

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**Fernanda van Holthe Tanaka**

**O USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS  
METASTÁTICOS COM ENFOQUE NO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO POR  
IMAGEM**

**São Paulo**

**2022**

**Fernanda van Holthe Tanaka – RA: SPG000837**

**O USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS  
METASTÁTICOS COM ENFOQUE NO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO POR  
IMAGEM**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dr<sup>a</sup>. Marjorie Mendes Marini e Souza e coorientado pelo Prof. Dr. Homero José de Farias e Melo, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2022**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Tanaka, Fernanda Van Holthe

O uso de inteligência artificial em pacientes oncológicos metastáticos com enfoque no método de diagnóstico por imagem / Fernanda Van Holthe Tanaka. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.

75 p.

Orientação de Marjorie Mendes Marini e Souza.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Big data 2. Diagnóstico por imagem 3. Inteligência artificial 4. Metástase neoplásica 5. Oncologia I. Souza, Marjorie Mendes Marini e II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 006.3

**Fernanda van Holthe Tanaka**

**O USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS  
METASTÁTICOS COM ENFOQUE NO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO POR  
IMAGEM**

**São Paulo, 2022**

---

**Professor Orientador Marjorie Mendes Marini e Souza**

---

**Professor Examinador Guilherme Oberto Rodrigues**

**São Paulo**

**2022**

*“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável. Elas são a abertura para achar as que estão certas.”*

*(Carl Sagan)*

*“Cada um sabe a dor e a delícia de ser o que é.”*

*(Caetano Veloso)*

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, à minha família, mas principalmente aos meus pais que sempre se esforçaram muito para que tanto eu quanto meu irmão pudéssemos ter a melhor educação em nossas mãos. Sem eles, nada disso seria possível. Mas especificamente, gostaria de agradecer: ao meu pai por ser meu maior exemplo de “quando te disserem que você não é capaz, não só mostre que é, como seja o melhor no que estiver fazendo”. Sua história de vida me inspira todo dia. Você é incrível, e se um dia eu for metade da profissional que você é, já sentirei que venci na vida; à minha mãe, por ser não só o meu exemplo de “mulher poderosa”, como de ser humano com o coração mais cheio de amor que conheço. Você me inspira a ser a minha melhor versão todos os dias. Já me viu cair tantas vezes, e em todas elas, me ajudou a levantar, respeitando o meu ritmo. Eu amo vocês dois, mais do que posso explicar.

Agradeço ao meu irmão por ser não só o meu melhor amigo, mas a pessoa que em momentos mais delicados, soube me mostrar de onde tirar força. Você pode ser mais novo do que eu, mas em diversos momentos mostrou uma maturidade digna de admiração. Obrigada por sempre estar presente. Amo você!

Sou grata à cada um dos professores que passou pelo meu caminho na São Camilo, mas principalmente à minha orientadora Marjorie Marini e ao meu co-orientador Homero Melo, por me apoiarem nesse trabalho e abraçarem esse tema com tanto carinho.

Por último, mas mais importante de tudo, um agradecimento especial à minha avó, Gilda Maria de Oliveira van Holthe. Esse tema foi inspirado na história dela e na sua luta de 10 anos contra o câncer, que em Abril de 2021, acabou a levando. Acredito que quando fazemos algo com propósito, isso se torna ainda mais importante. Esse tema, em específico, fez parte da minha vida e da minha família de uma forma muito próxima. Não tinha como escolher nenhum outro.

À todos, muito obrigada!

## RESUMO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), câncer é um termo genérico para um grande grupo de doenças que pode afetar qualquer parte do corpo. Uma característica que define o câncer é a rápida criação de células anormais que crescem além de seus limites habituais e podem invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos, processo referido como metástase. A metástase é a principal causa de morte por câncer. Dados mostram que o câncer é uma das principais causas de morte nas Américas. Muitos cânceres têm uma grande chance de serem curados se detectados precocemente e tratados adequadamente. A Inteligência Artificial é um ramo da ciência da computação que se propõe a desenvolver sistemas que simulem a capacidade humana de percepção de um problema, identificando seus componentes para, com isso, resolver problemas, além de propor e/ou tomar decisões em cima disto. Junto disso, podem gerar relatórios de prováveis diagnósticos, baseados em algoritmos estabelecidos que podem se auto modificar de acordo com resultados obtidos. O objetivo desse trabalho foi apresentar o uso da Inteligência Artificial com ênfase na área de oncologia, ao mostrar sua participação nos resultados de exames, detecção de possíveis metástases, sua utilização na tomada de decisões em relação a melhores tratamentos para o paciente, além de pontuar seus pontos positivos e negativos na área da saúde. A metodologia utilizada para a realização desse trabalho consistiu na revisão em livros do acervo do Centro Universitário São Camilo e artigos na língua inglesa e portuguesa nas bases de dados: Scielo, Pubmed, Google acadêmico e Lilacs. A radiologia já tem experimentado grandes mudanças no mercado devido ao avanço tecnológico, e a inteligência artificial está cada vez mais em ascensão. Quanto mais curto for o tempo para laudar exames implica diretamente no aumento do tempo que o profissional terá para dar atenção e segmento ao diagnóstico do paciente, o que se torna um grande avanço na área saúde, pois quanto mais rápido um diagnóstico, mais chances podem ser encontradas para um tratamento precoce. Deste modo, cabe aos profissionais se empenharem em tentar entender o funcionamento da IA.

**Palavras-chave:** Inteligência Artificial, Oncologia, Metástase, BIG DATA, MachineLearning e Deep Learning.

## ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), cancer is a generic term for a large group of diseases that can affect any part of the body. A defining feature of cancer is the rapid creation of abnormal cells that grow beyond their usual limits and can invade adjacent parts of the body and spread to other organs, a process referred to as metastasis. Metastasis is the leading cause of cancer death. Data show that cancer is one of the leading causes of death in the Americas. Many cancers have a high chance of being cured if caught early and treated properly. Artificial Intelligence is a branch of computer science that proposes to develop systems that simulate the human ability to perceive a problem, identifying its components to solve problems, in addition to proposing and/or making decisions based on it. In addition, they can generate reports of probable diagnoses, based on established algorithms that can self-modify according to the results obtained. The objective of this work was to present the use of Artificial Intelligence with emphasis on the area of oncology, by showing its participation in the results of exams, detection of possible metastases, its use in decision making regarding the best treatments for the patient, in addition to scoring its positive and negative aspects in the health area. The methodology used to carry out this bibliographic review work consisted of reviewing books in the collection of the Centro Universitário São Camilo and articles in English and Portuguese in the databases: Scielo, Pubmed, Google academic and Lilacs. Radiology has already experienced major changes in the market due to technological advancement, and artificial intelligence is increasingly on the rise. The shorter the time to report exams directly implies the increase in the time that the professional will have to pay attention and segment to the patient's diagnosis, which becomes a great advance in the health area, because the faster a diagnosis, the more chances can be found for early treatment. Thus, it is up to professionals to make an effort to try to understand how AI works.

**Keywords:** Artificial Intelligence, Oncology, Metastasis, BIG DATA, Machine Learning and Deep Learning.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diferenças de proliferações celulares.....	17
Figura 2 – Esquema geral da dinâmica das metástases.....	21
Figura 3 – Representação da função (matriz) de uma imagem médica digital (corte axial de uma TC de tórax) em escala de cinza.....	22
Figura 4 – Segmentação semiautomática do pulmão em imagem de TC de tórax com 256 níveis de cinza e limiar de 115 unidades Hounsfield definido pelo usuário.....	23
Figura 5 - Segmentação semiautomática de um nódulo pulmonar neoplásico com crescimento de região em imagem de TC do tórax.....	24
Figura 6 - Exemplo de histograma de uma imagem axial de TC do tórax com 256 níveis de cinza.....	25
Figura 7 - Segmentação de nódulos pulmonares na TC de tórax em dois pacientes diferentes.....	26
Figura 8 - Fluxograma mostra o processo da radiômica e o uso dela no apoio à decisão.....	30
Figura 9 - Aplicação da análise de textura a imagens de RM ponderadas em T2 e mapas ADC de câncer de próstata.....	32
Figura 10 - Aplicação da análise de textura em imagens de TC de câncer de bexiga.....	33
Figura 11 - Aplicação de radiômica em linfonodos ávidos por FDG em imagens de PET e CT em uma paciente com câncer de mama metastático.....	35
Figura 12 - Quantificação da heterogeneidade intratumoral de um adenocarcinoma pulmonar em imagem de TC do tórax, para avaliação radiômica/radiogenômica.....	35
Figura 13 - Aplicações de I.A. em Imagens Médicas Aplicadas a Cânceres Comuns.....	37
Figura 14 - Potencial fluxo de trabalho clínico aprimorado com intervenções de inteligência artificial (IA).....	40
Figura 15 - Extração de dados radiômicos de imagens.....	42
Figura 16 - Osteossarcoma metastático para pulmão.....	44

Figura 17 - Arquitetura de uma RNA de multicamadas. A camada de entrada recebe as informações dos atributos.....	47
Figura 18 - Exemplo de curvas ROC.....	49
Figura 19 - Arquitetura MLP com duas camadas intermediárias.....	51
Figura 20 - Imagem de TC de tórax com nódulo pulmonar como entrada em uma rede neural convolucional para análise utilizando técnica de aprendizado profundo.....	52

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Diferenças principais entre tumores de tipo benigno e maligno.....	18
Tabela 2 – Principais tipos de câncer e seus principais sítios de metástase...	19
Tabela 3 - Marcadores tumorais selecionados.....	28
Tabela 4 - Descrição dos algoritmos mais utilizados em M.L.....	45
Tabela 5 - Novas tecnologias e suas potenciais vantagens e desvantagens....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	Area under the ROC curve
CAD	sistemas de diagnóstico e detecção auxiliados por computador
CBIR	Content based imaging retrieval
DICOM	Comunicação de imagem digital em medicina (Digital Imaging and Communications in Medicine)
DL	Aprendizado profundo (Deep Learning)
DNN	Redes neurais profundas (Deep Neural Network)
DT	Árvore de decisões (Decision Tree)
FDA	Food and Drug Administration
HIS	Sistema de informação hospitalar (hospital information system)
IoT	Internet das coisas (Internet of Things)
IRM	Imagem de Ressonância Magnética
ML	Aprendizado de máquina (Machine Learning)
MVS	Máquina Vetorial de Suporte
NB	Naive Bayes
NCI	Instituto Nacional do Câncer (National Cancer Institute)
PACS	Sistema de Arquivamento e Comunicação de Imagens (Picture Archiving and Communication System)
QIN	Rede de Imagens Quantitativas (Quantitative Imaging Network)
RIS	Sistema de informação radiológica (Radiology Information System)
RM	Ressonância Magnética
RNC	Rede Neural Convolucional
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Região de interesse (region of interest)
TC	Tomografia Computadorizada

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVO.....	14
3	METODOLOGIA.....	15
4	DESENVOLVIMENTO.....	16
4.1	Câncer.....	16
4.2	Metástase.....	19
4.3	Métodos de detecção.....	22
4.3.1	Diagnóstico por Imagem.....	22
4.3.2	Biologia Molecular.....	27
4.3.3	Radiômica.....	29
4.3.3.1	Radiogenômica.....	33
4.4	Inteligência Artificial (I.A.).....	36
4.4.1	Inteligência Artificial na Oncologia e Metástase.....	42
4.5	Machine Learning (M.L.).....	45
4.5.1	Redes Neurais Artificiais (RNAs).....	47
4.6	Deep Learning (D.L.).....	51
4.7	BIG DATA.....	53
4.8	Internet das Coisas (IoT).....	54
4.9	Vantagens e Desvantagens.....	56
5	CONCLUSÃO.....	57
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer, como um processo autossustentável e adaptativo que interage dinamicamente com seu microambiente, continua a frustrar pacientes, pesquisadores e médicos, apesar do progresso significativo na compreensão de seus fundamentos biológicos. Dada essa complexidade, surgem dilemas em todas as fases do tratamento do câncer, incluindo detecção precoce confiável; distinção precisa de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas; determinação das margens do tumor infiltrativo durante o tratamento cirúrgico; acompanhamento da evolução do tumor e potencial resistência adquirida aos tratamentos ao longo do tempo; e predição da agressividade do tumor, padrão de metástase e recorrência (BI et al., 2019).

A Inteligência Artificial é um ramo da ciência da computação que se propõe a desenvolver sistemas que simulem a capacidade humana de percepção de um problema, identificando seus componentes para, com isso, resolver problemas, além de propor e/ou tomar decisões em cima disto. No campo da medicina, se trata do uso de computadores que, analisando um grande volume de dados e seguindo algoritmos definidos por especialistas na área, são capazes de propor soluções para problemas médicos (LOBO et al., 2017).

Segundo o mesmo autor, computadores são capazes de armazenar e recuperar dados de imagens de ultrassom, ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons (PET), dados de wearable devices, entre outros. Com isso, podem gerar relatórios de prováveis diagnósticos, baseados em algoritmos estabelecidos que podem se auto modificar de acordo com resultados obtidos (self improvement).

De acordo com Santos et al. (2019), sistemas computadorizados de auxílio diagnóstico vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de melhorar uma série de fatores, como a acurácia dos exames, a consistência na interpretação de imagens médicas, a avaliação prognóstica e o suporte à decisão terapêutica. O volume de dados em saúde, a cada ano, cresce em um ritmo acelerado, caracterizando a chamada “era da big data” da saúde. Esses dados eletrônicos estão disponíveis em volumosas quantidades nos sistemas de informação dos grandes hospitais e centros de saúde.

## **2 OBJETIVO**

Este trabalho tem como objetivo apresentar o uso da Inteligência Artificial com ênfase no método de diagnóstico por imagem na oncologia, ao mostrar sua participação nos resultados de exames, detecção de possíveis metástases, sua utilização na tomada de decisões em relação a melhores tratamentos para o paciente, além de pontuar seus pontos positivos e negativos na área da saúde.

### 3 METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho foram utilizados artigos científicos e livros disponibilizados na biblioteca do Centro Universitário São Camilo, além de artigos em inglês e português, disponíveis nas bases de dados PubMed, SciELO e Google acadêmico durante o período de 2004 a 2022, utilizando como palavras-chave: *artificial intelligence, oncology, metastasis, BIG DATA, machine learning and deep learning.*

## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 Câncer

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), câncer é um termo genérico para um grande grupo de doenças que pode afetar qualquer parte do corpo. Outros termos utilizados são tumores malignos e neoplasias. Uma característica que define o câncer é a rápida criação de células anormais que crescem além de seus limites habituais e podem invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos, processo referido como metástase. A metástase é a principal causa de morte por câncer (BRASIL, 2020).

Dados mostram que o câncer é uma das principais causas de morte nas Américas. Em 2008, causou 1,2 milhão de mortes, 45% das quais ocorreram na América Latina e no Caribe. Prevê-se que a mortalidade por câncer nas Américas aumente para 2,1 milhões até 2030. Cerca de um terço de todos os casos de câncer poderiam ser evitados trabalhando os principais fatores de risco, como tabagismo, abuso de álcool, dieta inadequada e inatividade física. Os programas de rastreamento e vacinação representam intervenções eficazes para reduzir a carga de certos tipos de câncer. Muitos cânceres têm uma grande chance de serem curados se detectados precocemente e tratados adequadamente (BRASIL, 2020).

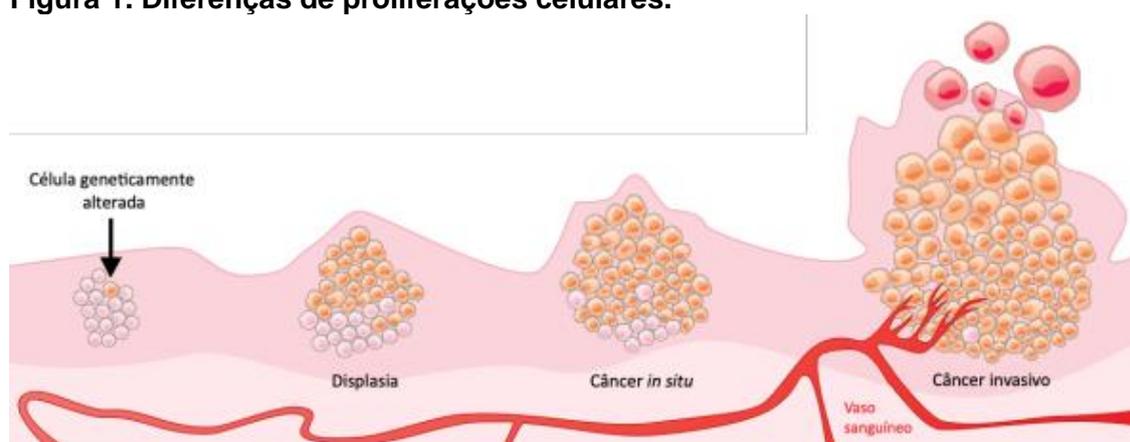
A OMS relatou que os tipos de câncer mais comuns são os de pulmão (2,09 milhões de casos); mama (2,09 milhões de casos); colorretal (1,8 milhão de casos); próstata (1,28 milhão de casos); câncer de pele não-melanoma (1,04 milhão de casos) e estômago (1,03 milhão de casos). Destes, as causas mais comuns de morte por câncer são os cânceres de pulmão (1,76 milhão de mortes); colorretal (862 mil mortes); estômago (783 mil mortes); fígado (782 mil mortes) e mama (627 mil mortes) (BRASIL, 2020).

