



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**



**ISEL**  
INSTITUTO SUPERIOR DE  
ENGENHARIA DE LISBOA



**ESCOLA SUPERIOR DE  
TECNOLOGIA DA SAÚDE  
DE LISBOA**  
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Instituto Superior de Engenharia de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

# **Classificação automática de lesões ósseas em imagens cintigráficas usando técnicas de *machine learning***

Mariana Gomes Gonçalves da Silva

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de  
Mestre em Engenharia Biomédica

## Orientadores

Doutor Francisco Paulo Marques de Oliveira (Champalimaud Clinical Centre, Champalimaud Foundation)

Doutora Lina da Conceição Capela de Oliveira Vieira (ESTeSL/IPL)

Doutor Durval Campos Costa (Champalimaud Clinical Centre, Champalimaud Foundation)

Janeiro de 2022



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA



Instituto Superior de Engenharia de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

## **Classificação automática de lesões ósseas em imagens cintigráficas usando técnicas de *machine learning***

Mariana Gomes Gonçalves da Silva

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de  
Mestre em Engenharia Biomédica

### Orientadores

Doutor Francisco Paulo Marques de Oliveira (Champalimaud Clinical Centre, Champalimaud Foundation)

Doutora Lina da Conceição Capela de Oliveira Vieira (ESTeSL/IPL)

Doutor Durval Campos Costa (Champalimaud Clinical Centre, Champalimaud Foundation)

### Júri

Presidente: Doutora Cecília Calado (ISEL/IPL)

Vogais: Doutor Francisco José Santiago Fernandes Amado Caramelo (Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra); Doutor Francisco Paulo Marques de Oliveira (Champalimaud Clinical Centre, Champalimaud Foundation)

Janeiro de 2022

## **Agradecimentos**

Ao Doutor Francisco Oliveira, por ter aceitado ser meu orientador neste projeto, pela disponibilidade de todas as horas que dedicou a dar-me apoio. Obrigada pela paciência, pela perseverança e por todo o companheirismo.

Ao Professor Doutor Durval Campos Costa, pela oportunidade de poder desenvolver este trabalho no serviço de Medicina Nuclear- Radiofarmacologia do Centro Clínico Champalimaud. Obrigada por todos os ensinamentos, não só neste projeto, mas em todo o meu percurso enquanto Técnica de Medicina Nuclear. Obrigada por todo o conhecimento partilhado.

À Professora Lina Vieira por toda a contribuição que deu ao projeto e pela motivação que sempre demonstrou na colaboração com este projeto.

O meu profundo agradecimento a todas as pessoas e entidades envolvidas no projeto “BTSCAD – Bone Tumour Scan - CAD” com as referências LISBOA-01-0247-FEDER-017685 e NORTE-01-0247-FEDER-017685. Sem o conjunto de dados adquiridos, conhecimentos e metodologias desenvolvidos ao longo do projeto BTSCAD, este trabalho final de mestrado não seria possível.

## Resumo

*Definição do problema:* A cintigrafia óssea é uma técnica de imagem de medicina nuclear que permite observar anomalias no metabolismo ósseo. Grande parte destes estudos visam principalmente a detecção de metástases ósseas. O trabalho de identificação das lesões malignas é muito dependente da experiência do médico que avalia os estudos, podendo ser muito moroso. As técnicas de diagnóstico assistido por computador podem dar um contributo importante neste tipo de trabalho. No entanto, existe uma panóplia considerável de soluções baseadas em *machine learning*. Deste modo, é necessário realizar estudos no sentido de aferir a aplicabilidade de cada uma das técnicas e comparar o seu desempenho em dados de imagens de cintigrafia óssea.

*Objetivo:* Comparar técnicas de *machine learning*, nomeadamente *decision tree* (DT), *k-nearest neighbors* (*k*-NN), *support vector machine* (SVM), *artificial neural network* (ANN) e *convolutional neural network* (CNN), na classificação de lesões ósseas em imagens cintigráficas.

*Métodos:* Estudo retrospectivo de 415 estudos de cintigrafia óssea (duas imagens por doente: projeções anterior e posterior após varrimento de corpo inteiro) de 415 doentes. As lesões malignas foram previamente identificadas por médicos especialistas. As regiões de captação óssea visualmente anormal elevada, que não foram considerados malignas ou duvidosas pelo médico especialista, foram considerados como *hotspots* benignos. Exceto para a aplicação das CNN, as lesões foram todas individualmente segmentadas com recurso a um classificador *Bayesiano* e depois caracterizadas por um conjunto de 27 características obtidas das mesmas. Para avaliação dos classificadores foi estimada a precisão balanceada com recurso à técnica de validação cruzada *leave-one-out*. Foi ainda avaliada e comparada a influência da normalização da intensidade de captação do radiofármaco na precisão balanceada dos classificadores. Duas normalizações de intensidade foram avaliadas: normalização pela mediana da captação numa estrutura óssea previamente definida, e normalização pela captação nos tecidos moles das coxas.

*Resultados:* Foram identificadas 1304 lesões ósseas malignas e 873 benignas. Em termos de análise univariada, as características que de um modo geral originaram valores mais elevados de área abaixo da curva *receiver operating characteristic* (ROC) foram o desvio-padrão, a variância e a assimetria da distribuição da intensidade de captação dentro da lesão; no entanto com valores baixos (entre 0,60 e 0,64 na maior parte dos casos). A performance dos classificadores multivariados foi muito semelhante entre todos, com valores de precisão balanceada de 66%, 68%, 68%, 67% e 68% para os classificadores DT, SVM, *k*-NN, ANN e CNN, respetivamente. Não se observou uma vantagem significativa na normalização da intensidade de captação.

*Discussão:* A heterogeneidade da intensidade de captação dentro da lesão foi a macro característica que melhor separou os dois tipos de lesão. Era expectável que a normalização da captação pela captação mediana da estrutura ósseas selecionada como referência originasse resultados significativamente melhores do que sem normalização, mas tal não se confirmou. Também era expectável que as características geométricas das lesões pudessem discriminar bem o tipo de lesão. No entanto, isto também não se confirmou. Em relação ao desempenho dos classificadores, estiveram todos dentro do esperado. É expectável que a junção de variáveis demográficas e de localização anatómica das lesões possa melhorar o resultado dos classificadores, tornando-os mais interessantes.

*Conclusão:* Todos os modelos de classificadores multivariados usados originaram bons resultados de precisão balanceada apenas com a informação extraída das imagens, sem diferenças significativas entre eles. Estes resultados são promissores, abrindo portas para a aplicação de sistemas CAD para o auxílio à avaliação de imagens de cintigrafia óssea.

**Palavras-chave:** Cintigrafia óssea; *machine learning*; classificação de imagens médicas; estudo comparativo.

## Abstract

*Problem definition:* Bone scintigraphy is a nuclear medicine imaging technique that allows observing abnormalities in bone metabolism. Most of these studies are aimed at detecting bone metastases. The work of identifying malignant lesions is highly dependent on the experience of the physician who evaluates the studies, and it can be very time-consuming. Computer-aided diagnosis techniques can make an important contribution to this type of work. However, there is a considerable variety of solutions based on machine learning. Thus, it is necessary to carry out studies to assess the applicability of each technique and compare their performance in bone scintigraphy image data.

*Aim:* To compare machine learning techniques, namely decision tree (DT),  $k$ -nearest neighbors ( $k$ -NN), support vector machine (SVM), artificial neural network (ANN), and convolutional neural network (CNN), in the classification of bone lesions in scintigraphic images.

*Methods:* Retrospective study of 415 bone scintigraphy studies (two images per patient: anterior and posterior projections – whole-body scanning) from 415 patients. Malignant lesions were previously identified by experienced nuclear medicine (NM) physicians. Abnormal high bone uptake foci were considered to be benign lesions whenever reported as non-malignant not doubtful by the NM physicians. Except for the application of CNN, the lesions were all individually segmented using a Bayesian classifier and then characterized by a set of 27 features obtained from them. To evaluate the classifiers, the balanced accuracy was estimated using the leave-one-out cross-validation technique. The influence of radiopharmaceutical uptake normalization in the balance accuracy was studied. Two solutions were tested: normalization by median uptake in pre-defined bone structure, and normalization by the median uptake in the thighs' soft tissue.

*Results:* 1304 malignant and 873 benign bone lesions were identified. In terms of univariate analysis, the features that, in general, gave rise to higher area values under the receiver operating characteristic (ROC) curve were the standard deviation, variance, and asymmetry of the distribution of intensities within the lesion. The area under the ROC curve was low, between 0.60 and 0.64 in most cases. The features based on the lesions' geometry resulted in slightly lower areas under the ROC curve, but some of them were still statistically significant. The performance of the multivariate classifiers was very similar among all, with balanced accuracies of 66%, 68%, 68%, 67%, and 68% for the DT, SVM,  $k$ -NN, ANN, and CNN classifiers, respectively. Uptake normalization gave no significant advantage.

*Discussion:* The uptake heterogeneity within the lesion was the macro feature that better separated the two types of lesions. It was expected that normalization of uptake by the median uptake of the bone structures selected as a reference would lead to significantly better results than without normalization, but this was not confirmed. It was also expected that the geometric characteristics of the lesions could discriminate the lesions well. However, this was not the case. Regarding the performance of the classifiers, they were all within expectations. It is expected that the combination of demographic variables and anatomical location of the lesions can improve the result of the classifiers, making them more interesting.

*Conclusion:* All the multivariate classifier models used originated good balanced accuracy results only with the information extracted from the images, with no statistically significant differences among them. These results are promising, opening the doors for the application of CAD systems for improved and more homogeneous evaluation of bone scintigraphy images.

**Keywords:** Bone scintigraphy, machine learning; medical image classification; comparative study.

## Publicações

Parte deste trabalho final de mestrado resultou na publicação de um resumo no 34.º Congresso da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM'21), sendo selecionado para a sessão: ***Cutting Edge Science Track - TROP Session: Artificial Intelligence - Clinical Applications***. O resumo encontra-se publicado no *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (EJNMMI):

- Silva M, Oliveira F, Castanheira J, Silva Â, Vieira L, Costa D. Bone scintigraphy classification: a comparison between machine learning and deep learning classifiers using imaging data only. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:S348. DOI: 10.1007/s00259-021-05547-1

Durante o mestrado, a autora desta dissertação participou ativamente em outros trabalhos de investigação, entre os quais já foram publicados os seguintes:

- Oliveira FPM, Walker Z, Walker RWH, Attems J, Castanheira JC, Silva Â, Oliveira C, Vaz S, Silva M, Costa DC. <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a new quantitative analysis of autopsy confirmed cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;jnnp-2020-324606. DOI: 10.1136/jnnp-2020-324606 (*artigo em revista*)
- Constantino CS, Oliveira FPM, Silva M, Oliveira C, Castanheira JC, Silva Â, Vaz SC, Vieira P, Costa DC. Are lesion features reproducible between <sup>18</sup>F-FDG PET/CT images when acquired on analog or digital PET/CT scanners? *Eur Radiol* 2021;31:3071-9. DOI: 10.1007/s00330-020-07390-8 (*artigo em revista*)
- Teixeira R, Castanheira J, Silva Â, Vaz S, Silva M, Canudo A, Oliveira R, Correia J, Delgado H, Andrade M, Freitas B, Teixeira S, Vieira V, Machado M, Constantino C, Oliveira F, Costa DC. [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT reconstruction: FBP versus OSEM with resolution recovery - a quantitative and qualitative comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:S496-S497. DOI: 10.1007/s00259-021-05547-1 (*resumo em congresso*)
- Ferreira S, Alves P, Conceição I, Martins IP, Oliveira F, Silva M, Matela N, Costa DC. Perfusion-like images based on [<sup>18</sup>F]florbetaben PET correlate well with brain metabolism in patients with inherited transthyretin-related amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:S431-S432. DOI: 10.1007/s00259-021-05547-1 (*resumo em congresso*)
- Constantino CS, Leocádio S, Oliveira F, Silva M, Oliveira C, Castanheira JC, Silva Â, Vaz S, Teixeira R, Neves M, Lúcio P, João C, Costa DC. Quantification of whole-body [<sup>18</sup>F]FDG avid

lymphoma lesions: advantages of semiautomatic over manual segmentation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021;48:S463-S464. DOI: 10.1007/s00259-021-05547-1 (*resumo em congresso*)

- Ferreira S, Oliveira FPM, Silva M, Oliveira R, Silva Â, Oliveira C, Castanheira J, Vaz S, Matela N, Maniawski P, Costa DC. Correlation assessment between brain <sup>18</sup>F-Florbetaben PET/CT SUVR late acquisitions and parametric images obtained from dynamic acquisitions compartmental analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020;47:S166-S167. DOI: 10.1007/s00259-020-04988-4 (*resumo em congresso*)
- Costa M, Silva M, Parafita R, Canudo A, Freitas B, Delgado H, Correia JM, Andrade M, Machado M, Oliveira R, Teixeira S, Oliveira FPM, Ferreira P, Costa DC. Comparative study of PET injectors in the routine practice of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020;47:S214-S215. DOI: 10.1007/s00259-020-04988-4 (*resumo em congresso*)

# Índice Geral

<i>Resumo</i> .....	<i>i</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>iii</i>
<i>Publicações</i> .....	<i>v</i>
<i>Índice de figuras</i> .....	<i>xi</i>
<i>Índice de tabelas</i> .....	<i>xiii</i>
<i>Lista de abreviaturas</i> .....	<i>xvii</i>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Diagnóstico assistido por computador</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2 Objetivos</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Organização da dissertação</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Material e métodos</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1 Descrição da amostra</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2 Identificação das lesões</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Preparação das imagens</b> .....	<b>7</b>
2.3.1 Criação da média geométrica.....	7
2.3.2 Normalização da intensidade de captação .....	8
<b>2.4 Segmentação e extração de características</b> .....	<b>8</b>
2.4.1 Segmentação das lesões .....	9
2.4.2 Características extraídas das lesões .....	10
2.4.3 Distribuição regional das lesões malignas .....	11
<b>2.5 Técnicas de <i>machine learning</i> utilizadas</b> .....	<b>12</b>
2.5.1 Decision tree .....	12
2.5.2 k-Nearest neighbors .....	13
2.5.3 Support vector machine .....	14
2.5.4 Artificial neural network.....	15
2.5.5 Convolutional neural networks .....	16

<b>2.6</b>	<b>Análise estatística univariada .....</b>	<b>17</b>
<b>2.7</b>	<b>Avaliação do desempenho dos classificadores .....</b>	<b>18</b>
<b>3.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1</b>	<b>Distribuição regional das lesões malignas.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2</b>	<b>Análise univariada das características baseadas em intensidade de captação.....</b>	<b>23</b>
3.2.1	Segmentação com pré-suavização FWHM de 3 mm.....	23
3.2.1.1	Imagens sem normalização da intensidade de captação .....	23
3.2.1.2	Imagens com intensidade de captação normalizada pelo osso .....	26
3.2.1.3	Imagens com intensidade de captação normalizada pelo tecido mole .....	27
3.2.2	Segmentação com pré-suavização FWHM de 6 mm.....	29
3.2.2.1	Imagens sem normalização da intensidade de captação .....	29
3.2.2.2	Imagens com intensidade de captação normalizada pelo osso .....	30
3.2.2.3	Imagens com intensidade de captação normalizada pelo tecido mole .....	32
3.2.2	Segmentação com pré-suavização FWHM de 9 mm.....	33
3.2.2.1	Imagens sem normalização da intensidade de captação .....	33
3.2.2.2	Imagens com intensidade de captação normalizada pelo osso .....	35
3.2.1.1	Imagens com intensidade de captação normalizada pelo tecido mole .....	36
<b>3.3</b>	<b>Análise univariada das características baseadas apenas na geometria .....</b>	<b>38</b>
3.3.1	Segmentação com pré-suavização FWHM de 3 mm.....	38
3.3.2	Segmentação com pré-suavização FWHM de 6 mm.....	41
3.3.3	Segmentação com pré-suavização FWHM de 9 mm.....	42
<b>3.4</b>	<b>Desempenho dos classificadores .....</b>	<b>43</b>
<b>4.</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>45</b>
<b>5.</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>49</b>
<b>6.</b>	<b>Perspetivas de trabalho futuro.....</b>	<b>51</b>
	<b>Bibliografia.....</b>	<b>53</b>
	<b>Apêndice .....</b>	<b>57</b>
<b>A.</b>	<b>Análise univariada das características baseadas em intensidade.....</b>	<b>57</b>
A.1.	Segmentação com pré-suavização FWHM de 3mm .....	57

A.1.1. Imagens com intensidade de captação normalizada pelo osso .....	57
A.1.2. Imagens com intensidade de captação normalizada pelo tecido mole .....	58
A.2. Segmentação com pré-suavização FWHM de 6 mm .....	59
A.2.1. Imagens sem normalização da intensidade de captação .....	59
A.2.2. Imagens com intensidade de captação normalizada pelo osso .....	60
A.2.3. Imagens com intensidade de captação normalizada pelo tecido mole .....	61
A.3. Segmentação com pré-suavização FWHM de 9 mm .....	62
A.3.1. Imagens sem normalização da intensidade de captação .....	62
A.3.2. Imagens com intensidade de captação normalizada pelo osso .....	63
A.3.3. Imagens com intensidade de captação normalizada pelo tecido mole .....	64
<b>B. Análise univariada das características baseadas apenas na geometria.....</b>	<b>65</b>
B.1. Segmentação com pré-suavização FWHM de 6 mm .....	65
B.2. Segmentação com pré-suavização FWHM de 9 mm .....	65



## Índice de figuras

<b>Figura 2.1</b> – Exemplo de uma projeção anterior de um varrimento de corpo inteiro com as lesões malignas identificadas a vermelho. ....	6
<b>Figura 2.2</b> – Exemplo de uma cintigrafia óssea e correspondente imagem da média geométrica. À esquerda a projeção anterior, ao centro a projeção posterior e à direita a média geométrica obtida das duas projeções. ....	7
<b>Figura 2.3</b> – Representação das regiões usadas para normalização da captação sobrepostas numa cintigrafia óssea modelo. À esquerda está representada, a vermelho, a região usada para calcular o valor mediano da captação nos ossos, e à direita está representada, a vermelho, região usada para calcular o valor mediano da captação no tecido mole. ....	8
<b>Figura 2.4</b> – Exemplo de segmentação das lesões numa imagem de média geométrica. À esquerda a média geométrica, ao centro as lesões identificadas e à direita as lesões segmentadas. ....	9
<b>Figura 2.5</b> – Divisão anatómica do esqueleto usada para identificação automática da localização da lesão. Cada cor representa uma região anatómica. ....	12
<b>Figura 2.6</b> – Exemplo de árvore de decisão. (fonte: Toolbox Decision Tree MATLAB).....	13
<b>Figura 2.7</b> – Exemplo de classificação de um caso usando a técnica de k-NN. Neste caso em particular com $k = 6$ temos que o novo caso será atribuído à classe A. ....	14
<b>Figura 2.8</b> – Ilustração da técnica usada pelos classificadores SVM para identificar os support vectors, maximizando as margens. (fonte: Toolbox SVM MATLAB).....	15
<b>Figura 2.9</b> – Exemplo de uma rede ANN. Neste caso, temos 3 características de entrada, 2 layers ocultas e 1 layer de saída (fonte: Toolbox ANN Matlab) .....	15
<b>Figura 2.10</b> – Esquema de uma rede neuronal convolucional constituída por 2 layers convolucionais, 2 pooling layers, 2 fully connected layers e finalmente 1 layer de saída (fonte: adaptada de Toolbox CNN Matlab).....	17
<b>Figura 2.11</b> – Representação geral de uma tabela de contingência. ....	19
<b>Figura 3.1</b> – Distribuição regional das lesões malignas pelas estruturas ósseas.....	20
<b>Figura 3.2</b> – Distribuição regional das lesões malignas dos doentes com carcinoma da próstata. ....	22
<b>Figura 3.3</b> – Distribuição regional das lesões malignas dos doentes com carcinoma da mama.....	22

<b>Figura 3.4</b> – Distribuição regional das lesões malignas dos doentes incluídos no estudo, excluindo os que têm tumores primários da próstata e da mama. ....	22
<b>Figura 3.5</b> – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de hotspot/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 3 mm e sem normalização da intensidade de captação. ....	25
<b>Figura 3.6</b> – Distribuição das características geométricas área e RPA em função do tipo de hotspot/lesão obtidas da segmentação com pré-suavização FWHM de 3 mm. ....	40
<b>Figura A.1</b> – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de hotspot/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 3 mm e com normalização de intensidade de captação pelo osso. ....	57
<b>Figura A.2</b> – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de hotspot/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 3 mm e com normalização de intensidade de captação pelo tecido mole. ....	58
<b>Figura A.3</b> – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de hotspot/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 6 mm e sem normalização da intensidade de captação. ....	59
<b>Figura A.4</b> – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de hotspot/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 6 mm e com normalização de intensidade de captação pelo osso. ....	60
<b>Figura A.5</b> – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de hotspot/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 6 mm e com normalização de intensidade de captação pelo tecido mole. ....	61
<b>Figura A.6</b> – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de hotspot/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 9 mm e sem normalização de intensidade de captação. ....	62
<b>Figura A.7</b> – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de hotspot/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 9 mm e com normalização de intensidade de captação pelo osso. ....	63
<b>Figura A.8</b> – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de hotspot/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 9 mm e com normalização de intensidade de captação pelo tecido mole. ....	64

## Índice de tabelas

<b>Tabela 2-1</b> – Parâmetros de aquisição.....	5
<b>Tabela 2-2</b> – Lista das características extraídas das lesões. ....	10
<b>Tabela 3-1</b> – Localização anatômica das lesões malignas. ....	20
<b>Tabela 3-2</b> – Distribuição regional das lesões malignas por patologia primária. ....	21
<b>Tabela 3-3</b> – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm nas imagens sem normalização da intensidade de captação. ....	23
<b>Tabela 3-4</b> – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm nas imagens sem normalização da intensidade de captação. ....	24
<b>Tabela 3-5</b> – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo osso. ....	26
<b>Tabela 3-6</b> – Valores de área abaixo da curva ROC para as diversas características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo osso. ....	27
<b>Tabela 3-7</b> – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo tecido mole. ....	27
<b>Tabela 3-8</b> – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo tecido mole. ....	28
<b>Tabela 3-9</b> – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm nas imagens sem normalização da intensidade de captação. ....	29
<b>Tabela 3-10</b> – Valores de área abaixo da curva ROC para as características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm nas imagens sem normalização da intensidade de captação. ....	30
<b>Tabela 3-11</b> - Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo osso. ....	30

<b>Tabela 3-12</b> – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo osso. ....	31
<b>Tabela 3-13</b> – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo tecido mole. ....	32
<b>Tabela 3-14</b> – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo tecido mole. ....	33
<b>Tabela 3-15</b> – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm nas imagens sem normalização da intensidade de captação. ....	33
<b>Tabela 3-16</b> – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm nas imagens sem normalização da intensidade de captação. ....	34
<b>Tabela 3-17</b> – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo osso. ....	35
<b>Tabela 3-18</b> – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo osso. ....	36
<b>Tabela 3-19</b> – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo tecido mole. ....	36
<b>Tabela 3-20</b> – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo tecido mole. ....	37
<b>Tabela 3-21</b> – Distribuição das características geométricas das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm. ....	38
<b>Tabela 3-22</b> – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características geométricas das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm. ....	39
<b>Tabela 3-23</b> – Distribuição das características geométricas das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm. ....	41
<b>Tabela 3-24</b> – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características geométricas das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm. ....	41

<b>Tabela 3-25</b> – Distribuição das características geométricas das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm. ....	42
<b>Tabela 3-26</b> – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características geométricas das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm. ....	42
<b>Tabela 3-27</b> – Resultados da especificidade, sensibilidade e precisão balanceada obtidos para os diferentes classificadores .....	43



## Lista de abreviaturas

<b>ANN</b>	<i>Artificial neural networks</i>
<b>CAD</b>	Diagnóstico assistido por computador (acrónimo do inglês <i>computer-aided diagnosis</i> )
<b>CNN</b>	<i>Convolutional neural networks</i>
<b>DICOM</b>	<i>Digital imaging and communications in medicine</i>
<b>DL</b>	<i>Deep learning</i>
<b>DT</b>	<i>Decision tree</i>
<b>FWHM</b>	<i>Largura a meia altura</i> (acrónimo do inglês <i>full width at half maximum</i> )
<b>k-NN</b>	<i>k-nearest neighbors</i>
<b>LEHR</b>	Baixa energia e alta resolução (acrónimo do inglês <i>low energy and high resolution</i> )
<b>ML</b>	<i>Machine learning</i>
<b>ROC</b>	<i>Receiver operating characteristic</i>
<b>ROI</b>	Região de interesse (acrónimo do inglês <i>region of interest</i> )
<b>SVM</b>	<i>Support vector machine</i>
<b>PET</b>	Tomografia por emissão de positrões (acrónimo do inglês <i>positron emission tomography</i> )

# 1. Introdução

A cintigrafia óssea é uma técnica de imagem de medicina nuclear altamente sensível, que utiliza um radiofármaco para observar anomalias no metabolismo ósseo. Os radiofármacos mais comuns são os difosfonatos marcados com tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ). A captação do radiofármaco no osso é determinada pela atividade osteoblástica e pelo fluxo sanguíneo regional, sendo possível identificar várias patologias, nomeadamente metástases ósseas, locais de infecção, fraturas e outras lesões ósseas que causam respostas osteoblásticas [1]. Para além disso, a cintigrafia óssea é um exame com grande disponibilidade, utilizado diariamente nos centros de referência para tratamento de patologias oncológicas, e possibilita a avaliação de todo o esqueleto com um custo significativamente inferior em relação à tomografia por emissão de positrões (PET, do inglês *positron emission tomography*). Esta técnica permite ainda observar alterações no comportamento das lesões metastáticas em resposta aos tratamentos, e apresenta também vantagens relativas ao tempo necessário para a sua execução, já que pode avaliar todo o esqueleto num único exame [2]. Apresenta ainda vantagens relativas à proteção e segurança radiológica, já que é um método minimamente invasivo em que a dose de radiação a que os doentes são expostos é baixa (órgãos com maior dose absorvida: bexiga – 0,048 mGy/MBq e superfície do osso – 0,063 mGy/MBq) [1].

A cintigrafia óssea é uma das técnicas de diagnóstico mais utilizadas na deteção de metástases ósseas e representa uma grande carga de trabalho para os médicos especialistas em medicina nuclear [3]. Este exame é frequentemente incapaz de diferenciar metástases de *hotspots*/lesões benignas, tendo por isso uma especificidade relativamente baixa e uma alta taxa de falsos positivos obrigando a exames adicionais para confirmar a presença de doença secundária. Esses falsos positivos são mais frequentes nos idosos, e resultam da hipercaptação de radiofármaco em lesões ósseas benignas, como osteomielite ou outras infeções, artrite, fraturas em processo de reparação, doença de Paget ou processos degenerativos. A avaliação da carga tumoral óssea do doente é por vezes difícil e sujeita a dificuldades causadas pela ausência de imagens tomográficas e reduzida resolução espacial das imagens cintigráficas [4].

