

Artigo Original/ Original Article

UTILIDADE DOS SOFTWARES DE AJUDA AO DIAGNÓSTICO NA DETECÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES EM TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

UTILITY OF THE COMPUTER ASSISTED DIAGNOSIS SOFTWARES IN THE DETECTION OF PULMONARY NODULES ON CT: A SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE

Fábio Miguel Nogueira¹, Gonçalo Luís Borrecho², Luís Martins³, Mónica Santos⁴

¹Técnico de Radiologia. Centro Hospitalar Lisboa Norte; Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

²Técnico de Anatomia Patológica, Citológica e Tanatológica. Centro Hospitalar Lisboa Norte; Escola Superior de Saúde Egas Moniz

³Técnico de Anatomia Patológica, Citológica e Tanatológica. Centro Hospitalar Lisboa Norte

⁴Técnica de Electromedicina. EFACEC

Correspondência

Fábio Miguel Nogueira
Centro Hospitalar Lisboa Norte
Hospital de Santa Maria
Avenida Prof. Egas Moniz
1649-035, Lisboa
e-mail: fabio_nog27@hotmail.com

Recebido a 04/09/2015

Aceite a 08/01/2016

Resumo

Introdução: O diagnóstico pulmonar com recurso a tomografia computadorizada é, nos dias de hoje, recorrente. Na tentativa de promover a deteção de alterações patológicas têm sido desenvolvidos sistemas de ajuda ao diagnóstico (CAD). O presente trabalho visa identificar a utilidade clínica do *software* CAD na deteção de nódulos pulmonares por TC, através de uma revisão sistemática da literatura.

Metodologia: Os autores efetuaram uma seleção de estudos tendo por base a metodologia PRISMA onde foram incluídos todos os artigos que referenciavam a sensibilidade dos algoritmos CAD na deteção de nódulos pulmonares.

Resultados: A sensibilidade de deteção de nódulos pulmonares foi maior com recurso ao sistema CAD, comparativamente à leitura dos Radiologistas. Contudo, com a utilização deste *software*, o número de falsos positivos é elevado.

Conclusão: A utilização do sistema CAD em conjunto com a análise dos Radiologistas melhora a deteção de nódulos pulmonares. Sugere-se a sua utilização como ferramenta de ajuda para o clínico.

Palavras-chave

Tomografia computadorizada; Sistema de ajuda ao diagnóstico; Sensibilidade; Nódulos pulmonares.

Abstract

Introduction: Pulmonary diagnosis using computed tomography is recurrent. In an attempt to promote detection of pathological changes have been developed computer aided diagnosis systems (CAD). This study aims to identify the clinical utility of CAD software in the detection of pulmonary nodules on CT through a systematic review.

Methods: The authors conducted a selection of studies based on the PRISM methodology which included all papers that referenced the CAD sensitivity in the detection of pulmonary nodules.

Results: The sensitivity for detection of pulmonary nodules was higher using the CAD software, as compared to radiologists' reading. However, using this systems, the number of false positives is high.

Conclusion: Using CAD software in conjunction with the analysis of radiologists improves the detection of pulmonary nodules. The CAD system is a tool that can facilitate clinical work.

Key words

Computer tomography; Computer assisted diagnosis; Sensibility; Pulmonary nodules.

Introdução

Na atualidade, as neoplasias pulmonares assumem um lugar de enorme destaque. Segundo a Sociedade Americana de Cancro, as neoplasias do sistema respiratório (pulmões e brônquios) serão, logo depois das neoplasias da próstata e mama, aquelas onde se estima uma maior incidência de novos casos e onde a mortalidade será mais elevada, independentemente do género¹. Apesar de muitos dos fatores de risco associados a esta patologia poderem ser minimizados, principalmente no que respeita ao consumo de tabaco, é também verdade que o diagnóstico ainda é tardio, o que resulta em menores taxas de eficácia dos tratamentos disponíveis e consequente aumento da mortalidade².

No diagnóstico das patologias pulmonares em geral, a Tomografia Computorizada (TC) tem sido considerada o

método de maior aplicabilidade e aceitabilidade, sendo a única que demonstrou contribuir para a redução da mortalidade por cancro do pulmão em indivíduos de alto risco e ex-fumadores. A TC multidetector permite a aquisição de grandes volumes anatómicos com excelente resolução espacial, de contraste e temporal revelando-se de enorme utilidade na deteção precoce de alterações suscetíveis de evolução para cancro do pulmão (nódulos pulmonares) e na avaliação de indivíduos com fatores de risco acrescido, nomeadamente, alterações intersticiais, doenças pulmonares obstrutivas crónicas, exposição ocupacional e ambiental (sílica, asbestos, cádmio, níquel, radão...), história prévia de cancro e história familiar de neoplasias pulmonares³⁻⁵.

Recentemente, a TC tem sido utilizada no rastreio do cancro do pulmão em indivíduos de alto risco, tendo evidenciado resultados promissores. O principal objetivo passa por

detetar alterações que possam resultar em cancro e intervir precocemente. O sucesso destes programas de rastreio está intimamente relacionado com o conhecimento adequado da anatomia normal, variantes anatómicas, fisiopatologia e riscos associados à técnica⁴.

A associação dos programas de rastreio do cancro do pulmão a aquisições tomográficas de baixa dose, por uma questão de proteção radiológica, tende a aumentar a dificuldade na análise das imagens obtidas, pela sua fina espessura de corte e consequente aumento do ruído, contribuindo para uma incorreta identificação das lesões⁶. Por outro lado, o recente e rápido desenvolvimento dos equipamentos de TC tem possibilitado o incremento do número de exames realizados e do volume de trabalho para os Radiologistas, condicionando situações de fadiga, que podem comprometer uma correta avaliação e fomentar o aumento do número de falsos positivos⁷. Numa tentativa de reduzir o número de erros de diagnóstico tem sido proposta a segunda avaliação⁶ bem como a utilização de softwares de ajuda ao diagnóstico (Computer-aided detection/Computer-assisted diagnosis – CAD).

