

Seleção e Harmonização dos Atributos Radiômicos em Tomografia Computadorizada de COVID-19

Radiomic Feature's Selection and Harmonization of COVID-19 in Computed Tomography

Danillo M. Oliveira^{1 2 3}, Marcos A. D. Machado^{4 5}, Mércia L. Oliveira², Ronnyldo R.E. Silva^{5 6}, Mauro Namias⁷, Thamiris R. Reina⁸, Paulo C. O. A. Junior⁸, Andreia S. Lessa⁸, Arquimedes A. B. Lira⁹, Krsna M. A. Rodrigues^{2 3}, Thauan F. Moraes², Vinicius O. Menezes^{5 10}

¹Hospital Universitário de Lagarto – HUL/UFS-EBSERH, Lagarto (SE), Brasil

²Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste – CRCN-NE, Recife (PE), Brasil

³Departamento de Energia Nuclear – DEN-UFPE, Recife (PE), Brasil

⁴Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos – UFBA-EBSERH, Salvador (BA), Brasil

⁵Radtec Serviços em Física Médica, Salvador (BA), Brasil

⁶Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, Campina Grande (PB), Brasil

⁷Fundación Centro Diagnóstico Nuclear, Buenos Aires (BA), Argentina

⁸Hospital Universitário de Juiz de Fora – HUJF/UFJF-EBSERH, Juiz de Fora (MG), Brasil

⁹Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC/UFCG-EBSERH, Campina Grande (PB), Brasil

¹⁰Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – HC/UFPE-EBSERH, Recife (PE), Brasil

Resumo

O advento da radiômica tem gerado oportunidades em várias aplicações diagnósticas, incluindo a tomografia computadorizada (TC) de tórax para diagnóstico e estadiamento da COVID-19. Este trabalho demonstra a aplicação de técnicas de seleção e harmonização de atributos radiômicos em um estudo multicêntrico de COVID-19. 37 indivíduos com COVID-19 e 36 indivíduos com outras pneumonias não associadas a COVID-19 foram selecionados de três centros diagnósticos. Noventa e quatro atributos radiômicos da TC de tórax foram quantificados e selecionados usando dois métodos: 1) supervisionado, utilizando análise univariada pela curva ROC, e 2) não supervisionado, utilizando concordância de observadores intraclasse (ICC > 0,9) a partir de réplicas das TC com variações na qualidade de imagem e na segmentação. Adicionalmente, foram analisadas características populacionais que pudessem enviesar a harmonização dos atributos. O método de seleção não supervisionado demonstrou ser eficaz na triagem de atributos harmonizados, não sendo necessário uma harmonização com pós processamento. Os atributos selecionados pelo método supervisionado possuem maior dispersão das distribuições das quantificações entre os equipamentos, fazendo-se necessária a aplicação da harmonização ComBat após avaliação da sensibilidade do viés ecológico.

Palavras-chave: tomografia computadorizada; COVID-19; radiômica; harmonização.

Abstract

The advent of radiomics has emerged with opportunities in various diagnostic applications, including chest computed tomography (CT) for diagnosis and staging of COVID-19. This work demonstrates radiomic selection and harmonization strategies in a multicenter study CT of COVID-19. 37 patients with COVID-19 and 36 patients with other pneumonias not associated with COVID-19 were selected from three diagnostic centers. Ninety-four radiomic features were quantified and selected using two methods: 1) supervised, using univariate analysis by the ROC curve, and 2) unsupervised, using intraclass observer agreement (ICC > 0.9) from CT replicates with variations image quality and segmentation. Additionally, population characteristics that could bias feature's harmonization were analyzed. The unsupervised selection method proved to be effective in the screening of harmonized features, without the need for numerical harmonization. Features selected by the supervised method had larger discrepancy among scanner distributions leading to the need of ComBat harmonization after evaluation of ecological bias sensitivity.

Keywords: computed tomography; COVID-19; radiomics; harmonization.

1. Introdução

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 causa a COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*), cujos principais sintomas são febre, fadiga e tosse seca, podendo evoluir para dispneia ou, em casos mais graves, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (1).

Um método de imagem que é recomendado para o diagnóstico da COVID-19 é o exame de Tomografia Computadorizada (TC) de tórax, em que é possível avaliar o comprometimento da doença e tem se mostrado útil para o prognóstico. Entretanto, este

diagnóstico pode ser confundido com o de outras infecções agudas como influenza, SARS, MERS e H1N1 (2).

A radiômica é um método que tem o potencial de extrair características das imagens que estejam associadas com a doença, abrindo uma nova fronteira para o diagnóstico da COVID-19 (3).