Dada a natureza planar e ausência de qualquer correção para a atenuação fotónica, as cintigrafias ósseas não são quantitativas, dificultando ainda mais a avaliação clínica, que se baseia na perceção visual, história clínica do doente e experiência do médico especialista em medicina nuclear. Por esta razão, a assistência computacional poderá ser um auxiliar importante na avaliação destas imagens [5]. No entanto, este tema não tem sido muito explorado pela comunidade científica, no que diz respeito às cintigrafias ósseas. Na pesquisa efetuada no âmbito deste trabalho final de mestrado foi encontrado um

número muito reduzido de trabalhos explorando a possibilidade de automação, quantificação e classificação das imagens e lesões [6][7][8][9]. Os artigos encontrados classificam as cintigrafias (presença ou ausência de metástases) e não o tipo de lesão, o que torna o processo de classificação menos complexo do que o implementado neste trabalho. Apenas o resumo publicado por Yelshyna *et al* [9] aborda o problema de classificação individual das lesões/*hotspots*. Ainda assim, os resultados obtidos nesses trabalhos mostram que a utilização de sistemas automáticos para a quantificação e classificação de imagens de cintigrafia óssea ou lesões individualmente tem potencial para aplicação clínica.

## 1.1 Diagnóstico assistido por computador

A inteligência artificial é um ramo da ciência da computação com a capacidade para analisar dados clínicos complexos. Este potencial pode ser utilizado para explorar uma relação ou associação entre um conjunto de dados obtidos do doente e o seu diagnóstico, tratamento ou previsão de resultados em múltiplos cenários clínicos [10].

Há várias técnicas de classificação de dados. Quando a classificação pretendida é binária e há apenas uma variável a caracterizar os dados, então uma técnica simples de limiar ou corte (*cutoff* no termo em inglês) pode ser uma boa opção. No entanto, em problemas de classificação em que há várias variáveis a caracterizar os dados, por vezes milhares de variáveis, as técnicas de *cutoff* não são adequadas. É preciso algo que se ajuste melhor a este tipo de análise multivariada. Além disso, é preciso recorrer a técnicas computacionais para otimizar a classificação. A Estatística clássica tem várias ferramentas que podem ser boas opções em alguns problemas, como por exemplo a análise discriminante e a regressão logística, no entanto estas técnicas têm pressupostos que impedem a sua utilização em muitos problemas [11].

O diagnóstico assistido por computador (CAD, do inglês *computer-aided diagnosis*) tem sido um importante campo de pesquisa nas últimas décadas. O CAD utiliza métodos de *machine learning* (ML) para analisar dados de diversas fontes (usualmente grandes quantidades de dados), por exemplo, dados clínicos e/ou de imagem, para os quais é conhecido o diagnóstico. Estes dados pré-existentes são usados para treinar/construir um modelo com o intuito de ser usado no auxílio ao diagnóstico de novos doentes [12]. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas novas técnicas de ML, mais concretamente as baseadas em redes neuronais em que o seu processo de decisão tem analogia na forma como o cérebro humano se organiza. A aplicação de redes neuronais convolucionais (CNN, do inglês *convolutional neural network*) tem crescido substancialmente nos últimos anos. Neste caso, são usadas apenas as imagens em bruto ou pequenos fragmentos das mesmas como entrada para o classificador, donde esta técnica extrai toda a informação que utiliza. As técnicas de ML podem ser usadas para construir modelos preditores, por exemplo, resposta à terapêutica (responde / não responde), sobrevida dos doentes, aparecimento de efeitos secundários graves, etc.

## 1.2 Objetivos

O objetivo geral deste estudo consiste em desenvolver e avaliar técnicas de classificação automática de lesões ósseas em malignas ou benignas com base em imagens de cintigrafia óssea.

Como objetivos secundários, tem-se:

- Comparar as técnicas de classificação utilizadas;
- Testar a influência da normalização da intensidade de captação óssea do radiofármaco na performance dos classificadores;
- Avaliar individualmente a associação de um conjunto de características extraídas das lesões com a malignidade das mesmas.

## 1.3 Organização da dissertação

A estrutura desta dissertação foi definida na linha de um artigo de investigação original, aproveitando que no presente trabalho escrito não há a limitação de palavras frequentemente imposta nas revistas científicas. Assim, organizou-se este trabalho em seis capítulos:

1. *Introdução* – descreve o problema, os objetivos e indica a organização da dissertação.
2. *Material e métodos* – descreve o conjunto de dados utilizado, as técnicas de extração das características, os modelos de ML utilizados e as técnicas de avaliação utilizadas neste trabalho.
3. *Resultados* – apresenta os resultados obtidos, primeiro numa análise univariada por característica e depois multivariada, comparando finalmente os classificadores multivariados.
4. *Discussão* – avalia os resultados, compara-os com a literatura e aponta as limitações deste trabalho.
5. *Conclusões* – breve apanhado dos resultados principais com vista a dar resposta ao problema.
6. *Perspetivas de trabalho futuro* – aponta algumas possíveis direções de investigação, quer com base nos resultados obtidos quer na implementação de novas abordagens.

Na literatura científica escrita em português, frequentemente não se traduzem alguns termos técnicos na área da inteligência artificial, como por exemplo *machine learning* e *deep learning*. Assim, por uma questão de harmonização, ao longo deste texto serão mantidas as grafias em inglês de todas as técnicas relacionadas com inteligência artificial, mesmo nos casos em que os termos em português já estão bem estabelecidos.



## 2. Material e métodos

### 2.1 Descrição da amostra

Para a realização deste trabalho foram utilizados dados retrospectivos de 415 doentes que realizaram cintigrafia óssea, por indicação clínica, no serviço de Medicina Nuclear do Centro Clínico Champalimaud. Destes, 240 são do sexo feminino e 175 do sexo masculino, com uma média de idades de 65 anos. De entre as várias patologias, neste estudo destaca-se que 149 doentes tinham cancro primário da próstata, 216 doentes com cancro primário da mama, 32 com outras patologias oncológicas e 18 sem história oncológica conhecida. As cintigrafias ósseas foram todas realizadas entre 2017 e 2019, no âmbito do projeto de investigação “BTSCAD – *Bone Tumour Scan - CAD*” com as referências LISBOA-01-0247-FEDER-017685 e NORTE-01-0247-FEDER-017685. Todos os doentes assinaram consentimento informado autorizando a utilização dos seus dados clínicos para fins educacionais e de investigação. Para assegurar confidencialidade dos doentes, a sua identificação foi codificada.

Os estudos de cintigrafia óssea seguem o protocolo instituído no serviço de Medicina Nuclear-Radiofarmacologia do Centro Clínico Champalimaud, sendo este baseado nas recomendações da Associação Europeia de Medicina Nuclear. Os doentes foram submetidos a uma única injeção endovenosa de aproximadamente 9,3 MBq/kg de  $^{99m}\text{TC}$ -HDP. Foram adquiridas imagens de varrimento entre 2-4 h após a injeção do radiofármaco. Estas imagens foram adquiridas com recurso à câmara gama do modelo Philips *BrightView*<sup>®</sup> (*Philips Healthcare, Netherlands, Europa*), com dois detetores equipados com os colimadores de baixa energia e alta resolução (LEHR, do inglês *low energy high resolution*). Na tabela 2-1 são indicados os parâmetros de aquisição usados neste estudo.

*Tabela 2-1 – Parâmetros de aquisição.*

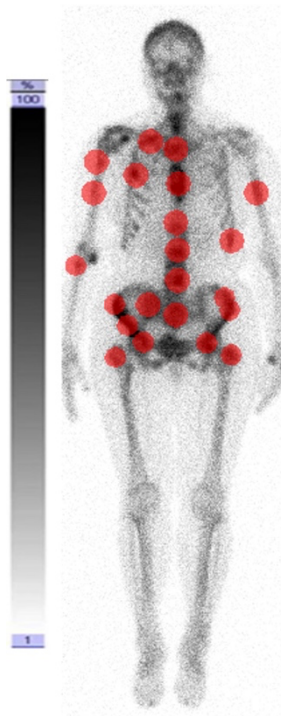
<b>Parâmetros de aquisição da imagem cintigráfica</b>	
Matriz	512×1024
Zoom	1
Tamanho do píxel	2×2 mm <sup>2</sup>
Janela energia	20%
Velocidade Varrimento	14 cm/min
Colimador	LEHR

## 2.2 Identificação das lesões

Para a identificação das lesões, os dados de imagem no formato *digital imaging and communications in medicine* (DICOM) foram lidos, individualmente, no *software* ITK-SNAP ([www.itksnap.org](http://www.itksnap.org)). Este *software* é utilizado para visualizar imagens médicas e segmentar estruturas.

As lesões malignas foram identificadas pelo médico especialista em medicina nuclear, com base na imagem e todo o historial clínico do doente. Após consulta de toda a informação clínica disponível sobre o doente, inclusivamente exames prévios de cintigrafia óssea, e observação das projeções anterior e posterior do exame, o médico identificou as lesões malignas e as duvidosas. Esta identificação foi realizada na imagem da projeção anterior e/ou posterior, conforme opção do médico. Isto originou que fossem criadas duas máscaras para cada doente. Nos casos em que não havia lesões malignas ou duvidosas, as máscaras ficaram vazias. A identificação das lesões foi feita delimitando a área da lesão de forma a também incluir algum fundo (área do corpo com captação normal do radiofármaco).

De modo semelhante, foram também identificadas lesões ou *hotspots* ósseos não malignos, isto é, regiões do osso com captação elevada anormal, mas cuja malignidade foi excluída com base na informação existente. Esta identificação foi realizada pelos médicos especialistas e pela técnica de medicina nuclear autora desta dissertação. A figura 2.1 mostra um exemplo de identificação de lesões num doente com lesões malignas.



**Figura 2.1** – Exemplo de uma projeção anterior de um varrimento de corpo inteiro com as lesões malignas identificadas a vermelho.

## 2.3 Preparação das imagens

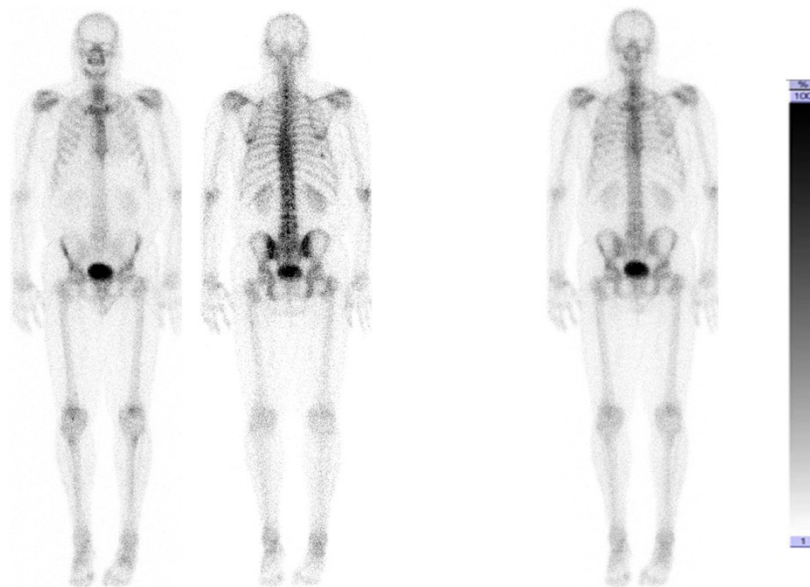
Cada estudo de cintigrafia óssea é constituído por duas imagens planares (projeção anterior e projeção posterior). Atendendo que algumas lesões só são visíveis numa das projeções, outras são bem visíveis em ambas as projeções e outras ainda são bem visíveis numa das projeções e muito ténues na outra projeção, achou-se melhor criar uma imagem planar única onde qualquer lesão visível em qualquer umas das projeções fosse visível nessa imagem. A opção foi utilizar a média geométrica das duas projeções.

### 2.3.1 Criação da média geométrica

A média geométrica entre duas projeções opostas é uma nova imagem planar em que cada píxel é obtido da seguinte forma (equação 1):

$$MG = \sqrt{X(i) \times Y(i)}, \quad \text{equação 1}$$

onde  $X(i)$  representa as contagens no píxel  $i$  da projeção anterior e  $Y(i)$  representa as contagens no píxel da projeção posterior correspondente ao da posição  $i$  na projeção anterior. Esta representação é muito popular pois concentra a informação de duas projeções numa só. Além disso, se conhecido o mapa de atenuação, pode ser imediatamente usada para obter uma projeção com correção de atenuação. Na figura 2.2 mostra-se um exemplo da aplicação da média geométrica.



**Figura 2.2** – Exemplo de uma cintigrafia óssea e correspondente imagem da média geométrica. À esquerda a projeção anterior, ao centro a projeção posterior e à direita a média geométrica obtida das duas projeções.

### 2.3.2 Normalização da intensidade de captação

A intensidade da captação do radiofármaco, neste caso expresso em contagens, depende da lesão, mas não só. Depende também da atividade injetada, da massa do doente, da função renal, da velocidade de varrimento, da sensibilidade do conjunto câmara gama / colimador, etc. Por esta razão, uma das hipóteses deste trabalho é que se as contagens forem normalizadas para o valor mediano numa região específica do corpo, então o efeito das variáveis que influenciam a captação e não dizem respeito à lesão pode ser minimizado. Assim, foram definidas duas regiões do corpo para serem usadas como referência para a normalização das contagens: principais estruturas ósseas (crânio, coluna, bacia, úmero e fêmures) e tecido mole das coxas.



**Figura 2.3** – Representação das regiões usadas para normalização da captação sobrepostas numa cintigrafia óssea modelo. À esquerda está representada, a vermelho, a região usada para calcular o valor mediano da captação nos ossos, e à direita está representada, a vermelho, região usada para calcular o valor mediano da captação no tecido mole.

## 2.4 Segmentação e extração de características

Os algoritmos de classificação baseados em *machine learning* necessitam de ser alimentados com características, isto é, variáveis com potencial para caracterizar os casos. Neste trabalho, são usadas apenas características extraídas das lesões observadas nas imagens de cintigrafia óssea do doente. Não são consideradas quaisquer outras variáveis. O processo de extração das características das lesões pressupõe que as os limites/contornos das lesões estejam bem definidos. A este processo de delimitação das lesões, ou outro tipo de região de interesse, chama-se segmentação. Nas duas secções seguintes faz-se uma breve caracterização do processo de segmentação utilizado e das características extraídas.

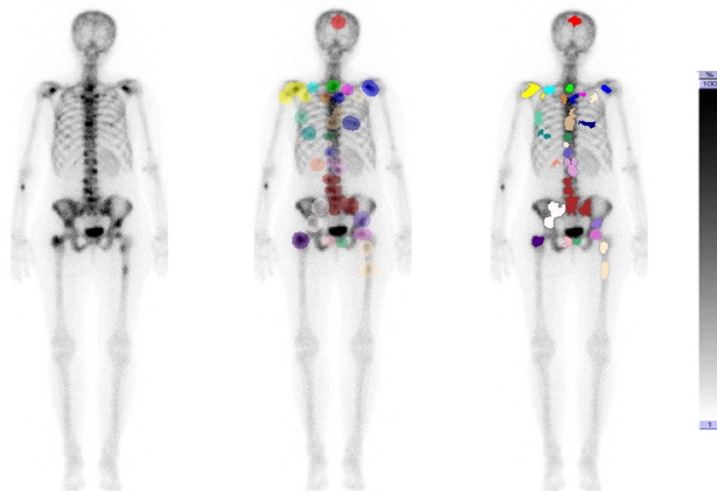
### 2.4.1 Segmentação das lesões

Todas as lesões foram segmentadas utilizando um *software* desenvolvido pelo grupo de investigação *Radiopharmacology*, da Fundação Champalimaud [13][14][15], adaptado para imagens 2D.

Todas as lesões identificadas foram segmentadas automaticamente com base num classificador *Bayesiano* implementado e validado em relação à segmentação manual por Constantino *et al* [14]. Este algoritmo provou segmentar lesões de maneira semelhante a observadores humanos experientes em imagens PET obtidas com  $^{18}\text{F}$ -FDG. Basicamente, o algoritmo de segmentação classifica os píxeis dentro da região de interesse 2D em duas classes (lesão ou fundo), com a decisão baseada na probabilidade máxima *a posteriori*. Este método de segmentação é menos sensível ao ruído do que as abordagens baseadas em limiares (*thresholds*) devido à sua modelagem estatística. Consequentemente, é robusto a mudanças moderadas no plano de fundo incluídas nas regiões de interesse (ROI, do inglês *region of interest*) 2D desenhadas manualmente [13].

De modo a minimizar a influência do ruído presente nas imagens na segmentação das lesões, foram realizadas segmentações após suavização com filtros gaussianos com largura a meia altura (FWHM, do inglês *full width at half maximum*) de 3, 6 e 9 mm. Esta suavização é realizada apenas para efeitos de segmentação.

Para cada doente, cada lesão maligna ou *hotspot* benigno foi segmentado independentemente de outras possíveis lesões que o doente possa ter.



**Figura 2.4** – Exemplo de segmentação das lesões numa imagem de média geométrica. À esquerda a média geométrica, ao centro as lesões identificadas e à direita as lesões segmentadas.

### 2.4.2 Características extraídas das lesões

Após identificadas as lesões, tanto malignas como benignas, foi extraído de forma automática um conjunto de 27 características para de cada lesão. Tal como para o caso da segmentação, também este algoritmo foi desenvolvido pelo grupo de investigação *Radiopharmacology* da Fundação Champalimaud [13][14][15], e adaptado para imagens 2D.

As 27 características estão descritas na tabela 2-2. As 18 primeiras dependem da intensidade de captação do radiofármaco e da sua distribuição dentro da lesão. As restantes características são geométricas, isto é, dependem apenas da geometria da lesão [16].

**Tabela 2-2** – Lista das características extraídas das lesões.

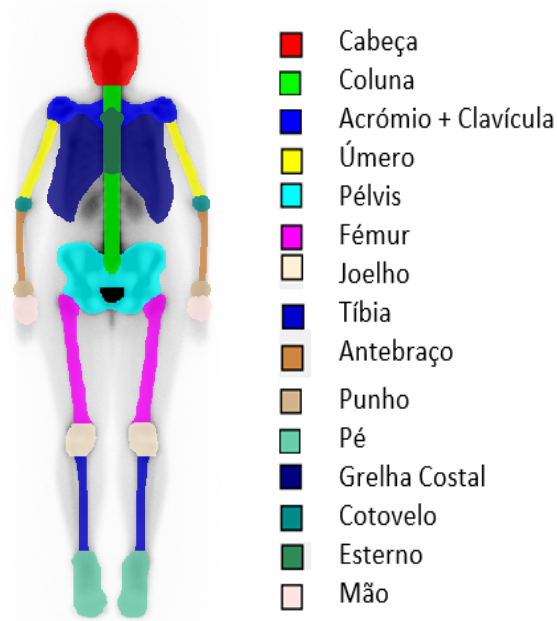
Características extraídas	Método
Energia	$\sum_{i=1}^N X(i)^2$
Entropia	$\sum_{i=1}^M P(i) \log_2 P(i)$
Achatamento	$\frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X(i) - \bar{X})^4}{\left( \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X(i) - \bar{X})^2} \right)^2}$
Máximo	Valor do píxel, dentro da região de interesse, com maior intensidade
Média	$\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X(i)$
Média dos desvios absolutos	$\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N  X(i) - \bar{X} $
Mediana	Valor central da distribuição ordenada
Mínimo	Valor do píxel, dentro da região de interesse, com menor intensidade
Amplitude	Diferença entre o máximo e o mínimo
Raiz quadrada da média dos quadrados	$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N X(i)^2}{N}}$
Assimetria	$\frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X(i) - \bar{X})^3}{\left( \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X(i) - \bar{X})^2} \right)^3}$
Desvio Padrão	$\left( \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (X(i) - \bar{X})^2 \right)^{1/2}$
Uniformidade	$\sum_{i=1}^M P(i)^2$

<b>Variância</b>	$\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (X(i) - \bar{X})^2$
<b>Coefficiente de Variação</b>	$\frac{\left(\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (X(i) - \bar{X})^2\right)^{1/2}}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X(i)}$
<b>Máximo (2x2 pixel)</b>	Valor máximo, dentro da região de interesse, em vizinhanças quadradas 2x2
<b>Máximo (3x3 pixel)</b>	Valor máximo, dentro da região de interesse, em vizinhanças quadradas 3x3
<b>Atividade osteoblástica total</b>	Média × Área
<b>Área da lesão (mm<sup>2</sup>)</b>	Número de pixels da lesão × área do pixel
<b>Perímetro (mm)</b>	Número de pixels no contorno × largura do pixel
<b>Compactness 1</b>	Área da lesão / área do círculo com igual perímetro igual ao da lesão
<b>Razão Perímetro/Área (RPA)</b>	Perímetro / Área da lesão
<b>Eixo Maior</b>	Comprimento do eixo maior da elipse que tem o mesmo momento central de segunda ordem normalizado
<b>Eixo Menor</b>	Comprimento do eixo menor da elipse que tem o mesmo momento central de segunda ordem normalizado
<b>Excentricidade</b>	Razão da distância entre os focos da elipse e o comprimento do seu eixo maior
<b>Alongamento</b>	Razão entre a medida do eixo maior e menor
<b>Orientação</b>	Valor absoluto de orientação da lesão em radianos. A orientação é vista pela inclinação do eixo maior.

N – número de pixels dentro da região de interesse, X(i) – intensidade do pixel i, M – número total de bins do histograma e P(i) – probabilidade do bin i

### 2.4.3 Distribuição regional das lesões malignas

Para a análise da distribuição das lesões, recorreu-se ao *software* ITK-SNAP para desenhar regiões de interesse nas principais estruturas ósseas numa imagem modelo, como podemos ver na figura 2.5. A cada estrutura óssea foi atribuído uma etiqueta com o respetivo número, para de seguida se fazer de forma automática a extração da localização de cada uma das lesões. A identificação automática foi realizada com um *software* desenvolvido pelo grupo de investigação *Radiopharmacology*. Este *software* faz o alinhamento geométrico da imagem da média geométrica do doente com a imagem modelo. Deste modo, obtém-se a correspondência entre as regiões anatómicas do modelo e do doente.



**Figura 2.5** – Divisão anatômica do esqueleto usada para identificação automática da localização da lesão. Cada cor representa uma região anatômica.

## 2.5 Técnicas de *machine learning* utilizadas

Neste trabalho optou-se por utilizar técnicas de *machine learning* convencionais e de *deep learning*. O termo *deep* significa que são usadas várias camadas (*layers*) entre os dados de entrada e a saída, levando a grande abstração nas características nas camadas intermédias. Este tipo de abordagem tem dado bons resultados em muitas tarefas de classificação em diversas áreas. Neste trabalho, optou-se por usar *convolutional neural networks* (CNN), pois este tipo de rede está particularmente adaptada a lidar com imagens.

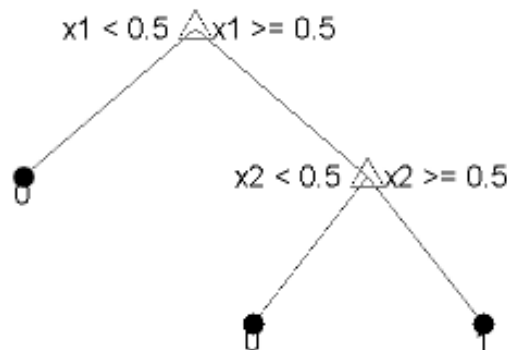
Seguidamente faz-se uma breve caracterização das técnicas de *machine learning* utilizadas e dos seus princípios de funcionamento.

### 2.5.1 *Decision tree*

As árvores de decisão são um dos modelos mais práticos e mais usados em inferência indutiva. É um método não paramétrico independente das características da distribuição dos dados (variáveis independentes). Estas árvores consistem numa estrutura hierárquica dividida em vários níveis, partindo do nó raiz (base) e vários subnós (internos) e folhas (nós finais). Os nós são ligados por meio de ramos que representam a direção do processo de classificação. Em cada nível, o teste é aplicado a uma ou mais variáveis e pode ter um de dois resultados, o que significa que cada nó tem um nó base (pai) dentro da árvore de decisão e dois ou mais subnós.

Esta técnica tem mostrado uma precisão (concordância com o *gold standard*) muito alta em processos de classificação que a diferenciam de outras tecnologias. Também é caracterizado pela flexibilidade e capacidade de lidar com relações não lineares entre características e categorias, o que, por sua vez, leva a um maior grau de precisão de classificação [17].

Para treino deste classificador foi usada a implementação definida por defeito do MATLAB (função “fitctree”). Para classificação, foi usada a função “predict”.



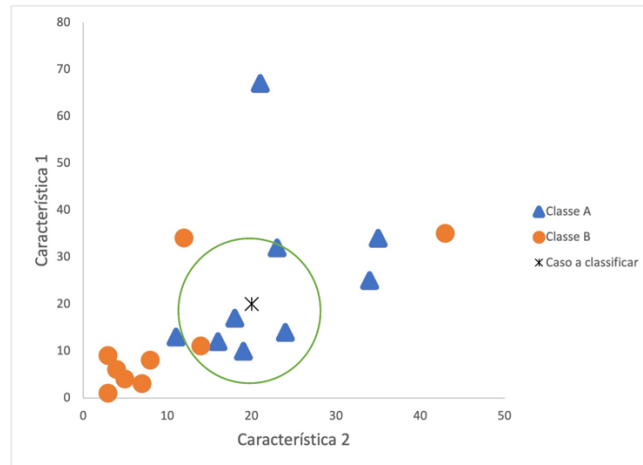
**Figura 2.6** – Exemplo de árvore de decisão. (fonte: *Toolbox Decision Tree* MATLAB)

### 2.5.2 *k*-Nearest neighbors

O algoritmo *k*-nearest neighbors (*k*-NN) é um método para classificar objetos com base nos exemplos de treino que lhe são mais próximos em termos de características (medidas observadas). Este algoritmo está entre os mais simples de todos os algoritmos de *machine learning*. O processo de treino para este algoritmo consiste apenas em armazenar os vetores de características e respectivos rótulos dos dados de treino. No processo de classificação, é atribuído a classificação majoritária dos seus *k* vizinhos mais próximos [18].

Uma vantagem deste algoritmo é que tem um bom desempenho com classes multimodais porque a sua decisão pode ser baseada numa pequena vizinhança de objetos semelhantes. Portanto, mesmo se a classe de destino for multimodal, o algoritmo ainda pode levar a uma boa precisão. No entanto, uma grande desvantagem do algoritmo *k*-NN é que ele usa todas as características igualmente na computação da distância. Isso pode levar a erros de classificação, especialmente quando há apenas um pequeno subconjunto de características que são úteis para a classificação [18].