Na atualidade, os sistemas CAD aplicam-se essencialmente no cancro da mama, pulmão, cólon e próstata e visam, não a substituição do clínico, mas sim a atuação conjunta, servindo de assistente à avaliação de imagens – segundo leitor⁸. No rastreio do cancro do pulmão, os sistemas CAD têm incrementado: a discriminação entre parênquima pulmonar e regiões anormais; deteção de nódulos; classificação e caracterização nodular (9), possibilitando, de forma geral, o aumento da sensibilidade na deteção de lesões em TC torácicas^{6,8}.

O presente trabalho visa compreender e sistematizar a utilidade clínica dos *softwares* de ajuda ao diagnóstico de nódulos pulmonares por Tomografia Computorizada, através de uma revisão sistemática da literatura.

Metodologia

Critérios de Seleção

Uma vez que o presente estudo é uma revisão sistemática sem meta-análise, a elaboração da pesquisa foi realizada tendo por referência os critérios estabelecidos para este género de estudos.

A pesquisa de referências publicadas sobre o tema proposto foi realizada em três bases de dados eletrónicas: *MEDLINE/PubMed, b-on e Web of Science*. A estratégia de pesquisa consistiu no uso de vocabulário controlado, composto pelas seguintes quatro combinações de palavras/expressões: “CAD” AND “Lung CT”; “Computed-aided diagnosis”; “Computer-assisted diagnosis”; “Computer-assisted diagnosis” AND “Lung CT”.

Estratégia de Busca

Foram incluídos todos os artigos que obrigatoriamente referenciavam o sistema CAD e estabeleciam uma comparação entre: 1) a análise pelo radiologista com e sem o algoritmo CAD; e 2) a análise pelo radiologista e pelo sistema CAD. A inclusão dos estudos deveria também contemplar o cálculo da sensibilidade na deteção dos nódulos pulmonares, aceitando-se o recurso à análise desta através de curvas ROC. Os estudos deviam recorrer a tomografia computadorizada para a obtenção de imagens. A pesquisa foi limitada a estudos em inglês e português. Foram considerados estudos publicados no período de 2005 a 2015.

A seleção dos estudos decorreu no período de uma semana (13 de Fevereiro a 19 de Fevereiro) por quatro investigadores em paralelo, tendo por base a metodologia PRISMA como referencial na conceção das estratégias de seleção bibliográfica¹⁰. Como demonstrado na figura 1, recolheram-se 824 artigos resultantes das pesquisas levadas a cabo através dos motores de busca, onde foram inseridas as combinações referidas. Após a análise do título foram selecionados 44 artigos para uma análise da totalidade do texto, dos quais 9 cumpriam os critérios de inclusão, sendo este o corpo de evidência do presente estudo.

Para a avaliação da qualidade dos artigos incluídos, utilizou-se uma ferramenta desenvolvida por Kmet, Lee, & Cook (2004) que compreende duas *Checklist*, tendo sido utilizada apenas a que avalia a qualidade dos artigos quantitativos. Para todos os artigos calculou-se o *score* resultante das respostas às 14 questões da *checklist*, sendo este evidenciado na tabela 1, bem com a totalidade dos artigos incluídos e as suas principais características metodológicas e resultados.

Resultados

Descrição dos Estudos e Qualidade Metodológica

Os estudos utilizados nesta revisão sistemática são provenientes de diferentes países, com predomínio da Europa (4 estudos). Todos eles são quantitativos e experimentais, cujas amostras se baseiam em: seleções aleatórias de pacientes incluídos em ensaios anteriores (retrospectivos); inclusão prospetiva de pacientes submetidos a TC num período específico sob condições predefinidas; seleção multicêntrica; e aquisições tomográficas em fantasmas. O número de pacientes/fantomas incluídos variou entre 20 e 400.

Todos os estudos visam a determinação da sensibilidade na deteção de nódulos pulmonares por radiologistas, softwares

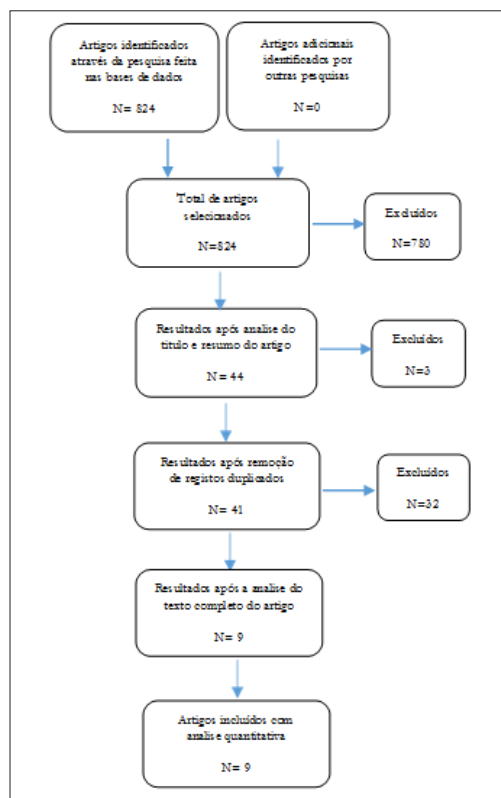


Figura 1 – Metodologia de identificação e seleção das referências

Tabela 1 - Apresentação das referências incluídas na Revisão Sistemática e dos seus principais aspetos metodológicos e resultados.

