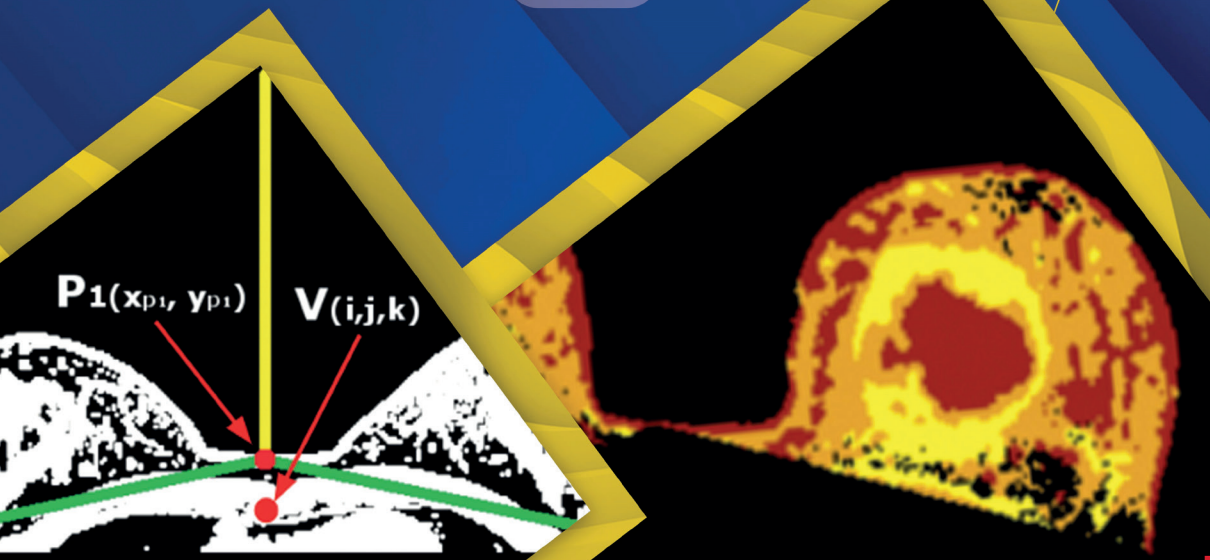


Otilio Paulo da Silva Neto
Aristófanês Corrêa Silva
Anselmo Cardoso de Paiva
Ana Claudia Galvão Xavier
Darlan Bruno Pontes Quintanilha
Dalla Cristiane Sampaio de Sousa Paulo
Rogério da Silva Batista

ANÁLISE TEMPORAL DE MUDANÇAS NO TECIDO TUMORAL DA MAMA EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM REALCE DE CONTRASTE DINÂMICO



**Análise temporal de mudanças
no tecido tumoral da mama em
imagens de ressonância magnética
com realce de contraste dinâmico**

Otilio Paulo da Silva Neto
Aristófanés Côrrea Silva
Anselmo Cardoso de Paiva
Ana Claudia Galvão Xavier
Darlan Bruno Pontes Quintanilha
Dalla Cristiane Sampaio de Sousa Paulo
Rogério da Silva Batista

Análise temporal de mudanças no tecido tumoral da mama em imagens de ressonância magnética com realce de contraste dinâmico



**INSTITUTO
FEDERAL**
Piauí

1ª Edição
Teresina
2022



Ministério da Educação
Secretaria de Educação Profissional e Tecnológica
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí

Reitor Paulo Borges da Cunha
Pró-Reitora de Administração Larissa Santiago de Amorim
Pró-Reitor de Ensino Odiomogenes Soares Lopes
Pró-Reitor de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação José Luís de Oliveira e Silva
Pró-Reitora de Extensão Divamélia de Oliveira Bezerra Gomes
Pró-Reitor de Desenvolvimento Institucional Paulo Henrique Gomes de Lima

Conselho Editorial

Prof. Dr. Ricardo Martins Ramos – Presidente
Prof. Me. Alan Elias Silva – Secretário-Geral
Prof. Dr. José Carlos Raulino Lopes – Membro
Profa. Ma. Inara Erice de Souza Alves Raulino Lopes – Membro
Prof. Me. Israel Alves Correa Noletto – Membro
Bibliotecária Me. Sindyá Santos Melo – Membro
Bibliotecária Me. Sônia Oliveira Matos Moutinho – Membro

Diagramação: Danilo Silva Araujo
Capa: Marcus Vinicius Machado Ramos
Revisão de Texto: Maira Danuse Santos de Oliveira

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

S586a

Análise temporal de mudanças no tecido tumoral da mama em imagens de ressonância magnética com realce de contraste dinâmico [recurso eletrônico] / Otilio Paulo Silva Neto ... [et al.]. – Teresina: IFPI, 2022.
136 p. ; il. color.

Vários autores
Modo de acesso: World Wide Web
ISBN versão impressa: 978-65-86592-42-9
ISBN versão digital: 978-65-86592-43-6
DOI: 10.51361/978-65-86592-43-6

1. Mamas - Câncer. 2. Imagem de ressonância magnética. 3. Mamas - Tumores. I. Silva Neto, Otilio Paulo. II. Título.

CDD – 616.994

Esta obra é uma publicação do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí. Os textos assinados são de responsabilidade exclusiva dos autores e não expressam a opinião do Conselho Editorial.



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar e redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

*Este livro é dedicado à memória de minha mãe,
Raimunda Soares Medina, e meu pai,
Marco Paulo da Silva, pelos exemplos de vida.*

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, agradeço a Deus, por ter-me permitido chegar aonde cheguei, pois sem Ele, nada disso seria possível.

Aos meus pais, Marcos Paulo e Raimunda Medina (in memoriam), por todo o carinho, a atenção, o amor, a confiança, o ensino e a inspiração dedicados a mim ao longo de toda a minha vida.

À minha amada esposa, Dalla Cristiane, pela compreensão, pela paciência, pelo carinho, pelo amor, e por estar sempre ao meu lado. Obrigado por fazer parte do meu sonho, afinal de contas, esta conquista também é sua.

Aos meus maravilhosos filhos, Dalila Natanne, Paulo Otilio e Débora Ohana, pela compreensão e pelo carinho. Desculpem-me pela ausência, mas tudo o que fiz foi pensando em vocês. Obrigado, meus amados filhos.

Aos meus irmãos que, mesmo distantes, sempre acreditaram em mim. E de forma direta ou indireta, contribuíram para esta realização. Meu sincero obrigado.

À minha querida sogrinha do coração, Maria do Socorro, e à minha cunhadinha mais querida, Daliana Nara, por sempre confiarem em mim.

Aos meus segundos pais em São Luís, Francisco Costa e Abadia Costa, por sempre estarem presentes quando necessitei. Sentirei saudades de assistir a um filme no Cine Tendal. Meus sinceros agradecimentos.

Por fim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste livro.

“Ainda somos os mesmos e vivemos como nossos pais.”

(Antônio Belchior)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Problemática	14
1.2 Objetivos	15
1.2.1 Objetivo geral	15
1.2.2 Objetivos específicos	15
1.3 Contribuições científicas.....	16
1.4 Estrutura do trabalho	16
2 TRABALHOS RELACIONADOS.....	19
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	25
3.1 Câncer de mama.....	25
3.1.1 Tipos de câncer	26
3.1.2 Estágios do câncer de mama.....	30
3.1.3 Ressonância Magnética (RM).....	31
3.2 Estudos da análise de DCE-MRI.....	40
3.2.1 Curva do sinal de intensidade temporal.....	41
3.2.2 Modelagem patofisiológica baseada no AC	42
3.2.3 Abordagens heurísticas que usam modelos matemáticos	43
3.2.4 Modelo de análise do mapeamento cinético	44
3.3 Processamento de imagens	45
3.3.1 Pré-processamento.....	47
3.3.2 Segmentação.....	48
3.3.3 Registro de imagem	50

3.4 Reconhecimento de padrões e métricas de desempenho.....	53
3.4.1 Máquina de Vetor de Suporte (SVM).....	54
3.4.2 XGBoost	58
3.4.3 Otimizador por enxame de partículas	60
3.4.4 Eliminação recursiva de características	61
3.4.5 Técnica de Sobreamostragem Minoritária Sintética (SMOTE).....	63
3.4.6 Métricas de avaliação	65
3.4.7 Medidas de mudanças.....	66
4 Geração dos habitats tumorais	69
4.1 Base de imagens de DCE-MRI.....	70
4.2 Segmentação das mamas.....	71
4.2.1 Pré-processamento.....	71
4.2.2 Máscara binária	72
4.3 Geração dos <i>habitats</i>	75
4.3.1 Descritor de Textura Molecular (MTD).....	75
4.3.2 MPT em DCE-MRI	78
4.3.3 Avaliação da segmentação.....	83
4.4 Resultados	83
4.4.1 Resultado das curvas 3TP	84
4.4.2 Análise das regiões geradas pelo MPT.....	85
4.4.3 Análise dos habitats.....	89
4.4.4 Estudos de caso	90

4.5	Comparação do método com os trabalhos relacionados	95
4.6	Considerações.....	97
4.7	Conclusão	98
5	Análise temporal dos habitats tumorais.....	99
5.1	Aquisição dos tumores	99
5.2	Mapa dos habitats similares.....	100
5.3	Mapa dos habitats correspondentes.....	101
5.4	Métricas de mudanças dos habitats	103
5.4.1	Descritor de Mudanças por Agrupamento (DMA).....	103
5.4.2	Descritor de Textura Molecular (MTD).....	104
5.5	Classificação dos tumores quanto ao tratamento	105
5.6	Resultados	107
5.6.1	Base de imagens DCE-MRI	107
5.6.2	Aplicação das métricas de mudanças dos habitats.....	108
5.6.3	Classificação dos tumores quanto ao tratamento	111
5.6.4	Avaliação das características	115
5.7	Comparação do método proposto com trabalhos relacionados	116
5.8	Considerações.....	117
5.9	Conclusão.....	118
6	CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS	121
6.1	Conclusão	121
6.2	Respostas aos questionamentos.....	122
6.3	Trabalhos futuros	123
	SOBRE O AUTOR	135

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO

Segundo o INCA (2020), o câncer de mama é o que mais acomete as mulheres em todo o mundo. No Brasil, estima-se, para o triênio de 2020 a 2022, um aumento de 625 mil novos casos de câncer. No âmbito da saúde da mulher, preveem-se 66.280 novos casos de câncer de mama, correspondendo a 29,7% dos casos novos a cada ano, representando uma taxa de incidência de 61,61 casos a cada 100.000 mulheres.

Reputa-se que esse crescimento se dá em decorrência de diversos fatores, tais como: alimentação, estresse, cigarro, bebidas, entre outros (MCPHEARSON; STEEL; DIXON, 2000). Por outro lado, sabe-se que o câncer de mama, quando diagnosticado cedo, tem grande chance de cura (INCA, 2015).

As causas de mortes por câncer correspondem a cerca de 30%, em virtude dos cinco principais riscos comportamentais e alimentares, sendo eles: índice de massa corporal elevado; baixo consumo de frutas, assim como de verduras e legumes; uso de álcool; e tabagismo (BOYLE; LEVIN et al., 2008).

Devido ao grande aumento do câncer de mama no mundo, faz-se cada vez mais necessário um diagnóstico precoce, com vistas a um prognóstico adequado (ELNAKIB et al., 2011).

Nos últimos anos, os avanços na terapia direcionada para o tratamento do câncer usando imagem de Ressonância Magnética (RM) vêm sendo um aliado na busca de novas terapias para o acompanhamento das mudanças ocorridas no tumor (PADHANI; MILES, 2010; HARRY *et al.*, 2010).

O uso dessas terapias revela que a descoberta tardia de alterações nas características subjacentes do tumor, como vascularização, permeabilidade vascular, celularidade, metabolismo e bioquímica, acarretam sérias implicações no tratamento de pacientes com câncer. Assim, as modalidades de

imagem que podem quantificar as funções tumorais estão se tornando cada vez mais importantes para a avaliação e previsão da resposta terapêutica (HUANG *et al.*, 2014a; O'CONNOR *et al.*, 2012; PADHANI; MILES, 2010; HARRY *et al.*, 2010).

Nesse contexto, o exame de Imagem de Ressonância Magnética com Realce de Contraste Dinâmico (DCE-MRI) é um procedimento de imagem minimamente invasivo que mede as mudanças nas propriedades microvasculares do tecido e tem sido amplamente utilizado em pesquisas ou configurações de ensaios clínicos na fase preliminar, visando a fornecer avaliação da resposta terapêutica do tumor (BANAIE *et al.*, 2018; VASSIOU *et al.*, 2009; O'CONNOR *et al.*, 2012; HARRY *et al.*, 2010).

Pesquisas recentes em diversas partes do mundo fazem recomendações sobre aquisição e análise de dados em DCE-MRI para avaliar a resposta da terapia de tumores, afirmando que a abordagem quantitativa para análise de DCE-MRI usando modelos farmacocinéticos permite a extração e o mapeamento de parâmetros quantitativos de biologia tumoral *in vivo* (HUANG *et al.*, 2014a; HEYE *et al.*, 2014; LEACH *et al.*, 2012).

Tais parâmetros são, geralmente, variantes da aplicação do Agente de Contraste (AC) injetado no paciente. Essa reação contrasta com o volume do espaço intersticial (extracelular e extravascular), realçando as regiões mais vascularizadas da mama (LEACH *et al.*, 2012).

Uma nova abordagem na análise de tumores em DCE-MRI é a caracterização de suas regiões, por meio do comportamento do AC, podendo realizar uma análise mais completa nessas regiões contrastadas, proporcionando ao especialista um diagnóstico mais preciso. Entretanto, apenas o emprego dessa abordagem não é suficiente para garantir uma análise precisa, e sim, uma sintonização robusta e coordenada de suas características, juntamente com técnicas inovadoras que vem atraindo muito a atenção de vários grupos de pesquisa, tanto na indústria quanto na academia (VASSIOU *et al.*, 2009; HUANG *et al.*, 2014a).

A literatura apresenta diversas metodologias para resolver o problema de caracterização das regiões do tumor. Por sinal, métodos clássicos, como a geração de habitats – que é uma maneira de detectar as regiões internas ao tumor, baseados na resposta do tratamento de tumores cancerígenos – vem sendo largamente utilizados nas últimas décadas.

Embora esses métodos tenham sido bem estabelecidos, ainda há muito a ser feito, como na detecção das regiões candidatas a tumor e na análise individual dos habitats. Tudo isso motiva as pesquisas por novos métodos com vistas ao acompanhamento de tumores em tratamento (HARRY et al., 2010; LEACH et al., 2012; VASSIOU et al., 2009; KARAHALIOU et al., 2010).

Nos últimos anos, muitos parâmetros de análise tumoral foram desenvolvidas e aplicadas em vários estudos (BRAMAN et al., 2017; BANAIE et al., 2018; HARRY et al., 2010). No contexto da análise de DCE-MRI, os métodos baseados em habitats tumorais, que correspondem à detecção das regiões internas ao tumor da mama, vêm sendo empregadas com sucesso. Isso posto, atina-se que a análise de habitats é um método relevante e se aplica ao problema proposto, visto que os resultados por ela ofertados podem ser melhorados. Ademais, a análise temporal dos habitats tumorais na mama em DCE-MRI, visa à melhoria do tratamento de pacientes com câncer de mama, que é um problema em aberto na literatura (HARRY et al., 2010; HUANG et al., 2014a).

Essas técnicas de análise tumoral motivaram o surgimento de diversas pesquisas, intentando desenvolver sistemas computacionais para auxiliar especialistas a desempenhar seu papel de interpretar as imagens radiológicas, os quais são conhecidos como sistemas de detecção apoiada por computador – Computer Aided Detection (CAD) – e sistemas de diagnóstico apoiado por computador – Computer Aided Diagnosis (CADx) –, e já estão presentes em diversos centros de diagnóstico por imagem, ampliando as taxas de acerto na identificação precoce

de doenças graves, como o câncer de mama, e fornecendo ferramentas que facultem aos especialistas a análise dos exames (WANG et al., 2013; LI et al., 2016).

Por cúmulo, esses sistemas possibilitam ao especialista a previsão, a detecção e o diagnóstico de doenças, identificando regiões suspeitas ou classificando-as de acordo com a sua gravidade. Nessa perspectiva, o diagnóstico precoce pode melhorar a eficácia do tratamento, sugerindo mudanças aos casos clínicos e, conseqüentemente, aumentando as chances de sobrevivência do paciente (EL-BAZ et al., 2009; EL-BAZ et al., 2011; CHEN et al., 2012; WANG et al., 2013; LI et al., 2016; BARROS NETTO et al., 2016).

Diante do exposto, o tema proposto neste trabalho está relacionado com a análise de habitats tumorais cancerígenos em DCE-MRI, e tem como diferencial a segmentação automática da mama e do tumor, aliada à análise individual de seus habitats, com base no comportamento patofisiológico da ação do AC de DCE-MRI em tratamento, tendo como consequência a avaliação e previsão de resposta terapêutica em pacientes com câncer.

Neste estudo, dá-se ênfase a um novo Descritor de Textura Molecular (MTD), baseado nos preceitos da química, e ao Mapeamento Patofisiológico (MPT) de DCE-MRI, que utiliza o comportamento do AC dentro da mama para mapear as regiões do tumor. Ambos se auxiliam para detectar de forma automática as regiões do tumor na mama em DCE-MRI, permitindo gerar o MPT dos habitats do tumor e analisá-los individualmente.

1.1 Problemática

A análise de tumores cancerígenos em DCE-MRI é um tema bastante estudado (BANAIE *et al.*, 2018). Atualmente, concebe-se que essa análise é feita pelo especialista de maneira visual e subjetiva, podendo incorrer em erros (HUANG *et al.*, 2014a; O'CONNOR *et al.*, 2012).

Por isso, há a necessidade de construir novas técnicas, cada vez mais eficientes, capazes de analisar o comportamento do tumor, com o intuito de auxiliar o especialista no diagnóstico eficaz e, conseqüentemente, no tratamento do câncer (GATENBY; GROVE; GILLIES, 2013).

Diante do exposto, detalhamos a problemática deste trabalho, com os seguintes questionamentos:

- como desenvolver uma metodologia capaz de analisar mudanças ocorridas em tumores de DCE-MRI?
- quais técnicas de processamento e análise de imagens são mais adequadas para o melhoramento e realce da DCE-MRI, permitindo a detecção, segmentação e discriminação de regiões suspeitas de tumor?
- como identificar um padrão à distinção entre os *habitats* do tumor, por meio de descritores de textura das regiões internas a ele e, posteriormente, analisá-las individualmente?

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

O objetivo do trabalho proposto é desenvolver uma metodologia capaz de segmentar, detectar e analisar as mudanças ocorridas no tecido dos *habitats* tumorais da mama em DCE-MRI ao longo do tempo, tendo em vista o comportamento do agente de contraste.

1.2.2 Objetivos específicos

Com o intuito de alcançar o objetivo geral pretendido, fez-se necessário o cumprimento dos seguintes objetivos específicos:

- identificar os principais conceitos do câncer de mama em DCE-MRI;

- aplicar técnicas de pré-processamento de imagens como filtros, realces e algoritmos de agrupamento em DCE-MRI;
- implementar os algoritmos de segmentação da mama em DCE-MRI;
- utilizar técnicas de análise tumoral em DCE-MRI;
- interpretar o processo de geração dos habitats tumorais em DCE-MRI, por meio de descritores de texturas, usando MTD;
- classificar os tumores quanto à resposta ao tratamento do câncer de mama em DCE-MRI, a partir dos descritores propostos na metodologia deste trabalho;
- validar a metodologia, comparando os resultados com outros trabalhos relacionados.

1.3 Contribuições científicas

Neste trabalho, destacam-se as seguintes contribuições científicas:

- segmentação automática das mamas em DCE-MRI, usando máscara binária;
- um novo MTD, baseado nos conceitos da massa molecular da química;
- detecção automática das regiões suspeitas de tumor em DCE-MRI, baseada no AC;
- uma técnica de mapeamento patofisiológico dos *habitats* tumorais em DCE-MRI;
- uma nova metodologia de análise de mudanças no tecido tumoral da mama, baseada nos *habitats* gerados pelo comportamento do agente de contraste.

1.4 Estrutura do trabalho

Além deste capítulo introdutório, há mais cinco capítulos que completam este livro, estruturados conforme detalhamento a seguir.

No Capítulo 2, apresentam-se os trabalhos relacionados, que servirão de base para a comparação dos resultados da metodologia.

O Capítulo 3 aborda o estado da arte e a fundamentação teórica necessária ao entendimento e à construção dessa metodologia.

No tocante à metodologia deste trabalho, divide-se em dois capítulos. O Capítulo 4 descreve a primeira parte da metodologia, designando todas as etapas, desde a aquisição das imagens, por meio da *Quantitative Imaging Network Collections* (QIN) Breast DCE-MRI, seguida da segmentação das mamas, por intermédio da máscara binária, e geração dos *habitats*, utilizando conjuntamente, o Descritor de Textura Molecular (MTD) e o Mapeamento Patofisiológico de Textura (MPT).

No Capítulo 5, descreve-se a segunda parte da metodologia, em que se desenvolveu o método de análise temporal dos *habitats* tumorais, baseado no AC. Esse método é capaz de identificar mudanças ocorridas no tecido tumoral da mama em um par de tumores, em tempos distintos. Complementarmente, esse método permite classificar os tumores em duas classes: os que tiveram resposta ao tratamento e os que não a tiveram. Essa classificação é feita a partir dos descritores de textura, gerados pelos mapas de *habitats* similares e correspondentes. Outrossim, o capítulo apresenta os resultados, as discussões e uma conclusão acerca da temática discutida.

Por fim, no Capítulo 6, descrevem-se as conclusões inferidas a respeito da metodologia proposta, juntamente com os trabalhos futuros para o melhoramento desta pesquisa.

CAPÍTULO 2

2 TRABALHOS RELACIONADOS

A literatura disponível apresenta trabalhos reconhecidamente relevantes que tratam do problema da análise temporal de tumores em DCE-MRI, que é o objetivo deste trabalho. Sobre tal problema, ainda há muito confirmaram que 53 lesões eram malignas e 25, benignas. Na mamografia convencional, estimou-se um total de 59/78 como lesões malignas, e 44 lesões verdadeiras positivas. Na ultrassonografia, avaliou-se um total de 50/78 como lesões malignas, com 44 verdadeiros positivos. Já as lesões mamárias de ressonância magnética avaliaram um total de 66/78 como lesões malignas, e 52 lesões verdadeiras positivas. A sensibilidade e especificidade da mamografia de ressonância magnética no diagnóstico de malignidade foi de 98,1% e 44%; da mamografia convencional, 83% e 40%; e da ultrassonografia, 83% e 76%. O valor preditivo negativo para a ressonância magnética da mama foi de 91,7; para a ultrassonografia, 67,9%; e para mamografia, 52,6% para malignidades. Os supracitados autores concluem que a combinação de critérios morfológicos e de realce pode melhorar a capacidade diagnóstica da ressonância magnética da mama (MRM) na caracterização da lesão mamária.

No estudo realizado por Karahaliou et al. (2010), os autores investigaram a viabilidade da utilização de análise de textura para quantificar a heterogeneidade da cinética de realce da lesão, a fim de discriminar lesões malignas de lesões mamárias benignas. Nesse ensejo, um total de 82 lesões mamárias comprovadas por biópsia (51 malignas, 31 benignas), provenientes de 74 mulheres submetidas à ressonância magnética de contraste dinâmico, foram analisadas. A análise em pixels dos dados da lesão DCE-MRI foi realizada para gerar os mapas paramétricos de realce inicial, melhoria pós-inicial e razão de realce do sinal (SER). Esses mapas foram posteriormente submetidos à

análise de textura pela matriz de coocorrência. A capacidade discriminante das características de textura extraídas de cada mapa paramétrico foi investigada usando um classificador de distância mínima dos mínimos quadrados, e comparada com a capacidade de discriminação das mesmas características de textura extraídas do primeiro quadro de pós-contraste. As características de textura selecionadas, extraídas do mapa SER, alcançaram uma área sob a curva ROC de $0,922 \pm 0,029$, um desempenho semelhante aos recursos do mapa de realce pós-inicial ($0,906 \pm 0,032$), sendo estatisticamente maior do que o mapa inicial de realce ($0,767 \pm 0,053$) e primeiro quadro de contraste de pós ($0,756 \pm 0,060$). Os susoditos autores finalizaram afirmando que a quantificação da heterogeneidade dos mapas paramétricos que refletem as propriedades de washout (esvaziamento) das lesões poderia contribuir para o diagnóstico auxiliado por computador das lesões mamárias na DCE-MRI.