Para treino deste classificador foi usada a implementação do MATLAB (função “fitcknn”) com uma vizinhança de 5. Para classificação, foi usada a função “predict”.

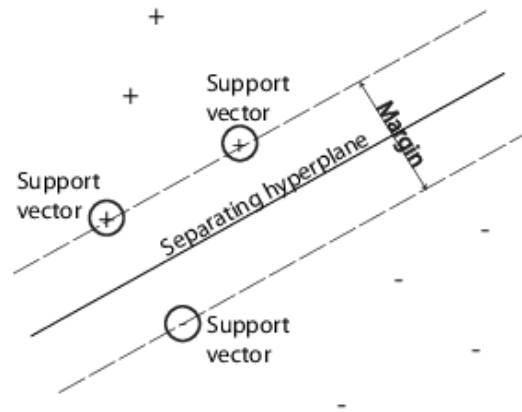


**Figura 2.7** – Exemplo de classificação de um caso usando a técnica de  $k$ -NN. Neste caso em particular com  $k = 6$  temos que o novo caso será atribuído à classe A.

### 2.5.3 Support vector machine

*Support vector machine* (SVM) é um algoritmo usado para classificação binária ou regressão. Na sua versão binária, o algoritmo identifica o hiperplano (SVM linear) que melhor separa 2 classes de forma que o hiperplano esteja a uma distância máxima dos pontos mais próximos em cada classe. Podem ser feitas transformações às variáveis de entrada (características) de modo que a separação seja feita por hipersuperfícies não planas (SVM não linear). As observações com características mais próximos do hiperplano são chamados de *support vectors*, daí o nome do algoritmo. Este algoritmo tende a ser computacionalmente eficiente [19]. A principal vantagem deste tipo de classificador é que tem um bom desempenho em conjuntos de dados que possuem muitas características, mesmo quando há apenas alguns casos disponíveis para o processo de treino. No entanto, pode haver algumas limitações, como a velocidade de computação e a otimização da função do *kernel* em SVM não linear [18].

Para treino deste classificador, foi usada a implementação do MATLAB (função “*fitcsvm*”), sendo atribuídos um peso a cada classe (parâmetro “*weights*”) inversamente proporcional ao número de elementos da classe. Foi considerado um SVM linear. Para classificação, foi usada a função “*predict*”.

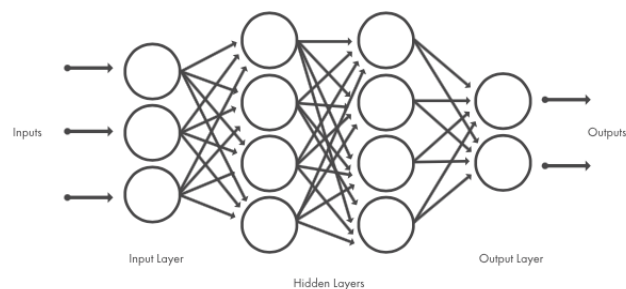


**Figura 2.8** – Ilustração da técnica usada pelos classificadores SVM para identificar os *support vectors*, maximizando as margens. (fonte: *Toolbox SVM MATLAB*)

#### 2.5.4 Artificial neural network

As *artificial neural network* (ANN) baseiam-se na ideia das conexões entre os neurónios. Podem existir vários neurónios e camadas (*layers*). Na implementação básica, todos os neurónios da primeira camada têm como entrada as características originais. Em seguida, cada neurónio calcula uma medida de saída, geralmente um número real, com base nas características e um modelo matemático específico para esse neurónio. As saídas dos neurónios da primeira camada são então passadas como entradas para os neurónios da segunda camada e assim por diante até a última camada. Os neurónios e as conexões entre os neurónios (sinapses) possuem pesos que são otimizados no processo de treino. Ao reduzir ou aumentar o peso de uma sinapse, essa sinapse pode ser reforçada ou eliminada. O mesmo acontece com os neurónios [11].

Para treino deste classificador, foi usada a implementação do MATLAB: função “*feedforwardnet*” com 5 *layers* para definir a rede; função “*train*” para treinar a rede. Na implementação em MATLAB, após o treino de uma rede, a classificação de um novo caso é obtida fornecendo as características desse caso à rede criada (função interna da rede criada).



**Figura 2.9** – Exemplo de uma rede ANN. Neste caso, temos 3 características de entrada, 2 *layers* ocultas e 1 *layer* de saída (fonte: *Toolbox ANN Matlab*)

### 2.5.5 Convolutional neural networks

Nos últimos anos, a aplicação de CNN na classificação e segmentação de imagens em geral e imagens médicas em particular tem crescido muito significativamente. A principal diferença para as ANN é a primeira camada (*layer*) da rede que é obrigatoriamente convolucional, isto é, consiste na aplicação de filtros de natureza convolucional às imagens de entrada. Quando utilizado um número de amostras/imagens suficientemente grande para treino, as redes neuronais convolucionais podem aprender a extrair automaticamente características relevantes das amostras de treino com utilidade para uma determinada tarefa, por exemplo classificação, regressão e segmentação de imagem. As CNN podem ser treinadas para reconhecer qualquer atributo das imagens. Por regra exigem uma grande quantidade de imagens para treino [20].

O classificador baseado em CNN foi implementado no MATLAB. A função usada pra treino foi “trainNetwork”, e para classificar foi usada a função “classify”. A rede usada é constituída por 8 *layers*, por esta ordem:

```
layers = [ imageInputLayer(inputSize, 'Normalization','none')
           convolution2dLayer(5,11)
           batchNormalizationLayer
           reluLayer
           maxPooling2dLayer(2, 'Stride',2)
           fullyConnectedLayer(numClasses)
           softmaxLayer
           classificationLayer].
```

Para otimizar a rede foi usada a seguinte configuração:

```
options = trainingOptions('sgdm',
                          'LearnRateSchedule','piecewise',
                          'ValidationData',subimds,
                          'ValidationFrequency',30,
                          'LearnRateDropFactor',0.2,
                          'LearnRateDropPeriod',5,
                          'MaxEpochs',50,
                          'MiniBatchSize',64).
```

Esta arquitetura é semelhante à sugerida pelo MATLAB para classificação de imagens. Foram feitas pequenas alterações à arquitetura proposta para otimizar os resultados, com base num pequeno subconjunto de treino de 50 imagens.

Antes de proceder ao treino e classificação, foi necessário preparar as subimagens (*patch*) contendo as lesões. Cada *patch* foi definido com uma dimensão de 32×32 píxeis (64×64 mm<sup>2</sup>), com a respetiva lesão no seu centro geométrico. Este processo foi realizado com recurso a um *software* desenvolvido pelo grupo de investigação *Radiopharmacology*.

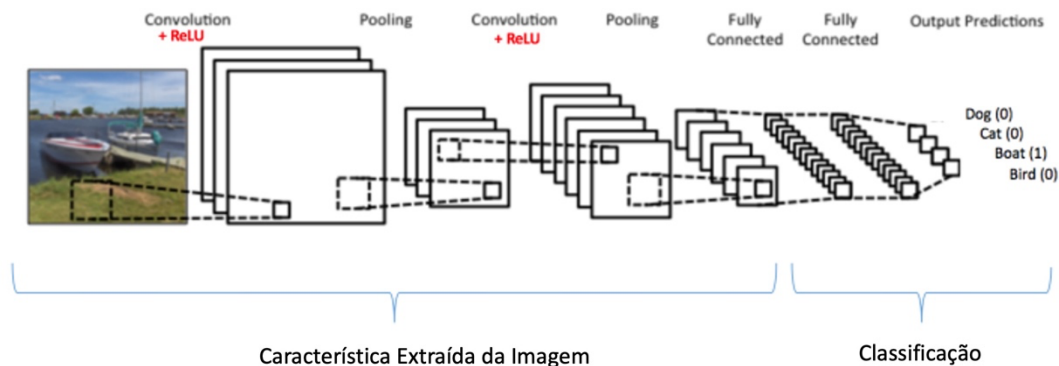
O código MATLAB utilizado necessitava de imagens em formato jpg. Por este motivo, os *patch* (originalmente em formato nifti) foram convertidos para jpg. Atendendo que os dados em nifti não variam de 0 a 255 em valores inteiros, foi necessário re-escalar as intensidades para esta escala e converter os números para valores inteiros. Para converter as intensidades foram realizadas as seguintes transformações:

Imagens sem normalização  $x_{jpg}(i) = 255 \times x_{nifti}(i) / \max(X_{nifti}),$

Imagens normalizadas pelo osso  $x_{jpg}(i) = \begin{cases} 255 \times \frac{x_{nifti}(i)}{6,691}, & \text{se } x_{nifti}(i) \leq 6,691 \\ 255, & \text{se } x_{nifti}(i) > 6,691 \end{cases},$

Imagens normalizadas pelo tecido mole  $x_{jpg}(i) = \begin{cases} 255 \times \frac{x_{nifti}(i)}{37,3108}, & \text{se } x_{nifti}(i) \leq 37,3108 \\ 255, & \text{se } x_{nifti}(i) > 37,3108 \end{cases}.$

Onde  $x_{jpg}(i)$  e  $x_{nifti}(i)$  correspondem ao píxel na posição  $i$  da imagem em jpg e nifti, respetivamente, e  $X_{nifti}$  representa o conjunto de todas as intensidades na imagem em formato nifti. Os valores 6,691 e 37,3108 correspondem ao percentil 95 do máximo das intensidades de cada imagem no conjunto de todas as imagens nifti normalizadas pelo osso e tecido mole, respetivamente.



**Figura 2.10** – Esquema de uma rede neuronal convolucional constituída por 2 *layers* convolucionais, 2 *pooling layers*, 2 *fully connected layers* e finalmente 1 *layer* de saída (fonte: adaptada de *Toolbox CNN Matlab*)

## 2.6 Análise estatística univariada

Foi realizada uma análise estatística univariada a cada uma das características medidas das lesões. O teste estatístico U de Mann-Whitney foi usado para comparar as distribuições das lesões malignas com as benignas para cada característica. No total foram realizados 63 testes U de Mann-Whitney: 18 características de intensidade com três normalizações de intensidade (3×18), mais 9 características

geométricas. Portanto, usando a correção de Bonferroni e um nível de confiança de 95% ( $p = 0,05$ ), as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas apenas quando  $p < 0,0008$ .

Com o intuito de avaliar a capacidade de classificar/discriminar lesões malignas de *hotspots* benignos, foi avaliado o potencial de classificação de cada uma das características individualmente com recurso a curvas *receiver operator characteristics* (ROC) e calculada a área abaixo da curva. Também neste caso foi feita correção para comparações múltiplas usando o limiar de  $p$  estabelecido no ponto anterior

As características de intensidade e as características geométricas serão comparadas, de forma descritiva com base nos seus histogramas, em função do tipo de lesão, com o intuito de observar/representar possíveis diferenças de distribuição.

## 2.7 Avaliação do desempenho dos classificadores

Para a avaliação do desempenho dos classificadores é utilizada a técnica de validação cruzada *leave-one-out*. Esta técnica consiste na utilização de  $n - 1$  dados para treino, onde  $n$  é o número total de dados da amostra, sendo que o elemento que é deixado de fora será utilizado para classificação com base no modelo criado no treino. Todos os dados serão usados uma vez para classificação. A técnica *leave-one-out* é um caso particular da técnica *k-fold* onde  $k$  é o número total de partições [21].

Os classificadores são avaliados através das medidas especificidade, sensibilidade e precisão balanceada. A especificidade é a proporção de verdadeiros negativos corretamente identificados na amostra. A sensibilidade é a proporção de verdadeiros positivos que são corretamente identificados. A precisão balanceada consiste na média da sensibilidade e especificidade. A precisão consiste na proporção de resultados verdadeiros, tanto verdadeiros positivos como verdadeiros negativos, na amostra [22].

Adicionalmente, é também medido o tempo necessário por cada classificador para treinar e classificar.

		Classificação prevista		
		Positivo	Negativo	
Gold Standard	Positivo	Verdadeiro Positivo (VP)	Falso Negativo (FN)	<b>Sensibilidade</b> $\frac{VP}{(VP + FN)}$
	Negativo	Falso Positivo (FP)	Verdadeiro Negativo (VN)	<b>Especificidade</b> $\frac{VN}{(VN + FP)}$
		<b>Valor preditivo Positivo</b> $\frac{VP}{(VP + FP)}$	<b>Valor preditivo Negativo</b> $\frac{VN}{(VN + FN)}$	<b>Precisão</b> $\frac{VP + VN}{(VP + VN + FP + FN)}$

Figura 2.11 – Representação geral de uma tabela de contingência.

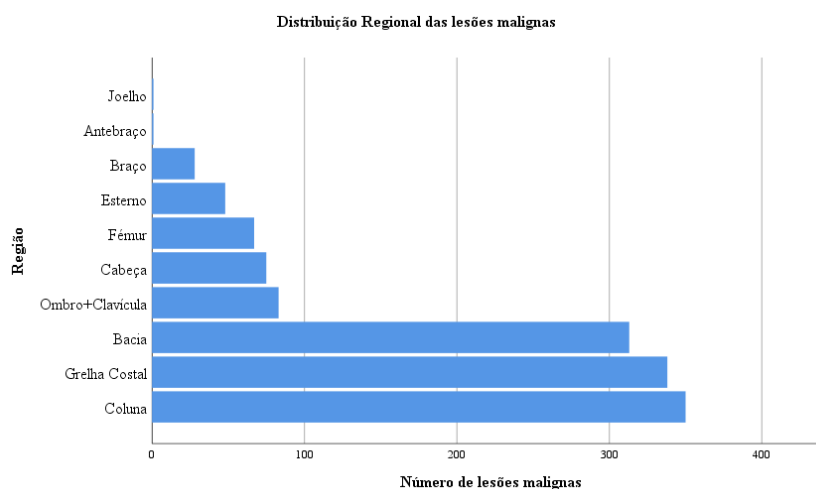
## 3. Resultados

### 3.1 Distribuição regional das lesões malignas

No total foram identificados 2177 *hotspots*, destes 1304 foram identificados como lesões malignas e 873 foram considerados *hotspots* benignos. Em relação aos malignos, analisou-se a frequência e as principais localizações no esqueleto das lesões malignas. Obteve-se os resultados indicados na Tabela 3-1 e Figura 3.1.

**Tabela 3-1** – Localização anatômica das lesões malignas.

	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
<b>Cabeça</b>	75	5,8
<b>Coluna</b>	350	26,8
<b>Ombro + Clavícula</b>	83	6,4
<b>Braço</b>	28	2,1
<b>Bacia</b>	313	24,0
<b>Fêmur</b>	67	5,1
<b>Joelho</b>	1	0,1
<b>Antebraço</b>	1	0,1
<b>Grelha Costal</b>	338	25,9
<b>Esterno</b>	48	3,7
<b>Total</b>	<b>1304</b>	<b>100,0</b>

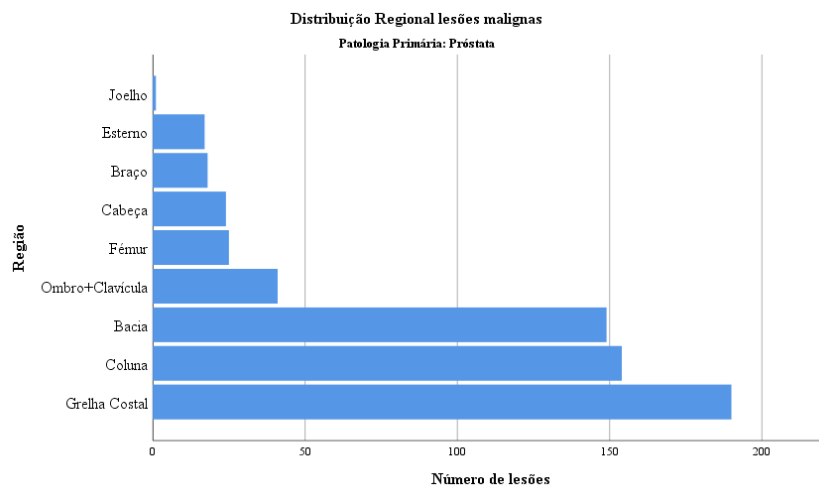


**Figura 3.1** – Distribuição regional das lesões malignas pelas estruturas ósseas.

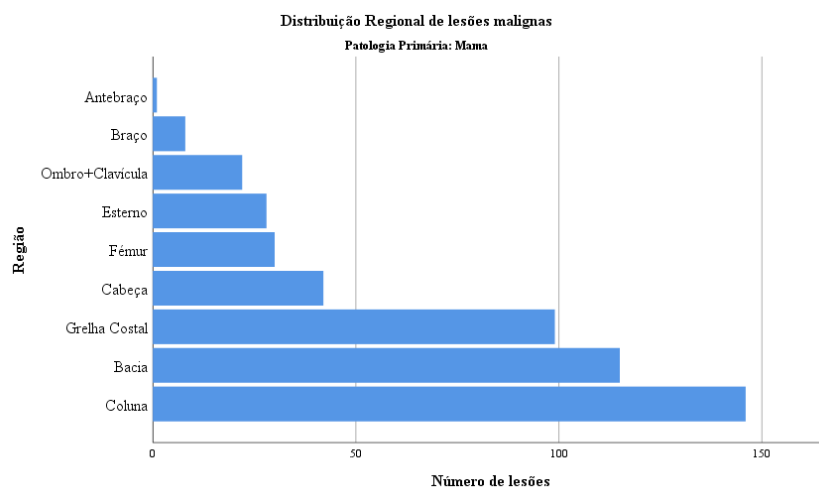
De entre as várias patologias primárias dos doentes incluídos neste estudo, foi feita uma divisão em três grupos para se avaliar como é que o número de lesões malignas se distribui em função da patologia primária, sendo as duas patologias mais predominantes o cancro da próstata e o cancro da mama, todas as restantes patologias foram incluídas no grupo Outros.

**Tabela 3-2** – Distribuição regional das lesões malignas por patologia primária.

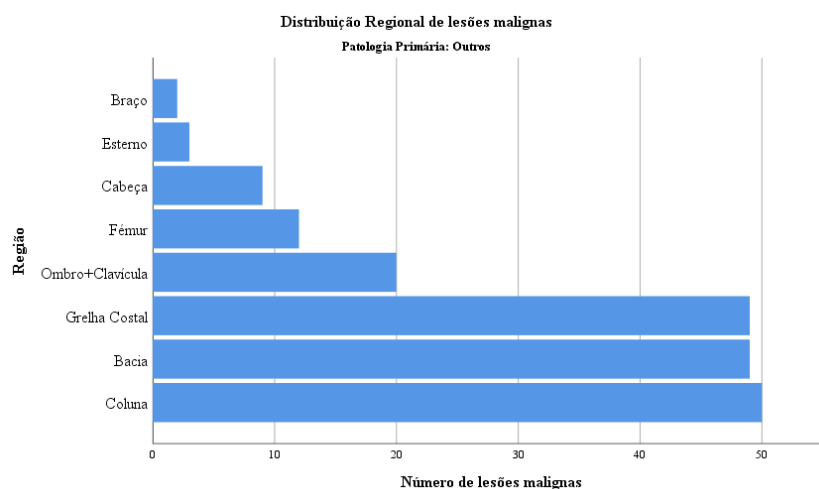
		Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
<b>Próstata</b>	<b>Cabeça</b>	24	3,9
	<b>Coluna</b>	154	24,9
	<b>Ombro + Clavícula</b>	41	6,6
	<b>Braço</b>	18	2,9
	<b>Bacia</b>	149	24,1
	<b>Fémur</b>	25	4,0
	<b>Joelho</b>	1	0,2
	<b>Grelha Costal</b>	190	30,7
	<b>Esterno</b>	17	2,7
	<b>Total</b>	<b>619</b>	<b>100,0</b>
<b>Mama</b>	<b>Cabeça</b>	42	8,6
	<b>Coluna</b>	146	29,7
	<b>Ombro + Clavícula</b>	22	4,5
	<b>Braço</b>	8	1,6
	<b>Bacia</b>	115	23,4
	<b>Fémur</b>	30	6,1
	<b>Antebraço</b>	1	0,2
	<b>Grelha Costal</b>	99	20,2
	<b>Esterno</b>	28	5,7
<b>Total</b>	<b>491</b>	<b>100,0</b>	
<b>Outros</b>	<b>Cabeça</b>	9	4,6
	<b>Coluna</b>	50	25,8
	<b>Ombro + Clavícula</b>	20	10,3
	<b>Braço</b>	2	1,0
	<b>Bacia</b>	49	25,3
	<b>Fémur</b>	12	6,2
	<b>Grelha Costal</b>	49	25,3
	<b>Esterno</b>	3	1,5
<b>Total</b>	<b>194</b>	<b>100,0</b>	



**Figura 3.2** – Distribuição regional das lesões malignas dos doentes com carcinoma da próstata.



**Figura 3.3** – Distribuição regional das lesões malignas dos doentes com carcinoma da mama.



**Figura 3.4** – Distribuição regional das lesões malignas dos doentes incluídos no estudo, excluindo os que têm tumores primários da próstata e da mama.

## 3.2 Análise univariada das características baseadas em intensidade de captação

Neste trabalho foram consideradas 18 características baseadas em intensidade. Seguidamente é apresentada uma análise estatística descritiva de cada uma individualmente, assim como análise inferencial com o teste estatístico U de Mann-Whitney. É também avaliado o potencial de cada uma individualmente para classificar as lesões, indicando-se o intervalo de confiança para a área abaixo da curva ROC. Como foram realizadas três segmentações diferentes em função da suavização pré-segmentação usada (filtros gaussianos com FWHM de 3, 6 e 9 mm), obteve-se três conjuntos de valores diferentes para as características. Note-se que as características foram sempre extraídas das imagens originais não suavizadas, a pré-suavização foi realizada apenas para efeito de segmentação.

### 3.2.1 Segmentação com pré-suavização FWHM de 3 mm

#### 3.2.1.1 Imagens sem normalização da intensidade de captação

Na tabela 3-3 estão representados os valores mínimo, máximo e os três quartis para as características de intensidade das lesões malignas e *hotspots* benignos. Pode-se observar que apenas as características achatamento e atividade osteoblástica total não são significativamente diferentes entre as lesões malignas e os *hotspots* benignos, após correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

**Tabela 3-3** – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm nas imagens sem normalização da intensidade de captação.

	Benigno					Maligno					Valor <i>p</i>
	Mínimo	1°Quartil	2°Quartil	3°Quartil	Máximo	Mínimo	1°Quartil	2°Quartil	3°Quartil	Mínimo	
<b>Energia</b>	3,4E+03	1,5E+05	2,7E+05	4,8E+05	2,8E+06	1,0E+04	1,4E+05	3,2E+05	8,1E+05	2,9E+07	5,6E-05
<b>Entropia</b>	3,2E+00	4,0E+00	4,2E+00	4,3E+00	5,1E+00	3,1E+00	4,0E+00	4,2E+00	4,6E+00	5,9E+00	3,2E-08
<b>Achatamento*</b>	1,8E+00	2,6E+00	3,0E+00	3,3E+00	6,5E+00	1,7E+00	2,6E+00	3,0E+00	3,5E+00	9,5E+00	9,3E-03
<b>Máximo</b>	1,2E+01	4,0E+01	5,0E+01	6,1E+01	1,5E+02	1,4E+01	4,3E+01	5,8E+01	8,1E+01	2,9E+02	0,0E+00
<b>Média</b>	4,7E+00	2,5E+01	3,2E+01	4,0E+01	9,4E+01	6,8E+00	2,6E+01	3,6E+01	5,2E+01	1,9E+02	2,4E-13
<b>MDA</b>	1,6E+00	3,6E+00	4,4E+00	5,6E+00	2,0E+01	1,3E+00	3,7E+00	5,3E+00	8,2E+00	4,5E+01	0,0E+00
<b>Mediana</b>	4,6E+00	2,5E+01	3,1E+01	3,9E+01	9,1E+01	6,6E+00	2,5E+01	3,5E+01	5,0E+01	1,9E+02	4,9E-12
<b>Mínimo</b>	0,0E+00	1,5E+01	2,1E+01	2,7E+01	6,0E+01	3,6E+00	1,7E+01	2,4E+01	3,4E+01	1,1E+02	6,5E-12
<b>Amplitude</b>	1,1E+01	2,4E+01	2,9E+01	3,5E+01	9,5E+01	8,9E+00	2,5E+01	3,4E+01	4,9E+01	2,1E+02	0,0E+00
<b>RQMQ</b>	5,2E+00	2,6E+01	3,2E+01	4,0E+01	9,7E+01	7,1E+00	2,7E+01	3,7E+01	5,2E+01	1,9E+02	8,7E-14
<b>Assimetria</b>	5,5E-03	4,3E-01	5,6E-01	7,1E-01	1,7E+00	-3,1E-01	4,9E-01	6,5E-01	8,5E-01	2,0E+00	0,0E+00
<b>Desvio Padrão</b>	2,1E+00	4,5E+00	5,5E+00	6,9E+00	2,3E+01	1,7E+00	4,7E+00	6,5E+00	1,0E+01	5,3E+01	0,0E+00
<b>Uniformidade</b>	7,4E-03	1,5E-02	1,8E-02	2,2E-02	4,9E-02	3,4E-03	1,2E-02	1,7E-02	2,2E-02	5,5E-02	6,1E-08
<b>Variância</b>	4,3E+00	2,0E+01	3,0E+01	4,7E+01	5,4E+02	2,9E+00	2,2E+01	4,3E+01	1,0E+02	2,8E+03	0,0E+00
<b>CV</b>	9,6E-02	1,5E-01	1,8E-01	2,1E-01	4,9E-01	9,5E-02	1,6E-01	1,9E-01	2,3E-01	4,2E-01	6,5E-14

<b>Máximo (2x2)</b>	4,8E+00	1,8E+01	2,2E+01	2,7E+01	7,0E+01	5,4E+00	1,9E+01	2,6E+01	3,7E+01	1,4E+02	0,0E+00
<b>Máximo (3x3)</b>	2,8E+00	1,1E+01	1,4E+01	1,7E+01	4,4E+01	3,3E+00	1,2E+01	1,6E+01	2,4E+01	8,9E+01	0,0E+00
<b>AOT*</b>	2,4E+03	2,1E+04	3,4E+04	5,1E+04	2,5E+05	3,2E+03	2,0E+04	3,4E+04	6,1E+04	8,2E+05	1,4E-01

MDA – Média dos desvios absolutos; RQM – raiz quadrada da média dos quadrados; CV – coeficiente de variação; AOT – Atividade osteoblástica total

