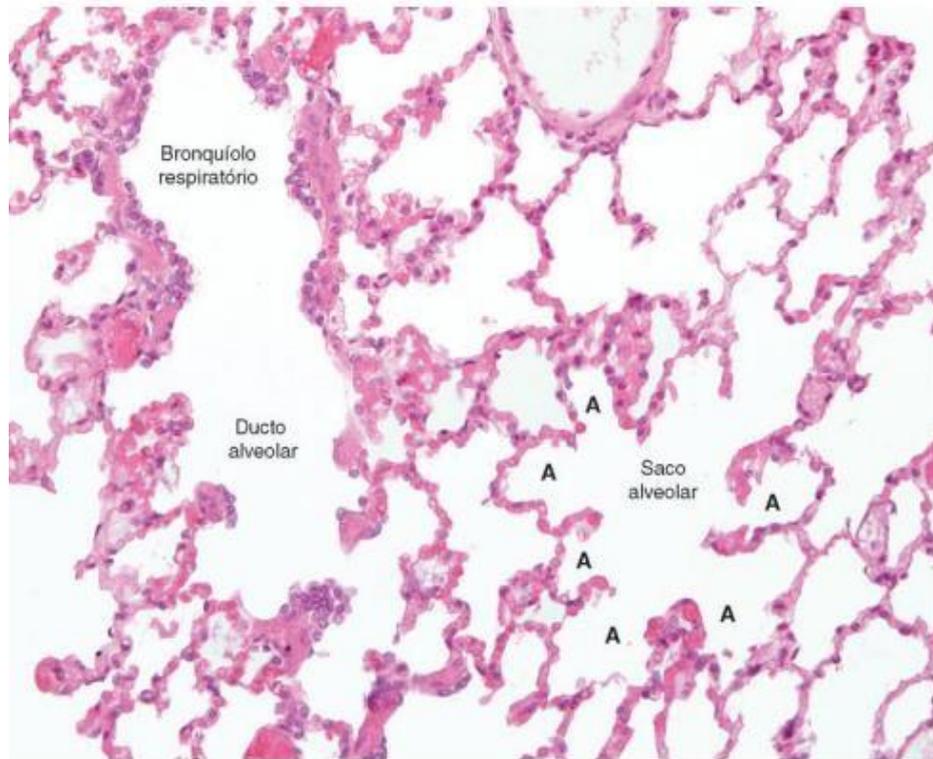
O Epitélio respiratório condutor possui 5 tipos de epitélios: a maior parte da porção condutora é constituída por epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com presença de células caliciformes, onde todas as células se mantêm apoiadas a lâmina basal possuindo alturas diferentes (Nascimento, 2020). Sendo o tipo celular mais abundante do epitélio respiratório, a célula colunar ciliada (cerca de 300 cílios em sua parte apical), que possui grande quantidade de mitocôndrias, que destina trifosfato de adenosina (ATP) como forma de energia para que ocorra os batimentos ciliares (Cavalcante et al., 2021). Nessa linha, o segundo tipo celular, mas frequente, são as células caliciformes, secretoras de muco composto de glicoproteínas. As demais células são conhecidas como células em escova (brush cells), devido ao grande número de microvilosidades presente em sua superfície apical, além das células basais, que são as células tronco epiteliais (Oliveira, Silva., 2023).

A Atividade de defesa da porção condutora é essencial para uma fisiologia correta do sistema respiratório, isto porque, devido ao trânsito de ar, o trato respiratório é exposto diretamente ao meio externo. Desse modo, a mucosa tem a função de proteção contra as impurezas do ar, visto que as inúmeras células caliciformes ao decorrer do trato, secretam o muco para o lúmen dos túbulos, que se depositam sobre a superfície do epitélio formando uma espécie de lâmina fluída que é deslocada a partir dos batimentos ciliares em direção à faringe (Cavalcante et al., 2021). Assim, grande parte das macropartículas e microrganismos aderem ao muco, não alcançando os alvéolos pulmonares (Nascimento, 2020). Além disso, a barreira de linfócitos desempenha um papel importante contra antígenos externos, sendo a barreira composta por linfócitos isolados dispersos abaixo do epitélio e linfonodos. Somada a uma grande quantidade de macrófagos e plasmócitos, compõem um ambiente interno mais seguro contra antígenos e macromoléculas (Oliveira, Silva., 2023).

A Porção respiratória inicia-se pelos bronquíolos respiratórios, revestido por epitélio simples, cúbico ou colunar. A partir do prolongamento do bronquíolo respiratório, ocorre um aumento do número de descontinuidades de sua parede (Nascimento, 2020). Assim, quanto a parede passa a ser constituída quase só de saída de alvéolos, o tubo deixa de ser chamado bronquíolo respiratório e passa a ser

considerado ducto alveolar (Nascimento, 2020). O Ducto alveolar termina em um alvéolo único ou sacos alveolares (espaços que abrem diversos alvéolos) **(Figura 3)**.

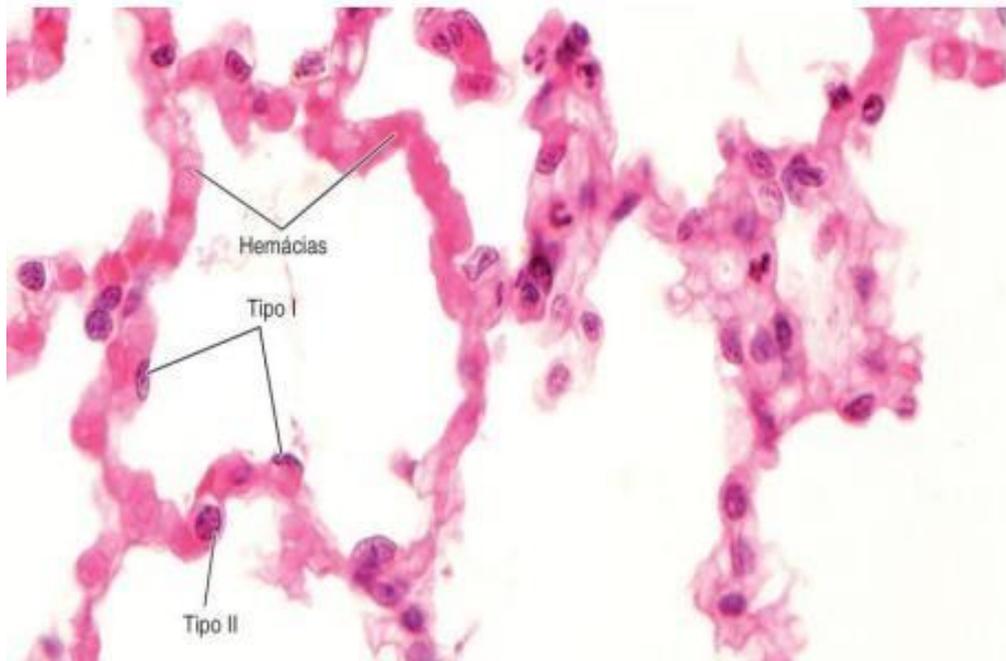
**Figura 3.** Saco alveolar, espaço onde se abrem diversos alvéolos pulmonares (A). (HE, Pequeno aumento)



Fonte: Junqueira e Carneiro, 11° ed.

Os componentes celulares que constituem os septos alveolares, que separa os alvéolos são: Pneumócito Tipo I, célula pavimentosa, com núcleo achatado separado uns dos outros, que tem como principal função constituir uma barreira estrutural mínima para possibilitar as trocas de gases do lúmen alveolar e tecido intersticial, e ao mesmo tempo impedir a passagem de líquido; Pneumócitos Tipo II, células arredondadas com citoplasma vacuolizado em corte histológico, com função de secreção do surfactante pulmonar (fosfolipídios, proteínas e glicosaminoglicanos), liberado por exocitose através da membrana apical das células. Assim, exercendo diversas funções, entre elas: redução da tensão superficial da parede alveolar, mantendo a estrutura e evitando o colapso durante o processo de inspiração e expiração **(Figura 4)** (Taddeo et al., 2019)

**Figura 4.** Células de revestimento das paredes alveolares.



**Fonte:** Junqueira e Carneiro, 11° ed.

### **2.3 Carcinoma Pulmonar**

O Câncer de pulmão persiste como um desafio de âmbito global para a saúde, mantendo sua posição de destaque como a principal causa de mortalidade desde meados 1980, representando cerca de 13% de todos os novos casos de câncer (Araújo et al., 2018). Assim, o câncer de pulmão ainda é a principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo (Adams et al., 2023). O câncer de pulmão teve estimativa de 2,2 milhões de novos casos e 1,8 milhões de mortes em 2020. As suas taxas de incidência e mortalidade diferem no mundo, refletindo padrões variados de consumo de tabaco, exposição a riscos ambientais (tais como biomassa de combustíveis, arsênico, radônio, carcinógenos industriais e poluição do ar) e genética (Leiter et al., 2023). O processo de metástase frequentemente envolve o pulmão; os prognósticos para pacientes com câncer metastático no pulmão são ruins, com uma taxa de sobrevida < 5% em 5 anos (Wang et al., 2022).

