

Processamento de Imagem Digital e Cancro de Pele:

uma abordagem interdisciplinar

by RUI FONSECA-PINTO

IPL – Instituto Politécnico de Leiria
IT – Instituto de Telecomunicações - Leiria

1 Introdução: Cancro e Epidemiologia

Anualmente a 4 de fevereiro, a marcar a aprovação da carta de Paris aprovada nesse mesmo dia no ano 2000 na cimeira mundial contra o cancro no novo milénio, celebra-se o Dia Mundial do Cancro. Esta carta apela à cooperação entre investigadores, profissionais de saúde, indústria e governos no âmbito da prevenção e tratamento do cancro. Os dados epidemiológicos apontam para números que em Portugal ascendem a 70 mortes por dia, o que em média significa 3 mortes a cada hora devido ao cancro. Por ano morrem no nosso país cerca de 25 000 pessoas. De entre os vários tipos de cancro, os que apre-

sentam maior incidência são o cancro coloretal, do pulmão, do estômago, da bexiga e os linfomas não-Hodgkin. Os que apresentam maior mortalidade são os cancros do pulmão, o cancro coloretal, do estômago, do pâncreas e do fígado. Os números relativos a novos casos/número de mortes em Portugal encontram-se na Figura 1, onde se podem verificar os números de novos casos e de incidência por género. No sexo masculino é o cancro da próstata, do pulmão e coloretal que apresentam números mais elevados, ao passo que nas mulheres, o cancro da mama e coloretal são os cancros que se destacam tanto em incidência quanto em mortalidade. De referir ainda que a nível de incidência, o cancro da próstata e da mama, respetivamente nos homens e mulheres, apresentam números muito elevados [1 e 2]. (ver Figura 1)

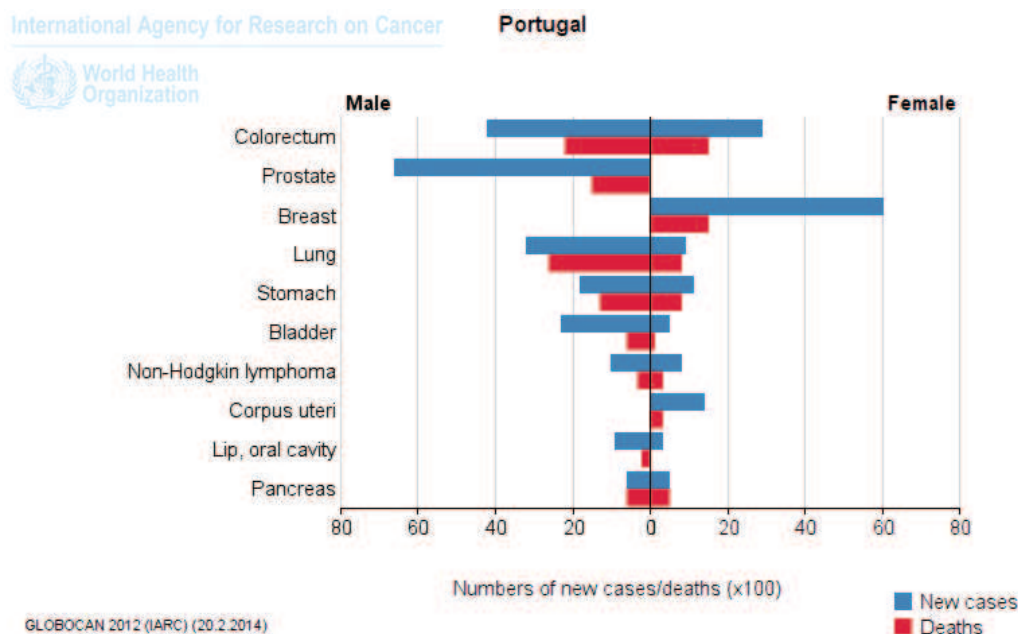


Fig. 1: Mortalidade/novos casos de cancro em Portugal (fonte: Globocan 2012)

Em todo o mundo o cancro é uma das principais causas de morte, estimando-se que entre 2005 e 2015, seja responsável por mais de 84 milhões de mortes. Estima-se ainda que o número de casos de cancro e mortes relacionadas a nível mundial venha a duplicar nos

próximos 20 a 40 anos. Anualmente os número de mortes devido a cancro é superior ao número de mortes por tuberculose, malária e VIH/SIDA. Em todo o mundo os cancros com maior incidência são o dos pulmões, em ambos os géneros, seguido do cancro da próstata e cancro co-

loretal nos homens, e de cancro da mama e coloretal nas mulheres [1 e 2].

Se olharmos para os números relativos à Europa, os dados por género apresentam um comportamento similar no que diz respeito ao nível dos tipos de cancro mais incidentes, mas neste caso aparecem agora na lista dos

10 tipos mais incidentes, e dos que provocam maior mortalidade os cancros do colo do útero, do pâncreas, do rim e o melanoma cutâneo. Segundo a OMS cerca de 40% do total dos cancros podem ser prevenidos ou detetados numa fase precoce do seu desenvolvimento.