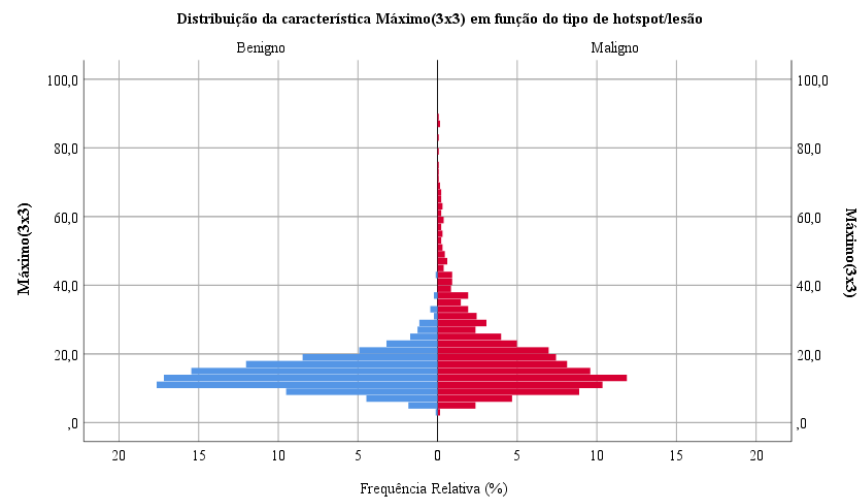
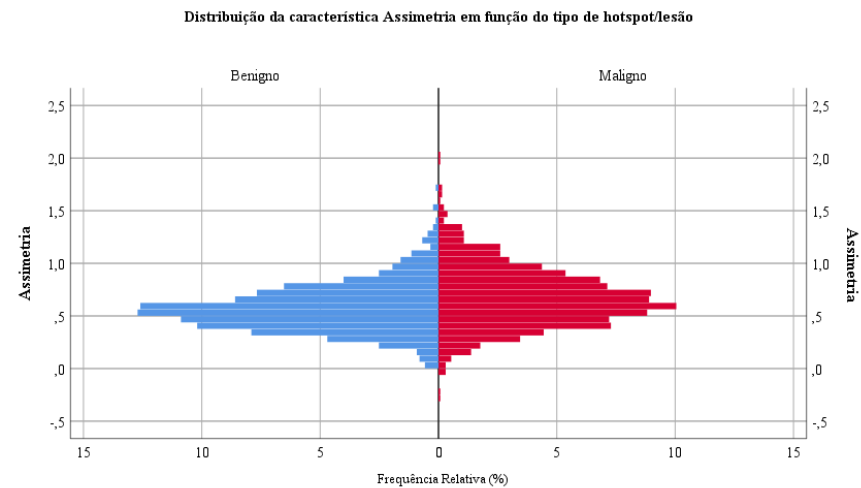
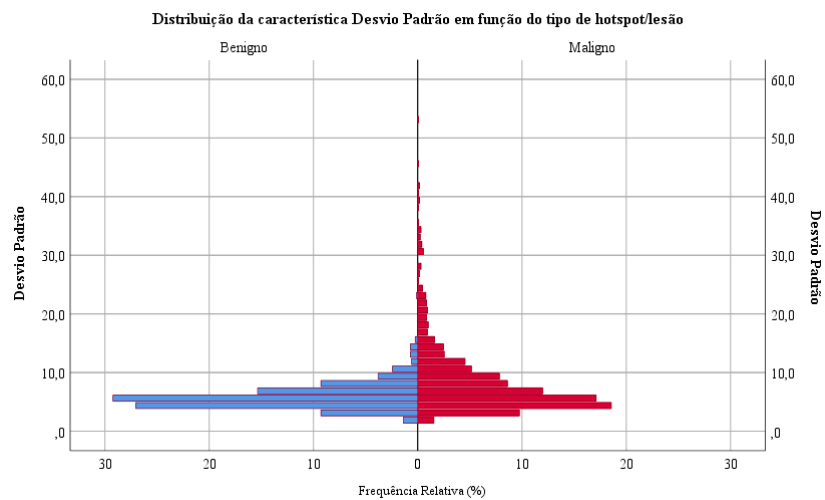
A tabela 3-4 apresenta o valor da área abaixo da curva ROC, ordenado de forma decrescente, para cada uma das características de intensidade, bem com os respectivos limites inferior e superior do intervalo de confiança, e respetivo valor  $p$ .

**Tabela 3-4** – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm nas imagens sem normalização da intensidade de captação.

Características	Área	Erro padrão	Valor $p$	Intervalo de confiança a 95%	
				Limite Inferior	Limite Superior
<b>Desvio Padrão</b>	0,621	0,01	<0,001	0,60	0,64
<b>Variância</b>	0,621	0,01	<0,001	0,60	0,64
<b>Amplitude</b>	0,618	0,01	<0,001	0,60	0,64
<b>MDA</b>	0,616	0,01	<0,001	0,59	0,64
<b>Máximo (3x3)</b>	0,614	0,01	<0,001	0,59	0,64
<b>Máximo (2x2)</b>	0,613	0,01	<0,001	0,59	0,64
<b>Máximo</b>	0,612	0,01	<0,001	0,59	0,63
<b>Assimetria</b>	0,610	0,01	<0,001	0,59	0,63
<b>CV</b>	0,595	0,01	<0,001	0,57	0,62
<b>RQM</b>	0,594	0,01	<0,001	0,57	0,62
<b>Média</b>	0,593	0,01	<0,001	0,57	0,62
<b>Mediana</b>	0,587	0,01	<0,001	0,56	0,61
<b>Mínimo</b>	0,587	0,01	<0,001	0,56	0,61
<b>Entropia</b>	0,570	0,01	<0,001	0,55	0,59
<b>Uniformidade</b>	0,568	0,01	<0,001	0,54	0,59
<b>Energia</b>	0,551	0,01	<0,001	0,53	0,57
<b>Achatamento*</b>	0,533	0,01	0,01	0,51	0,56
<b>AOT*</b>	0,519	0,01	0,14	0,49	0,54

Na figura 3.5 podemos observar a distribuição de 3 características de intensidade escolhidas, sendo estas o desvio padrão, a assimetria e o máximo 3x3. Esta distribuição é analisada em função do tipo de *hotspot* benigno / lesão maligna. Observa-se que a distribuição das características das lesões malignas e benignas é muito semelhante com exceção de haver mais valores extremos nas lesões malignas.

Para as restantes suavizações (FWHM de 6 e 9 mm) e normalizações de intensidade (osso e tecido mole), os histogramas obtidos são muito semelhantes, podendo ser analisados no Apêndice desta dissertação.



**Figura 3.5** – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3x3) em função do tipo de *hotspot*/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 3 mm e sem normalização da intensidade de captação.

### 3.2.1.2 Imagens com intensidade de captação normalizada pelo osso

Na tabela 3-5 estão representados os valores mínimo, máximo e os três quartis para as características de intensidade para as lesões malignas e *hotspots* benignos. Observa-se que apenas as características energia, achatamento e atividade osteoblástica total não são significativamente diferentes entre as lesões malignas e os *hotspots* benignos, após correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

**Tabela 3-5** – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo osso.

	Benigno					Maligno					Valor <i>p</i>
	Mínimo	1ºQuartil	2ºQuartil	3ºQuartil	Máximo	Mínimo	1ºQuartil	2ºQuartil	3ºQuartil	Máximo	
<b>Energia*</b>	2,0E+01	5,5E+02	9,4E+02	1,6E+03	8,5E+03	4,9E+01	4,5E+02	1,0E+03	2,5E+03	9,6E+04	8,4E-03
<b>Entropia</b>	9,1E-01	1,5E+00	1,7E+00	1,9E+00	2,6E+00	6,9E-01	1,5E+00	1,8E+00	2,1E+00	3,5E+00	8,2E-12
<b>Achatamento*</b>	1,8E+00	2,6E+00	3,0E+00	3,3E+00	6,5E+00	1,7E+00	2,6E+00	3,0E+00	3,5E+00	9,5E+00	9,3E-03
<b>Máximo</b>	9,4E-01	2,5E+00	2,9E+00	3,5E+00	6,6E+00	1,0E+00	2,4E+00	3,3E+00	4,5E+00	1,8E+01	1,3E-12
<b>Média</b>	3,6E-01	1,6E+00	1,9E+00	2,3E+00	4,2E+00	4,8E-01	1,5E+00	2,1E+00	2,8E+00	1,0E+01	1,5E-08
<b>MDA</b>	8,9E-02	2,2E-01	2,6E-01	3,2E-01	8,3E-01	8,7E-02	2,1E-01	3,0E-01	4,5E-01	2,4E+00	9,5E-14
<b>Mediana</b>	3,6E-01	1,5E+00	1,8E+00	2,2E+00	4,1E+00	4,5E-01	1,5E+00	2,0E+00	2,7E+00	1,1E+01	1,7E-07
<b>Mínimo</b>	0,0E+00	9,5E-01	1,2E+00	1,5E+00	2,9E+00	2,1E-01	9,5E-01	1,3E+00	1,9E+00	6,2E+00	1,6E-08
<b>Amplitude</b>	5,7E-01	1,4E+00	1,7E+00	2,1E+00	4,1E+00	4,7E-01	1,4E+00	1,9E+00	2,7E+00	1,5E+01	1,1E-13
<b>RQMQ</b>	4,0E-01	1,6E+00	1,9E+00	2,3E+00	4,2E+00	5,0E-01	1,5E+00	2,1E+00	2,9E+00	1,1E+01	7,0E-09
<b>Assimetria</b>	5,5E-03	4,3E-01	5,6E-01	7,1E-01	1,7E+00	-3,1E-01	4,9E-01	6,5E-01	8,5E-01	2,0E+00	0,0E+00
<b>Desvio Padrão</b>	1,1E-01	2,7E-01	3,3E-01	4,0E-01	9,9E-01	1,1E-01	2,7E-01	3,7E-01	5,5E-01	2,8E+00	4,4E-15
<b>Uniformidade</b>	8,2E-02	1,7E-01	2,1E-01	2,4E-01	4,4E-01	3,3E-02	1,3E-01	1,9E-01	2,5E-01	5,0E-01	2,3E-10
<b>Variância</b>	1,2E-02	7,2E-02	1,1E-01	1,6E-01	9,8E-01	1,1E-02	7,2E-02	1,4E-01	3,1E-01	7,6E+00	4,4E-15
<b>CV</b>	9,6E-02	1,5E-01	1,8E-01	2,1E-01	4,9E-01	9,5E-02	1,6E-01	1,9E-01	2,3E-01	4,2E-01	6,5E-14
<b>Máximo (2x2)</b>	3,7E-01	1,1E+00	1,3E+00	1,6E+00	3,0E+00	4,0E-01	1,1E+00	1,5E+00	2,1E+00	7,8E+00	1,2E-13
<b>Máximo (3x3)</b>	2,2E-01	6,8E-01	8,2E-01	9,9E-01	2,0E+00	2,5E-01	6,8E-01	9,4E-01	1,3E+00	5,1E+00	4,5E-14
<b>AOT*</b>	1,8E+02	1,4E+03	2,0E+03	2,9E+03	1,4E+04	2,1E+02	1,1E+03	2,0E+03	3,5E+03	4,7E+04	7,5E-01

MDA – Média dos desvios absolutos; RQMQ – raiz quadrada da média dos quadrados; CV – coeficiente de variação; AOT – Atividade osteoblástica total

Na tabela 3-6 representa-se o valor da área abaixo da curva ROC, ordenado de forma descendente, para cada uma das características de intensidade, bem com os respetivos limites inferior e superior do intervalo de confiança e respetivo valor *p*.

**Tabela 3-6** – Valores de área abaixo da curva ROC para as diversas características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo osso.

Características	Área	Erro padrão	Valor <i>p</i>	Intervalo de confiança a 95%	
				Limite Inferior	Limite Superior
<b>Assimetria</b>	0,610	0,012	<0,001	0,587	0,634
<b>Desvio Padrão</b>	0,599	0,012	<0,001	0,576	0,622
<b>Variância</b>	0,599	0,012	<0,001	0,576	0,622
<b>Máximo (3x3)</b>	0,595	0,012	<0,001	0,572	0,619
<b>CV</b>	0,595	0,012	<0,001	0,571	0,619
<b>MDA</b>	0,594	0,012	<0,001	0,571	0,617
<b>Amplitude</b>	0,594	0,012	<0,001	0,570	0,617
<b>Máximo (2x2)</b>	0,594	0,012	<0,001	0,570	0,617
<b>Máximo</b>	0,589	0,012	<0,001	0,566	0,613
<b>Entropia</b>	0,586	0,012	<0,001	0,563	0,610
<b>Uniformidade</b>	0,580	0,012	<0,001	0,556	0,604
<b>RQM</b>	0,573	0,012	<0,001	0,549	0,597
<b>Média</b>	0,572	0,012	<0,001	0,548	0,595
<b>Mínimo</b>	0,571	0,012	<0,001	0,548	0,595
<b>Mediana</b>	0,566	0,012	<0,001	0,542	0,590
<b>Energia*</b>	0,533	0,012	0,008	0,509	0,557
<b>Achatamento*</b>	0,533	0,012	0,009	0,509	0,557
<b>AOT*</b>	0,504	0,012	0,748	0,480	0,528

### 3.2.1.3 Imagens com intensidade de captação normalizada pelo tecido mole

Na tabela 3-7 estão representados os valores mínimo, máximo e os três quartis para as características de intensidade para as lesões malignas e *hotspots* benignos. Observa-se que apenas as características achatamento e atividade osteoblástica total não são significativamente diferentes entre as lesões malignas e os *hotspots* benignos, após correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

**Tabela 3-7** – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo tecido mole.

	Benigno					Maligno					Valor <i>p</i>
	Mínimo	1ºQuartil	2ºQuartil	3ºQuartil	Máximo	Mínimo	1ºQuartil	2ºQuartil	3ºQuartil	Máximo	
<b>Energia</b>	2,1E+02	7,1E+03	1,5E+04	3,1E+04	5,3E+05	5,3E+02	7,1E+03	1,8E+04	5,1E+04	9,8E+06	3,5E-05
<b>Entropia</b>	1,8E+00	2,7E+00	3,0E+00	3,3E+00	4,2E+00	1,6E+00	2,8E+00	3,1E+00	3,6E+00	5,4E+00	5,8E-14
<b>Achatamento*</b>	1,8E+00	2,6E+00	3,0E+00	3,3E+00	6,5E+00	1,7E+00	2,6E+00	3,0E+00	3,5E+00	9,5E+00	9,3E-03
<b>Máximo</b>	3,0E+00	8,8E+00	1,2E+01	1,5E+01	5,0E+01	3,5E+00	9,5E+00	1,4E+01	2,2E+01	1,6E+02	3,1E-15
<b>Média</b>	1,2E+00	5,6E+00	7,4E+00	9,7E+00	3,0E+01	2,1E+00	5,8E+00	8,6E+00	1,4E+01	7,6E+01	3,1E-11
<b>MDA</b>	2,9E-01	7,7E-01	1,0E+00	1,5E+00	4,5E+00	2,7E-01	8,5E-01	1,3E+00	2,2E+00	1,6E+01	0,0E+00
<b>Mediana</b>	1,2E+00	5,5E+00	7,3E+00	9,5E+00	3,0E+01	2,1E+00	5,6E+00	8,3E+00	1,3E+01	7,5E+01	3,4E-10
<b>Mínimo</b>	0,0E+00	3,5E+00	4,7E+00	6,3E+00	2,0E+01	1,2E+00	3,7E+00	5,6E+00	8,8E+00	5,4E+01	2,4E-11
<b>Amplitude</b>	1,8E+00	5,0E+00	6,7E+00	9,4E+00	3,1E+01	1,8E+00	5,5E+00	8,2E+00	1,3E+01	1,3E+02	2,2E-16

<b>RQM</b>	1,3E+00	5,7E+00	7,5E+00	9,9E+00	3,1E+01	2,2E+00	5,9E+00	8,8E+00	1,4E+01	7,7E+01	1,4E-11
<b>Assimetria</b>	5,5E-03	4,3E-01	5,6E-01	7,1E-01	1,7E+00	-3,1E-01	4,9E-01	6,5E-01	8,5E-01	2,0E+00	0,0E+00
<b>Desvio Padrão</b>	3,5E-01	9,5E-01	1,3E+00	1,8E+00	5,6E+00	3,5E-01	1,1E+00	1,6E+00	2,7E+00	2,2E+01	0,0E+00
<b>Uniformidade</b>	1,6E-02	4,3E-02	6,0E-02	8,0E-02	2,0E-01	5,2E-03	3,3E-02	5,1E-02	7,5E-02	2,3E-01	1,9E-12
<b>Variância</b>	1,2E-01	9,0E-01	1,7E+00	3,4E+00	3,2E+01	1,2E-01	1,1E+00	2,7E+00	7,1E+00	4,8E+02	0,0E+00
<b>CV</b>	9,6E-02	1,5E-01	1,8E-01	2,1E-01	4,9E-01	9,5E-02	1,6E-01	1,9E-01	2,3E-01	4,2E-01	6,5E-14
<b>Máximo (2x2)</b>	1,2E+00	3,8E+00	5,1E+00	6,9E+00	2,1E+01	1,4E+00	4,1E+00	6,2E+00	1,0E+01	6,9E+01	4,4E-16
<b>Máximo (3x3)</b>	7,1E-01	2,4E+00	3,3E+00	4,4E+00	1,3E+01	9,0E-01	2,6E+00	3,9E+00	6,4E+00	4,5E+01	2,2E-16
<b>AOT*</b>	5,9E+02	4,8E+03	8,2E+03	1,3E+04	9,2E+04	8,6E+02	4,5E+03	8,1E+03	1,6E+04	6,0E+05	7,5E-02

MDA – Média dos desvios absolutos; RQM – raiz quadrada da média dos quadrados; CV – coeficiente de variação; AOT – Atividade osteoblástica total

Na tabela 3-8 apresenta-se o valor da área abaixo da curva ROC, ordenado de forma decrescente, para cada uma das características de intensidade, bem com os respectivos limites inferior e superior do intervalo de confiança e respectivo valor  $p$ .

**Tabela 3-8** – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo tecido mole.

Características	Área	Erro padrão	Valor $p$	Intervalo de confiança a 95%	
				Limite Inferior	Limite Superior
<b>Desvio Padrão</b>	0,612	0,012	<0,001	0,588	0,635
<b>Variância</b>	0,612	0,012	<0,001	0,588	0,635
<b>Assimetria</b>	0,610	0,012	<0,001	0,587	0,634
<b>MDA</b>	0,608	0,012	<0,001	0,585	0,632
<b>Máximo (3x3)</b>	0,604	0,012	<0,001	0,581	0,627
<b>Amplitude</b>	0,604	0,012	<0,001	0,580	0,627
<b>Máximo (2x2)</b>	0,603	0,012	<0,001	0,579	0,626
<b>Máximo</b>	0,599	0,012	<0,001	0,576	0,623
<b>Entropia</b>	0,595	0,012	<0,001	0,571	0,618
<b>CV</b>	0,595	0,012	<0,001	0,571	0,619
<b>Uniformidade</b>	0,589	0,012	<0,001	0,565	0,613
<b>RQM</b>	0,585	0,012	<0,001	0,562	0,609
<b>Mínimo</b>	0,584	0,012	<0,001	0,561	0,608
<b>Média</b>	0,584	0,012	<0,001	0,560	0,608
<b>Mediana</b>	0,579	0,012	<0,001	0,555	0,603
<b>Energia</b>	0,552	0,012	<0,001	0,528	0,576
<b>Achatamento*</b>	0,533	0,012	0,009	0,509	0,557
<b>AOT*</b>	0,522	0,012	0,075	0,498	0,547

### 3.2.2 Segmentação com pré-suavização FWHM de 6 mm

#### 3.2.2.1 Imagens sem normalização da intensidade de captação

Na tabela 3-9 estão representados os valores mínimo, máximo e os três quartis para as características de intensidade para as lesões malignas e *hotspots* benignos. Observa-se que apenas as características achatamento e atividade osteoblástica total não são significativamente diferentes entre as lesões malignas e os *hotspots* benignos, após correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

**Tabela 3-9** – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm nas imagens sem normalização da intensidade de captação.

	Benigno					Maligno					Valor <i>p</i>
	Mínimo	1ºQuartil	2ºQuartil	3ºQuartil	Máximo	Mínimo	1ºQuartil	2ºQuartil	3ºQuartil	Máximo	
<b>Energia</b>	3,4E+03	1,5E+05	2,7E+05	4,9E+05	2,8E+06	1,0E+04	1,4E+05	3,2E+05	8,2E+05	2,9E+07	4,8E-05
<b>Entropia</b>	3,3E+00	4,1E+00	4,3E+00	4,4E+00	5,1E+00	3,0E+00	4,1E+00	4,3E+00	4,6E+00	5,9E+00	1,8E-09
<b>Achatamento*</b>	1,8E+00	2,6E+00	2,9E+00	3,1E+00	5,4E+00	1,7E+00	2,6E+00	2,9E+00	3,3E+00	8,0E+00	3,7E-02
<b>Máximo</b>	1,2E+01	4,0E+01	5,0E+01	6,1E+01	1,5E+02	1,4E+01	4,3E+01	5,8E+01	8,1E+01	2,9E+02	0,0E+00
<b>Média</b>	4,6E+00	2,5E+01	3,1E+01	3,9E+01	9,4E+01	6,4E+00	2,6E+01	3,6E+01	5,1E+01	1,9E+02	8,9E-13
<b>MDA</b>	1,9E+00	3,9E+00	4,8E+00	6,0E+00	2,1E+01	1,6E+00	4,1E+00	5,6E+00	8,5E+00	4,5E+01	0,0E+00
<b>Mediana</b>	4,6E+00	2,4E+01	3,1E+01	3,8E+01	9,0E+01	6,2E+00	2,5E+01	3,5E+01	5,0E+01	1,9E+02	1,4E-11
<b>Mínimo</b>	0,0E+00	1,3E+01	1,8E+01	2,4E+01	5,8E+01	0,0E+00	1,3E+01	2,0E+01	3,0E+01	1,1E+02	5,5E-10
<b>Amplitude</b>	1,2E+01	2,7E+01	3,2E+01	3,8E+01	9,5E+01	1,2E+01	2,8E+01	3,7E+01	5,3E+01	2,1E+02	0,0E+00
<b>RQM</b>	5,2E+00	2,5E+01	3,2E+01	4,0E+01	9,7E+01	6,7E+00	2,6E+01	3,7E+01	5,2E+01	1,9E+02	2,6E-13
<b>Assimetria</b>	-4,5E-01	2,3E-01	3,6E-01	5,0E-01	1,3E+00	-3,8E-01	3,0E-01	4,6E-01	6,6E-01	2,0E+00	0,0E+00
<b>Desvio Padrão</b>	2,4E+00	4,9E+00	5,9E+00	7,3E+00	2,4E+01	2,0E+00	5,1E+00	7,0E+00	1,0E+01	5,3E+01	0,0E+00
<b>Uniformidade</b>	7,0E-03	1,4E-02	1,7E-02	2,0E-02	4,3E-02	3,2E-03	1,1E-02	1,5E-02	2,0E-02	5,6E-02	2,6E-09
<b>Variância</b>	5,8E+00	2,4E+01	3,5E+01	5,4E+01	5,6E+02	4,1E+00	2,6E+01	5,0E+01	1,1E+02	2,8E+03	0,0E+00
<b>CV</b>	1,1E-01	1,6E-01	1,9E-01	2,3E-01	5,2E-01	1,0E-01	1,8E-01	2,1E-01	2,5E-01	4,5E-01	3,7E-14
<b>Máximo (2x2)</b>	4,8E+00	1,8E+01	2,2E+01	2,7E+01	7,0E+01	5,4E+00	1,9E+01	2,6E+01	3,7E+01	1,4E+02	0,0E+00
<b>Máximo (3x3)</b>	2,8E+00	1,1E+01	1,4E+01	1,7E+01	4,4E+01	3,3E+00	1,2E+01	1,6E+01	2,4E+01	8,9E+01	0,0E+00
<b>AOT*</b>	2,3E+03	2,2E+04	3,4E+04	5,1E+04	2,5E+05	3,0E+03	1,9E+04	3,5E+04	6,3E+04	8,1E+05	1,1E-01

MDA – Média dos desvios absolutos; RQM – raiz quadrada da média dos quadrados; CV – coeficiente de variação; AOT – Atividade osteoblástica total

Na tabela 3-10 representa-se o valor da área abaixo da curva ROC, ordenado de forma descendente, para cada uma das características de intensidade, bem com os respetivos limites inferior e superior do intervalo de confiança, e respetivo valor *p*.

**Tabela 3-10** – Valores de área abaixo da curva ROC para as características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm nas imagens sem normalização da intensidade de captação.