Autor (Data), País de Origem	Tipo de Estudo	Objetivos	População	Metodologia	Instrumentos	Resultados	Score de Avaliação da Qualidade (%)
(6) Holanda	Experimental Longitudinal Quantitativo Retrospectivo	- Avaliar a performance do software CAD em comparação à dupla análise de nódulos pulmonares em TC de baixa dose.	400 TC de baixa dose foram selecionados aleatoriamente de um total de 4280	- Os doentes dos quais as TC foram selecionadas pertenciam ao estudo aleatório Dutch-Belgian de rastreio de cancro do pulmão (NELSON). - As TC foram avaliadas em dois momentos distintos por 13 Radiologistas com diferentes experiências num primeiro momento e por outros 2 Radiologistas com 6 anos de experiência. Para cada análise foi possível o recurso ao CAD. - O referencial de comparação foi estabelecido através da análise das imagens por dois Radiologistas com 8 anos de experiência em radiologia torácica. - Para o total de 1677 achados encontrados pela dupla análise e/ou CAD foi determinada a performance na deteção através do cálculo da sensibilidade e número de falsos positivos, por tipo de nódulo e volume.	- CAD LungCARE software package, Siemens AG Healthcare - 3 TC Sensation – 16, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany - TC Mx8000 IDT or Brilliance 16P, Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA.	- 49,2% eram nódulos inferiores a 50mm3. Nódulos pequenos: CAD - 96,7% Sensibilidade - 3,7% Falsos positivos - 8,9% PPV (Valor Preditivo Positivo) Dupla Leitura - 78,1% Sensibilidade - 0,5% Falsos positivos - 35,3% PPV Nódulos > 50mm3: CAD - 96,7% Sensibilidade - 1,9% Falsos positivos - 16,2% PPV Dupla Leitura - 78,1 % Sensibilidade - 0,1% Falsos positivos - 76,1% PPV - 90,9% dos achados não necessitaram de segunda apreciação Dos 151 achados que precisaram de nova avaliação, 33 (21,9%) não seriam detetados se a TC não tivesse sido submetida à leitura do pelo CAD.	23/28 (82%)
(7) Paquistão	Experimental Transversal Quantitativo	- Avaliar se existe mais-valia na adição do software CAD à TC, e se este poderá ser usado como ferramenta de rastreio para deteção de nódulos pulmonares em exames torácicos de rotina.	109 Pacientes consecutivos submetidos a estudos torácicos para fins que não cancro do pulmão com recurso a TC contrastada.	- Todas as tomografias computadorizadas foram analisadas por um Radiologista com 5 anos de experiência. - Os nódulos identificados pelo Radiologista foram assinalados como RAD e os nódulos identificados pelo software foram etiquetados como CAD. - Dois Radiologistas Seniores com mais de 10 anos de experiência avaliaram as tomografias em conjunto com um interno finalista de especialidade - referência standard. - Os verdadeiros-positivos foram identificados quando a opacidade do pulmão foi sinalizada pelo CAD/RAD e confirmado pela referência standard. - Os falso-positivos foram identificados quando a opacidade do pulmão foi sinalizada como sendo um nódulo pelo CAD/RAD mas não era confirmado pela referência standard. - Os falsos-negativo foram identificados quando a opacidade do pulmão não era detetada pelo CAD/RAD mas era sinalizada como sendo um nódulo pela referência standard. - Os verdadeiros-negativo foram identificados quando a opacidade do pulmão não foi sinalizada pelo CAD/RAD e também pela referência standard.	- Software CAD (ImageChecker CT Algorithm R2 Technology, Bedford, MA) software. - TC Toshiba Aquilion 64 Cortes.	- CAD identificou 610 nódulos pulmonares; - Radiologista identificou 113 nódulos pulmonares; Verdadeiros nódulos pulmonares – 198; - CAD detetou 95% (189/198) dos nódulos verdadeiros; - Radiologistas detetaram 57% (113/198) nódulos verdadeiros; - CAD – 98% sensibilidade; - CAD – 68% falsos positivos (418/610) e 1,4% (9/198) falsos negativos; - RAD 57% de sensibilidade; - RAD – 43% (85/198) falsos negativos e 0 falsos positivos. - Diferença entre metodologias de deteção é estatisticamente significativa P <0,001.	20/28 (71%)
(5) EUA	Experimental Quantitativo Multicêntrico Retrospectivo	- Avaliar a utilidade clínica do software de ajuda ao diagnóstico em TC pulmonar, enquanto auxílio à avaliação por Radiologistas.	109 Pacientes	Seleção dos pacientes em 4 locais distintos entre 08/2004 e 07/2005. - Análise dos casos de forma independente por 3 especialistas em TC torácica, que identificaram nódulos entre 4mm e 30mm. - A identificação dos nódulos foi feita por quadrantes. - O consenso dos 3 especialistas criou o referencial para avaliação do sistema CAD. Os nódulos identificados foram classificados de acordo com a necessidade ou não de avaliação clínica. - 10 Radiologistas com diferentes níveis de experiência, identificaram os nódulos existentes por quadrante, classificando-os de 0 a 100 (≥ 50 necessidade de acção). Primeiro sem recurso a CAD e depois com CAD. A avaliação com CAD fez-se imediatamente após a avaliação sem CAD. Os dados da primeira avaliação não foram modificados. Na segunda avaliação, o Radiologista podia aceitar ou rejeitar os dados do CAD e atribuir uma nova avaliação a cada nódulo com necessidade de acção clínica. - Calculo das curvas ROC (métodos não paramétricos) e área abaixo da curva (método trapezoidal) para determinação da sensibilidade na deteção dos nódulos sem e com CAD.	- CAD software – Lung nodule application – Philips Brilliance. - TC 4 cortes – Lightspeed, GE Medical Systems. - TC 40 cortes – Brilliance 40, Philips Medical Systems. - TC 16 cortes – Brilliance 16, Philips Medical Systems.	- Referencial: consenso dos especialistas em 348 quadrantes. 88 Quadrantes com necessidade de avaliação clínica e 260 sem necessidade. Nos 88 quadrantes foram identificados 91 nódulos. Isto corresponde a consenso em 78 pacientes, 59 com necessidade de avaliação clínica e 19 sem necessidade. - 14 Nódulos dos 53 casos de cancro existentes na amostra não foram identificados como sendo necessário avaliação clínica. Em 20 pacientes sem cancro foram identificados nódulos com necessidade de avaliação clínica. - O recurso ao CAD pelos 10 radiologistas aumentou, em média, a área abaixo da curva em 1,8%. - Média da sensibilidade dos 10 radiologistas sem CAD – 86,7%. - Média da sensibilidade dos 10 radiologistas com CAD – 88,7%. - Aumento da sensibilidade com CAD diferente para cada Radiologista. - O CAD é mais sensível em cortes finos (81% em cortes de 0,9mm vs. 51% em cortes de 3mm).	22/28 (78%)