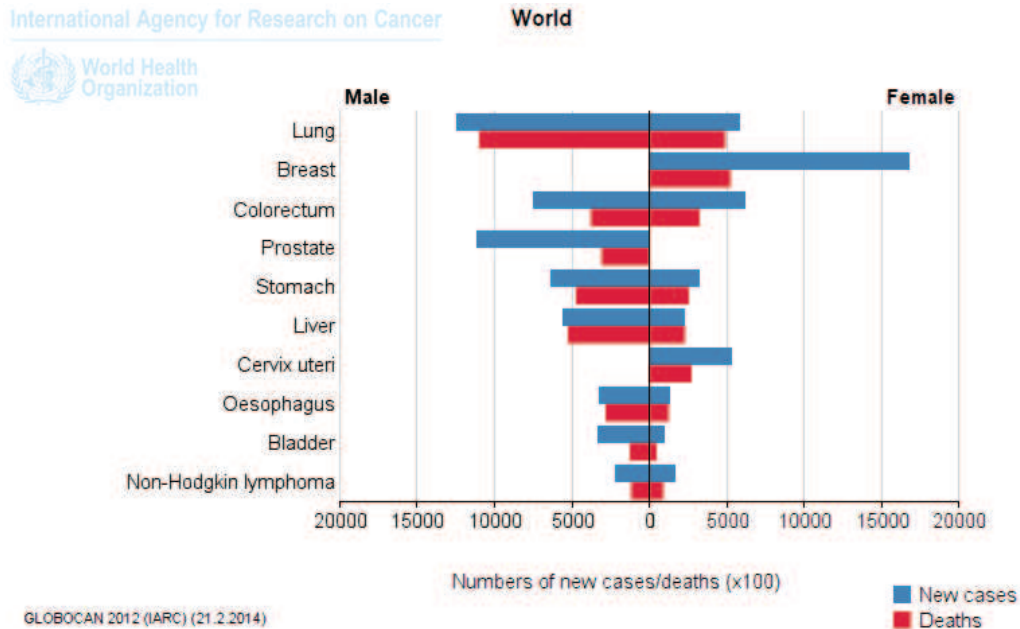


Fig. 2: Mortalidade/novos casos de cancro no mundo (fonte: Globocan 2012)

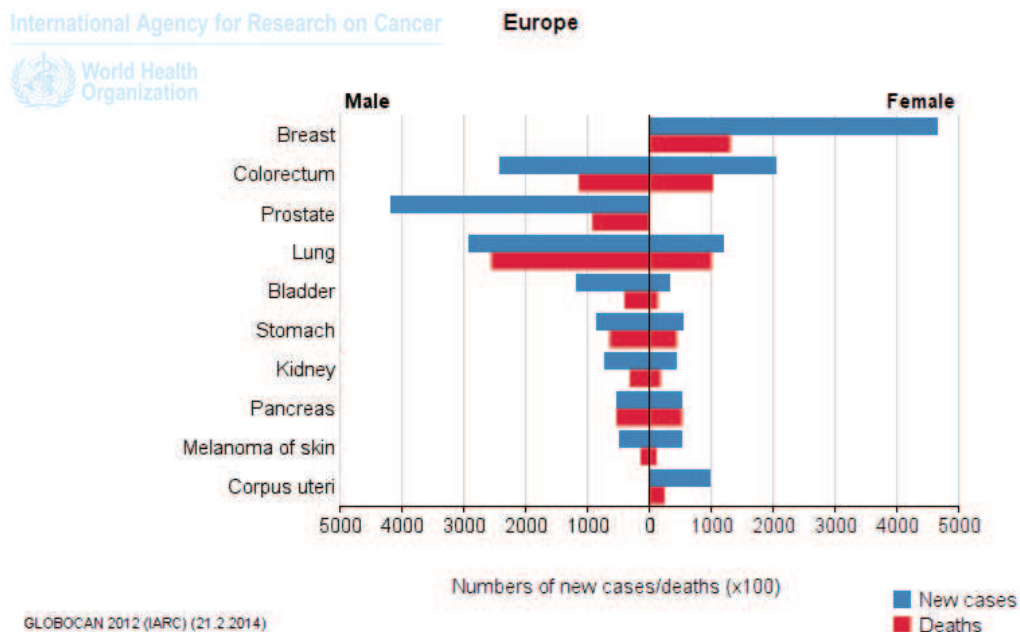


Fig. 3: Mortalidade/novos casos de cancro na Europa (fonte: Globocan 2012)

O cancro possui uma história natural de evolução que começa pelo desenvolvimento de células malignas (na grande maioria dos casos não se percebe bem qual o motivo pelo qual isto acontece) que não são destruídas pelo sistema imunitário, e que durante um período de tempo se mantêm em desenvolvimento sem dar sinais, até que começam a manifestar-se através de sinais e sintomas num estado mais avançado. Há alguns tipos de cancro relativamente aos quais são conhecidos os mecanismos da carcinogénese (quer seja por exemplo genética ou através de um vírus) e por esse motivo é possível mapear a sua evolução e prever o seu desenvolvimento. Os casos do cancro da mama, colo do útero e do cólon são um bom exemplo de como hoje em dia é possível atuar antes da fase clínica com grandes sucessos. Nestes como noutros tipos de cancros a deteção precoce é mesmo o fa-

tor primordial. Infelizmente há casos em que as manifestações clínicas só aparecem numa fase muito avançada da doença. Ainda assim, temos hoje ao dispor toda uma possibilidade de quimioterapia antineoplásica e de métodos de irradiação ionizante (radioterapia) que são ferramentas usadas em complemento com a cirurgia cito-reduzora sempre que possível. Tal como já referido, um dos tipos de cancro em que o diagnóstico precoce é um fator essencial para a cura é o melanoma cutâneo. Os números relativos ao melanoma no mundo destacam a Austrália (34.9 ASR¹), Nova Zelândia (35.84 ASR), a América do Norte (14.3 ASR) com taxas muito elevadas. Em Portugal a taxa de incidência normalizada para a idade – ASR, é de 6.66 ASR [1 e 2]. Os dados relativos à incidência e mortalidade nos países do sul da Europa encontram-se no gráfico seguinte.