A análise farmacocinética de dados dinâmicos em ressonância magnética com contraste permite estimar parâmetros quantitativos, como K-trans (taxa constante para transferência de contraste de plasma/interstício). Com base nessa análise, Huang et al. (2014a) propuseram um desafio multicêntrico de análise de dados, que é a avaliação das variações na predição de DCE-MRI da resposta à terapia do câncer de mama. Para realizar esse estudo, colaboraram dez pacientes com câncer de mama, antes e depois do primeiro ciclo de quimioterapia neoadjuvante, sendo compartilhados e processados com 12 ferramentas de software, baseadas no modelo ToftsTM (TM), no TM estendido, e no modelo Shutter-Speed. As entradas da região tumoral de definição de interesse, T1 pré-contraste e função de entrada arterial, foram controladas para focar as variações no valor do parâmetro e na capacidade de previsão de resposta causadas por diferenças nos modelos e algoritmos associados. Variações consideráveis de parâmetros foram observadas com os valores do coeficiente

de variação (wCV) dentro do sujeito para K-trans e vp, sendo tão altos quanto 0,59 e 0,82, respectivamente. Na análise dos supracitados autores, quase todos os algoritmos forneceram de bom a excelente (regressão logística univariada variando de 0,8 a 1,0) predição precoce de resposta terapêutica usando as métricas de tumor médio K-trans e kep (= K-trans/ve, constante de taxa intravascular) após o primeiro ciclo de terapia e as alterações percentuais correspondentes. Os resultados sugerem que as variações dos parâmetros do inter-algoritmo são amplamente sistemáticas, o que provavelmente não afetará significativamente a utilidade da DCE-MRI na avaliação da resposta terapêutica.

Kim et al. (2015) apresentaram uma correlação dos parâmetros de realce da DCE-MRI com fatores prognósticos e subtipos imuno-histoquímicos do câncer de mama. Nesse estudo, utilizaram 81 carcinomas de mama com os seguintes parâmetros de realce: 1) análise do realce parenquimatoso de fundo – Background Parenchymal Enhancement (BPE) e dos coeficientes de BPE (coefficients BEC) – de mamas bilaterais, que se refere a algum grau de tecido mamário fibroglandular normal na DCE-MRI; 2) o número de vasos por mama como representação da vascularização ipsilateral (que está no mesmo lado do corpo) da mama inteira; 3) parâmetros semiquantitativos de tumores, sendo a porcentagem inicial de realce (E1), a porcentagem de aumento de pico (Epeak), o tempo para pico de realce (TTP), a taxa de realce do sinal (SER); 4) parâmetros de perfusão (Ktrans, kep, ve e iAUC) de tumores e mamas ipsilaterais também foram obtidos. Na investigação em apreço, os autores concluíram que BPE, CTB, vascularização ipsilateral de mama total, Ktrans mais elevados e kep do câncer, Ktrans inferiores e iAUC de parênquima mamário ipsilateral podem servir como preditores adicionais de um prognóstico de câncer de mama insignificante.

Braman et al. (2017) realizaram um estudo para avaliar a capacidade de análise textural radiomic de regiões intratumoral e peritumoral no pré-tratamento de DCE-MRI, a fim de

predizer resposta completa patológica (pCR) à quimioterapia neoadjuvante (NAC). Nesse estudo, 117 pacientes que receberam NAC foram analisados anteriormente. Dentro das regiões intratumoral e peritumoral da ressonância magnética ponderada em T1, um total de 99 características texturais radiômicas foram computadas em múltiplas fases. A seleção de características foi adotada para identificar um conjunto de propriedades associadas ao pCR de dentro de um conjunto de treinamento ($n = 78$), as quais foram empregadas para treinar vários classificadores de aprendizado de máquina, visando a prever a probabilidade de pCR para determinado paciente. Os classificadores foram, então, testados, independentemente, em 39 pacientes, sendo que a descoberta e a caracterização do recurso específico do estado do receptor permitiram uma previsão mais acurada do pCR, gerando AUCs máximas de $0,83 \pm 0,025$ no grupo receptor hormonal positivo (HR+); no receptor hormonal negativo (HER2) usando DLDA, foram $0,93 \pm 0,018$, no grupo triplo negativo (TN/HER2+) usando um classificador de Bayes simplificado. Os autores constataram que nos cânceres de mama HR+, HER2, o non-pCR foram caracterizados por elevada heterogeneidade peritumoral durante o realce inicial do contraste. No entanto, os tumores TN/HER2+ foram melhor caracterizados por um padrão de realce salpicado dentro da região peritumoral dos não respondedores. Portanto, reconheceu-se que as características radiométricas predizem fortemente o pCR, independentemente da escolha do classificador, sugerindo sua robustez como preditoras de resposta.

A DCE-MRI é uma das melhores técnicas de imagem para fornecer informações temporais sobre a cinética do agente de contraste em lesões suspeitas, juntamente com a resolução espacial aceitável. Nessa perspectiva, Banaie et al. (2018) promoveram um estudo na extração de um conjunto abrangente de características espaço temporais para obter a informação máxima disponível a partir dos dados da DCE-MRI.

Os referidos autores propuseram a aplicação de uma técnica de fusão de recursos para remover informações comuns e extrair um conjunto de recursos com o máximo de informações a serem usadas por um método de classificação simples. Os resultados experimentais obtidos a partir de dados de DCE-MRI de 26 pacientes confirmados por biópsia ou acompanhamento de curto prazo ilustraram que o método proposto supera os métodos alternativos, alcançando uma precisão de classificação de 99%, sem perder os casos malignos. Com isso, concluíram que o método proposto pode ajudar os médicos a determinarem a probabilidade de malignidade no câncer de mama usando DCE-MRI sem biópsia.

De acordo com os trabalhos apresentados, percebe-se a importância da análise temporal de tumores em DCE-MRI, especialmente no tocante à análise interna do tumor. Um ponto negativo encontrado nos referidos trabalhos é o simples fato de classificarem o tipo de malignidade/benignidade do tumor como um todo, não levando em consideração suas regiões internas.

Neste trabalho, sugere-se uma metodologia capaz de segmentar, detectar e analisar os *habitats* tumorais, com base no AC, permitindo uma análise mais detalhada do tumor ao longo do tempo. Na Tabela 2.1, apresenta-se um resumo da comparação das técnicas utilizadas nos trabalhos relacionados, em que as colunas com “X” representam que a técnica é utilizada, enquanto as colunas em branco indicam que a técnica não é utilizada.

Tabela 1– Comparação dos trabalhos relacionados

Estudo	Base	Análise de Textura	Mapeamento Patofisiológico	acc ^a
Hauth <i>et al.</i> (2006)	Privada		X	97,00
Vassiou <i>et al.</i> (2009)	Privada		X	98,10
Karahaliou <i>et al.</i> (2010)	Privada	X	X	92,20
Huang <i>et al.</i> (2014a)	QIN-Breast		X	82,00
Kim <i>et al.</i> (2015)	Privada		X	74,10
Braman <i>et al.</i> (2017)	Privada	X		93,00
Banaie <i>et al.</i> (2018)	Privada	X		99,00

acc - Acurácia da classificação da malignidade dos tumores.

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

CAPÍTULO 3

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

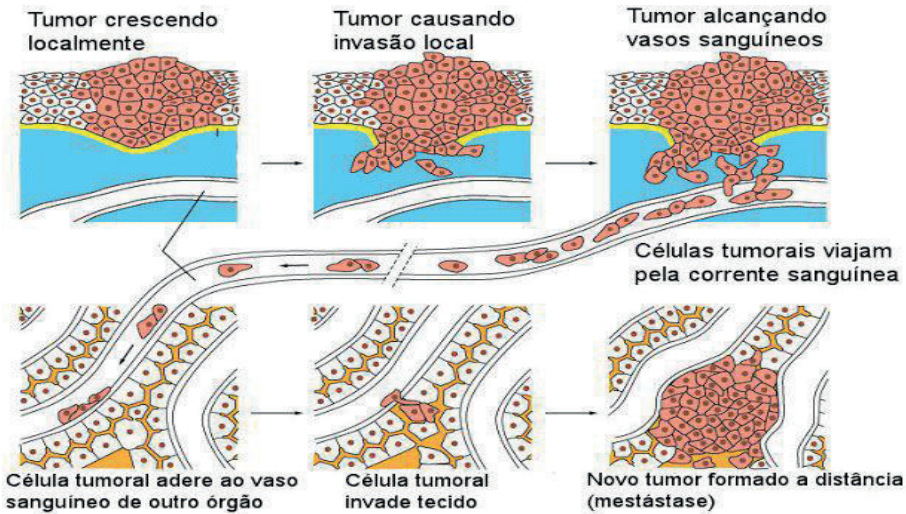
Neste capítulo, apresenta-se a base teórica que fundamenta este livro, dando um enfoque geral com vistas a familiarizar o leitor com a teoria utilizada na solução do problema proposto. Para tanto, apresentam-se neste capítulo os principais conceitos do câncer de mama, o estado da arte sobre os estudos da análise de DCE-MRI, as técnicas de processamento de imagens adotadas neste livro e, por fim, descrevem-se o reconhecimento de padrões e as métricas de desempenho adotadas nesta pesquisa.

3.1 Câncer de mama

O câncer de mama inicia-se quando há um erro no processo de divisão celular, criando-se múltiplas células alteradas de forma desordenada, as quais invadem tecidos adjacentes, gerando aglomerados de células modificadas (tumoriais), obstruindo veias e vasos linfáticos, podendo alastrar-se pela corrente sanguínea e pela rede linfática em outros órgãos, ocasionando a metástase.

A Figura 1 ilustra o processo de metástase.

Figura 1 – Ilustração do processo de metástases das células cancerígenas



Fonte: Oncológica do Brasil (BRASIL, 2017).

3.1.1 Tipos de câncer

Dentre os diversos tipos de cânceres de mama existentes e suas variações, os mais comuns são: carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal invasivo e carcinoma lobular invasivo. Ademais, há outros tipos menos comuns de câncer de mama, a exemplo de sarcomas, phyllodes, doença de Paget e angiossarcomas, que se iniciam nas células do músculo, na gordura ou no tecido conjuntivo. O tipo de câncer de mama é determinado pelas células específicas da mama que são afetadas (LYMAN *et al.*, 2016).

A seguir, descrevem-se os tipos comuns e não comuns de cânceres de mama.

3.1.1.1 Cânceres de mama mais comuns

Os tipos mais comuns de câncer de mama são os carcinomas, nomeados com base no local onde se formam e até por onde se espalharam (LYMAN *et al.*, 2016). Os carcinomas são tumores

que começam nas células epiteliais, revestindo órgãos e tecidos por todo o corpo. Aliás, a maioria dos cânceres de mama correspondem a um tipo de carcinoma chamado *adenocarcinoma*, que começa nas células que compõem as glândulas (tecido glandular). Os adenocarcinomas da mama começam nos ductos (os dutos de leite) ou nos lóbulos (glândulas produtoras de leite) (MULLER; VOUSDEN, 2013; LYMAN *et al.*, 2016) e são conhecidos como:

- **Carcinoma Ductal in Situ (CDIS):** dentre os não invasivos, é o tipo mais comum. Origina-se nas células dos ductos mamários, e se operado quando ainda está *in situ*, não apresenta a capacidade de se espalhar (LYMAN *et al.*, 2016);
- **Carcinoma Lobular in Situ (CLIS):** distingue-se pelo crescimento anormal de células dos lobos, também podendo ser chamado de *neoplasia lobular*. Pode levar o paciente a desenvolver formas invasivas de câncer de mama (LYMAN *et al.*, 2016);
- **Carcinoma Lobular Invasivo:** o segundo tipo mais comum, inicia-se nos lobos mamários e pode ser dividido em subgrupos, de acordo com o padrão das células cancerígenas ou do aspecto das células invasivas (LYMAN *et al.*, 2016).

3.1.1.2 Cânceres de mama menos comuns

Nos tipos de câncer de mama menos comum, o tumor pode ser uma combinação de diferentes tipos (LYMAN *et al.*, 2016). Em algumas espécies muito raras de câncer de mama, as células cancerígenas podem não formar um nódulo ou tumor. Dentre elas, destacam-se as seguintes:

- **Câncer de mama inflamatório:** é um tipo incomum de câncer de mama invasivo. Nessa forma de câncer atípico, células anormais infiltram-se na pele e nos vasos linfáticos da mama. Normalmente, não produz

nódulo, que pode ser sentido e isolado na mama. As células cancerosas bloqueiam os vasos linfáticos, evidenciando os sintomas de vermelhidão da mama, aumento da temperatura no local, mamilos invertidos e aparecimento de gânglios maiores nas axilas (MULLER; VOUSDEN, 2013). É responsável por cerca de 1% a 5% de todos os cânceres de mama;

- **Doença de Paget do mamilo:** começa nos ductos mamários, espalha-se para a pele do mamilo e depois para a aréola (o círculo escuro ao redor do mamilo). É raro, representando apenas cerca de 1-3% de todos os casos de câncer de mama (LYMAN *et al.*, 2016);
- **Tumores *phylloides*:** são tumores mamários raros que se desenvolvem no tecido conjuntivo (estroma) da mama, em contraste com os carcinomas, que se desenvolvem nos ductos ou lóbulos. A maioria é benigna, mas há outros que são malignos (MULLER; VOUSDEN, 2013);
- **Angiossarcoma da mama:** são raros, constituindo menos de 1% de todos os cânceres de mama. O angiossarcoma começa nas células que revestem os vasos sanguíneos ou vasos linfáticos, podendo envolver o tecido mamário ou a pele. Alguns podem estar relacionados à radioterapia prévia nessa área (LYMAN *et al.*, 2016).

A biópsia é feita para descobrir o tipo específico de câncer de mama. Por intermédio dela, o patologista também verificará se o câncer se espalhou para os tecidos circundantes (LYMAN *et al.*, 2016).

Os seguintes termos são usados para descrever a extensão do câncer de mama: cânceres de mama *in situ*, que não se espalharam; cânceres invasivos ou infiltrantes, que se espalharam (invadiram) para o tecido mamário circundante (LYMAN *et al.*, 2016).

A seguir, detalham-se as categorias de câncer de mama.

3.1.1.3 Categorias de câncer de mama

Dentre as diversas neoplasias de câncer de mama existentes, o American College of Radiology (ACR), em conjunto com outros órgãos, criou o Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS), uniformizando o laudo médico, padronizando os termos utilizados, estabelecendo categorias de avaliação fina e sugerindo condutas a cada uma delas (ACR., 2003).

A Tabela 2 foi adaptada do atlas da ARC para mostrar as seis categorias de graus de malignidade/benignidade dos achados clínicos, definidas pelo BIRADS para Imagem de Ressonância Magnética (RMI) (BI-RADS, 2013).

Tabela 2 – Categorização BIRADS dos achados suspeitos

Categoria	Interpretação	Probabilidade de câncer	Conduta
0	Incompleto	N/A	Precisa de avaliação adicional de imagem
1	Negativo	0%	Rastreio por MRI da mama de rotina, se o risco cumulativo durante a vida \geq 20%
2	Achados benignos	0%	Rastreio por MRI da mama de rotina se o risco cumulativo durante a vida \geq 20%
3	Provavelmente benigno	$\geq 0\%$ e $\leq 2\%$	Intervalo curto (6 meses) de acompanhamento
4	Suspeito	$> 2\%$ e $< 95\%$	Diagnóstico (biópsia) de tecido
5	Altamente sugestivo de malignidade	$\geq 95\%$	Diagnóstico (biópsia) de tecido
6	Malignidade conhecida comprovada por biópsia	100%	Excisão cirúrgica, quando clinicamente apropriado

Fonte: BI-RADS (2013).

Nas imagens de mamografia, ultrassom e RMI, há uma distinção do BIRADS em relação aos termos dos achados. Portanto, neste livro, a pesquisa foi direcionada, conforme os achados do BIRADS, para RMI, de acordo com a Tabela 2.

3.1.2 Estágios do câncer de mama

Geralmente, as mutações nos genes, causadas pelo câncer, são dominantes para o aparecimento de alterações do fenótipo neoplásico. As mutações que inativam esses genes definem os estágios do câncer e colaboram para que o tumor se desenvolva, podendo o crescimento neoplásico ser inibido pela restauração da função – o que é satisfatório para garantir o domínio da proliferação celular (INCA, 2014).

Os estágios do câncer de mama são definidos de acordo com a sua progressão, cuja avaliação varia de 0 a 4, sendo aferidos com base no local da mama onde foi descoberto, de acordo com a proporção da mama e outras partes do corpo acometidas.

A seguir, listam-se os possíveis estágios:

- **Estágio 0:** quando a doença está limitada ao local onde começou;
- **Estágio 1:** a doença invadiu a região local, mas possui, no máximo, 2 cm de tamanho;
- **Estágio 2:** a doença invadiu a região local e possui de 2 a 5 cm de tamanho, e as ínguas pouco afetadas na axila (carcinomas invasivos);
- **Estágio 3:** a doença invadiu a região local e possui dimensão maior que 5 cm ou ínguas muito comprometidas na axila (carcinomas invasivos);
- **Estágio 4:** quando a doença envolveu outras partes do corpo, como: ossos, pulmões, fígado etc. (metástase) (MULLER; VOUSDEN, 2013).

Ao longo desta pesquisa, investigam-se as lesões tumorais enquanto escopo do estudo, independentemente do tipo de anomalia existente, haja vista que os tumores da base de dados são todos malignos.

3.1.3 Ressonância Magnética (RM)

A RM das mamas é um método de exame que se consolidou como uma ferramenta muito importante para o diagnóstico precoce e para o acompanhamento do tratamento do câncer de mama. Sua característica principal é a alta sensibilidade na detecção de pequenos focos de tumor, como os nódulos (GHOSE *et al.*, 2012).

Define-se a RM como um aparelho que, conectado a um computador, fornece imagens internas do corpo tão nítidas que permitem uma visão excelente dele. Além disso, pode virtualmente fatiá-lo e fornecer imagens de cada uma dessas fatias. Assim, a RM é um dos mais modernos exames de diagnóstico por imagem, gerando imagens em alta definição dos órgãos internos do corpo, por meio da utilização de um campo magnético. Dessa forma, consegue detectar anomalias que outros exames não alcançam, além de permitir a aquisição de imagens mais detalhadas do que as de outros métodos de exames. O aparelho em que o exame é feito consta de um tubo circundado por um grande imã, no interior do qual é produzido um potente campo magnético (GHOSE *et al.*, 2012).

A Figura 2 ilustra um aparelho de RM e como se realiza o exame.

Figura 2 – Ilustração de uma RM demonstrando como é realizado o exame das mamas



Fonte: General Eletronics. Disponível em: <https://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/GetImage.aspx?ImageId=142138>. Acesso em: 8 dez. 2019.

O exame de RM pode durar em torno de 15 minutos a uma hora, dependendo do objetivo. Esse aparelho gera um potente campo magnético, 10.000 vezes maior que o campo magnético da Terra. Por isso, devem-se tomar certos cuidados durante o exame, e mesmo antes de realizá-lo. Pequenos objetos metálicos podem transformar-se em projéteis, ao serem atraídos pelo campo magnético da ressonância. Até mesmo objetos grandes e pesados, como cadeiras, mesas, estantes e bancos presentes na sala, podem ser atraídos. Submeter-se a esse campo magnético não acarreta qualquer dano biológico ao ser humano, mas os técnicos e médicos que realizam a RM devem dar aos pacientes instruções detalhadas, segundo o protocolo de referência do equipamento. O exame de RM das mamas ainda é um exame caro, com muitos resultados falso-positivos e alta frequência de achados incidentais que podem necessitar de uma investigação adicional. Trata-se de um exame que não usa radiação ionizante e possui altíssima sensibilidade, permitindo diferenciar diversos órgãos e tecidos

do organismo, e identificar lesões não mostradas na mamografia em seios muito densos. Normalmente, esse exame é utilizado nas investigações para esclarecer o diagnóstico de resultados inconclusivos em métodos de imagem convencionais. Porém, o valor preditivo negativo da RM não é suficiente para evitar a biópsia de uma alteração clínica ou radiológica suspeita que não apresentou achado correspondente em uma RM (GHOSE *et al.*, 2012).

3.1.3.1 Processo de formação de uma imagem de RM

Uma imagem formada por RM consiste na medição dos sinais de retorno ao estado de equilíbrio das partículas que estão em ressonância por pulsos de Radiofrequência (RF). Para isso, consideram-se as duas componentes da magnetização: transversal (M_{xy}), quando a direção é perpendicular ao campo magnético; e longitudinal (M_z), quando a direção é paralela ao campo.

Quando o pulso de RF está ativo, a direção da magnetização é perpendicular ao campo magnético (M_{xy} máxima). No momento em que o pulso de RF cessa, M_{xy} tende a 0, ao passo que M_z aumenta. Esse processo gera um sinal chamado *Decaimento de Indução Livre* (DIL), que ocorre porque as partículas regressam ao seu estado de equilíbrio, emitindo energia eletromagnética. Esse fenômeno é conhecido como *relaxação*.

Existem dois tipos de relaxação: a longitudinal $M_z(t) \rightarrow M_{total}$ e transversal ($M_{xy}(t) \rightarrow 0$). Ambas as relaxações medem o valor das componentes de magnetização ao longo do tempo, até alcançarem o estado de equilíbrio. O valor de $M_z(t)$ é dado pela equação

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}}, \quad (1)$$

e o valor de $M_{xy}(t)$ é dado pela equação

$$M_z(t) = M_0 (1 - e^{-\frac{t}{T_1}}), \quad (2)$$

sendo M_0 a magnetização e T1 e T2 são constantes temporais denominadas *tempo de relaxação longitudinal e transversal*, respectivamente. Pode-se observar pelas Equações 1 e 2 que T2 é sempre menor ou igual a T1, o que quer dizer que M_{xy} decresce mais rapidamente do que M_z , demorando a voltar ao valor inicial.

Os valores atribuídos para T1 e T2 dependem da estrutura molecular de cada tecido, daí porque é possível realizar uma diferenciação entre os tecidos. A Tabela 3 revela alguns valores de tempos de relaxação, obtidos de Bazelaire *et al.* (2004), Hobbie e Roth (2007).

Tabela 3 – Valores aproximados de T1 e T2 para diferentes estruturas do corpo humano

Estrutura	T1(ms)	T2 (ms)
Sangue	1200	200
Músculo	900	50
Gordura	250	40
Tendão	400	5
Fígado	809	34
Rins	1142	76
Próstata	123	59
Água	4000	2000

Fonte: Bazelaire *et al.* (2004); Hobbi e Roth (2007).

A principal aplicação de T1 e T2 é a ponderação nas imagens de RM. A ponderação consiste na combinação do tempo de repetição do pulso de RF (chamado TR) e o tempo de eco de spin TE, que mede o tempo do eco do sinal de RF quando aplicado com ângulos de 90° e 180° .