Tabela 1 - (Continuação)

Autó (Data), País de Origem	Tipo de Estudo	Objetivos	População	Metodologia	Instrumentos	Resultados	Score de Avaliação da Qualidade (%)
(12) França	Experimental Quantitativo Retrospectivo	- Avaliar o benefício diagnóstico dos MIP e softwares CAD na detecção de nódulos pulmonares em comparação à análise de cortes de 1 mm de TC pulmonar resultantes de um rastreio do cancro do pulmão.	30 Pacientes	- Seleção dos pacientes pelos médicos de clínica geral, vindos do DESPICAN (ensaio clínico aleatório). - Escolhidos 89 pacientes. Seleccionados 30 de forma aleatória (9 feminino, 21 masculino). - TC inicial entre 12/12/2002 e 17/11/2004 e TC de follow-up com menos de 1 ano. As 30 TC iniciais foram utilizadas neste estudo. - Protocolo de aquisição de TC igual para todos os pacientes. - 3 Radiologistas analisam de forma independente as imagens (um especialista com mais de 30 anos de experiência, um interno de 4º ano com 6 meses de experiência em imagem torácica e um interno de 2º ano sem experiência em imagem torácica). - Cada Radiologista avalia a TC axial, o MIP e o CAD de cada paciente – 90 conjuntos de imagens durante 6 semanas. A ordem de análise dos conjuntos de imagens foi aleatória. - A localização de cada opacidade suspeita foi identificada e descrita como sendo ou não um nódulo. Os nódulos identificados foram classificados. - Com recurso ao CAD, apenas as estruturas assinaladas eram alvo de análise pelos 3 Radiologistas. - O referencial foi estabelecido por consenso entre 2 Radiologistas com 15 e 17 anos de experiência após a análise. Estes analisaram cada conjunto de imagens e reviram os resultados das avaliações dos 3 Radiologistas. - Áreas onde a identificação dos nódulos poderia ser confusa foram excluídas. - Utilizaram-se coeficientes kappa para determinar a concordância entre observadores. Determinou-se a Taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade).	- TC 16 Cortes – Sensation 16, Siemens Medical Solutions. - CAD Software – Siemens LungCare, NEV, VB10. - Workstation Leonardo, Siemens. - SAS 8.2 (SAS Institute). - Medcal softwares.	- Referencial de comparação: 2 pacientes tinham mais de 60 nódulos e foram excluídos. Nos restantes 28, foram identificadas 704 opacidades suspeitas. 285 foram consideradas nódulos pulmonares, com 3.05±1.68mm. - O CAD apenas identificou 107 nódulos dos 285. O número de falsos positivos por TC foi de 6.8. 191 falsos positivos - 64% dos nódulos detetados pelo CAD). - A sensibilidade do MIP na detecção dos nódulos foi maior que a TC axial ou CAD. - Sensibilidade do CAD (taxa de verdadeiros positivos) – 38%±5.6, 6.82 falsos positivos por TC. - Sensibilidade do CAD (taxa de verdadeiros positivos) e Radiologista 1 – 35%±5.6, 1.89 falsos positivos por TC. - Sensibilidade do CAD (taxa de verdadeiros positivos) e Radiologista 2 – 36%±5.6, 1.68 falsos positivos por TC. - Sensibilidade do CAD (taxa de verdadeiros positivos) e Radiologista 3 – 35%±5.6, 2.39 falsos positivos por TC. - A análise do MIP demora menos tempo e tem sensibilidade maior face à TC axial de 1mm e ao CAD. - O CAD demonstrou uma boa concordância entre os Radiologistas.	21/28 (75%)
(13) Suíça	Experimental Transversal Prospetivo Analítico	- Avaliar dois radiologistas e três diferentes softwares CAD, como primeiro e segundo leitor para rastreio de cancro do pulmão a vários níveis de dose em TC, incluindo baixos parâmetros de kV, encontrando assim o par mais sensível.	360 Aquisições 40 Fantomas 9 Protocolos	- Para as aquisições foram utilizados 40 fantomas em substituição do corpo humano. - Uma centena de nódulos foram distribuídos aleatoriamente pelos fantomas - 75 sólidos e 25 de vidro despolido. - Foram realizadas 360 aquisições em 9 protocolos de dose diferentes. - Dois radiologistas independentes analisaram as imagens no PACS. Foi-lhes dito que existiam dois tipos de nódulos. Os radiologistas registaram os que detetaram indicando a sua localização. - Três diferentes softwares de CAD foram utilizados para análise das imagens. - Um terceiro radiologista participou na análise dos resultados do CAD. Ele documentou os verdadeiros positivos, falsos negativos e os falsos positivos que foram encontrados pelo CAD. - Cada um dos 5 leitores foi comparado com os restantes 4 leitores, analisando o número de nódulos detetados. Foi calculada a sensibilidade pelo teste de McNemar, o coeficiente de correlação e foram usados Fleiss'Kappa para calcular a relação.	