Ao contrário do que se pensa, o câncer não é uma doença genética passada de geração a geração. Na realidade, suas causas podem variar, sendo elas de origem tanto externa quanto interna ao organismo, onde podem ser ou não interligadas. Sendo assim, as causas externas estão associadas ao ambiente, costumes e hábitos diários, enquanto as modificações internas são principalmente mutações no DNA das células somáticas que se propagam por mitose. Os genes que promovem a divisão

celular estão ativos na célula embrionária, mas inativos nas células adultas. No entanto, caso sofram alguma mudança que possa ativá-los em momentos inadequados, eles se transformam em oncogenes e provocam o câncer. Por isso, podemos dizer que o surgimento do câncer depende da intensidade e duração da exposição do organismo aos agentes causais (ORIANIS *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2005).

Existem diferenças entre as células normais e as cancerosas. Nas normais, existe um ritmo adequado para a divisão celular, além de um aumento localizado e autolimitado, que são gerados por estímulos fisiológicos ou patológicos. Essas células podem ter alterações em suas características de forma e função, podendo instalar-se em tecidos iguais ou diferentes. Alguns exemplos desse tipo de crescimento celular são a hiperplasia, metaplasia e a displasia (Figura 1). No caso das cancerosas, ocorre um descontrole sobre essa divisão, onde o desenvolvimento das células anormais do tecido persiste independente do término dos estímulos que o provocaram, ocasionando a formação dos tumores. Alguns exemplos disso são as neoplasias, como o câncer invasivo e o *in situ* (WARD, 2002).

**Figura 1. Diferenças de proliferações celulares.**



Fonte: INCA, 2020

Em relação aos tumores, estes podem ser de natureza benigna ou maligna (Tabela 1). Os tumores benignos assemelham-se ao tecido do qual eles se originaram, crescendo lentamente e permanecendo localizados. Um lipoma, por exemplo, é um tumor benigno de tecido gorduroso que surge por debaixo da pele. Os tumores benignos não são cânceres, mas devem ser removidos se porventura afetarem um órgão importante, como por exemplo, o cérebro (PRADO, 2014).

Os tumores malignos, por outro lado, não se parecem em nada com seu tecido de origem. Uma célula epitelial pulmonar plana e especializada, por exemplo, ao transformar-se em uma célula de câncer maligno torna-se arredondada. As células malignas frequentemente apresentam estruturas irregulares, como núcleo de tamanho e forma variáveis. Muitas dessas células expressam o gene para telomerase e, desta maneira, não encurtam as extremidades de seus cromossomos após cada replicação do DNA, podendo gerar o tumor (PRADO, 2014; WARD, 2002).

**Tabela 1. Diferenças principais entre tumores de tipo benigno e maligno**

<b>Tumor benigno</b>	<b>Tumor maligno</b>
Formado por células bem diferenciadas (semelhantes às do tecido normal); estrutura típica do tecido de origem.	Formado por células anaplásicas (diferentes das do tecido normal); atípico; falta diferenciação.
Crescimento progressivo; pode regredir; mitoses normais e raras	Crescimento rápido; mitoses anormais e numerosas.
Não ocorre metástase.	Metástase frequentemente presente.

Fonte: INCA, 2020

De acordo com o mesmo autor, podemos agrupar os tipos de câncer nas seguintes categorias: os carcinomas, os sarcomas, as leucemias, os linfomas e mielomas e os tumores do sistema nervoso central.

Sendo assim, quando uma lesão neoplásica é inicialmente detectada, ela precisa ser distinguida de mimetizadores não neoplásicos e classificada com base em seu curso clínico previsto e agressividade biológica para otimizar o tipo e a intensidade do tratamento. A ampla disponibilidade de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) alimentaram a detecção incidental de lesões dentro do corpo com significado clínico pouco claro, que então inicia uma cascata de observação, testes adicionais ou intervenção empírica (BI et al. 2019).

De acordo com o mesmo autor, a avaliação por imagem radiográfica tradicional do tumor baseia-se em características amplamente qualitativas, como densidade do tumor, padrão de realce, composição celular e acelular intratumoral, regularidade das margens do tumor, relação anatômica com os tecidos circundantes, e impacto sobre essas estruturas. Medidas baseadas em tamanho e forma do tumor podem ser

quantificadas em análises de 1, 2, 3 dimensões. Essas descrições fenotípicas qualitativas são chamadas coletivamente de características “semânticas”. Em comparação, um campo em rápida evolução chamado radiômica está permitindo a decodificação digital de imagens radiográficas em características quantitativas, incluindo descritores de forma, tamanho e padrões de textura.

## 4.2 METÁSTASE

O termo “metástases” com o contexto que conhecemos foi introduzido por Récamier (1774-1852). Entretanto cabe a Thiersch (1822-1895) e Waldeyer (1865-1921) a estrutura das bases da Teoria Mecanicista que ganhou espaço a partir do século XIX através da comprovação morfológica de êmbolos metastáticos de células epiteliais em vasos linfáticos e linfonodos. De acordo com esta teoria, plenamente aceita no final do século XIX, as células tumorais seriam distribuídas via vasos sanguíneos e linfáticos, formando colônias tumorais no local onde fossem depositadas (Tabela 2). Em 1889 Paget publica a Teoria do Solo e Semente, onde conclui que a influência combinada das células tumorais com o meio na qual se encontram, permitiriam o crescimento tumoral secundário após uma fase de latência, de forma análoga às sementes cujo potencial desenvolve em solo fértil (DIEL; KAUFFAMANN; BASTERT, 1994; MEOHAS *et al.*, 2005).

**Tabela 2: Principais tipos de câncer e seus principais sítios de metástases**

TIPO DE CÂNCER	PRINCIPAIS SÍTIOS DE METÁSTASES
Mama	Pulmões – Fígado – Ossos
Cólon	Fígado – Peritônio - Pulmões
Rins	Pulmões – Fígado – Ossos
Pulmões	Glândula Adrenal – Fígado
Melanoma	Pulmões – Músculos – Fígado
Ovário	Peritônio – Fígado – Pulmões
Pâncreas	Fígado – Pulmões – Peritônio
Próstata	Ossos – Pulmões – Fígado
Reto	Fígado – Pulmões – Glândula Adrenal
Estômago	Fígado – Peritônio – Pulmões
Tireoide	Pulmões – Fígado – Ossos
Útero	Fígado – Pulmões – Peritônio

Fonte: Adaptado de National Cancer Institute, 2012

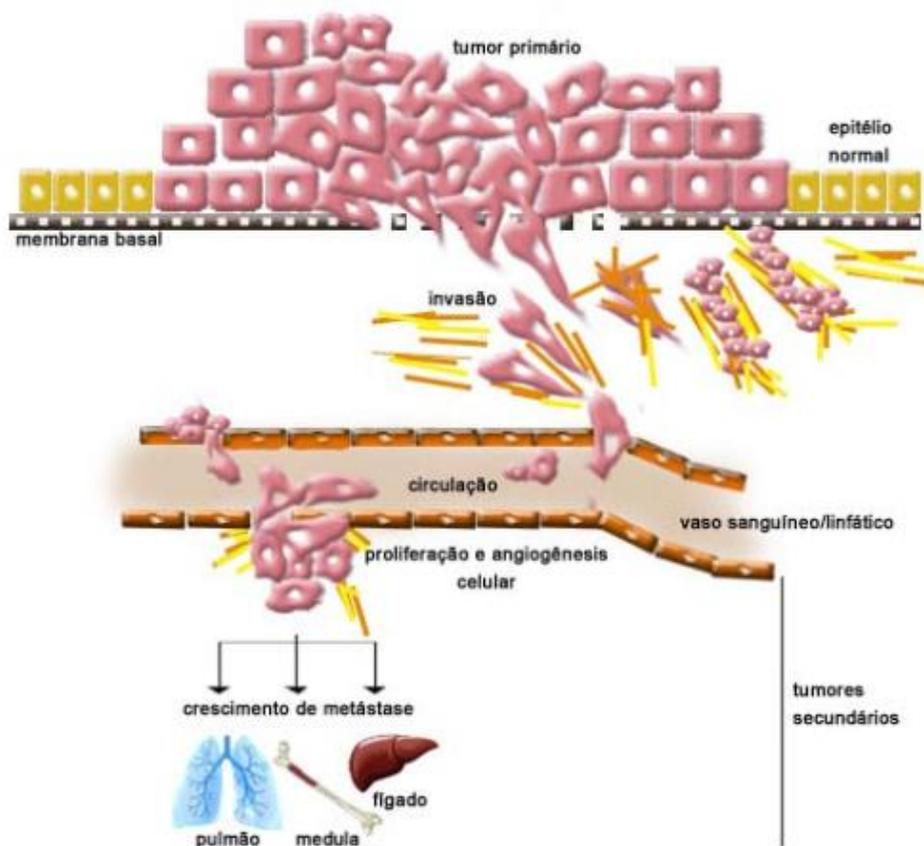
Em 1940, Batson comprova no meio científico a existência de uma quarta via de disseminação metastática, somando o sistema venoso valvular que se estende da base do crânio à pelve às outras três vias conhecidas: sistemas Cava, Porta e Pulmonar (DIEL; KAUFFAMANN; BASTERT, 1994; MEOHAS *et al.*, 2005).

Reconhecidas há mais de 100 anos, as metástases com formação dos tumores malignos estão associadas a aproximadamente 90% das mortes por câncer (CHAFFER; WEINBERG, 2011). No processo de metástase, duas fases se tornaram bem evidentes: a primeira, onde ocorre uma translocação física da célula cancerígena de seu local original; e a segunda, onde ocorre a multiplicação desta célula neste novo local (KLEIN, 2008).

O processo de cascata metastática se inicia nos diferentes tumores malignos a partir do desprendimento de uma célula com potencial metastático de sua colônia primária de células formadoras do tumor benigno. Com essa característica, essa célula se encontra apta a se deslocar até um tecido distante (Figura 2). Esse deslocamento pode ocorrer através da circulação sanguínea, linfática e em cavidades do corpo como peritônio, pleuras, ou espaços subaracnoideos (SLEEMAN; THIELE, 2009; BACAC; STAMENKOVICON, 2008).

O processo de disseminação metastática parece ser semelhante em todos os tipos de tumor, e suas etapas relevantes são a oncogênese, a angiogênese, a existência de células tumorais com fenótipo invasivo e com maior velocidade de crescimento, capacidade de sobrevivência à circulação sanguínea, adesão da célula tumoral ao tecido alvo, extravasamento e crescimento celular na localização secundária, angiogênese no foco metastático e bloqueio da resposta imune hospedeira (BROWN; HEALEY, 2001; MEOHAS *et al.*, 2005).

Figura 2: Esquema geral da dinâmica das metástases



Fonte: JOYCE; POLLARD, 2009

Graças ao sistema imunológico presente no nosso organismo, a grande maioria das células metastáticas é destruída por apoptose ou através da ação lítica de células citotóxicas. As que conseguem sobreviver, acabam por fixar-se em uma nova região onde podem ir por dois caminhos: desenvolver novos tumores ou manter-se em repouso. A chance do primeiro caso ocorrer é de 0,01%. Em um novo microambiente, as células metastáticas acabam por iniciar a segunda fase, ou fase de colonização, onde se proliferam e formam um tumor secundário macroscópico (CHAMBERS; GROOM; MCDONALD, 2002).

A metástase é, portanto, o resultado de várias etapas interdependentes, um processo multifacetado que inclui uma complexa interação entre o tumor e organismo hospedeiro, uma sequência de eventos que ainda hoje não foi completamente esclarecida (BROWN; HEALEY, 2001; MEOHAS *et al.*, 2005).

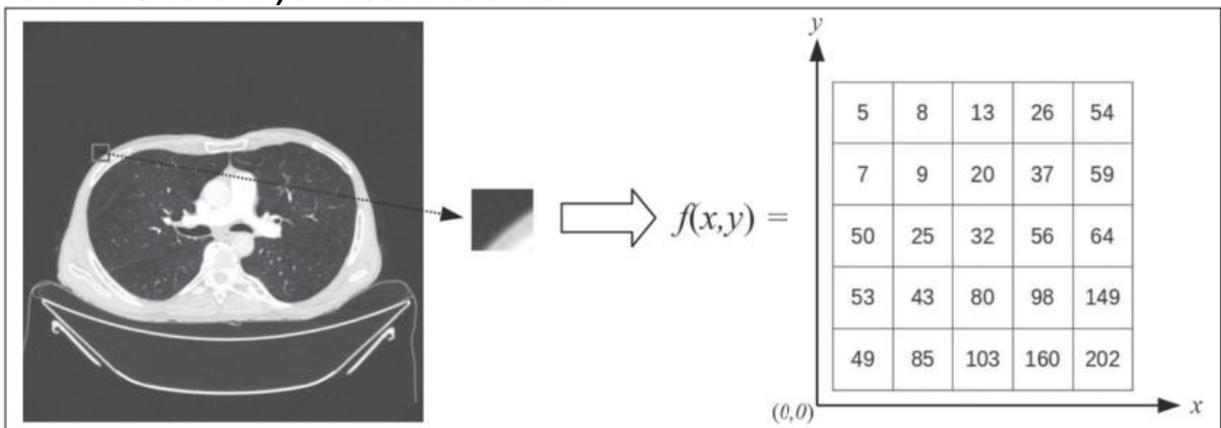
### 4.3 Métodos de detecção

#### 4.3.1 Diagnóstico por Imagem

No diagnóstico por imagem, a imagem médica digital é uma função  $f(x, y)$  em escala de níveis de cinza separadas em coordenadas espaciais que pode ser representada por uma matriz, onde os índices de linhas e de colunas identificam um pixel. O valor de cada pixel na matriz identifica o nível de cinza no ponto  $(x, y)$  (Figura 3), em uma escala que representam preto (menor valor), branco (maior valor) e tons de cinza (valores intermediários). Imagens de TC e RM podem ser adquiridas de maneira volumétrica, em forma de um volume de fatias paralelas e uniformemente espaçadas, onde um ponto da imagem representa um voxel, com “altura” igual à espessura de corte (MACMAHON *et al.*, 2017; BARTHOLMAI *et al.*, 2015; TRUONG *et al.*, 2014).

As ferramentas de processamento e análise trabalham a partir dessa matriz de valores numéricos (MAHESH, 2013).

**Figura 3: Representação da função (matriz) de uma imagem médica digital (corte axial de uma TC de tórax) em escala de cinza.**



Fonte: SANTOS *et al.*, 2019

No final da década de 1990 e início dos anos 2000, ocorreu uma grande revolução tecnológica na área da radiologia com a estruturação de ambientes radiológicos sem filme, totalmente digitalizados e integrados com outros sistemas de informação, dentro de um modelo denominado hospital digital (PAVLOPOULOS; DELOPOULOS, 1999). A base da radiologia sem filme é o sistema de arquivamento

e comunicação de imagens (PACS - picture archiving and communication system). Ele é responsável por receber as imagens no padrão de comunicação de imagem digital em medicina (DICOM - digital imaging and communications in medicine) dos diversos aparelhos de aquisição, deixá-las disponíveis para que especialistas ou outros sistemas computacionais possam acessá-las e ainda armazená-las de maneira organizada em grandes bases de dados (PONCIANO-SILVA *et al.*, 2013).

A integração do PACS com os sistemas de informação clínica HIS (hospital information system) e RIS (radiology information system) dos hospitais possibilitou também o desenvolvimento de diferentes modelos de auxílio computadorizado ao diagnóstico (TRAINA *et al.*, 2017; PONCIANO-SILVA *et al.* 2013).

A segmentação é uma das principais etapas no processamento e análise de imagens médicas. Seu principal objetivo é separar anatomicamente tecidos e estruturas (SONKA; HLAVAC; BOYLE, 1993).

Segundo Gonzalez e Woods (2007), a segmentação pode ser simplificada, utilizando formas definidas, ou ainda, delineadas na imagem, representando uma região de interesse (ROI - region of interest), que não necessariamente abrange todo um tecido, estrutura ou órgão. As técnicas para segmentação de imagens médicas são geralmente baseadas nas propriedades básicas de níveis de cinza, de descontinuidade ou similaridade (Figuras 4 e 5). Além disso, a segmentação pode ser manual, semiautomática ou completamente automática. Na semiautomática, ocorre interferência do usuário em algum momento do processo, enquanto na automática, não ocorre interferência.

**Figura 4: Segmentação semiautomática do pulmão em imagem de TC de tórax com 256 níveis de cinza e limiar de 115 unidades Hounsfield definido pelo usuário**



Fonte: SANTOS *et al.*, 2019

Nota: A imagem de TC original (imagem à esquerda) é submetida a limiarização (detectar bordas) e posterior binarização (separação dos pulmões).

**Figura 5: Segmentação semiautomática de um nódulo pulmonar neoplásico com crescimento de região em imagem de TC do tórax.**



Fonte: SANTOS *et al.*, 2019

Nota: imagem feita após colocação da semente marcada pelo usuário (ponto ao centro do nódulo na primeira imagem à esquerda).

O processo de extração de atributos de uma imagem consiste no cálculo de descritores que representem o seu conteúdo visual. Os atributos são obtidos por meio de extratores de características. Esses algoritmos realizam procedimentos quantitativos nas imagens, como por exemplo: construção de histogramas, classificação de texturas, reconhecimento de formas e contornos, estimativas de área e volume, entre outros. Uma vez obtidas as características a partir desses algoritmos, os valores são armazenados em um vetor de atributos da imagem. Os atributos são basicamente classificados em três grupos principais. Estes são: cor, textura e forma. A extração de atributos de níveis de cinza é a mais utilizada e pode ser realizada diretamente ou por análise do histograma da imagem. O histograma é a descrição da quantidade de níveis de cinza presentes na imagem, e o seu cálculo envolve apenas a contagem de pixels/voxels com as intensidades na escala de cinza (Figura 6) (DOI, 2007; GILLIES *et al.*, 2016; GIGER, 2018). Contudo, utilizar somente descritores de níveis de cinza ou histograma não são suficientes para fornecer informações da distribuição espacial do conteúdo de uma imagem, podendo ser analisada pelos atributos de textura (GONZALEZ; WOODS, 2007; PARKER, 2011). Em algumas imagens médicas, regiões que possuem pixels/voxels similares são possíveis de se distinguir por causa das diferentes texturas (Figura 7).