As diferenças de modelos de equipamentos, protocolos de imagens e parâmetros de quantificação podem influenciar os resultados de estudos baseados em radiômica. Apesar do crescente número de publicações envolvendo este método, a seleção de biomarcadores reprodutíveis (4) e harmonizados

(5,7) são essenciais para garantir a introdução da radiômica na prática clínica.

Uma maneira de viabilizar a intercomparação destes biomarcadores entre diferentes instituições é a aplicação de técnicas de harmonização. No estudo realizado por Orhac *et al.* 2018 (5) foi demonstrado que o método de harmonização ComBat conseguiu remover as variações dos valores dos atributos radiômicos e das medidas de SUV (*Standardized Uptake Value*) derivadas de imagens de PET (*Positron Emission Tomography*) adquiridos em diferentes centros e sob diferentes condições.

Além disso, Orhac *et al.* 2019 (6) demonstraram a eficácia do método de harmonização ComBat em exames de tomografia computadorizada, utilizando simuladores de imagens e exames tomográficos reconstruídos com diferentes protocolos.

Este trabalho demonstra dois métodos de seleção de atributos: 1) não supervisionado, com harmonização intrínseca; e 2) supervisionado, com posterior harmonização ComBat. Uma seleção de atributos radiômicos harmonizados são apresentados e sugeridos para estudos de aplicações diagnósticas.

2. Materiais e Métodos

2.1. Questões Éticas e Legais

Este trabalho seguiu os princípios éticos da Declaração de Helsinque e foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas:

- Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos – HUPES/UFBA (4.231.669) - Hospital A;
- Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC/UFMG (4.818.271) - Hospital B; e
- Hospital Universitário de Juiz de Fora – HUFJ/UFJF (4.926.688) - Hospital C.

A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos participantes da pesquisa foi dispensada.

2.2. Aquisição das Imagens

Os exames de TC de tórax dos pacientes foram adquiridos nos três hospitais com os equipamentos apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos equipamentos

Hospital	Hospital A	Hospital B	Hospital C
Fabricante do Tomógrafo	Toshiba	Philips	Siemens
Modelo do Tomógrafo	Aquilion	Brilliance 6	Emotion 6

Fonte: O autor (2022).

Foram selecionados retrospectivamente 37 indivíduos com TC de tórax realizados entre abril de 2020 e abril de 2021, com confirmação da COVID-19 no teste RT-PCR. Além disso, foram selecionados 36 indivíduos com TC de tórax com diagnóstico de pneumonia antes da pandemia de COVID-19, realizados entre janeiro de 2018 e outubro de 2019 (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos pacientes

Hospital	Hospital A	Hospital B	Hospital C
Pacientes COVID-19 / Controle	14/ 10	14/ 16	09/ 10
Média de Idade	57,0 anos	57,8 anos	58,1 anos
Comprometimento Pulmonar			
Baixo (< 25%)	14	10	07
Moderado (25 - 50%)	04	10	08
Severo (> 50%)	06	10	04

Fonte: O autor (2022).

Os critérios de exclusão foram: imagens TC com má qualidade; lesões pequenas ou imperceptíveis; indisponibilidade do teste RT-PCT para o grupo COVID-19; imagens que não estavam em conformidade com o protocolo institucional para imagens de pulmão (por exemplo, tamanho da matriz, kernel) e imagens que não estavam mais disponíveis no PACS (do inglês - *Picture Archiving and Communication System*).

2.3. Segmentação das Regiões de Interesse e Extração dos Atributos Radiômicos

Três médicos radiologistas de cada centro de imagem segmentaram manualmente as regiões de interesse - ROI (do inglês - *region of interest*) relacionadas a pneumonias utilizando o software Lifex, versão 6.30 (www.lifexsoft.org). Estas ROIs foram usadas previamente para treinar uma rede neural convolucional 2D de segmentação automática com um esquema de validação cruzada de cinco vezes (9), onde cada conjunto com 60 pacientes foi usado para treinamento da rede, e os pacientes restantes foram usados para segmentação e extração dos atributos radiômicos. Foram utilizados 12.870 cortes tomográficos, e os dados foram aumentados, realizando erosão de 1 mm, rotação e translação nas ROI's segmentadas manualmente, resultando em um total de 51.120 cortes. Ao todo foram 1060 lesões segmentadas, sendo 446 lesões no Hospital A, 234 no Hospital B e 380 no Hospital C.