- TC de 64 Cortes Somaton Sensation, Siemens. - Fantoma com 70Kg e o tamanho 43cm x 40cm x 48cm. (Chest Phantom N1, Kyoto Kagaku Co., Ltd, Quioto, Japão). -100 nódulos. -3 softwares de CAD: CAD1 – syngoCT-CAD (Siemens, Erlangen, Germany), CAD2 – LMS-Lung/Track (Lesion-measurement-solution Version 6, Median-Technologies, Velbonne, France) e CAD3 – Lung Nodule CAD (Prototype, Philips, Best, Netherlands). -PACS workstation (IDS5 R11.4.1, 2009; Sectra, Linköping Sweden).	- Sensibilidade para um leitor (100 mAs e 120KV): Radiologista1 obteve 92% ±2.7% Radiologista2 obteve 90%±3.0% CAD1 obteve 82%±3.8% CAD2 obteve 83%±3.7% CAD3 obteve 68%±4.7% - Sensibilidade para pares: Radiologista1 e CAD1 obteve 99%±1.0% Radiologista1 e CAD2 obteve 99%±1.0% Radiologista1 e CAD3 obteve 99%±1.0% Radiologista2 e CAD1 obteve 97%±1.7% Radiologista2 e CAD2 obteve 97%±1.8% Radiologista2 e CAD3 obteve 96%±1.4% - Tanto sendo o radiologista como primeiro ou segundo leitor, a sensibilidade é a mesma que descrita em cima. - Falsos positivos: Radiologista1 demonstrou 0.27 nódulos falsos positivos por fantoma. Radiologista2 demonstrou 0.14 nódulos falsos positivos por fantoma. CAD1, CAD2 e CAD3 tiveram mais nódulos falsos positivos por fantoma, 0.62, 13.7 e 73.6 respectivamente.	20/28 (71%)
(8) Alemanha	Experimental Longitudinal Retrospectivo Analítico	- Comparar a sensibilidade para a detecção de nódulos pulmonares em TC e o tempo de leitura dos radiologistas ao usar CAD como o primeiro, segundo leitor (SR) e como leitor simultâneo (CR)	50 Aquisições	- Houve uma selecção de 50 aquisições do RIS em que 25 identificavam a presença de 1 a 5 nódulos e as outras 25 não apresentavam nenhuma anormalidade pulmonar. - 4 Radiologistas foram instruídos para identificar todos os nódulos pulmonares que detetassem. - Foram feitas duas secções de leitura para cada caso com um tempo intermédio de 14 semanas: 1) CAD e radiologista como leitores simultâneos; 2) Leitura sem CAD e CAD como o segundo leitor: na primeira leitura o radiologista faz a leitura da TC como primeiro leitor. Depois as marcações do CAD são apresentadas ao radiologista e este faz uma segunda leitura do caso, ficando assim o CAD como segundo leitor, podendo os radiologistas aceitar ou rejeitar as marcações do CAD ou ainda acrescentar nódulos não marcados. - Os nódulos foram identificados pelas coordenadas X e Y e também foi calculado o seu tamanho. - Todos os nódulos que não foram detetados pelos CAD e apenas detetados pelo radiologista foram analisados por um painel de dois radiologistas para decidir se os resultados são falsos positivos ou não. - Caso o radiologista rejeitasse uma marcação do CAD nas duas sessões de leitura este era considerado falso positivo; se rejeitasse em apenas uma sessão de leitura era analisado pelo painel de radiologistas. - Os tempos de leitura foram calculados para cada caso e para cada leitor. Estes resultados foram documentados por uma pessoa sem experiência profissional em radiologia que não estava envolvida no processo de leitura dos casos. - A sensibilidade foi calculada como o rácio entre os nódulos detetados e o número total de nódulos.	-TC de 4 Cortes Somaton VolumeZoom e TC de 16 Cortes Somaton Sensation 16. - CAD: LungCAD prototype version, Siemens Corporate Research, Malvern, USA.	- Juntando os resultados de todas as sessões de leitura de todos os leitores temos um total de 555 nódulos candidatos. - Dos 555, 215 foram considerados falsos positivos. - Sensibilidade: Radiologista obteve 78% de sensibilidade; Radiologista+CAD em leitura simultânea obteve 75% de sensibilidade; CAD como segundo leitor obteve 84% de sensibilidade.	23/26 (88%)