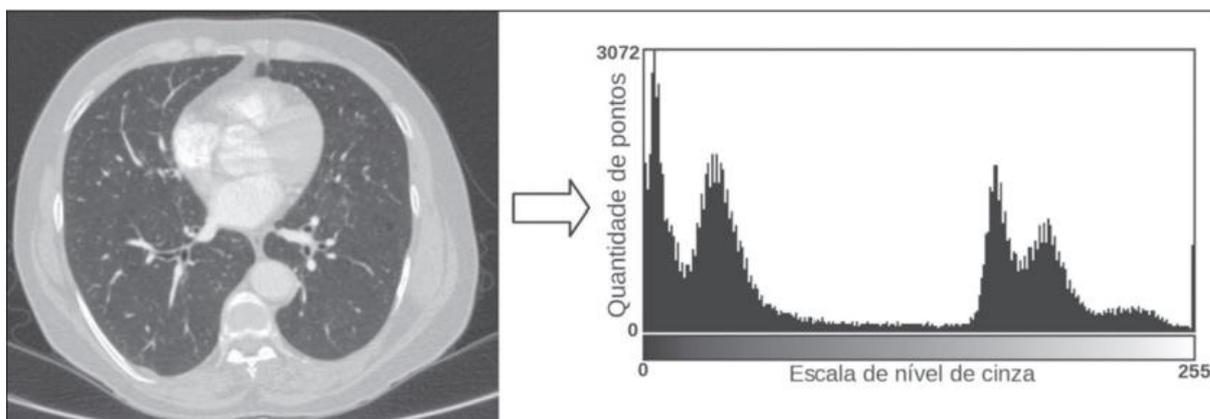
A palavra “atributo” neste contexto se refere ao dado quantitativo extraído das imagens médicas ou de subregiões das imagens, provenientes de áreas com tecido normal ou patológico, podendo ser calculado com base em parâmetros tais como intensidade, textura, forma, entre outros. A ideia de extrair atributos das imagens

surgiu com o aparecimento do termo “visão computacional” por volta de 1960. Entretanto, a sua utilização na análise quantitativa dos exames de imagens somente ocorreu em 1980, através da utilização do diagnóstico ou detecção através do auxílio computacional (CAD) (DOI, 2007).

Atributos de textura são considerados importantes devido a sua capacidade de refletir os detalhes contidos dentro de uma lesão identificada no exame de imagem (AZEVEDO-MARQUES *et al.*, 2017; AKGÜL *et al.*, 2010). Os atributos de forma descrevem a borda da imagem e características geométricas extraídas do objeto segmentado, como contornos, junções, curvas e regiões poligonais (AKGÜL *et al.*, 2010, ECHEGARAY *et al.*, 2015).

De acordo com Santos *et al.* (2019), caracterizar quantitativamente formas de objetos é uma tarefa complicada, uma vez que depende da eficiência dos algoritmos de segmentação. As lesões em imagens radiológicas do pulmão, por exemplo, muitas vezes apresentam opacidades ou estruturas adjacentes (por exemplo: vasos, mediastino – Figura 7), o que pode acarretar uma segmentação ruim e, conseqüentemente, pior caracterização por atributos de forma.

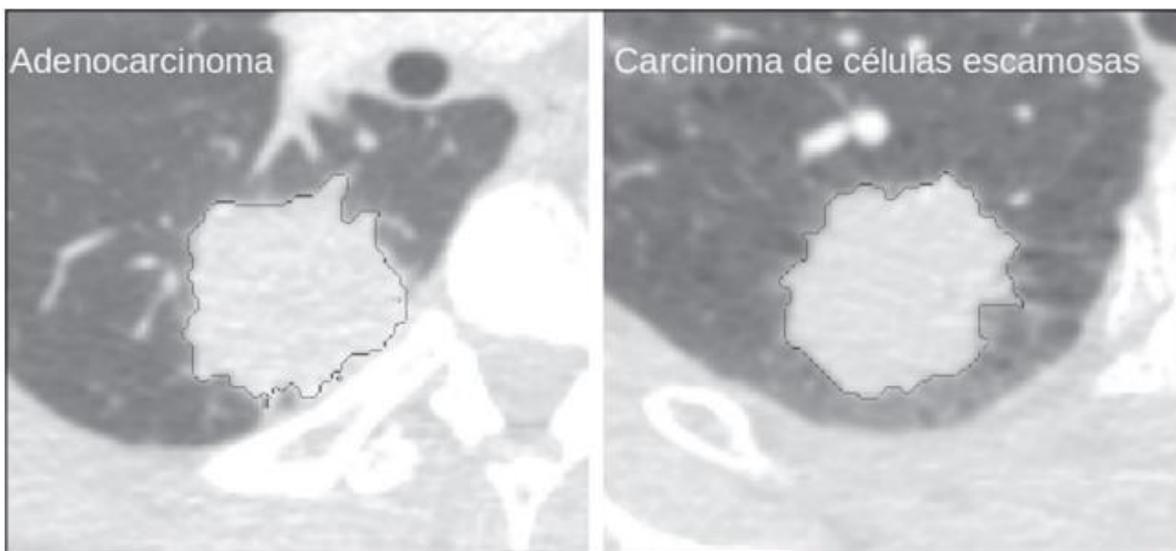
**Figura 6: Exemplo de histograma de uma imagem axial de TC do tórax com 256 níveis de cinza.**



Fonte: SANTOS *et al.*, 2019

Nota: O histograma mostra a distribuição dos pixels ou voxels de acordo com os níveis de cinza.

**Figura 7: Segmentação de nódulos pulmonares na TC de tórax em dois pacientes diferentes**



Fonte: SANTOS *et al.*, 2019

Nota: Ambos os pacientes estão com contornos irregulares e apresentam relação com vasos adjacentes ou a parede torácica, fatores estes que dificultam a segmentação adequada das bordas das lesões. Nesses casos, a análise da textura pode auxiliar na segmentação correta.

Devido a gama de atributos relevantes que podem ser extraídos da imagem, a seleção deles é uma etapa importante. Muitas vezes as características podem ser irrelevantes para uma determinada análise, ou os dados podem apresentar redundância, inserindo ruído ou inconsistências ao vetor de atributos (FRIGHETTO-PEREIRA *et al.*, 2016). Dessa forma, é necessário realizar uma seleção das características mais relevantes de acordo com a classe de investigação clínica (diagnóstico ou desfecho). Diversos algoritmos foram criados com o objetivo de reduzir a dimensionalidade espacial do vetor, sendo divididos em: filtro, wrapper e embarcado. Boa parte dos algoritmos utiliza recurso de aprendizado de máquina (ML) e alguns realizam a seleção dos atributos utilizando redes neurais artificiais (RNAs), árvores de decisão e florestas aleatórias (CONSTANZO *et al.*, 2017).

### 4.3.2 Biologia Molecular

A detecção de marcadores tumorais é de fundamental importância para o diagnóstico do estágio das neoplasias, assim como a presença de metástases e na decisão do tratamento a ser utilizado.

O organismo humano possui alguns mecanismos para que as neoplasias não se instalem facilmente. Um dos principais sistemas de controle são os genes supressores ou antioncogenes. Os produtos desses genes são responsáveis por modular o crescimento celular com a regulação de sua divisão e diferenciação, com o reparo e síntese de DNA e com a indução à apoptose quando a lesão na molécula de DNA for extensa (COTRAN *et al.*, 2000)

Alguns genes específicos chamados de proto oncogenes tem função de codificar proteínas envolvidas na regulação, duplicação do DNA, fosforilação oxidativa, metabolismo protéico e no controle da transcrição gênica. A ativação do proto oncogene ocorre por meio de alterações gênicas como mutação, transcrição ou deleção, gerando os oncogenes, que contribuem fundamentalmente na formação do câncer. Essa ativação se dá através de fatores carcinogênicos como agentes físicos (raios ultravioletas), químicos (substâncias derivadas do petróleo) e/ou biológicos (vírus), fazendo com que os proto oncogenes percam a capacidade de regulação e de controle levando à uma multiplicação desordenada da célula (SALOMON *et al.*, 1995).

Com mecanismos moleculares conhecidos, a ciência médica evoluiu no entendimento das neoplasias, chegando então à comprovação da existência de moléculas denominadas de marcadores tumorais.

Os marcadores tumorais são indicadores bioquímicos da presença de um tumor. Incluem antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios. Na prática clínica, entretanto, o termo se refere a uma molécula que pode ser detectada no plasma ou em outras amostras líquidas. Os marcadores tumorais não podem ser analisados como modalidades únicas e primárias para o diagnóstico de câncer. A principal utilidade deles é voltada à testes laboratoriais para apoiar o diagnóstico, gerando resultados que sejam utilizados em um filtro de possibilidades, a fim de se chegar a um diagnóstico mais confiável. (HAYES *et al.*, 1996; PAMIES; CRAWFORD, 1996).

Alguns marcadores tumorais também são valiosos para determinar a resposta ao tratamento e indicar a ocorrência de recidivas durante o período de acompanhamento.

Temos conhecimento de diversos marcadores tumorais. Contudo, a cada ano, são descobertos novos. Apenas alguns resistiram ao teste do tempo e provaram ter utilidade clínica. A aplicação de vários marcadores (tabela) é considerada nas formas específicas de neoplasias, de modo que os que estão presentes adiante mostraram-se eficientes no cotidiano médico.

**Tabela 3: Marcadores tumorais selecionados**

<b>Marcadores</b>	<b>Cânceres associados</b>
<i>Hormônios</i>	
Gonadotrofina coriônica humana	Tumores trofoblásticos; tumores testiculares não-seminomatosos
Calcitonina	Carcinoma medular da tireóide
Catecolamina e metabólitos	Feocromocitoma e tumores correlatos
Hormônios ectópicos	Síndromes paraneoplásicas
<i>Antígenos oncofetais</i>	
$\alpha$ -fetoproteína	Câncer hepatocelular, tumores de células germinativas não-seminomatosos do testículo
Antígeno carcinoembrionário	Carcinomas do cólon, pâncreas, pulmão, estômago e mama
<i>Isoenzimas</i>	
Fosfatase ácida prostática	Câncer de próstata
Enolase neurônio-específica	Câncer de pulmão de células pequenas, neuroblastoma
<i>Proteínas específicas</i>	
Imunoglobulinas	Mieloma múltiplo e outras gamopatias
Antígeno próstata-específico	Câncer de próstata
<i>Mucinas e outras glicoproteínas</i>	
CA-125	Câncer de ovário
CA-19-9	Câncer de cólon, câncer pancreático
CA-15-3	Câncer de mama

Fonte: MATOS *et al.*, 2005

Dado o grande número de marcadores tumorais conhecidos e as diferentes formas de detecção de cada um com suas variáveis, é essencial que protocolos sejam padronizados internacionalmente para que tais marcadores sejam avaliados sem diferentes variações e possam seguir um protocolo único de detecção. Por exemplo, um mesmo marcador de metástase pode refletir diferentes prognósticos se estudos forem realizados por imunistoquímica utilizando diferentes anticorpos (MATOS *et al.*, 2005).

### 4.3.3 Radiômica

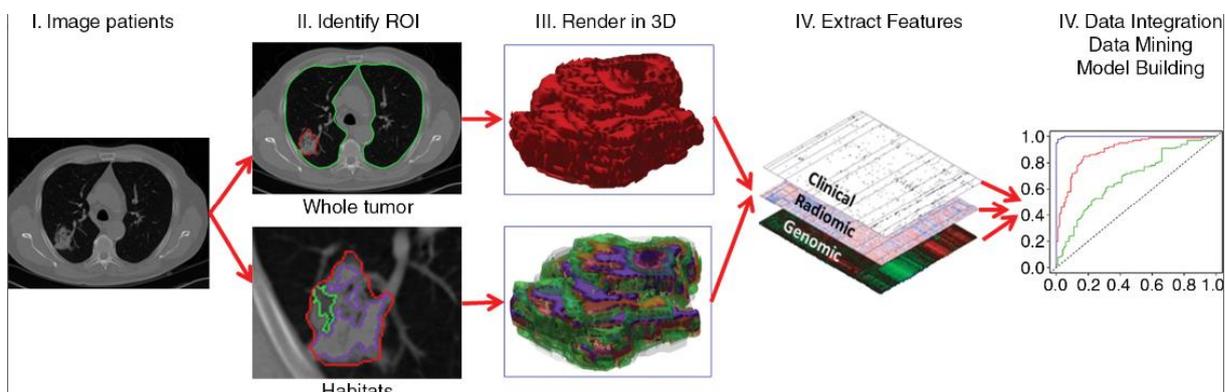
A Radiômica é o processo conhecido como utilização da técnica de conversão de imagens médicas digitais em dados de alta dimensão. É motivado pelo conceito de que imagens biomédicas contêm informações que refletem a fisiopatologia subjacente e que essas relações podem ser reveladas por meio de análises quantitativas de imagens. Apesar da radiômica ser uma extensão natural dos sistemas de diagnóstico e detecção auxiliados por computador (CAD), é significativamente diferente deles. Geralmente são sistemas autônomos designados pela Food and Drug Administration (FDA) para uso na detecção ou diagnóstico de doenças (OMENN *et al.*, 2012).

A radiômica é explicitamente um processo projetado para extrair uma quantidade significativa de imagens digitais, colocar esses dados em bancos de dados compartilhados e, posteriormente, filtrá-los para geração de hipóteses, teste ou ambos. Ela foi projetada para desenvolver ferramentas de apoio à decisão. Por conta disso, envolve a combinação de dados radiômicos com outras características do paciente, a fim de aumentar o poder dos modelos de apoio à decisão. Uma vez que ela se destina a extrair o máximo de informações de imagens, é previsível a criação de bancos de dados que combinem grandes quantidades de dados de radiômica (e idealmente outros dados complementares) de milhões de pacientes. Embora a radiômica possa ser aplicada à diversos cenários, ela é mais adequada a área da oncologia devido ao apoio do Instituto Nacional do Câncer (NCI - National Cancer Institute), Rede de Imagens Quantitativas (QIN - Quantitative Imaging Network) e outras iniciativas do Programa do NCI (GILLIES *et al.*, 2016).

Ainda segundo Gillies *et al.* (2016), o potencial de contribuição da radiômica para o suporte à decisão em oncologia cresceu à medida que o conhecimento e as ferramentas analíticas evoluíram. Os recursos de imagem quantitativa baseados em intensidade, forma, tamanho ou volume e textura, oferecem informações sobre o fenótipo do tumor e o microambiente dele. Essas informações são diferentes do fornecido por relatórios clínicos, resultados de testes laboratoriais e ensaios genômicos ou proteômicos. Esses recursos, em conjunto com outras informações, podem ser correlacionados com dados de resultados clínicos para suporte à decisão clínica baseado em evidências (Figura 8). A radiômica parece oferecer um suprimento quase ilimitado de biomarcadores de imagem que podem ajudar na detecção do

câncer, diagnóstico, avaliação do prognóstico, previsão da resposta ao tratamento e monitoramento do estado da doença.

**Figura 8: Fluxograma mostra o processo da radiômica e o uso dela no apoio à decisão.**



Fonte: GILLIES *et al.*, 2016

Nota: A investigação do paciente requer que informações de fontes diferentes sejam combinadas em um modelo coerente para descrever onde está a lesão, o que é e o que está fazendo. A radiômica começa com a aquisição de imagens de alta qualidade. A partir dessas imagens, uma região de interesse (ROI) que contém todo o tumor ou sub-regiões (ou seja, habitats) dentro do tumor pode ser identificada. Estes são segmentados com edições do operador e são eventualmente renderizados em três dimensões (3D). Os recursos quantitativos são extraídos desses volumes renderizados para gerar um relatório, que é colocado em um banco de dados junto com outros dados, como dados clínicos e genômicos. Esses dados são então extraídos para desenvolver modelos diagnósticos, preditivos ou prognósticos para resultados de interesse.

As análises de radiômica resumem-se à busca da medicina de precisão, onde biomarcadores moleculares e outros métodos são usados para prever o tratamento certo para o paciente. A disponibilidade de biomarcadores específicos é essencial para o avanço da medicina de precisão (BATES, 2014).

No mundo, pesquisas são realizadas para melhorar a disponibilidade desses biomarcadores e, nos Estados Unidos, o esforço se dá principalmente por meio da The Precision Medicine Initiative (COLLINS; VARMUS, 2015, UNITED STATES OF AMERICA, 2015). Essa iniciativa fornece financiamento para um novo modelo de pesquisa orientada ao paciente que promete acelerar as descobertas biomédicas e fornecer aos médicos novas ferramentas, conhecimentos e terapias que permitem um atendimento personalizado com mais precisão.

Um ponto forte de uma abordagem radiômica para o câncer é que as imagens radiológicas digitais são obtidas para quase todos os pacientes com câncer, e todas essas imagens são fontes potenciais para bancos de dados de radiômica. Somente nos Estados Unidos, a cada ano são descobertos aproximadamente 1,6 milhões de novos casos de câncer (SIEGEL *et al.*, 2014). A maioria desses pacientes será submetido a vários exames de TC, RM e PET. No futuro, é possível que a interpretação de imagens para todos esses estudos aumente com o uso da radiômica, construindo uma fonte sem precedentes de big data, capaz de expandir o potencial de descobertas da área.