Os atributos foram extraídos utilizando o PyRadiomics (GRIETHUYSEN, VAN *et al.*, 2017) (9). A matriz foi reamostrada para voxels de 1x1x2 mm³ e a discretização dentro de cada VOI (do inglês - *volume of interest*) foi dimensionada para 128 níveis de cinza. Um total de 94 atributos foram extraídos para cada lesão, incluindo 18 atributos de primeira ordem e 76 atributos de textura (material suplementar).

2.4. Avaliação do Viés Populacional

Para aplicação do método de harmonização numérica, faz-se necessário que o perfil dos pacientes seja equivalente entre as três instituições, para garantir que os atributos sejam harmonizados apenas quanto ao efeito do equipamento, minimizando vieses relacionados à população estudada (viés ecológico). Desta forma, as distribuições dos volumes das lesões foram analisadas a fim de identificar vieses populacionais. Os atributos fortemente correlacionados com o volume da lesão foram analisados criticamente, com

base na hipótese de que o volume é invariável com relação ao equipamento e assim, portanto, um perfil de distribuição dos volumes divergente entre as instituições deverá representar uma característica diferente da população estudada. A avaliação da correlação do atributo com o volume foi realizada pela correlação de Spearman (ρ), onde $\rho > 0,7$ foi considerado fortemente correlacionado (10).

2.5. Seleção e Harmonização dos Atributos Radiômicos

Foram realizados dois métodos de seleção: um método não supervisionado e um método supervisionado.

2.5.1. Método não Supervisionado de Seleção

Para simular diferentes observadores, foram realizadas erosões de 1 mm e 3 mm nos VOI's, resultando em três conjuntos pareados de lesões segmentadas (VOI original, com 1 mm de erosão e com 3 mm de erosão); e para simular os efeitos de diferentes protocolos de imagens, foram aplicados um filtro de borramento e um filtro de melhoramento de bordas nas imagens, resultando em três novos conjuntos (imagem original, com filtro de borramento e com filtro de melhoramento de bordas).

A reprodutibilidade do atributo foi estimada usando o coeficiente de correlação intraclasse – ICC (do inglês - *intraclass correlation coefficient*) em cada conjunto, selecionando os atributos que obtiveram ICC > 0,90 concomitantemente nos métodos de erosão e qualidade de imagem. Este limite do ICC foi usado como exemplo neste trabalho, mas outros limites menos conservadores podem ser adotados.

2.5.2. Método Supervisionado de Seleção

No método supervisionado, o poder discriminatório do biomarcador em relação ao status da lesão (COVID-19 ou não-COVID-19) foi calculado por meio da área sobre a curva ROC (AUC). O atributo com o menor *p-value* de cada classe foi selecionado.

Partindo do pressuposto que um paciente infectado com COVID-19 apresente mais VOI's com características típicas de COVID-19 e que pacientes com pneumonias não associadas ao COVID-19 apresente menos VOI's associados ao COVID-19, então foi atribuído a cada VOI o mesmo status do paciente (COVID-19 ou não-COVID-19) ao qual a VOI foi delimitada.

Além disso, o método supervisionado seleciona atributos baseando-se apenas no poder discriminatório quanto ao status da doença, mas não contempla nenhuma etapa relacionada a variações na qualidade da imagem. Por isto, a inclusão de uma etapa de harmonização numérica é proposta após o processo de seleção.

Deste modo, os atributos considerados fracamente correlacionados com o volume da lesão ($\rho < 0,7$) foram harmonizados utilizando o método ComBat de harmonização (11) utilizando a biblioteca NeuroCombat disponível em Python (<https://github.com/jmyoung36/neuroCombat.git>).

3. Resultados

Os atributos radiômicos selecionados pelos métodos supervisionado e não supervisionado são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Atributos selecionados

Atributo	Nome	Método de Seleção	ICC: Erosão / Filtro	<i>p-value</i>	ρ
01	GLDM GRAY LEVEL NON UNIFORMITY	Não supervisionado	0,903 / 0,951	0,098	0,917
02	FIRSTORDER ENERGY	Não supervisionado	0,907 / 0,999	0,739	0,837
03	FIRSTORDER TOTAL ENERGY	Não supervisionado	0,907 / 0,999	0,739	0,837
04	FIRSTORDER MEAN	Supervisionado	0,502 / 0,998	< 0,001	0,030
05	GLCM INVERSE VARIANCE	Supervisionado	0,582 / 0,150	< 0,001	-0,030
06	GLDM DEPENDENCE NON UNIFORMITY NORMALIZED	Supervisionado	0,151 / 0,480	< 0,001	-0,780
07	GLRLM LONG RUN LOW GRAY LEVEL EMPHASIS	Supervisionado	0,516 / 0,075	0,001	-0,312
08	GLSZM SMALL AREA EMPHASIS	Supervisionado	0,417 / 0,262	0,013	0,615
09	NGTDM BUSYNESS	Supervisionado	0,620 / 0,072	< 0,001	0,576

Fonte: O autor (2022).