No contexto brasileiro, ele se configura como o principal vilão entre os homens e o segundo maior vilão entre as mulheres, resultando em cerca de 28.717 óbitos em 2018, número esse que segue crescendo exponencialmente ao longo dos anos (INCA., 2023). O Cigarro, inquestionavelmente, é o maior vilão nesse cenário, sendo

o principal fator de risco associado ao desenvolvimento do câncer de pulmão, assim, sendo uma das principais causas de morte evitáveis. Embora se tenha observado uma redução da taxa de tabagistas, a taxa de diagnóstico em estágios avançados permanece elevada, atingindo quase a marca dos 75% (Mathias et al., 2020).

No Brasil, é inegável os avanços das cirurgias torácicas, onde técnicas minimamente invasivas e a robótica começaram a desempenhar um papel significativo, servindo como um exemplo claro de como o avanço da tecnologia possibilita melhorias para o serviço de saúde como um todo, desde sua parte laboratorial até a assistência propriamente dita (Mathias et al., 2020). Entretanto, apenas uma fração dos pacientes tem acesso ao tratamento cirúrgico com intenção curativa (Tzukazan et al., 2018). O que revela questões sobre disparidades socioeconômicas, condições de saúde, localização geográfica, idade e etnia, influenciando diretamente o acesso destes pacientes a um tratamento eficaz (Fundação Oncocentro de São Paulo - FOSP, 2020). Nessa linha, os desafios persistem no sistema público de saúde, onde procedimentos diagnósticos menos invasivos são escassos, resultando em atrasos no atendimento aos pacientes. Sendo crucial destacar que, embora técnicas cirúrgicas tenham avançado consideravelmente, a oferta de cirurgias curativas permanece abaixo do ideal, especialmente entre pessoas com idade mais avançada e baixo nível socioeconômico e escolaridade (Mathias et al., 2020).

A Grande maioria dos pacientes enfrentando o desafio do câncer de pulmão pertencem a um grupo histopatológico conhecido como Carcinoma de células não pequenas, respondendo por cerca de 85% dos casos (Basumallik; Agarwall, 2022). Este grupo abrange subtipos, com o Carcinoma de células escamosas (SCC) e o Adenocarcinoma sendo os tipos histológicos mais prevalentes. Outros tipos, como carcinoma de células grandes, adenoescamosos, sarcomatoides e aqueles que se assemelham a glândulas salivares, também são identificados (Babar; Hodi; Anjum, 2022).

#### **2.4 Carcinoma de células escamosas**

Em termos gerais, o SCC é uma neoplasia pulmonar caracterizada por alteração genômica complexa, frequentemente associada ao tabagismo, comumente

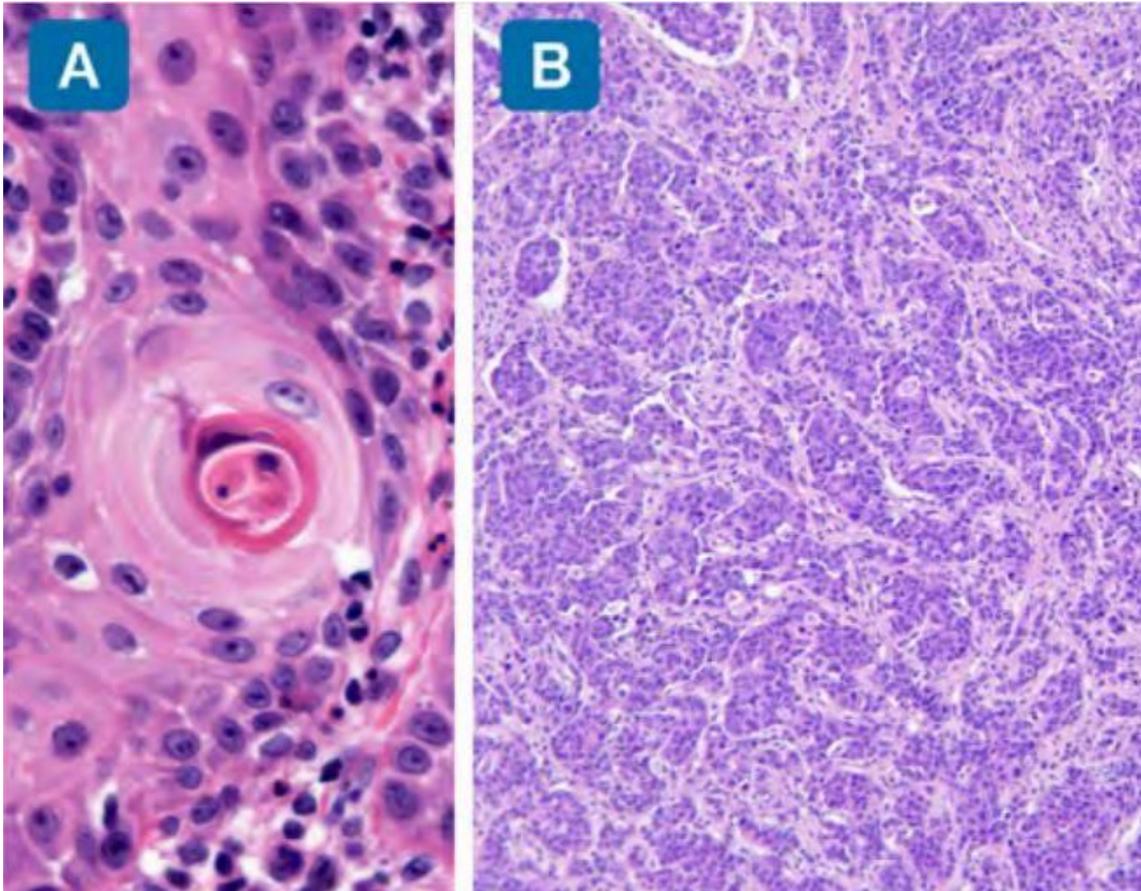
localizadas centralmente, predominantemente em homens (Basumallik; Agarwall, 2022). Atualmente, observa-se também a distribuição periférica desses carcinomas. Do ponto de vista morfológico, o SCC exhibe marcadores de diferenciação escamosa, como a formação de pérolas córneas (indicativas da produção de queratina) e a presença de pontes intercelulares entre células adjacentes (Cagle, 2013). Assim quanto maior a diferenciação, mais se assemelham a tecido epitelial queratinizante. A Variação na diferenciação pode ser observada em neoplasias extensamente atípicas, sendo identificadas por meio da imunorreatividade das células, como p63 ou p40 na imuno-histoquímica, o que classifica o tumor como um Carcinoma de células escamosas indiferenciado ou grau IV de acordo com a Organização mundial da Saúde (OMS).

No aspecto macroscópico, esses carcinomas são frequentemente encontrados nas partes centrais dos pulmões, afetando brônquios, com extensão para parte moles peribrônquicas, caracterizadas como calcificações (em sítios de queratinização) e cavitação central são comuns, resultando do crescimento tumoral rápido, superando a capacidade vascular de fornecimento de nutrientes e oxigênio e depuração dos metabólitos (Herbst., 2018). Microscopicamente, o SCC apresenta-se como lesões malignas compostas por células epitelíoides poligonais atípicas dispostas em lençóis ou ilhas infiltrativas. Assim, a diferenciação destes tumores pode ser classificada de acordo com o grau de queratinização, disceratose citoplasmática (queratinização anormal) e formação de pontes citoplasmáticas, sendo preservada em tumores bem diferenciados (**Figura 5**) (Rindi et al., 2018).