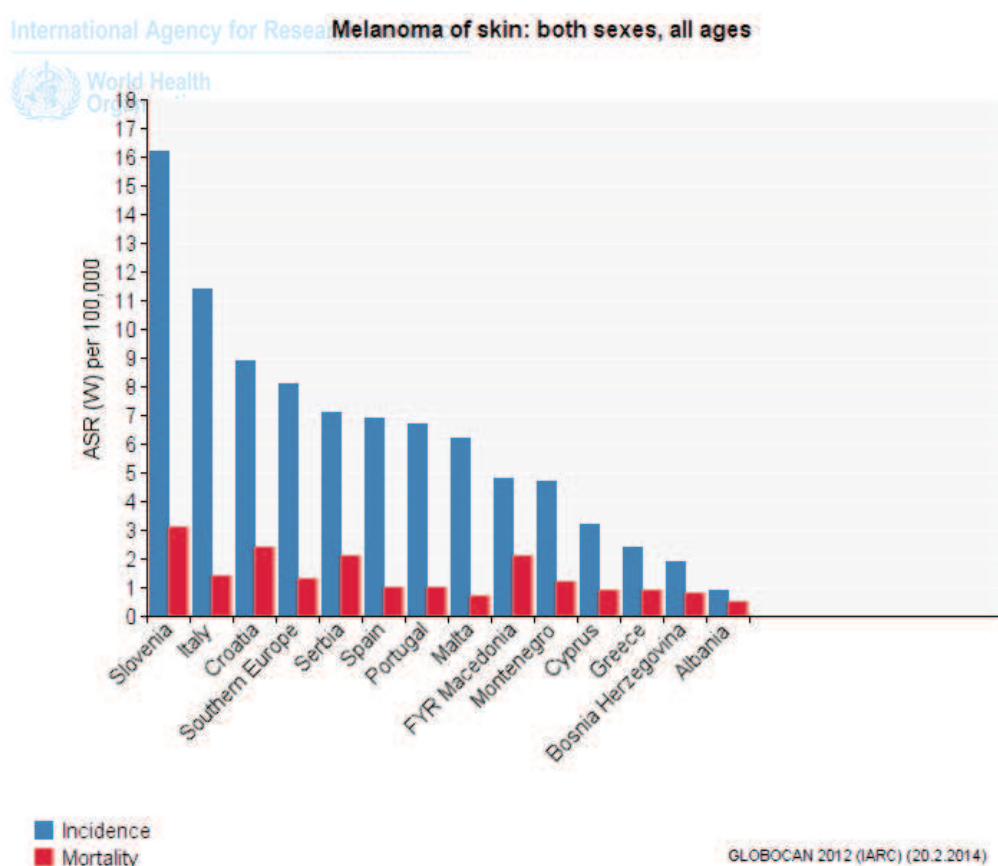


Fig. 4: Mortalidade/novos casos de melanoma em países da Europa (fonte: Globocan 2012)

2 O melanoma cutâneo: Aspectos clínicos e diagnóstico

Nos indivíduos caucasianos o cancro de pele é o tipo de cancro mais frequente e a sua incidência tem vindo a aumentar desde os anos 60. Se observarmos um corte histológico de pele podemos observar que este se divide

em 3 camadas principais ilustradas na Figura 5 (epiderme, derme e hipoderme). A camada mais superficial – epiderme, encontra-se subdividida ainda em outras 5 camadas (córnea, lúcida, granulosa, espinhosa e basal). (ver Figura 6) Queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel são as células que se encontram na epiderme, cada qual com uma função associ-

¹Incidência ASR (W) – Age Standardised Rate Incidence, número de novos casos num dado período, em termos de idade normalizada, e é expresso num determinado número por 100000

ada. No caso dos melanócitos estes são células especializadas, presentes sobretudo na camada basal, que podem sintetizar um pigmento escuro, a melanina, cuja função é a de proteger a pele contra os raios ultravioletas do sol, pelo que a exposição à luz solar provoca a produção de maiores quantidades de melanina.

O cancro de pele pode classificar-se em três tipos:

Carcinoma baso-celular (BCC), Carcinoma epino-celular (SCC) e o melanoma maligno. Na literatura usualmente também é referida uma tipologia binária distinguindo-se apenas os melanomas dos não-melanomas (BCC e SCC). O Carcinoma baso-celular é o tipo de cancro de pele mais vulgar e é assim designado porque tem origem nas células da camada basal da epiderme (ver Figuras 5 e 6).