Tabela 1 - (Continuação)

Autor (Data), País de Origem	Tipo de Estudo	Objetivos	População	Metodologia	Instrumentos	Resultados	Score de Avaliação da Qualidade (%)
(14) EUA	Experimental Transversal Retrospectivo Analítico	- Comparar o desempenho dos radiologistas e de um software CAD para detecção de nódulos pulmonares em TC.	20 Aquisições	-As TC foram recolhidas de 21 pacientes que apresentavam uma suspeita de nódulos pulmonares entre Outubro de 2000 e Janeiro de 2001. - Um paciente foi excluído devido a patologias adicionais, perfazendo assim 20 pacientes. - As aquisições foram realizadas com 1mm de espessura de corte, pitch de 1.5-1.75, tempo de rotação da ampola de 0.5s, 120 kVp e 200-300mA. - 3 Radiologistas independentes avaliaram as 20 aquisições sendo instruídos para identificar todos os nódulos com um diâmetro de 3mm ou mais, utilizando um cursor que colocavam por cima do nódulo candidato para ser identificado a 3 dimensões. - Juntando estas coordenadas a uma escala confidencial de confiança de 1-5 como: 5, definitivamente um nódulo; 4, provavelmente um nódulo; 3, possivelmente, um nódulo; 2, pouco provável que seja um nódulo; e 1, muito pouco provável que seja um nódulo. - Também foi calculado o tempo de leitura de cada leitor. - O painel de consenso interpretou os 20 scans e decidiu se era um verdadeiro positivo, falso positivo ou indeterminado. - Análise estatística utilizando curvas ROC.	- TC 4 Cortes VolumeZoom, Siemens Medical Systems. - Sistema CAD - Stopwatch (para medição do tempo).	- O painel de consenso recebeu 1297 detecções de nódulos para rever tanto dos radiologistas como do CAD. - Destes 1297, o painel decidiu que 936 foram definidos como não nódulos, 34 como indeterminados e os restantes 327 como nódulos. - Existiram 584 falsos positivos. - A área abaixo da curva ROC foi 0.48, 0.55 e 0.36 para os radiologistas 1,2 e 3 respectivamente. - A área abaixo da curva ROC para o CAD foi de 0.54. - A sensibilidade dos radiologistas foi de 50%. - A Sensibilidade do CAD-radiologista foi de 83%.	21/28 (75%)
(15) Japão	Experimental Transversal Quantitativo Analítico	- Determinar se o software CAD desenvolvido é eficaz na detecção de nódulos pulmonares e se contribuiu para um aumento na precisão da avaliação da TC pelo radiologista.	60 Aquisições	- Entre 1998 e 2000 realizaram 13524 TC em 7956 pacientes, 6313 ♂ 1637 ♀ com idades \geq 50 anos positivos e 30 com nódulos negativos. - Dos 13524 TC realizados foram selecionados 60 TC, 30 positivos e 30 negativos por 1 radiologista com especialização torácica e por 1 radiologista geral. - O algoritmo de CAD usado foi primeiro aplicado a uma base de dados consistindo em 64 aquisições de 65 casos de carcinoma do pulmão confirmados por biópsia. Usando esta base de dados atingiu-se uma sensibilidade de detecção de 81,5% com uma média de 15,1 nódulos falsos positivos. - 11 Radiologistas (3 torácicos, 5 gerais e 3 internos de radiologia) foram treinados no sistema CAD usando 10 casos (5 positivos e 5 negativos) da base de dados original mas diferentes dos 60 escolhidos para o estudo comparativo. - Foram determinados os valores área abaixo da curva para cada observador na detecção de todos os nódulos pulmonares com e sem CAD.	- TC helicoidal 1 Corte. - Programa LABROC5 Metz et al, Universidade de Chicago, IL, EUA.	- Neste estudo a sensibilidade do sistema CAD foi de 80% dos 30 casos com nódulos pulmonares significativos e mostrou 15 falsos positivos para cada caso. - O sistema CAD foi capaz de detetar nódulos que apareceram com aspecto de vidro despolido na TC de baixa dose. - Os valores área abaixo da curva para todos os radiologistas aumentaram significativamente de 0,871 sem CAD para 0,891 com CAD (p <0,05). - Para os radiologistas com experiência torácica as melhorias foram de 0,872 sem CAD, para 0,910 com CAD, em radiologia geral houve melhorias de 0,864 sem CAD para 0,924 com CAD com p <0,05. - Para os internos de radiologia no entanto os valores de área abaixo da curva diminuíram de 0,875 sem CAD para 0,834 com CAD. - Para casos positivos, a média de casos que beneficiaram da utilização do CAD foi de 1,64 significativamente maior que a média de 0,36 dos casos que não beneficiaram. Nos casos positivos demonstrou-se que os observadores podem melhorar as suas leituras quando o CAD indica irregularidades. Para os casos negativos não foram observadas diferenças estatísticas significativas.	18/28 (64%)
(16) Brasil	Experimental Quantitativo Analítico	Testar e avaliar a performance do software CAD para a detecção de nódulos pulmonares em TC, comparando com a dupla leitura realizada por rotina.	24 Aquisições	- Foram avaliadas 28 TC torácicas no Centro de Medicina Diagnóstica Fleury (7 outubro - 19 outubro de 2006). - Foram excluídos quatro testes para a inclusão de aspectos que foram considerados fatores de confusão na análise CAD: uma por apresentar extensas opacidades parenquimatosas em vidro despolido; um por apresentar consolidações e duas por apresentarem doença pulmonar intersticial.	- TC 64 Cortes Brilliance 64 Philips. - Software CAD Philips de análise de nódulos pulmonares.	- Sensibilidade total da detecção de nódulos pelo CAD foi de 16,5% (32 dos 194 nódulos). - Considerando apenas os nódulos \geq 4mm, que correspondem ao limiar de detecção teórico do programa, a sensibilidade da técnica foi de 55% (22 dos 40 nódulos). - A Sensibilidade separada por tamanho de nódulos foi de 6,5% (10 de 154) para nódulos <4 mm, 45% (14 de 31) para nódulos de 4-6 mm, 100% (8 de 8) para nódulos de 6 mm-1 cm e 0% (0 de 1) para nódulos > 1 cm. - Os falsos-positivos por ensaio e por imagem (média 322 imagens por teste) foram de 10,9 e 0,8, respectivamente. - O rácio de falsos-positivos para os verdadeiros-positivos foi 8,2:1. - Apenas um nódulo verdadeiro (<1% do total de nódulos verdadeiros), que foi destacado pelo CAD, não tinha sido registado no processo de dupla leitura. A concordância entre observadores de leituras realizadas pelos radiologistas mostrou-se quase perfeita (kappa = 0,9).	14/28 (50%)

CAD e radiologistas em associação a algoritmos CAD em simultâneo ou como segundo avaliador. Em alguns estudos recorreu-se à análise de curvas ROC, mais precisamente à área abaixo da curva para determinação da performance de deteção dos nódulos pulmonares pelos diferentes avaliadores^{14,15}.

O *score* de avaliação da qualidade dos estudos variou entre 50% e 88%, como evidenciado na tabela 1. Este foi calculado através da atribuição do valor 0 (Não), 1 (Parcial) e 2 (Sim) a cada uma das 14 questões sendo o *score* máximo possível de 28¹¹. Esta avaliação foi realizada pelos mesmos 4 investigadores que selecionaram os artigos de forma paralela e por consenso para minimizar a variabilidade de interpretação inter-observadores.

A avaliação da qualidade evidenciou um artigo com *score* inferior a 55% (baixa qualidade), 5 artigos com *scores* compreendidos entre 55% e 75% (qualidade moderada) e 3 artigos com *score* superior a 75% (elevada qualidade).

Os pontos fracos transversais à maioria dos artigos estão relacionados com metodologias frágeis e insuficientemente descritas^{8,15,16}, amostras reduzidas^{8,12,14-16} e amostras selecionadas inconvenientemente^{5-8,12,14-16}.

Resultado das Intervenções

No estudo de Zhao et al. (2012) é calculada e comparada a sensibilidade na deteção de nódulos de acordo com o seu tamanho, mostrando sensibilidade maior para os algoritmos CAD comparativamente à dupla leitura por Radiologistas (96,7% vs. 78,1% respectivamente). À semelhança deste, Capobianco et al. (2008) demonstra a sensibilidade de deteção de nódulos superiores a 4mm na ordem dos 55%, valor que decresce para 16,5% quando são incluídos a totalidade dos nódulos, evidenciando fragilidades na deteção de nódulos muito pequenos pelos algoritmos CAD.