Características	Área	Erro padrão	Valor <i>p</i>	Intervalo de confiança a 95%	
				Limite Inferior	Limite Superior
<b>Assimetria</b>	0,629	0,012	<0,001	0,606	0,652
<b>Desvio padrão</b>	0,626	0,012	<0,001	0,603	0,649
<b>Variância</b>	0,626	0,012	<0,001	0,603	0,649
<b>Amplitude</b>	0,623	0,012	<0,001	0,600	0,646
<b>MDA</b>	0,622	0,012	<0,001	0,599	0,645
<b>Máximo(3x3)</b>	0,614	0,012	<0,001	0,591	0,637
<b>Máximo(2x2)</b>	0,613	0,012	<0,001	0,590	0,636
<b>Máximo</b>	0,612	0,012	<0,001	0,588	0,635
<b>CV</b>	0,596	0,012	<0,001	0,572	0,620
<b>RQMQ</b>	0,592	0,012	<0,001	0,569	0,616
<b>Média</b>	0,590	0,012	<0,001	0,567	0,614
<b>Mediana</b>	0,585	0,012	<0,001	0,562	0,609
<b>Mínimo</b>	0,578	0,012	<0,001	0,555	0,602
<b>Entropia</b>	0,576	0,012	<0,001	0,552	0,600
<b>Uniformidade</b>	0,575	0,012	<0,001	0,552	0,599
<b>Energia</b>	0,551	0,012	<0,001	0,527	0,575
<b>Achatamento*</b>	0,526	0,012	0,037	0,502	0,550
<b>AOT*</b>	0,520	0,012	0,109	0,496	0,544

### 3.2.2.2 Imagens com intensidade de captação normalizada pelo osso

Na tabela 3-11 estão representados os valores mínimo, máximo e os três quartis para as características de intensidade para as lesões malignas e *hotspots* benignos. Observa-se que apenas as características energia, achatamento e atividade osteoblástica total não são significativamente diferentes entre as lesões malignas e os *hotspots* benignos, após correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

**Tabela 3-11** - Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo osso.

	Benigno					Maligno					Valor <i>p</i>
	Mínimo	1°Quartil	2°Quartil	3°Quartil	Máximo	Mínimo	1°Quartil	2°Quartil	3°Quartil	Máximo	
<b>Energia*</b>	2,0E+01	5,5E+02	9,4E+02	1,6E+03	8,6E+03	4,2E+01	4,4E+02	1,1E+03	2,5E+03	9,5E+04	7,6E-03
<b>Entropia</b>	9,2E-01	1,6E+00	1,8E+00	2,0E+00	2,6E+00	9,5E-01	1,6E+00	1,9E+00	2,2E+00	3,6E+00	9,1E-13
<b>Achatamento*</b>	1,8E+00	2,6E+00	2,9E+00	3,1E+00	5,4E+00	1,7E+00	2,6E+00	2,9E+00	3,3E+00	8,0E+00	3,7E-02
<b>Máximo</b>	9,4E-01	2,5E+00	2,9E+00	3,5E+00	6,6E+00	1,0E+00	2,4E+00	3,3E+00	4,5E+00	1,8E+01	1,3E-12
<b>Média</b>	3,6E-01	1,5E+00	1,9E+00	2,2E+00	4,2E+00	4,5E-01	1,5E+00	2,0E+00	2,8E+00	1,0E+01	3,7E-08
<b>MDA</b>	1,1E-01	2,4E-01	2,8E-01	3,4E-01	8,4E-01	1,1E-01	2,4E-01	3,2E-01	4,7E-01	2,4E+00	1,4E-14
<b>Mediana</b>	3,6E-01	1,5E+00	1,8E+00	2,2E+00	4,1E+00	4,2E-01	1,4E+00	2,0E+00	2,7E+00	1,1E+01	3,3E-07

<b>Mínimo</b>	0,0E+00	7,7E-01	1,0E+00	1,3E+00	2,8E+00	0,0E+00	7,8E-01	1,1E+00	1,6E+00	6,2E+00	2,9E-07
<b>Amplitude</b>	7,4E-01	1,6E+00	1,9E+00	2,3E+00	4,2E+00	6,2E-01	1,6E+00	2,1E+00	2,9E+00	1,5E+01	2,7E-14
<b>RQM</b>	4,0E-01	1,6E+00	1,9E+00	2,3E+00	4,2E+00	4,8E-01	1,5E+00	2,1E+00	2,8E+00	1,1E+01	1,5E-08
<b>Assimetria</b>	-4,5E-01	2,3E-01	3,6E-01	5,0E-01	1,3E+00	-3,8E-01	3,0E-01	4,6E-01	6,6E-01	2,0E+00	0,0E+00
<b>Desvio Padrão</b>	1,4E-01	2,9E-01	3,5E-01	4,2E-01	1,0E+00	1,3E-01	3,0E-01	4,0E-01	5,8E-01	2,9E+00	8,9E-16
<b>Uniformidade</b>	7,8E-02	1,6E-01	1,9E-01	2,2E-01	4,6E-01	3,1E-02	1,3E-01	1,7E-01	2,3E-01	4,5E-01	1,3E-11
<b>Variância</b>	1,9E-02	8,6E-02	1,2E-01	1,8E-01	1,0E+00	1,8E-02	8,8E-02	1,6E-01	3,3E-01	8,2E+00	8,9E-16
<b>CV</b>	1,1E-01	1,6E-01	1,9E-01	2,3E-01	5,2E-01	1,0E-01	1,8E-01	2,1E-01	2,5E-01	4,5E-01	3,7E-14
<b>Máximo (2x2)</b>	3,7E-01	1,1E+00	1,3E+00	1,6E+00	3,0E+00	4,0E-01	1,1E+00	1,5E+00	2,1E+00	7,8E+00	1,2E-13
<b>Máximo (3x3)</b>	2,2E-01	6,8E-01	8,2E-01	9,9E-01	2,0E+00	2,5E-01	6,8E-01	9,4E-01	1,3E+00	5,1E+00	4,5E-14
<b>AOT*</b>	1,8E+02	1,4E+03	2,0E+03	3,0E+03	1,4E+04	2,0E+02	1,1E+03	2,0E+03	3,7E+03	4,7E+04	6,3E-01

MDA – Média dos desvios absolutos; RQM – raiz quadrada da média dos quadrados; CV – coeficiente de variação; AOT – Atividade osteoblástica total

Na tabela 3-12 representa-se o valor da área abaixo da curva ROC, ordenado de forma descendente, para cada uma das características de intensidade, bem com os respetivos limites inferior e superior do intervalo de confiança, e respetivo valor *p*.

**Tabela 3-12** – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo osso.

Características	Área	Erro padrão	Valor <i>p</i>	Intervalo de confiança a 95%	
				Limite Inferior	Limite Superior
<b>Assimetria</b>	0,629	0,012	<0,001	0,606	0,652
<b>Desvio padrão</b>	0,601	0,012	<0,001	0,578	0,625
<b>Variância</b>	0,601	0,012	<0,001	0,578	0,625
<b>MDA</b>	0,597	0,012	<0,001	0,574	0,621
<b>Amplitude</b>	0,596	0,012	<0,001	0,573	0,62
<b>CV</b>	0,596	0,012	<0,001	0,572	0,62
<b>Máximo(3x3)</b>	0,595	0,012	<0,001	0,572	0,619
<b>Máximo(2x2)</b>	0,594	0,012	<0,001	0,57	0,617
<b>Entropia</b>	0,59	0,012	<0,001	0,567	0,614
<b>Máximo</b>	0,59	0,012	<0,001	0,566	0,613
<b>Uniformidade</b>	0,585	0,012	<0,001	0,562	0,609
<b>RQM</b>	0,571	0,012	<0,001	0,548	0,595
<b>Média</b>	0,57	0,012	<0,001	0,546	0,593
<b>Mínimo</b>	0,565	0,012	<0,001	0,541	0,589
<b>Mediana</b>	0,564	0,012	<0,001	0,541	0,588
<b>Energia*</b>	0,534	0,012	0,008	0,51	0,558
<b>Achatamento*</b>	0,526	0,012	0,037	0,502	0,55
<b>AOT*</b>	0,506	0,012	0,635	0,482	0,53

### 3.2.2.3 Imagens com intensidade de captação normalizada pelo tecido mole

Na tabela 3-13 estão representados os valores mínimo, máximo e os três quartis para as características de intensidade para as lesões malignas e *hotspots* benignos. Observa-se que apenas as características achatamento e atividade osteoblástica total não são significativamente diferentes entre as lesões malignas e os *hotspots* benignos, após correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

**Tabela 3-13** – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo tecido mole.

	Benigno					Maligno					Valor <i>p</i>
	Mínimo	1º Quartil	2º Quartil	3º Quartil	Máximo	Mínimo	1º Quartil	2º Quartil	3º Quartil	Máximo	
<b>Energia</b>	2,1E+02	7,0E+03	1,5E+04	3,1E+04	5,3E+05	5,8E+02	7,1E+03	1,8E+04	5,2E+04	9,8E+06	3,5E-05
<b>Entropia</b>	2,0E+00	2,8E+00	3,1E+00	3,4E+00	4,4E+00	1,9E+00	2,9E+00	3,2E+00	3,6E+00	5,4E+00	1,3E-14
<b>Achatamento*</b>	1,8E+00	2,6E+00	2,9E+00	3,1E+00	5,4E+00	1,7E+00	2,6E+00	2,9E+00	3,3E+00	8,0E+00	3,7E-02
<b>Máximo</b>	3,0E+00	8,8E+00	1,2E+01	1,5E+01	5,0E+01	3,5E+00	9,5E+00	1,4E+01	2,2E+01	1,6E+02	3,1E-15
<b>Média</b>	1,2E+00	5,5E+00	7,3E+00	9,6E+00	3,0E+01	2,1E+00	5,7E+00	8,4E+00	1,4E+01	7,6E+01	6,9E-11
<b>MDA</b>	3,6E-01	8,2E-01	1,1E+00	1,6E+00	5,0E+00	3,3E-01	9,2E-01	1,4E+00	2,3E+00	1,6E+01	0,0E+00
<b>Mediana</b>	1,2E+00	5,4E+00	7,2E+00	9,4E+00	3,0E+01	2,0E+00	5,5E+00	8,2E+00	1,3E+01	7,5E+01	6,9E-10
<b>Mínimo</b>	0,0E+00	2,9E+00	4,0E+00	5,5E+00	1,8E+01	0,0E+00	3,1E+00	4,8E+00	7,7E+00	5,0E+01	8,0E-10
<b>Amplitude</b>	2,1E+00	5,6E+00	7,4E+00	1,0E+01	3,5E+01	2,1E+00	6,0E+00	9,0E+00	1,4E+01	1,3E+02	0,0E+00
<b>RMQ</b>	1,3E+00	5,6E+00	7,4E+00	9,8E+00	3,0E+01	2,1E+00	5,8E+00	8,6E+00	1,4E+01	7,7E+01	2,8E-11
<b>Assimetria</b>	-4,5E-01	2,3E-01	3,6E-01	5,0E-01	1,3E+00	-3,8E-01	3,0E-01	4,6E-01	6,6E-01	2,0E+00	0,0E+00
<b>Desvio Padrão</b>	4,5E-01	1,0E+00	1,4E+00	2,0E+00	6,0E+00	4,2E-01	1,2E+00	1,8E+00	2,8E+00	2,2E+01	0,0E+00
<b>Uniformidade</b>	1,5E-02	4,0E-02	5,5E-02	7,2E-02	1,5E-01	5,0E-03	3,1E-02	4,6E-02	6,7E-02	1,6E-01	1,6E-13
<b>Variância</b>	2,0E-01	1,1E+00	1,9E+00	3,8E+00	3,6E+01	1,8E-01	1,3E+00	3,1E+00	8,1E+00	4,9E+02	0,0E+00
<b>CV</b>	1,1E-01	1,6E-01	1,9E-01	2,3E-01	5,2E-01	1,0E-01	1,8E-01	2,1E-01	2,5E-01	4,5E-01	3,7E-14
<b>Máximo (2x2)</b>	1,2E+00	3,8E+00	5,1E+00	6,9E+00	2,1E+01	1,4E+00	4,1E+00	6,2E+00	1,0E+01	6,9E+01	4,4E-16
<b>Máximo (3x3)</b>	7,1E-01	2,4E+00	3,3E+00	4,4E+00	1,3E+01	9,0E-01	2,6E+00	3,9E+00	6,4E+00	4,5E+01	2,2E-16
<b>AOT*</b>	5,8E+02	4,9E+03	8,2E+03	1,3E+04	9,1E+04	9,6E+02	4,6E+03	8,2E+03	1,6E+04	6,0E+05	6,5E-02

MDA – Média dos desvios absolutos; RMQ – raiz quadrada da média dos quadrados; CV – coeficiente de variação; AOT – Atividade osteoblástica total

Na tabela 3-14 representa-se o valor da área abaixo da curva ROC, ordenado de forma descendente, para cada uma das características de intensidade, bem com os respetivos limites inferior e superior do intervalo de confiança, e respetivo valor *p*.

**Tabela 3-14** – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo tecido mole.

Características	Área	Erro padrão	Valor <i>p</i>	Intervalo de confiança a 95%	
				Limite inferior	Limite Superior
Assimetria	0,629	0,012	<0,001	0,606	0,652
Desvio padrão	0,612	0,012	<0,001	0,589	0,636
Variância	0,612	0,012	<0,001	0,589	0,636
Média dos desvios ABS	0,61	0,012	<0,001	0,587	0,633
Amplitude	0,605	0,012	<0,001	0,582	0,629
Máximo (3x3)	0,604	0,012	<0,001	0,581	0,627
Máximo (2x2)	0,603	0,012	<0,001	0,579	0,626
Máximo	0,6	0,012	<0,001	0,576	0,623
Entropia	0,597	0,012	<0,001	0,574	0,621
CV	0,596	0,012	<0,001	0,572	0,62
Uniformidade	0,593	0,012	<0,001	0,57	0,617
RQMQ	0,584	0,012	<0,001	0,56	0,608
Média	0,582	0,012	<0,001	0,559	0,606
Mediana	0,578	0,012	<0,001	0,554	0,602
Mínimo	0,578	0,012	<0,001	0,554	0,601
Energia	0,552	0,012	<0,001	0,528	0,576
Achatamento*	0,526	0,012	0,037	0,502	0,55
AOT*	0,523	0,012	0,065	0,499	0,548

### 3.2.2 Segmentação com pré-suavização FWHM de 9 mm

#### 3.2.2.1 Imagens sem normalização da intensidade de captação

Na tabela 3-15 estão representados os valores mínimo, máximo e os três quartis para as características de intensidade para as lesões malignas e *hotspots* benignos. Observa-se que apenas as características achatamento e atividade osteoblástica total não são significativamente diferentes entre as lesões malignas e os *hotspots* benignos, após correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

**Tabela 3-15** – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm nas imagens sem normalização da intensidade de captação.

	Benigno					Maligno					Valor <i>p</i>
	Mínimo	1ºQuartil	2ºQuartil	3ºQuartil	Máximo	Mínimo	1ºQuartil	2ºQuartil	3ºQuartil	Máximo	
Energia	3,4E+03	1,5E+05	2,7E+05	4,9E+05	2,8E+06	1,0E+04	1,4E+05	3,3E+05	8,3E+05	2,9E+07	2,5E-05
Entropia	3,3E+00	4,1E+00	4,3E+00	4,4E+00	5,1E+00	3,2E+00	4,1E+00	4,4E+00	4,7E+00	5,9E+00	4,3E-11
Achatamento*	1,9E+00	2,6E+00	2,9E+00	3,1E+00	6,2E+00	1,8E+00	2,6E+00	2,9E+00	3,3E+00	7,8E+00	4,9E-02
Máximo	1,2E+01	4,0E+01	5,0E+01	6,1E+01	1,5E+02	1,4E+01	4,3E+01	5,8E+01	8,1E+01	2,9E+02	0,0E+00
Média	4,6E+00	2,5E+01	3,1E+01	3,8E+01	9,0E+01	6,3E+00	2,5E+01	3,5E+01	5,0E+01	1,9E+02	4,9E-12

<b>MDA</b>	1,9E+00	4,0E+00	4,9E+00	6,1E+00	2,2E+01	1,7E+00	4,2E+00	5,8E+00	8,7E+00	4,8E+01	0,0E+00
<b>Mediana</b>	4,5E+00	2,4E+01	3,0E+01	3,8E+01	8,6E+01	6,1E+00	2,5E+01	3,4E+01	4,9E+01	1,9E+02	6,6E-11
<b>Mínimo</b>	0,0E+00	1,2E+01	1,6E+01	2,2E+01	5,8E+01	0,0E+00	1,2E+01	1,9E+01	2,8E+01	1,0E+02	3,8E-09
<b>Amplitude</b>	1,2E+01	2,7E+01	3,3E+01	3,9E+01	1,0E+02	1,2E+01	2,9E+01	3,8E+01	5,4E+01	2,2E+02	0,0E+00
<b>RQM</b>	5,2E+00	2,5E+01	3,2E+01	3,9E+01	9,4E+01	6,6E+00	2,6E+01	3,6E+01	5,1E+01	1,9E+02	1,2E-12
<b>Assimetria</b>	-4,5E-01	2,0E-01	3,3E-01	4,8E-01	1,6E+00	-3,4E-01	2,8E-01	4,4E-01	6,4E-01	1,9E+00	0,0E+00
<b>Desvio Padrão</b>	2,4E+00	5,0E+00	6,1E+00	7,5E+00	2,5E+01	2,1E+00	5,3E+00	7,3E+00	1,1E+01	5,6E+01	0,0E+00
<b>Uniformidade</b>	7,0E-03	1,4E-02	1,6E-02	1,9E-02	4,2E-02	3,2E-03	1,1E-02	1,5E-02	1,9E-02	4,6E-02	5,9E-11
<b>Variância</b>	5,9E+00	2,5E+01	3,7E+01	5,6E+01	6,3E+02	4,5E+00	2,8E+01	5,3E+01	1,1E+02	3,2E+03	0,0E+00
<b>CV</b>	1,2E-01	1,7E-01	2,0E-01	2,4E-01	5,3E-01	1,1E-01	1,9E-01	2,2E-01	2,6E-01	5,1E-01	4,4E-15
<b>Máximo 2x2</b>	4,8E+00	1,8E+01	2,2E+01	2,7E+01	7,0E+01	5,4E+00	1,9E+01	2,6E+01	3,7E+01	1,4E+02	0,0E+00
<b>Máximo 3x3</b>	2,8E+00	1,1E+01	1,4E+01	1,7E+01	4,4E+01	3,3E+00	1,2E+01	1,6E+01	2,4E+01	8,9E+01	0,0E+00
<b>AOT*</b>	2,3E+03	2,2E+04	3,5E+04	5,2E+04	2,5E+05	3,4E+03	2,0E+04	3,6E+04	6,5E+04	8,2E+05	5,4E-02

MDA – Média dos desvios absolutos; RQM – raiz quadrada da média dos quadrados; CV – coeficiente de variação; AOT – Atividade osteoblástica total

Na tabela 3-16 observa-se o valor da área abaixo da curva ROC, ordenado de forma descendente, para cada uma das características de intensidade, bem com os respectivos limites inferior e superior do intervalo de confiança, e respetivo valor *p*.

**Tabela 3-16** – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm nas imagens sem normalização da intensidade de captação.

Características	Área	Erro Padrão	Valor <i>p</i>	Intervalo de confiança a 95%	
				Limite Inferior	Limite Superior
<b>Assimetria</b>	0,630	0,012	<0,001	0,607	0,654
<b>Desvio Padrão</b>	0,629	0,012	<0,001	0,606	0,652
<b>Variância</b>	0,629	0,012	<0,001	0,606	0,652
<b>MDA</b>	0,625	0,012	<0,001	0,602	0,648
<b>Amplitude</b>	0,624	0,012	<0,001	0,601	0,647
<b>Máximo(3x3)</b>	0,614	0,012	<0,001	0,591	0,637
<b>Máximo (2x2)</b>	0,613	0,012	<0,001	0,590	0,636
<b>Máximo</b>	0,612	0,012	<0,001	0,588	0,635
<b>CV</b>	0,599	0,012	<0,001	0,575	0,623
<b>RQM</b>	0,590	0,012	<0,001	0,566	0,613
<b>Média</b>	0,587	0,012	<0,001	0,564	0,611
<b>Entropia</b>	0,583	0,012	<0,001	0,560	0,607
<b>Uniformidade</b>	0,583	0,012	<0,001	0,559	0,606
<b>Mediana</b>	0,582	0,012	<0,001	0,559	0,606
<b>Mínimo</b>	0,574	0,012	<0,001	0,551	0,598
<b>Energia</b>	0,553	0,012	<0,001	0,529	0,577
<b>Achatamento*</b>	0,525	0,012	0,049	0,501	0,549
<b>AOT*</b>	0,524	0,012	0,054	0,500	0,548

### 3.2.2.2 Imagens com intensidade de captação normalizada pelo osso

Na tabela 3-17 estão representados os valores mínimo, máximo e os três quartis para as características de intensidade para as lesões malignas e *hotspots* benignos. Observa-se que apenas as características energia, achatamento e atividade osteoblástica total não são significativamente diferentes entre as lesões malignas e os *hotspots* benignos, após correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

**Tabela 3-17** – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo osso.

	Benigno					Maligno					Valor <i>p</i>
	Mínimo	1ºQuartil	2ºQuartil	3ºQuartil	Máximo	Mínimo	1ºQuartil	2ºQuartil	3ºQuartil	Máximo	
<b>Energia*</b>	2,0E+01	5,6E+02	9,4E+02	1,6E+03	8,6E+03	4,6E+01	4,6E+02	1,1E+03	2,6E+03	9,5E+04	4,5E-03
<b>Entropia</b>	9,6E-01	1,7E+00	1,8E+00	2,0E+00	2,7E+00	1,0E+00	1,7E+00	1,9E+00	2,2E+00	3,6E+00	3,7E-14
<b>Achatamento*</b>	1,9E+00	2,6E+00	2,9E+00	3,1E+00	6,2E+00	1,8E+00	2,6E+00	2,9E+00	3,3E+00	7,8E+00	4,9E-02
<b>Máximo</b>	9,4E-01	2,5E+00	2,9E+00	3,5E+00	6,6E+00	1,0E+00	2,4E+00	3,3E+00	4,5E+00	1,8E+01	1,3E-12
<b>Média</b>	3,5E-01	1,5E+00	1,8E+00	2,2E+00	4,2E+00	4,4E-01	1,5E+00	2,0E+00	2,7E+00	1,0E+01	1,5E-07
<b>MDA</b>	1,2E-01	2,4E-01	2,9E-01	3,5E-01	8,7E-01	1,1E-01	2,4E-01	3,3E-01	4,8E-01	2,4E+00	3,6E-15
<b>Mediana</b>	3,5E-01	1,5E+00	1,8E+00	2,2E+00	4,2E+00	4,1E-01	1,4E+00	1,9E+00	2,7E+00	1,1E+01	1,2E-06
<b>Mínimo</b>	0,0E+00	7,2E-01	9,7E-01	1,3E+00	2,8E+00	0,0E+00	7,2E-01	1,1E+00	1,5E+00	5,7E+00	1,4E-06
<b>Amplitude</b>	7,5E-01	1,6E+00	2,0E+00	2,3E+00	4,6E+00	6,2E-01	1,7E+00	2,2E+00	3,0E+00	1,5E+01	7,1E-15
<b>RQMQ</b>	4,0E-01	1,5E+00	1,9E+00	2,3E+00	4,3E+00	4,8E-01	1,5E+00	2,0E+00	2,8E+00	1,1E+01	5,2E-08
<b>Assimetria</b>	-4,5E-01	2,0E-01	3,3E-01	4,8E-01	1,6E+00	-3,4E-01	2,8E-01	4,4E-01	6,4E-01	1,9E+00	0,0E+00
<b>Desvio Padrão</b>	1,5E-01	3,0E-01	3,6E-01	4,3E-01	1,1E+00	1,4E-01	3,1E-01	4,1E-01	5,9E-01	2,9E+00	2,2E-16
<b>Uniformidade</b>	7,6E-02	1,6E-01	1,8E-01	2,2E-01	4,3E-01	3,0E-02	1,2E-01	1,7E-01	2,2E-01	4,4E-01	6,0E-13
<b>Variância</b>	2,1E-02	9,0E-02	1,3E-01	1,9E-01	1,1E+00	1,8E-02	9,4E-02	1,7E-01	3,5E-01	8,4E+00	2,2E-16
<b>CV</b>	1,2E-01	1,7E-01	2,0E-01	2,4E-01	5,3E-01	1,1E-01	1,9E-01	2,2E-01	2,6E-01	5,1E-01	4,4E-15
<b>Máximo 2x2</b>	3,7E-01	1,1E+00	1,3E+00	1,6E+00	3,0E+00	4,0E-01	1,1E+00	1,5E+00	2,1E+00	7,8E+00	1,2E-13
<b>Máximo 3x3</b>	2,2E-01	6,8E-01	8,2E-01	9,9E-01	2,0E+00	2,5E-01	6,8E-01	9,4E-01	1,3E+00	5,1E+00	4,5E-14
<b>AOT*</b>	1,8E+02	1,4E+03	2,0E+03	3,0E+03	1,4E+04	2,2E+02	1,2E+03	2,1E+03	3,7E+03	4,7E+04	4,2E-01

MDA – Média dos desvios absolutos; RQMQ – raiz quadrada da média dos quadrados; CV – coeficiente de variação; AOT – Atividade osteoblástica total

Na tabela 3-18 representa-se o valor da área abaixo da curva ROC, ordenado de forma descendente, para cada uma das características de intensidade, bem com os respetivos limites inferior e superior do intervalo de confiança e respetivo valor *p*.

**Tabela 3-18** – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo osso.

Características	Área	Erro padrão	Valor <i>p</i>	Intervalo de confiança a 95%	
				Limite Inferior	Limite Superior
Assimetria	0,630	0,012	<0,001	0,607	0,654
Variância	0,604	0,012	<0,001	0,580	0,627
Desvio Padrão	0,604	0,012	<0,001	0,580	0,627
MDA	0,599	0,012	<0,001	0,576	0,623
CV	0,599	0,012	<0,001	0,575	0,623
Amplitude	0,598	0,012	<0,001	0,575	0,622
Entropia	0,596	0,012	<0,001	0,572	0,619
Máximo 3x3	0,595	0,012	<0,001	0,572	0,619
Máximo 2x2	0,594	0,012	<0,001	0,570	0,617
Uniformidade	0,591	0,012	<0,001	0,567	0,614
Máximo	0,590	0,012	<0,001	0,566	0,613
RQMQ	0,569	0,012	<0,001	0,545	0,592
Média	0,566	0,012	<0,001	0,543	0,590
Mediana	0,561	0,012	<0,001	0,537	0,585
Mínimo	0,561	0,012	<0,001	0,537	0,585
Energia	0,536	0,012	0,004	0,512	0,560
Achatamento	0,525	0,012	0,049	0,501	0,549
AOT	0,510	0,012	0,418	0,486	0,534

### 3.2.1.1 Imagens com intensidade de captação normalizada pelo tecido mole

Na tabela 3-19 estão representados os valores mínimo, máximo e os três quartis para as características de intensidade para as lesões malignas e *hotspots* benignos. Observa-se que apenas as características energia, achatamento e atividade osteoblástica total não são significativamente diferentes entre as lesões malignas e os *hotspots* benignos, após correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

**Tabela 3-19** – Distribuição das características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo tecido mole.

	Benigno					Maligno					Valor <i>p</i>
	Mínimo	1º Quartil	2º Quartil	3º Quartil	Máximo	Mínimo	1º Quartil	2º Quartil	3º Quartil	Máximo	
Energia	2,1E+02	7,2E+03	1,5E+04	3,1E+04	5,3E+05	5,7E+02	7,3E+03	1,8E+04	5,3E+04	9,8E+06	1,8E-05
Entropia	2,0E+00	2,8E+00	3,1E+00	3,4E+00	4,4E+00	2,0E+00	2,9E+00	3,3E+00	3,7E+00	5,5E+00	8,9E-16
Achatamento*	1,9E+00	2,6E+00	2,9E+00	3,1E+00	6,2E+00	1,8E+00	2,6E+00	2,9E+00	3,3E+00	7,8E+00	4,9E-02
Máximo	3,0E+00	8,8E+00	1,2E+01	1,5E+01	5,0E+01	3,5E+00	9,5E+00	1,4E+01	2,2E+01	1,6E+02	3,1E-15
Média	1,1E+00	5,4E+00	7,2E+00	9,5E+00	2,9E+01	2,0E+00	5,5E+00	8,3E+00	1,3E+01	7,5E+01	2,9E-10
MDA	3,7E-01	8,5E-01	1,1E+00	1,6E+00	5,1E+00	3,6E-01	9,5E-01	1,5E+00	2,4E+00	1,6E+01	0,0E+00
Mediana	1,1E+00	5,3E+00	7,1E+00	9,3E+00	2,9E+01	2,0E+00	5,4E+00	8,1E+00	1,3E+01	7,5E+01	2,7E-09

<b>Mínimo</b>	0,0E+00	2,7E+00	3,7E+00	5,3E+00	1,8E+01	0,0E+00	2,8E+00	4,4E+00	7,2E+00	5,0E+01	6,6E-09
<b>Amplitude</b>	2,2E+00	5,8E+00	7,6E+00	1,1E+01	3,5E+01	2,2E+00	6,3E+00	9,3E+00	1,5E+01	1,3E+02	0,0E+00
<b>RQM</b>	1,3E+00	5,5E+00	7,3E+00	9,7E+00	3,0E+01	2,1E+00	5,7E+00	8,5E+00	1,4E+01	7,7E+01	9,4E-11
<b>Assimetria</b>	-4,5E-01	2,0E-01	3,3E-01	4,8E-01	1,6E+00	-3,4E-01	2,8E-01	4,4E-01	6,4E-01	1,9E+00	0,0E+00
<b>Desvio Padrão</b>	4,6E-01	1,1E+00	1,4E+00	2,0E+00	6,2E+00	4,4E-01	1,2E+00	1,8E+00	2,9E+00	2,2E+01	0,0E+00
<b>Uniformidade</b>	1,5E-02	3,9E-02	5,3E-02	7,0E-02	1,5E-01	4,9E-03	3,0E-02	4,4E-02	6,4E-02	1,6E-01	8,4E-15
<b>Variância</b>	2,2E-01	1,1E+00	2,0E+00	4,1E+00	3,9E+01	2,0E-01	1,4E+00	3,2E+00	8,5E+00	4,9E+02	0,0E+00
<b>CV</b>	1,2E-01	1,7E-01	2,0E-01	2,4E-01	5,3E-01	1,1E-01	1,9E-01	2,2E-01	2,6E-01	5,1E-01	4,4E-15
<b>Máximo 2x2</b>	1,2E+00	3,8E+00	5,1E+00	6,9E+00	2,1E+01	1,4E+00	4,1E+00	6,2E+00	1,0E+01	6,9E+01	4,4E-16
<b>Máximo 3x3</b>	7,1E-01	2,4E+00	3,3E+00	4,4E+00	1,3E+01	9,0E-01	2,6E+00	3,9E+00	6,4E+00	4,5E+01	2,2E-16
<b>AOT*</b>	5,8E+02	5,0E+03	8,3E+03	1,3E+04	9,1E+04	9,0E+02	4,8E+03	8,5E+03	1,6E+04	6,1E+05	2,9E-02

MDA – Média dos desvios absolutos; RQM – raiz quadrada da média dos quadrados; CV – coeficiente de variação; AOT – Atividade osteoblástica total

Na tabela 3-20 representa-se o valor da área abaixo da curva ROC, ordenado de forma descendente, para cada uma das características de intensidade, bem com os respetivos limites inferior e superior do intervalo de confiança e respetivo valor *p*.