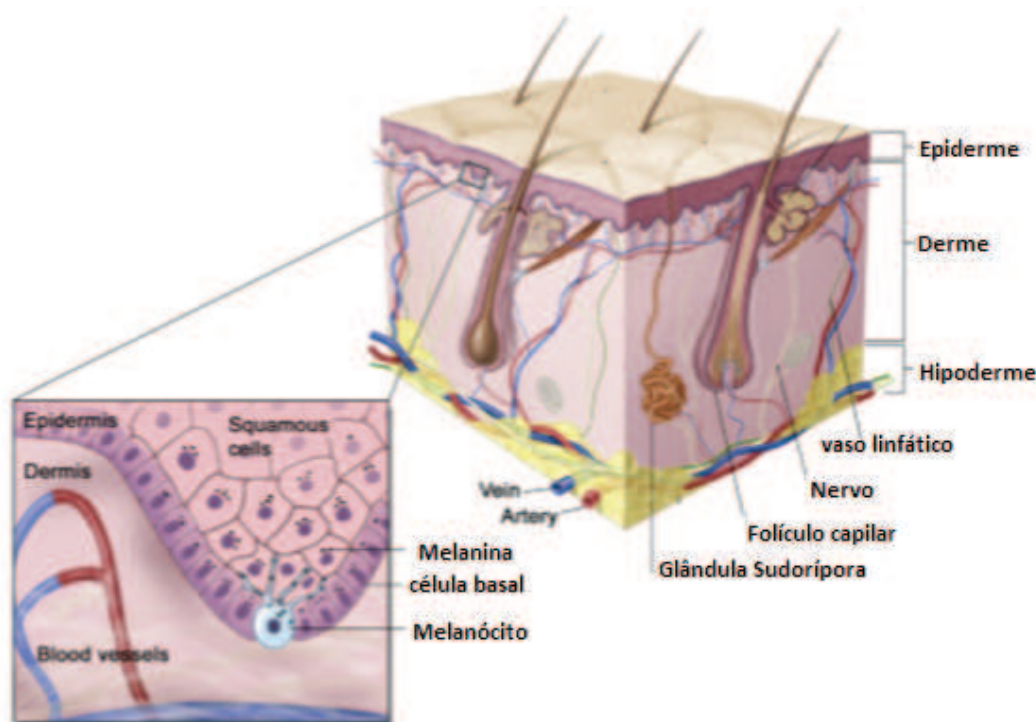


Fig. 5: Anatomia da pele e alguns dos seus constituintes funcionais (adaptado de [3])

Atinge preferencialmente caucasianos que estão expostos de forma crónica ao sol, de que são exemplo no nosso país os trabalhadores agrícolas, da construção civil e pescadores entre outros. Pode manifestar-se sob a forma de um nódulo rosado/brilhante ou fenda superficial de crescimento lento, que surge na face, pescoço ou região dorsal e que com o tempo não desaparece. Trata-se de um tumor que apenas é localmente invasivo pelo que não dá metástases à distância, sendo o tratamento na fase inicial feito através de cirurgia ou laser. Se não for tratado atempadamente pode tornar-se muito agressivo e invade os tecidos circundantes o que provoca grandes defeitos e mutilações por exemplo no nariz, pavilhões auriculares e pálpebras. Mesmo em fases avançadas é possível recorrer à cirurgia e radioterapia, apresentando estas abordagens uma elevada taxa de cura. O Carcinoma epino-celular tem origem nas células das camadas intermédias do epitélio pavimentoso estratificado da epiderme, também designada camada espinhosa. Trata-se do segundo tipo de cancro de pele mais frequente. Tal como no BCC, está associado a grupos profissionais com elevada exposição solar, mas neste caso a faixa etária

é mais elevada que no caso anterior, caso em que a pele já está mais envelhecida e em que se trata de uma evolução de uma lesão pré-existente. Manifesta-se habitualmente sob a forma de um nódulo, de crescimento rápido, com tendência para ulcerar e sangrar facilmente e é mais agressivo que o BCC. Neste caso é possível que desenvolva metástases à distância, mas quando diagnosticado e tratado a tempo, apresenta elevadas probabilidades de cura. No caso do melanoma, trata-se do tipo de cancro de pele mais perigoso e um dos mais agressivos no homem atingindo grupos etários mais jovens que os outros dois tipos de cancro de pele já referidos. Tem origem nos melanócitos da epiderme, células responsáveis pela produção de melanina (pigmento que dá a cor à pele). Pode também ocorrer nos olhos, meninges, aparelho digestivo gânglios linfáticos ou noutras zonas onde há melanócitos. Ao contrário dos tumores anteriores, que estão relacionados com a exposição crónica ao sol, o melanoma maligno parece estar mais associado à exposição solar intermitente, aguda e intempestiva, muitas vezes acompanhada de queimaduras solares, conhecidos “escaldões solares” a que as campanhas de

prevenção do cancro da pele fazem referência nos tempos de praia. O aspeto inicial do melanoma é variado mas habitualmente caracteriza-se pelo aparecimento de um pequeno nódulo ou mancha, de cor negra tipo alcatrão, sobre pele aparentemente sã ou sobre um sinal preexistente. Tem uma fase precoce de crescimento superficial (fase de crescimento horizontal) que pode durar meses, ou até anos, e uma fase mais tardia de crescimento

em profundidade (fase de crescimento vertical). O tratamento é quase sempre cirúrgico, e quando efetuado nas fases iniciais em que o tumor ainda é muito fino (espessura inferior a 0,5mm), acompanha-se de elevadas taxas de cura. Todavia quando o tumor já é muito espesso (espessura superior a 4mm) as probabilidades de cura ficam drasticamente reduzidas, existindo o risco eminente de metastização à distância.

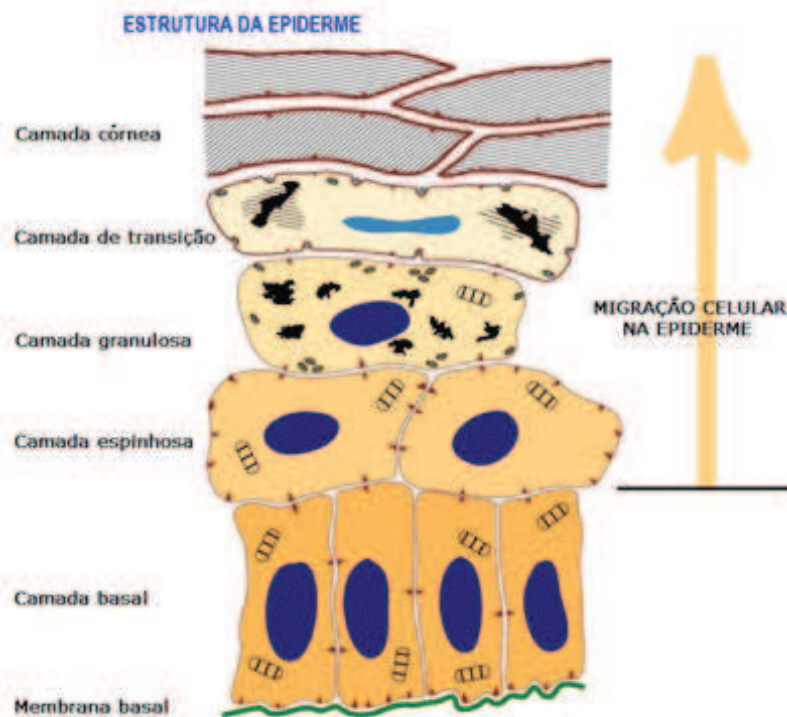


Fig. 6: Camadas da epiderme (adaptado de [3])