3.1. Viés Populacional

A análise da Figura 1, que mostra a distribuição dos volumes das lesões (com ajuste para distribuição normal) revela haver uma clara divergência entre os volumes das VOI's dos pacientes do Hospital B em relação aos outros dois hospitais.

A Figura 2 apresenta os gráficos de dispersão entre os valores normalizados (ranking de Besson) dos atributos e dos volumes das lesões. Nota-se que os três atributos selecionados pelo método não supervisionado são fortemente correlacionados com o volume. As figuras 1 e 3 revelam que não há discrepâncias entre as distribuições dos hospitais A e

C, enquanto a discrepância observada no hospital B é explicada pela variação populacional deste hospital. Deste modo, não há razão em se aplicar ajustes no domínio dos atributos (harmonização) do método não supervisionado.

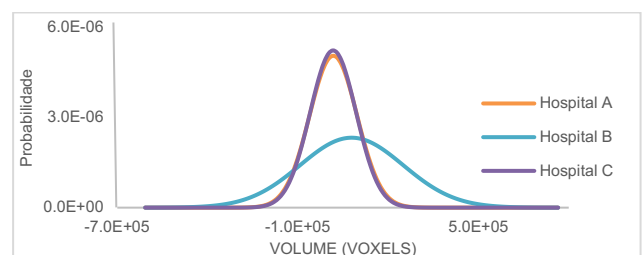


Figura 1. Gráfico da distribuição dos volumes das lesões com ajuste normal.

Em geral, as correlações com o volume dos atributos extraídos pelo método supervisionado foram fracas (Tabela 3), de modo que o efeito populacional (maior volume no hospital B) pode ser considerado irrelevante na escala destes atributos. Com isto, a harmonização pelo método ComBat ajustará somente o efeito que o equipamento causa na escala do atributo. Dos seis atributos selecionados pelo método supervisionado, apenas o atributo 06 apresentou forte correlação com o volume ($\rho = -0,780$). Entretanto, a figura 2f demonstra que a correlação ocorre com maior força em volumes menores. Note-se que a distribuição deste atributo (figura 4) não apresenta o mesmo padrão das figuras 1 e 3. Desta forma, os seis atributos selecionados pelo método supervisionado foram harmonizados pelo método ComBat.

3.2. Harmonização

3.2.1. Método não supervisionado

Os atributos selecionados pelo método não supervisionado apresentaram aparente sobreposição entre as distribuições (Figura 3), sugerindo que este método de seleção possui harmonização intrínseca.

3.2.2. Método supervisionado

Para os atributos selecionados pelo método supervisionado observa-se uma maior divergência entre as distribuições, o que sugere a necessidade de harmonização numérica. A Figura 4 apresenta os gráficos das distribuições normais dos atributos selecionados pelo método supervisionado sem a harmonização (sem ComBat) e após a harmonização (com ComBat).

4. Discussão

Este trabalho demonstrou uma nova metodologia para seleção e harmonização de atributos radiômicos em TC de tórax de indivíduos infectados com COVID-19. Nove biomarcadores radiômicos foram apresentados como candidatos a aplicações com análises radiômicas.

Orlhac *et al.* 2019 (6) utilizaram simuladores de imagens e exames tomográficos de pacientes com câncer de pulmão reconstruídos com diferentes protocolos de TC para avaliar o método ComBat de harmonização. Foram utilizados 10 padrões de textura em um simulador de imagens e 74 pacientes com exames de TC de tórax reconstruídos retrospectivamente com diferentes protocolos, simulando 3 equipamentos. Foi demonstrado que o ComBat removeu o “efeito lote”, provocado pelos sistemas de imagens. Este método de harmonização não avaliou a correlação clínica dos atributos com a doença. Entretanto, no presente trabalho a correlação clínica foi avaliada pelo método de seleção supervisionado.