A Classificação de acordo com a diferenciação inclui categorias: bem diferenciado (grau 1), moderadamente diferenciado (grau 2), pouco diferenciado (grau 3) e indiferenciado (grau 4), conforme proposto pelo Colégio Americano de Patologia e Organização mundial da Saúde (Rindi et al., 2018; Travis et al., 2015). Diferentes abordagens como, contagem mitótica, brotamentos tumorais e dimensões dos ninhos celulares, são sugeridas por diferentes autores para classificar a agressividade dos tumores, ainda sem consenso definitivo (Herbst., 2018). Dessa forma, na análise visual, observa-se a formação de escamas córneas, com eosinofilia citoplasmática e acúmulo tridimensional celular, ilustra as características de um SCC bem diferenciado. Assim, a disposição arquitetural, é evidente em tumores moderadamente diferenciados (Kumar et al., 2014). Por fim, uma neoplasia pouco diferenciada exhibe formação infiltrativa com desmoplasia em padrão de lençol, indicando uma resposta

tecidual. O exame imunohistoquímico, especialmente a positividade para p63 ou p40, pode fornecer informações valiosas para a caracterização desses carcinomas (Rindi et al., 2018; Kumar et al., 2014).

**Figura 5.** Carcinoma de células escamosas. A) Escama córnea; B) Área pouco diferenciada composta por células epitelióides atípicas, dispostas em blocos.



Fonte: BALANCIN, Marcelo Luiz. Patologia Pulmonar.

### **2.5 Banco de dados em imagens Histopatológicas**

Dentre os variados métodos utilizados para apoiar o diagnóstico médico baseado em imagens, a área da histologia se destaca como área que explora o uso de imagens microscópicas provenientes de corte de tecidos potencialmente afetados (Arrieta et al., 2020; Bentaieb; Hamarneh, 2018). As amostras de tecido, comumente coradas com o corante de rotina, Hematoxilina e Eosina (HE) são submetidas a análise minuciosa de um especialista por meio de um microscópio óptico. Sendo o(a) patologista capaz de identificar características nas células observadas que indicam a

presença de determinada doença. Essas observações são fundamentais para disponibilizar o diagnóstico preciso, a determinação do estágio da doença e a orientação do tratamento mais adequado para cada paciente (Arrieta et al., 2020; Orlov et al., 2010).

A inteligência artificial (IA) tem desempenhado um papel cada vez mais crucial em uma variedade de sistemas computacionais e softwares, buscando automatizar e auxiliar os analistas em diversas áreas e tarefas (Arrieta et al., 2020). Essa aplicação abrangente aborda problemas críticos, como diagnóstico médico, no qual é essencial que os usuários confiem nos sistemas, assim, para enfrentar esse desafio, a inteligência artificial explicável (XAI) tem se destacado como um campo de estudo fundamental, visto que buscam fornecer explicações sobre como ou porque uma decisão foi tomada, conferindo uma qualidade valiosa aos sistemas de inteligência artificial (Confalonieri et al., 2021).

Os bancos de dados de imagens microscópicas, por possuírem a função de auxiliar o especialista na tomada de decisão, é fundamental que o banco produza e transmita informações que permitam ao analista compreender o que está descrito na imagem e contexto clínico específico para que ocorra um diagnóstico assertivo (Arrieta et al., 2020). Desse modo, os bancos de imagens microscópicas trazem a possibilidade de analisar a microscopia das células cancerígenas do pulmão e correlacionar o prognóstico destes pacientes com uma decisão terapêutica específica para cada subtipo de carcinoma (Martins et al., 2020).

A Implementação do diagnóstico computacional visa criar métodos e modelos preditivos que sejam interpretáveis, proporcionar informações relevantes na previsão e facilidade ao usuário (analista). Paralelamente, busca-se desenvolver técnicas que aprimorem a explicação e a classificação com maior precisão (Martins et al., 2020; Arrieta et al., 2020).

Para garantir maior precisão no diagnóstico, são empregadas técnicas como a dupla leitura, na qual dois especialistas analisam amostras de tecidos de forma independente, embora isso possa aumentar os custos do procedimento (Benveniste; Ferreira; Aguilar, 2006). No entanto, essa tarefa é complexa, consome tempo considerável, e o diagnóstico pode depender significativamente da qualificação e do nível de experiência do especialista (Dobbs et al., 2015; Mueller et al., 2016). Nesse contexto, sistemas de diagnóstico auxiliados por computador (CAD) têm potencial de

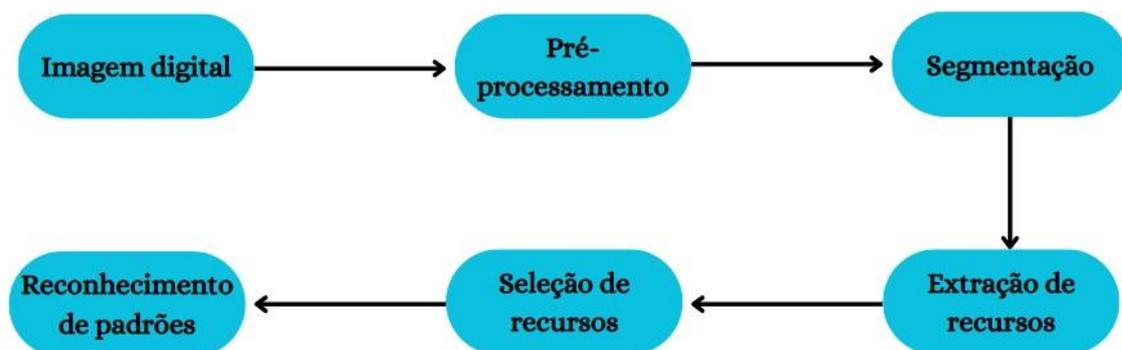
automatizar e apoiar algumas dessas tarefas, auxiliando os profissionais na tomada de decisão corretamente, servindo como um primeiro ou segundo analisador, para melhorar a eficiência na detecção da doença.

## 2.6 Sistema de diagnóstico auxiliados por computador (CAD)

O Sistema de diagnóstico auxiliados por computador (CAD) pode ser dividido em várias etapas, desde a aquisição da imagem até o pré-processamento, segmentação, extração de características e classificação da histopatologia (Jothi; Rajam, 2017). A eficácia de um sistema CAD para detecção de tumores depende da capacidade de extrair características relevantes e de um classificador capaz de distinguir esses atributos. Diversas técnicas podem ser aplicadas para extrair atributos de imagens histológicas, entre as técnicas comuns estão o Padrão Binário local (LBP), Geometria fractal, entre outros. Essas técnicas tem sido aplicadas em diversas áreas, como análise renal, classificação de câncer de mama, detecção de núcleo de células do cólon e detecção de núcleos do câncer de pulmão (Simon et al., 2018; Yu et al., 2018; Ramadhani; Sthevanie, 2019; Ribeiro et al., 2018).

Estas abordagens fornecem informações importante para especialista em histopatologia, incluindo propriedades relacionadas à forma, tamanho e quantidade de objetos na imagens histológicas (He et al., 2012). O Uso de sistemas CAD baseado nessas técnicas pode contribuir significativamente para uma análise mais eficiente e precisa no contexto do diagnóstico histopatológico (Figura 6).

**Figura 6.** Sistema de diagnóstico associado ao computador (CAD)



Fonte: Adaptado de Jothi, Rajam, 2017

## **2.7 Dimensão fractal e lacunaridade**

A Geometria fractal vem sendo utilizada na análise de imagens histológicas, sendo capaz de quantificar a irregularidade e complexidade de uma estrutura. Medidas como a dimensão fractal (FD) e a lacunaridade (LAC) são utilizadas para avaliar a complexidade espacial. Recentemente, a percolação (PERC) também tem sido explorada para definir características fractais de imagens, especialmente em relação a estruturas vasculares e histológicas (Arrieta et al., 2020; Baish; Janir, 2000)

A Geometria fractal é um conceito importante no estudo das formas que não podem ser definidas pela geometria euclidiana, como introduzido por Mandelbrot em 1975. Estruturas presentes no organismo como células, organelas, tecidos e órgãos não seguem padrões geométricos clássicos como círculos, triângulos, quadrados, retângulos ou polígonos (Ribeiro et al., 2018). Desse modo, para formas de representações irregulares, a geometria fractal introduz a ideia de aplicar regras que possam defini-las, como as relacionadas à escala de observação do objeto. Assim, a auto similaridade é um conceito chave nesse contexto, onde a estrutura de um objeto é preservada em diferentes escalas. Isso significa que, ao ampliar ou reduzir a escala de observação, a forma geral da estrutura permanece semelhante (Simon et al., 2018; Yu et al., 2018).