**Tabela 3-20** – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características de intensidade das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm nas imagens com a intensidade de captação normalizada pelo tecido mole.

Características	Área	Erro padrão	Valor <i>p</i>	Intervalo de confiança a 95%	
				Límite Inferior	Límite Superior
<b>Assimetria</b>	0,630	0,012	<0,001	0,607	0,654
<b>Variância</b>	0,614	0,012	<0,001	0,591	0,637
<b>Desvio Padrão</b>	0,614	0,012	<0,001	0,591	0,637
<b>MDA</b>	0,612	0,012	<0,001	0,588	0,635
<b>Amplitude</b>	0,607	0,012	<0,001	0,584	0,631
<b>Máximo(3x3)</b>	0,604	0,012	<0,001	0,581	0,627
<b>Máximo(2x2)</b>	0,603	0,012	<0,001	0,579	0,626
<b>Entropia</b>	0,602	0,012	<0,001	0,578	0,625
<b>Máximo</b>	0,600	0,012	<0,001	0,576	0,623
<b>CV</b>	0,599	0,012	<0,001	0,575	0,623
<b>Uniformidade</b>	0,598	0,012	<0,001	0,574	0,622
<b>RQM</b>	0,582	0,012	<0,001	0,558	0,606
<b>Média</b>	0,580	0,012	<0,001	0,556	0,603
<b>Mediana</b>	0,575	0,012	<0,001	0,551	0,599
<b>Mínimo</b>	0,573	0,012	<0,001	0,549	0,597
<b>Energia</b>	0,554	0,012	<0,001	0,530	0,578
<b>AOT*</b>	0,528	0,012	0,029	0,503	0,552
<b>Achatamento*</b>	0,525	0,012	0,049	0,501	0,549

### 3.3 Análise univariada das características baseadas apenas na geometria

Neste trabalho foram consideradas 9 características baseadas apenas na geometria. Seguidamente é apresentada uma análise estatística descritiva de cada uma individualmente, assim como análise inferencial com o teste estatístico U de Mann-Whitney. É também avaliado o potencial de cada uma individualmente para classificar as lesões, indicando-se o intervalo de confiança para a área a baixo da curva ROC.

#### 3.3.1 Segmentação com pré-suavização FWHM de 3 mm

Na tabela 3-21 estão representados os valores mínimo, máximo e os três quartis para as características geométricas para as lesões malignas e *hotspots* benignos. Observa-se que as características perímetro, *compactness I*, maior eixo e orientação não são significativamente diferentes entre as lesões malignas e os *hotspots* benignos, após correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

**Tabela 3-21** – Distribuição das características geométricas das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm.

	Benigno					Maligno					Valor <i>p</i>
	Mínimo	1ºQuartil	2ºQuartil	3ºQuartil	Máximo	Mínimo	1ºQuartil	2ºQuartil	3ºQuartil	Máximo	
Área (mm <sup>2</sup> )	1,3E+02	7,8E+02	1,1E+03	1,4E+03	9,0E+03	1,3E+02	6,3E+02	9,6E+02	1,4E+03	1,1E+04	1,0E-04
Perímetro (mm)*	6,8E+01	2,0E+02	2,5E+02	3,3E+02	1,8E+03	5,6E+01	1,8E+02	2,4E+02	3,4E+02	1,7E+03	9,3E-02
Compactness I*	3,5E-02	1,5E-01	2,3E-01	3,1E-01	5,9E-01	2,4E-02	1,3E-01	2,2E-01	3,2E-01	7,1E-01	3,2E-01
RPA	1,1E-01	1,9E-01	2,3E-01	2,9E-01	8,1E-01	1,0E-01	2,0E-01	2,5E-01	3,2E-01	7,4E-01	1,6E-03
Maior Eixo (mm)*	1,9E+01	4,1E+01	5,0E+01	5,9E+01	3,8E+02	1,3E+01	3,9E+01	4,9E+01	6,2E+01	3,4E+02	5,2E-01
Menor Eixo (mm)	6,7E+00	2,6E+01	3,3E+01	3,8E+01	7,5E+01	1,2E+01	2,4E+01	3,0E+01	3,7E+01	1,5E+02	7,1E-05
Excentricidade	1,6E-01	6,3E-01	7,4E-01	8,2E-01	9,9E-01	1,2E-01	6,7E-01	7,8E-01	8,6E-01	9,9E-01	7,8E-09
Alongamento	1,0E+00	1,3E+00	1,5E+00	1,8E+00	6,6E+00	1,0E+00	1,4E+00	1,6E+00	2,0E+00	8,9E+00	7,8E-09
Orientação*	7,9E-01	1,5E+00	1,8E+00	2,6E+00	3,1E+00	8,1E-01	1,5E+00	1,7E+00	2,5E+00	3,1E+00	1,5E-01

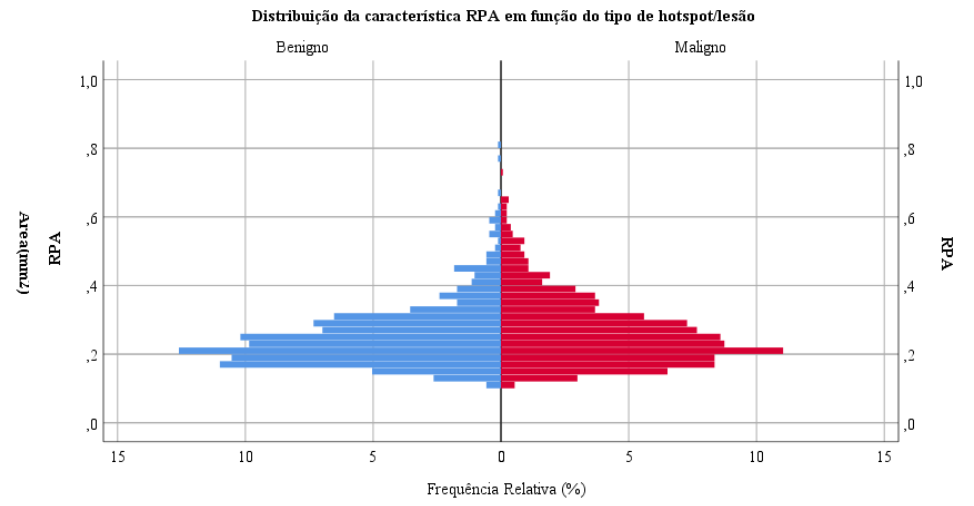
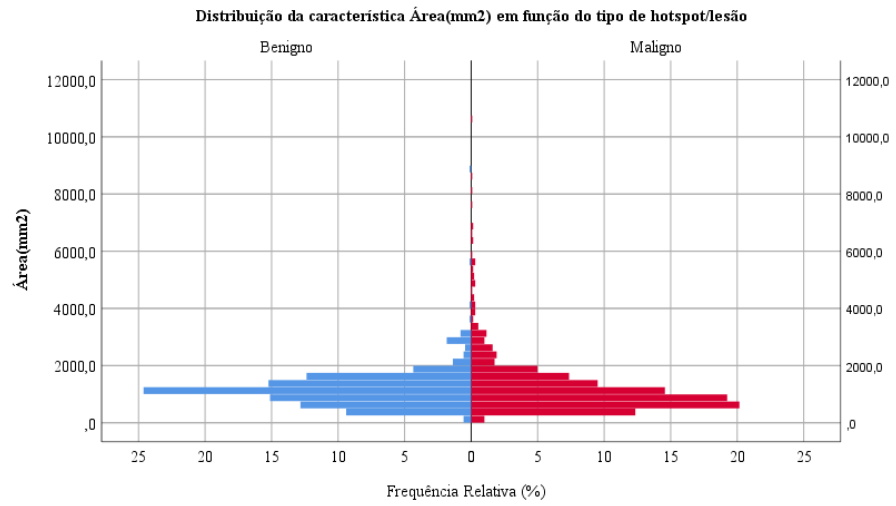
RPA – Razão perímetro/área

Na tabela 3-22 representa-se o valor da área abaixo da curva ROC, ordenado de forma descendente, para cada uma das características de intensidade, bem com os respetivos limites inferior e superior do intervalo de confiança, e respetivo valor *p*.

**Tabela 3-22** – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características geométricas das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 3 mm.

Características	Área	Erro padrão	Valor $p$	Intervalo de confiança a 95%	
				Limite inferior	Limite Superior
<b>Alongamento</b>	0,573	0,01	<0,001	0,55	0,60
<b>Excentricidade</b>	0,573	0,01	<0,001	0,55	0,60
<b>Eixo menor(mm)</b>	0,550	0,01	<0,001	0,53	0,57
<b>Área(mm<sup>2</sup>)</b>	0,549	0,01	<0,001	0,52	0,57
<b>RPA</b>	0,534	0,01	<0,001	0,52	0,56
<b>Perímetro(mm)*</b>	0,521	0,01	0,09	0,50	0,55
<b>Orientação*</b>	0,518	0,01	0,15	0,49	0,54
<b>Compactness1*</b>	0,513	0,01	0,32	0,49	0,54
<b>Eixo Maior(mm)*</b>	0,508	0,01	0,52	0,48	0,53

Na figura 3.6 apresentam-se os histogramas das características área e RPA. A distribuição destas características geométricas com uma pré-suavização FWHM de 6 e 9 mm podem ser visualizados no Apêndice desta dissertação.



**Figura 3.6** – Distribuição das características geométricas área e RPA em função do tipo de *hotspot*/lesão obtidas da segmentação com pré-suavização FWHM de 3 mm.

### 3.3.2 Segmentação com pré-suavização FWHM de 6 mm

Na tabela 3-23 estão representados os valores mínimo, máximo e os três quartis para as características geométricas para as lesões malignas e *hotspots* benignos. Observa-se que as características perímetro, maior eixo e orientação não são significativamente diferentes entre as lesões malignas e os *hotspots* benignos, após correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

**Tabela 3-23** – Distribuição das características geométricas das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm.

	Benigno					Maligno					Valor <i>p</i>
	Mínimo	1º Quartil	2º Quartil	3º Quartil	Máximo	Mínimo	1º Quartil	2º Quartil	3º Quartil	Máximo	
Área (mm <sup>2</sup> )	1,4E+02	8,0E+02	1,2E+03	1,5E+03	9,1E+03	9,7E+01	6,5E+02	9,9E+02	1,5E+03	1,1E+04	2,1E-04
Perímetro (mm)*	7,2E+01	1,5E+02	1,8E+02	2,1E+02	9,8E+02	5,2E+01	1,4E+02	1,7E+02	2,3E+02	1,1E+03	2,7E-01
Compactness1	1,2E-01	3,6E-01	4,7E-01	5,3E-01	7,0E-01	6,2E-02	3,2E-01	4,4E-01	5,1E-01	7,3E-01	1,1E-06
RPA	1,0E-01	1,4E-01	1,6E-01	2,0E-01	5,1E-01	9,3E-02	1,5E-01	1,8E-01	2,2E-01	8,3E-01	8,4E-11
Maior Eixo (mm)*	1,9E+01	4,0E+01	5,0E+01	5,9E+01	3,8E+02	1,4E+01	3,8E+01	4,9E+01	6,2E+01	3,4E+02	4,5E-01
Menor Eixo (mm)	7,0E+00	2,5E+01	3,2E+01	3,7E+01	7,5E+01	1,2E+01	2,4E+01	3,0E+01	3,6E+01	1,5E+02	1,2E-04
Excentricidade	1,0E-01	6,4E-01	7,4E-01	8,3E-01	9,9E-01	1,6E-01	6,7E-01	7,8E-01	8,6E-01	9,9E-01	3,5E-08
Alongamento	1,0E+00	1,3E+00	1,5E+00	1,8E+00	6,6E+00	1,0E+00	1,4E+00	1,6E+00	2,0E+00	8,9E+00	3,5E-08
Orientação*	7,9E-01	1,5E+00	1,8E+00	2,6E+00	3,1E+00	7,9E-01	1,5E+00	1,7E+00	2,5E+00	3,1E+00	2,2E-01

RPA – Razão perímetro/área

Na tabela 3-24 representa-se o valor da área abaixo da curva ROC, ordenado de forma descendente, para cada uma das características de intensidade, bem com os respetivos limites inferior e superior do intervalo de confiança, e respetivo valor *p*.

**Tabela 3-24** – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características geométricas das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 6 mm.

Características	Área	Erro padrão	Valor <i>p</i>	Intervalo de confiança	
				Limite inferior	Limite Superior
RPA	0,582	0,012	0,00	0,558	0,606
Excentricidade	0,57	0,012	0,00	0,545	0,594
Alongamento	0,57	0,012	0,00	0,545	0,594
Compactness1	0,562	0,012	0,00	0,537	0,586
Eixo menor (mm)	0,548	0,012	0,00	0,524	0,573
Área(mm <sup>2</sup> )	0,547	0,012	0,00	0,522	0,571
Orientação*	0,515	0,013	0,225	0,49	0,54
Perímetro(mm)*	0,514	0,012	0,265	0,49	0,538
Eixo maior(mm)*	0,51	0,012	0,452	0,485	0,534

### 3.3.3 Segmentação com pré-suavização FWHM de 9 mm

Na tabela 3-25 estão representados os valores mínimo, máximo e os três quartis para as características geométricas para as lesões malignas e *hotspots* benignos. Observa-se que as características área, perímetro, maior eixo e orientação não são significativamente diferentes entre as lesões malignas e os *hotspots* benignos, após correção para comparações múltiplas de Bonferroni.

**Tabela 3-25** – Distribuição das características geométricas das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm.

	Benigno					Maligno					Valor <i>p</i>
	Mínimo	1º Quartil	2º Quartil	3º Quartil	Máximo	Mínimo	1º Quartil	2º Quartil	3º Quartil	Máximo	
Área(mm <sup>2</sup> )*	1,7E+02	8,4E+02	1,2E+03	1,5E+03	9,0E+03	1,0E+02	7,0E+02	1,0E+03	1,5E+03	1,1E+04	1,6E-03
Perímetro(mm)*	7,2E+01	1,4E+02	1,8E+02	2,0E+02	8,7E+02	5,2E+01	1,4E+02	1,7E+02	2,2E+02	1,1E+03	2,5E-01
Compactness1	1,4E-01	4,1E-01	5,1E-01	5,6E-01	6,9E-01	7,8E-02	3,7E-01	4,8E-01	5,5E-01	7,3E-01	1,7E-07
RPA	9,3E-02	1,3E-01	1,5E-01	1,9E-01	4,4E-01	8,7E-02	1,4E-01	1,7E-01	2,0E-01	8,4E-01	7,8E-09
Eixo Maior(mm)*	1,9E+01	4,0E+01	5,0E+01	5,9E+01	3,8E+02	1,4E+01	3,8E+01	4,9E+01	6,2E+01	3,4E+02	5,8E-01
Eixo Menor(mm)	8,1E+00	2,6E+01	3,2E+01	3,8E+01	7,5E+01	1,2E+01	2,5E+01	3,0E+01	3,7E+01	1,5E+02	1,5E-04
Excentricidade	1,5E-01	6,4E-01	7,4E-01	8,2E-01	9,9E-01	1,4E-01	6,7E-01	7,8E-01	8,6E-01	9,9E-01	5,7E-08
Alongamento	1,0E+00	1,3E+00	1,5E+00	1,8E+00	6,8E+00	1,0E+00	1,3E+00	1,6E+00	1,9E+00	9,0E+00	5,7E-08
Orientação*	8,0E-01	1,5E+00	1,8E+00	2,5E+00	3,1E+00	7,9E-01	1,5E+00	1,7E+00	2,5E+00	3,1E+00	2,8E-01

Na tabela 3-26 representa-se o valor da área abaixo da curva ROC, ordenado de forma descendente, para cada uma das características de intensidade, bem com os respetivos limites inferior e superior do intervalo de confiança e respetivo valor *p*.

**Tabela 3-26** – Valores de área abaixo da curva ROC para as diferentes características geométricas das lesões segmentadas com pré-suavização FWHM de 9 mm.

Características	Área	Erro padrão	Valor <i>p</i>	Intervalo de confiança a 95%	
				Límite inferior	Límite Superior
RPA	0,573	0,013	<0,001	0,548	0,597
Excentricidade	0,569	0,012	<0,001	0,544	0,593
Alongamento	0,569	0,012	<0,001	0,544	0,593
Compactness1	0,566	0,012	<0,001	0,542	0,590
Eixo Menor (mm)	0,548	0,012	<0,001	0,523	0,572
Área(mm <sup>2</sup> )*	0,540	0,012	0,002	0,515	0,564
Perímetro*	0,515	0,012	0,248	0,490	0,539
Orientação*	0,514	0,013	0,282	0,489	0,539
Eixo Maior (mm)*	0,507	0,012	0,577	0,483	0,531

### 3.4 Desempenho dos classificadores

Todos os classificadores baseados em técnicas de *machine learning* convencionais foram muito rápidos no treino de cada um dos modelos criados para a validação cruzada (< 1 segundo para DT, *k*-NN e ANN; 1 segundo para SVM). No caso do classificador baseado em CNN, o tempo médio para otimizar um modelo foi aproximadamente 2 minutos. O tempo necessário para classificar um caso foi insignificante (< 1 segundo) para qualquer um dos classificadores.

De modo a não sobrevalorizar as características que variam em torno de valores absolutos mais elevados (por exemplo: energia e AOT) em relação a outras que variam em torno de valores mais baixos (por exemplo: excentricidade e uniformidade), os valores de todas as características foram normalizados de modo que todas tivessem média 0 e desvio padrão 1. Toda a parte de treino e classificação foi realizada usando as características normalizadas. Para o caso do classificador baseado em CNN, tal operação não existe, pois, a entrada do classificador é a imagem (*patch*), não a lista de características como no caso dos outros classificadores.

A tabela 3-27 apresenta os resultados da especificidade, sensibilidade e precisão balanceada, obtidos no MATLAB para os diferentes classificadores. Pode-se observar que os valores mais elevados de precisão balanceada de cada tipo de classificador foram 66%, 68%, 68%, 67% e 68%, para os classificadores DT, *k*-NN, SVM, ANN e CNN, respetivamente. Para cada tipo de classificador foi ainda calculada a sua precisão, para a combinação de parâmetros que originou a sua precisão balanceada mais elevada. Obtiveram-se as precisões 68%, 69%, 70%, 68% e 69%, para os classificadores DT, *k*-NN, SVM, ANN e CNN, respetivamente. Comparando as precisões dos classificadores usando o teste estatístico Q de Cochran, observou-se que não há diferenças estatisticamente significativas entre elas ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 3-27** – Resultados da especificidade, sensibilidade e precisão balanceada obtidos para os diferentes classificadores

Tipo de classificador	Segmentação com pré-suavização (FWHM)	Normalização de intensidades	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Precisão balanceada (%)
<i>Decision tree</i>	3 mm	SN	54,96	70,71	62,84
		Osso	53,55	70,18	61,87
		TM	53,30	68,57	60,94
	6 mm	SN	55,45	69,74	62,59
		<b>Osso</b>	<b>59,30</b>	<b>73,04</b>	<b>66,17</b>
		TM	54,29	69,15	61,72
	9 mm	SN	54,64	69,84	62,24
		Osso	57,35	71,85	64,60
		TM	54,19	69,30	61,74

<i>k-Nearest neighbors</i>	3mm	SN	58,45	71,43	64,94
		Osso	61,50	73,66	67,58
		TM	57,63	70,47	64,05
	6mm	SN	60,17	72,35	66,26
		<b>Osso</b>	<b>61,95</b>	<b>74,39</b>	<b>68,17</b>
		TM	58,25	71,85	65,05
	9mm	SN	59,22	72,05	65,64
		Osso	61,15	73,91	67,53
		TM	58,63	71,41	65,02
<i>Support vector machine</i>	3mm	<b>SN</b>	<b>56,10</b>	<b>79,15</b>	<b>67,62</b>
		Osso	54,45	79,14	66,79
		TM	53,46	78,61	66,04
	6mm	SN	62,36	69,18	65,77
		Osso	61,59	70,67	66,13
		TM	61,74	69,18	65,46
	9mm	SN	53,65	76,26	64,96
		Osso	52,86	76,76	64,81
		TM	52,65	76,10	64,38
<i>Artificial neural network</i>	3mm	SN	62,06	71,48	66,77
		Osso	61,59	71,78	66,68
		TM	61,59	70,97	66,28
	6mm	SN	61,81	70,61	66,21
		Osso	61,80	71,76	66,78
		TM	60,96	70,52	65,53
	9mm	<b>SN</b>	<b>63,15</b>	<b>71,25</b>	<b>67,20</b>
		Osso	61,69	71,41	66,55
		TM	60,21	69,70	64,95
<i>Convolutional neural network</i>	Não aplicável	SN	62,61	70,88	66,74
		<b>Osso</b>	<b>65,15</b>	<b>71,28</b>	<b>68,21</b>
		Tecido mole	64,56	68,58	66,57

## 4. Discussão

Este trabalho teve como principal objetivo avaliar a aplicabilidade de técnicas de *machine learning* frequentemente encontradas na literatura na classificação de lesões ósseas em imagens de cintigrafia óssea. A cintigrafia óssea é um importante exame de diagnóstico para a detecção e seguimento de lesões ósseas, pois existe uma grande disponibilidade comercial e apresenta custos baixos em comparação com outras técnicas de diagnóstico, como por exemplo a ressonância magnética ou o PET [23].

Para a aplicação de técnicas de *machine learning* convencionais, foi necessário a extração de características das lesões. No total, 27 para cada lesão. Uma análise univariada das mesmas mostrou que as mais associadas à heterogeneidade da captação dentro da lesão foram as que de um modo geral melhor discriminaram as lesões malignas dos *hotspots* benignos. Este resultado está em linha com a biologia [24], pois é do conhecimento clínico que de um modo geral as lesões malignas são mais heterogêneas do que as benignas. Em relação às características geométricas, pela mesma razão da heterogeneidade, era expectável que estas pudessem discriminar bem as lesões. No entanto, isto não aconteceu, o que poderá ser devido à representação planar de lesões que são natureza volumétrica.

Uma das hipóteses subjacentes a este trabalho de investigação era que normalizando a intensidade de captação por uma referência se teria vantagens em termos de classificação, pois seria atenuada a variabilidade relativa à atividade injetada, massa do doente e efeitos da não correção para a atenuação. No entanto, a normalização da intensidade de captação pela mediana da região óssea usada como referência originou apenas uma pequena melhoria geral no desempenho dos classificadores. Este resultado, aparentemente negativo, tem o lado positivo de mostrar que os classificadores são robustos às variabilidades das condições de aquisição e doentes, no que diz respeito à escala da intensidade de captação.

Em relação ao desempenho dos classificadores, estiveram todos dentro do esperado, com valores de precisão balanceada próximos de 70%. O classificador baseado em CNN surpreendeu pela positiva pois atingiu valores de precisão balanceada semelhantes aos outros classificadores. Isto mostra que as CNN mais otimizadas, como a utilizada neste trabalho, já estão ao nível das melhores técnicas de *machine learning* convencionais na tarefa de classificação de lesões com base em imagens. Neste caso, o que foi fornecido à CNN não foi a imagem completa, mas apenas uma porção da imagem centrada na lesão que foi identificada manualmente. No entanto, a tarefa de identificar/segmentar lesões em imagens com base em CNN também tem mostrado dar bons resultados, pelo que parece plausível a

curto prazo desenvolver uma ferramenta baseada em CNN capaz de realizar com sucesso as duas tarefas: identificar e classificar as lesões. A CNN utilizada já estava otimizada, mas possivelmente haverá outras CNN capazes de obter melhores resultados.