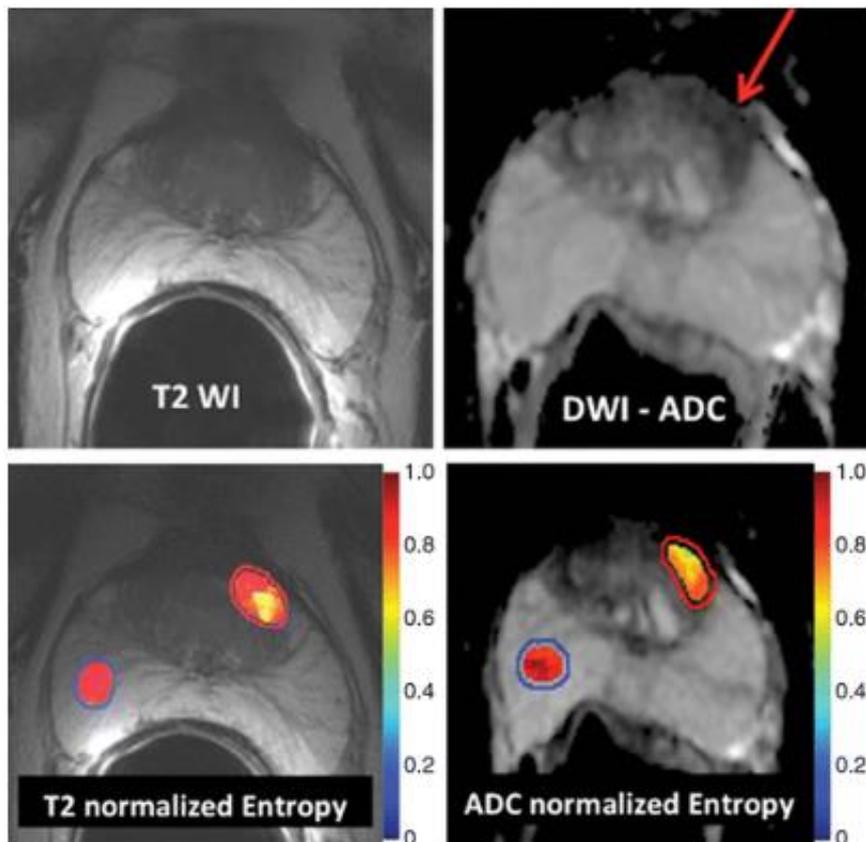
Além disso, a radiômica oferece vantagens importantes para a avaliação da biologia tumoral. A maioria dos tumores clinicamente relevantes são altamente heterogêneos nos níveis fenotípico, fisiológico e genômico (YACHIDA *et al.*, 2010; GERLINGER *et al.*, 2012; SOTTORIVA *et al.*, 2013).

A heterogeneidade genômica dentro dos tumores e entre os locais do tumor metastático no mesmo paciente, são a principal causa de falha do tratamento e surgimento de resistência à terapia. Por conta disso, a medicina de precisão requer não apenas biomarcadores *in vitro* e diagnósticos complementares, mas também biomarcadores *in vivo* da biologia tumoral. Uma hipótese central que impulsiona a pesquisa em radiômica é que ela tem o potencial de permitir a medição quantitativa da heterogeneidade intra e inter tumoral. Junto disso, também oferece a possibilidade de uso longitudinal no monitoramento e otimização do tratamento ou na vigilância ativa. Embora tais aplicações da radiômica ainda não tenham sido exploradas com profundidade, podem fornecer informações importantes para pesquisas no futuro (SEQUIST *et al.*, 2011).

Quanto a realização de biópsias, é seguro dizer que as imagens podem ser usadas para fazer esse tipo de procedimento, e que análises quantitativas de características radiômicas regionalmente distintas também podem informar com precisão informações sobre isso; ou seja, eles podem ser usados para identificar os locais dentro de tumores de característica complexa que são mais propensos a conter informações importantes de diagnóstico ou prognóstico. Isso já foi demonstrado com o uso de PET para sobrepor informações funcionais em imagens de TC ou RM para melhor orientar biópsias no abdome e em pacientes com doença óssea (Figuras 9, 10 e 11). Nas imagens, podemos observar exemplos recentes de aplicações de

radiômica para imagens de RM, TC e PET/CT em pacientes com câncer de próstata, bexiga e mama metastático, respectivamente. Elas mostram o potencial da radiômica para permitir decisões mais bem informadas sobre onde efetuar a biópsia (KLAESER *et al.*, 2010; TATLI *et al.*, 2010).

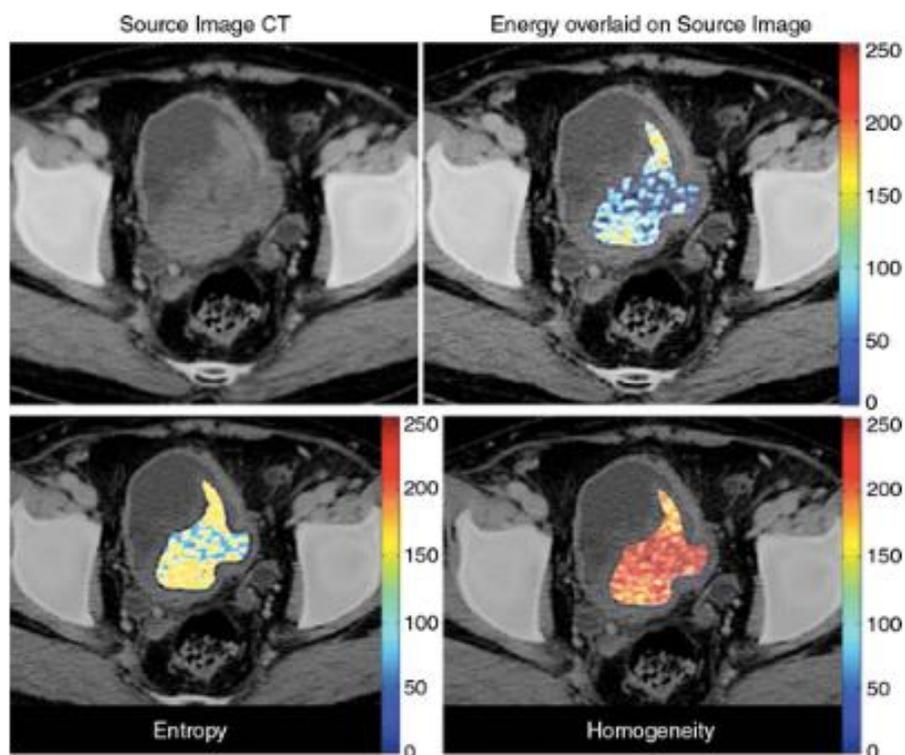
**Figura 9: Aplicação da análise de textura a imagens de RM ponderadas em T2 e mapas ADC de câncer de próstata.**



Fonte: GILLIES *et al.*, 2016

Nota: Uma lesão na zona de transição é pouco discernível na imagem ponderada em T2 (canto superior esquerdo) e tem maior conspicuidade no mapa de ADC (canto superior direito). Os recursos de textura foram calculados por voxel (usando uma janela de  $5 \times 5 \times 1$  pixel) a partir de regiões de interesse segmentadas manualmente, identificando a zona periférica normal (delineada em azul) e o câncer (delineado em vermelho). A partir dos recursos de textura computados, um método de aprendizado de máquina foi aplicado para distinguir entre estruturas normais e cancerosas e para estratificar os padrões de Gleason. As imagens do mapa de calor mostram diferenças claras entre o tecido saudável e o câncer e retratam a heterogeneidade intratumoral que pode ser útil na avaliação da agressividade do tumor e na informação da fusão por imagem de RM-biópsia por ultrassonografia.

**Figura 10: Aplicação da análise de textura em imagens de TC de câncer de bexiga.**



Fonte: GILLIES *et al.*, 2016

Nota: Na imagem original de TC com contraste do câncer de bexiga (canto superior esquerdo), uma lesão de alta atenuação é claramente visível e há alguma evidência de heterogeneidade intratumoral. No entanto, quando as características de textura de energia (canto superior direito), entropia (canto inferior esquerdo) e homogeneidade (canto inferior direito) são exibidas sobre a imagem de origem, a heterogeneidade intratumoral pode ser prontamente apreciada. Outros estudos mostraram que uma maior heterogeneidade intratumoral está associada a um pior prognóstico.

#### **4.3.4.1 Radiogenômica**

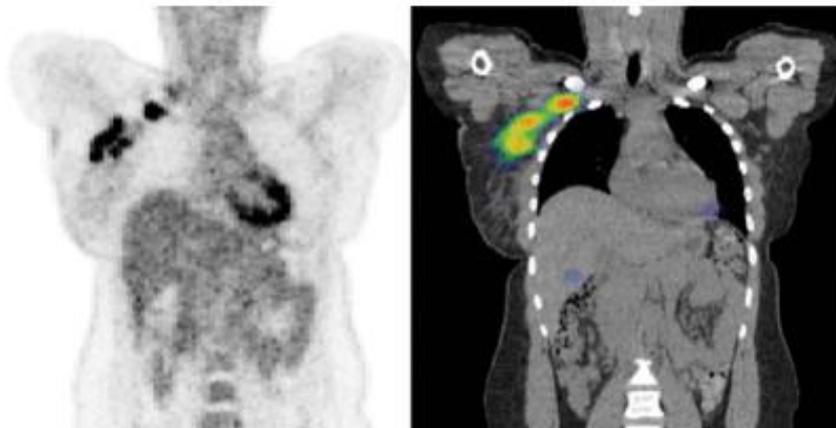
A mineração de dados radiômicos para detectar correlações com padrões genômicos é conhecida como radiogenômica. Ela tem despertado um interesse especialmente grande na comunidade de pesquisa, por ser responsável pela combinação de características radiômicas com dados genômicos, com o objetivo de permitir o suporte à decisão. O valor da radiogenômica decorre do fato de que, embora praticamente todos os pacientes com câncer sejam submetidos a exames de imagem em algum momento, não são todos esses que possuem o perfil genômico de sua doença (GUO *et al.*, 2015; WEST; BARNETT, 2011).

Um subconjunto dos dados radiômicos pode ser usado para sugerir a expressão gênica ou o status da mutação que potencialmente justifique mais testes. Isso é importante porque os dados radiômicos são derivados de todo o tumor (ou tumores) e não apenas de uma amostra. Assim, a radiômica pode fornecer informações importantes sobre a genômica da amostra e pode ser usada para validação cruzada. Além disso, um subconjunto de características radiômicas não está significativamente relacionado à expressão gênica ou dados mutacionais e, portanto, tem o potencial de fornecer informações adicionais e independentes. A combinação desse subconjunto de características radiômicas com dados genômicos pode aumentar o poder diagnóstico, prognóstico e preditivo (GILLIES *et al.*, 2016).

Gillies *et al.* (2016) ainda relata que, embora a radiômica tenha surgido principalmente da pesquisa básica, acabou por também despertar o interesse daqueles em pesquisa clínica, bem como daqueles na prática clínica diária. Para um radiologista clínico, a radiômica tem o potencial de ajudar no diagnóstico de tumores comuns e raros. A visualização da heterogeneidade do tumor pode ser crítica na avaliação da agressividade e prognóstico do tumor. As ferramentas desenvolvidas para radiômica podem ajudar no trabalho clínico diário, e os radiologistas podem desempenhar um papel fundamental na construção contínua dos bancos de dados que serão usados para suporte a decisões futuras.

A radiogenômica está sendo também empregada em estudos que analisam a heterogeneidade intratumoral. Esta se trata da presença de múltiplas subregiões teciduais e genéticas em um mesmo tumor, relacionada à recidiva da doença e à resistência terapêutica. Por conta disso, a radiogenômica é capaz de quantificar a complexidade espacial do tumor e identificar essas subregiões de características fenotípicas e genotípicas (Figura 12) (BALAGURUNATHAN *et al.*, 2014).

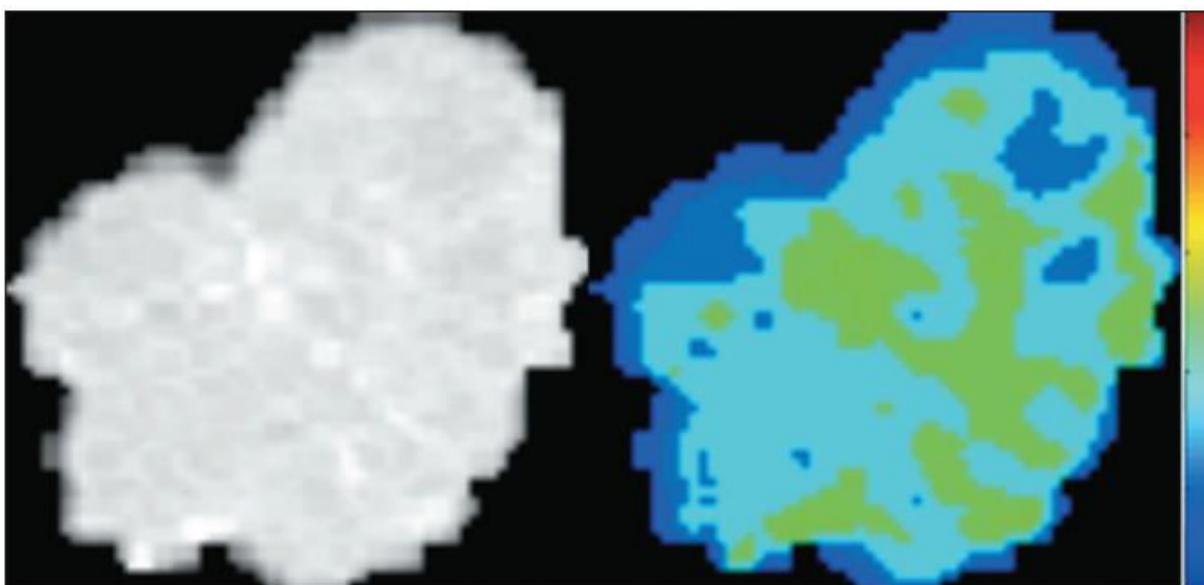
**Figura 11: Aplicação de radiômica em linfonodos ávidos por FDG em imagens de PET e CT em uma paciente com câncer de mama metastático.**



Fonte: GILLIES *et al.*, 2016

Nota: Na imagem da esquerda, a imagem PET padrão mostra que há pouca evidência de heterogeneidade internodal. Direita: A imagem de TC mostra o cálculo e a exibição das estatísticas de concorrência de Haralick com uma matriz de voxels de  $9 \times 9 \times 9$  e revela claramente algumas áreas com menor concorrência (vermelho), que apresentam maior heterogeneidade regional e, portanto, seriam consideradas mais suspeitas para câncer. Os resultados foram usados para selecionar linfonodos para biópsia informada por imagem.

**Figura 12: Quantificação da heterogeneidade intratumoral de um adenocarcinoma pulmonar em imagem de TC do tórax, para avaliação radiômica/radiogenômica.**



Fonte: SANTOS *et al.*, 2019

Nota: A escala de cores se refere a um atributo extraído da imagem refletindo as sub-regiões teciduais e genéticas do tumor.

#### 4.4 Inteligência Artificial (I.A.)

O diagnóstico por imagem é muito utilizado para visualização da disseminação de tumores, além de quantificar sua gravidade, fornecendo informações importantes para o diagnóstico, estadiamento e decisão acerca do tratamento, com uma precisão satisfatória.

Como exemplo de algumas técnicas, temos a ultrassonografia com contraste, tomografia computadorizada de multicanais, imagem por ressonância magnética (IRM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT). Estas, na detecção de câncer colorretal do fígado, teve uma porcentagem de sensibilidade de 80-97%, muito semelhante também em outras doenças. No entanto, muitos médicos ainda acham um desafio fazer um diagnóstico correto e oportuno somente através dos resultados de imagem (ZHENG et al., 2021).

A I.A. já se mostrou muito promissora para resolver esse problema por meio de diagnóstico automatizado de imagens médicas. Esta tem a capacidade de processar dados e gerar respostas para diagnósticos cada vez mais precisas ao induzir um aperfeiçoamento (self-learning) de seus próprios algoritmos (LOBO; CARLOS, 2017)

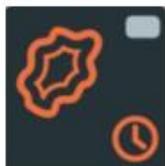
Nas imagens de câncer, a I.A. encontra grande utilidade na realização de 3 (três) tarefas clínicas principais: detecção, caracterização e monitoramento de tumores (Figura 1). Detecção refere-se à localização de objetos de interesse em radiografias, conhecida como “detecção auxiliada por computador”. Este tem sido utilizado em casos como: identificação de cânceres que acabam sendo perdidos na triagem de tomografia computadorizada de baixa dose; na detecção de metástases cerebrais em ressonâncias magnéticas; na localização de microcalcificações na mamografia, como um indicador de carcinoma de mama precoce; e geralmente, auxilia o radiologista a detectar anormalidades, ao melhorar sua sensibilidade (LIANG et al., 2016; AMBROSINI et al., 2009; CHENG et al., 2003; NISHIKAWA, 2010; BI et al., 2019).

Figura 13: Aplicações de I.A. em Imagens Médicas Aplicadas a Cânceres Comuns



## MONITORIZAMENTO

- Capturar um grande número de características discriminativas que vão além daquelas medidas pelos critérios tradicionais de avaliação.



### **Análise de alterações**

Monitoramento temporal de alterações tumorais na história natural ou em resposta ao tratamento.

Fonte: Adaptado de BI et al., 2019

Nota: As ferramentas de I.A. podem ser conceituadas para serem aplicadas a 3 (três) amplas categorias de tarefas clínicas baseadas em imagens em oncologia: 1) detecção de anormalidades; 2) caracterização de uma lesão suspeita com base na definição de sua forma ou volume, diagnóstico histopatológico, estágio da doença ou perfil molecular; e 3) determinação do prognóstico ou resposta ao tratamento ao longo do tempo durante o monitoramento.