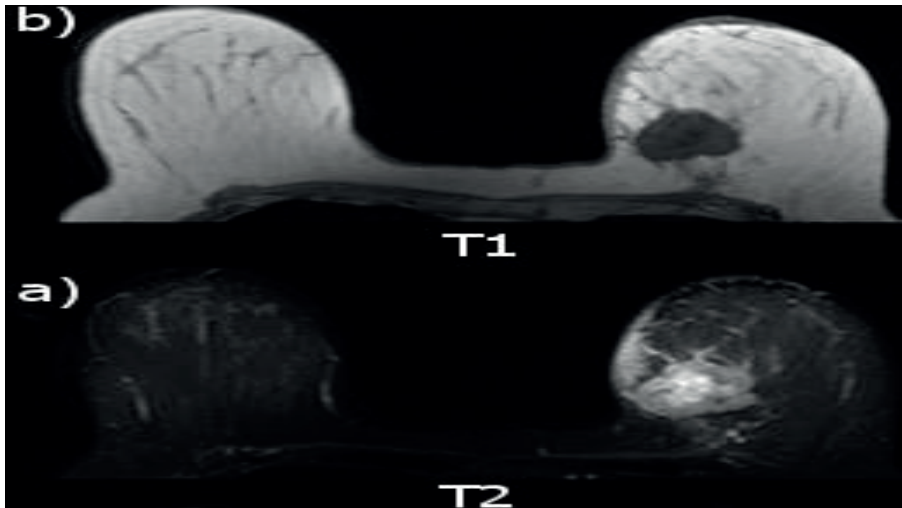
Imagens ponderadas em T1 tem TR e TE curtos (TR de 350-800ms e TE de 30ms ou menores) permitem que estruturas com tempos de relaxamento T1 curtos sejam claras (gordura) e estruturas com T1 longo sejam escuras (água). Imagens ponderadas em T2 tem TR longo e TE curto (TR= 2.000ms; TE= 60 a 80ms) geram uma inversão do contraste em relação

às imagens ponderadas em T1. As estruturas com T2 longo apresentam-se mais claras (água), enquanto estruturas com T2 curto, escuras (gordura).

Na maioria das aplicações médicas, as imagens com ponderação em T2 são mais importantes, permitindo uma distinção mais acurada entre tecidos saudáveis de neoplasias, edemas, inflamações, pois essas estruturas geralmente possuem T2 longo (PAREKH; JACOBS, 2017).

A Figura 3 ilustra duas imagens da mama com ponderações em T1 e T2.

Figura 3 – Imagens da mama obtidas por RM com diferentes ponderações



Ponderação em T1 (b) e Ponderação em T2 (a)

Fonte: adaptada de Parekh e Jacobs (2017).

Todo o processo de aquisição de imagens por RM é realizado por um aparelho chamado *scanner* de RM. Os *scanners* de RM são equipados de um ímã que produz campo magnético em torno de 0.2T a 7T; um transmissor de RF, que gera as ondas de RF; um sistema de gradiente que permite a variação do campo magnético em uma direção particular; um sistema de detecção dos sinais de retorno gerados; e um sistema que produz as imagens.

3.1.3.2 Características das imagens de RM

Um exame de imagem por RM gera um conjunto de imagens bidimensionais, sendo cada uma destas formada por uma matriz de valores correspondentes à intensidade dos *pixels*. Esse conjunto de imagens forma uma imagem tridimensional que é tratada como uma coleção de dados volumétricos organizados em uma matriz tridimensional, onde cada elemento dessa matriz tridimensional é denominado *voxel* (abreviação para *volume elements*).

As imagens geradas em exames de RM são, geralmente, distribuídas no formato *Digital Imaging and Communication in Medicine* (DICOM). Esse formato é um padrão de imagens médicas para o processamento e a transmissão, proposto por um comitê de trabalho integrado por membros do ACR e do *National Electrical Manufacturers Association* (NEMA) (SANCHES, 2009).

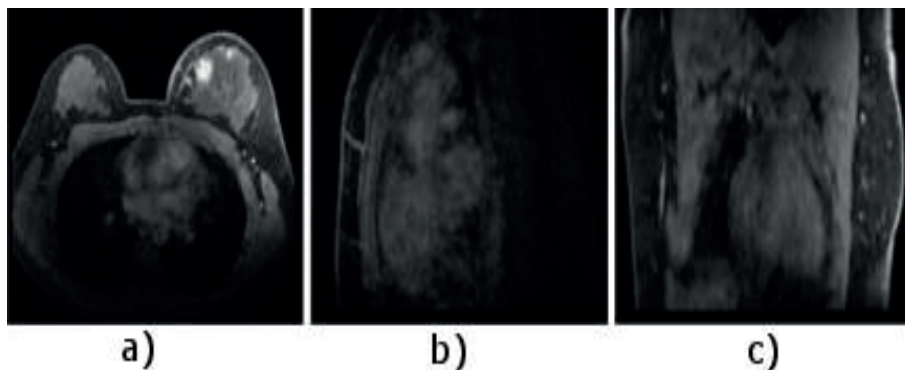
Um exame no formato DICOM disponibiliza informações sobre o equipamento, o paciente, a forma de aquisição das imagens, entre outras, as quais são denominadas *tags* e armazenadas de forma estruturada junto com as imagens no formato JPEG, com ou sem compressão, dependendo do equipamento que a gerou (SANCHES, 2009).

Outra característica muito importante da RM são os planos de varredura, gerados a partir da direção do gradiente magnético que pode variar ao longo dos eixos x , y , z (VLAARDINGERBROEK; BOER, 2013). O gradiente z é o responsável pela seleção dos cortes axiais; x , pela seleção dos cortes sagitais; e o gradiente y , pela seleção dos cortes coronais.

As principais desvantagens das imagens de RM são: alto custo; equipamento não portátil; e não ser em tempo real (GHOSE *et al.*, 2012).

A Figura 4 demonstra os planos tomográficos e, respectivamente, as imagens obtidas de cada plano.

Figura 4 – Planos de varredura de uma RM obtida da mama



a) Plano axial; b) Plano sagital; c) Plano coronal.

Fonte: arquivo pessoal dos autores (2019).

Neste estudo, utilizamos as imagens no plano axial (Figura 4a), pois ele permite uma segmentação mais adequada das mamas, devido às suas regiões se apresentarem isoladas dos outros órgãos presentes na DCE-MRI.

3.1.3.3 Imagem de DCE-MRI

A DCE-MRI é um procedimento menos invasivo, por não ser agressivo na penetração no organismo humano, sendo amplamente utilizada na análise do câncer de mama, com vistas à caracterização da lesão, ao diagnóstico, ao estadiamento, ao planejamento do tratamento e à avaliação da resposta ao tratamento (LEACH *et al.*, 2012; HEYE *et al.*, 2014).

A DCE-MRI baseia-se nos mesmos princípios da RM: os prótons no corpo do paciente alinham-se parcialmente ao longo da linha magnética, principalmente quando colocados dentro de um grande campo magnético; um pulso de radiofrequência na frequência de Larmor é, então, aplicado nos prótons alinhados para interromper o seu alinhamento.

Os prótons desalinhados relaxam para retornar ao seu alinhamento, e durante esse tempo de relaxamento, os prótons em rotação geram um sinal eletromagnético de radiofrequência que é, então, detectado e amplificado pela bobina receptora do sistema de ressonância magnética. Esse tempo de relaxamento depende do microambiente dos tecidos, bem como do comportamento das moléculas dentro deste microambiente e, portanto, varia com os diferentes tipos de tecido. Essa variação na taxa de relaxamento permite que a imagem seja formada.

Durante a formação da imagem, a angiogênese permite que os vasos sanguíneos proliferem além dos pré-existentes, e a neovascularização indica o crescimento de novos vasos sanguíneos funcionais (SCHNEIDER; MILLER, 2005).

Os microvasos recém-formados são estrutural e funcionalmente anormais, isto é, são fragmentados e proporcionam uma rede vascular frágil e gotejante. Essas redes vasculares ou microvasos anormais e de rápida formação aumentam o suprimento de sangue, oxigênio e nutrientes nos quais os tumores da mama se desenvolvem (WEIDNER *et al.*, 1991). Portanto, tanto a angiogênese quanto a neovascularização desempenham um papel fundamental para o desenvolvimento de cânceres de mama – tanto metástase local quanto à distante.

A distância das células tumorais dos microvasos regulam o microambiente dentro do tumor que, por sua vez, correlaciona-se com a biologia do tumor e a resposta à terapia. A análise da angiogênese de tumores malignos, que é extremamente vital ao paciente, tornou-se o ponto focal do paradigma de tratamento de câncer da mama, por meio do uso da DCE-MRI (HEYE *et al.*, 2014).

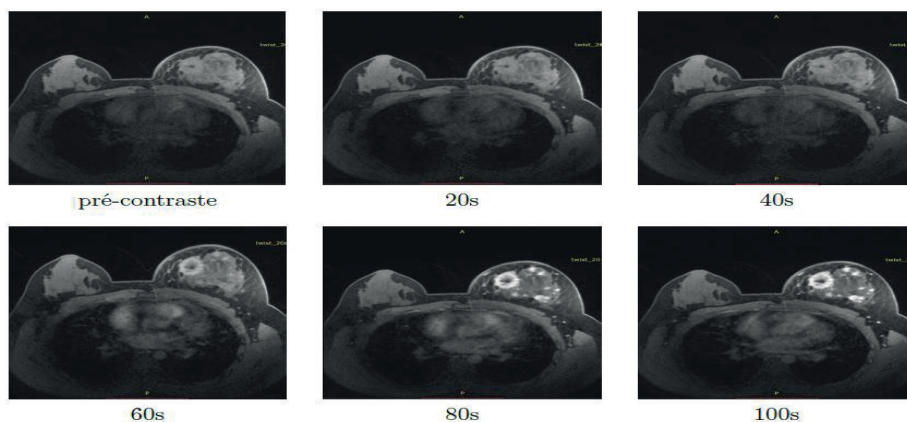
Realçar o contraste dos tumores da mama é um conceito relevante e refere-se ao processo durante o qual as lesões suspeitas são expostas na imagem DCE-MR da mama, tendo em vista sua vascularização aumentada (HYLTON, 2006).

O TR (entre amostras de radiofrequência) e o TE (tempo de amostragem do sinal) são dois fatores relevantes que governam as diferenças no realce do contraste entre os diferentes tecidos do corpo. Ao variar esses dois parâmetros, as imagens podem ser ponderadas, sendo os dois tipos principais conhecidos como imagens ponderadas em T1 e T2. As imagens ponderadas em T2 exibem um potente contraste em altas lesões contendo água, e são úteis à imagem de pequenos cistos, inflamação ou tecido neoplásico (PAREKH; JACOBS, 2017).

No entanto, a sequência mais utilizada na DCE-RM da mama é a imagem com contraste dinâmico ponderada em T1. Nessa técnica, as imagens são, inicialmente, adquiridas antes de o contraste ser injetado, e conhecidas como imagens pré-contraste. Essas imagens são úteis para calcular os valores T1 do tecido base. Em seguida, após o contraste ser injetado, as imagens são dinamicamente adquiridas com a maior frequência possível pelos próximos 5-7 minutos, e são conhecidas como imagens pós-contraste.

A Figura 5 mostra um exemplo das imagens pré e pós-contraste, geradas durante o exame de DCE-MRI.

Figura 5 – Imagens (pré-contraste) e após o contraste sucessivas aquisições de 20 em 20s, gerando as outras imagens (pós-contraste)



Fonte: arquivo pessoal dos autores (2019).

Em imagens ponderadas em T1, o AC entra pelas arteríolas do tumor e passa do compartimento intravascular para o espaço extracelular, difundindo-se pelas veias tumorais. As moléculas de AC são paramagnéticas e aumentam o tempo de relaxamento, o que expande a magnetização e, conseqüentemente, a intensidade do sinal. O fluxo do AC dentro do tumor, bem como o grau de realce do contraste, são sensíveis ao fluxo sanguíneo, à entrega de oxigênio, ao metabolismo, à densidade dos microvasos, ao diâmetro e à permeabilidade. Por cúmulo, os padrões de realce do contraste aparentes na DCE-MRI fornecem informações valiosas sobre o microambiente tumoral (PAREKH; JACOBS, 2017). Dessa forma, uma comparação das imagens pré e pós-contraste ajuda na localização do tumor (Figura 5) e auxilia na compreensão da estrutura anatômica do tumor.

Neste estudo, empregamos a DCE-MRI da mama ponderada em T1, pois essas imagens ponderadas são úteis para calcular os valores T1 do tecido base antes de o AC ser injetado – conhecidas como imagens pré-contraste – e logo após o AC ser injetado – designadas como imagens pós-contraste.

3.2 Estudos da análise de DCE-MRI

Na literatura, os estudos da análise de DCE-MRI preocupam-se em realizar de maneira segura o acompanhamento de tumores da mama. Tais estudos são baseados no AC injetável – que é paramagnético – no corpo do paciente. O fluxo do AC dentro do tumor, bem como o grau de realce do contraste, são sensíveis ao fluxo sanguíneo, à entrega de oxigênio, ao metabolismo, à densidade dos microvasos, ao diâmetro e à permeabilidade. Portanto, os padrões de realce do contraste aparentes na DCE-MRI fornecem informações meritórias sobre o microambiente tumoral.

Embora a abordagem mais simples à análise DCE-MRI seja a inspeção visual realizada pelo especialista que, aliás, é fatigante, limitada em seu uso, propensa à subjetividade e não repetitiva, podendo essa análise manual vir a ter diferentes interpretações, dependendo do especialista.

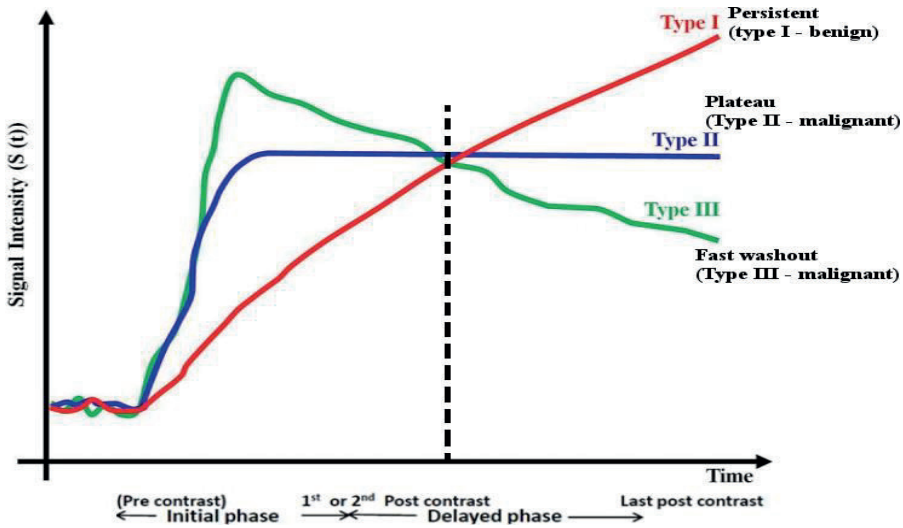
Não obstante, vários métodos de análise quantitativa foram desenvolvidos e são usados com sucesso no atual paradigma de tratamento do câncer de mama. Algumas dessas técnicas mais relevantes, como a curva do Sinal de Intensidade Temporal, a modelagem patofisiológica baseada no AC, as abordagens heurísticas e a análise do mapeamento cinético, são descritas a seguir.

3.2.1 Curva do sinal de intensidade temporal

Esta abordagem analisa o valor da curva do sinal de intensidade temporal, a partir da área inicial sob a curva de realce, após injeção do contraste para uma avaliação sem modelo (O'CONNOR *et al.*, 2007).

Essa curva mostra o aumento de um pixel do tumor único em vários pontos ao longo do tempo. A propósito, Preim *et al.* (2012) afirmam que a forma da curva de realce do contraste pode ser útil no diagnóstico para diferenciar lesões malignas. Assim, a forma da curva pode ser dividida em: tipo I – realce de contraste persistente (increasing); tipo II – realce de contraste de platô (plateau); ou tipo III – realce do contraste de lavagem (washout) (KHALIFA *et al.*, 2014). Seu estudo permite uma forte associação entre o tipo III e tumores malignos da mama. A Figura 6 mostra o resultado da sua aplicação.

Figura 6 – Ilustração do resultado da curva do sinal de intensidade temporal



Fonte: adaptada de Khalifa *et al.* (2014).

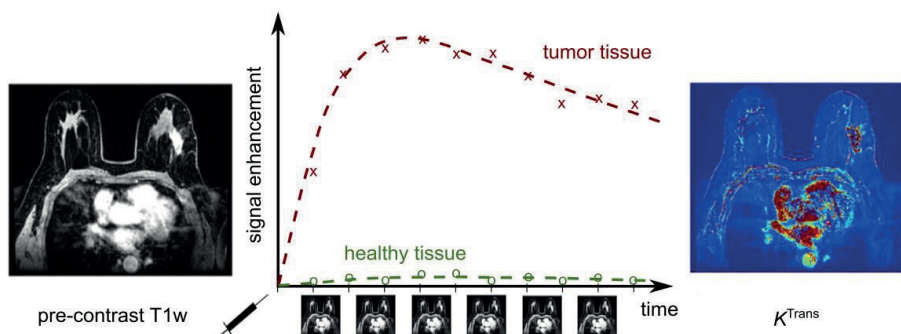
3.2.2 Modelagem patofisiológica baseada no AC

A modelagem patofisiológica é uma técnica de análise usada para quantificar as características tumorais que se baseia na informação prévia sobre as concentrações de contraste no sangue e tecido (KIM *et al.*, 2015). Na modelagem compartimental, o plasma sanguíneo e o Espaço Extracelular Extravascular (EES) anormal são considerados como dois compartimentos funcionais individuais, enquanto o espaço intracelular, como um compartimento não funcional.

Esses modelos utilizam constantes de velocidade para descrever os processos fisiológicos de transferência de um AC do compartimento plasmático para o espaço extravascular e extracelular do tecido (CHVETSOV *et al.*, 2014), descrevendo o fluxo e a permeabilidade endotelial capilar (LEACH *et al.*, 2012).

Na Figura 7, visualiza-se o resultado desse modelo: à esquerda, uma imagem do cérebro antes de o contraste ser injetado (pré-contraste); ao centro, um gráfico mostrando como foi o comportamento do AC ao longo do tempo (pós-contraste); e à direita, uma imagem do cérebro colorida representando as regiões que foram afetadas pelo AC.

Figura 7 – Ilustração do resultado da modelagem patofisiológica baseada no agente de contraste



Fonte: adaptada de Leach *et al.* (2012).

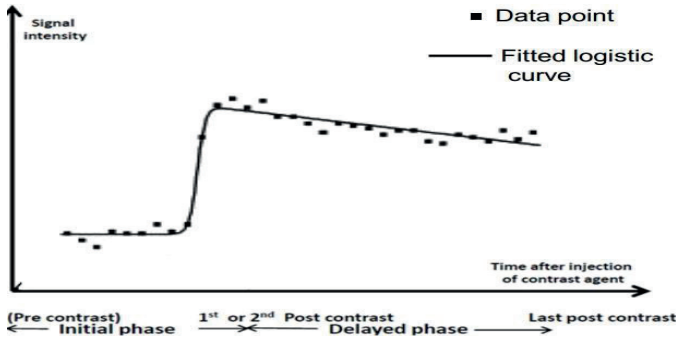
3.2.3 Abordagens heurísticas que usam modelos matemáticos

As abordagens heurísticas são fundamentadas na descrição das características do realce do contraste do tumor (ROBERTS *et al.*, 2006). Diferentes equações matemáticas são usadas para descrever a curva de tempo da intensidade do sinal como, por exemplo, funções gama (FAN *et al.*, 2007), equações logísticas (MOATE *et al.*, 2004), modelagem matemática empírica (FAN *et al.*, 2007), entre outras.

Nessa abordagem, os modelos matemáticos têm sido amplamente utilizados para classificar tumores malignos e benignos na mama. Embora equações não lineares possam se ajustar bem a diferentes tipos de curvas de intensidade de sinal, sua eficiência é sensível à inicialização dos parâmetros.

A Figura 8 ilustra a análise de uma abordagem heurística baseada no modelo matemático logístico. No gráfico, pode-se visualizar o sinal de intensidade em função do tempo, logo após a injeção do AC, onde a linha representa o comportamento da curva logística e os quadrados indicam os dados medidos.

Figura 8 – Resultado da abordagem heurística usando modelo logístico



Fonte: adaptada de Moate *et al.* (2004).

3.2.4 Modelo de análise do mapeamento cinético

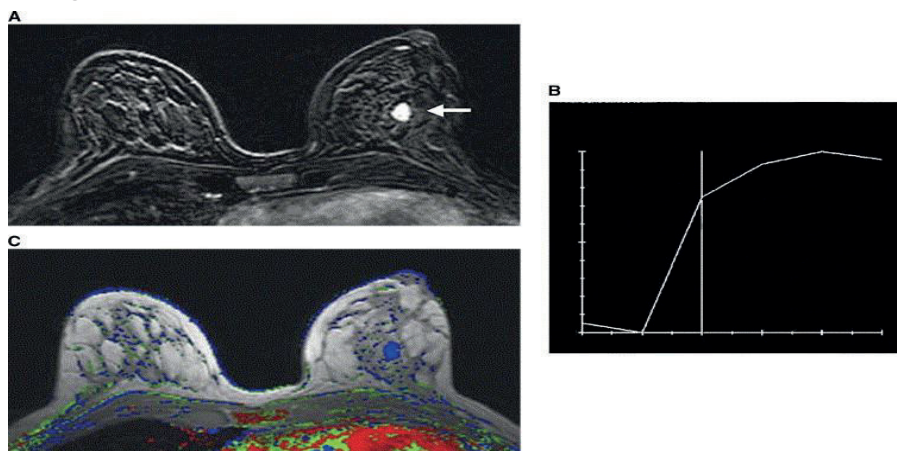
Essa análise pode ser feita no tumor inteiro ou em uma região dele (ISSA; BUCKLEY; TURNBULL, 1999). A fim de desenvolver um paradigma personalizado de tratamento da mama, é oportuno usar esses métodos quantitativos para medir alguns dos fatores importantes de prognósticos e preditivos no câncer de mama, como a invasão tumoral, o estágio tumoral, as metástases linfonodais, o *status* de receptores hormonais, entre outros.

Essa modelagem usa a estrutura pós-contraste único e modelagem compartimental em pixels para quantificar a heterogeneidade (ISSA; BUCKLEY; TURNBULL, 1999). Os métodos 3TP são usados por muitos estudos para quantificar a heterogeneidade do tumor (HAUTH *et al.*, 2006). Nele, a codificação de cores é usada em cada pixel do tumor para

descrever a forma da curva da intensidade do sinal ao longo do tempo para um pixel específico. Geralmente, três cores são usadas para representar as três formas (tipo I, II e III) da curva.

Na Figura 9, pode-se visualizar o resultado dessa análise.

Figura 9 – Resultado do modelo de análise do mapeamento cinético



A) Imagem de RM mostrando uma lesão com contraste (seta); B) Curva de intensidade do sinal aplicada na ROI mostrando em (A); C) Imagem de RM em três momentos mostra lesões homogêneas com pixels azuis escuros em toda a lesão, consistentes com o diagnóstico de uma lesão benigna. A histopatologia revelou um fibroadenoma.

Fonte: adaptada de Hauth *et al.* (2006).

Neste livro, não se utiliza a abordagem heurística, que usa modelos matemáticos, pois sua eficiência é sensível à inicialização dos parâmetros, o que pode comprometer os resultados. Os demais modelos, expostos anteriormente, serão abordados e apresentados ao longo desta pesquisa.

3.3 Processamento de imagens

O processamento de imagens é um conjunto de técnicas para capturar, representar e transformar imagens com o auxílio do computador (PEDRINE; SCHWARTZ, 2008). Complementando, Gonzalez e Woods (2010) ratificam que o

processamento de imagem é didaticamente dividido em etapas, a saber: aquisição, melhoramento, segmentação, representação e classificação.

Na aquisição, utiliza-se algum mecanismo para capturar ou gerar as imagens que se deseja processar, as quais podem ser obtidas por meio de equipamentos de captura, a exemplo de câmeras e radares, ou por intermédio de simulações por computador.

O melhoramento tem a finalidade de aumentar a qualidade da imagem, podendo dar-se a partir da redução de ruídos, do aumento do contraste e do recorte do objeto de interesse da imagem de fundo, entre outros. Essa etapa, na maioria dos casos, é indispensável à eficiência dos estágios posteriores.

A segmentação é extremamente importante, pois com ela, é possível isolar os objetos de interesse, permitindo trabalhar com esses elementos individualmente, facultando resultados mais satisfatórios na determinação desses objetos, dando prosseguimento à etapa de representação na análise da imagem.