Os valores obtidos para a área abaixo da curva ROC para as diversas características são ligeiramente diferentes dos valores obtidos numa publicação relativa a resultados prévios obtidos no âmbito deste trabalho [25]. Estas diferenças podem ser justificadas pelas ligeiras diferenças nas amostras usadas nessa publicação e nesta dissertação de mestrado. Uma vez que no trabalho publicado estavam incluídos mais 2 doentes que tiveram que ser excluídos desta dissertação, pois apresentavam intensa captação no esqueleto em relação aos tecidos moles e com ausência de captação nas vias de excreção traduzindo-se num padrão de *superscan*. Além disso, para esta dissertação foram ainda identificados mais 20 *hotspots* benignos, em comparação com o trabalho já publicado.

Com base numa pesquisa efetuada na literatura científica, encontrou-se alguns trabalhos de aplicação de técnicas de *machine learning* no processo de classificação de imagens de cintigrafia óssea [6] [7] [8]. Por exemplo, Sadik *et al* [6] desenvolveram um sistema CAD automático baseado em ANN com o intuito de auxiliar a decisão clínica. O objetivo deste estudo foi perceber se os médicos poderiam beneficiar da informação dada pelo sistema CAD através da melhoria da performance na interpretação das imagens e na redução da variabilidade inter-observador. O *gold standard* para este estudo foi por consenso dos médicos com base nos estudos de cintigrafias ósseas realizadas pelos doentes, na informação clínica do doente, incluindo resultados laboratoriais e outros estudos de diagnóstico que estavam disponíveis. Estes autores utilizaram uma amostra de 59 imagens de cintigrafia óssea de 59 doentes para a avaliação do sistema. A classificação foi dividida em quatro grupos (1 – ausência de metástases ósseas, 2 – duvidoso, 3 – provável metastização óssea, 4 – presença de metástases ósseas). Posteriormente, os mesmos médicos analisaram, de forma aleatória, as imagens e classificaram as mesmas apenas com a informação suplementar relativa à idade e ao sexo do doente. Repetiram ainda o processo, mas sendo-lhes dada uma recomendação de classificação do sistema CAD baseado ANN. O sistema CAD realizava a deteção automática dos *hotspots*, seguindo-se a sua segmentação. No que toca a interpretação das imagens de cintigrafia óssea para a ausência ou presença de metástases, este artigo demonstra que a precisão de classificação das imagens passou de 89% (sem o auxílio do CAD) para 92% quando os médicos recorreram ao auxílio do sistema CAD.

Seguindo a linha do trabalho semelhante à desenvolvida por Sadik *et al* [6], Aslantas *et al* [8] desenvolveram um sistema CAD baseado em ANN para a deteção de metástases ósseas em imagens de cintigrafia óssea: CADBOSS. A identificação da ausência ou presença de metástases nas imagens de cintigrafia óssea foi realizada por médicos especialistas com base na avaliação de imagem, informação clínica dos doentes bem como recorrendo a outros exames médicos que os doentes tenham realizado. A classificação final foi dividida em dois grupos: ausência de metástases e presença de metástases. Para este estudo, foi utilizada uma amostra de 160 imagens de cintigrafia óssea de 60 doentes, sendo que para

a criação do sistema CAD apenas 130 foram utilizadas. A performance do sistema CAD foi comparada com a classificação médica individualmente e posteriormente com a classificação médica auxiliada pelo sistema CAD, não demonstrando diferenças significativas entre os três sistemas, embora os melhores resultados tenham sido obtidos com a junção médico e CAD (precisão de 96,9) [8].

Papandrianos *et al* [7] exploraram diferentes arquiteturas de CNN para a classificação de imagens de cintigrafia óssea em doentes com cancro da próstata. Posteriormente selecionaram a que obteve melhores resultados, comparando-a com arquiteturas já existentes e em uso clínico para outro tipo de imagens. A amostra original consistiu em 970 imagens de cintigrafia óssea de 817 doentes. As imagens foram classificadas como contendo lesões malignas ou não por um médico especialista. Assumindo a classificação clínica como *gold standard*, o modelo proposto demonstrou uma precisão de 97%. Este trabalho apresenta algumas falhas metodológicas na validação dos classificadores, no entanto os resultados obtidos mostram que as CNN têm potencial para identificar doentes com metástases ósseas que têm carcinoma da próstata.

Além de uma publicação da autora desta dissertação [25] foi encontrado apenas um outro trabalho cujo objetivo era a classificação individual de cada lesão/*hotspot* [9], trabalho esse em colaboração com o mesmo grupo de investigação da autora desta dissertação. Nesse trabalho foram usadas florestas de decisão para classificar individualmente cada uma das lesões segmentadas por um algoritmo automático. A sensibilidade de deteção de lesões malignas foi de 75%, não sendo publicados resultados de especificidade.

Com a exceção do trabalho de Yelshyna *et al* [9], os trabalhos encontrados na literatura diferem do trabalho realizado no âmbito desta dissertação. Nesses trabalhos [6]–[8] o objetivo era classificar as imagens consoante a presença ou ausência de metástases, enquanto que ao longo desta dissertação o objetivo era classificar cada uma das lesões/*hotspots* individualmente, tornando assim o sistema de classificação muito mais complexo. Os trabalhos de Sadik *et al* [6] e Aslantas *et al* [8] originaram bons resultados na tarefa de classificar as imagens, no entanto atendendo à reduzida dimensão das amostras utilizadas, esses resultados devem ser encarados com cautela. Papandrianos *et al* [7] utilizaram uma amostra de dimensão consideravelmente maior, no entanto a forma como foi validada a metodologia poderá ter contribuído para a inflação dos resultados.

Esta dissertação apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto de o diagnóstico das lesões ter sido feito por um médico especialista de medicina nuclear com base na visualização das imagens de cintigrafias ósseas e restante informação clínica, não havendo comprovativo histológico da lesão. Uma classificação por consenso de pelo menos dois médicos seria uma mais valia indiscutível. Um estudo da variabilidade inter- e intra-observador seria também importante para uma comparação mais justa entre a classificação clínica e a computacional. Outra limitação encontrada está relacionada com a identificação de lesões malignas e *hotspots* benignos. Este processo foi realizado de forma manual

pelo médico especialista de medicina nuclear, o que pode trazer algum enviesamento e ser menos apelativa do que a identificação totalmente automática.

## 5. Conclusões

Todos os modelos de classificadores multivariados usados originaram bons resultados de precisão balanceada apenas com a informação extraída das imagens, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles. Não parece, portanto, haver vantagem na utilização de alguma destas metodologias em relação às outras usadas na comparação. No entanto, as CNN são mais fáceis de implementar do que as outras técnicas, pois não requerem segmentação das lesões e subsequente extração de características.

Em termos de precisão, estes resultados são promissores (precisão balanceada próxima de 70%), abrindo portas para a aplicação de sistemas CAD no auxílio à avaliação individual de lesões/*hotspots* em imagens de cintigrafia óssea. Note-se que esta tarefa é de um grau de complexidade muito superior à classificação global da imagem de cintigrafia óssea, que é o mais frequentemente encontrado na literatura. Portanto, os valores de precisão balanceada alcançados neste trabalho não podem ser diretamente comparados com os publicados na literatura.

A utilização das metodologias de classificação multivariada originou sempre melhores resultados de classificação do que a utilização de apenas uma característica. Em termos individuais, destacam-se as características associadas à heterogeneidade da intensidade de captação dentro da lesão/*hotspot*. No entanto, qualquer uma destas características de heterogeneidade originou resultados modestos quando usada individualmente (valores de área abaixo da curva ROC de aproximadamente 0,62).



## 6. Perspetivas de trabalho futuro

É expectável que a junção de variáveis demográficas possa melhorar o resultado dos classificadores, tornando-os mais interessantes, no entanto não era esse o objetivo deste trabalho. Deste modo, esta é uma tarefa que poderá ser objetivada na sequência deste trabalho.

A identificação de lesões malignas e *hotspots* benignos feita de forma manual pelos médicos pode trazer algum enviesamento pelo que será desejável a implementação de técnicas de pré-processamento automático para a identificação de regiões ósseas que apresentem visualmente captação anormal elevada.

Seguindo a sugestão dos artigos encontrados na literatura, a criação de um *gold standard*, que não fosse apenas estabelecido por um médico, mas por um consenso de no mínimo três médicos, será importante para a avaliação dos classificadores. Isto trará também a possibilidade de fazer um estudo de concordância intra- e inter-observador, observador vs *gold standard* e avaliar a mais valia diagnóstica da classificação clínica auxiliada pelos classificadores. Idealmente, nas lesões mais duvidosas poder-se-ia recorrer a análise histológica.

Na literatura, os classificadores usados em cintigrafias ósseas são usados para classificar a imagem no seu todo, como contendo alguma lesão óssea maligna ou não. No entanto, não foi encontrado qualquer estudo comparando as diferentes técnicas de classificação para esse problema em concreto. Assim, um estudo de comparação de classificadores, como o realizado neste trabalho, poderá ser algo muito interessante a fazer no futuro.

Neste trabalho foi usada uma arquitetura de CNN otimizada para classificação de imagens, mas não especializada para a classificação de lesões em imagens médicas de cintigrafia óssea. Nos últimos anos têm sido publicados muitos trabalhos com diversas CNN adaptadas para lidar com problemas de classificação em imagens médicas, pelo que a avaliação destas CNN em imagens de cintigrafia óssea poderá ser uma tarefa muito interessante e útil a fazer no futuro.

O conjunto de imagens usado neste trabalho era oriundo de doentes com uma grande variedade de tumores primários. No entanto, todas as imagens foram obtidas no mesmo centro clínico e equipamento, pelo que falta avaliar a robustez das técnicas de classificação para imagens oriundas de diferentes equipamentos e centros.

Com o intuito de comparar os classificadores, como foi o objetivo deste trabalho, a criação de uma imagem de média geométrica com base nas duas projeções obtidas da cintigrafia óssea é uma opção

aceitável. No entanto, para otimizar um classificador poderá ser vantajoso usar também as duas projeções em separado, fornecendo assim aos classificadores dados obtidos de três imagens, nomeadamente as projeções anterior e posterior, e a média geométrica.

## Bibliografia

- [1] T. Van den Wyngaert *et al.*, “The EANM practice guidelines for bone scintigraphy,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 43, no. 9, pp. 1723–1738, 2016, doi: 10.1007/s00259-016-3415-4.
- [2] J. H. Kim, S. G. Kim, K.-H. Hwang, Y. Lee, H. Lee, and G. Koh, “Comparison of FDG PET/CT to bone scan for detection of bone metastases in breast cancer,” *J. Nucl. Med.*, vol. 54, no. supplement 2, pp. 1468 LP – 1468, May 2013.
- [3] J. Duo, X. Han, L. Zhang, G. Wang, Y. Ma, and Y. Yang, “Comparison of FDG PET/CT and gadolinium-enhanced mri for the detection of bone metastases in patients with cancer: A meta-analysis,” *Clin. Nucl. Med.*, vol. 38, no. 5, pp. 343–348, 2013, doi: 10.1097/RLU.0b013e3182817af3.
- [4] B. Demirkan *et al.*, “False negative bone scintigraphy in a patient with primary breast cancer: A possible transient phenomenon of bisphosphonate (alendronate) treatment,” *Tumori*, vol. 91, no. 1, pp. 77–80, 2005, doi: 10.1177/030089160509100115.
- [5] O. Tokuda, Y. Harada, Y. Ohishi, N. Matsunaga, and L. Edenbrandt, “Investigation of computer-aided diagnosis system for bone scans: A retrospective analysis in 406 patients,” *Ann. Nucl. Med.*, vol. 28, no. 4, pp. 329–339, 2014, doi: 10.1007/s12149-014-0819-8.
- [6] M. Sadik, M. Suurkula, P. Höglund, A. Jamnd, and L. Edenbrandt, “Improved classifications of planar whole-body bone scans using a computer-assisted diagnosis system: A multicenter, multiple-reader, multiple-case study,” *J. Nucl. Med.*, vol. 50, no. 3, pp. 368–375, 2009, doi: 10.2967/jnumed.108.058883.
- [7] N. Papandrianos, E. Papageorgiou, A. Anagnostis, and K. Papageorgiou, “Bone metastasis classification using whole body images from prostate cancer patients based on convolutional neural networks application,” *PLoS One*, vol. 15, no. 8, pp. 1–28, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0237213.
- [8] A. Aslantaş, E. Dandil, S. Sağlam, and M. Çakiroğlu, “CADBOSS: A computer-aided diagnosis system for whole-body bone scintigraphy scans,” *J. Cancer Res. Ther.*, vol. 12, no. 2, pp. 787–792, 2016, doi: 10.4103/0973-1482.150422.
- [9] D. Yelshyna *et al.*, “Evaluation of imaging biomarkers in the detection of bone metastases in

- patients with prostate or breast cancer,” 2018, p. S294.
- [10] A. N. Ramesh, C. Kambhampati, J. R. T. Monson, and P. J. Drew, “Artificial intelligence in medicine,” *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, vol. 86, no. 5, pp. 334–338, 2004, doi: 10.1308/147870804290.
- [11] F. P. M. Oliveira and D. C. Costa, “Computer-Aided Diagnosis of Parkinson’s Disease, Based on SPECT Scans of the Dopamine Transporter,” in *PET and SPECT in Neurology*, 2nd ed., R. A. J. O. Dierckx, A. Otte, E. F. J. de Vries, A. van Waarde, and K. L. Leenders, Eds. Cham: Springer International Publishing, 2021, pp. 709–727.
- [12] H. P. Chan, L. M. Hadjiiski, and R. K. Samala, “Computer-aided diagnosis in the era of deep learning,” *Med. Phys.*, vol. 47, no. 5, pp. e218–e227, 2020, doi: 10.1002/mp.13764.
- [13] C. S. Constantino *et al.*, “Are lesion features reproducible between 18F-FDG PET/CT images when acquired on analog or digital PET/CT scanners?,” *Eur. Radiol.*, vol. 31, no. 5, pp. 3071–3079, 2021, doi: 10.1007/s00330-020-07390-8.
- [14] C. S. Constantino *et al.*, “Segmentação automática de lesões ávidas para FDG em PET/CT baseada numa técnica de clustering bayesiana,” in *XVII Congresso Nacional de Medicina Nuclear*, 2019.
- [15] C. S. Constantino *et al.*, “Extração de características de lesões ávidas para FDG: estudo da reprodutibilidade entre Philips Vereos Digital e GEMINI TF16 PET/CT,” in *XXVII Congresso Nacional de Medicina Nuclear*, 2019.
- [16] H. J. W. L. Aerts *et al.*, “Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach,” *Nat. Commun.*, vol. 5, no. 4006, 2014, doi: 10.1038/ncomms5006.
- [17] J. Gareth, D. Witten, T. Hastie, and R. Tibshirani, *An Introduction to Statistical Learning*. New York: Springer, 2015.
- [18] J. Kim, B.-S. Kim, and S. Savarese, “Comparing Image Classification Methods: K-Nearest-Neighbor and Support-Vector-Machines,” *Appl. Math. Electr. Comput. Eng.*, pp. 133–138, 2012.
- [19] C. F. Uribe *et al.*, “Machine learning in nuclear medicine: Part 1—Introduction,” *J. Nucl. Med.*, vol. 60, no. 4, pp. 451–458, 2019, doi: 10.2967/jnumed.118.223495.
- [20] Y. Lecun, Y. Bengio, and G. Hinton, “Deep learning,” *Nature*, vol. 521, no. 7553, pp. 436–444, 2015, doi: 10.1038/nature14539.
- [21] C. Sammut and G. I. Webb, Eds., “Leave-One-Out Cross-Validation,” in *Encyclopedia of Machine Learning*, Boston, MA: Springer US, 2010, pp. 600–601.
- [22] W. Zhu, N. Zeng, and N. Wang, “Sensitivity, specificity, accuracy, associated confidence

interval and ROC analysis with practical SAS® implementations.,” in *Northeast SAS Users Group 2010: Health Care and Life Sciences*, 2010, pp. 1–9.

- [23] H. L. Yang, T. Liu, X. M. Wang, Y. Xu, and S. M. Deng, “Diagnosis of bone metastases: A meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy,” *Eur. Radiol.*, vol. 21, no. 12, pp. 2604–2617, 2011, doi: 10.1007/s00330-011-2221-4.
- [24] M. Futakuchi, K. Fukamachi, and M. Suzui, “Heterogeneity of tumor cells in the bone microenvironment: Mechanisms and therapeutic targets for bone metastasis of prostate or breast cancer,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 99, pp. 206–211, 2016, doi: 10.1016/j.addr.2015.11.017.
- [25] M. Silva, F. P. M. Oliveira, J. C. Castanheira, A. Silva, L. Vieira, and D. C. Costa, “Bone scintigraphy classification: a comparison between machine learning and deep learning classifiers using imaging data only,” 2021, p. 48:S348, doi: 10.1007/s00259-021-05547-1.

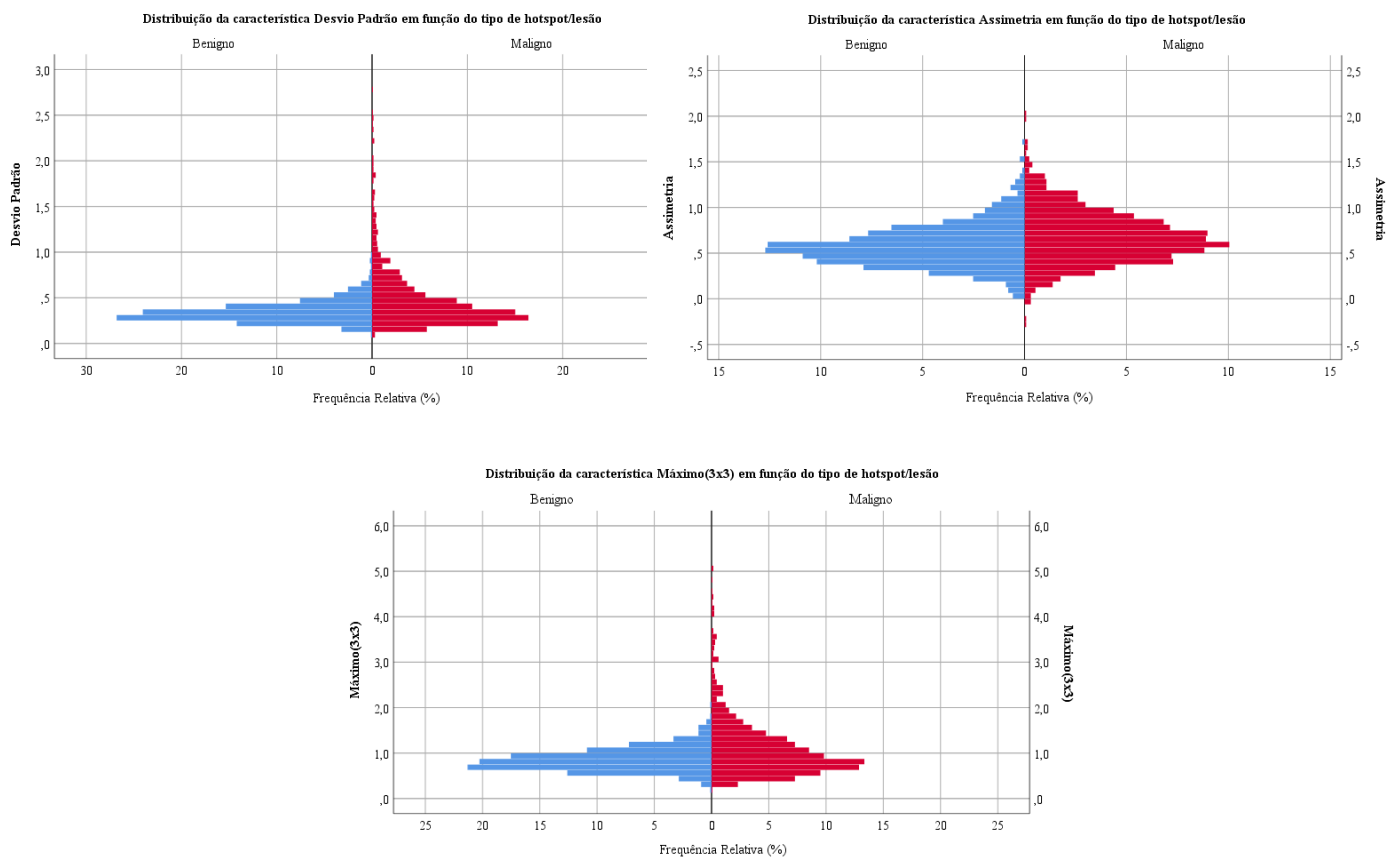


# Apêndice

## A. Análise univariada das características baseadas em intensidade

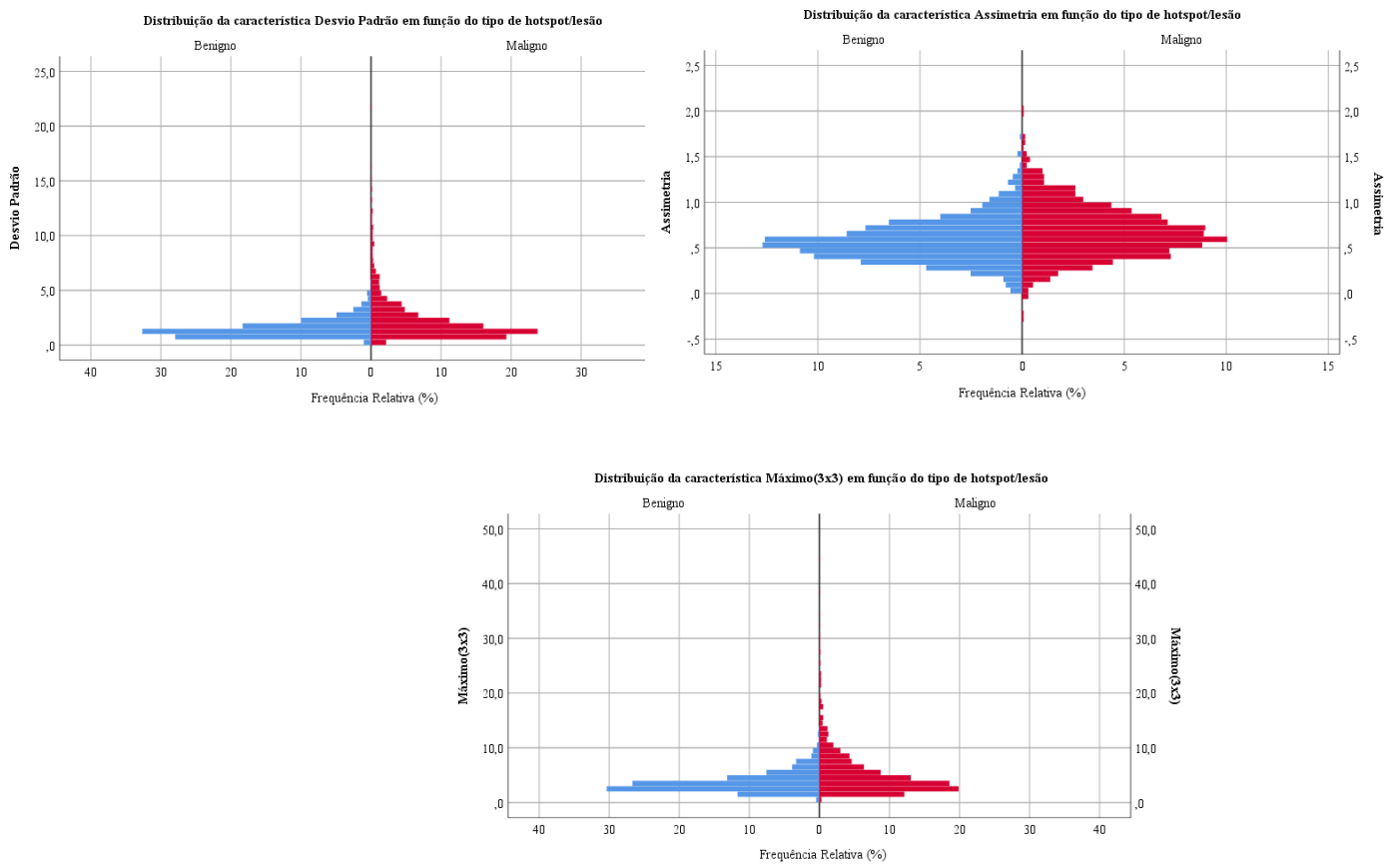
### A.1. Segmentação com pré-suavização FWHM de 3mm

#### A.1.1. Imagens com intensidade de captação normalizada pelo osso



**Figura A.1** – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de *hotspot/lesão*, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 3 mm e com normalização de intensidade de captação pelo osso.

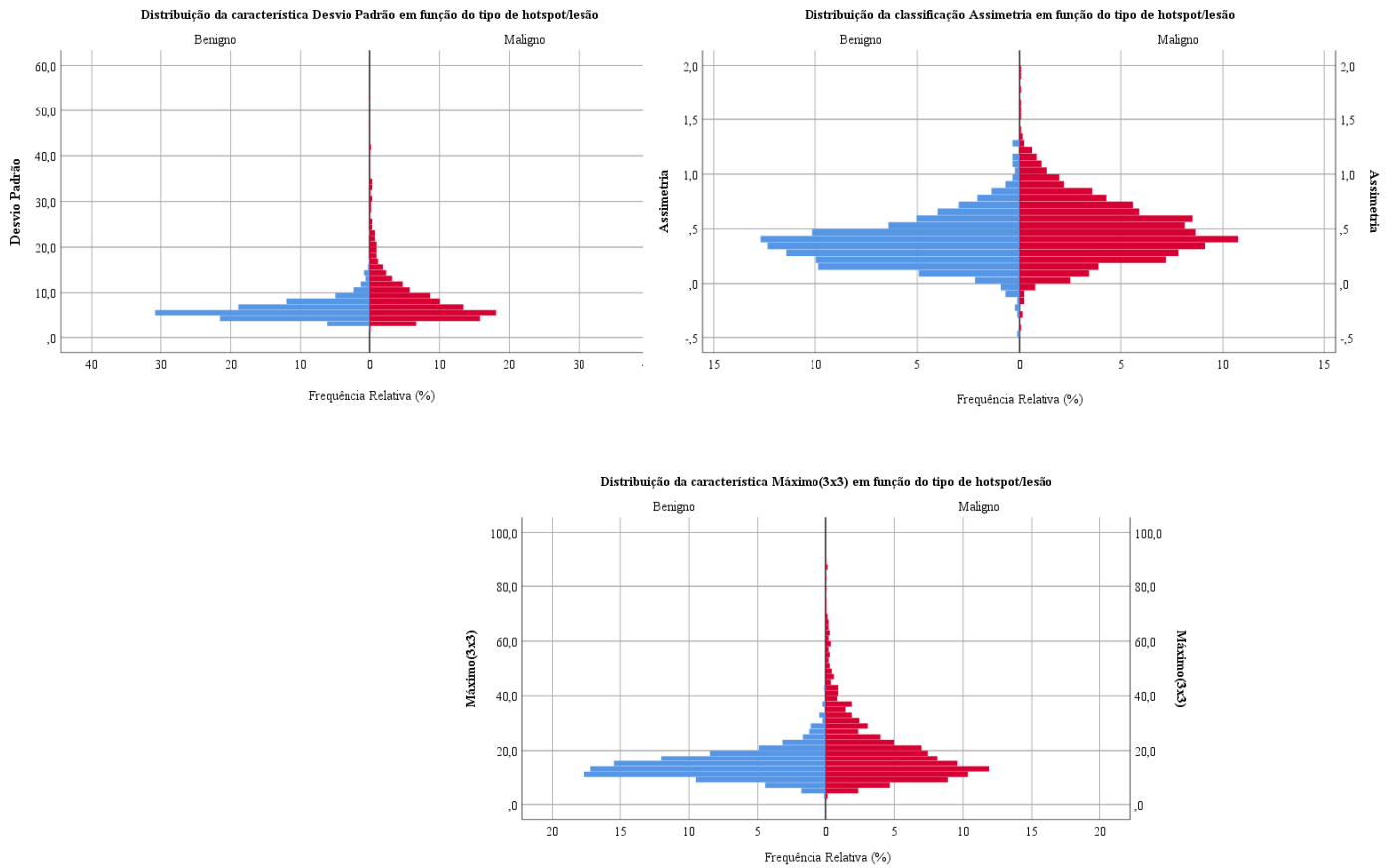
### A.1.2. Imagens com intensidade de captação normalizada pelo tecido mole



**Figura A.2** – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de *hotspot*/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 3 mm e com normalização de intensidade de captação pelo tecido mole.