De acordo com BI et al. (2019), a caracterização abrange a segmentação, o diagnóstico e o estadiamento dos tumores. Pode incluir também, o prognóstico, com base em uma determinada doença, assim como, a previsão de resultados com base em modalidades de tratamento específicas. A segmentação define a extensão de uma anormalidade, podendo variar de medições bidimensionais básicas do diâmetro do tumor, até segmentações volumétricas envolvidas, nas quais todo o tumor e possíveis tecidos circundantes são avaliados. Essas informações são importantes tanto para diagnósticos subsequentes, quanto para os cálculos de administração de dosagem durante o planejamento de radiação.

O diagnóstico visa classificar as lesões suspeitas como benignas ou malignas. O estadiamento tem como objetivo, classificar os tumores em grupos predefinidos, com base em suas diferenças tanto na aparência quanto na disseminação. O campo da “genômica de imagem” tem o papel de correlacionar recursos de imagem com dados biológicos, incluindo mutações somáticas, expressão gênica, número de cópias cromossômicas, além de outras assinaturas moleculares (PARMAR et al., 2018; BI et al., 2019).

Por fim, o monitoramento irá tratar das mudanças do tumor, sendo em seu fluxo natural, em resposta a um tratamento, além também, de casos de retorno deste

(metástase). A fim de estimar a carga tumoral e determinar a resposta ao tratamento, este monitoramento geralmente é limitado a métricas predefinidas, incluindo o maior diâmetro do tumor. Este é medido por meio de critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos, previamente estabelecidos, junto de critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS).

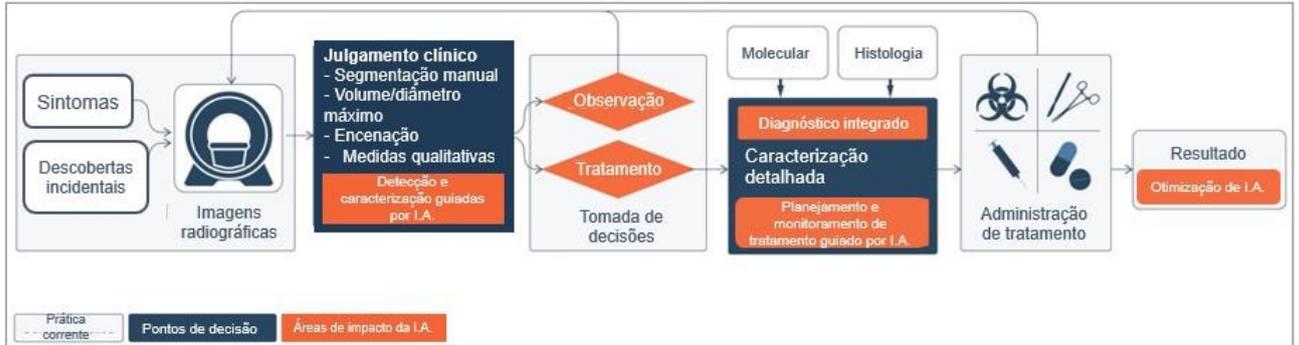
Quando falamos disso, inserido na Medicina, estamos tratando do uso de computadores que, analisando um grande volume de dados e seguindo algoritmos definidos por especialistas na matéria, são capazes de propor soluções para problemas médicos. Computadores podem armazenar e recuperar dados sobre imagens, como lesões dermatológicas ou exames radiológicos, de ultrassom, de ressonância magnética, de tomografia por emissão de pósitrons (PET), entre outros, e gerar probabilidades de diagnóstico baseadas em algoritmos de decisão estabelecidos e que podem se automodificar em decorrência de resultados obtidos (self improvement) (LOBO; CARLOS, 2017).

Os dados dos pacientes são coletados por meio de prontuários médicos eletrônicos, onde nestes, podem ser encontradas informações de anamnese, exames clínicos posteriores e complementares dos pacientes, evolução de seu quadro clínico, além de medicamentos prescritos. Com base nessas informações, o profissional que atua junto desse paciente, pode propor diagnósticos precisos, junto também de possíveis tratamentos.

A adoção de sistemas de apoio à decisão clínica pode melhorar a acurácia de diagnósticos médicos, e a tomada de decisões envolvidas nesses momentos, considerando o aumento da carga de trabalho de médicos em emergências e clínicas de família.

Dentro da clínica, espera-se que as intervenções de IA aumentem suas respectivas contrapartes atuais de padrão de atendimento (Figura 14). Além de apoiar os médicos com informações assistivas, vários esforços também demonstraram a utilidade da IA nas fases de tomada de decisão clínica do fluxo de trabalho. Com diagnósticos integrados baseados no uso dessa tecnologia, combinar informações moleculares e patológicas com descobertas baseadas em imagens fará com que passem a serem acrescentadas camadas ricas de inteligência às descobertas, levando a uma tomada de decisão mais informada (BI et al., 2019; BENNETT; HAUSER, 2013).

**Figura 14: Potencial fluxo de trabalho clínico aprimorado com intervenções de inteligência artificial (IA)**



Fonte: Adaptado de BI et al., 2019

Nota: O paradigma tradicional para pacientes com tumores envolve o diagnóstico radiológico inicial de uma lesão de massa, a decisão de tratar ou observar com base em fatores clínicos e na preferência do paciente, um diagnóstico histopatológico definitivo somente após a obtenção do tecido, genotipagem molecular em centros com tais recursos e determinação de evolução clínica somente após a passagem do tempo. Em contraste, as intervenções baseadas em IA oferecem o potencial de aumentar esse fluxo de trabalho clínico e a tomada de decisões em diferentes estágios do atendimento oncológico. O feedback contínuo e a otimização dos resultados medidos podem melhorar ainda mais os sistemas de IA.

Quando falamos do Monitoramento baseado em I.A., segundo BI et al. (2019), dizemos que ele é capaz de capturar muitos recursos em imagens ao longo do tempo, que vão além daqueles medidos por leitores humanos. Embora os componentes aparentemente díspares do monitoramento auxiliado por computador sejam áreas ativas de pesquisa, este campo ainda está em desenvolvimento, com aplicações ainda a surgir.

Além da imagem, outros biomarcadores minimamente invasivos também estão sendo desenvolvidos para diagnóstico de câncer e rastreamento longitudinal da doença. Mais notavelmente, as biópsias líquidas, ou a análise do DNA tumoral circulante (ctDNA) liberado das células tumorais, fornece uma janela para o estado atual e dinâmico de um câncer e permite o rastreamento da progressão ou regressão da doença e monitoramento para o surgimento de ou mutações de câncer associadas à resistência em tempo quase real (WAN *et al.*, 2017).

Dessa forma, é concebível que biópsias líquidas, combinadas com perfis

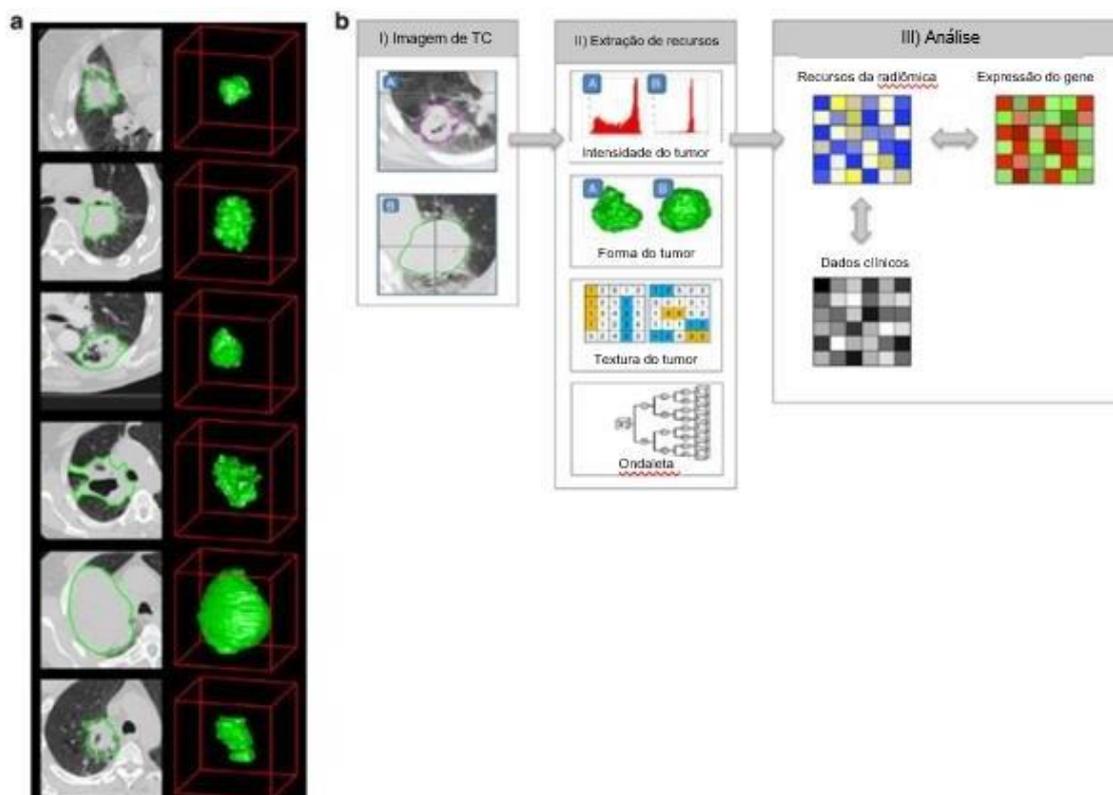
radiômicos, possam melhorar significativamente o tratamento do câncer através da caracterização não invasiva da biologia do câncer para uma avaliação mais precisa do prognóstico e monitoramento da doença em tempo real para fins de medicina de precisão (ABBOSH *et al.*, 2017; PHALLEN *et al.*, 2017; COHEN *et al.*, 2018).

A modalidade de imagem mais utilizada em oncologia é a tomografia computadorizada de raios-X (TC), que avalia a densidade do tecido. De fato, imagens de TC de tumores de câncer de pulmão exibem forte contraste refletindo diferenças na intensidade de um tumor na imagem, textura intratumoral e forma do tumor (Figura 15). Entretanto, na prática clínica, a resposta do tumor à terapia é medida apenas por meio de descritores uni ou bidimensionais do tamanho do tumor (RECIST e WHO, respectivamente) (JAFFE, 2006).

Embora uma mudança no tamanho do tumor possa indicar resposta à terapia, muitas vezes não prediz a sobrevida global ou livre de progressão. Embora algumas investigações tenham caracterizado o aparecimento de um tumor em imagens de TC, essas características são tipicamente descritas subjetiva e qualitativamente ('heterogeneidade moderada', 'altamente espiculado', 'grande núcleo necrótico'). No entanto, avanços recentes na aquisição de imagens, padronização e análise de imagens permitem descritores de imagem quantitativos objetivos e precisos que podem potencialmente ser usados como biomarcadores prognósticos ou preditivos não invasivos (BURTON, 2007; BIRCHARD *et al.*, 2009).

Radiomics é um campo emergente que converte dados de imagem em um espaço de características lavráveis de alta dimensão usando muitos algoritmos de caracterização de dados extraídos automaticamente (AERTS *et al.*, 2014).

**Figura 15: Extração de dados radiômicos de imagens**



Fonte: Adaptado de AERTS et al., 2014

Nota: a) Os tumores são diferentes. Exemplo de imagens de tomografia computadorizada (TC) de pacientes com câncer de pulmão. Imagens de TC com contornos do tumor à esquerda, visualizações tridimensionais à direita. Observe fortes diferenças fenotípicas que podem ser capturadas com imagens de TC de rotina, como heterogeneidade intratumoral e forma do tumor. (b) Estratégia para extração de dados radiômicos de imagens. (I) Médicos experientes contornam as áreas tumorais em todos os cortes de TC. (II) As características são extraídas de dentro dos contornos definidos do tumor nas imagens de TC, quantificando a intensidade do tumor, forma, textura e textura wavelet. (III) Para a análise, as características radiômicas são comparadas com dados clínicos e dados de expressão gênica.

#### 4.4.1 Inteligência Artificial na Oncologia e Metástase

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo e é responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018. A nível global, uma em cada seis mortes são relacionadas à doença. Dentro disso, aproximadamente 70% das mortes por câncer ocorrem em países de baixa e média renda. Ainda, a apresentação tardia e o diagnóstico e tratamento inacessíveis são comuns. Em 2017, apenas 26% dos países de baixa renda relataram ter serviços de patologia disponíveis no setor público. Mais de 90% dos países de alta renda relataram que os serviços de tratamento estão

disponíveis, em comparação com menos de 30% dos países de baixa renda (OMS, 2020).

Há um consenso quanto à eficácia da tecnologia na medicina e na saúde pública, uma vez que a complexidade da medicina moderna excede as limitações inerentes à mente humana (SILVERMAN; BARRY, 1997). Dessa maneira, a I.A. tem a capacidade de processar dados e gerar respostas para diagnósticos cada vez mais precisas ao induzir um aperfeiçoamento (self-learning) de seus próprios algoritmos. Além disso, a vasta aplicabilidade de seu uso corrobora os inúmeros ensaios em campos diversos (LOBO; CARLOS, 2017).

Além de apoiar os médicos com informações assistivas, vários esforços também demonstraram a utilidade de sistemas de I.A. nas fases de tomada de decisão clínica do fluxo de trabalho. Esses sistemas são “treinados” para examinar o histórico do paciente e os resultados de exames, pesquisar a literatura médica e fazer uma recomendação para o tratamento do paciente. Eles são benéficos para pacientes e profissionais, trazendo esperança para aumentar o número de pacientes que recebem o tratamento clínico e minimizar a variabilidade nas decisões de tratamento que existem hoje (DOYLE-LINDRUD, 2015; BENNETT; HAUSER, 2013).

Sendo assim, o sistema cognitivo analisa a big data a fim de apontar alternativas individualizadas e orientadas ao perfil de cada paciente diagnosticado com câncer. Considera informações clínicas, histórico e resultados de exames, fornecidos pelo médico diretamente no sistema. A partir disso, informa a relevância de cada tratamento identificado e fornece links de apoio para essas alternativas, incluindo pontos importantes como medicamentos e possíveis efeitos colaterais. Deste modo, a solução auxilia e qualifica a decisão do oncologista pelo melhor tratamento disponível à demanda, favorece a assertividade e acelera o processo de pesquisa (HCMD, 2018).

A radiologia já tem experimentado grandes mudanças no mercado devido ao avanço tecnológico, e a inteligência artificial está cada vez mais em ascensão. Quanto mais curto for o tempo para laudar exames, maior será o tempo que o profissional terá para dar atenção e segmento ao diagnóstico do paciente, o que se torna um grande avanço na área saúde, pois quanto mais rápido um diagnóstico, maiores são as chances de serem encontradas opções para um tratamento precoce do paciente (HIGAKI *et al.*, 2018; KAHN, 2019; PAIVA; PREVEDELLO, 2017; YU; KOHANE, 2018;

PARK, 2018).

Em alguns casos, como no câncer de Osteossarcoma (OS), a TC é utilizada na detecção de metástases à distância, sobretudo as pulmonares, que representam cerca de 80% dos casos (KIM; SHIN; KIM, 2014) (Figura 16).

**Figura 16: Osteossarcoma metastático para pulmão**



Fonte: PEREIRA, 2021

Nota: Tomografia computadorizada do tórax com reconstrução no plano coronal demonstrando múltiplos nódulos de tamanhos variados esparsos nos pulmões (círculos vermelhos), compatíveis com implantes secundários (metástases).

Como exemplo mais específico do uso da IA para o diagnóstico por imagem, usando principalmente CNNs de aprendizagem profunda, a Google Inc. e a Google Brain (Equipe de pesquisa de inteligência artificial de aprendizagem profunda no Google), em parceria com a empresa Verily Life Sciences, desenvolveram uma inteligência artificial capaz de detectar metástases de câncer em imagens de patologia giga pixel, reduzindo a taxa de falso positivo para um quarto da taxa de um patologista (LIU *et al.*, 2017).

Sendo assim, sabe-se que tempo é um detalhe crucial quando se fala de

diagnóstico precoce. Ele definirá, junto dos mecanismos de I.A., as melhores opções de tratamento nos casos de pacientes oncológicos metastáticos. Esse recurso tem se mostrado cada vez mais importante na história do curso da doença desses indivíduos. Cabe aos profissionais da saúde se empenharem e se especializarem nessa área, uma vez que ela tem chances quase definitivas de estar presente no nosso futuro.

#### 4.5 Aprendizado de Máquina (M.L. – Machine Learning)

Um termo mais específico para descrever a forma mais popular de I.A. é o Machine Learning (ML). Esses sistemas são construídos de forma a alimentar muitos exemplos positivos e negativos de um algoritmo que se modifica com base no feedback de sua resposta a exemplos. Os métodos de ML mais preciosos para análise de imagens envolviam engenharia de recursos meticulosa, desenvolvimento manual de software para processamento de imagens, segmentação de estruturas anatômicas e computação de recursos sugeridos por um especialista (LANGLOTZ et al. 2019).

Os algoritmos de ML podem ser classificados como supervisionados e não supervisionados, sendo os mais utilizados: as árvores de decisão (DT - Decision Tree); Naive Bayes (NB); máquina vetorial de suporte (MVS); K-vizinhos mais próximos, dentre outros (Tabela 4) (ERICKSON et al. 2017).