A representação tem por finalidade extrair da região segmentada um conjunto descritivo de características mensuráveis que representem de forma significativa os objetos. Essas características variam muito de acordo com o que se pretende analisar, mas podem incluir perímetro, cor dos pixels, geometria, entre outros.

Por fim, na classificação, as características obtidas de cada imagem são analisadas para chegar a alguma conclusão sobre ela. Nessa etapa, podem-se inferir conceitos a respeito dos objetos analisados e agrupá-los em categorias.

Neste livro, faz-se uso das etapas de pré-processamento, aquisição, melhoramento, segmentação e registro de imagens, as quais são descritas nos tópicos a seguir.

3.3.1 Pré-processamento

O pré-processamento visa a melhorar a qualidade da imagem, aplicando técnicas para a atenuação de ruídos, correção de contrastes ou brilho e suavização de determinadas propriedades da imagem (PEDRINE; SCHWARTZ, 2008).

3.3.1.1 Filtro de média

O filtro de média é uma técnica muito empregada no processamento de imagens para reduzir o ruído, melhorando a sua qualidade (GONZALEZ; WOODS, 2010).

Dada uma imagem I e uma janela J de tamanho $N \times N$, centralizada no pixel p_{ij} , o resultado do filtro de média sobre p_{ij} é a média aritmética dos valores dos *pixels* contidos em J . Quanto maior for o valor de N , mais influência o p_{ij} transformado sofrerá, e isso pode resultar no efeito de borrramento da imagem.

O filtro de média foi utilizado na metodologia proposta como base à implementação do MTD, que será detalhada na Seção 4.3.1.

3.3.1.2 Descritores de textura

Textura é uma tarefa complexa e encontra-se entre as características empregadas pelo sistema visual humano, contendo informações sobre a distribuição espacial e a variação de luminosidade. A textura também descreve o arranjo estrutural das superfícies e as relações entre regiões vizinhas (PEDRINE; SCHWARTZ, 2008).

Na literatura, encontram-se diversas definições de textura. Nessa perspectiva, o trabalho de Tuceryan e Jain (1998) apresenta uma revisão bibliográfica sobre os métodos existentes.

Para a realização deste estudo, descritores de texturas foram utilizados na extração de características das ROIs candidatas e posteriormente, no processo de classificação.

3.3.2 Segmentação

A segmentação é um processo de separação da imagem capaz de identificar corretamente a localização, a topologia e a forma dos objetos, de modo que as informações resultantes de um sistema de análise de imagens sejam confiáveis (PEDRINE; SCHWARTZ, 2008). Nesse contexto, entende-se a segmentação como uma operação que distingue os objetos contidos na imagem.

Também é possível afirmar que a segmentação é um processo de particionamento de imagens em regiões desconexas, de maneira a detectar descontinuidade ou similaridade na imagem – pode-se dizer, assim, mais homogêneas possíveis entre os elementos contidos na imagem e mais heterogênea possível entre as demais regiões dessa mesma imagem (PEDRINE; SCHWARTZ, 2008).

Devido à grande quantidade de estruturas diferentes (músculo peitoral, vasos sanguíneos, mamilos, nódulos e microcalcificações) que uma DCE-MRI pode ter, a segmentação torna-se um processo indispensável para o sucesso deste estudo, pois é a partir dela que se podem montar os grupos com maior similaridade entre si.

3.3.2.1 Algoritmo de Otsu

O algoritmo de OTSU (1975) é uma técnica que busca encontrar um limiar ótimo baseado no histograma da imagem, dividindo-a em duas partes, cada uma com a maior similaridade entre si.

Partindo de uma imagem em tons de cinza, com N pixels e L possíveis níveis de cinza, a probabilidade de ocorrência dos níveis de cinza i na imagem é dado na equação a seguir,

$$p_i = \frac{f_i}{N}$$

sendo f_i a frequência de repetição dos níveis de cinza de i , com $i = 1, 2, \dots, L$.

Os pixels são divididos em duas classes C_1 e C_2 , com níveis de cinza $[1, 2, \dots, t]$ e $[t+1, t+2, \dots, L]$ respectivamente, onde as distribuições de probabilidade são mostrados nas equações 4 e 5, abaixo,

$$C_1 = \frac{p_1}{\omega_1(t)}, \dots, \frac{p_t}{\omega_1(t)} \quad (4)$$

$$C_2 = \frac{p_{t+1}}{\omega_2(t)}, \frac{p_{t+2}}{\omega_2(t)}, \dots, \frac{p_L}{\omega_2(t)} \quad (5),$$

sendo as intensidades para cada uma das classes $\omega_1(t)$ e $\omega_2(t)$ definidas como:

$$\omega_1(t) = \sum_{i=1}^t p_i \quad (6)$$

$$\omega_2(t) = \sum_{i=t+1}^L p_i \quad (7).$$

As médias para cada uma das classes $\mu_1(t)$ e $\mu_2(t)$ são definidas com as equações 8 e 9, a seguir:

$$\mu_1(t) = \sum_{i=1}^t \frac{i \cdot p_i}{\omega_1(t)} \quad (8)$$

$$\mu_2(t) = \sum_{i=t+1}^L \frac{i \cdot p_i}{\omega_2(t)} \quad (9).$$

O valor da média total da imagem μ_T é definida com as equações 10 e 11.

$$\omega_1 \cdot \mu_1 + \omega_2 \cdot \mu_2 = \mu_T \quad (10)$$

$$\omega_1 + \omega_2 = 1 \quad (11).$$

Por fim, o algoritmo de Otsu definirá a variância entre as classes por meio da equação 12 e usará o tom t , que representa entre todos os testados a maior variância, onde $1 \leq t \leq L$.

$$\delta_B^2 = \omega_1 \cdot (\mu_1 - \mu_T)^2 + \omega_2 \cdot (\mu_2 - \mu_T)^2 \quad (12)$$

$$t^* = \text{Max}\{\delta_B^2(t)\} \quad (13),$$

sendo t^* o limiar ótimo encontrado pela equação 13, que será utilizado para separar o objeto do fundo da imagem.

Neste estudo, utiliza-se o *Otsu* para binarizar a imagem, com o intuito de auxiliar na criação da máscara binária, conforme detalhada na Seção 4.2.2.

3.3.3 Registro de imagem

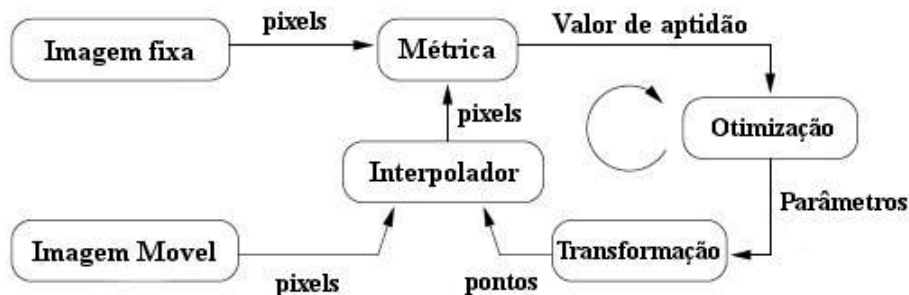
Em decorrência dos diferentes protocolos de aquisição existentes e das distorções nas imagens adquiridas, quanto à realização dos exames de DCE-MRI das mamas em tempos distintos, podem-se alcançar imagens com características distintas, por exemplo, dimensões de largura e altura das imagens, distância entre as fatias, entre outros.

O registro de imagem é um método que fixa, dentre um conjunto de imagens, aquela que melhor representa esse conjunto. Então, essa imagem fixa é definida como modelo, enquanto as demais são alinhadas e denominadas imagens móveis, de modo a realizar correspondências entre seus pontos (MADHURI, 2014).

O registro pode ser abordado por diversas técnicas, dependendo do problema proposto. O mais comum é o problema de otimização, cujo objetivo é encontrar o mapeamento espacial que coloca a imagem móvel no mesmo alinhamento que a imagem fixa (JOHNSON; MCCORMICK; IBANEZ, 2017).

O procedimento para a realização do registro é formado pelos seguintes componentes: transformação, métrica de similaridade, interpolador e otimizador. Na Figura 10, visualiza-se a interação desses componentes durante o processo de registro.

Figura 10 – Interação entre as componentes do registro



Fonte: adaptada de Johnson, McCormick e Ibanez (2017).

Observando a Figura 10, pode-se deduzir que o componente *transformação* representa o mapeamento espacial dos pontos do espaço da imagem fixa em relação aos pontos no espaço da imagem móvel. O interpolador avalia as intensidades da imagem móvel em posições que não têm correspondência direta na imagem. Já a componente métrica avalia as correspondências entre imagem fixa e imagem móvel.

A métrica é constituída por um critério quantitativo utilizado pelo otimizador para realizar uma busca sobre o espaço de pesquisa definida pelos parâmetros da transformação. O registro pode ser classificado quanto ao tipo de transformação utilizada, sendo rígida (BROWN, 1992) ou deformável (KYBIC; UNSER, 2003).

O registro rígido caracteriza-se pelo fato de as transformações geométricas utilizadas não provocarem deformidades nas imagens, ou seja, esse tipo de registro é útil quando as imagens não apresentam grandes distorções, permitindo realizar apenas rotações e translações. Por outro lado, o registro deformável é aquele cujas transformações

provocam deformações na imagem, logo, deve ser utilizado quando as imagens apresentarem grandes distorções, facultando a realização de transformações elásticas, não lineares, *splines* e curvas como transformações não rígidas.

Em face da diversidade de imagens existentes, é quase impossível conceber um método universal aplicável para todos os componentes do registro. Dependendo das características dessas aplicações, podem-se utilizar técnicas diferentes em cada componente do registro.

Portanto, neste livro, utiliza-se apenas o registro rígido, que será descrito na Seção 3.3.3.1, pelo fato de as imagens da mama a serem registradas não apresentarem grandes distorções.

3.3.3.1 Registro rígido

O registro rígido é considerado o mais simples, devido ao fato de sua aplicação resumir-se apenas a operações em que a imagem móvel não é deformada (MADHURI, 2014). O registro rígido é comumente usado como pré-processamento de registros deformáveis, possibilitando que eles sejam executados com maior eficiência e menor custo computacional.

A transformação da imagem móvel $M(x)$, na imagem fixa $F(x)$ é dada pela equação 14, sendo R_x , R_y , e R_z as matrizes de rotação em torno dos eixos x , y e z , respectivamente, considerando um ângulo θ e t é o vetor translação. As matrizes de rotação são representadas pelas equações 15, 16 e 17.

$$R_x(\Theta_x) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \theta_x & -\sin \theta_x \\ 0 & \sin \theta_x & \cos \theta_x \end{pmatrix} \quad (15)$$

$$R_y(\Theta_y) = \begin{pmatrix} \cos \theta_y & 0 & \sin \theta_y \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \theta_y & 0 & \cos \theta_y \end{pmatrix} \quad (16)$$

$$R_z(\Theta_z) = \begin{pmatrix} \cos \theta_z & -\sin \theta_z & 0 \\ \sin \theta_z & \cos \theta_z & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (17)$$

Aplicado o registro rígido nas imagens fixa e móvel, garante-se que elas passem a ter o mesmo sistema de coordenadas espaciais, permitindo realizar as operações de pré-processamento descritas na Seção 3.3.

3.4 Reconhecimento de padrões e métricas de desempenho

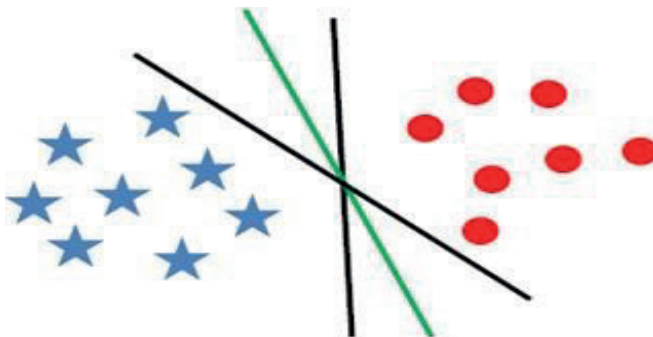
Nesta seção, discute-se o reconhecimento de padrões, uma subárea da aprendizagem de máquina que visa a classificar informações ou padrões com base em um conhecimento prévio ou em informações estatísticas extraídas dos padrões encontrados. Em seguida, apresentam-se as métricas utilizadas para a validação da metodologia deste estudo.

3.4.1 Máquina de Vetor de Suporte (SVM)

A SVM é uma técnica de aprendizagem supervisionada usada para estimar uma função que classifique dados de entrada em duas classes (VAPNIK, 1998). Uma característica especial dessa família de técnicas consiste no fato de elas minimizarem o erro empírico de classificação, maximizando, ao mesmo tempo, a margem geométrica de erro. À vista disso, são também conhecidas como classificadores de margem máxima (*maximum margin classifiers*) (SCHÖLKOPF; SMOLA, 2001).

O princípio básico da SVM é a construção de um hiperplano como superfície de decisão, cujas margens de separação entre as classes (Figura 11) seja máxima (SCHÖLKOPF; SMOLA, 2001). Por hiperplano entende-se uma superfície que separa duas regiões em um espaço multidimensional, em que o número de dimensões pode ser até infinito (LORENA; CARVALHO, 2007).

Figura 11 – Ilustrando a separação de duas classes linearmente separáveis por meio de hiperplanos



Fonte: Lorena e Carvalho (2007).

Seja o conjunto de amostras de treinamento (x_1, y_1) , sendo $x_1 \in \mathbb{R}^n$ o vetor de entrada y_1 , a classificação correta das amostras e $i = 1, 2, \dots, n$ o índice de cada ponto amostral.

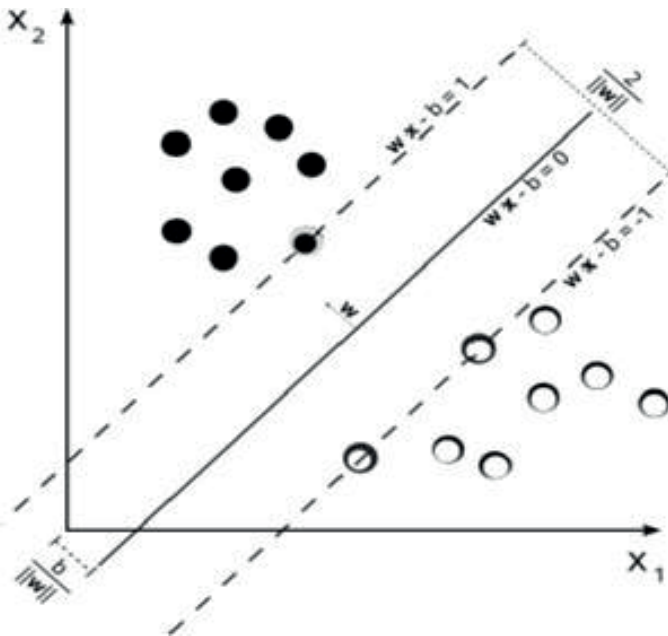
O objetivo da classificação é estimar a função $f(x) : R^n \rightarrow [-1; +1]$ que separe corretamente os exemplos de teste em classes distintas, como mostrou a Figura 11.

A etapa de treinamento estima a função $f(x) = (w \cdot x) + b$, procurando valores tais que a seguinte relação seja satisfeita com a equação 18,

$$y_i((w \cdot x_i) + b) \geq 1 \quad (18),$$

Onde w é o vetor normal ao hiperplano, e b é o corte ou a distância da função de f em relação à origem, como mostra a Figura 12.

Figura 12 – Ilustração dos hiperplanos de separação do SVM



Fonte: Lorena e Carvalho (2007).

Os valores ótimos de w e b serão encontrados de acordo com a minimização da equação 19,

$$\Phi(w) = \frac{w^2}{2} \quad (19),$$

sujeita à restrição da equação 18.

Por meio da teoria dos multiplicadores de Lagrange, chega-se à equação 20. O objetivo, então, passa a ser encontrar os multiplicadores de Lagrange α_i ótimos que satisfaçam a segunda equação (21).

$$L(a) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N \alpha_i \alpha_j y_i y_j (x_i x_j) \quad (20)$$

$$\sum_{i=1}^N \alpha_i y_i = 0, 0 \leq \alpha_i \leq C. \quad (21)$$

Depois de resolvido o problema nas equações anteriores, a classificação de um novo padrão envolve apenas verificar o sinal da equação 22.

$$g(x) = \text{sgn}(f(x)) = \text{sgn}\left(\sum_{x_i} \alpha_i^* y_i x_i \cdot x + b^*\right) = \begin{cases} +1 & \text{se } \sum_{x_i} \alpha_i^* y_i x_i \cdot x + b^* > 0 \\ -1 & \text{se } \sum_{x_i} \alpha_i^* y_i x_i \cdot x + b^* < 0 \end{cases} \quad (22)$$

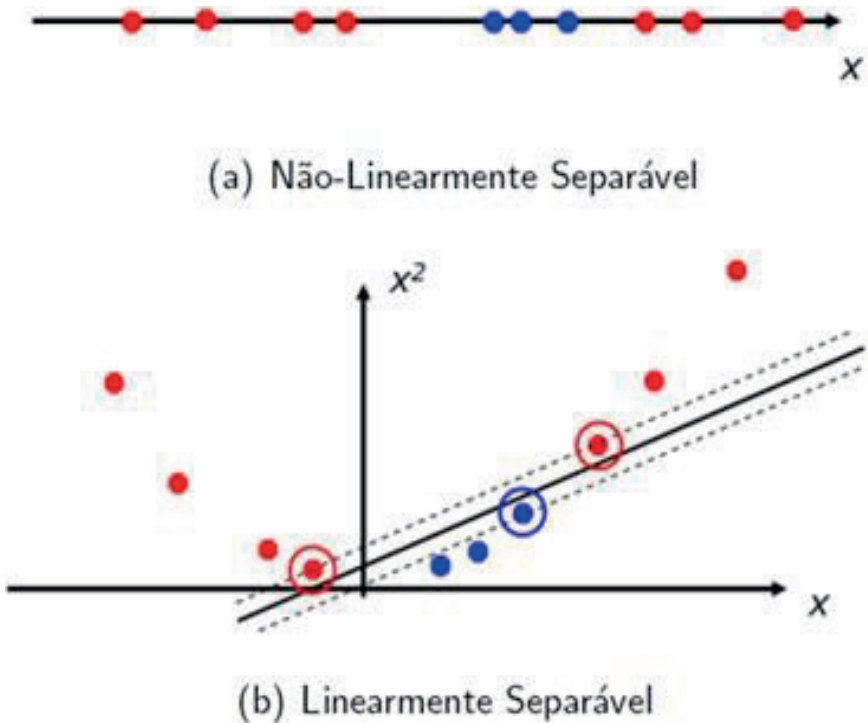
Para classificar amostras que não são linearmente separáveis, é necessário uma transformação não-linear que transforme o espaço de entrada (dados) para um novo espaço (espaço de características).

A SVM remete à amostra a um novo espaço de dimensão suficientemente grande, e por meio dele, a amostra pode ser linearmente separável. Essa construção depende do cálculo de uma função k (LORENA; CARVALHO, 2007) de núcleo de um produto interno, adicionado à equação 20, transformando-a na equação 23.

$$L(a) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N \alpha_i \alpha_j y_i y_j K(x_i x_j) \quad (23)$$

A função k realiza o mapeamento das amostras para um espaço de dimensão muito elevada, sem aumentar a complexidade dos cálculos, transformando uma equação com restrição em outra sem restrição (LORENA; CARVALHO, 2007). Para uma visualização mais adequada, a Figura 13 revela a transformação de um espaço não-linear em um novo espaço linearmente separável.

Figura 13 – Imagem da transformação de um espaço não-linear separável em um espaço linearmente separável



Fonte: Lorena e Carvalho (2007).

Dessa forma, a técnica possibilita a classificação de padrões de acesso, separando-os de acordo com os vetores determinados de suporte do hiper-plano. A técnica pode ser utilizada para predição de padrões numa sequência longa, conforme demonstrado em HIROSE *et al.* (2007).

Nesta pesquisa, a SVM foi aplicada na classificação e validação dos resultados quanto à resposta ao tratamento de pacientes com câncer de mama.

3.4.2 XGBoost

XGBoost significa “*Extreme Gradient Boosting*”, em que o termo “*Gradient Boosting*” se origina do artigo *Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine*, de Friedman (2001). O XGBoost fundamenta-se em árvores com gradiente aumentado de maneira independente, e é usado para problemas de aprendizado supervisionado, nos quais se usam os dados de treinamento (com vários recursos) x_i para prever uma variável de destino y_i (BEKKERMAN; BILENKO; LANGFORD, 2011).

O modelo no aprendizado supervisionado geralmente se refere à estrutura matemática pela qual a previsão y_1 é feita a partir da entrada x_1 . Um exemplo comum é um modelo linear, em que a previsão dada como $\hat{y}_i = \sum_j \theta_j x_{ij}$, uma combinação linear de recursos de entrada ponderada. O valor da previsão pode ter interpretações diferentes, dependendo da tarefa, ou seja, regressão ou classificação. Por exemplo: ele pode ser transformado em logística para obter a probabilidade de classe positiva na regressão logística, e pode ser usado, igualmente, como uma pontuação no *ranking*, quando se pretende classificar os resultados.

Os parâmetros são a parte indeterminada a ser aprendida com os dados. Em problemas de regressão linear, os parâmetros são os coeficientes θ . Geralmente, usa-se θ para indicar os parâmetros que existem no modelo.

A função objetivo define as escolhas criteriosas para y_i , podendo expressar uma variedade de tarefas, como regressão, classificação e *ranking*. A tarefa de treinar o modelo alude a encontrar os melhores parâmetros θ , de modo que melhor se encaixem nos dados de treinamento x_i e etiquetas y_1 . Para treinar o modelo, é necessário definir a função objetivo para

auferir o quanto o modelo se ajusta aos dados de treinamento. Uma característica marcante das funções objetivo é que elas consistem em duas partes: perda de treinamento e termo de regularização, conforme equação 24

$$obj(\theta) = L(\theta) + \Omega(\theta). \quad (24),$$

sendo L a função de perda de treinamento, e Ω , o termo de regularização. A perda de treinamento mede quão preditivo é o modelo em relação aos dados de treinamento. Uma escolha comum de L é o erro médio quadrático, dado por

$$L(\theta) = \sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (25).$$

O algoritmo *XGBoost* é um modelo de aprendizado de máquina escalável para aumento de árvore com base na Árvore de Decisão Aprimorada por Gradiente (GBDT), e demonstrou fornecer resultados satisfatórios em muitos padrões de classificação (CHEN; GUESTRIN, 2016).

O *XGBoost* difere-se dos modelos clássicos de aumento de árvores para lidar com dados esparsos e de um procedimento de esboço quantil ponderado teoricamente justificado, o que permite lidar com pesos de instância no aprendizado aproximado de árvores. O *XGBoost* estima a classe de destino por uma série de árvores de decisão e pela definição de peso quantizado para cada nó da folha. A função de predição \hat{y} é definida por

$$\hat{y}_i = \sum_{k=1}^K f_k(x_i), f_k \in F. \quad (26),$$

sendo \hat{y} a classe predita da i -ésima observação; x_i o vetor de característica correspondente; K o número total de árvores de decisão. A função f_k é uma função no espaço funcional F contendo o conjunto de todas f_k , e é definida como

$$f_k(x_i) = \omega q_k(x_i) \quad (27),$$

sendo $q_k(x_i)$ a função de estrutura da i -ésima árvore de decisão que mapeia x_i para o nó folha correspondente; e w é o vetor do peso quantizado. A precisão e a complexidade do modelo são levadas em consideração por um termo de regularização adicionado à função de perda. O processo de aprendizado é baseado na minimização da função de perda descrita na equação 28,

$$obj(\theta) = \sum_{i=1}^n l(y_i, \hat{y}_i) + \sum_{k=1}^K \Omega(f_k) \quad (28),$$

sendo l a função de perda, que mede as diferenças entre as classes alvo e prevista; Ω denota a complexidade do modelo.