O método de seleção supervisionado avaliou um conjunto de lesões relacionando-as com o status do paciente (COVID-19 / não COVID-19) não sendo possível identificar o VOI que apresentou características da doença, pois um mesmo paciente apresenta lesões com características tanto de

COVID-19 como de não COVID-19. Neste caso, pressupõe-se que é mais provável que em um mesmo paciente, a maioria dos VOI's tenham as características da doença apresentada pelo indivíduo. Entretanto, não foi possível diferenciar casos em que lesões tenham sido anotadas erroneamente. Assim, o método supervisionado demonstrou uma associação no nível da lesão, não no nível do paciente. Esta informação encoraja uma ampliação da lista de atributos em novos estudos (material suplementar), ajustando-se os parâmetros ideais pra ICC e *p-value*, visto que valores de ICC menos restritivos podem ser analisados, assim como os marcadores com *p-value* maiores podem se revelar melhores preditores quando analisados no nível do paciente.

Os atributos selecionados pelo método supervisionado apresentam baixa reprodutibilidade quando expostos a diferenças na segmentação e/ou na qualidade das imagens. Deste modo, é importante que sua aplicação esteja condicionada a sistemas automáticos de segmentação para reduzir o efeito operador-dependente, como também à aplicação de harmonização numérica para equalizar as escalas dos atributos.

Fortin *et al.* 2018 (12) investigaram os efeitos da variabilidade das medidas de espessura cortical em imagens obtidas em diferentes equipamentos de ressonância magnética, utilizando dados de dois grandes estudos multicêntricos com ressonância magnética (*EMBARC study* com 4 equipamentos e *VDLC study* com 7 equipamentos). O método ComBat foi utilizado para harmonizar valores de espessura cortical entre os 11 equipamentos. Foi demonstrado que o ComBat é eficaz na remoção da variabilidade associada aos diferentes equipamentos, preservando a intercomparação entre as medidas da espessura cortical dos participantes.

O presente trabalho possui um viés ecológico que foi considerado nas análises: as lesões dos participantes do Hospital B possuem um maior volume em relação às lesões dos participantes dos Hospitais A e C. Sendo assim, a correlação entre o atributo e o volume da lesão foi analisada criticamente para a aplicação da harmonização ComBat.

Outros métodos de harmonização podem ser aplicados, por exemplo utilizando-se pós processamento de imagens. Neste caso, a harmonização numérica é substituída por uma transformação das imagens, tal que os atributos entre os equipamentos sejam comparáveis (5,7). Neste contexto, os atributos encontrados pelo método supervisionado, por sua provável importância clínica, podem ser harmonizados através deste método. Desta forma, quando o ComBat não estiver disponível em ensaios futuros, o método de pós processamento poderá ser avaliado ajustando-se os filtros na reconstrução das imagens até que as imagens obtidas por diferentes equipamentos resultem em atributos no mesmo domínio.