O diagnóstico do melanoma é feito após excisão da lesão e é portanto um diagnóstico histológico. Dado que as lesões malignas têm inicialmente um crescimento horizontal cujas características foram sendo descritas ao longo de anos de experiência de observação de lesões cutâneas, o desenvolvimento de instrumentação que possibilitasse este acompanhamento precocemente foi sendo inicialmente transferido da histologia para a observação microscópica cutânea. Remonta a 1663 o uso da microscopia de superfície por Kolhaus e mais tarde por Ernest Abbe em 1878 que usou a microscopia de superfície com imersão em óleo. O dermatologista Alemão Johann Saphier juntou ao instrumento anteriormente desenvolvido uma fonte de luz. Foi Goldman o primeiro dermatologista a usar a expressão dermoscopia e a usar um dermatoscópio para avaliar lesão pigmentadas da pele. Em 2001 o fabricante californiano 3Gen produziu o primeiro dermatoscópio que usa luz polarizada o Dermlite. O dermoscópico é pois um instrumento usado por dermatologistas que permite amplificar a imagem da superfície da

pele, e que através do uso de uma fonte de luz possibilita ainda perceber alterações ao nível da epiderme. Trata-se de uma técnica de diagnóstico não invasiva para observação in vivo da morfologia e de estruturas que de outra forma não eram observáveis a olho nu. Esta técnica envolve o uso de um instrumento ótico com aumento de 6 a 10 vezes. Cerca de 4% a 7% da luz incidente é refletida devido à superfície seca da pele, o que limita a visualização de estruturas mais profunda. Por forma a reduzir esta reflexão da luz um fluido é usado entre o dermoscópico e a pele. Mais recentemente são também usados dermoscópico com uma fonte de luz polarizada. A imagem aumentada da superfície cutânea é guardada em formato digital para posterior processamento e acompanhamento da sua evolução com o tempo. O diagnóstico diferencial das lesões de pele é uma tarefa desafiadora, até para dermatologistas experientes. O CNMD (Consensus Net Meeting on Dermoscopy) acordou uma estratégia de duas etapas para o diagnóstico em dermoscopia, onde os avanços da tecnologia e a imagem digital têm tido um papel crucial

para o diagnóstico precoce do cancro de pele. O objetivo da primeira etapa do diagnóstico diferencial numa lesão cutânea é a de perceber se a lesão é melanocítica ou não. A decisão é tomada com base na presença de características como redes pigmentadas, glóbulos, pigmentação não homogênea, padrões vasculares entre outros. Caso a lesão seja do tipo melanocítica, esta é posteriormente classificada de benigna, suspeita ou maligna. Existem alguns algoritmos para ajudar na diferenciação entre lesões benignas e malignas, sendo os três mais conhecidos a regra ABCD, a lista dos 7 pontos (7-point check-

list) ou o método de Menzies. Na figura 7 encontram-se 8 lesões melanocíticas, as 4 apresentadas na linha superior (a) – (d) são benignas e as 4 da linha inferior (e) – (h) são malignas.

A regra ABCD foi proposta em 1994 por Wilhelm Stolz. É hoje o padrão utilizado nas análises dermatoscópicas para a classificação das lesões melanocíticas. As características analisadas pela metodologia fundamentam-se em identificadores como: assimetria da lesão (A); irregularidade das fronteiras (B); variabilidade de cores existentes (C) e estruturas diferenciais (D).

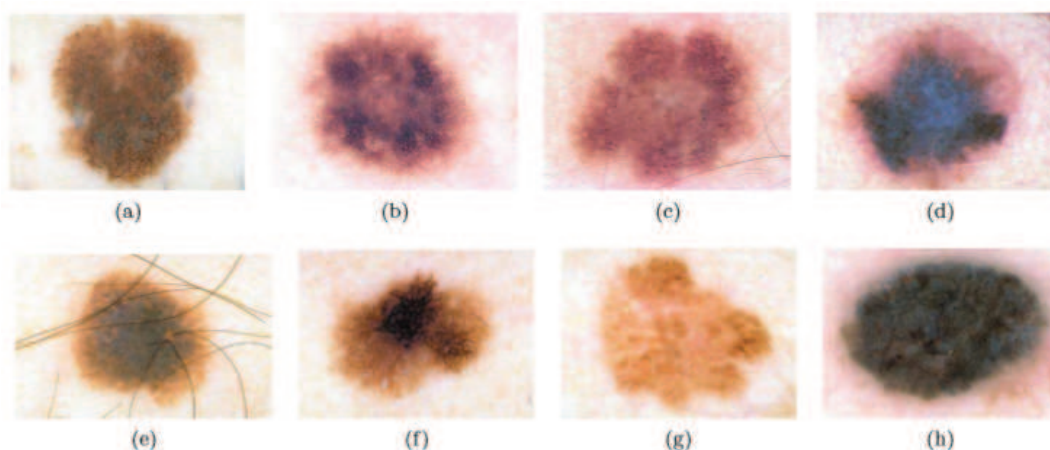


Fig. 7: Exemplos de imagens de dermoscopia. As quatro imagens da linha superior são benignas e as restantes 4 são malignas (adaptado de [3])