Neste estudo, o *XGBoost* é utilizado para classificar os tumores que tiveram Resposta Completa Patológica (RCp) e os que não tiveram resposta (não-RCp) quanto ao tratamento do câncer de mama.

3.4.3 Otimizador por enxame de partículas

O otimizador por enxame de partículas (*Particle swarm optimization - PSO*) é um algoritmo baseado no comportamento social de um bando de pássaros em movimento (MERWE; ENGELBRECHT, 2003; NETO *et al.*, 2017), sendo estendido do modelo de Reynolds e Snapp (1986).

Merwe e Engelbrecht (2003) referem que dado um problema, o *PSO* mantém uma população de partículas onde cada uma delas representa uma solução potencial para o problema, e está associada a uma posição em um espaço de busca multidimensional, mantendo as seguintes informações:

- x_i - Posição atual da partícula;
- v_i - Velocidade atual da partícula;
- y - Melhor posição local da partícula;
- \hat{y} - Melhor posição global da partícula;
- w - Valor de inércia da partícula.

Para cada iteração, a velocidade da partícula é alterada conforme a equação 29,

$$v_{i,k}(t+1) = wv_{i,k}(t) + c_1r_{1,k}(t)(y_{i,k}(t) - x_{i,k}(t)) + c_2r_{2,k}(t)(\hat{y}_k(t) - x_{i,k}(t)). \quad (29),$$

sendo $v_{i,k}$ a k -ésima dimensão do vetor velocidade da i -ésima partícula. Cada velocidade é atualizada separadamente para cada dimensão $k \in i \dots n$. Os valores r_1 e r_2 são gerados aleatoriamente entre 0 e 1.

As constantes c_1 e c_2 regulam a aceleração, onde $0 < c_1, c_2 \leq 1$, c_1 regula a direção da melhor posição local e c_2 regula a direção da posição global (*gbest*) ou da vizinhança (*lbest*) (BERGH, 2006; NETO *et al.*, 2017).

Os termos $c_1r_{1,k}(t)(y_{i,k}(t) - x_{i,k}(t))$ e $c_2r_{2,k}(t)(\hat{y}_k(t) - x_{i,k}(t))$ representam as experiências passadas da partícula, sendo o primeiro associado à cognição e o segundo, ao social, pois cada partícula leva em consideração a melhor solução ao seu redor (KENNEDY, 2010; NETO *et al.*, 2017).

A partícula terá sua posição atualizada usando o novo vetor velocidade calculado na equação 29 e usado na equação 30.

$$x_i(t+1) = |x_i(t) + v_i(t+1). \quad (30)$$

O PSO consiste em repetidas iterações das equações anteriores (WEI *et al.*, 2007), e toda vez que uma partícula for melhorada por meio do cálculo da função de *fitness*, ela é atualizada.

Nesta pesquisa, o PSO será utilizado como seletor de características dos descritores de textura, gerados pela metodologia proposta.

3.4.4 Eliminação recursiva de características

A classificação de eliminação recursiva de características, popularmente conhecido como *Recursive Feature Elimination (RFE)*, proposto por Guyon *et al.* (2002), é um seletor de características recursivo. Contudo, um bom critério de classificação de características não é, necessariamente, um critério adequado de classificação de subconjuntos de características (GUYON *et al.*, 2002).

Então, os critérios $DJ(i)$ ou $(w_i)^2$ estimam o efeito de remover uma característica de cada vez na função objetivo em questão. Isso torna-se um problema quando se trata de remover várias características por vez, o que é necessário para obter um pequeno subconjunto de características.

Para resolver esse problema, o RFE considera os conjuntos cada vez menores de características: primeiro, o estimador é treinado, otimizando os pesos w_i com relação a j , no conjunto inicial de características, e a importância de cada uma delas é obtida por meio da relevância das mais importantes; em seguida, calcula-se o critério de classificação para todas as características $DJ(i)$ ou $(w_i)^2$; por fim, as características menos importantes são removidas do conjunto atual de características. Esse procedimento é repetido recursivamente no conjunto de dados, até que o número desejado de características a serem selecionados seja finalmente alcançado.

Por questões computacionais, pode ser mais eficiente remover várias características por vez, em relação aos custos de uma possível degradação do desempenho da classificação. Neste caso, o método produz uma classificação de subconjunto das características em oposição a uma classificação de todas as características. Os subconjuntos de recursos estão aninhados com

$$F_1 \subset F_2 \subset \dots \subset F \quad (31),$$

sendo F o subconjunto das características.

Caso as características sejam removidas uma por vez, também haverá uma classificação de características correspondentes. No entanto, as características com a melhor classificação (eliminadas por último) não são, necessariamente, as individualmente mais relevantes. Em conjunto, as características de um subconjunto F_m são ótimos, em algum sentido. Portanto, deve-se notar que a RFE não tem efeito sobre os métodos de correlação, uma vez que o critério de classificação é calculado com informações sobre uma única característica.

O RFE neste estudo foi utilizado para selecionar as características mais relevantes do conjunto de dados gerados pelos descritores de textura.

3.4.5 Técnica de Sobreamostragem Minoritária Sintética (SMOTE)

A técnica de Sobreamostragem Minoritária Sintética (*Synthetic Minority Oversampling Technique* (SMOTE) foi proposta por Chawla *et al.* (2002), e é um método baseado em sobreamostragem informativa que cria novos exemplos da classe minoritária por meio da interpolação de exemplos da classe minoritária que se encontram próximos.

Especificamente, para um subconjunto S' pertencente a S , considere o k -vizinho mais próximo para cada exemplo x_i pertencente a S' , para algum número inteiro especificado k ; o k -vizinho mais próximo é definido como elemento de S' se a distância euclidiana entre ele e x_i em consideração exibir uma magnitude menor ao longo do espaço n -dimensional x .

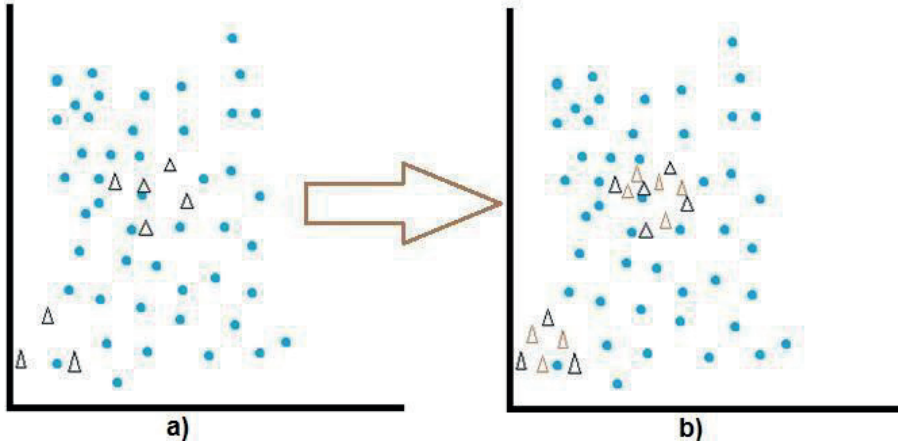
Para gerar uma amostra sintética, escolhe-se aleatoriamente um de seus k -vizinhos mais próximos, em seguida, multiplica-se a diferença entre o valor correspondente por um número aleatório entre $[0,1]$ e, por fim, adiciona-se esse novo valor ao subconjunto S' , conforme equação 32,

$$x = x_i + (y_i - x_i) * \delta, \quad (32)$$

sendo $x_i \in S'$ uma amostra da classe minoritária em questão; y_i é um de seus k -vizinhos mais próximos de x_i ; $y_i \in S'$ e; δ é um número aleatório entre $[0,1]$. Como exemplo sintético gerado por meio da equação 32, o resultado é um ponto ao longo da reta que une o ponto x_i em relação aos k -vizinhos mais próximos, escolhidos aleatoriamente (HE; GARCIA *et al.*, 2009).

Para um entendimento melhor do Smote, a Figura 14 *b* mostra como é o resultado da sobreamostragem. Em vez de selecionar aleatoriamente a partir dos mesmos casos, sinteticamente, são gerados novos casos com base nos existentes e em seus vizinhos mais próximos, em um esforço para ampliar a fronteira de decisão do modelo (WANG; LEE; WEI, 2015).

Figura 14 – Exemplo do resultado do SMOTE



a) Amostra original; b) Amostra depois da execução do SMOTE.

Fonte: Wang, Lee e Wei (2015).

No exemplo da Figura 14 *a*, os triângulos são os casos da classe minoritária, e os pontos azuis, da classe majoritária. Novos casos são criados à classe minoritária, entre os casos existentes e seus vizinhos mais próximos, resultando na Figura 14 *b*.

Neste estudo, utiliza-se o SMOTEENN, que faz uma combinação de subamostragem usando SMOTE e vizinhos mais próximos editados [Edited Nearest Neighbours (ENN)] (BATISTA; PRATI; MONARD, 2004). O SMOTEEN melhora as amostras ruidosas, interpolando novos pontos entre os valores extremos marginais gerados pelo SMOTE e o ENN – um método de subamostragem que limpa o espaço resultante da super amostragem. O ENN remove as amostras ruidosas de ambas as classes, fornecendo uma limpeza mais profunda dos

dados. Portanto, qualquer exemplo classificado erroneamente por seus vizinhos mais próximos é removido do conjunto de treinamento.

O SMOTEENN foi utilizado neste estudo na etapa de classificação, a fim de aumentar a base de indivíduos, devido ao número de candidatos ser pequeno.

3.4.6 Métricas de avaliação

Em uma metodologia, deve-se realizar uma avaliação para verificar se os resultados obtidos foram satisfatórios e em que ela pode ser melhorada. Neste estudo, a avaliação é um processo de comparação das medidas obtidas durante a segmentação das mamas, detecção dos *habitats* e classificação dos tumores quanto ao tratamento.

Para a validação de uma metodologia, as métricas utilizadas são derivadas da matriz de confusão (Figura 15), sendo as medidas mais utilizadas na área de processamento de imagens médicas: sensibilidade; especificidade; acurácia; e média de falsos positivos por imagem.

Figura 15 – Matriz de confusão

		Previsto	
		positivos	negativos
Real	positivos	VP Verdadeiro Positivo	FP Falso Positivo
	negativos	FN Falso Positivo	VN Verdadeiro Positivo

Fonte: elaborada pelos autores (2018).

- Sensibilidade é a proporção de verdadeiros positivos e a capacidade do sistema em predizer corretamente a condição para casos que realmente a contenham. O cálculo da sensibilidade é apresentado na equação 33.

$$sen = \frac{VP}{VP + FN} \quad (33)$$

- Especificidade é a proporção de verdadeiros negativos e a capacidade do sistema em prever corretamente a ausência da condição para casos que realmente não a contêm. O cálculo da especificidade é apresentado na equação 34.

$$esp = \frac{VN}{VN + FP} \quad (34)$$

- Acurácia é a proporção de previsões sem levar em consideração o que é positivo e o que é negativo. O cálculo da acurácia é apresentado na equação 35.

$$acu = \frac{VP + VN}{VP + FN} \quad (35)$$

- Similaridade Volumétrica (VS) avalia o volume absoluto de uma região segmentada em comparação com outra segmentação (HUSSAIN *et al.*, 2013; TAHA; HANBURY, 2015). É calculada pela equação 36.

$$VS = 1 - \frac{|FN - FP|}{2TP + FP + FN} \quad (36)$$

Neste estudo, utilizam-se essas métricas para avaliar a região segmentada do método proposto, em comparação com a marcação realizada pelo especialista.

3.4.7 Medidas de mudanças

Nesta seção, apresentam-se as métricas usadas para mensurar as mudanças ocorridas nos tumores, ensejando uma análise mais detalhada do acompanhamento no tratamento de pacientes com câncer de mama, por meio da análise de voxels e *habitats*.

3.4.7.1 Variação Volumétrica Relativa (VVR)

A Variação Volumétrica Relativa (VVR) mede a razão entre a variação de volume e o volume do instante inicial. Neste estudo, a VVR é usada para avaliar as mudanças ocorridas no volume do tumor ao longo do tempo, e é calculada com a equação 37.

$$VVR = \frac{V_2 - V_1}{V_1} \quad (37)$$

A métrica VVR foi utilizada para avaliar a mudança volumétrica ocorrida entre os volumes V_1 e V_2 no tempo.

3.4.7.2 Mudanças baseadas em voxels

O percentual de mudança (P_m) é a razão do número de voxels que mudam (N_m) pelo número total de voxels da imagem N_T , calculado conforme a equação 38.

$$P_m = \frac{N_m}{N_T} \quad (38)$$

P_m foi usado neste estudo para quantificar as mudanças identificadas pelos métodos que se baseiam na análise dos voxels.

3.4.7.3 Métrica de mudanças baseadas em grupos

Uma maneira de analisar as modificações ocorridas intragrupo para cada par de grupo i é o percentual de mudanças (P_i). Essa métrica permite quantificar as mudanças ocorridas nos grupos correspondentes do tumor em um par de instantes, sendo calculada pela equação 39.

$$P_i = \frac{N_2}{N_1} \quad (39)$$

sendo P_i a razão entre o número de voxels do grupo i no instante $t_2(N_2)$ pelo número de voxels no instante $t_1(N_1)$.

Outra maneira de mensurar as mudanças de densidade ocorridas individualmente em cada grupo i é a partir da relevância ($R_i(t)$), que mede o percentual de importância dos voxels do grupo i no instante t ($N_i(t)$) em relação ao volume N_T , conforme equação 40.

$$R_i(t) = \frac{N_i(t)}{N_T} \quad (40)$$

As métricas de mudanças P_i e $R_i(t)$ são usadas para quantificar as mudanças de densidade dos voxels nos *habitats* tumorais da mama em DCE-MRI.

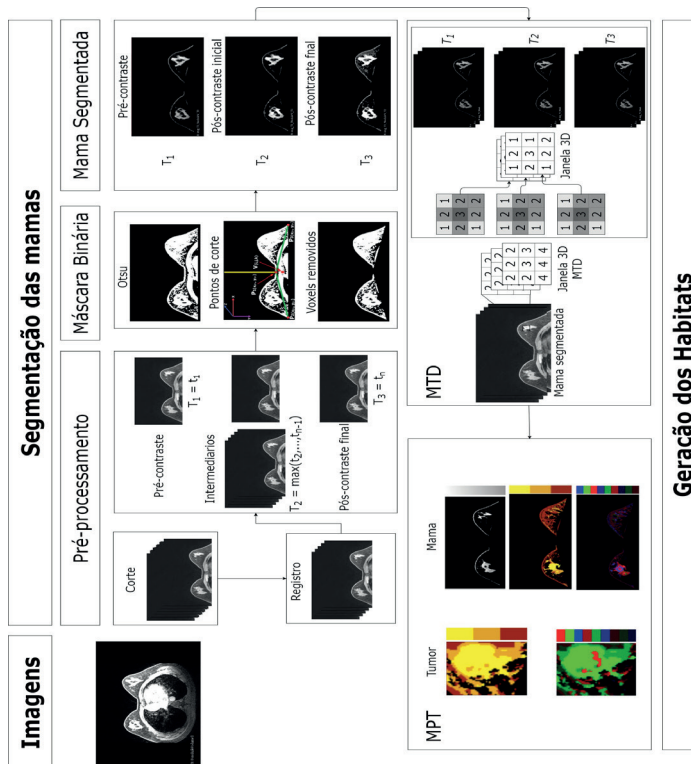
CAPÍTULO 4

4 GERAÇÃO DOS HABITATS TUMORAIS

Neste capítulo, é descrito o método proposto de geração dos *habitats*, que se divide em 3 etapas. Na primeira, apresenta-se a base de imagens utilizada. Na segunda, descreve-se a segmentação das mamas em DCE-MRI. Por fim, na terceira etapa, demonstra-se como foi realizado a geração dos *habitats* tumorais na mama.

A Figura 16 ilustra as etapas do método realizadas neste estudo.

Figura 16 – Ilustração das etapas do método



Fonte: arquivo pessoal dos autores (2019).

4.1 Base de imagens de DCE-MRI

A base de imagens utilizada neste estudo foi a *Quantitative Imaging Network Collections* (QIN) Breast DCE-MRI (HUANG *et al.*, 2014b; CLARK *et al.*, 2013), mantida por um centro de universidades americanas, adquirida usando um sistema Siemens 3T TIM Trio. Essa base tem por objetivo avaliar as variações na avaliação de DCE-MRI da resposta do câncer de mama à quimioterapia neoadjuvante. O conjunto de dados contém DCE-MRI de dez pacientes, cada uma das quais possui dois exames, volumes V1 e V2 com intervalo, aproximadamente, de 30 dias, perfazendo um total de 20 exames de DCE-MRI. Desses casos, apenas três tiveram resposta completa patológica () e 7 não tiveram resposta () (HUANG *et al.*, 2014b). Entende-se por resposta completa patológica quando um paciente é submetido ao tratamento do câncer e o seu tumor responde positivamente à droga administrada.

A aquisição das DCE-MRI é feita em um ângulo de 10^0 de inclinação, 2.9/6.2ms TE/TR, um fator de aceleração de imagiologia paralela de 2 para reduzir o tempo de aquisição pela metade, 30-34cm do campo de visão do objeto (FOV), tamanho da matriz no plano de 320x320 e espessura de corte de 1,4mm. O tempo total de aquisição dos exames foi dez minutos para um conjunto de 32-34 volumes de imagem de 112-120 fatias, cada, com 18-20s de resolução temporal. O agente de contraste Gd(HP-DO3A) [ProHance] IV injeção (0,1 mmol/kg a 2 mL/s) por um injetor de energia programável, foi programado para começar após a aquisição de dois volumes de imagens, seguido por um jato de 20 mL (HUANG *et al.*, 2014b).

Neste livro, define-se exame como o procedimento realizado pelo equipamento de RM para gerar as DCE-MRI. Por outro lado, a DCE-MRI é definida como a imagem gerada pela realização do exame de RM.

4.2 Segmentação das mamas

O processo de segmentação das mamas é realizado com o objetivo de separar a mama do fundo da imagem, permitindo, posteriormente, a segmentação do tumor. Um pré-processamento é feito para remover elementos indesejados na DCE-MRI, conforme descrito na Subseção 4.2.1.

Outro processo realizado foi a criação da máscara binária, com o intuito de extrair somente os voxels pertencentes às mamas. Esse processo está detalhado na Subseção 4.2.2 e na Figura 16 ilustram-se as etapas realizadas na segmentação das mamas.

4.2.1 Pré-processamento

Inicialmente, promove-se um corte (Figura 17 *b*) no eixo *Y* de 50% no volume, com o intuito de eliminar tecidos/órgãos indesejados, como coração, artérias, pulmão, entre outros, que ficam abaixo das mamas, como ilustra a Figura 17 *a*). Esses órgãos podem ser confundidos com as regiões suspeitas de lesão durante a injeção do AC. Após a realização do corte, aplica-se o registro rígido, com o propósito de ajustar as dimensões de altura, largura, espaçamento e rotação das imagens alcançadas durante o processo de aquisição (MADHURI, 2014; NETTO *et al.*, 2017).

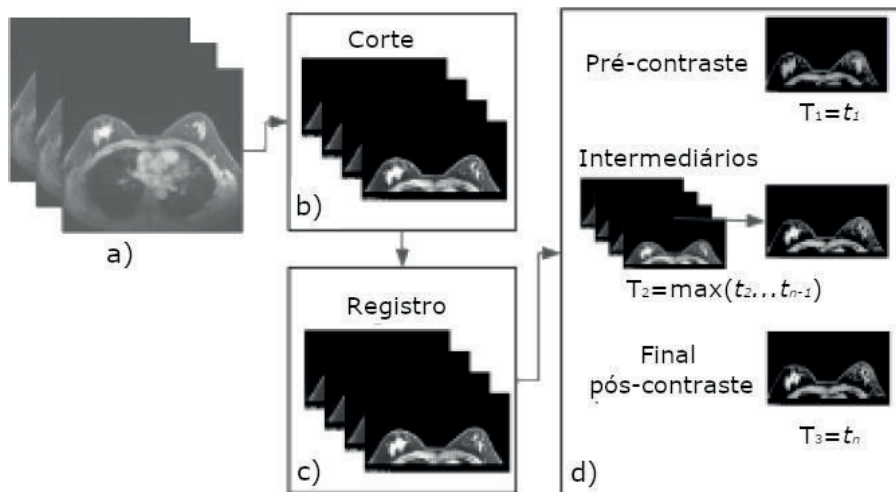
Para a realização do registro, definiu-se o primeiro exame de DCE-MRI (pré-contraste) como imagem fixa ou de referência para registrar as demais imagens. O registro foi realizado nas imagens cortadas, como ilustra a Figura 17 *c*, e aplicado separadamente em cada um dos volumes *V1* e *V2*.

Para gerar a imagem T_2 (início pós-contraste), utilizam-se as maiores intensidades das imagens intermediárias entre t_1 e t_n , ou seja, $T_2 = \max(t_2, \dots, t_{n-1})$, $T = [t_1, t_2, t_3, \dots, t_n]$, representado as DCE-MRI geradas pelos exames no tempo, e n é a quantidade

de exames realizado pelo paciente. A imagem T_3 (final pós-contraste) será representada pela última DCE-MRI realizada no exame, portanto, $T_3 = t_n$.

A Figura 17 *d* demonstra esse processo.

Figura 17 – Etapas do pré-processamento



a) Imagem de entrada do conjunto de dados; Corte da imagem de entrada (a); c) Registro rígido aplicado em (b); d) Processo de geração das imagens T_1 , T_2 e T_3 .

Fonte: elaborada pelos autores (2018).

4.2.2 Máscara binária

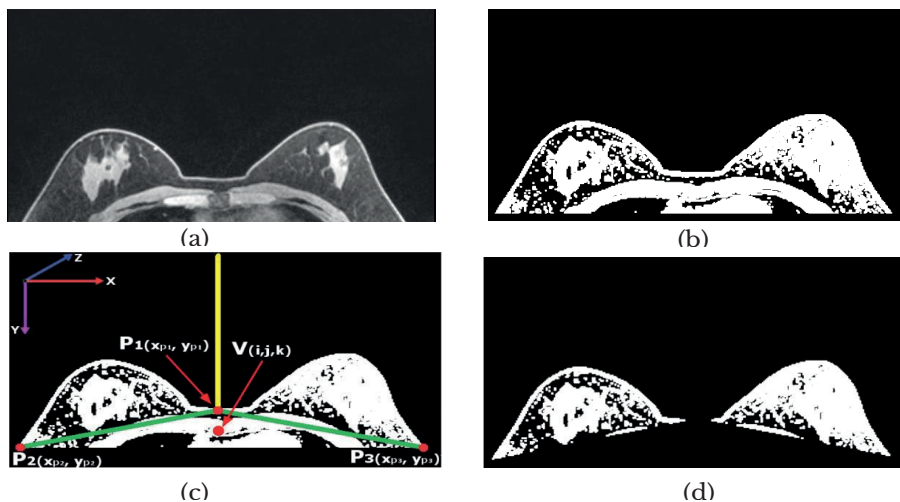
Outra etapa realizada foi a criação da máscara binária da região das mamas. Esse processo é realizado, inicialmente, aplicando-se o método de Otsu (ZHAO; YANG; SONG, 2016) na T_1 (pré-contraste) – Figura 18 *a* –, com o objetivo de remover o fundo, como ilustra a Figura 18 *b*. Em seguida, encontra-se $P_{1(x}, P_{1(y}, P_{1(z)}$, que representa o ponto central do volume – Figura 18 *c* – em que as coordenadas nos eixos X, Y e Z, tenham os menores valores e o valor do voxel seja diferente de 0, sendo $x_p, 1$

a coordenada central do eixo X e y_{p1} a coordenada de menor valor percorrida ao longo do eixo Y em todas as fatias, com valor do voxel diferente de 0.