**Tabela 4: Descrição dos algoritmos mais utilizados em M.L.**

<b>Método</b>	<b>Descrição</b>
K vizinhos mais próximos	Método não paramétrico que escolhe a classe majoritária entre k amostras mais próximas para classificar um caso novo com classe desconhecida. O cálculo de proximidade entre amostras é realizado por alguma métrica de distância, utilizando vetores de atributos das imagens.
Naive Bayes	Modelo probabilístico baseado no teorema de Bayes. Ele pressupõe a independência dos atributos para estimar a probabilidade de cada atributo pertencer a uma classe. Para realizar essa estimativa, o algoritmo supõe que o atributo possui uma distribuição normal. A probabilidade final de um caso novo pertencer a uma classe é dada pelo produto das estimativas de todos os atributos da imagem.

Máquina vetorial de suporte	Método tradicional que busca encontrar um hiperplano para separar o conjunto de dados em classes discretas. Para isso, ele tenta maximizar a distância de vetores de atributos das amostras para o hiperplano, aumentando a margem de decisão entre as classes.
Decision Tree	Modelo composto por estruturas de dados chamadas de folhas, que indicam uma classe, e nós de decisão, que especificam alguma condição para um atributo.
Random Forest	Método que combina várias árvores de decisão, a fim de aumentar o desempenho preditivo. Cada árvore depende dos valores de vetores de atributos aleatórios que foram independentemente gerados. Após a criação das árvores, um caso novo é classificado em cada árvore, de forma independente. Assim, ele tem sua classificação final determinada pela classe majoritária escolhida dentre todas as outras árvores.
Rede Neural Artificial	Modelos matemáticos que usam como referência estruturas do sistema nervoso humano. Estas redes são descritas em forma de camadas, onde cada uma é composta por neurônios. O tipo mais conhecido é chamado "perceptron de multicamadas", o qual possui uma camada de entrada, uma camada de saída e um conjunto de camadas ocultas intermediárias. Cada neurônio de uma camada oculta recebe como entrada uma soma ponderada das saídas dos neurônios da camada anterior. A diferença entre os valores de saída produzidos e os desejados para cada neurônio da camada de saída, indicam o erro apresentado pela rede. O valor deste erro é então utilizado no ajuste dos pesos das camadas anteriores.

Fonte: PEREIRA, 2021

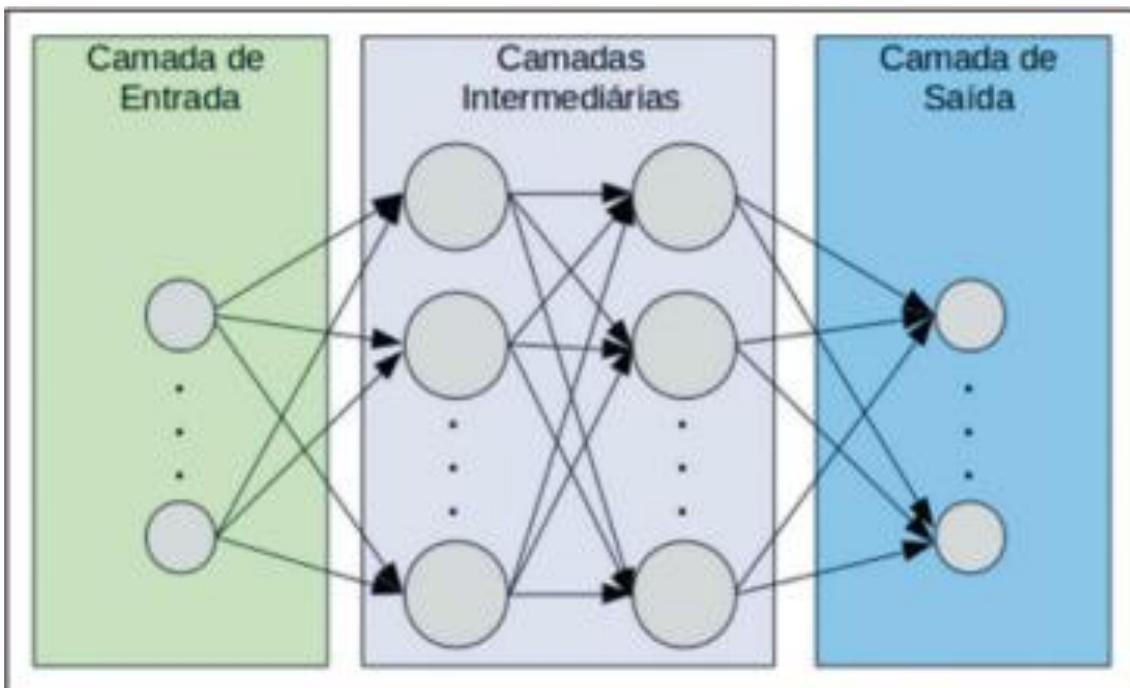
Esses métodos de M.L. exigem anos de desenvolvimento na área de softwares, e por esse motivo, enfrentam desafios quanto à questão de extração de recursos e selecionar um algoritmo de M.L. apropriado. O uso de redes neurais com muitas camadas, chamados de Deep Learning (D.L.), tem sido utilizado nisso, substituindo a M.L., pois acabam atuando com mais eficiência nessa parte (LECUN *et al.*, 2015).

Classificadores de imagens, que antes levavam anos para serem desenvolvidos, agora podem ser criados em semanas ou meses.

#### 4.5.1 Redes Neurais Artificiais (RNAs)

As RNAs são um dos métodos mais comuns de aprendizado de máquina e são bastante utilizadas em tarefas de classificação de imagens médicas (GIGER, 2018; ERICKSON *et al.*, 2017; CHOY *et al.*, 2018). Essas redes neurais foram propostas tendo como referência as estruturas do sistema nervoso central humano, com modelos matemáticos descritos em forma de camadas, onde cada uma é composta por um número específico de conjunto de neurônios. O tipo de RNA mais conhecido é o perceptron de multicamadas (MLP - multilayer perceptron). Tradicionalmente, a rede tipo MLP possui uma camada de entrada, cujos neurônios correspondem aos atributos da imagem; uma camada de saída, cujos neurônios correspondem às classes/desfechos; e um conjunto de camadas ocultas intermediárias, cujos neurônios correspondem aos pontos de ajuste das funções de ativação (Figura 17) (KUBAT, 1999).

**Figura 17: Arquitetura de uma RNA de multicamadas. A camada de entrada recebe as informações dos atributos**

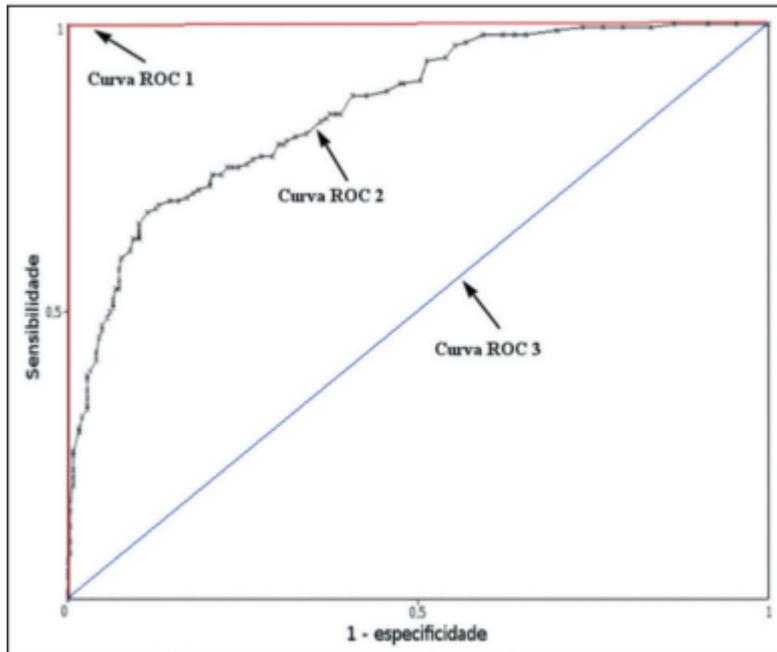


Fonte: SANTOS *et al.*, 2019

Nota: A camada de saída representa as classes ou desfechos (por exemplo: normal versus patológico).

Outra etapa importante do processo de aprendizado de máquina é a validação e avaliação de performance. Dado um conjunto de imagens, um classificador de aprendizado de máquina deve utilizar no mínimo dois subconjuntos diferentes para realizar o treinamento do algoritmo e a validação do modelo preditivo. Em radiologia, uma estratégia muito utilizada é a validação cruzada. Nela, as amostras são separadas em N subconjuntos, sendo N - 1 para treino e 1 para teste (AERTS *et al.*, 2016; LAMBIN *et al.*, 2017). Outra estratégia, que diminui o risco de sobreajuste do modelo, é baseada em três subconjuntos de amostras: um para treino, um para validação e um conjunto somente para teste (ERICKSON *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2017). A avaliação da performance é geralmente baseada no cálculo da acurácia, sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC (receiver operating characteristic). O valor da AUC (area under the ROC curve) corresponde à área da região sob a curva ROC, e quanto mais próximo de 1 (escala de 0 a 1), maior a acurácia do método (Figura 18). Essas ferramentas que utilizam inteligência artificial, aprendizado de máquina e aprendizado profundo podem ser empregadas de diferentes maneiras na análise de imagens médicas. Na área de radiologia e diagnóstico por imagem, elas têm sido aplicadas principalmente no diagnóstico/detecção auxiliado por computador, na recuperação de imagens baseada em conteúdo (CBIR - content based imaging retrieval) e na radiômica/radiogenômica (SANTOS *et al.*, 2019).

**Figura 18: Exemplo de curvas ROC**



Fonte: SANTOS *et al.*, 2019

Nota: A curva 1 representa um teste com performance perfeita de área igual a 1; a curva 2 representa um teste com performance intermediária de área igual a 0,75; e a curva 3 é um teste aleatório com área igual a 0,5.

Historicamente falando, esse assunto possui três publicações inicialmente desenvolvidas, que marcaram a área de forma importante. Elas foram responsáveis pela introdução do primeiro modelo de redes neurais de maneira a realizar a simulação de máquinas, o modelo básico de rede de auto organização e por último, o modelo de Perceptron de aprendizado supervisionado.

O modelo de McCulloch e Pitts (1943) serve como um modelo básico de um neurônio artificial. O surgimento dessas redes ocorreu pelo modelo matemático proposto por Warren McCulloch e Walter Pitts, em 1943, denominado "neurônio MCP". Ele é descrito por um conjunto de entradas, que são multiplicadas por um determinado peso e, em seguida, os resultados são somados e comparados a um limiar (NIED, 2007).

O modelo de Hebb (1949) Hebb (1949) mostrou como a plasticidade de aprendizagem de redes neurais é obtida através da variação dos pesos de entrada

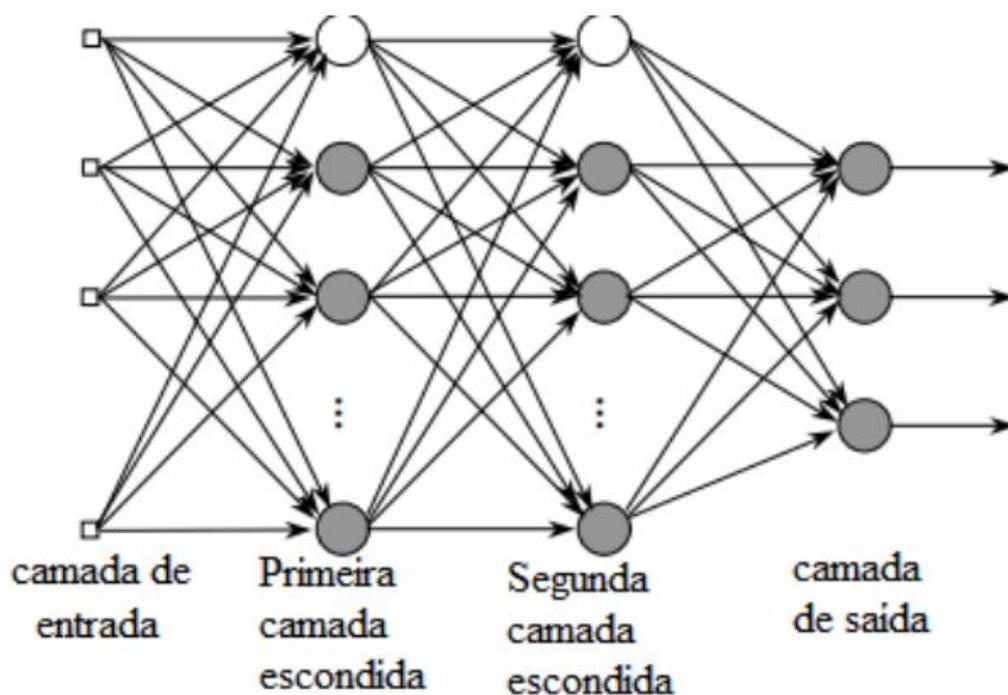
dos neurônios (HEBB, 1949). Essa teoria deu origem a chamada "Regra de Hebb", utilizada em vários algoritmos de treinamento de RNA (BRAGA et al., 2000).

Já o perceptron, introduzido por Rosenblatt, em 1958, é uma forma simples de RNA cuja principal aplicação se dá nos problemas de classificação de padrões. É constituída por neurônios MCP e arranjada em forma de rede composta de duas camadas (ROSENBLATT, 1958). O perceptron de camada única só é capaz de classificar padrões linearmente separáveis. Na prática, o problema a ser trabalhado não admite uma separação linear exata, tornando-se necessário o uso de um perceptron multicamadas, ou MLP (AMBRÓSIO, 2002).

Esse tipo de arquitetura se trata de um modelo neural artificial mais utilizado e conhecido. Uma rede MLP é subdividida em camadas, sendo elas: camada de entrada, camada(s) intermediária(s) ou escondida(s) e camada de saída (NIED, 2007).

Por conta disso, Santos et al. (2005), afirmam que uma rede neural multicamadas é tipicamente composta de camadas alinhadas de neurônios. Como podemos observar na Figura 19, a camada de entrada distribui as informações de entrada para a(s) camada(s) escondida(s) da rede. Na camada de saída, a solução do problema é obtida. As camadas escondidas são camadas intermediárias, que possuem a função de separar as camadas de entrada e de saída. Sendo assim, os neurônios de uma camada estão conectados apenas aos neurônios da camada imediatamente posterior, não havendo realimentação, nem conexões entre neurônios da mesma camada. A rede proposta por Rosenblatt possibilitou um aumento de trabalhos na área de RNA até 1969.

**Figura 19: Arquitetura MLP com duas camadas intermediárias**



Fonte: NIED, 2007

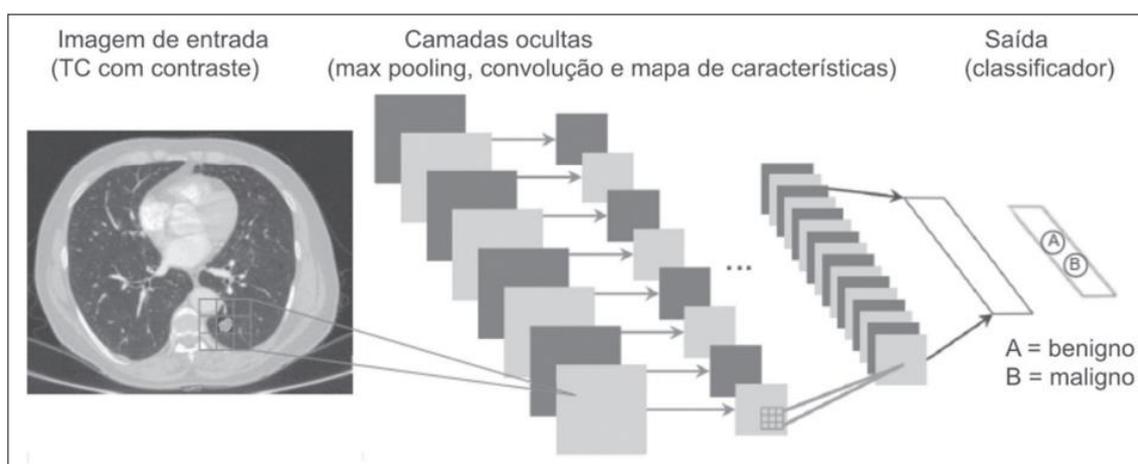
Nota: A arquitetura do tipo MLP com duas camadas intermediárias. A rede apresentada possui todas as conexões, o que significa que um neurônio em qualquer camada da rede está conectado a todos os outros neurônios na camada anterior. O fluxo de sinais através da rede é feito positivamente, da esquerda para a direita, camada a camada.

#### **4.6 Aprendizado Profundo (DL – Deep Learning)**

Uma das áreas de inteligência artificial mais recentes que vem ganhando atenção da comunidade científica é a de aprendizado profundo (DL - deep learning) (BARTHOLMAI *et al.*, 2015). Métodos tradicionais de aprendizado de máquina possuem limitações no processamento de dados, principalmente relacionados à necessidade de segmentação e desenvolvimento de extratores de atributos para representar as imagens e servir de entrada para os classificadores (LECUN *et al.*, 2015). Diante disso, pesquisadores passaram a desenvolver algoritmos que integrassem os processos de extração de atributos e classificação de imagens dentro

da própria rede neural. Dessa maneira, na técnica de aprendizado profundo, é minimizada a necessidade de pré-processamento ou segmentação. O método, porém, também apresenta desvantagens, como a necessidade de um conjunto muito grande de imagens (centenas a milhares), maior dependência da qualidade dos exames e dados clínicos e a dificuldade de se identificar a lógica utilizada (blackbox do processamento). O método de aprendizado profundo que mais ganhou notoriedade em medicina é a rede neural convolucional (RNC). Uma RNC é composta basicamente por três tipos de camadas: a primeira camada (convolucional), responsável pela detecção e extração dos atributos; a segunda camada (pooling), que seleciona e reduz a quantidade de atributos; e a terceira camada (totalmente conectada), que serve para integrar todas as características extraídas pelas camadas anteriores, normalmente utilizando uma rede neural do tipo MLP, para realizar a classificação final da imagem, dada pela predição da classe com maior probabilidade (Figura 20)(35).