A autossimilaridade é uma característica importante dos fractais e pode ser explorada em visão computacional por meio de abordagens multi escalas. Assim, a geometria fractal geralmente exhibe as seguintes características:

- 1. Detalhe em pequenas escalas:** Estrutura possui detalhes que podem ser observados em escalas menores
- 2. Incapacidade de ser descrito pela geometria tradicional/ Euclidiana:** A Forma não pode ser representada eficientemente por formas geométrica clássica
- 3. Auto Similaridade aproximada ou estatística:** Estrutura exhibe semelhança a si mesma em diferentes escalas
- 4. Definição possivelmente recursiva:** A Estrutura pode ser definida de maneira recursiva.

**5. Dimensão fractal maior que a topológica:** A dimensão fractal é uma medida que reflete a complexidade da estrutura.

No contexto clínico, onde a análise de imagens coloridas é comum, adaptações dessas técnicas para imagens coloridas têm sido exploradas por pesquisadores (Ivanovic; Richard; Decean, 2009; Roberto et al., 2017). Por fim, a lacunaridade é uma medida complementar da dimensão fractal que permite avaliar como o espaço de um fractal é preenchido, quantificando o espaço das lacunas apresentadas pela estrutura.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

O presente estudo tem como objetivo desenvolver um novo método de análise microscópica do câncer de pulmão, em especial do carcinoma pulmonar de células escamosas, utilizando marcadores morfológicos complexos como ferramentas para desenvolvimento de métodos automatizados de detecção em imagens microscópicas.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Realizar análise histopatológica do tecido pulmonar benigno e do carcinoma de células escamosas.
- Desenvolver programação computacional em macro para processar e segmentar o núcleo das células do pulmão.
- Analisar parâmetros morfométricos (área, número de células, perímetro, solidez, circularidade e *Aspect Ratio*) do carcinoma escamoso e tecido pulmonar benigno.
- Analisar a dimensão fractal e lacunaridade do carcinoma escamoso e tecido pulmonar benigno.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DESENHO EXPERIMENTAL

As imagens microscópicas disponíveis no banco de imagens histopatológicas de câncer de pulmão e cólon LC25000, que contém um conjunto de imagens histopatológicas com as classes: I) Tecido pulmonar benigno (Controle); e II) Carcinoma de células escamosas do pulmão (SCC). Todas as imagens no LC25000 são identificadas, compatíveis com HIPAA, validadas e disponíveis gratuitamente para pesquisadores de inteligência artificial (IA) (Borkowski et al., 2019B). Foram processadas 200 fotomicrografias de tecido pulmonar benigno e 200 fotomicrografias de SCC no software ImageJ (National Institutes of Health - NIH, EUA), com macro confeccionado em nosso laboratório para obtenção dos limiares (imagens binarizadas). Em seguida, as imagens binarizadas foram analisadas usando o plug-in FracLac (A. Karperien, Charles Sturt University, Austrália) e o plug-in MorphoLibJ (Institut Jean-Pierre Bourgin, INRA, França), baseado em Tenorio et al. (2017) e Melo et al. (2022).

### 4.2 MORFOLOGIA QUANTITATIVA

Imagens de distribuição espacial do núcleo celular foram utilizadas para calcular os seguintes parâmetros: **ÁREA**: quantidade de espaço bidimensional contida na imagem ( $\mu\text{m}^2$ ); **PERÍMETRO**: comprimento do limite externo da imagem ( $\mu\text{m}$ ); **ARREDONDAMENTO**:  $4 \times [\text{área}] / \pi [\text{eixo maior}]^2$ , o inverso da taxa de proporção; **CIRCULARIDADE**:  $4 \pi \times [\text{área}] / [\text{perímetro}]^2$ , onde o valor 1 indica um círculo perfeito e quanto mais próximo de 0, mais alongada é a forma; **TAXA DE PROPORÇÃO**: eixo maior/eixo menor; **SOLIDEZ**: área/área convexa.

### 4.3 DIMENSÃO FRACTAL

Imagens microscópicas do pulmão binarizadas foram utilizadas para calcular a dimensão fractal pelo método de contagem de caixas (Dbox). Em resumo, a dimensão fractal foi calculada cobrindo a imagem com  $N(r)$  caixas, onde  $N$  é o número de caixas e  $R$  é o comprimento de um lado da caixa contendo pelo menos um ponto da estrutura analisada. Este processo foi repetido com caixas de tamanhos diferentes e plotado em um gráfico logarítmico duplo de  $N(r)$  em função de  $r$ . A inclinação desta relação

entre os sinais invertidos é a dimensão fractal por contagem de caixas e  $\varepsilon$  é a menor variação no tamanho das caixas. Isso pode ser descrito formalmente pela fórmula 1:

$$D_{bc} = -\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \left[ \frac{\log N(r + \varepsilon) - \log N(r)}{\log(r + \varepsilon) - \log r} \right] \quad (1)$$

#### 4.4 LACUNARIDADE

A distribuição das lacunas na estrutura analisada foi descrita pelo valor da lacunaridade. A imagem foi coberta por uma série de grades, cada grade contendo uma série de caixas de diferentes tamanhos ( $\varepsilon$ ) e orientações ( $g$ ). A lacunaridade média ( $\Lambda$ ) foi obtida pela fórmula 2:

$$\Lambda = \left[ \sum_g \sum_i (1 + (\sigma|\mu)^2) \right] / n \quad (2)$$

Onde  $\sigma$  é o desvio padrão;  $\mu$  é o valor médio de pixels por caixa de lado  $\varepsilon$ ;  $n$  é o número do tamanho das caixas na orientação  $g$ .

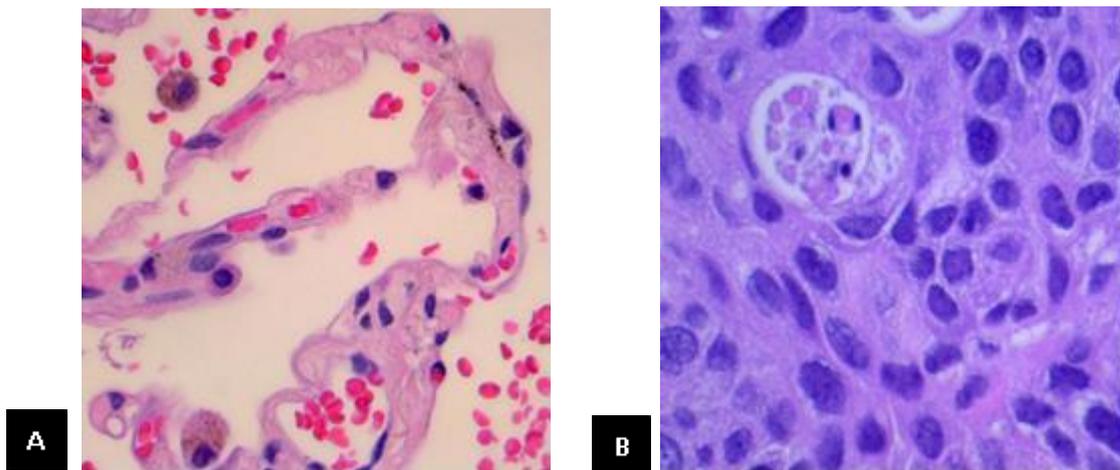
#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados estão expressos como média ( $\pm$ ) desvio padrão. A análise estatística foi realizada por meio do teste não paramétrico Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Não foram observadas alterações patológicas significativas nas imagens pulmonares benignas. Na histologia pulmonar benigna foram identificados os tipos celulares mais comuns: pneumócito alveolar tipo I e pneumócito tipo II; Macrófagos alveolares (células de poeira) também foram vistos, em quantidade e tamanho normais. Vasos sanguíneos e pequena quantidade de tecido conjuntivo estavam presentes nos septos interalveolares com características normais. Assim, não foram observadas alterações patológicas significativas nas imagens pulmonares benignas. Diferentemente das imagens do carcinoma de células escamosas, onde foram encontradas células epitelióides atípicas; núcleos pleomórficos; eosinofilia citoplasmática; células queratinizadas, infiltrado leucocitário; escamas córneas, formação de pontes citoplasmáticas e áreas de necrose (Figura 7).