Para encontrar $P_1(x, y, z)$, realizam-se as seguintes etapas: i) encontra-se a largura da imagem no eixo X; ii) divide-se a largura da imagem ao meio, encontrando-se a posição central no eixo X; a partir desse centro, percorre-se no eixo Y, traçando-se uma reta na vertical (Figura 18 c) – (reta amarela) até encontrar um valor de voxel diferente de 0; iii) atribui-se os valores às coordenadas x_{P1} e y_{P1} . Este processo se repete em todas as fatias até encontrar o menor valor para x_{P1} e y_{P1} com a intenção de obter a menor posição dessas coordenadas entre as fatias.

O ponto $P_2(x_{P_2}, y_{P_2}, z_{P_2})$ representa o ponto inferior à esquerda da mama no volume, sendo x_{p2} o valor mínimo da coordenada do eixo X com o voxel diferente de 0 e y_{p2} o valor máximo da coordenada do eixo Y com o voxel diferente de 0. $P_3(x_{P_3}, y_{P_3}, z_{P_3})$ representa o ponto inferior à direita da mama no volume, onde x_{p3} é o valor máximo do eixo X e y_{p3} é o valor máximo do eixo Y, em que o valor do voxel seja diferente de 0. Esses dois pontos podem ser vistos na Figura 18 c P_2 e P_3 .

Figura 18 – Ilustração do processamento de geração da máscara binária



a) Imagem de entrada do pré-contraste; b) Resultado do Otsu aplicado em (a) para remoção do fundo; c) Imagem de corte para remoção dos voxels: X, Y e Z representam a direção dos eixos do volume; d) Imagem da máscara binária, resultante da remoção dos voxels em (c).

Fonte: elaborada pelos autores (2018).

Os pontos P_1, P_2 e P_3 indicam os pontos de corte do volume; a reta em amarelo mostra como foi encontrado P_1 ; as retas em verde indicam a área dos voxels que serão removidos; e a ligação de (P_1, P_2) e (P_1, P_3) ; $V_{(i,j,k)}$ representa um voxel abaixo das duas retas verdes, que será removido.

Após identificados os três pontos P_1, P_2 e P_3 , são traçadas duas retas: a primeira reta $R_{(P_1, P_2)}$, que liga P_1 a P_2 , e a segunda $R_{(P_1, P_3)}$, que liga P_1 a P_3 – ambas ilustradas na Figura 18 c com a cor verde. Feito isso, removem-se todos os voxels $V_{(i,j,k)}$ que estiverem abaixo dessas duas retas, calculadas de acordo com as equações 41 e 42, obedecendo às restrições das equações 43 e 44.

$$R_{(P_1, P_2)} = V_j(y_{P_1} - y_{P_2}) + V_i(x_{P_2} - x_{P_1}) + (x_{P_1}y_{P_2}) - (y_{P_1}x_{P_2}) \quad (41)$$

$$R_{(P_1, P_3)} = V_j(y_{P_1} - y_{P_3}) + V_i(x_{P_3} - x_{P_1}) + (x_{P_1}y_{P_3}) - (y_{P_1}x_{P_3}) \quad (42)$$

$$R_{(P_1, P_2)} < 0. \quad (43)$$

$$R_{(P_1, P_3)} > 0. \quad (44),$$

sendo V_i e V_j as posições da linha e coluna do voxel atual, que está sendo verificado se vai ser removido ou não; x_{p1} e y_{p1} são as coordenadas do ponto central P_1 ; x_{p2} e y_{p2} representam as coordenadas do ponto inferior à esquerda da mama P_2 ; x_{p3} e y_{p3} são as coordenadas do ponto inferior à direita da mama P_3 .

Na Figura 18 *d*, pode-se visualizar o resultado desse processo, obtendo-se as máscaras das imagens T_1 , T_2 e T_3 com as mamas segmentadas, que servirão de entrada para o MTD, detalhado na Seção 4.3.1.

4.3 Geração dos *habitats*

Nesta seção, descreve-se a geração dos *habitats* do tumor, e para isso, são aplicadas duas técnicas: o MTD e o MPT em DCE-MRI. O primeiro realiza um melhoramento nas mamas, realçando as regiões do AC, gerando uma nova representação da imagem. O segundo utiliza essa nova representação gerada pelo MTD e gera os *habitats* inerentes ao tumor.

4.3.1 Descritor de Textura Molecular (MTD)

O MTD é uma nova forma de representação do volume, baseada na textura. Assim, fundamenta-se nos elementos da química, como se fossem as moléculas de um tecido. Fazendo uma analogia, pode-se dizer que um voxel representa os elementos químicos e um grupo de voxels, a célula. Para melhorar o entendimento, a Tabela 4 apresenta essa relação.

Tabela 4 – Analogia da nomenclatura da representação do MTD

Equações	Química	MTD
$Ei = fi(x, y, z)$ $C = [Pi, \dots, Pn]$	Elemento químico Célula	Valor do voxel Grupo de voxels Somatório dos valores de voxels
m	Massa molecular média	multiplicado por sua quantidade de mesma intensidade, dividido pela quantidade total de voxels
M	Massa molecular	Somatório do valor dos voxels vezes sua quantidade de mesma intensidade
$MMEi$	Massa molecular do elemento	Produto da quantidade de voxels e o seu valor
Ni	Número de elementos	Número de voxels de mesma intensidade
mi	Massa atômica do elemento químico	Valor de intensidade do voxel
n	Quantidade de elementos da célula	Quantidade de voxels dentro da região/janela

Fonte: elaborada pelos autores (2018).

Dada uma imagem da mama segmentada (Figura 19 A), uma janela/célula 3D (Figura 19 B) é extraída dessa imagem e aplicada às equações 45 e 47, de acordo com as (Figura 19 C), obtendo-se a massa molecular média M_m de todos os elementos químicos E_i dessa região, e o resultado obtido é inserido no centro da janela.

Ao término desse processo, gera-se uma nova representação da imagem, dando origem ao MTD, como ilustra a Figura 19 D. De posse dessa nova imagem, podem-se gerar dois valores de características de textura, quais sejam a massa molecular média e massa molecular – equações 45 e 46, respectivamente, sendo MM_E a massa molecular do elemento, isto é, a massa molecular do voxel, que é o produto da quantidade de voxels e seu valor, existente na janela/célula 3D em questão; N_{E_i} corresponde ao número de voxels na janela de mesmo valor de densidade; e M_{E_i} é a massa atômica do elemento químico, que representa o valor de densidade do voxel. Esse processo é utilizado na aplicação do MTD.

Aplicar o MTD permite realizar um melhoramento nos voxels da imagem de acordo com a sua vizinhança, dando ênfase à textura do tecido mamário. Esse descritor permite realçar as estruturas do AC e, ao mesmo tempo, remover ruídos indesejados, dependendo de sua vizinhança.

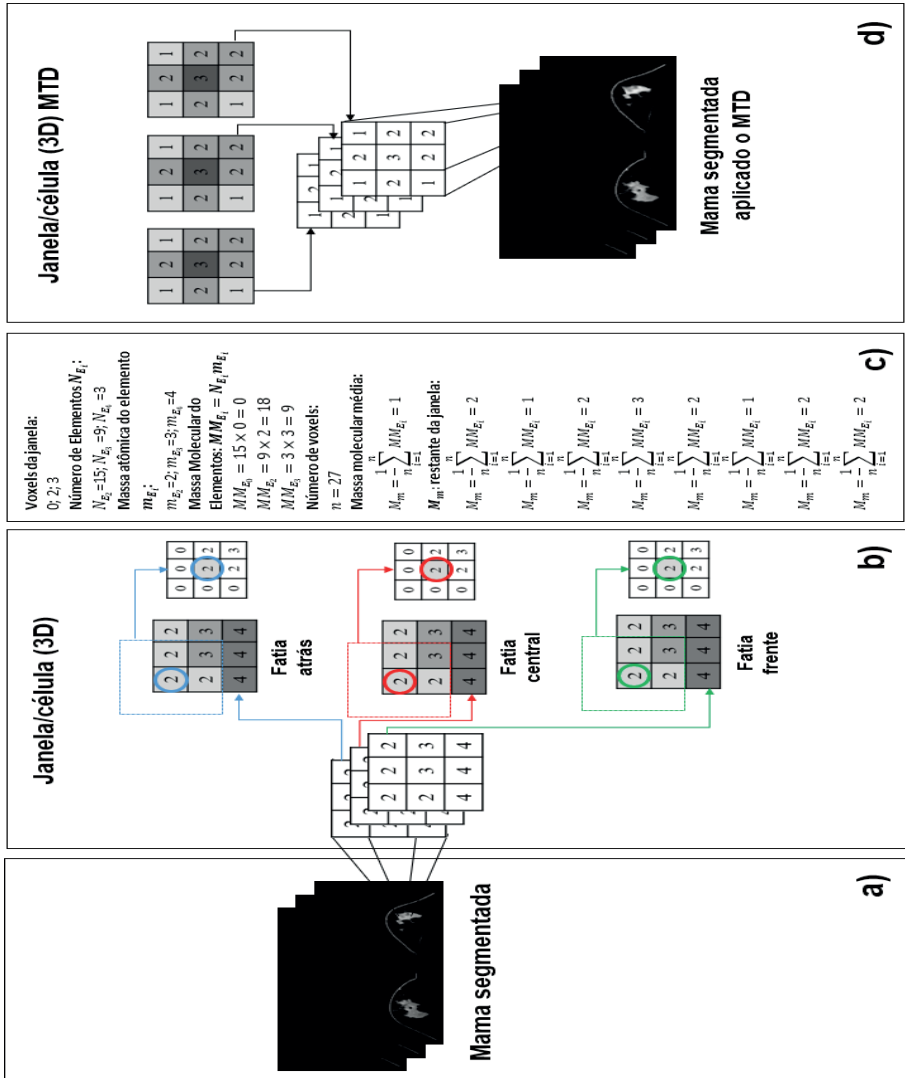
Na Figura 19, visualiza-se o resultado da aplicação do MTD, que é aplicado nas imagens T_1 , T_2 e T_3 , servindo de entrada para o mapeamento patofisiológico de textura, descrito na Seção 4.3.2.

$$M_m = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n MM_{E_i} \quad (45)$$

$$M = \sum_{i=1}^n MM_{E_i} \quad (46)$$

$$MM_{E_i} = N_{E_i} m_{E_i} \quad (47),$$

Figura 19 – Processo da aplicação do MTD



A) Imagem de entrada da mama segmentada; B) Apresenta a janela/célula 3D extraída de (A) e suas fatias atrás, central e frente, com seus respectivos voxels e nas cores azul, vermelho e verde, uma determinada região com sua vizinhança; C) Exemplifica o cálculo do MTD na janela/célula 3D, apresentada em (B) com os valores de voxels 0, 2 e 3; D) Apresenta o resultado da janela/célula 3D após aplicação do MTD, realçando o agente de contraste nas mamas segmentadas.

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

4.3.2 MPT em DCE-MRI

Nesta seção, descreve-se a aplicação do MPT em DCE-MRI, que consiste no estudo do mecanismo fisiológico de doenças e patologias celulares, orgânicas e sistêmicas, atendendo às alterações que são suscitadas nos funcionamentos normais desses mesmos tecidos (VASSIOU *et al.*, 2009; KARAHALIOU *et al.*, 2010; SZABO; ASPELIN; WIBERG, 2004).

Neste livro, faz-se uso desse estudo, com o intuito de analisar o comportamento patofisiológico do AC na mama, de maneira a identificar as regiões que mais sofreram alterações com a ação do AC.

A proposta do MPT, neste estudo, é encontrar de maneira automática as regiões suspeitas de tumor, analisando o comportamento da ação do AC nas imagens T_1 , T_2 e T_3 , sendo pré-contraste, início pós-contraste e final pós-contraste, respectivamente. Tais imagens são geradas durante o processo MTD, descrito na Seção 4.3.1.

Por definição, assume-se que $T(t) = \{T(1), T(2), T(3)\}$, representam as imagens nos tempos t , sendo $t = \{1, 2, 3\}$. Para encontrar as regiões candidatas a tumor, consideram-se as intensidades de cada voxel.

O pré-realce inicial (IE) representa o sinal de preenchimento do AC (KARAHALIOU *et al.*, 2010). Esse valor indica como foi a ação inicial do AC durante T_1 e T_2 , após ser injetado. Dependendo do valor de IE calculado na equação 48, o AC pode ser: lento, médio ou rápido (KARAHALIOU *et al.*, 2010).

$$\text{Pré-realce}(IE) = \frac{T(2) - T(1)}{T(1)} \quad (48)$$

O Pós-Realce Inicial (PIE) representa o sinal inicial da ação do AC, logo após ser injetado (KARAHALIOU *et al.*, 2010). Esse valor descreve o comportamento do AC durante o pós-contraste e é calculado de acordo com a equação 49.

$$\text{Inicio} - \text{pós} - \text{realce}(PIE) = \frac{T(3) - T(2)}{T(2)}. \quad (49)$$

O Pós-Realce Final (SER) indica o sinal final da ação do AC (KARAHALIOU *et al.*, 2010; SZABO; ASPELIN; WIBERG, 2004; BAUM *et al.*, 2002), descrevendo o seu comportamento até o último instante depois de ser injetado. O SER é calculado pela equação 50.

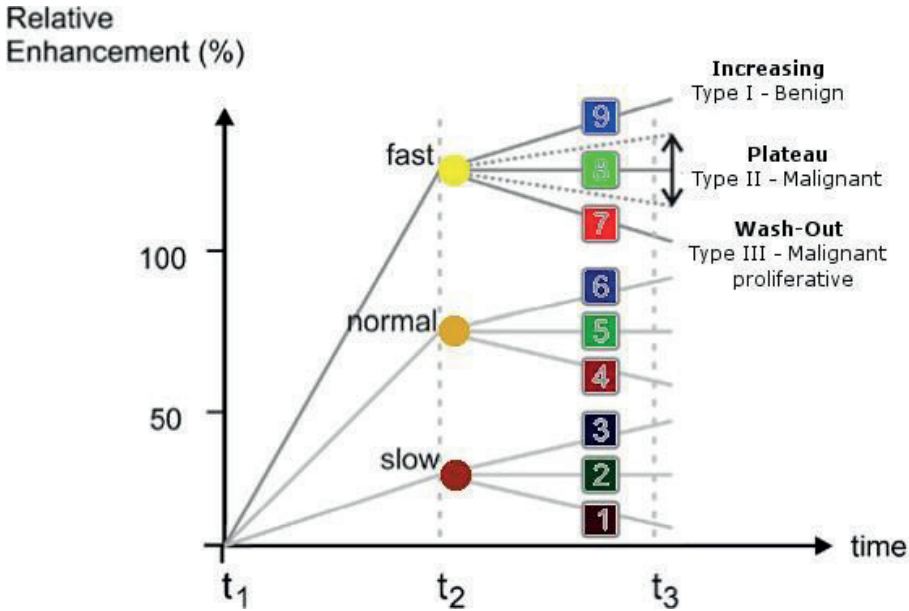
$$\text{Final} - \text{pós} - \text{realce}(SER) = \frac{T(2) - T(1)}{T(3) - T(1)} \quad (50)$$

Neste estudo, *PIE* define o valor de saída do AC para o gráfico da curva 3TP (Figura 20) e *SER* define a codificação para colorir as regiões do tumor, gerando seus *habitats*. Utiliza-se IE para definir como foi o preenchimento do AC em determinadas regiões, podendo ser lento, médio ou rápido; já o valor de *SER* é empregado para definir como foi o esvaziamento (*increasing*, *plateau* ou *washout*) do AC nas regiões do tumor. O resultado desse processo pode ser visualizado na Figura 20.

Aplicando as equações 48, 49 e 50 às imagens $T(1)$, $T(2)$ e $T(3)$, pode-se montar a curva 3TP (KARAHALIOU *et al.*, 2010; PREIM *et al.*, 2012), como ilustra a Figura 20. Essa curva é um método de análise para determinar como foi o preenchimento e o esvaziamento do AC ao longo do tempo. Assim, t_1 , t_2 e t_3 (Figura 20) representam as imagens no tempo. *Fast*, *normal* e *slow* (rápido, normal e lento), significam as três classes de comportamento do AC durante o preenchimento, ocorrido entre t_1 e t_2 .

O resultado desse processo pode ser visualizado na Figura 21 *d*.

Figura 20 – Método da curva 3TP



t_1 , t_2 e t_3 representam as imagens no tempo. As três classes de preenchimento lento, normal e rápido (*slow*, *normal* e *fast*), identificam o preenchimento do AC. Os 9 tons de cores (1 a 9) determinam as subclasses de esvaziamento do AC que podem ser crescendo, platô e lavagem (*Increasing*, *Plateau* e *Wash-Out*).

Fonte: adaptada de Preim *et al.* (2012).

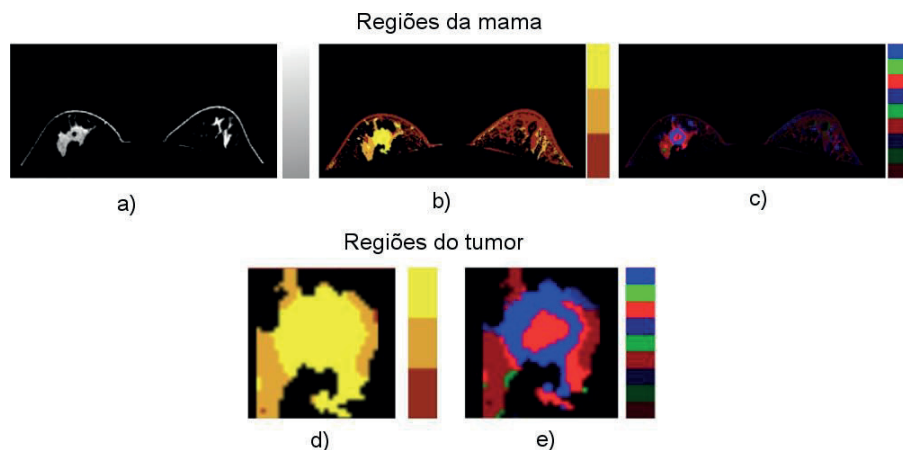
Os nove tons de cores (1 a 9) na Figura 20 representam o comportamento do AC durante o esvaziamento entre t_2 e t_3 para cada uma das três classes (*fast*, *normal* e *slow*), podendo assumir os tipos I-benigno, II-maligno e III-maligno proliferativo, sendo *Increasing*, *Plateau* e *Wash-Out*, respectivamente. Esses nove tipos representam as subclasses dos *habitats* encontrados no tumor e podem ser visualizados na Figura 21 e.

Para encontrar as regiões candidatas a tumor em uma DCE-MRI da mama, são escolhidas aquelas que tiverem o maior valor de preenchimento *IE*. Na Figura 21 b, pode-se visualizar o resultado do *IE* nas regiões onde a ação do contraste pode ser lento, normal e rápido, correspondendo às cores marrom,

laranja e amarela, respectivamente. Essas regiões representam onde houve maior ação do AC na mama, sendo as regiões amarelas aquelas que apresentam a maior probabilidade de ser maligno, pois representam regiões onde o AC teve um preenchimento rápido. Por isso, são consideradas suspeitas de tumor. Então, essas regiões (cor amarela) são extraídas dando origem aos candidatos a tumor e, em seguida, o MPT é realizado novamente, apenas nas regiões candidatas a serem analisadas individualmente.

Visualizando a Figura 21 *d*, pode-se verificar que o *IE* representa o preenchimento do AC, *PIE* e *SER* o esvaziamento, como ilustra a Figura 21 *e*.

Figura 21 – Resultado do processamento do MPT



a) Entrada; b) Saída com as 3 regiões do AC; c) Saída com as subclasses do esvaziamento do AC; d) Tumor com as 3 classes representando o preenchimento do AC; e) Tumor com as 9 subclasses com tons em diferentes intensidades, representando o esvaziamento do AC.

Fonte: arquivo pessoal dos autores (2019).

Em face dos achados na literatura, afirma-se que valores de *SER* menores que 1 mostram-se persistentes, ou seja, crescendo (*increasing*), enquanto que valores maiores que 1 indicam curvas de lavagem (*washout*) (SZABO; ASPELIN; WIBERG, 2004). Entretanto, para definir como foi o

comportamento do AC durante o esvaziamento (*increasing*, *plateau* ou *washout*), adotaram-se os seguintes critérios: *i*) $SER \geq 1.2$ indica *washout* (tons de vermelho), representando malignidade tipo III; *ii*) ($0.9 \leq SER < 1.2$) indica *plateau* (tons de verde), pois representa persistência de malignidade tipo II; *iii*) $SER < 0.9$ indica *increasing* (tons de azul), definindo benignidade tipo I (KARAHALIOU *et al.*, 2010; BAUM *et al.*, 2002; PREIM *et al.*, 2012).

O método proposto classifica os tumores com base na curva 3TP (KARAHALIOU *et al.*, 2010; SZABO; ASPELIN; WIBERG, 2004; PREIM *et al.*, 2012). Essa curva analisa o comportamento do AC durante o seu preenchimento e esvaziamento, logo após ser injetado na corrente sanguínea. Estudos apontam que em tumores benignos, o AC pode apresentar os comportamentos rápido, normal ou lento, durante o seu preenchimento (SZABO; ASPELIN; WIBERG, 2004; PREIM *et al.*, 2012).

Porém, o seu esvaziamento só poderá ser *Increasing* (Tipo I – Benigno), pois tumores benignos têm como característica na saída do AC continuar crescendo o valor de densidade do voxel. Na Figura 21, nos números 3, 6 e 9, com tons de cor azul, pode-se visualizar a curva 3TP de tumores benignos.

O comportamento de preenchimento do AC nos tumores malignos também pode ser rápido, normal ou lento. Ainda assim, seu esvaziamento pode ser definido de duas formas. A primeira é caracterizada como *Plateau* (Tipo II - Maligno), que ocorre o AC se esvazia de maneira não brusca, ou seja, não houve muita variação no valor de densidade do voxel. Esse resultado é ilustrado na Figura 21, números 2, 5 e 8, com os tons de cor verde exemplificando uma curva 3TP de tumores malignos. A segunda forma é definida como *Wash-Out* (Tipo III - Maligno proliferativo), que é caracterizado quando o esvaziamento do AC sai de forma rápida. Nesse caso, a saída do AC sofre uma mudança brusca

no valor de densidade do voxel, como ilustra na Figura 21, com os números 1, 4 e 7 nos tons de cor vermelha (KARAHALIOU *et al.*, 2010; BAUM *et al.*, 2002; PREIM *et al.*, 2012).

Na Figura 21, pode-se visualizar o resultado desse processo, juntamente com todos os *habitats* gerados por meio da aplicação do MTD e MPT.

4.3.3 Avaliação da segmentação

Para avaliar a segmentação do método, utiliza-se as métricas de avaliação sensibilidade, especificidade, acurácia e Similaridade Volumétrica (VS), sendo calculadas com as equações 33, 34, 35 e 36, respectivamente.

Essas métricas são descritas na Seção 3.4.6 e neste estudo, são utilizadas para avaliar a região segmentada pelo método proposto, com a marcação feita pelo especialista disponibilizada na base. Os resultados dessa avaliação estão detalhados na Seção 4.4.