Memon et al. (2011) compara a sensibilidade na deteção entre *software* CAD e Radiologistas evidenciando sensibilidades superiores no primeiro (98% vs. 57%). Apesar de tudo os sistemas CAD registam maior número de falsos positivos (68% vs. 0%) mas menor número de falsos negativos (9 nódulos em 198 vs. 85 em 198). White et al. (2008), mostrou que a sensibilidade na deteção das lesões pelo Radiologista sem CAD é menor (86,7%) do que com recurso ao CAD (88,7%).

Segundo Jankowski et al. (2007), a sensibilidade do CAD (38%±5,6) é superior à sensibilidade da deteção dos 3 Radiologistas com recurso ao CAD (35%±5,6; 36%±5,6 e 35%±5,6), no entanto, o número de falsos-positivos por TC é consideravelmente maior no primeiro caso (6.82 vs. 1.89, 1,68 e 2.39). Já Beyer et al. (2007) compara diversos algoritmos CAD associados a diferentes Radiologistas com a análise individual por Radiologistas ou sistemas CAD, demonstrando em todas as situações, maior sensibilidade para pares (Radiologista + CAD) variando esta entre 96% e 99%. É de notar que este estudo recorre a fantasmas para a determinação da sensibilidade. Christie et al. (2013) evidencia uma sensibilidade de 92% e 90% para a deteção de nódulos em TC por Radiologistas, valor superior à sensibilidade do CAD como segundo leitor (82%, 83% e 68%, nos três softwares CAD utilizados).

Rubin et al. (2005) e Kusano et al. (2010) recorrem à análise das curvas ROC para determinação da performance dos sistemas CAD vs. Radiologistas. No primeiro, apenas para um radiologista foi obtida uma área abaixo da curva superior à do algoritmo CAD (0,55 vs. 0,54 respectivamente), sem

diferenças significativas entre ambos. No segundo estudo, a análise é feita em simultâneo e evidencia uma melhor performance quando se associa o CAD à análise dos Radiologistas (0,891).

No que diz respeito aos falsos positivos, White et al. (2008) é o único que não faz qualquer referência, embora outros determinem a quantidade de falsos positivos mas não especificuem o respectivo valor para cada método de análise. Assim, temos que para Zhao et al. (2012) o CAD tem valores de falsos positivos que variam entre 1,9% e 3,7% dependendo do tamanho do nódulo, já a análise pelo radiologista tem 0,1% e 0,5% de falsos positivos. Na investigação de Jankowski et al. (2007) a percentagem de falsos positivos detetados através do CAD foi de 64% enquanto para os diferentes radiologistas em associação ao CAD os valores identificados variaram entre 31 e 40%. Para Beyer et al. (2007), consoante os diferentes algoritmos de CAD assim variaram as percentagens de falsos positivos entre 0,67% e 73,6%, enquanto para os Radiologistas este parâmetro oscilou entre 0,14 e 0,27%.

A maioria dos estudos não faz referência aos falsos negativos, apenas Memon et al. (2011) identifica 1,4% para o CAD e 43% para a análise realizada pelo Radiologista.

Discussão

No geral, os estudos chegam a conclusões bastante semelhantes, havendo apenas alguns aspetos que não são coincidentes. Note-se, no entanto, que entre as metodologias há uma grande heterogeneidade, o que impossibilita uma análise eficaz das mesmas e conclusões mais profundas e comparativas aos resultados obtidos.

Na maioria das investigações^{5-7,12-16} recorreu-se à avaliação das imagens obtidas por um conjunto de Radiologistas com experiência para a constituição do referencial de comparação, não havendo um diagnóstico real das alterações encontradas, através da análise histopatológica das lesões, que comprovasse que as mesmas se tratavam de nódulos pulmonares.

A sensibilidade de deteção das lesões foi maior com recurso a *softwares* CAD quando comparada à identificação dos nódulos pelo Radiologista. Segundo Zhao et al. (2012), o recurso ao CAD possibilitou a deteção de mais 18.6% de nódulos. Nos estudos em que se visava a análise da performance dos Radiologistas na deteção dos nódulos com e sem recurso ao CAD, também aqui o conjunto Radiologista+CAD evidenciou ser mais sensível. No entanto, é comum a todas as investigações que o número de falsos positivos é maior com a utilização do algoritmo, conduzindo a uma menor especificidade, o que se revela uma limitação. A grande maioria dos falsos positivos está associada à localização dos nódulos em áreas de difícil avaliação (justa pleurais e periféricos) ou a alterações de densidade das estruturas, que os Radiologistas identificam como normal. Quanto ao número de falsos negativos, é maior para a leitura dos Radiologistas devendo-se a fatores como constrangimentos de tempo na análise das imagens, fluxo de trabalho e espessura de corte (em cortes mais finos a deteção é superior comparativamente a cortes mais espessos). No entanto, o recurso à reformatação das imagens em outros planos (coronal e sagital) pode minimizar o número de falsos negativos identificados.

Quando o sistema de ajuda na deteção é utilizado em simultâneo com a avaliação das imagens pelo Radiologista (12), o tempo de análise aumenta substancialmente, o que, em última instância poderá conduzir a menor número de pacientes estudados. Jankowski et al. (2007) testou o recurso

a reconstruções MIP (Maximum Intension Projection) como substituto ao algoritmo CAD e conclui que em simultâneo com o Radiologista conduz a menor tempo de análise de imagem e maior sensibilidade na deteção dos nódulos pulmonares, constituindo uma alternativa à utilização dos sistemas de ajuda ao diagnóstico.

A utilização dos algoritmos CAD em associação a TC de baixa dose tem sido cada vez mais recorrente. Segundo Christe et al. (2013) a sensibilidade do CAD em baixa dose é reduzida, mas quando associado à avaliação pelos Radiologistas permite uma melhor detetabilidade dos nódulos pulmonares.