**Figura 7.** Imagens microscópicas do tecido pulmonar benigno e carcinoma de células escamosas. A) representa a microscopia do tecido pulmonar normal; B) representa a microscopia do carcinoma de células escamosas do pulmão.

### 5.2 MORFOLOGIA QUANTITATIVA

Imagens segmentadas dos alvéolos pulmonares foram utilizadas para calcular os parâmetros apresentados na Tabela 1. Os parâmetros: taxa de proporção, arredondamento e solidez não apresentaram diferenças estatísticas entre as lâminas histológicas de tecido benigno e Carcinoma Pulmonar de células escamosas. Porém,

os parâmetros de perímetro, número de células, área e circularidade apresentaram diferença estatisticamente significativa (Tabela 1).

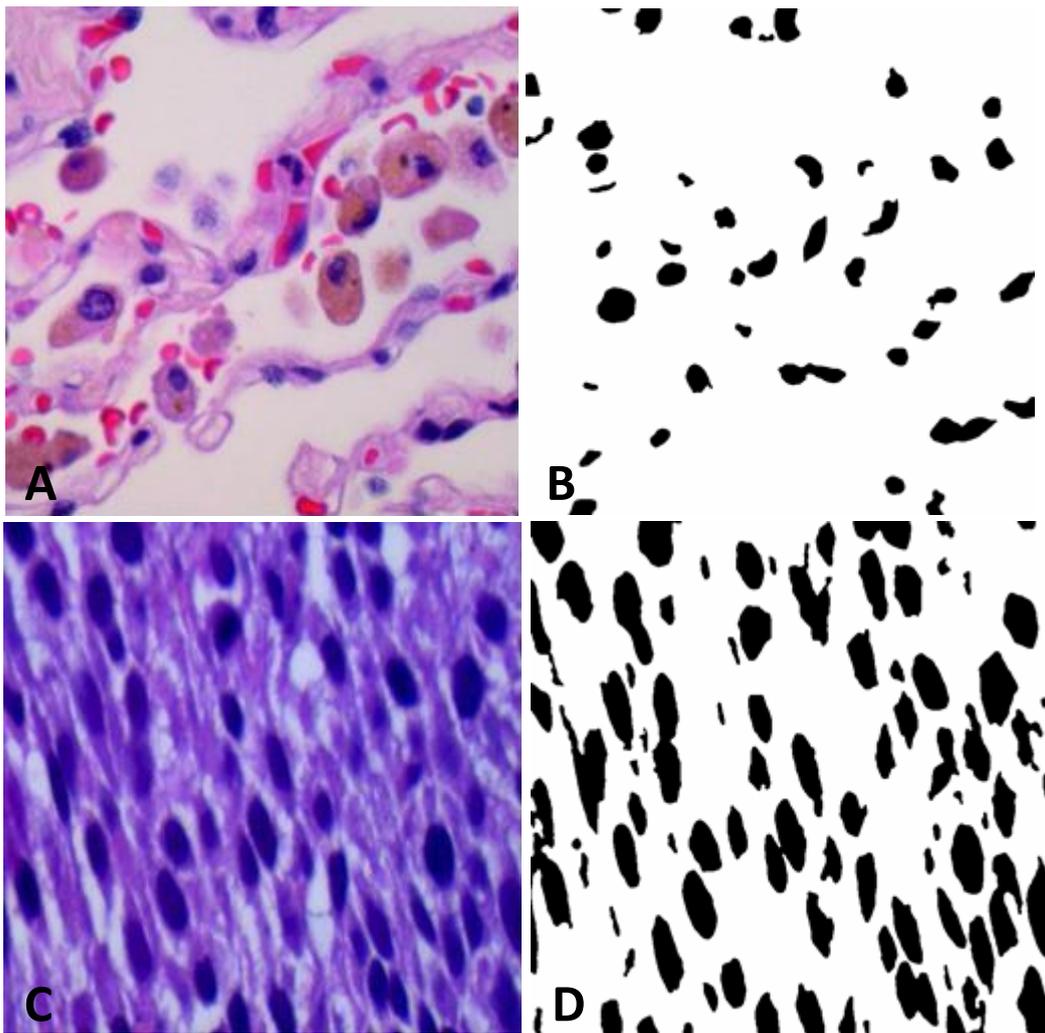
**Tabela 1.** Marcadores morfométricos aplicados à distribuição espacial do núcleo celular em tecido pulmonar benigno humano (controle) e carcinoma de células escamosas (SCC) utilizando o Image Dataset LC25000 (n = 200). Os resultados foram expressos por média  $\pm$  desvio padrão.

	<b>Control</b>	<b>SCC</b>	<b>Z</b>	<b>p</b>
<b>Número de células</b>	36.75 $\pm$ 11.27	85.33 $\pm$ 35.69	14.72	<0.0001*
<b>Área</b>	1036.18 $\pm$ 397.01	2022.91 $\pm$ 990.64	12.71	<0.0001*
<b>Perímetro</b>	133161.82 $\pm$ 27066.03	190924.70 $\pm$ 51280.40	12.51	<0.0001*
<b>Circularidade</b>	0.70 $\pm$ 0.05	0.65 $\pm$ 0.06	8.37	<0.0001*
<b>Taxa de proporção</b>	2020.72 $\pm$ 276.11	1970.49 $\pm$ 279.70	1.95	0.0603
<b>Arredondamento</b>	0.57 $\pm$ 0.05	0.58 $\pm$ 0.06	1.04	0.2969
<b>Solidez</b>	0.91 $\pm$ 0.02	0.88 $\pm$ 0.02	6.562	0.0601

\*

Indica diferença estatística entre os grupos experimentais ( $p < 0.05$ )

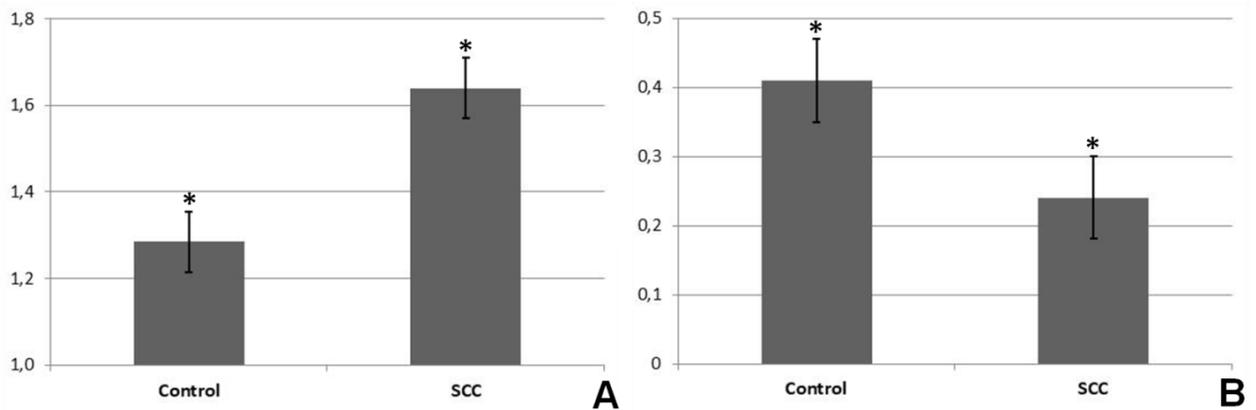
As imagens segmentadas do pulmão apresentadas na Figura 8, demonstra a segmentação dos núcleos do tecido benigno e do carcinoma de células escamosas. Onde, pode-se observar a quantidade aumentada de núcleos do carcinoma de células escamosas quando comparado ao tecido benigno, além de uma intensa variação de sua forma e distribuição espacial.