**Figura 20: Imagem de TC de tórax com nódulo pulmonar como entrada em uma rede neural convolucional para análise utilizando técnica de aprendizado profundo.**



Fonte: Santos et al., 2019

O aprendizado profundo com redes neurais (neural network) vem acompanhado de grande interesse e seu desenvolvimento tem modificado vários aspectos do nosso cotidiano e, com certeza, vai revolucionar também a área da saúde. A ideia de que o impacto será grande, com provável transformação da prática clínica do dia a dia em algumas áreas como radiologia, patologia, oftalmologia e diagnósticos oftalmológicos tem sido corroborada por publicações científicas (SANTOS *et al.*, 2016). Na dermatologia, um algoritmo para uso no celular foi desenvolvido para a

diferenciação de melanomas de outras lesões cutâneas com a mesma acurácia que um grupo de dermatologistas. Na patologia, o uso de algoritmos no estudo de Liu et al. (2017) demonstrou maior sensibilidade na detecção de células tumorais em amostras histopatológicas. Na oftalmologia, trabalhos sobre a detecção e classificação da retinopatia diabética demonstram a aplicação clínica de IA no diagnóstico de lesões da retina (AERTS, 2016; CONSTANZO *et al.*, 2017; GIARDINO *et al.*, 2017; COOPER *et al.*, 2011).

#### **4.7 BIG DATA**

BIG DATA no contexto da saúde, pode ser definido como uma coleção de ferramentas, tecnologias, métodos e procedimentos que são usados para criar, armazenar, processar, analisar e recuperar grandes conjuntos de dados eletrônicos de saúde de maneira eficiente. São capazes de produzir informações úteis e valiosas a partir de uma grande coleção de conjuntos de dados, usando ferramentas e tecnologias inovadoras (OLARONKE; OLUWASEUN, 2016).

Ela oferece uma ampla gama de oportunidades para o setor da área da saúde. Os dados revelam padrões e tendências que ajudam no processo de diagnóstico e tratamento de pacientes. A implantação disso na área levou à melhoria do atendimento aos pacientes, a um custo menor e ao aumento da satisfação deles. Porém, um dos grandes desafios da BIG DATA são as violações de segurança e privacidade. Isso ocorre, pois os registros eletrônicos de saúde são altamente susceptíveis a invasão de acessos, violação de dados e fraude, roubo de identidade médica, entre outros (OLARONKE; RHODA, 2013; OLARONKE; OLUWASEUN, 2016).

De acordo com Oloronke e Oluwaseun (2016), alguns dos principais fatores que dificultam a implantação efetiva da BIG DATA na área da saúde são a fragmentação dos dados, os diversos esquemas e padrões subjacentes aos dados, além também do rápido crescimento de vocabulários e ontologias incompatíveis na área da saúde. Com isso, o sistema torna-se algo característico por altas taxas de erro e alto custo, que podem resultar em uma alta taxa de mortalidade.

#### 4.8 Internet das Coisas (IoT – Internet of Things)

Espera-se que a saúde acompanhe os avanços tecnológicos, a fim de se transformar em um sistema centrado no paciente. Diversas áreas contribuíram para que essa transformação ocorresse. Entre elas, tecnologias envolvendo a Internet das Coisas (IoT – Internet of Things), tecnologia de comunicação de última geração (como o 5G), armazenamento seguro de dados de saúde (blockchain) e Inteligência Artificial, Aprendizado de Máquina e Aprendizado Profundo. Com isso, pode-se dizer que temos uma convergência várias tecnologias que contribuem para um potencial promissor no tratamento do câncer (HIREMATH *et al.*, 2014; KUMAR *et al.*, 2020).

Além disso, dispositivos como wearables e sensores podem ser utilizados para monitorar o câncer de pacientes através de dados que podem influenciar nos resultados clínicos. Alguns dispositivos conectados a internet são capazes de monitorar sinais vitais, nível de glicose, ritmo cardíaco usando eletrocardiograma (ECG), além de sensores inteligentes de monitoramento doméstico, fazendo com que todos sejam habilitados para o IoT. Podemos dizer, portanto, que IoT se trata de uma rede de objetos físicos, máquinas e outros dispositivos, que permite uma conectividade e comunicação para troca de dados por aplicativos e serviços inteligentes (BEG *et al.*, 2017; WEST, 2016).

Graças a sua utilização como biomarcadores digitais de sensores passivos, as IoTs estão penetrando cada vez mais na maioria dos aspectos da vida humana cotidiana, tendo portanto, mais investimento nas áreas médicas. Isso fez com que houvesse uma expansão da literatura dessa área na discussão sobre a implementação da IoT na saúde (MURALIDHARAN *et al.*, 2018).

A implementação desses avanços no futuro da saúde pode ajudar a fornecer cuidados centrados no paciente e aumentar a eficiência do sistema de saúde em expansão. Por meio da integração perfeita e segura de tecnologias sem fio, os sistemas IoT podem facilitar o tratamento do câncer, seja em procedimentos médicos, testes no local de atendimento, tratamentos de quimioterapia, monitoramento do estágio do câncer, entre outros. O objetivo dos dispositivos IoT é coletar os dados do paciente, a fim de melhorar seus resultados clínicos e sua qualidade de vida.

A rede de saúde conectada requer, acima de tudo, privacidade, segurança e integridade dos dados do paciente. Por isso, para aprimorar a capacidade dos

dispositivos IoT e usar os dados coletados de forma segura, medidas adicionais devem ser tomadas a fim de proteger a transmissão de quaisquer dados capturados. Assim, outras tecnologias são envolvidas e necessárias para oferecer suporte e expandir os trabalhos desses dispositivos IoT (MAPLE, 2017).

Um exemplo de tecnologia que garante esse recurso, é a Blockchain. Ela foi inicialmente desenvolvida para a área de contabilidade, voltada à sistemas de criptomoedas, como bitcoin. Ela é relevante para a saúde, pois pode armazenar dados confidenciais em um ambiente seguro e inviolável, facilmente acessível à pessoas autorizadas em grandes redes (LEEMING *et al.*, 2019). Na tabela 5, podemos observar algumas tecnologias, junto de suas vantagens e desvantagens.

**Tabela 5: Novas tecnologias e suas potenciais vantagens e desvantagens**

Tecnologia	Potenciais vantagens	Potenciais desvantagens
IoT	Melhora no monitoramento Aumento da eficiência Aumento da acessibilidade ao cuidado Melhora da qualidade de vida Aumento do cuidado preventivo Aumento do acesso a informação para fins de pesquisa Potencial diminuição de custos	Problemas na privacidade, segurança e confiança Excesso de diagnósticos e aumento de ansiedade dos pacientes Diminuição da humanização no cuidado Uso devido e participação do paciente Falha no sistema e dispositivo Integração e padrões Potencial aumento de custos
Blockchain	Aumento da transparência Melhora na segurança e privacidade dos dados Oferta de autonomia aos pacientes Aumento da eficiência	Desafios de logística Desentendimento e desconfiança com a tecnologia Problemas de privacidade e segurança Aumento dos custos
Edge Computing	Redução de custos Redução da latência	Acesso limitado aos dados Problemas adicionais de privacidade e segurança Necessidade de conectividade com internet
IA/ML/DL	Análise de dados robusta Aumenta a eficiência do cuidado na saúde, incluindo diagnóstico e terapia	Necessita de um banco de dados Problemas de privacidade e segurança Diminuição da humanização no cuidado Incerteza do algoritmo

Fonte: Adaptado de MUHSEN *et al.*, 2021

Vários artigos relataram o uso da tecnologia IoT e ferramentas de IA para diagnosticar e detectar câncer de pulmão. Usando dados de Tomografia Computadorizada (TC), sensores vestíveis e ferramentas de aprendizado profundo, Masood *et al.* (2018) propuseram um sistema de diagnóstico assistido por computador para prever câncer de pulmão. Contudo, a precisão foi de aproximadamente 80%. Outros exemplos na literatura usando diferentes algoritmos de IA e ferramentas de IoT para monitoramento contínuo foram relatados com alta precisão. Esses estudos

ainda não foram validados clinicamente, sendo portanto, necessária uma maior quantidade destes para comprovar seu impacto diante do cenário clínico. Porém, ainda devemos enxergar o grande potencial da IoT no diagnóstico de alguns tipos de cânceres (VALLURU; JEYA, 2019).

#### **4.9 Vantagens e Desvantagens**

Embora a IA possa detectar achados incidentais que podem ser clinicamente benéficos, esses achados também podem ser clinicamente irreverentes e, se não forem cuidadosamente enquadrados no contexto clínico correto, podem aumentar o estresse do paciente, custos de saúde e efeitos colaterais indesejados do tratamento. É provável que, durante a fase inicial da IA, quando especialistas humanos continuarem a desempenhar papéis-chave na produção da IA, a maioria dos achados incidentais detectados pela IA ainda serão avaliados por humanos para discernir se são ou não clinicamente significativos em da mesma maneira que quandoos humanos detectaram achados incidentais. Com o tempo, à medida que os sistemas de IA amadurecem, esses achados incidentais podem se tornar parte da avaliação e relatório de dados padrão, da mesma forma que as lesões primárias são avaliadas e relatadas no contexto clínico do paciente (BI et al. 2019).

## 5 CONCLUSÃO

Tendo em vista essas funções, a Inteligência Artificial faz um exímio trabalho no que tange a fornecer menores riscos para o paciente, melhor desempenho de todo o processo (diagnóstico, prognóstico e tratamento), mais eficiência.

Apesar dos sucessos relatados da I.A. na imagem do câncer, várias limitações e obstáculos devem ser superados antes da adoção clínica generalizada. Com a crescente demanda por Tomografia Computadorizada (TC) e Imagem de Ressonância Magnética (IRM), os prestadores de cuidados estão constantemente gerando grandes quantidades de dados (COMPUTED, 2015; HEALTH, 2015).

À medida que o poder e o potencial da IA são cada vez mais comprovados, permanecem várias direções para que esta faça a transição para a prática clínica de rotina. Para análise de imagens, a precisão e o poder preditivo das metodologias de IA precisam de melhorias significativas e uma demonstração de eficácia comparável, ou melhor, do que especialistas humanos em estudos controlados, se quiserem suplantarem os fluxos de trabalho dos médicos. Isso mostra promessa inicial em várias condições de doença, mas requer prova adicional de utilidade clínica em estudos prospectivos e educação de médicos, tecnólogos e físicos para incorporar ao uso generalizado. Embora provavelmente sempre haverá uma “caixa preta” para especialistas humanos na visualização de resultados gerados por IA, as ferramentas de visualização de dados estão cada vez mais disponíveis para permitir algum grau de compreensão visual de como os algoritmos tomam decisões (SELVARAJU et al., 2017; ESTEVA et al., 2017; GULSHAN et al., 2016).

A curadoria de conjuntos de dados abrangentes e resultados que incorporam elementos relacionados e não relacionados à doença também ajudará a treinar e expandir os sistemas de IA para contabilizar riscos além do próprio câncer. Em ambientes globais com acesso limitado a médicos especialistas ou exposição a patologias incomuns, a IA pode oferecer um repertório de experiências “especializadas” na interpretação de doenças. Por outro lado, as estratégias que preveem resultados sem uma verdade básica fornecida por especialistas humanos podem interromper o fluxo de trabalho tradicional familiar aos médicos e pacientes hoje. Além disso, a maior incorporação de IA no monitoramento de recursos e resultados de saúde provavelmente melhorará a eficiência e reduzirá os custos. Como

acontece com qualquer nova tecnologia inovadora, as possibilidades de desenvolvimento estão além da imaginação atual (VALINDRIA et al., 2017).

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO-MARQUES, Paulo Mazzoncini de *et al.* Computer-Aided Diagnosis and Therapy. **Medical Image Analysis And Informatics**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-548, 23 nov. 2017. CRC Press. <http://dx.doi.org/10.1201/9781351228343>.

ABBOSH, Christopher *et al.* Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. **Nature**, [S.L.], v. 545, n. 7655, p. 446-451, 26 abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature22364>.

AERTS, Hugo J. W. L. *et al.* Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. **Nature Communications**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-25, 3 jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms5006>.

AERTS, Hugo J. W. L. *et al.* Defining a Radiomic Response Phenotype: a pilot study using targeted therapy in nsclc. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-12, 20 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep33860>.

AERTS, Hugo J. W. L.. The Potential of Radiomic-Based Phenotyping in Precision Medicine. **Jama Oncology**, [S.L.], v. 2, n. 12, p. 1636, 1 dez. 2016. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2631>.

AKGÜL, Ceyhun Burak *et al.* Content-Based Image Retrieval in Radiology: current status and future directions. **Journal Of Digital Imaging**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 208-222, 8 abr. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10278-010-9290-9>.

AMBROSINI, Robert D. *et al.* Computer-aided detection of metastatic brain tumors using automated three-dimensional template matching. **Journal Of Magnetic Resonance Imaging**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 85-93, 20 dez. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22009>.

BACAC, M.; STAMENKOVIC, I. Metastatic Cancer Cell. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. v. 3, p. 221-247, 2008.

BALAGURUNATHAN, Yoganand *et al.* Test–Retest Reproducibility Analysis of Lung CT Image Features. **Journal Of Digital Imaging**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 805-823, 3 jul. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10278-014-9716-x>.

BARTHOLMAI, Brian J. *et al.* Pulmonary Nodule Characterization, Including Computer Analysis and Quantitative Features. **Journal Of Thoracic Imaging**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 139-156, mar. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/rti.0000000000000137>.

BATES, Susan E.. It's All About the Test: the complexity of companion diagnostic co-development in personalized medicine. **Clinical Cancer Research**, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 1418-1418, 13 mar. 2014. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0223>.

BEG, Muhammad S. *et al.* Promise of Wearable Physical Activity Monitors in Oncology Practice. **Journal Of Oncology Practice**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 82-89, fev. 2017. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jop.2016.016857>.

BENNETT, Casey C.; HAUSER, Kris. Artificial intelligence framework for simulating clinical decision-making: a markov decision process approach. **Artificial Intelligence In Medicine**, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 9-19, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.artmed.2012.12.003>.

BI, Wenya Linda *et al.* Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 69, n. 2, p.127-157, 5 fev. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21552>.

BIRCHARD, Katherine R. *et al.* Early changes in tumor size in patients treated for advanced stage nonsmall cell lung cancer do not correlate with survival. **Cancer**, [S.L.], v. 115, n. 3, p. 581-586, 1 fev. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24060>.

BRAGA, Antonio de Pádua e LUDERMIR, Teresa Bernarda e CARVALHO, André Carlos Ponce de Leon Ferreira. **Redes neurais artificiais: teoria e aplicações**. . Rio de Janeiro: LTC. . Acesso em: 28 out. 2022.

BRASIL.ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE.(org.).**Câncer**.2020.Disponível em:<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20%C3%A9%20a%20segunda,de%20baixa%20e%20m%C3%A9dia%20renda..> Acesso em: 01 maio 2022.

BREIMAN, Leo. Random Forests. **Machine Learning**, [S.L.], v. 45, n. 1, p. 5-32, 2001. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1010933404324>.

BURTON, Adrian. RECIST: right time to renovate?. **The Lancet Oncology**, [S.L.], v. 8, n. 6, p. 464-465, jun. 2007. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(07\)70155-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(07)70155-9).

BROWN, H.K.; HEALEY, J.H., **Metastatic cancer to bone**. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg AS. Principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: LippincottRaven; 2001.

CHAFFER, C. L.; WEINBERG, R. A. A Perspective on Cancer Cell Metastasis. *Science*, v. 331, n. 6024, p. 1559-1564, mar. 2011

CHAMBERS, A. F.; GROOM, A. C.; MACDONALD, I. C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*, v. 2, n. 8, p. 563–572, aug. 2002.

CHENG, H.D. *et al.* Computer-aided detection and classification of microcalcifications in mammograms: a survey. **Pattern Recognition**, [S.L.], v. 36, n. 12, p. 2967-2991, dez. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0031-3203\(03\)00192-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0031-3203(03)00192-4).

CHOY, Garry *et al.* Current Applications and Future Impact of Machine Learning in Radiology. **Radiology**, [S.L.], v. 288, n. 2, p. 318-328, ago. 2018. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2018171820>.

COHEN, Joshua D. *et al.* Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. **Science**, [S.L.], v. 359, n. 6378, p. 926-930, 23 fev. 2018. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.aar3247>.

COLLINS, Francis S.; VARMUS, Harold. A New Initiative on Precision Medicine. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 372, n. 9, p. 793-795, 26 fev. 2015. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmp1500523>.

COMPUTED tomography (CT) scanners. 2015. Disponível em: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/computed-tomography-ct-scanners/indicator/english\\_bedece12-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/computed-tomography-ct-scanners/indicator/english_bedece12-en). Acesso em: 01 maio 2022.

CONSTANZO, Julie *et al.* Radiomics in precision medicine for lung cancer. **Translational Lung Cancer Research**, [S.L.], v. 6, n. 6, p. 635-647, dez. 2017. AME Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr.2017.09.07>.

COOPER, Wendy A. *et al.* What's new in non-small cell lung cancer for pathologists the importance of accurate subtyping, EGFR mutations and ALK rearrangements. **Pathology**, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 103-115, fev. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1097/pat.0b013e328342629d>.

COTRAN, Ramzi s *et al.* **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000. 1251 p.

DIEL, I.J.; KAUFFAMANN, M.; BASTERT, G., **Metastatic bonediseases, fundamental and clinical aspects**. Berlin: SringerVerlag; 1994. p. 1-11.