4.4 Resultados

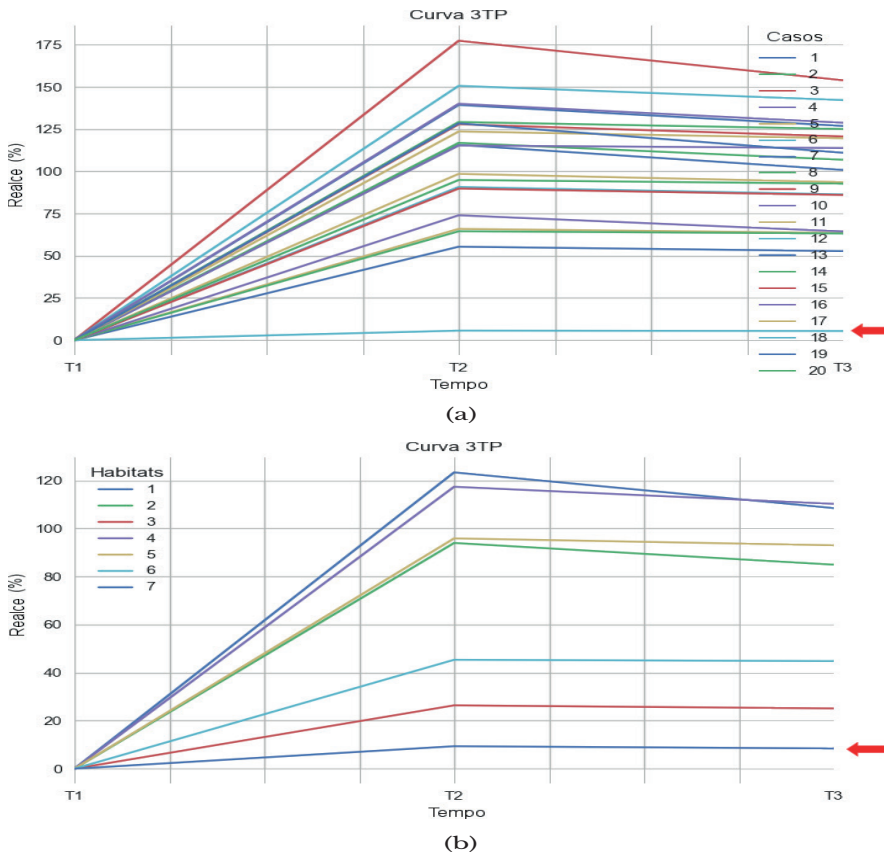
Os tumores analisados neste estudo são todos malignos e estão em tratamento de quimioterapia. Os resultados que serão apresentados não levam em consideração a análise temporal dos exames, isto é, todos os casos são analisados individualmente. A base de dados é composta de dez pacientes com dois tempos (V1 e V2), ou seja, dois exames para cada paciente, totalizando 20 tumores.

Os resultados encontrados foram promissores, sendo identificados 100% dos casos de tumores na mama. Os resultados de avaliação da segmentação foram: acurácia 99,95%; sensibilidade 71,07%; especificidade 99,98% e VS 77,75%. Além disso, foi possível classificar a malignidade dos tumores, sendo seis casos malignos tipo III (*washout*) e 14 casos malignos tipo II (*plateau*), totalizando 20 casos. Considerando esses resultados, detalha-se a seguir como eles foram obtidos.

4.4.1 Resultado das curvas 3TP

Na Figura 22 *a*, visualiza-se o resultado das curvas 3TP de todos os casos em estudo. Analisando o gráfico, destaca-se a curva 18, referente ao caso BC15-V2, pois foi o único que teve o preenchimento do AC slow. Analisando o gráfico da Figura 22 *b*, referente ao resultado do caso específico BC01-V2, destacamos a curva 7, pois foi a única que teve esvaziamento *increasing*, ou seja, representando habitat benigno.

Figura 22 – Resultado das curvas 3TP



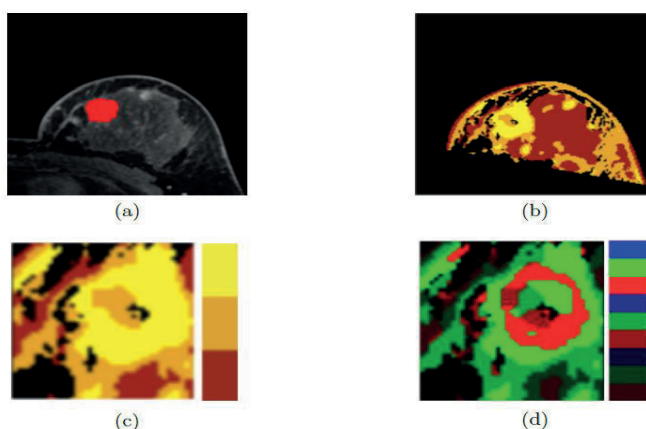
a) Todos os casos; b) Caso BC01-V2.

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

4.4.2 Análise das regiões geradas pelo MPT

Inicialmente, analisaram-se as regiões geradas pelo MPT, as quais apresentam os possíveis tumores na mama, adquiridos com base no MTD (Seção 4.3.1) e na curva 3TP (Figura 20), utilizando-se apenas o preenchimento *IE* como parâmetro de inclusão dessas regiões da mama. Então, todas as regiões em que o valor de *IE* (Figura 23 b) foi rápido (cor amarela), foram consideradas como possíveis tumores na mama.

Figura 23 – Resultado do MPT no caso BC01-V2



a) 2 com o tumor marcado em vermelho pelo especialista; b) Mama com as 3 regiões em cores do preenchimento do AC (marrom=lento, laranja=normal e amarela=rápido); c) Tumor extraído da mama com as 3 regiões (lento, normal e rápido) referente ao preenchimento do AC; d) Resultante do tumor com os 9 tons de cores (azul, verde e vermelho), representando as subclasses do esvaziamento do AC.

Fonte: arquivo pessoal dos autores (2019).

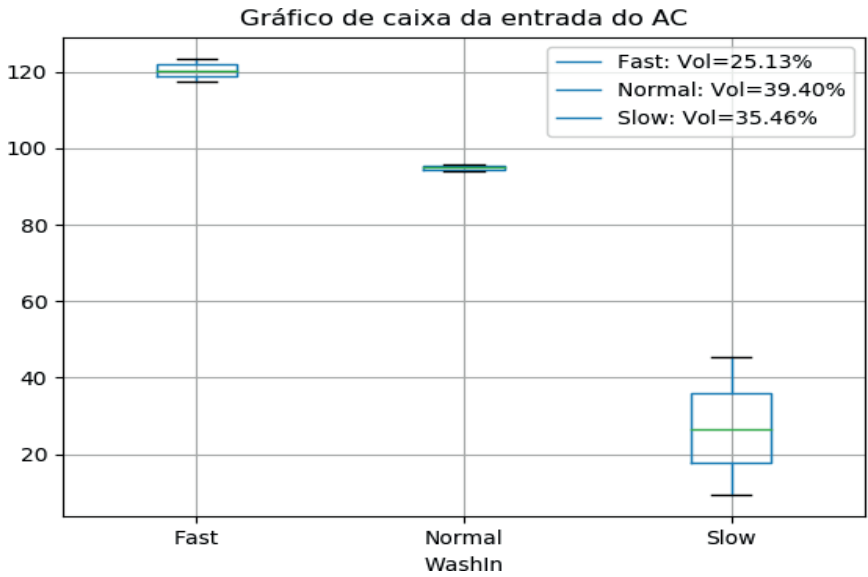
Analisando o resultado da aplicação do MPT na região do possível tumor, verifica-se que essas regiões ficam bem evidenciadas, considerando-se a marcação do especialista (Figura 23 a), demonstrando o comportamento de entrada do AC dentro da mama (Figura 23 b, podendo o *IE* assumir-se lento, médio e rápido, correspondendo às cores marrom, laranja e

amarela, respectivamente. Isso só foi possível devido ao MTD, que conseguiu realçar as regiões do tumor, propiciando um destaque melhor ao AC dentro da mama.

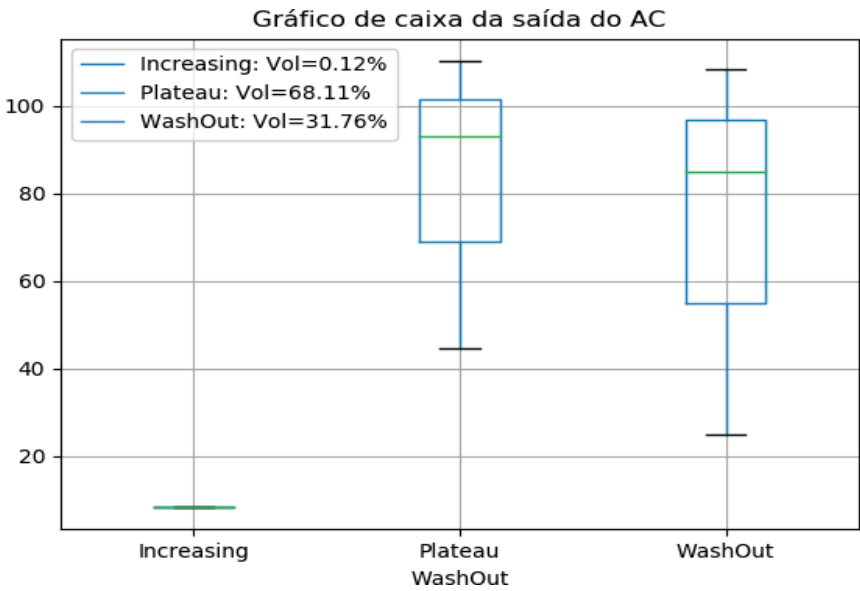
Na Figura 23 *c*, ilustra-se o resultado do comportamento do AC dentro do tumor durante o processo de preenchimento, calculado por *IE*, onde as cores marrom, laranja e amarela correspondem a lento, médio e rápido, respectivamente. A Figura 23 *d* apresenta o resultado do comportamento do AC dentro do tumor durante o processo de esvaziamento, sendo calculado por *SER*, determinando como será o seu comportamento, que pode assumir *increasing*, *plateau* ou *washout*, sendo representado pelos nove tons de cores (azul, verde e vermelho).

A Figura 24 *a* apresenta o gráfico de caixa do comportamento do AC durante o preenchimento. Analisando o gráfico, pode-se notar que o maior volume corresponde a 39.403% do tumor. Então, infere-se que a maior parte do tumor teve o preenchimento do AC *Normal*. A Figura 24 *b* ilustra o gráfico de caixa, referente ao comportamento do AC durante o esvaziamento e, nesse gráfico, deduz-se que o maior volume corresponde a 68.11% do tumor, caracterizando-se com a malignância tipo II (*plateau*).

Figura 24 – Resultado do gráfico de caixa aplicado no caso BC01-V2



(a)



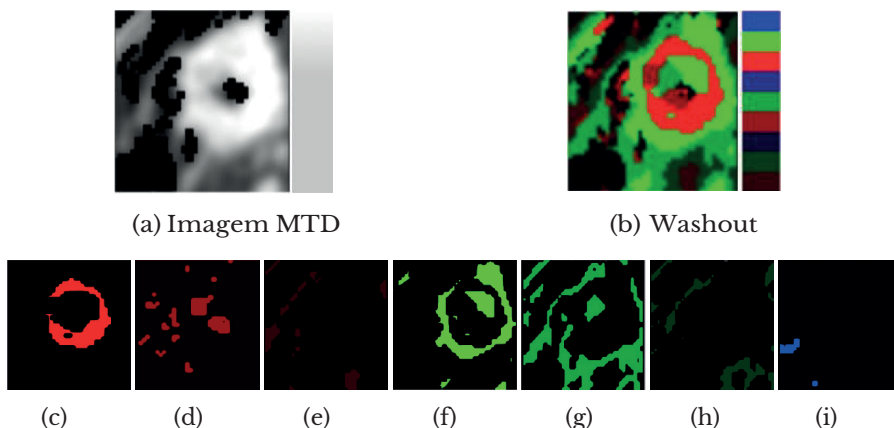
(b)

a) Preenchimento do AC; b) Esvaziamento do AC.

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Pode-se notar que o MTD conseguiu realçar as regiões do tumor onde o AC teve a maior ação (Figura 25 a), propiciando ao MPT separar todas as regiões da mama, permitindo destacar as possíveis regiões do tumor (Figura 25 b). No entanto, essas mesmas regiões foram submetidas novamente ao MPT para analisar suas regiões internas, só que desta vez, foram aplicados todos os cálculos (equações 48, 49 e 50), sendo *IE* o preenchimento e *SER* o esvaziamento do AC. Na Figura 25, da letra *c* até a *i*, pode-se visualizar o resultado de todos os *habitats* gerados pelo MPT.

Figura 25 – Resultado dos *habitats* gerados pelo MPT do caso BC01-V2



a) Imagem original do tumor (T_2) com MTD; b) *Habitats* coloridos do tumor gerados pelo MPT, representando o comportamento do AC durante o esvaziamento; c) Habitat Fast e Washout; d) *Habitat Normal* e Washout; e) *Habitat Slow* e Washout; f) *Habitat Fast* e Plateau; g) *Habitat Normal* e Plateau; h) *Habitat Slow* e Plateau; i) *Habitat Slow* e Increasing.

Fonte: arquivo pessoal dos autores (2019).

De acordo com a Tabela 5, pode-se verificar que durante a entrada do AC, foram encontrados dez casos *Fast*, nove *Normal* e um *Slow*, totalizando 20 casos. Portanto, conclui-se que a maioria dos casos estudados tiveram o comportamento de preenchimento *Fast*.

Tabela 5 – Resultado da aplicação do MTD e MPT em todos os casos do conjunto de dados

Casos	IE	PIE	SER	Input AC	Output AC	Malignidade (Tipo)
BC01-V1	1,15625	-0,128019	1,31361	<i>Fast</i>	<i>WashOut</i>	III
BC01-V2	1,1686	-0,0857909	1,18935	<i>Fast</i>	<i>Plateau</i>	II
BC05-V1	1,77333	-0,132212	1,26066	<i>Fast</i>	<i>WashOut</i>	III*
BC05-V2	1,15278	-0,0129032	1,02469	<i>Fast</i>	<i>Plateau</i>	II
BC06-V1	0,659218	-0,037037	1,1028	Normal	<i>Plateau</i>	II
BC06-V2	0,640719	-0,167883	1,7541	Normal	<i>WashOut</i>	III
BC08-V1	0,553691	-0,0475162	1,15385	Normal	<i>Plateau</i>	II
BC08-V2	0,64486	-0,0198864	1,05344	Normal	<i>Plateau</i>	II
BC10-V1	1,27891	-0,0567164	1,11243	<i>Fast</i>	<i>Plateau</i>	II
BC10-V2	0,739645	-0,129252	1,43678	Normal	<i>WashOut</i>	III
BC12-V1	1,23595	-0,0326633	1,0628	<i>Fast</i>	<i>Plateau</i>	II
BC12-V2	1,5061	-0,0559611	1,10268	<i>Fast</i>	<i>Plateau</i>	II
BC13-V1	0,771277	0,00600601	0,986395	Normal	<i>Plateau</i>	II
BC13-V2	1,29197	-0,0318471	1,05988	<i>Fast</i>	<i>Plateau</i>	II
BC14-V1	0,897849	-0,0424929	1,09868	Normal	<i>Plateau</i>	II
BC14-V2	1,4	-0,0801282	1,15924	<i>Fast</i>	<i>Plateau</i>	II
BC15-V1	0,984848	-0,0496183	1,1111	Normal	<i>Plateau</i>	II
BC15-V2	0,0566038	-0,0392857	3,75	<i>Slow</i>	<i>WashOut</i>	III
BC16-V1	1,28387	-0,135593	1,31788	<i>Fast</i>	<i>WashOut</i>	III*
BC16-V2	0,948718	-0,0230263	1,04965	Normal	<i>Plateau</i>	II

*Maligno proliferativo ou agressivo.

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Analisando a saída do AC, detectaram-se seis casos *Washout*, 14 *Plateau* e nenhum *Increasing*. Fazendo uma combinação desses dois resultados, três casos (1, 3 e 19) tiveram o preenchimento *Fast* e o esvaziamento *Washout* e, nesses casos, é possível inferir que todos são sugestivos de malignidade tipo III, pois tumores que possuem *input* e *output* rápidos são sugestivos de malignidade proliferativa ou agressiva.

4.4.3 Análise dos *habitats*

Outra análise que pode ser feita em relação a Tabela 5, é o fato de que não foi encontrado nenhum caso sugestivo de benignidade (*increasing* - tipo I), culminando com o que foi falado anteriormente, que a base de dados só possui tumores malignos em tratamento. Portanto, o MPT conseguiu detectar de forma automática todos os tumores e atingiu o objetivo de realizar o mapeamento patofisiológico dos *habitats* tumorais.

Na Tabela 6, apresentam-se os resultados da aplicação do MPT para o caso BC01- V2, que apresentou os vários tipos de preenchimento e esvaziamento do AC dentro do tumor, possibilitando uma análise mais acurada. Analisando esses dados, pode-se afirmar que foram encontrados sete *habitats* (Figura 25), sendo mapeadas com duas regiões *Fast*, duas *Normal* e três *Slow*, durante o preenchimento. Ademais, três regiões *Washout*, três *Plateau* e uma *Increasing*, durante o esvaziamento.

Tabela 6 – Resultado dos *habitats* gerados pela aplicação do MTD e MPT, referente ao caso BC01-V2

<i>Habitats</i>	IE	PIE	SER	<i>Input</i>	<i>Output</i>	Vol	% Vol
Figura 4.10 c	1,23353	-0,120643	1,2795	<i>Fast</i>	<i>WashOut</i>	4197,72	9,319
Figura 4.10 d	0,939759	-0,096273	1,248	<i>Normal</i>	<i>WashOut</i>	2803,75	6,225
Figura 4.10 e	0,263804	-0,048543	1,30303	<i>Slow</i>	<i>WashOut</i>	7306,51	16,221
Figura 4.10 f	1,17365	-0,060606	1,12644	<i>Fast</i>	<i>Plateau</i>	7123,17	15,814
Figura 4.10 g	0,958823	-0,03003	1,06536	<i>Normal</i>	<i>Plateau</i>	14944,9	33,179
Figura 4.10 h	0,453488	-0,012	1,04	<i>Slow</i>	<i>Plateau</i>	8611,97	19,119
Figura 4.10 i	0,09375	-0,10	-6	<i>Slow</i>	<i>Increasing</i>	55,3164	0,123

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Então, analisando comportamento de esvaziamento do AC nos maiores *habitats* do tumor, pode-se afirmar que 31.76% foi *Washout*; 68.11%, *Plateau*; e 0.12%, *Increasing*. Somando esses percentuais, conclui-se que a maior parte do tumor é constituída de *habitats Washout* e *Plateau*. Portanto, pode-se caracterizar esse tumor como sugestivo de malignidade tipos II e III.

O resultado desse caso (BC01-V2) pôde ser visualizado nas Figuras 23 e 25.

Considerando os resultados obtidos neste estudo, é possível afirmar que o método proposto apresenta uma solução quanto ao auxílio no tratamento de pacientes com câncer de mama, a partir de exames DCE-MRI.

4.4.4 Estudos de caso

Esta seção apresenta dois estudos de caso do mapeamento patofisiológico dos *habitats* tumorais encontrados pelo método proposto.

4.4.4.1 Mapeamento patofisiológico dos *habitats* (caso BC-01-V2)

Dentre os resultados encontrados, destacamos o caso BC01-V2, pois como mostrou a Figura 23 *b*, o método proposto conseguiu segmentar o tumor automaticamente, de acordo com a marcação do especialista. Além disso, foi possível realizar a análise dos *habitats* do tumor, permitindo identificar o tipo de comportamento realizado pelo AC.

Isso mostra que o método é eficiente para encontrar os *habitats* de tumores na mama em DCE-MRI, sugerindo novas estratégias de acompanhamento durante o tratamento do câncer.

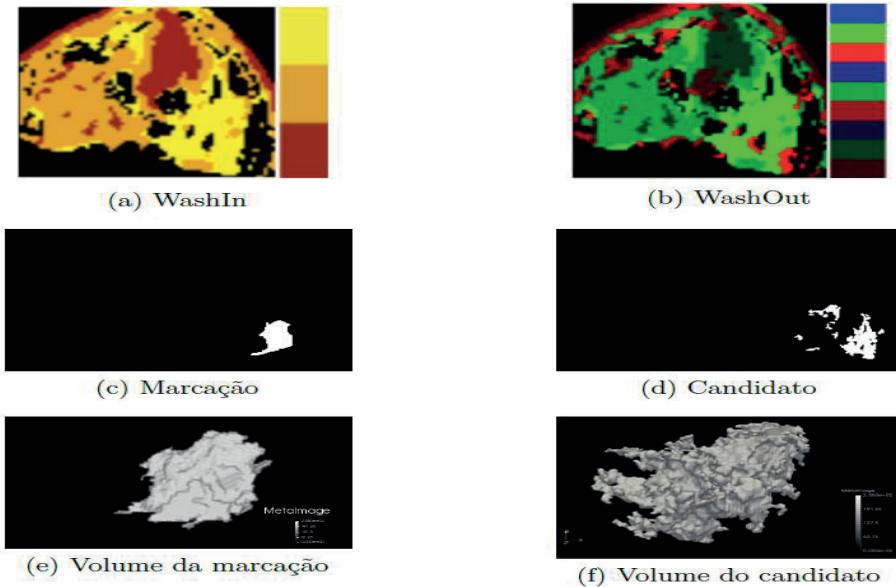
4.4.4.2 Mapeamento patofisiológico dos *habitats* (caso BC-15-V2)

Uma caso negativo do método foi o BC15-V2, que apresentou uma região maior que o esperado, de acordo com a marcação do especialista, na detecção do tumor. Acredita-se que isso tenha ocorrido devido a dois fatores:

- a. durante o processo, para encontrar as regiões candidatas a tumor, verificou-se que o AC teve uma ação dispersa na mama quase toda, como ilustra a Figura 26 *a*. Essa dispersão fez com que o AC se fragmentasse em várias regiões de diferentes fatias, aparentemente separadas. No entanto, todas as fatias das possíveis regiões do tumor estão conectados entre si, conforme ilustra seu volume na Figura 26 *e*. Portanto, quando a região candidata a tumor é extraída, seu volume fica maior do que foi marcada pelo especialista (Figura 26 *c*);
- b. como a região suspeita tem um volume grande, envolvendo a mama quase toda, o MPT, quando gera o mapeamento dos *habitats*, praticamente é aplicado na mama quase toda, resultando em uma

região maior do que foi marcada pelo especialista – Figura 26 c. Mas se a marcação for desconsiderada, pode-se perceber que o método proposto conseguiu encontrar o tumor, só que em uma proporção maior que a marcada – Figura 26 d.

Figura 26 – Resultado do MTD e MPT-DEC-RMI no caso P15-1



a) Imagem WashIn da mama; b) Resultado do WashOut no tumor; c) Marcação do tumor realizada pelo especialista; d) Região candidata a tumor na mama detectada pelo método; e) Volume da marcação do especialista; f) Volume da região candidata, demonstrando que as fatias estão conectadas.

Fonte: arquivo pessoal dos autores (2019).

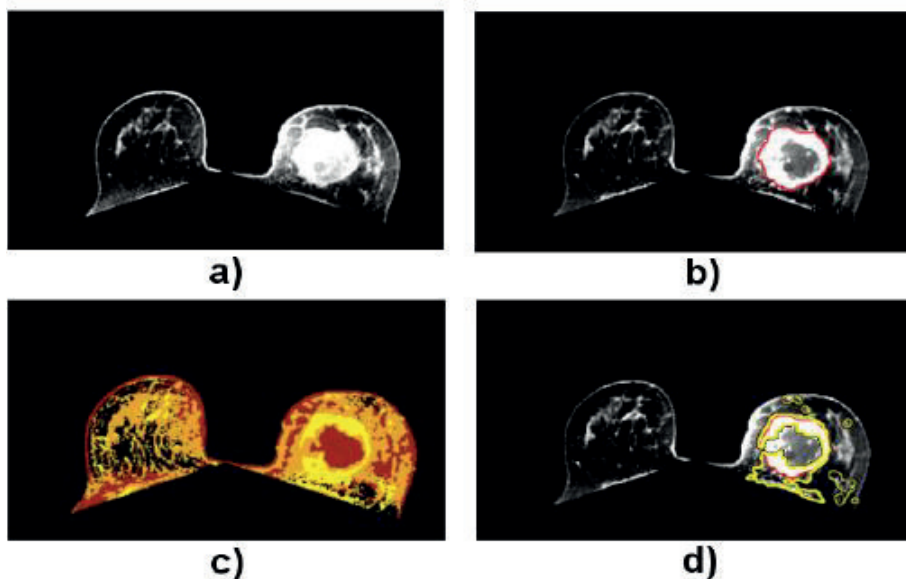
4.4.4.3 Análise da segmentação (caso BC08-VI)

Analisando o resultado da segmentação proposta, é oportuno destacar que as métricas *sensibilidade* e SV, apresentaram os percentuais de 71,07% e 77,75%, respectivamente. Aparentemente, pode-se imaginar que os valores sejam baixos, mas eles se justificam pelo fato de o método proposto

basear-se no comportamento do AC para segmentar as lesões e, em alguns casos, essas lesões apresentam uma baixa ação do AC no tecido.