Como resultado da verificação destes atributos obtém-se o potencial melanocítico da lesão, denominado Dermatoscopy Point Value (DPV). O DPV tem por finalidade auxiliar o dermatologista durante o processo de diagnóstico de lesões. A classificação das lesões de acordo com o DPV é feita através do resultado do cálculo. Um valor de DPV inferior a 4.75 dá uma classificação benigna. Entre 4.75 e 5.45 é um classificador para lesão suspeita e entre 5.45 e 8.9 uma lesão potencialmente maligna. No primeiro caso sugere-se um acompanhamento clínico, no segundo acompanhamento clínico ou remoção cirúrgica e no terceiro caso, excisão cirúrgica e diagnóstico anátomo-patológico. Esta classificação segue as orientações publicadas em [4]. Mais recentemente foi também introduzida a letra E na regras ABCD, que significa evolução. Trata-se de verificar a evolução ou mudanças que podem ocorrer como por exemplo alterações sensitivas, sangramento, conformação, e novas lesões. A análise de padrões é a forma clássica para o diagnóstico diferencial, que é baseada em critérios qualitativos, em que numa primeira etapa é avaliado o aspeto geral e depois as características locais. Existem 4 tipos de padrões pré-definidos (reticular, globular, homogêneo e estrelar). O padrão reticular é o padrão global mais comum em lesões melanocíticas. É caracterizado por uma rede pigmentar que cobre a maior parte de uma lesão.

A rede pigmentar aparece como uma grade de segmentos alinhados (semelhantes a uma colmeia) em diferentes tonalidades de preto, castanho ou cinza. As modificações da rede pigmentar variam de acordo com as mudanças no comportamento biológico das lesões cutâneas melanocíticas, portanto, essas variações merecem atenção especial. No padrão globular, estruturas castanhas de tamanhos variados, redondas a ovais, preenchem as referidas lesões melanocíticas. Este padrão pode ser encontrado em nevos melanocíticos congénitos e adquiridos e de Clark (displásicos). O padrão homogêneo é caracterizado por uma cor sem estrutura, uniforme e difusa, que preenche a maior parte da lesão. As cores incluem preto, castanho, cinza, azul, branco ou vermelho. Uma cor predominantemente azulada é a marca morfológica do nevo azul. O Padrão estrelar (starburst, “explosão de estrelas”) é caracterizado pela presença de estrias pigmentadas e/ou pontos e glóbulos num arranjo radial na periferia de uma lesão melanocítica. Este padrão é o estereótipo morfológico dos nevos de Spitz. A lista dos 7 pontos (7-point checklist) é outra das formas usada para fazer a classificação, tratando-se de uma forma semiquantitativa. São usadas sete características da imagem divididas em critérios major (com peso de 2) e minor (com peso de 1) tendo sendo esta soma o valor máximo de 7. Se forem obtidos menos de 3 pontos a lesão é consider-

ada benigna, no caso de serem 3 ou mais pontos a lesão tem uma probabilidade elevada de ser um melanoma. [5, 6, 7]. Um exemplo desta classificação encontram-se na

Figura 8, na qual podemos observar a pontuação máxima.

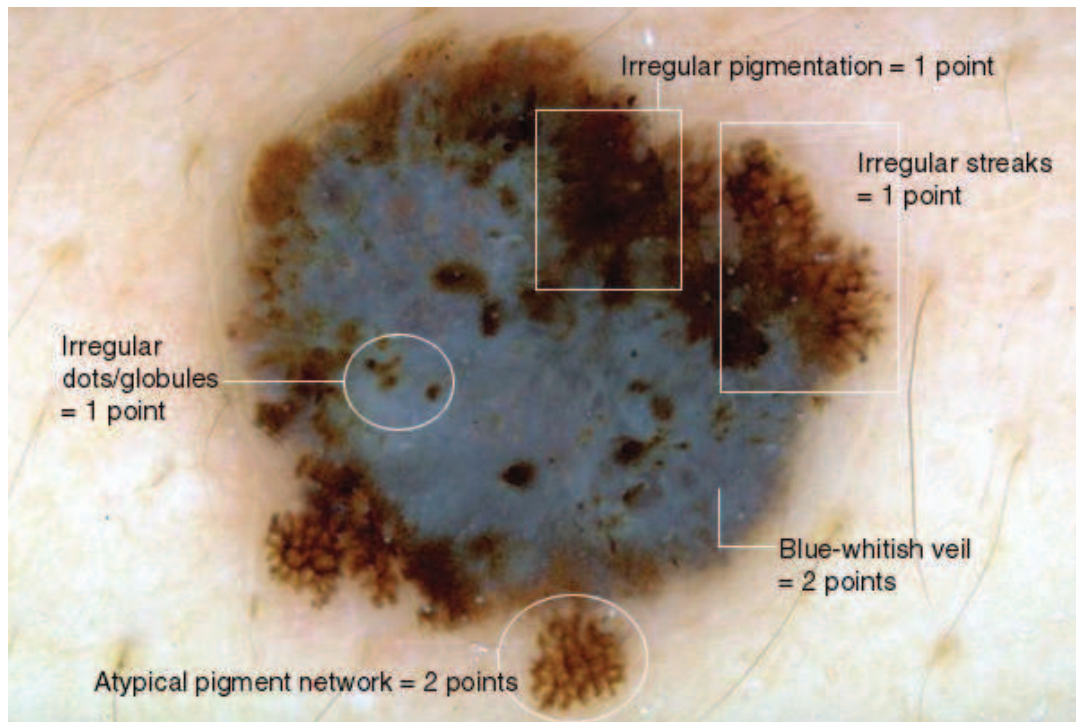


Fig. 8: Exemplo de aplicação da escala de 7 pontos. Adaptado de [2]

O método de Menzies é outra forma qualitativa de avaliação em que onze características, divididas em dois grupos (positivas e negativas) são avaliadas, sendo classificadas como presentes ou ausentes. As características negativas são a simetria de cor e a presença de cor única. Estas duas características definem as lesões como benignas. A simetria é definida como simetria de cores e/ou estruturas presentes na lesão segundo eixos que passem no centro de gravidade da lesão (o que não obriga à simetria da mesma). Estão ainda classificadas nove características positivas que incluem múltiplos pontos castanhos, zonas azuis-brancas, redes pigmentadas, etc. De acordo com esta classificação, uma lesão com pelo menos uma característica positiva e sem qualquer característica negativa é considerada melanoma.