**Figura 8.** (A e B) Microfotografias de tecido pulmonar benigno (controle), não segmentadas e segmentadas respectivamente. (C) Microfotografias de carcinoma de células escamosas do pulmão e (D) sua imagem segmentada. Observe a variação das segmentações binárias dos núcleos celulares no carcinoma de pulmão para análise automatizada.

### 5.3 DIMENSÃO FRACTAL E LACUNARIDADE

A dimensão fractal foi usada para avaliar a ocupação do espaço pelos núcleos das células; e a Lacunaridade, descreve a textura dos núcleos na imagem, com base na distribuição e tamanho dos espaços vazios, as lacunas (Figura 9). Nessa linha, obteve-se como resultado um aumento significativo da dimensão fractal e uma redução significativa da lacunaridade. Deste modo, se a lacunaridade for alta, significa que a estrutura possui maiores vazios.



**Figura 9.** Dimensão fractal (A) e lacunaridade (B) aplicadas à distribuição espacial do núcleo celular em tecido pulmonar benigno humano (controle) e carcinoma de célula escamosa (SCC) de pulmão usando o Image Dataset LC25000 (n = 200). Os resultados foram expressos por média  $\pm$  desvio padrão. \*indica diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

## 6. DISCUSSÃO

Fatores variados podem induzir danos ao tecido pulmonar saudável e até mesmo gerar condições de câncer de pulmão, como o câncer de células escamosas (Basumallik; Agarwall, 2022). Paralelamente, ao longo dos anos houve um avanço na automatização da análise de imagens microscópicas, que busca fornecer aos patologistas informações adicionais sobre processos patológicos indistinguíveis ao olho humano (Melo et al., 2022).

Atualmente, bancos de dados são capazes de disponibilizar grande quantidade de imagens de doenças para ampla utilização no desenvolvimento de métodos computacionais e inteligência artificial auxiliarem no diagnóstico e tratamento de doenças (Adams et al., 2023; Borkowski et al., 2019A). Assim, buscando uma abordagem não convencional através do uso de banco de dados que fornecem grande quantidade de imagens microscópicas de casos de doenças com diferentes características e formas, o presente estudo mostrou a capacidade dos marcadores morfométricos, tais como: dimensão fractal, lacunaridade, número de células, circularidade, área e perímetro em detectarem diferenças significativas em imagens de SCC e tecido pulmonar benigno. Assim, em plena era da informação, estes resultados podem servir como ferramentas para permitir avanços tecnológicos no desenvolvimento de máquinas e softwares que podem ser aplicados no sistema de

saúde para melhorar os procedimentos associados ao câncer de pulmão. Atualmente, o desenvolvimento de máquinas, softwares e inteligência artificial já são realidade nos serviços de saúde (Cahan et al. Cimino, 2017 ; Molder et al., 2020; Adams et al., 2023), inclusive auxiliando na redução de variações e discrepâncias entre a diversidade de microscópios e formações de patologistas ao redor do mundo (Cong et al., 2020).

Métodos assistidos por computador são descritos para diversas doenças, entretanto, não foram encontrados estudos anteriores abordando métodos assistidos por computador usando marcadores de formas complexas para detectar alterações na distribuição espacial do núcleo celular do carcinoma de células escamosas do pulmão humano.

O organismo humano, com toda sua variedade, caracteriza-se como ser complexo, portanto, os métodos convencionais podem não ser suficientes para descrever sua riqueza de características. Muitas vezes, métodos matemáticos lineares ou euclidianos não são suficientes para caracterizar adequadamente determinados tipos de estruturas orgânicas e quantificar possíveis alterações devido a estados adversos, como doenças (Melo et al., 2022; Tenorio et al., 2017). Dessa forma, a utilização de métodos não lineares como a análise fractal pode contribuir na quantificação de alterações em estruturas do corpo humano, como a distribuição de células no pulmão, as quais não podem ser descritas adequadamente através da geometria euclidiana clássica, que considera apenas retas, círculos, quadrados, triângulos e espaços tridimensionais, como esferas, cubos e cilindros.

A dimensão fractal permite mensurar o quão preenchido está o espaço da imagem ocupado pelas células pulmonares. Por possuir valores fracionários, a dimensão fractal está relacionada ao grau de complexidade e irregularidade da imagem e quanto do espaço físico da imagem ela ocupa entre as dimensões, por exemplo, a dimensão 2 do quadrado (altura e largura) e 3 do cubo (altura, largura e profundidade). A dimensão fractal vem sendo utilizadas para analisar a complexidade estrutural de diversas estruturas biológicas, inclusive com aplicações na saúde humana (Ma et al., 2018). No entanto, até o momento, nenhum relato anterior foi encontrado sobre o uso de métodos fractais para avaliar alterações na distribuição celular no tecido pulmonar benigno comparado ao SCC.

No mesmo caminho, a lacunaridade é um algoritmo que permite mensurar a forma de estruturas complexas a partir da quantificação das lacunas existentes na estrutura, assim, a lacunaridade também fornece informações sobre a complexidade

estrutural dessa estrutura, quantificando a homogeneidade da imagem microscópica (Tenorio et al., 2017; Melo et al., 2022). Alterações na distribuição espacial dos núcleos celulares na microscopia do SCC também foram detectadas pelo método da lacunaridade no presente estudo, e não foram encontrados relatos anteriores dessa associação.

## **7. CONCLUSÃO**

O desenvolvimento de métodos computacionais e inteligência artificial vêm crescendo rapidamente na área de saúde, inclusive na patologia microscópica. Dessa maneira, o presente trabalho demonstrou que os marcadores de forma: número de células, circularidade, área e perímetro alteraram no SCC em comparação ao controle. Entretanto, o parâmetro taxa de proporção, arredondamento e solidez não apresentaram diferenças estatísticas entre o SCC e o tecido benigno. A dimensão fractal e a lacunaridade dos núcleos das células pulmonares também alteraram estatisticamente no SCC em comparação ao controle. Portanto, os marcadores de formas complexas podem ser ferramentas acessíveis de baixo custo e eficientes para a automatização na identificação de padrões de forma relacionados ao câncer de células escamosas do pulmão. Assim, estes métodos poderão ser associados ao desenvolvimento de máquinas e inteligência artificial para servir como primeiro ou segundo analisador visando melhorar os procedimentos dos patologistas associados ao SCC.

Vale ressaltar que a utilização desses marcadores de forma para detectar o SCC humano usando a distribuição espacial dos núcleos celulares ainda está em fase inicial de desenvolvimento, portanto, estudos adicionais devem ser realizados para avaliar a eficiência destas ferramentas em diversas situações patológicas, clínicas e laboratoriais associadas ao câncer de pulmão humano e a outros tipos de câncer.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS SJ, STONE E, BALDWIN DR, Vliegenthart R, LEE P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. *Lancet*. 2023 Feb 4;401(10374):390-408. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01694-4.
- ARRIETA, Alejandro Barredo e cols. Inteligência Artificial Explicável (XAI): Conceitos, taxonomias, oportunidades e desafios para uma IA responsável. **Fusão de informações**, v. 58, p. 82-115, 2020.
- AMALINA, N. N.; RAMADHANI, K. N.; STHEVANIE, F. Nuclei detection and classification system based on speeded up robust feature (surf). *EMITTER International Journal of Engineering Technology*, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.24003/emitter.v7il.288>>.
- ARAUJO, Luiz Henrique et al. Câncer de pulmão no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, p. 55-64, 2018.
- BABAR, Laila; MODI, Pranav; ANJUM, Fátima. Rastreamento de Câncer de Pulmão. In: **StatPearls [Internet]**. Publicação StatPearls, 2021.
- BAISH, J. W.; JAIN, R. K. Fractals and cancer. *Cancer research, AACR*, v. 60, n. 14, p. 3683-3688, 2000
- BALANCIN, Marcelo Luiz. Patologia Pulmonar. **CEP**, v. 1246, p. 903.
- BASUMALLIK, Neil; AGARWAL, Manuj. Small cell lung cancer. In: **StatPearls [internet]**. StatPearls Publishing, 2022.
- BENVENISTE, A. P. A.; FERREIRA, A. H. P. G.; AGUILLAR, V. L. N. Dupla leitura no rastreamento mamográfico. *Radiologia Brasileira, SciELO Brasil*, v. 39, n. 2, p. 85-89, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-39842006000200003>>.
- BORKOWSKI AA, WILSON CP, BORKOWSKI SA, THOMAS LB, DELAND LA, GREWE SJ, MASTORIDES SM. Comparing Artificial Intelligence Platforms for Histopathologic Cancer Diagnosis. *Fed Pract*. 2019 A. Oct;36(10):456-463. PMID: 31768096; PMCID: PMC6837334.
- BORKOWSKI AA, BUI MM, THOMAS LB, WILSON CP, DELAND LA, MASTORIDES SM. Lung and Colon Cancer Histopathological Image Dataset (LC25000). arXiv:1912.12142v1 [eess.IV], 2019 B.