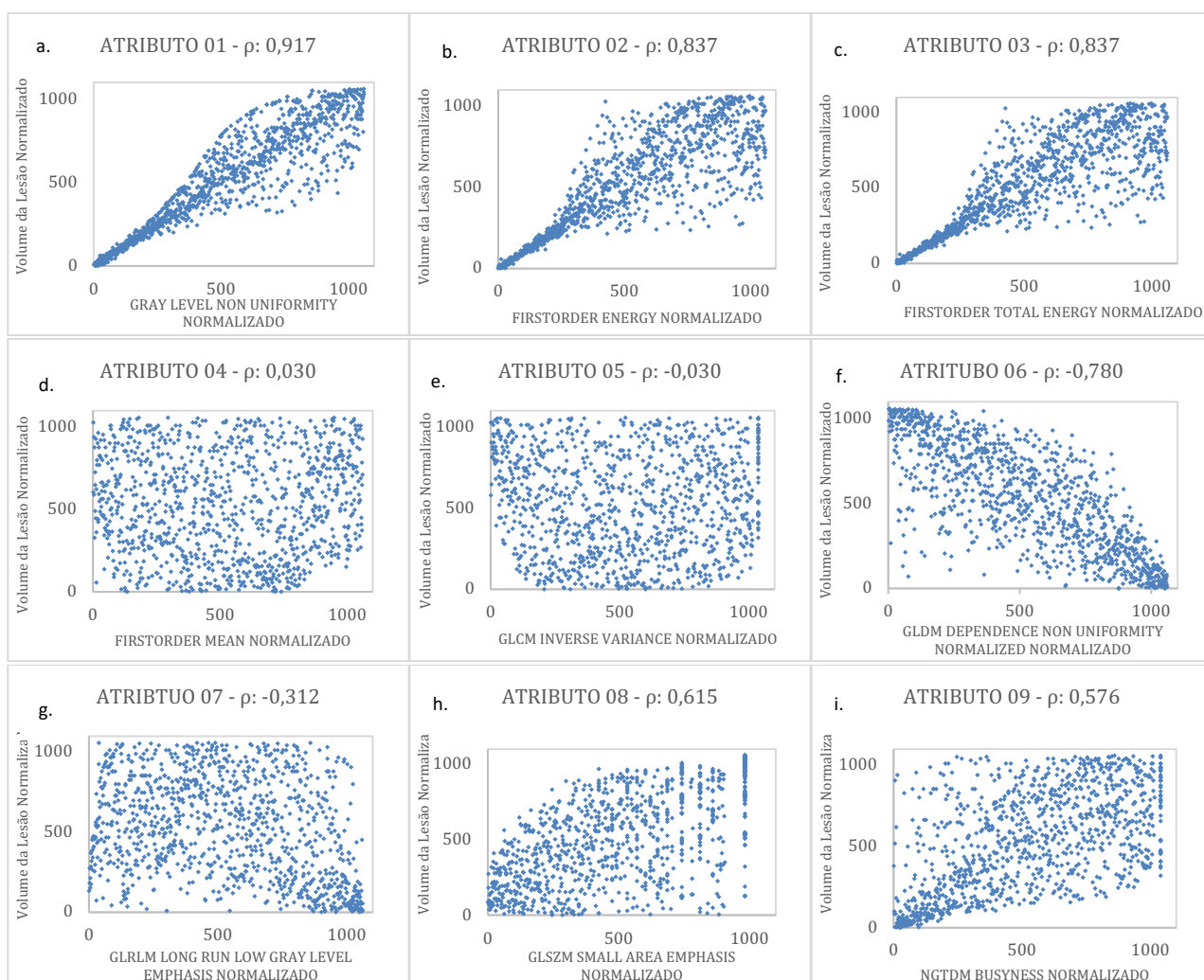


Figura 2. Gráficos de dispersões dos atributos normalizados do a. Atributo 01, b. Atributo 02, c. Atributo 03, d. Atributo 04, e. Atributo 05, f. Atributo 06, g. Atributo 07, h. Atributo 08 e i. Atributo 09 em função do volume da lesão normalizado.

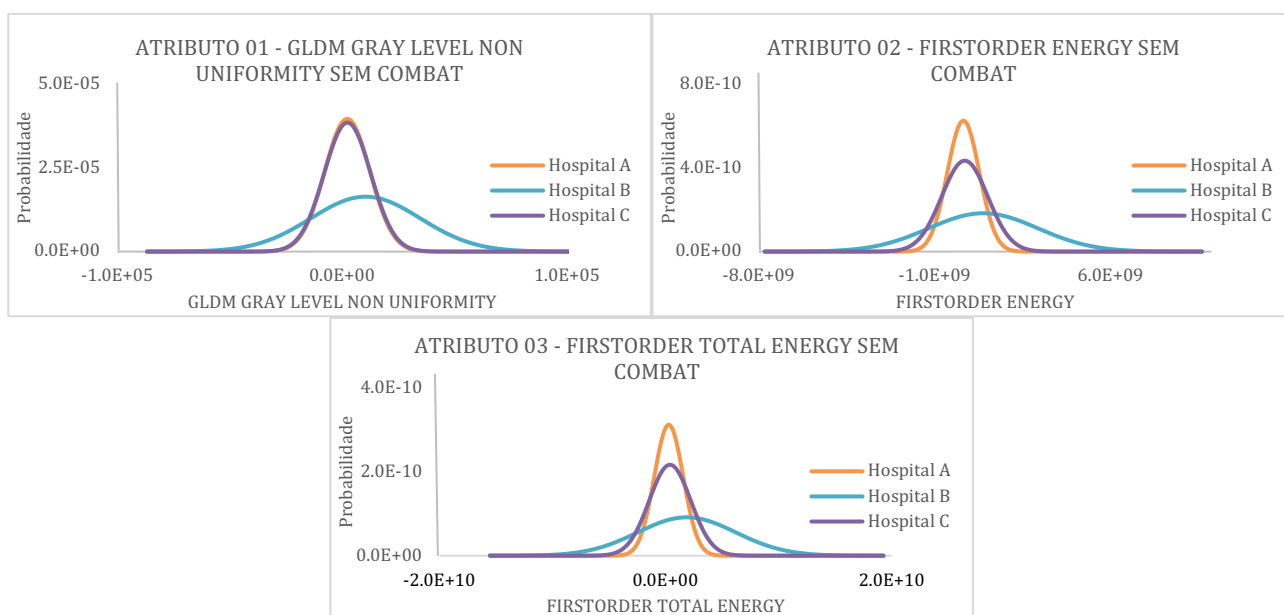


Figura 3. Gráfico da distribuição normal dos atributos selecionados pelo método não supervisionado.