3 Investigação Aplicada e Dermoscopia

Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento significativo da investigação na área do cancro de pele e em particular nas técnicas de diagnóstico não invasivas que têm como ponto de partida a dermoscopia. Desde logo os primeiros avanços foram no próprio equipamento, que hoje já permite o registo e o envio de dados remotamente

sem necessidade de fios ou de cartões de memória. Além da evolução na instrumentação, a grande contribuição tem vindo do processamento da imagem digital. Se olharmos para as publicações que nos últimos anos se têm feito nesta área do cancro da pele e deteção precoce podemos verificar que os artigos se dividem em duas classes de acordo com a sua natureza (artigos clínicos e artigos de visão computacional) e de acordo com o número de lesões analisadas (lesão única ou múltiplas). Os artigos clínicos geralmente estão mais relacionados com questões de investigação de doenças dermatológicas com auxílio da imagem, estudos clínicos e estudos de caso, tendo como público-alvo médicos. Estas publicações constituem aproximadamente 24% das publicações da área entre 1984 e 2012.

Os artigos de visão computacional têm como público-alvo investigadores na área da visão computacional e peritos de processamento de imagem, e contêm assuntos mais técnicos do processamento de imagem e mais relacionados com os algoritmos, constituindo 76% do total das publicações da área relativamente ao mesmo período. Dos artigos que se têm dedicado às questões do processamento de lesão única, 28% são de deteção de fronteiras, 29% de identificação de estruturas da lesão, 19% de diagnóstico automático computacional, e 16% de classificação automática de estruturas, sendo os restantes classificados na classe outras investigações. A informação que

se pode obter das imagens obtidas por dermoscopia depende em larga escala de um bom algoritmo para se realizar a segmentação. Muitas das vezes, existe ainda uma etapa anterior às anteriormente referidas, que se trata de um pré-processamento que visa essencialmente remoção de artefactos (cabelos e bolhas de ar) e realce da imagem (correção de cor e de iluminação entre outras). Estas técnicas de pré-processamento aliadas a algoritmos de processamento de imagem permitem obter a segmentação da lesão com boa qualidade para as etapas seguintes.

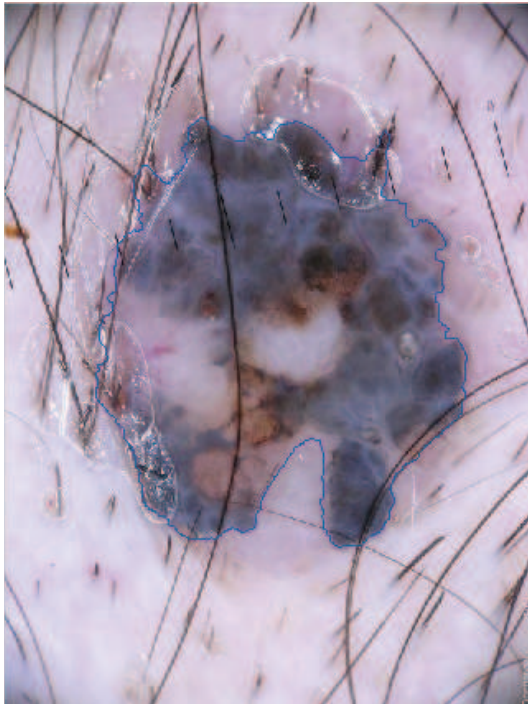


Fig. 9: Imagem de dermoscopia após segmentação da lesão para seguimento da evolução da mesma

Em seguida apresentam-se dois exemplos de imagens de dermoscopia, com os limites da lesão identificados de

forma automática. Nos casos apresentados nas figuras 9 e 10 a presença de artefactos (cabelos e bolhas de ar) exigem um pré-processamento e técnicas de segmentação especificamente desenhadas para estas imagens.

Além dos marcadores clássicos já identificados, a interdisciplinaridade que tem vindo a fazer parte das equipas de investigação tem possibilitado que novos marcadores temporais característicos das lesões tumorais sejam mapeados. Neste sentido, as classificações das lesões estão a evoluir no sentido de se tornarem mais quantitativas. Nas mais recentes publicações têm sido reportados marcadores de evolução cuja génese estão nas teorias das séries temporais, dos sistemas dinâmicos e nos sistemas de equações diferenciais através da modelação matemática do crescimento e das características das lesões tumorais. Encontra-se a decorrer no Instituto de Telecomunicações, unidade de investigação da qual faz parte o Instituto Politécnico de Leiria, um projeto com financiamento europeu, dedicado ao processamento de imagem de dermoscopia de onde foram extraídas as imagens usadas neste artigo e cujos primeiros resultados podem ser encontrados em [9,10].