- CAHAN A, CIMINO JJ. A Learning Health Care System Using Computer-Aided Diagnosis. *J Med Intern Res.* 19(3):e54, 2017. DOI: 10.2196/jmir.6663
- CAGLE, Philip T. **Pulmonary pathology: an atlas and text.** Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- CHANG W-Y, HUANG A, YANG C-Y, LEE C-H, CHEN Y-C, et al. Computer-Aided Diagnosis of Skin Lesions Using Conventional Digital Photography: A Reliability and Feasibility Study. *PLoS ONE* 8(11): e76212, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0076212
- CALAIS-GERMAIN, Blandine; GERMAIN, François. **Anatomia para a Voz: Compreender e melhorar a dinâmica do aparelho vocal.** Thieme Revinter, 2023.
- CAVALCANTE, Milena Bezerra Costa et al. ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES NA HISTOLOGIA PULMONAR INFLUENCIADAS PELO CÂNCER DE PULMÃO. **SEMPESq-Semana de Pesquisa da Unit-Alagoas**, n. 9, 2021.
- CONG L, FENG W, YAO Z, ZHOU X, XIAO W. Deep Learning Model as a New Trend in Computer-aided Diagnosis of Tumor Pathology for Lung Cancer. *J Cancer.* 11(12): 3615-3622, 2020. DOI: 10.7150/jca.43268
- CONFALONIERI, Roberto e cols. Uma perspectiva histórica da Inteligência Artificial explicável. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery** , v. 11, n. 1, pág. e1391, 2021.
- CONFALONIERI, R.; COBA, L.; WAGNER, B.; BESOLD, T. R. A historical perspective of explainable artificial intelligence. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery*, Wiley Online Library, v. 11, n. 1, p. e1391, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/widm.1391>>.
- COSTA EVL, NOGUEIRA RA. 2015. Multifractal dimension and lacunarity of yolk sac vasculature after exposure to magnetic field. *Microvasc. Res.* 99, 1–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2015.02.002>.
- COSTA EVL, JIMENEZ GC, BARBOSA CTF, NOGUEIRA RA. Fractal analysis of extra-embryonic vascularization in Japanese quail embryos exposed to extremely low frequency magnetic Fields. *Bioelectromagnetics.* 34:114–121, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bem.21759>
- COSTA, Valéria Catelli Infantozzi. *Anatomia Geral Humana.* **Ribeirão Preto**, 2008.
- DE OLIVEIRA, Lara Cristina Rodrigues; SILVA, André Valério. **Viagem anatômica.** Seven Editora, 2023.

DOBBS, J. L. et al. Micro-anatomical quantitative optical imaging: toward automated assessment of breast tissues. *Breast Cancer Research*, Springer, v. 17, n. 1, p. 105, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13059-015-0617-9>>.

FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO (FOSP) [homepage on the Internet]. São Paulo: FOSP [cited 2020 Aug 1]. Acesso ao TABNET. Available from: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/tabnet>

Global Burden of Disease Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18: 1191–210. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4).

GRILLEY-OLSON, JE et al. Validação da concordância interobservador na avaliação do câncer de pulmão: reprodutibilidade diagnóstica de hematoxilina-eosina para câncer de pulmão de células não pequenas: a classificação da Organização Mundial da Saúde de 2004 e subconjuntos terapeuticamente relevantes. *Arco. Pathol. Laboratório. Med.* 137 , 32–40 (2013).

HAMBROCK T, VOS PC, HULSBERGEN–VAN DE KAA CA, BARENTSZ JO, HUISMAN HJ. Prostate Cancer: Computer-aided Diagnosis with Multiparametric 3-T MR Imaging—Effect on Observer Performance. *Radiology*. 266(2), 2013. DOI: 10.1148/radiol.12111634/-/DC1.

HE, L. et al. Histology image analysis for carcinoma detection and grading. *Computer methods and programs in biomedicine*, Elsevier, v. 107, n. 3, p. 538–556, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2011.12.007>>.

HERBST, Roy S.; MORGENSZTERN, Daniel; BOSHOFF, Chris. A biologia e o manejo do câncer de pulmão de células não pequenas. *Natureza* , v. 553, n. 7689, pág. 446-454, 2018.

Instituto Nacional de Câncer [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2023 [updated 2022 Jun 23; cited 2023 Aug 18]. Estatísticas de câncer. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>

IVANOVICI, M.; RICHARD, N. The lacunarity of colour fractal images. In: *IEEE. Image Processing (ICIP)*, 2009 16th IEEE International Conference on. 2009. p. 453–456. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/ICIP.2009.5414394>>.

- IVANOVICI, M.; RICHARD, N. Fractal dimension of color fractal images. *IEEE Transactions on Image Processing*, IEEE, v. 20, n. 1, p. 227-235, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/TIP.2010.2059032>>.
- IVANOVICI, M.; RICHARD, N.; DECEAN, H. Fractal dimension and lacunarity of psoriatic lesions-a colour approach. *medicine*, v. 6, n. 4, p. 7, 2009.
- JOTHI, J. A. A.; RAJAM, V. M. A. A survey on automated cancer diagnosis from histopathology images. *Artificial Intelligence Review*, Springer, v. 48, n. 1, p. 31-81, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10476-016-9494-6>>.
- KUMAR, Vinay et al. **Base patológica da doença de Robbins e Cotran, e-book de edição profissional** . Elsevier ciências da saúde, 2014.
- KALRA S, TIZHOOSH HR, SHAH S, CHOI C, DAMASKINOS S, SAFARPOOR A, SHAFIEI S, BABAIE M, DIAMANDIS P, CAMPBELL CJV, PANTANOWITZ L. Pan-cancer diagnostic consensus through searching archival histopathology images using artificial intelligence. *NPJ Digit Med*. 10;3:31, 2020. DOI: 10.1038/s41746-020-0238-2.
- KATO CN, BARRA SG, TAVARES NP, AMARAL TM, BRASILEIRO CB, MESQUITA RA, ABREU LG. Use of fractal analysis in dental images: a scoping review. *Dentomaxillofacial Radiology*. 48:20180457, 2020. DOI: 10.1259/dmfr.20180457
- KIM, Catherine S.; JETER, Melenda D. Radioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial. In: **StatPearls [Internet]** . Publicação StatPearls, 2022.
- LEE SE, MOON JE, RHO YH, KIM E-K, YOON JH. Which supplementary imaging modality should be used for breast ultrasonography? Comparison of the diagnostic performance of elastography and computer-aided diagnosis. *Ultrasonography*. 36(2):153-159, 2017. DOI: 10.14366/usg.16033
- LOPES, R., & BETROUNI, N. (2009). *Fractal and multifractal analysis: A review. Medical Image Analysis*, 13(4), 634-649. doi:10.1016/j.media.2009.05.003
- LUMBRERAS, Blanca; CHILET-ROSELL, Elisa; PARKER, Lucy A. O uso de exames de imagem para diagnóstico e tratamento de nódulos pulmonares. **Publicações Exon** , p. 17-31, 2022.
- LUNDBERG, Scott M. et al. De explicações locais a compreensão global com IA explicável para árvores. **Natureza máquina inteligência** , v. 2, n. 1, pág. 56-67, 2020.