DOI, Kunio. Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential. **Computerized Medical Imaging And Graphics**, [S.L.], v. 31, n. 4-5, p. 198-211, jun. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2007.02.002>.

ECHEGARAY, Sebastian *et al.* Core samples for radiomics features that are insensitive to tumor segmentation: method and pilot study using ct images of hepatocellular carcinoma. **Journal Of Medical Imaging**, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 041011, 18 nov. 2015. SPIE-Intl Soc Optical Eng. <http://dx.doi.org/10.1117/1.jmi.2.4.041011>.

ESTEVA, Andre *et al.* Erratum: corrigendum. **Nature**, [S.L.], v. 546, n. 7660, p. 686-686, jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature22985>.

ERICKSON, Bradley J. *et al.* Machine Learning for Medical Imaging. **Radiographics**, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 505-515, mar. 2017. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2017160130>.

FREITAS, Matheus F. Assmann de; POLETTO, Alex Sandro R. de Souza. UM ESTUDO EXPLORATÓRIO SOBRE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL APLICADA À MEDICINA. **Revista Intelecto**: Produção Científica FEMA, Assis, v. 2, n. 9, p. 88-101, dez.2019. Anual. Disponível em: <https://fema.edu.br/images/fema/pesquisa/Intelecto/FEMARevistaintelecto2019.pdf#page=88>. Acesso em: 06 jun. 2021.

FRIGHETTO-PEREIRA, Lucas *et al.* Shape, texture and statistical features for classification of benign and malignant vertebral compression fractures in magnetic resonance images. **Computers In Biology And Medicine**, [S.L.], v. 73, p. 147-156, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2016.04.006>.

GERLINGER, Marco *et al.* Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 366, n. 10, p. 883-892, 8 mar. 2012. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1113205>.

GIARDINO, Angela *et al.* Role of Imaging in the Era of Precision Medicine. **Academic Radiology**, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 639-649, maio 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2016.11.021>.

GIGER, Maryellen L.. Machine Learning in Medical Imaging. **Journal Of The American College Of Radiology**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 512-520, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.12.028>.

GILLIES, Robert J. *et al.* Radiomics: images are more than pictures, they are data. **Radiology**, [S.L.], v. 278, n. 2, p. 563-577, fev. 2016. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015151169>.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E.. **Digital image processing**. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 2007

GULSHAN, Varun *et al.* Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. **Jama**, [S.L.], v. 316, n. 22, p. 2402-2410, 13 dez. 2016. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.17216>.

GUO, Zhen *et al.* Radiogenomics helps to achieve personalized therapy by evaluating patient responses to radiation treatment. **Carcinogenesis**, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 307-317, 20 jan. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgv007>.

HAYES, D. F. *et al.* Tumor Marker Utility Grading System: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. **Jnci Journal Of The National Cancer Institute**, [S.L.], v. 88, n. 20, p. 1456-1466, 16 out. 1996. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/88.20.1456>.

HEALTH care use: Magnetic resonance imaging (MRI) exams. Magnetic resonance imaging (MRI) exams. 2015. Disponível em: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/magnetic-resonance-imaging-mri-exams/indicator/english\\_1d89353f-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/magnetic-resonance-imaging-mri-exams/indicator/english_1d89353f-en). Acesso em: 01 maio 2022.

*HEBB, D. O. The Organization of Behaviour: A Neuropsychological Theory. 1949. Wiley, New York.*

HIGAKI, Toru *et al.* Improvement of image quality at CT and MRI using deep learning. **Japanese Journal Of Radiology**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 73-80, 29 nov. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11604-018-0796-2>.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (org.). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2020a. 112 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//livro-abc-6-edicao-2020.pdf>. Acesso em: 20 out. 2022

JAFFE, C. Carl *et al.* Measures of Response: recist, who, and new alternatives. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 24, n. 20, p. 3245-3251, 10 jul. 2006. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.06.5599>.

JOYCE, J. A.; POLLARD, J. W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* ., v. 9, n. 4, p. 239-252, apr. 2009.

KAHN, Charles E.. Artificial Intelligence, Real Radiology. **Radiology: Artificial Intelligence**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 3-7, jan. 2019. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/ryai.2019184001>.

KIM, S. H et al. Postoperative nomogram to predict the probability of metastasis in Enneking stage IIB extremity osteosarcoma. *BMC Cancer*, v. 14, p. 666, Sep 2014 DOI:10.1186/1471-2407-14-666. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25216622/>

KLAESER, Bernd *et al.* PET/CT-guided biopsies of metabolically active bone lesions: applications and clinical impact. **European Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging**, [S.L.], v. 37, n. 11, p. 2027-2036, 3 ago. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-010-1524-z>.

KLEIN, C. A. Cancer. The metastasis cascade. *Science*. New York, v. 321, n. 5897, p. 1785-1787, sep. 2008.

KUBAT, Miroslav. Neural networks: a comprehensive foundation by simon haykin, macmillan, 1994, isbn 0-02-352781-7.. **The Knowledge Engineering Review**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 409-412, fev. 1999. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0269888998214044>.

KUMAR, Adarsh *et al.* Lightweight Proof of Game (LPoG): a proof of work (pow)\*:s extended lightweight consensus algorithm for wearable kidneys. **Sensors**, [S.L.], v. 20, n. 10, p. 2868, 19 maio 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/s20102868>.

LAMBIN, Philippe *et al.* Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. **Nature Reviews Clinical Oncology**, [S.L.], v. 14, n. 12, p. 749-762, 4 out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>.

LANGLOTZ, Curtis P. *et al.* A Roadmap for Foundational Research on Artificial Intelligence in Medical Imaging: from the 2018 nih/rsna/acr/the academy workshop. **Radiology**, [S.L.], v. 291, n. 3, p. 781-791, jun. 2019. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2019190613>.

LECUN, Yann *et al.* Deep learning. **Nature**, [S.L.], v. 521, n. 7553, p. 436-444, 27 maio 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature14539>.

LEE, June-Goo *et al.* Deep Learning in Medical Imaging: general overview. **Korean Journal Of Radiology**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 570, 2017. The Korean Society of Radiology. <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2017.18.4.570>.

LEITE, Claudia da Costa. Artificial intelligence, radiology, precision medicine, and personalized medicine. **Radiologia Brasileira**, [S.L.], v. 52, n. 6, p. 7-8, dez. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2019.52.6e2>.

LEEMING, Gary *et al.* Blockchain in health care: hype, trust, and digital health. **The Lancet**, [S.L.], v. 393, n. 10190, p. 2476-2477, jun. 2019. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30948-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30948-1).

LIANG, Mingzhu *et al.* Low-Dose CT Screening for Lung Cancer: computer-aided detection of missed lung cancers. **Radiology**, [S.L.], v. 281, n. 1, p. 279-288, out. 2016. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2016150063>.

LIU, Yun *et al.* Detecting Cancer Metastases on Gigapixel Pathology Images. **Arxiv**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 1-13, 2017. ArXiv. <http://dx.doi.org/10.48550/ARXIV.1703.02442>.

LOBO, Luiz Carlos *et al.* Inteligência Artificial e Medicina. **Revista Brasileira de Educação Médica**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 185-193, jun. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1981-52712015v41n2esp>.

MACMAHON, Heber *et al.* Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: from the fleischner society 2017. **Radiology**, [S.L.], v. 284, n. 1, p. 228-243, jul. 2017. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017161659>.

MAHESH, Mahadevappa. The Essential Physics of Medical Imaging, Third Edition. **Medical Physics**, [S.L.], v. 40, n. 7, p. 077301, 14 jun. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4811156>.

MAPLE, Carsten. Security and privacy in the internet of things. **Journal Of Cyber Policy**, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 155-184, 4 maio 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/23738871.2017.1366536>.

MATOS, Leandro Luongo de *et al.* **Tecnologia aplicada na detecção de marcadores tumorais**. 2005. 7 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina do Abc, São Paulo, 2004.

MASOOD, Anum *et al.* Computer-Assisted Decision Support System in Pulmonary Cancer detection and stage classification on CT images. **Journal Of Biomedical Informatics**, [S.L.], v. 79, n. 1, p. 117-128, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2018.01.005>.

MEOHAS, Walter *et al.* Metástase óssea: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.L.], v. 51, n. 1, p. 43-47, 31 mar. 2005. Revista Brasileira De Cancerologia (RBC). <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2005v51n1.1996>.

MURALIDHARAN, Shapna *et al.* MDP-IoT: mdp based interest forwarding for heterogeneous traffic in iot-ndn environment. **Future Generation Computer Systems**, [S.L.], v. 79, n. 1, p. 892-908, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.future.2017.08.058>.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Types of Cancer. Common Cancer Types. Disponível em: <<http://www.cancer.gov>>. Acesso em: 20 out. 2022.

NIED, Ademir. **TREINAMENTO DE REDES NEURAS ARTIFICIAIS BASEADO EM SISTEMAS DE ESTRUTURA VARIÁVEL COM TAXA DE APRENDIZADO ADAPTATIVA**. 2007. 128 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007. Disponível em: [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-8CVEYD/1/ademir\\_nied.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-8CVEYD/1/ademir_nied.pdf). Acesso em: 10 out. 2022.

NISHIKAWA, R. M., Computer-aided detection and diagnosis. In: Bick U, Diekmann F, eds. Digital Mammography. Berlin, Germany: Springer; 2010:85-106.

OLARONKE, Iroju; OLUWASEUN, Ojerinde. Big data in healthcare: prospects, challenges and resolutions. **2016 Future Technologies Conference (Ftc)**, [S.L.], v. 16, n. 8, p. 1152-1158, dez. 2016. IEEE. <http://dx.doi.org/10.1109/ftc.2016.7821747>.

OLARONKE, Iroju; RHODA, Ikono. A Security based Framework for Interoperability of Healthcare Systems. **International Journal Of Applied Information Systems**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 23-31, 10 set. 2013. Foundation of Computer Science. <http://dx.doi.org/10.5120/ijais13-451008>.

OLIVEIRA, Max Moura de et al. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da pesquisa nacional de saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 146-157, dez. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201500060013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18s2/1980-5497-rbepid-18-s2-00146.pdf>. Acesso em: 20 out. 2022

OMENN, G. S. et al. (Ed.). *Evolução da ômica translacional: lições aprendidas e o caminho a seguir*. 2012.

ORIAN, G. H. *et al.* *Vida: a ciência da biologia*. 8ª edição- Artmed, 2009.

PAIVA, Omir Antunes; PREVEDELLO, Luciano M.. The potential impact of artificial intelligence in radiology. ***Radiologia Brasileira***, [S.L.], v. 50, n. 5, p. 5-6, out. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2017.50.5e1>.

PAMIES, Rubens J.; CRAWFORD, Deborah R.. TUMOR MARKERS. ***Medical Clinics Of North America***, [S.L.], v. 80, n. 1, p. 185-199, jan. 1996. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70435-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70435-1).

PARK, Seong Ho. Artificial Intelligence in Medicine: beginner's guide. ***Journal Of The Korean Society Of Radiology***, [S.L.], v. 78, n. 5, p. 301-308, 2018. The Korean Society of Radiology. <http://dx.doi.org/10.3348/jksr.2018.78.5.301>.

PARKER, J. R.. ***Algorithms for image processing and computer vision***. 2nd ed. Indianapolis, IN: Wiley; 2011

PARMAR, Chintan *et al.* Data Analysis Strategies in Medical Imaging. ***Clinical Cancer Research***, [S.L.], v. 24, n. 15, p. 3492-3499, 26 mar. 2018. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-0385>.

PEREIRA, Hécio Mendonça. **Modelo radiômico baseado em imagens por tomografia computadorizada como preditor de metástase pulmonar em osteossarcoma.** 2021. Tese (Doutorado em Ortopedia, Traumatologia e Reabilitação) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021. doi: 10.11606/T.17.2021.tde-11042022-133150. Acesso em: 2022-05-01.

PHALLEN, Jillian *et al.* Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. **Science Translational Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 403, p. 4-24, 16 ago. 2017. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2415>.

PONCIANO-SILVA, Marcelo *et al.* A Differential Method for Representing Spinal MRI for Perceptual-CBIR. **Progress In Pattern Recognition, Image Analysis, Computer Vision, And Applications**, [S.L.], p. 464-471, 2013. Springer Berlin Heidelberg. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-41822-8\\_58](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-41822-8_58).

PONCIANO-SILVA, Marcelo *et al.* Does a CBIR system really impact decisions of physicians in a clinical environment? 2013, Anais.. Piscataway, NJ: IEEE, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/CBMS.2013.6627762>. Acesso em: 19 out. 2022.

ROLNICK, David *et al.* Deep Learning is Robust to Massive Label Noise. **Cornell University**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-10, maio 2017. Anual. ArXiv.

ROSENBLATT, F.. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain.. **Psychological Review**, [S.L.], v. 65, n. 6, p. 386-408, 1958. American Psychological Association (APA). <http://dx.doi.org/10.1037/h0042519>.

SALOMON, David S. *et al.* Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. **Critical Reviews In Oncology/Hematology**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 183-232, jul. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/1040-8428\(94\)00144-i](http://dx.doi.org/10.1016/1040-8428(94)00144-i).

SANTOS, Marcel Koenigkam *et al.* Artificial intelligence, machine learning, computer-aided diagnosis, and radiomics: advances in imaging towards to precision medicine. **Radiologia Brasileira**, [S.L.], v. 52, n. 6, p. 387-396, dez. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2019.0049>.

SELVARAJU, Ramprasaath R. *et al.* Grad-CAM: visual explanations from deep networks via gradient-based localization. **2017 IEEE International Conference On Computer Vision (Iccv)**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 618-626, out. 2017. IEEE. <http://dx.doi.org/10.1109/iccv.2017.74>.

SEQUIST, Lecia V. *et al.* Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. **Science Translational Medicine**, [S.L.], v. 3, n. 75, p. 1-17, 23 mar. 2011. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3002003>.

SIEGEL, Rebecca *et al.* Cancer statistics, 2014. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 9-29, jan. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21208>.

SLEEMAN, J. P.; THIELE, W. Tumor metastasis and the lymphatic vasculature. *Int J Cancer*, v. 125, n. 12, p. 2747-2756, dec. 2009.

SONKA, M; HLAVAC, V; BOYLE, R. **Image processing, analysis and machine vision**. Boston, MA: Springer; 1993.

SOTTORIVA, Andrea *et al.* Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 110, n. 10, p. 4009-4014, 14 fev. 2013. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1219747110>.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. (ed.). **World cancer report 2014**. Lyon: IARC Press, 2014. 1010 p.

SUYKENS, J.A.K.; VANDEWALLE, J.. Least Squares Support Vector Machine Classifiers. **Neural Processing Letters**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 293-300, 1999. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1018628609742>.

TATLI, Servet *et al.* Abdominal Masses Sampled at PET/CT-guided Percutaneous Biopsy: initial experience with registration of prior pet/ct images. **Radiology**, [S.L.], v. 256, n. 1, p. 305-311, jul. 2010. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.10090931>.

TIBSHIRANI, Robert. Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso. **Journal Of The Royal Statistical Society: Series B (Methodological)**, [S.L.], v. 58, n. 1, p. 267-288, jan. 1996. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x>.

TRAINA, Agma Juci Machado *et al.* Tornando os sistemas de recuperação de imagens médicas baseados em conteúdo valiosos para o diagnóstico auxiliado por computador: da teoria à aplicação. In: AZEVEDO-MARQUES, Paulo Mazzoncini de. **Análise de imagens médicas e informática: diagnóstico e terapia auxiliados por computador**. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2017. p. 1-24.

TRUONG, Mylene T. *et al.* Update in the Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule. **Radiographics**, [S.L.], v. 34, n. 6, p. 1658-1679, out. 2014. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/rg.346130092>.

UNITED STATES OF AMERICA. OFFICE OF THE PRESS SECRETARY. . **FACT SHEET**: president obama 's precision medicine initiative. President Obama's Precision Medicine Initiative. 2015. Disponível em: <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>. Acesso em: 24 out. 2022.

VALINDRIA, Vanya V. *et al.* Reverse Classification Accuracy: predicting segmentation performance in the absence of ground truth. **Ieee Transactions On Medical Imaging**, [S.L.], v. 36, n. 8, p. 1597-1606, ago. 2017. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). <http://dx.doi.org/10.1109/tmi.2017.2665165>.

VALLURU, Dinesh; JEYA, I. Jasmine Selvakumari. IoT with cloud based lung cancer diagnosis model using optimal support vector machine. **Health Care Management Science**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 670-679, 20 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10729-019-09489-x>.

WAN, Jonathan C. M. *et al.* Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour dna. **Nature Reviews Cancer**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 223-238, 24 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc.2017.7>.

WARD, Laura Sterian. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 351-360, ago. 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302002000400006>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302002000400006](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000400006). Acesso em: 12 out. 2020.

WEST, Catharine M; BARNETT, Gillian C. Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. **Genome Medicine**, [S.L.], v. 3, n. 8, p. 52, 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/gm268>.

WEST, D. M.. (Jul. 2016). How 5G Technology Enables the Health Internet of Things. [Online]. Disponível em: <https://www.brookings.edu/research/how5g-technology-enables-the-health-internet-of-things>. Acessado em: 20 de Outubro de 2022.

YACHIDA, Shinichi *et al.* Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. **Nature**, [S.L.], v. 467, n. 7319, p. 1114-1117, out. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature09515>.

YU, Kun-Hsing; KOHANE, Isaac s. Framing the challenges of artificial intelligence in medicine. **Bmj Quality & Safety**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 238-241, 5 out. 2018. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjqs-2018-008551>.

ZHENG, Qiuhan *et al.* Artificial intelligence performance in detecting tumor metastasis from medical radiology imaging: a systematic review and meta-analysis. **Eclinicalmedicine**, [S.L.], v. 31, p. 100669, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100669>.