Todos os estudos apresentam várias limitações. De uma forma geral, notou-se uma grande variabilidade nos anos de experiência dos Radiologistas que constituíram os referenciais de comparação, bem como nos que tiveram a responsabilidade de avaliar as diversas imagens, sendo alguns apenas internos de especialidade e sem qualquer experiência em radiologia torácica. Também a recolha dos casos foi bastante díspar, não havendo consenso nos protocolos de aquisição de imagem por TC, o que pode condicionar a avaliação da mesma. Num dos estudos, a seleção dos casos foi multicêntrica, sem que o protocolo de aquisição fosse igual nos vários centros⁵. A aquisição de imagem em equipamentos de TC antigos (detetor único), que não incorporam os mais recentes avanços leva a que a análise das imagens possa não ser a mais adequada^{15,16}.

A recolha retrospectiva das amostras constitui igualmente uma limitação, uma vez que há uma grande variabilidade dos pacientes selecionados, eliminando-se alguns casos de acordo com tratamentos já efetuados, presença de fatores

de risco, tratamentos prévios e rejeição de determinados tipos de nódulos. A utilização de diferentes *softwares* de CAD é por si só uma limitação, pois impede a comparação dos resultados entre os diversos estudos. O recurso a fantasmas para simulação da cavidade torácica é igualmente uma desvantagem, uma vez que a ausência de movimentos respiratórios não permite que a deteção possa ser comparada à realizada em pacientes¹³.

Conclusão

A comparação entre os estudos é difícil pela presença de múltiplas heterogeneidades metodológicas, o que impossibilita uma conclusão mais assertiva acerca da melhoria da sensibilidade com recurso ao CAD.

Os resultados dos estudos mostram que a utilização deste tipo de *softwares*, em associação à análise por Radiologistas experientes melhora a sensibilidade na deteção de nódulos pulmonares, mesmo recorrendo a aquisições de baixa dose, implementadas em programas de rastreio do cancro do pulmão. Apesar de tudo, os valores de sensibilidade identificados são bastantes díspares. Os algoritmos CAD não devem substituir a atuação do Radiologista, mas sim complementá-la. O recurso a outras ferramentas, nomeadamente processamento de imagem multiplanar e em 3D (MIP) possibilita melhorar a sensibilidade na deteção de nódulos sendo necessário menor tempo para a deteção destes.

No futuro é necessário que os algoritmos CAD identifiquem menos falsos positivos para que haja menos tempo perdido na avaliação destes pelo Radiologista.

Referências bibliográficas

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. 2015; Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>.
2. Murphy K, van Ginneken B, Schilham a. MR, de Hoop BJ, Gietema H a., Prokop M. A large-scale evaluation of automatic pulmonary nodule detection in chest CT using local image features and k-nearest-neighbour classification. *Med Image Anal* [Internet]. Elsevier B.V.; 2009;13(5):757–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2009.07.001>.
3. American College of Radiology. ACR – Str Practice Guideline for the Performance and Reporting of Lung Cancer Screening Thoracic Computed Tomography (Ct). 2013;1076(Revised 2008):1–12. Available from: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/LungScreening.pdf>.
4. Gomathi M, Thangaraj PP. Automated CAD for Lung Nodule Detection using CT Scans. *Data Storage Data Eng (DSDE)*, 2010 Int Conf. 2010;150–3.
5. White CS, Pugatch R, Koonce T, Rust SW, Dharaiya E. Lung nodule CAD software as a second reader: a multicenter study. *Acad Radiol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2015 Feb 14];15(3):326–33. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107663320700582X>
6. Zhao Y, De Bock GH, Vliegenthart R, Van Klaveren RJ, Wang Y, Bogoni L, et al. Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose CT: Comparison with double reading by nodule volume. *Eur Radiol*. 2012;22:2076–84.
7. Memon W, Haider Z, Memon W, Idris M, Kashif N, Idris SM, et al. Can computer assisted diagnosis (CAD) be used as a screening tool in the detection of pulmonary nodules when using 64-slice multidetector computed tomography? *Int J Gen Med*. 2011;815.
8. Beyer F, Zierott L, Fallenberg EM, Juergens KU, Stoeckel J, Heindel W, et al. Comparison of sensitivity and reading time for the use of computer-aided detection (CAD) of pulmonary nodules at MDCT as concurrent or second reader. *Eur Radiol*. 2007;17:2941–7.
9. Lee N, Laine AF, Márquez G, Levsky JM, Gohagan JK. Potential of computer-aided diagnosis to improve CT lung cancer screening. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2009;2(2008):136–46.
10. Urrutía G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11.
11. Kmet LM, Lee RC, Cook LS. Standard quality assessment criteria for evaluating primary research papers from a variety of fields. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Edmonton; 2004.
12. Jankowski A, Martinelli T, Timsit JF, Brambilla C, Thony F, Coulomb M, et al. Pulmonary nodule detection on MDCT images: Evaluation of diagnostic performance using thin axial images, maximum intensity projections, and computer-assisted detection. *Eur Radiol*. 2007;17:3148–56.
13. Christe A, Leidolt L, Huber a, Steiger P, Szucs-Farkas Z, Roos JE, et al. Lung cancer screening with CT: evaluation of radiologists and different computer assisted detection software (CAD) as first and second readers for lung nodule detection at different dose levels. *Eur J Radiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2013;82(12):e873–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074648>
14. Rubin GD, Lyo JK, Paik DS, Sherbondy AJ, Chow LC, Leung AN, et al. Pulmonary nodules on multi-detector row CT scans: performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology*. 2005;234:274–83.
15. Kusano S, Nakagawa T, Aoki T, Nawa T, Nakashima K, Goto Y, et al. Efficacy of computer-aided diagnosis in lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography: receiver operating characteristic analysis of radiologists' performance. *Jpn J Radiol*. 2010;28:649–55.
16. Capobianco J, Jasinowodolinski D, Szarf G. Detection of pulmonary nodules by computer-aided diagnosis in multidetector computed tomography: preliminary study of 24 cases. *J Bras Pneumol*. 2008;34(1):27–33.