- MANCINI, Massimiliano et al. Análise Histológica da Fibrose Pulmonar Idiopática por Análise Morfométrica e Fractal. **Biomedicinas** , v. 11, n. 5, pág. 1483, 2023.
- MANDELBROT, B. B. Les objets fractals: forme, hasard et dimension. [S.l.]: Flammarion, 1975.
- MANDELBROT, B. B. The fractal geometry of nature. [S.l.]: WH freeman New York, 1983. v. 173.
- MARTINS, Alessandro S. et al. Algoritmo polinomial de Hermite para detecção de lesões em imagens de linfoma. **Análise e Aplicações de Padrões** , v. 24, p. 523-535, 2021.
- MATHIAS C, PRADO GF, MASCARENHAS E, UGALDE PA, GELATTI ACZ, CARVALHO ES, et al. Lung Cancer in Brazil. J Thorac Oncol. 2020;15(2):170-175. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.028>
- MARTINI, Frederic H.; TIMMONS, Michael J.; TALLITSCH, Robert B. **Anatomia Humana-: Coleção Martini**. Artmed Editora, 2009.
- Marsida Hutka, Lee B Smith, Ellen Goossens, W Hamish B Wallace, Jan-Bernd Stukenborg, Rod T Mitchell. Exogenous Gonadotrophin Stimulation Induces Partial Maturation of Human Sertoli Cells in a Testicular Xenotransplantation Model for Fertility Preservation. J Clin Med. 2020 Jan 18;9(1):266. DOI: 10.3390/jcm9010266.
- MA Y, SHI W, PENG CK, YANG AC. Nonlinear dynamical analysis of sleep electroencephalography using fractal and entropy approaches. Sleep Med Rev. 2018; 37:85-93. DOI: 10.1016/j.smr.2017.01.003.
- MARTINS, Alessandro S. et al. Algoritmo polinomial de Hermite para detecção de lesões em imagens de linfoma. **Análise e Aplicações de Padrões** , v. 24, p. 523-535, 2021.
- MOLDER A, BALABAN DV, JINGA M, MOLDER C-C. Current Evidence on Computer-Aided Diagnosis of Celiac Disease: Systematic Review. Front Pharmacol. 11: 341, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.00341.
- NASCIMENTO-JÚNIOR, Braz José do. Anatomia humana sistemática básica. 2020.
- ORLOV, Nikita V. et al. Classificação automática de imagens de linfoma com recursos globais baseados em transformação. **Transações IEEE sobre Tecnologia da Informação em Biomedicina** , v. 4, pág. 1003-1013, 2010.

- PAL, A.K., AMBULKAR, P.S., SONTAKKE, B.R., WAGHMARE, J.E., SHENDE, M.R., & TARNEKAR, A.M. (2017). Role of nuclear and mitochondrial genes in human male infertility: a review. *Nucleus*, 60, 209. doi: <https://doi.org/10.1007/s13237-017-0209-4>
- PALANIVEL DA, NATARAJAN S, GOPALAKRISHNAN S, JENNANE R. Multifractal-based lacunarity analysis of trabecular bone in radiography. *Comput Biol Med*, 116, 103559, 2020.
- PENG Y, JIANG Y, YANG C, BROWN JB, ANTIC T, SETHI I, SCHMID-TANNWALD C, GIGER ML, EGGNER SE, OTO A. Quantitative Analysis of Multiparametric Prostate MR Images: Differentiation between Prostate Cancer and Normal Tissue and Correlation with Gleason Score-A Computer-aided Diagnosis Development Study. *Radiology*. 267(3):787-96, 2013. DOI: 10.1148/radiol.13121454.
- PESSOA D, CRUZ R, MACHADO B, TENORIO B, NOGUEIRA R. Analysis of electrocorticographic patterns in rats fed standard or hyperlipidic diets in a normal state or during status epilepticus. *Nutr Neurosci*. 19(5):206-12, 2016. DOI: 10.1179/1476830515Y.0000000033.
- RINDI, Guido et al. Uma estrutura de classificação comum para neoplasias neuroendócrinas: uma proposta de consenso de especialistas da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) e da Organização Mundial da Saúde (OMS). **Patologia Moderna** , v. 31, n. 12, pág. 1770-1786, 2018.
- RIBEIRO, M. G. et al. Analysis of the influence of color normalization in the classification of non-hodgkin lymphoma images. In: IEEE. 2018 31st SIBGRAPI Conference on Graphics, Patterns and Images (SIBGRAPI). 2018. p. 369-376. Disponível em: . <<https://doi.org/10.1109/SIBGRAPI.2018.00054>>.
- SILVA, LUCIANA & ANDRADE, JAILSON & LOPES, WILSON & CARVALHO, LUIZ & PEREIRA, PEDRO. (2017). Solubilidade e reatividade de gases. *Química Nova*. 40. 10.21577/0100-4042.20170034.
- SIMON, O. et al. Multi-radial lbp features as a tool for rapid glomerular detection and assessment in whole slide histopathology images. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 8, n. 1, p. 2032, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-018-20453-7>>.
- TADDEO FILHO, Luís et al. *Fisiologia respiratória*. 2019.
- TENORIO, B.M., FERREIRA FILHO, M.B., JIMENEZ, G.C., DE MORAIS, R.N., PEIXOTO, C.A., NOGUEIRA, R.A., ET AL. Extremely low-frequency magnetic fields

can impair spermatogenesis recovery after reversible testicular damage induced by heat. *Electromagn Biol.* 33:139–46, 2014. DOI: 10.3109/15368378.2013.795156.

TENORIO BM, DA SILVA FILHO EA, NEIVA GSM, DA SILVA VA, TENORIO FDCAM, DA SILVA TJ, SILVA ECSE, NOGUEIRA RA. Can fractal methods applied to video tracking detect the effects of deltamethrin pesticide or mercury on the locomotion behavior of shrimps? *Ecotoxicol Environ Saf.* 15(142):243-249, 2017. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2017.03.051.

TENORIO, B. M., JIMENEZ, G. C., MORAIS, R. N., ET AL. (2012). Evaluation of testicular degeneration induced by low-frequency electromagnetic fields. *J. Appl. Toxicol.* 32:210–218. DOI: 10.1002/jat.1680

TENORIO, B.M., SILVA, R.P., TENORIO, F.C.A.M., ROSALES, R.R.C., SILVA JUNIOR, V.A., & NOGUEIRA, R.A. (2019). Effect of heat stress and Hsp90 inhibition on T-type calcium currents and voltage-dependent potassium currents in leydig cells. *Journal of Thermal Biology*, 84, 1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2019.05.022>

TIWARI P, SACHDEVA J, AHUJA CK, KHANDELWAL N. Computer Aided Diagnosis System-A Decision Support System for Clinical Diagnosis of Brain Tumours. *Int J Comput Int Sys.* 10:104–119, 2017.

TRAVIS, William D. et al. Introdução à classificação de tumores de pulmão, pleura, timo e coração da Organização Mundial da Saúde de 2015. **Revista de Oncologia Torácica** , v. 9, pág. 1240-1242, 2015.

TSUKAZAN MTR, TERRA RM, VIGO Á, FORTUNATO GA, CAMARGO SM, OLIVEIRA HA, ET AL. Video-assisted thoracoscopic surgery yields better outcomes than thoracotomy for anatomical lung resection in Brazil: a propensity score-matching analysis using the Brazilian Society of Thoracic Surgery database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53(5):993-998. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx442>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Diagnostic Errors: Technical Series on Safer Primary Care.* ISBN 978-92-4-151163-6, 2016.

WU, D.W., ANDERSON, N.C., BISCHOF, W.F., KINGSTONE, A., 2014. Temporal dynamics of eye movements are related to differences in scene complexity and clutter. *J. Vision.* 14, 8. <http://dx.doi.org/10.1167/14.9.8>.

XU J, LU H, LI H, YAN C, WANG X, ZANG M, DE ROOIJ DG, MADABHUSHI A, XU EY. 2021. Computerized spermatogenesis staging (CSS) of mouse testis sections via quantitative histomorphological analysis. *Medical Image Analysis*. 70, 101835. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.media.2020.101835>

YU, C. et al. Breast cancer classification in pathological images based on hybrid features. *Multimedia Tools and Applications*, Springer, p. 1-21, 2019.