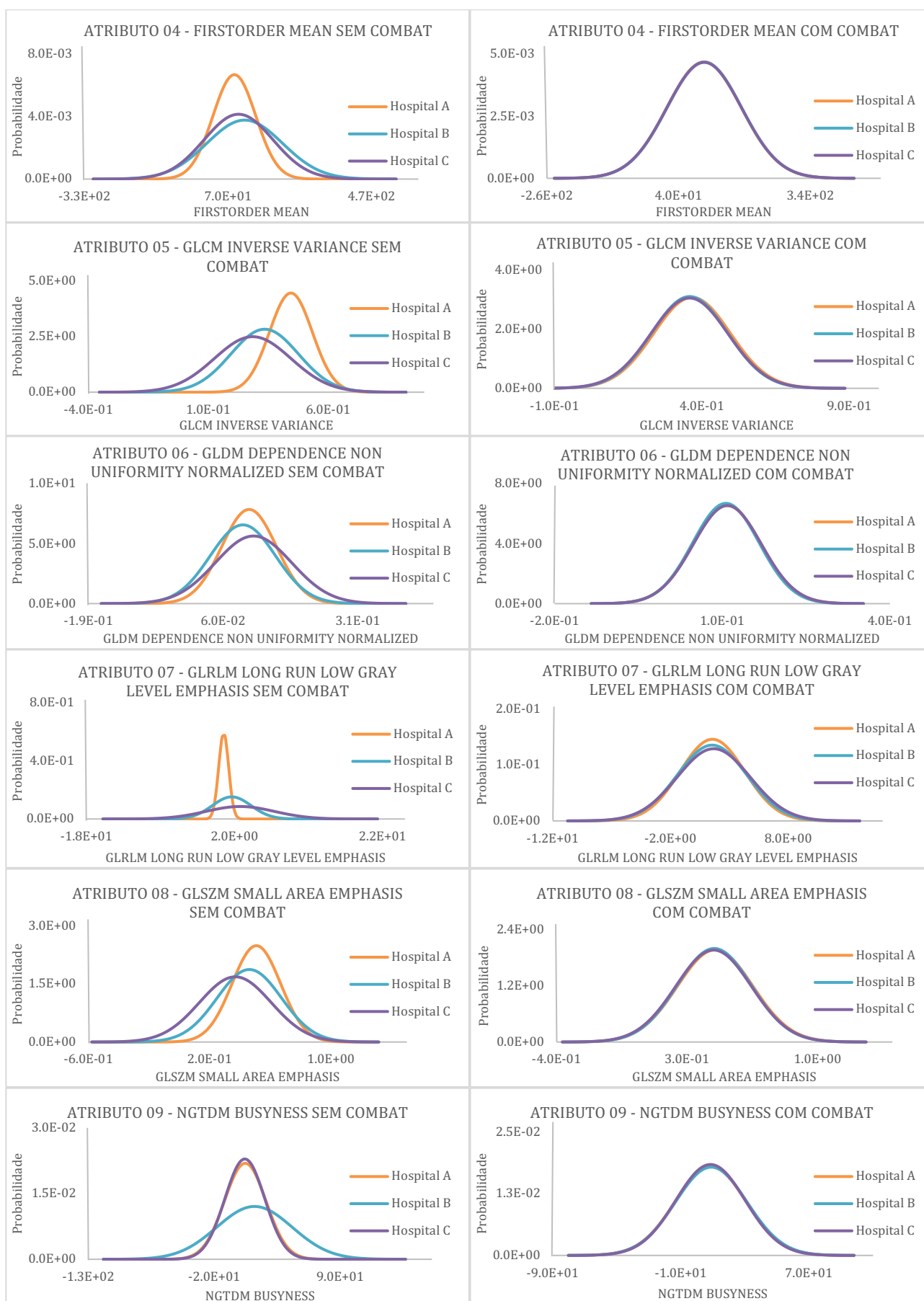


Figura 4. Gráfico da distribuição normal dos atributos selecionados pelo método supervisionado.

O método de seleção não supervisionado avaliou a reprodutibilidade do atributo com relação a variações devido a diferentes segmentadores e protocolos. Observou-se que o método não supervisionado seleciona atributos harmonizados, sem necessidade de aplicação de harmonização numérica. Este fenômeno pode ser explicado pela incorporação do método de borramento e melhoramento das imagens ao simular novos observadores para o cálculo do ICC: a implementação de um valor de corte alto (ICC > 0,90) implica na inclusão de atributos que sejam invariáveis com relação à qualidade das imagens.