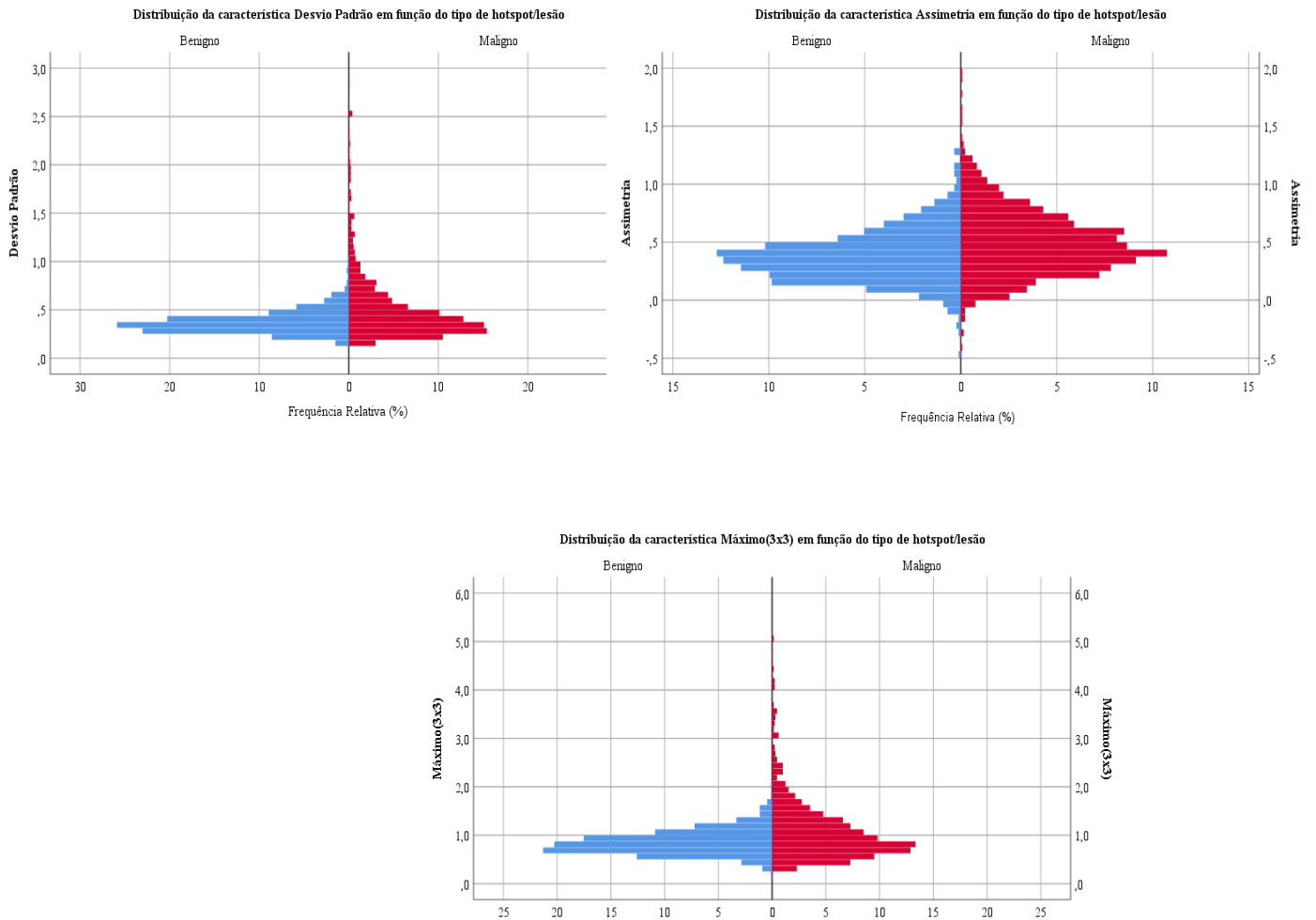
## A.2. Segmentação com pré-suavização FWHM de 6 mm

### A.2.1. Imagens sem normalização da intensidade de captação



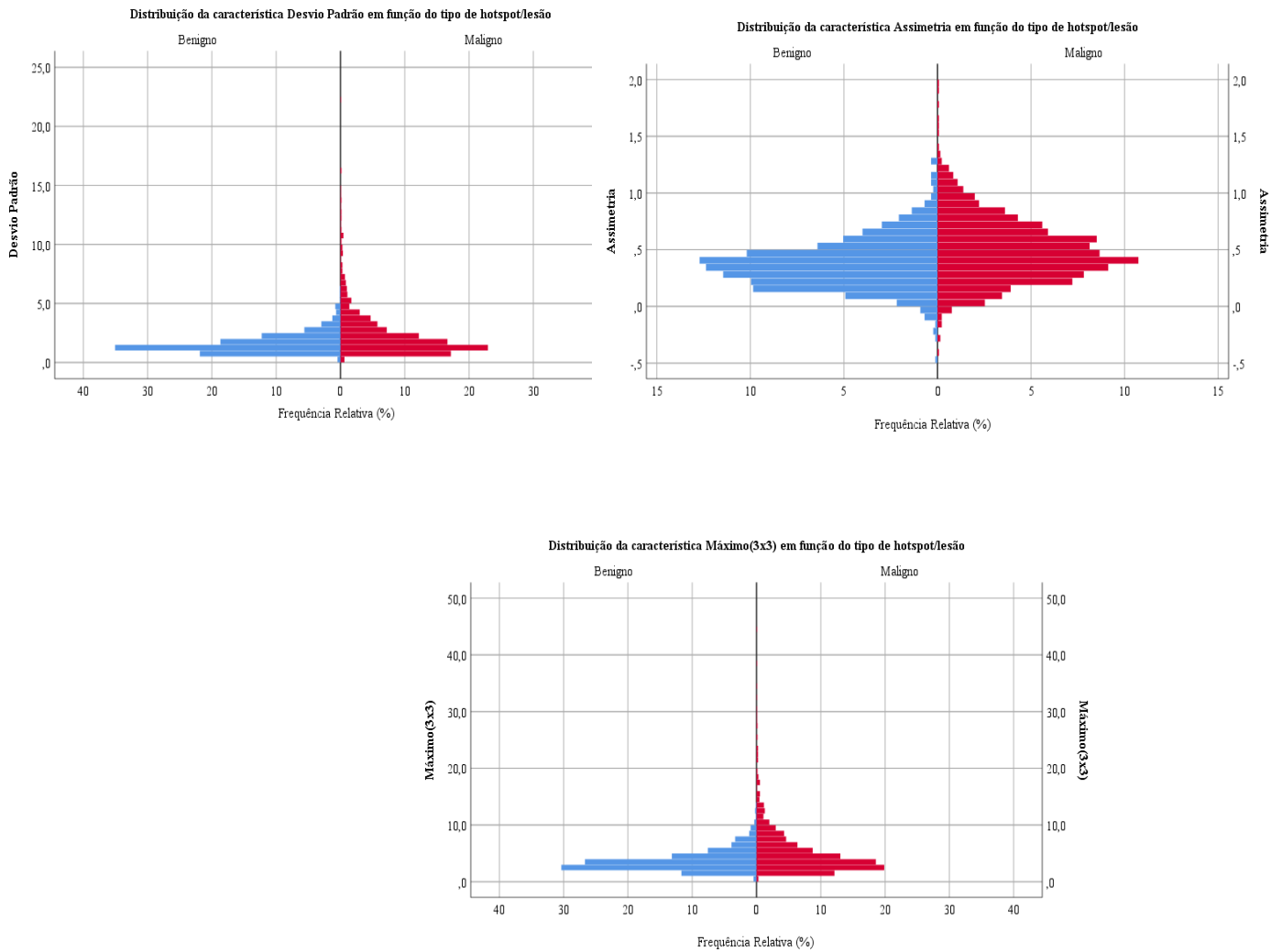
**Figura A.3** – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de *hotspot/lesão*, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 6 mm e sem normalização da intensidade de captação.

### A.2.2. Imagens com intensidade de captação normalizada pelo osso



**Figura A.4** – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3x3) em função do tipo de *hotspot*/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 6 mm e com normalização de intensidade de captação pelo osso.

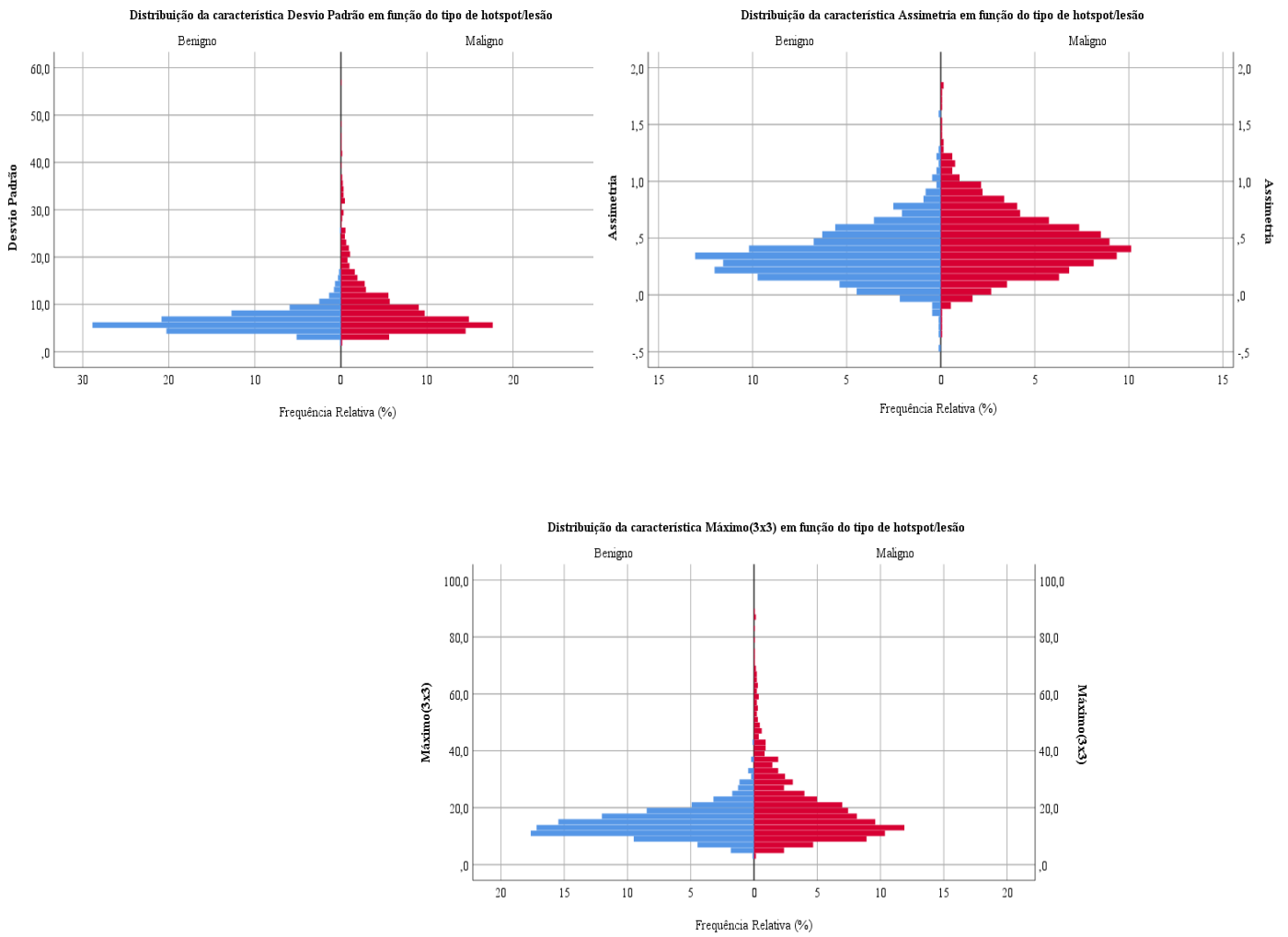
### A.2.3. Imagens com intensidade de captação normalizada pelo tecido mole



**Figura A.5** – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de *hotspot*/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 6 mm e com normalização de intensidade de captação pelo tecido mole.

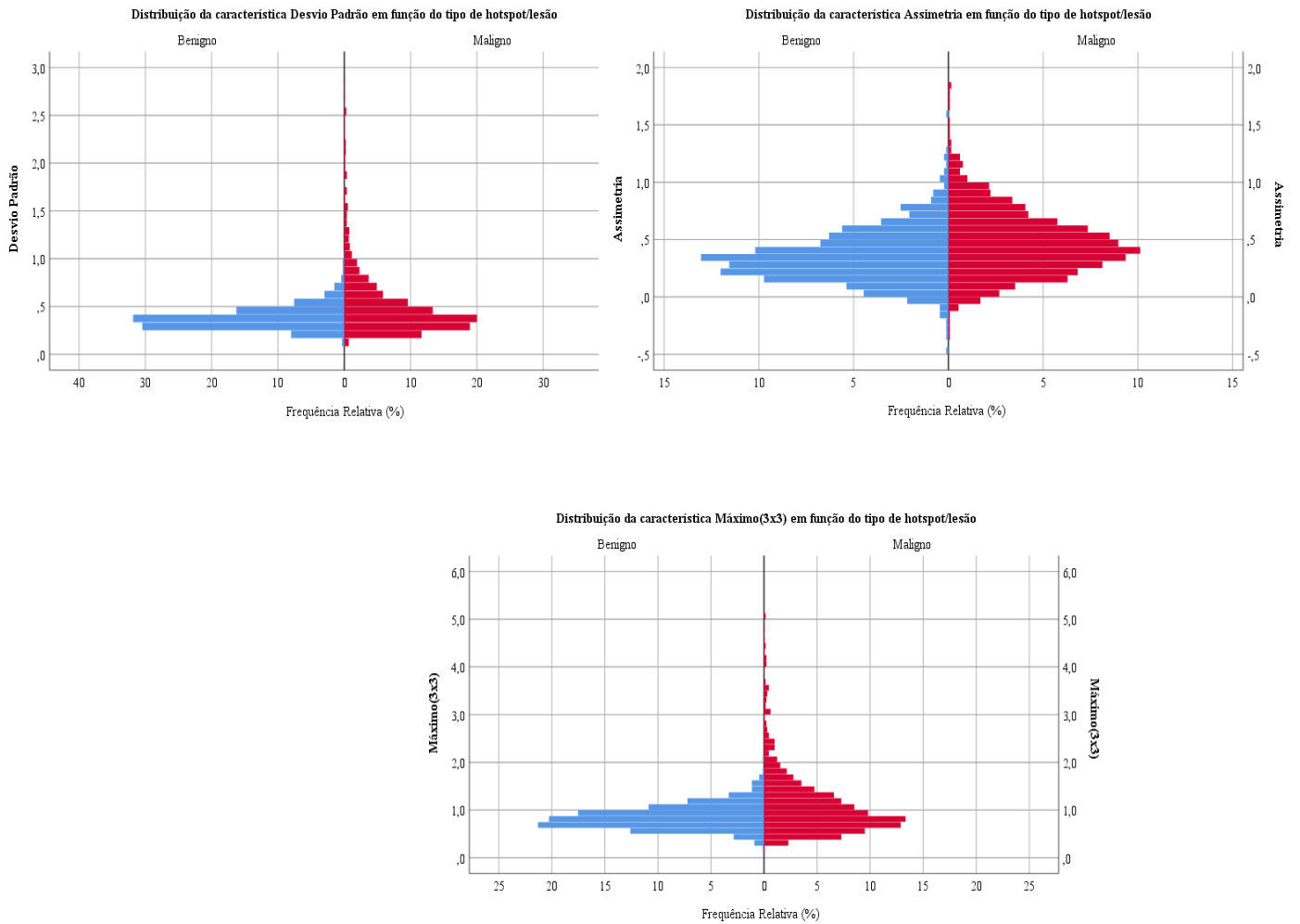
### A.3. Segmentação com pré-suavização FWHM de 9 mm

#### A.3.1. Imagens sem normalização da intensidade de captação



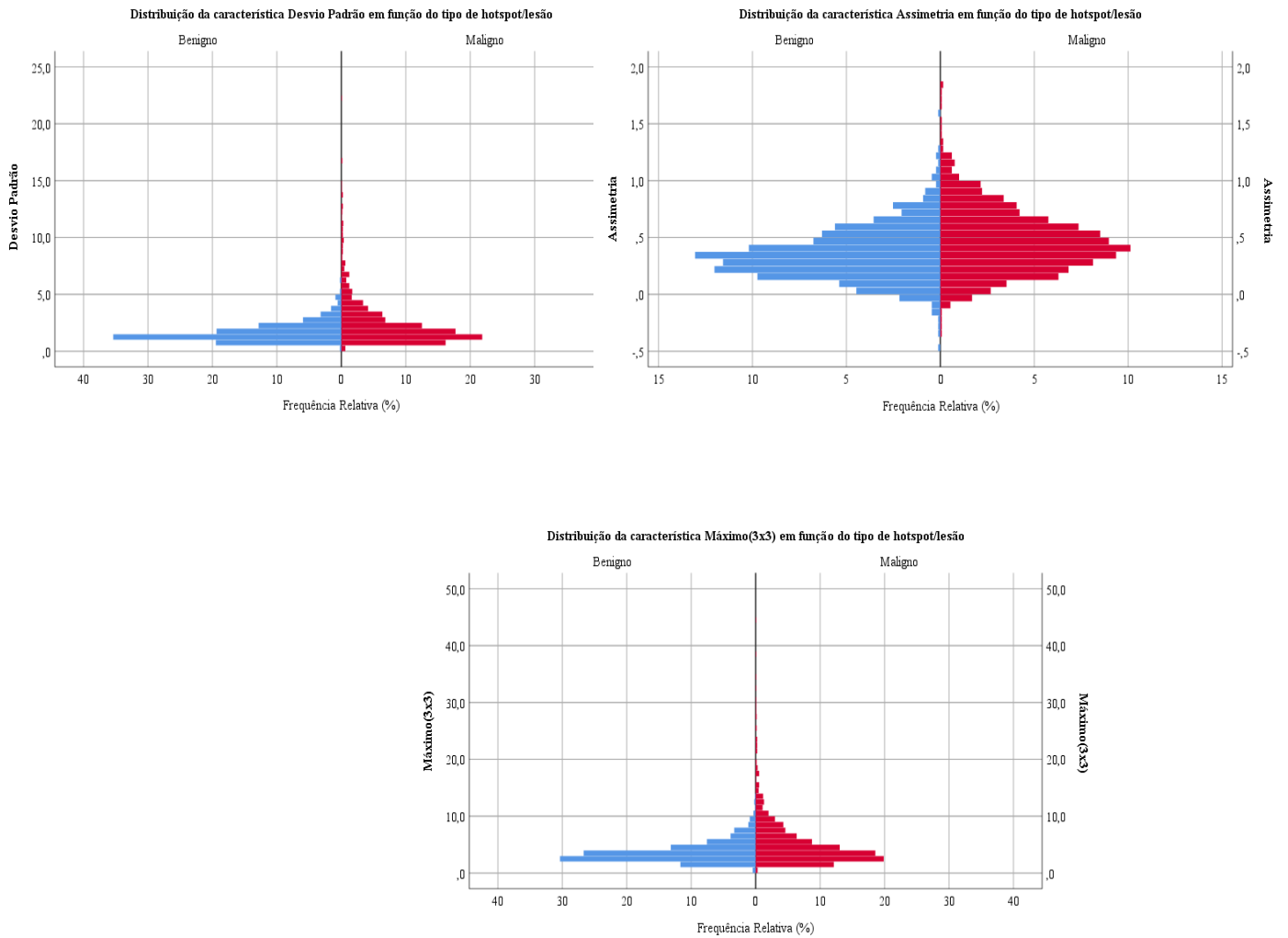
**Figura A.6** – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de *hotspot*/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 9 mm e sem normalização de intensidade de captação.

### A.3.2. Imagens com intensidade de captação normalizada pelo osso



**Figura A.7** – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de *hotspot*/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 9 mm e com normalização de intensidade de captação pelo osso.

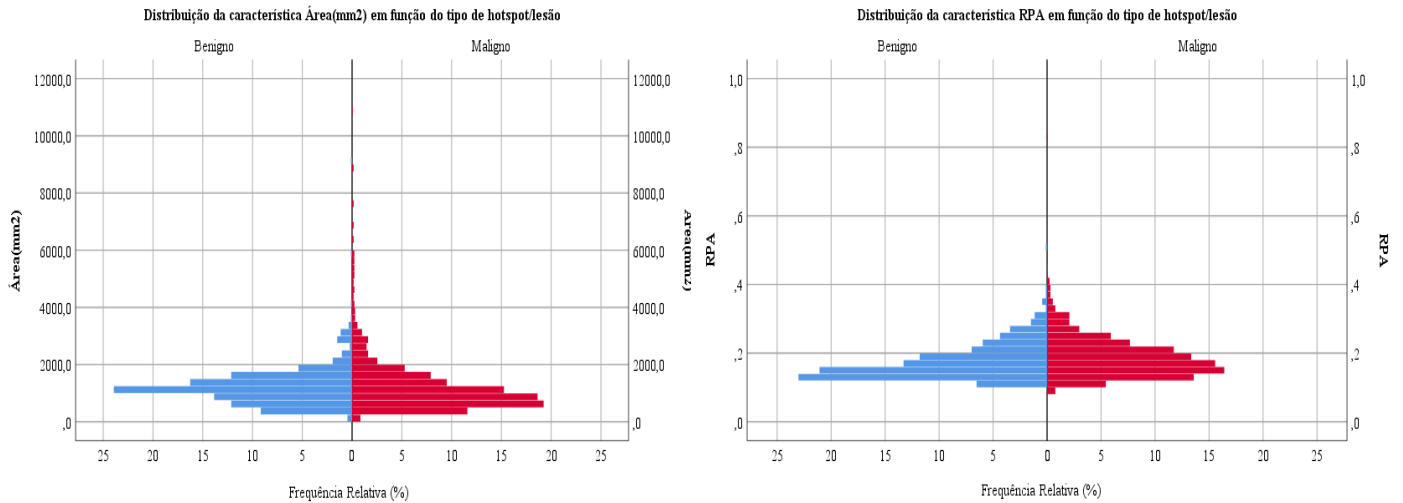
### A.3.3. Imagens com intensidade de captação normalizada pelo tecido mole



**Figura A.8** – Distribuição das características desvio padrão, assimetria e máximo (3×3) em função do tipo de *hotspot*/lesão, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 9 mm e com normalização de intensidade de captação pelo tecido mole.

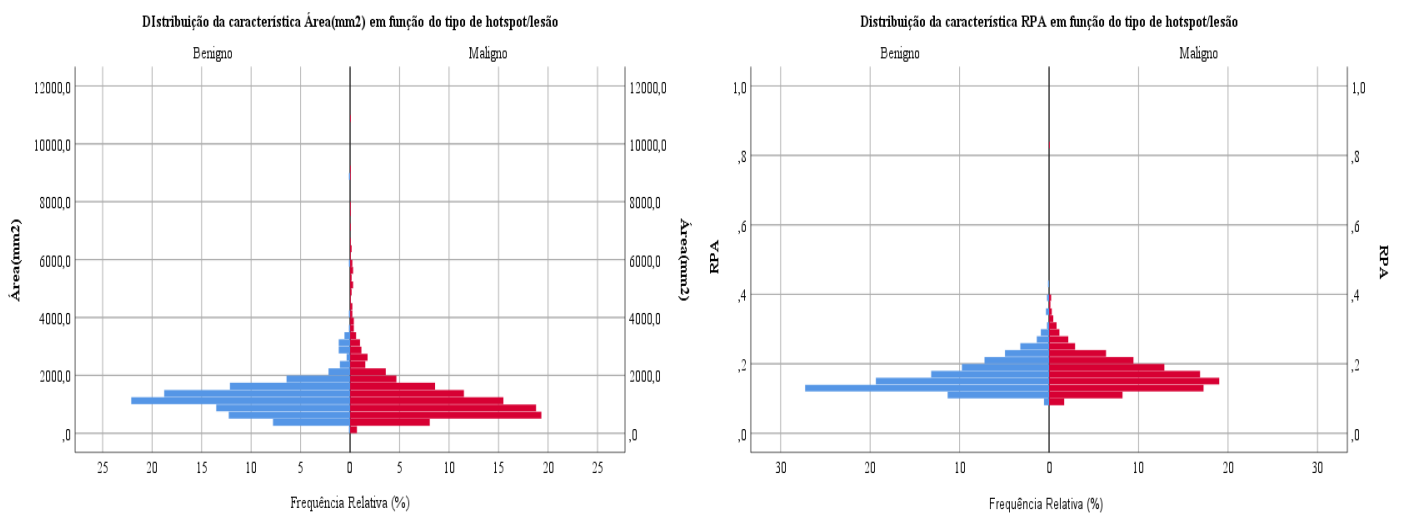
## B. Análise univariada das características baseadas apenas na geometria

### B.1. Segmentação com pré-suavização FWHM de 6 mm



**Figura B.1** – Distribuição das características geométricas área e RPA em função do tipo de *hotspot/lesão*, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 6 mm.

### B.2. Segmentação com pré-suavização FWHM de 9 mm



**Figura B.1** – Distribuição das características geométricas área e RPA em função do tipo de *hotspot/lesão*, para as segmentações obtidas com pré-suavização FWHM de 9 mm.