Fig. 10: Imagem de dermoscopia após segmentação da lesão para seguimento da evolução da mesma

Referências

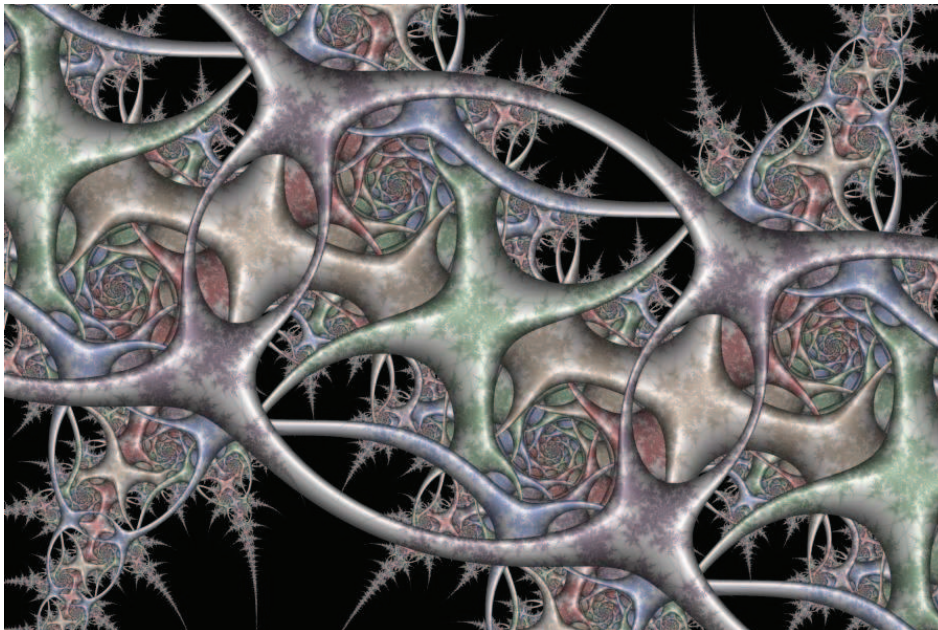
- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, “Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase” No. 11. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
- [2] Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. “Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008”. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133-45, 2008.
- [3] G. Argenziano, H. Soyer, V. D. Giorgio, D. Piccolo, P. Carli, M. Delfino, A. Ferrari, R. Hofmann-Wellenhof, D. Massi, G. Mazzocchetti, M. Scalvenzi, and I. H. Wolf, “Dermoscopy, an interactive atlas.” EDRA Medical Publishing, 2000. [ONLINE]. Available at: <http://www.dermoscopy.org>.
- [4] BINDER. M, Schwarz M, Winkler A, Steiner A, Kaider A, Wolff K, Pehamberger H. “Epiluminescence microscopy, a useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists”, *Arch Dermatol*,131:286-291, 1995.
- [5] G. C. do Carmo and M. R. e Silva, “Dermoscopy: basic concepts,” *International Journal of Dermatology*, vol. 47, pp. 712–719, July 2008.
- [6] R. P. Braun, H. S. Rabinovitz, M. Oliviero, A. W. Kopf, and J. H. Saurat, “Dermoscopy of pigmented skin lesions,” *American Academy of Dermatology*, vol. 55, no. 1, pp. 109–121, 2005.
- [7] R. H. Johr, “Dermoscopy: Alternative melanocytic algorithms - the abcd rule of dermatoscopy, menzies scoring

method, and 7-point checklist”, *Clinics in Dermatology*, vol. 20, no. 3, pp. 240–247, 2002.

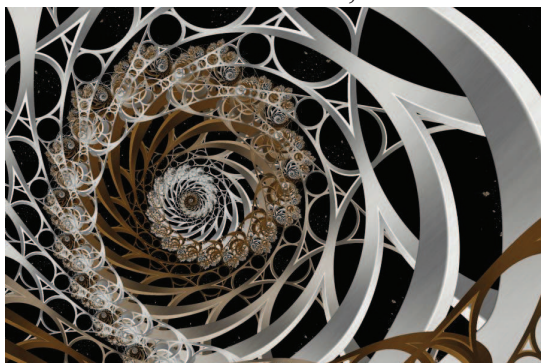
[8] Fonseca-Pinto R, Caseiro P, A. Andrade, “Bi-dimensional Empirical Mode Decomposition (BEMD) in dermoscopic images: artefact removal and border lesion detection”, *Proceedings of the 7th IASTED international Conference Signal Processing, Pattern recognition and Applications*; 341-345, 2010.

[9] Pereira J, Mendes A, Nogueira C, Baptista D, Fonseca-pinto R, “An adaptive approach for skin lesion segmentation in dermoscopy images using a multiscale Local Normalization”, *Proceedings of the CIM series in Mathematical Sciences*, Springer-Verlang, 2014. (to appear)

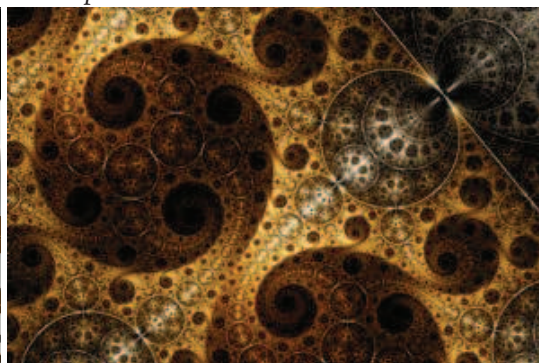
[10] Mendes A, Nogueira C, Pereira J, Baptista D, Fonseca-Pinto R, “Growth model in melanocytic skin lesions: a geometric look to skin pigmented lesions”, *Proceedings of 2nd International Congress Ipleiria Health: Challenges & Innovations in Health*, *Rev Saúde Publica*, Vol 48, pp 288; USP 2014.



Fractal Science Kit, Fractal-Circle-Orbit-Trap-06



Fractal-Steiner-Chain-Orbit-Trap-18



Fractal-Mobius-Dragon-IFS-04

Some examples of images generated by The Fractal Science Kit. This fractal generator is a Windows program to generate a mathematical object called a fractal. The term fractal was coined by Benoit Mandelbrot in 1975 in his book *Fractals: Form, Chance, and Dimension*. In 1979, while studying the Julia set, Mandelbrot discovered what is now called the Mandelbrot set and inspired a generation of mathematicians and computer programmers in the study of fractals and fractal geometry.