Os atributos selecionados pelo método não supervisionado, a despeito da alta reprodutibilidade, demonstraram menor correlação clínica, conforme observado pelo *p-value* mais elevado.

Neste trabalho, demonstramos as características dos dois métodos de seleção propostos, considerando suas peculiaridades na robustez dos atributos quanto à reprodutibilidade, harmonização, correlação clínica e viés populacional.

5. Conclusões

Nove atributos radiômicos foram selecionados para aplicações multicêntricas em COVID-19, sendo 03 atributos diretamente aplicáveis, e 06 atributos aplicáveis após harmonização pelo método ComBat. A aplicação do método ComBat deve levar em consideração o possível viés ecológico entre as populações estudadas.

Agradecimentos

À Financiadora de Estudos e Pesquisas (Finep) (contrato: 03.20.0156.00); e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior — Brasil (CAPES)— Finance Code 001.

Referências

1. Brasil. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19. Ministério da Saúde. [S.l.]: [s.n.], 2021, p. 1–53.
2. Zu, Z. Y.; Jiang, M.; Xu, P. P.; Chen, W.; Ni, Q. Q.; Lu, G. M.; Zhang, L. J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*, 2020. v. 296, n. 2, p. E15–E25.
3. Qingxia Wu, Shuo Wang, Liang Li, Qingxia Wu, Wei Qian, Yahua Hu, Li Li, Xuezhì Zhou, He Ma, Hongjun Li, Meiyun Wang, Xiaoming Qiu, Yunfei Zha and Jie Tian. Radiomics Analysis of Computed Tomography helps predict poor prognostic outcome in COVID-19. *Theranostics* 2020; 10(16): 7231-7244.
4. Machado, M. A. D.; Pereira Pita, J. L.; Martins Netto, E. PET Radiomic Features Variability: A Phantom Study on the Influence of Reconstruction and Discretization Method. *Revista Brasileira de Física Médica*, 2021. v. 15, p. 598.
5. Orlhac, F.; Boughdad, S.; Philippe, C.; Bourdillon, H.; Nioche, C.; Champion, L.; Soussan, M.; Frouin, F.; Frouin, V.; Buvat, I. A postreconstruction harmonization method for multicenter radiomic studies in PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 2018. v. 59, n. 8, p. 1321–1328.
6. Orlhac, F.; Frouin, F.; Nioche, C.; Ayache, N.; Buvat, I. Validation of a method to compensate multicenter effects affecting CT radiomics. *Radiology*, 2019. v. 291, n. 1, p. 53–59.
7. Machado, M. A. D.; Menezes, V. O.; Namias, M.; Vieira, N. S.; Queiroz, C. C.; Matheoud, R.; Alessio, A. M.; Oliveira, M. L. Protocols for harmonized quantification and noise reduction in

- low-dose oncologic 18F-FDG PET/CT imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 2019. v. 47, n. 1, p. 47–54.
8. D. P. Fan et al., "Inf-Net: Automatic COVID-19 Lung Infection Segmentation from CT Images," in *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 39, no. 8, pp. 2626-2637, Aug. 2020, doi: 10.1109/TMI.2020.2996645.
9. Van Griethuysen, J. J., Fedorov, A., Parmar, C., Hosny, A., Aucoin, N., Narayan, V., Aerts, H. J. (2017). Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer research*, 77(21), e104-e107.
10. Mukaka, M. M. 81576-194640-1-Pb. *Malawi Medical Journal*, 2012. v. 24, n. September, p. 69–71. Disponível em: <<https://www.ajol.info/index.php/mmj/article/view/81576>>.
11. Johnson, W. E.; Li, Cheng; Rabinovic, A. Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods. *Biostatistics*, 2007. v. 8, n. 1, p. 118–127.
12. Fortin, J. P. et al. Harmonization of cortical thickness measurements across scanners and sites. *NeuroImage*, 2018. v. 167, n. June 2017, p. 104–120. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.024>>.

Contato:

Nome do Autor Correspondente: *Danillo Menezes Oliveira*

Afiliação: *Hospital Universitário de Lagarto – HUL/UFES – EBSEERH*

Endereço: *Av. Brasília, s/n - Novo Horizonte, Lagarto – SE, 49400-000*

E-mail: danillo.oliveira@ebserh.gov.br