Isso significa que a região do tecido possui pouca vascularização. No entanto, o especialista marcou as lesões apenas com um círculo envolvendo toda a lesão, não levando em consideração a ação do AC, conforme ilustrada na Figura 27 *b*. Por outro lado, o método proposto busca detectar os *habitats* das regiões do tumor de acordo com o comportamento do AC dentro da vascularização dos tecidos, mostrando onde teve ação do AC.

Figura 27 - Ilustração da análise da Segmentação proposta no caso BC08-VI



a) Pré-contraste da mama; b) Pós-contraste da mama com as regiões realçadas pelo AC e a marcação do tumor, realizada pelo especialista, em vermelho; c) Região candidata a tumor em amarelo, detectada pelo método; d) Resultado da segmentação proposta em amarelo, sobreposta na marcação da base, em vermelho.

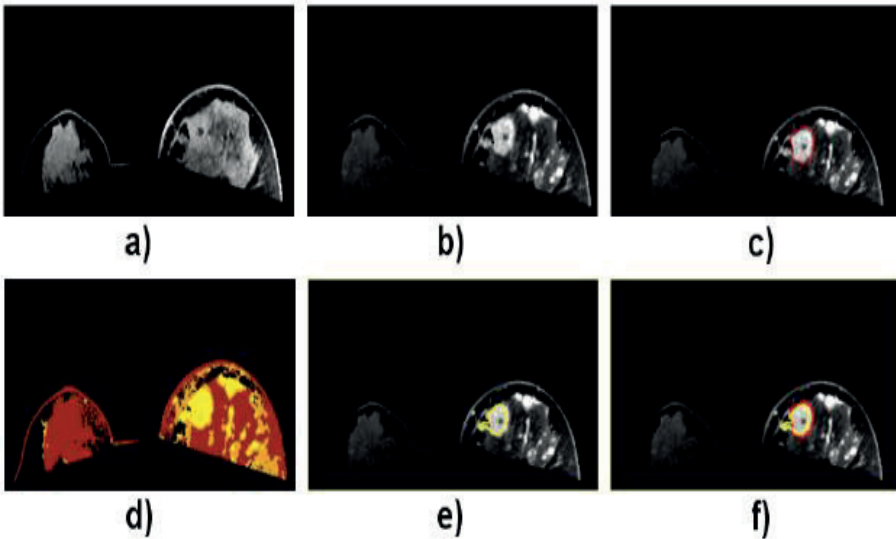
Fonte: arquivo pessoal dos autores (2019).

A Figura 27 *d* ilustra o resultado da segmentação proposta em amarelo, sobreposta na marcação da base em vermelho. Pode-se notar na Figura 27 *b* que a região interna marcada pelo especialista desconsidera a ação do AC.

4.4.4.4 Análise da segmentação (caso BC01-VI)

De fato, o método proposto achou outras estruturas na mama além das lesões marcadas pelo especialista da base, como ilustram as regiões em amarelo na Figura 28 *d*. Pode-se considerar esses achados como falsos positivos. Contudo, essas estruturas consideradas “falsos positivos” tem características hemodinâmicas semelhantes às lesões marcadas, como ilustrado na Figura 28 *b*, após a injeção do AC.

Figura 28 – Análise dos candidatos a tumor no caso BC01-VI



a) Pré-contraste da mama; b) Pós-contraste da mama com as regiões realçadas pelo AC; c) Marcação do tumor, realizada pelo especialista, em vermelho; d) Região candidata a tumor em amarelo, detectada pelo método; e) Resultado da segmentação proposta, em amarelo; f) Sobreposição da segmentação proposta, na marcação da base.

Fonte: arquivo pessoal dos autores (2019).

Em consulta com um especialista do grupo de pesquisa deste autor, percebeu-se que essas estruturas também são lesões com menor visibilidade e impacto que aquelas marcadas na base. Acredita-se que as marcações da base ocorrem somente nas lesões principais. Não se pode ter certeza, pois não há qualquer informação sobre esse fato na base.

Na Figura 28 *c*, visualiza-se a marcação realizada pelo especialista da base, em vermelho. A Figura 28 *e* ilustra o resultado da segmentação, em amarelo, e na 28 *f*, pode-se visualizar a sobreposição da segmentação proposta, com a marcação da base, mostrando o quanto são semelhantes. É importante salientar que a base é composta de tumores malignos.

Contudo, o MPT foi capaz de realizar o mapeamento patofisiológico dos *habitats* do tumor, bem como representar o tipo de malignidade, baseando-se no comportamento do AC em DCE-MRI da mama.

4.5 Comparação do método com os trabalhos relacionados

Como este estudo analisa individualmente cada tumor, desconsiderando-se a comparação dos dois exames no tempo T1 e T2, e tendo em vista apenas as técnicas utilizadas na solução do problema proposto, apresenta-se na Tabela 7 uma comparação com os trabalhos relacionados. Como é possível verificar, o método proposto é o único que tem a segmentação das mamas automaticamente.

Outro diferencial do estudo proposto em relação aos trabalhos relacionados é a segmentação automática do tumor, o que não ocorre nos demais. Outrossim, o aludido método ainda consegue definir percentualmente o volume que cada classe ocupa, permitindo analisar individualmente as regiões internas do tumor.

Outra vantagem deste estudo é o fato de que a análise do tumor é feita localmente, a partir da ação do AC, facultando a análise das diversas regiões do tumor, classificando-as individualmente. Não obstante, os demais trabalhos relacionados na Tabela 7 definem o tumor como uma única classe, desconsiderando suas regiões internas.

Tabela 7 – Comparação das técnicas utilizada no método proposto com relação a outros trabalhos

Estudo	Base	Segmentação automática		Análise de Textura	Mapeamento Patofisiológico	acc ^a
		Mama	Tumor			
Hauth <i>et al.</i> (2006)	Privada				X	97,00
Vassiou <i>et al.</i> (2009)	Privada				X	98,10
Karahaliou <i>et al.</i> (2010)	Privada			X	X	92,20
Huang <i>et al.</i> (2014a)	QIN-Breast				X	82,00
Kim <i>et al.</i> (2015)	Privada				X	74,10
Braman <i>et al.</i> (2017)	Privada			X		93,00
Banaie <i>et al.</i> (2018)	Privada			X		99,00
Método proposto	QIN-Breast	X	X	X	X	100

^aacc - Acurácia da classificação da malignidade dos tumores.

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Existem outros estudos que utilizam algoritmos de clusterização para tentar mapear *habitats* do tumor. O mais comum é o *k-means* (CELEBI; KINGRAVI; VELA, 2013; JAIN, 2010), que se baseia na geração de grupos por meio de centroides. Em contrapartida, ele necessita de que seja informada a quantidade fixa de grupos, limitando o poder de descoberta automática dos *habitats* do tumor. Além disso, o *k-means* geraria regiões distintas para cada exame no tempo (T_1 , T_2 e T_3), pois não levaria em consideração o comportamento do AC, dificultando a análise do tumor. Portanto, em decorrência dessas limitações, não cabe uma comparação do método proposto com esses tipos de trabalhos, pois se trata de abordagens distintas.

Em resumo, este estudo combina o MTD com MPT para realizar o mapeamento patofisiológico dos *habitats* tumorais na mama em DCE-MRI de maneira mais eficiente. Essa combinação permite determinar os *habitats* tumorais baseando-se no comportamento do AC. Consequentemente,

permitiu-se caracterizar o tipo de malignidade do tumor e de suas regiões durante o acompanhamento do tratamento de pacientes com câncer de mama.

4.6 Considerações

Nos últimos anos, vários estudos mostram que a análise do comportamento de tumores em DCE-MRI vem sendo um aliado na busca de melhores estratégias no tratamento do câncer. A aplicação de técnicas do mapeamento patofisiológico apresenta-se como uma solução eficiente e eficaz para encontrar novas estratégias no tratamento de pacientes com câncer, possibilitando aos especialistas realizarem mudanças durante o tratamento de maneira mais segura.

Os resultados experimentais da análise do comportamento de tumores em DCE-MRI, obtidos pelo método proposto, levam as seguintes considerações:

- o método proposto divide-se em quatro etapas, quanto à sua execução: pré- processamento; máscara binária; segmentação das mamas; e detecção dos *habitats*. O tempo total de execução foi 26 minutos para cada exame, com 112-120 fatias. O tempo total de execução do método foi por volta de 8,6 horas;
- o método classificou todos os tumores analisados como malignos (100%), culminando com a resposta dos dados da base de imagens;
- a segmentação das mamas modelada neste estudo apresenta uma nova abordagem para a análise de tumores em DCE-MRI;
- o MTD com MPT realiza o mapeamento patofisiológico dos *habitats* tumorais na mama em DCE-MRI, determinado como foi o comportamento do AC, conseqüentemente, caracterizando-se o tipo de malignidade do tumor durante o acompanhamento do tratamento de pacientes com câncer;

- uma vantagem apresentada neste estudo é o fato de que a análise do tumor é feita localmente, a partir da ação do AC, permitindo analisar as diversas regiões do tumor, classificando-as individualmente. Entretanto, os demais trabalhos definem o tumor como uma única classe, desconsiderando suas regiões internas. Ademais, este estudo ainda consegue definir percentualmente quanto volume cada classe ocupa;
- uma desvantagem do método proposto foi o fato de que em alguns casos, a segmentação do tumor apresentou um volume maior do que o marcado pelo especialista. No entanto, notou-se que todas as fatias do volume estão conectadas entre si, mostrando a eficiência do método em mapear o AC.

4.7 Conclusão

Neste capítulo, propôs-se detectar automaticamente tumores na mama em DCE-MRI e realizar o mapeamento patofisiológico dos *habitats* do tumor, por meio do comportamento da ação do AC. A utilização das técnicas MTD e MPT propiciaram mapear os *habitats* internos do tumor, conseguindo atingir o objetivo de gerar e analisar automaticamente o mapeamento patofisiológico dos *habitats* tumorais da mama com base no comportamento do AC.

Em face dos resultados apresentados neste estudo, concluiu-se que o MTD e MPT são capazes de compor um CADx, no que tange ao acompanhamento de tumores cancerígenos da mama, a partir de exames de DCE-MRI, rastreando novas estratégias no tratamento do câncer de mama.

CAPÍTULO 5

5 ANÁLISE TEMPORAL DOS HABITATS TUMORAIS

Neste capítulo, descreve-se a análise temporal dos *habitats* tumorais da mama em DCE- MRI, com o objetivo de classificar os tumores em *e* , ou seja, se o tumor teve ou não resposta ao tratamento. São descritos também os métodos de análise dos *habitats* divergentes e correspondentes, baseados nas mudanças volumétricas e de textura do tecido tumoral da mama em DCE-MRI, ocorridas ao longo do tempo entre dois instantes. Esses métodos realizam operações nas regiões de uma imagem e advêm da análise do mapeamento patofisiológico de tumores, a partir da injeção do agente de contraste (AC) na corrente sanguínea do paciente (HUANG *et al.*, 2014a; KIM *et al.*, 2015; KARAHALIOU *et al.*, 2010).

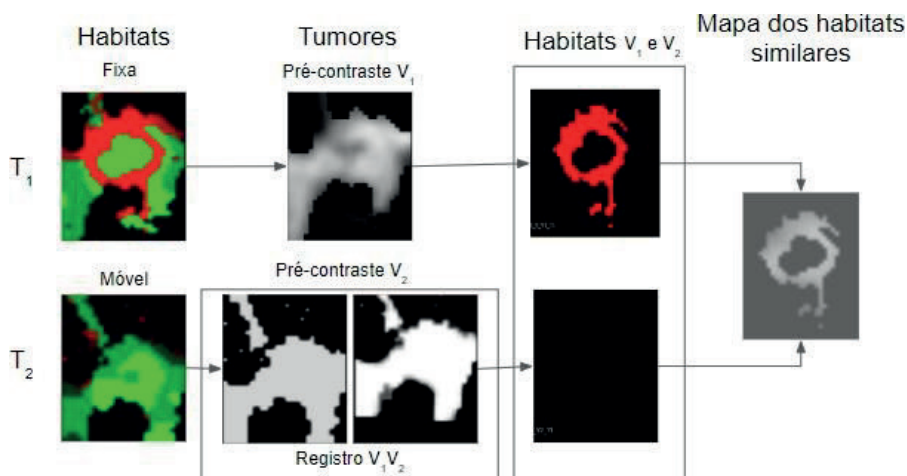
Essas operações descrevem as mudanças internas ao tumor para cada habitat encontrado, permitindo uma análise local das regiões tumorais da mama em DCE-MRI, através da geração dos mapas de *habitats* similares e correspondentes. Esses mapas possibilitam a geração das características volumétricas e de textura, a partir das métricas de medidas das mudanças, descritas na Seção 3.4.7 e os descritores de textura molecular, descritos na Seção 4.3.1.

5.1 Aquisição dos tumores

Esta análise tomou por base os dois exames V_1 e V_2 , realizados com um intervalo médio de 30 dias para cada paciente, ao longo do tempo. Os tumores T_1 e T_2 foram extraídos na etapa de geração dos *habitats*, conforme descrito no Capítulo 4, e servirão de entrada para a análise temporal dos *habitats* tumorais.

Os *habitats* foram gerados a partir dos métodos MTD e MPT, descritos na Seção 4.3. Esses *habitats* podem ser visualizados na Figura 29 (T_1 e T_2), e dão origem a cada região interna do tumor para serem analisadas individualmente, por meio da análise dos *habitats* similares e correspondentes, descritos nas seções seguintes.

Figura 29 – Ilustração das etapas de geração do mapa dos *habitats* similares



Fonte: arquivo pessoal dos autores (2019).

5.2 Mapa dos habitats similares

A geração do mapa dos *habitats* similares é um método que visa a analisar temporalmente as regiões internas de um par de tumores no tempo. Esse método permite a análise dos *habitats* gerados a partir do comportamento do AC injetado no paciente, como mostra a Figura 29 (T_1 e T_2).

Com os *habitats* dos tumores gerados, utilizam-se as regiões originais de pré-contraste dos volumes V_1 e V_2 . Em seguida, esses volumes passam por um processo de registro para adequar as dimensões de altura, largura, espaçamento e rotação. O tipo de registro aplicado na análise temporal dos

habitats tumorais foi o rígido (MADHURI, 2014; JOHNSON; MCCORMICK; IBANEZ, 2017), e o critério para registrar os volumes de pré-contraste obedeceu à ordem de V_1 e V_2 , sendo as imagens fixa e móvel. A Figura 29 (Registro V_1 V_2) ilustra esse processo.

Após a realização do registro dos volumes, extraem-se as regiões similares dos *habitats* de V_1 e V_2 . Por fim, gera-se o mapa dos *habitats* similares entre o par de tumores em momentos diferentes, representando as regiões similares dos tumores no tempo, para cada *habitat*, individualmente. Esse processo pôde ser visualizado na Figura 29.

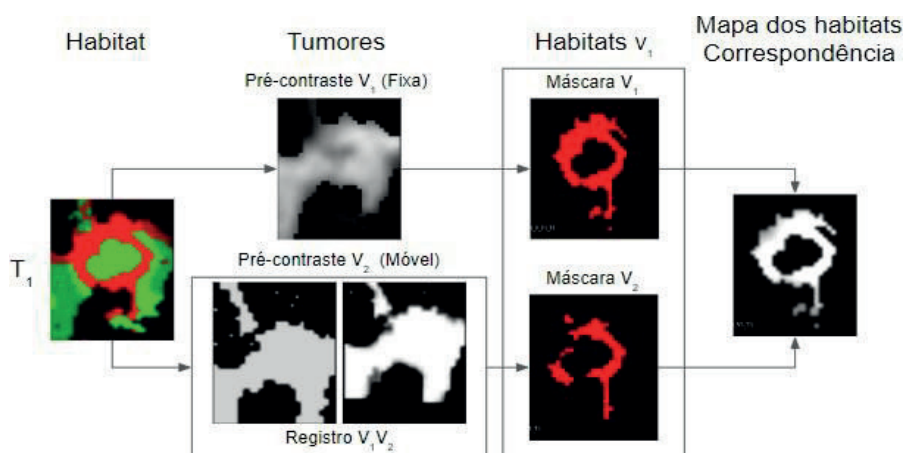
O mapa dos *habitats* similares permite analisar vários tipos de mudanças inerentes ao tumor, tais como densidade, alterações volumétricas, variações nas regiões internas do tumor, entre outros. Neste capítulo, utiliza-se o mapa dos *habitats* similares para encontrar as mudanças ocorridas nas regiões internas do tecido tumoral da mama em tempos distintos, o qual será detalhado na Seção 5.4.

5.3 Mapa dos habitats correspondentes

O método de análise dos *habitats* correspondente, também identifica mudanças ocorridas nas regiões internas do tumor ao longo do tempo em DCE-MRI, entre um par de tumores T_1 e T_2 . Entretanto, o diferencial dessa análise é, pelo fato, de que as regiões extraídas dos volumes originais dos tumores V_1 e V_2 , são analisadas apenas as regiões correspondentes aos *habitats* encontrados em T_1 . Isso permite analisar temporalmente o comportamento do tumor, desde sua estrutura inicial até seu estado final, permitindo analisar as mesmas regiões espaciais do tumor em instantes distintos, a partir de seu estágio inicial. A Figura 30 ilustra as etapas desse método.

Para realizar esta análise, inicialmente, pegam-se apenas os *habitats* gerados por T_1 (Figura 30), conforme descrito na Seção 5.1. Posteriormente, extraem-se as regiões correspondentes de cada habitat gerado por T_1 nos volumes de pré-contraste V_1 e V_2 , gerando os tumores a serem analisados (Figura 30 – tumores).

Figura 30 – Ilustração das etapas de geração do mapa dos *habitats* correspondentes



Fonte: arquivo pessoal dos autores (2019).

Depois da extração dos *habitats* correspondentes de T_1 , aplica-se a técnica de registro rígido nas imagens fixa e móvel dos referidos volumes de pré-contraste V_1 e V_2 , respectivamente, conforme mostra a Figura 30 (Registro $V_1 V_2$). Por conseguinte, são geradas as máscaras individuais de cada *habitat*, correspondente às regiões internas do tumor, dando origem ao mapa dos *habitats* correspondentes, conforme ilustrado na Figura 30.

A partir do mapa dos habitats correspondentes, é possível analisar as mudanças ocorridas nas regiões internas do tumor, as quais podem identificar variações de densidade no tecido tumoral, alterações volumétricas, variação das regiões internas do tumor, além de outras.

Neste capítulo, o mapa dos habitats correspondentes é usado para detectar mudanças sofridas nas regiões internas do tecido tumoral da mama em instantes diferentes, baseando-se na estrutura espacial do tumor em seu estágio inicial. Na Seção 5.4, descreve-se como foi realizada a análise das mudanças dos habitats correspondentes.

5.4 Métricas de mudanças dos habitats

Este método propõe identificar e quantificar as mudanças temporais dos *habitats* tumorais da mama em DCE-MRI sob duas formas: na primeira, utilizam-se descritores de mudanças por agrupamento para a extração de características de textura intragrupo de cada *habitat* do tumor; na segunda, são extraídos descritores de textura molecular, gerando características de mudanças de textura dos *habitats* tumorais.

Ambas as formas extraem características internas de cada *habitat* do tumor em tempos distintos.

5.4.1 Descritor de Mudanças por Agrupamento (DMA)

O DMA é uma forma de analisar as mudanças ocorridas entre dois tumores ao longo do tempo, a partir de grupos formados por diferentes tecidos de uma mesma região dele. Os grupos são gerados a partir do mapeamento patofisiológico da ação do AC, dando origem aos *habitats*. Esse descritor é gerado a partir da aplicação de P_i e $R_i(t)$, descrita na Seção 3.4.7.

Após os mapas similares e correspondentes serem gerados, aplica-se o percentual de mudanças P_i , conforme a equação 39, para extrair as características das modificações ocorridas intragrupo para cada par de grupo i . Isso permite quantificar as mudanças ocorridas nos pares de *habitats* do tumor em tempos distintos.

Outra forma de quantificar as mudanças ocorridas por agrupamento é a extração da característica relevância $R_i(t)$ de cada grupo i , de acordo com a equação 40, que permite identificar a relevância de cada *habitat* dentro do tumor.

Para determinar o número de características N_c de cada *habitat*, é necessário saber quantos exames Q_e são feitos por paciente. Neste método, são realizados dois exames no tempo (t_1 e t_2). Então, para determinar N_c , aplica-se a equação 51,

$$N_c = C_f + Q_e \quad (51)$$

sendo C_f uma constante que determina a quantidade de características fixas do modelo.

Neste modelo $C_f = 1$, pois existe apenas uma característica fixa, que é P_i . As outras características são $R_i(t_1)$ e $R_i(t_2)$, que dependem da quantidade de exames realizados por pacientes.

O número total de características T_c para uma par de tumores no tempo é definido pelo produto do N_c (equação 51) e o número de *habitats* N_h gerados pelo método, conforme a equação 52.

$$T_c = N_c N_h \quad (52)$$

Após os procedimentos acima serem executados, são geradas três bases de dados de características, sendo elas: *i*) dados de características dos mapas dos *habitats* similares (DMA-BMHS); *ii*) dados de características dos mapas dos *habitats* correspondentes (DMA-BMHC); e *iii*) concatenação de DMA-BMHS e DMA-BMHC (DMA-BMHS- BMHC).

Essas bases servem de entrada para a etapa de classificação dos tumores, descrita na Seção 5.5.

5.4.2 Descritor de Textura Molecular (MTD)

O MTD está descrito na Seção 4.3.1, e é uma nova forma de representação da imagem, baseada nos elementos da química. Esse descritor gera uma imagem, considerando os voxels como elementos químicos e um conjunto de voxels como uma célula.

O MTD é utilizado neste método para gerar as características de textura dos mapas similares e correspondentes, descritos anteriormente nas Seções 5.2 e 5.3. Essas características são denominadas de Massa Molecular Média (M_m) e Massa Molecular (M), e são geradas pelas equações 45 e 46, respectivamente.

O total de características (T) geradas neste método é definido pelo produto do número de características (N) pela quantidade de *habitats* (H) gerados pelos mapas similares e correspondentes. A Equação 53 calcula o total de características geradas para cada par de tumores ao longo do tempo.

$$T = NH \quad (53)$$

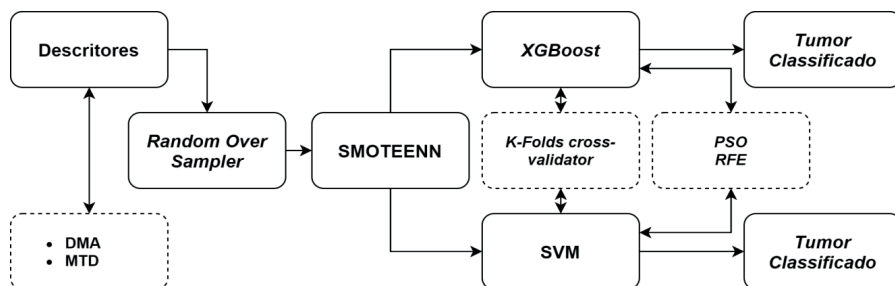
A execução do MTD nos mapas similares e correspondentes gera T características para cada par de tumor no tempo, e produz três bases de dados, denominadas da seguinte forma: *i*) dados de características dos mapas dos *habitats* similares (MTD-BMHS); *ii*) dados de características dos mapas dos *habitats* correspondentes (MTD-BMHC); e *iii*) concatenação de MTD-BMHS e MTD-BMHC (MTD-BMHS-BMHC).

Essas bases servem de entrada para a etapa de classificação dos tumores, descrita na Seção 5.5.

5.5 Classificação dos tumores quanto ao tratamento

Nesta etapa final do método, propõe-se classificar os tumores quanto à resposta ao tratamento de pacientes com câncer de mama em duas classes: teve Resposta Completa Patológica () e; não teve Resposta Completa Patológica (). Para isso, utilizaram-se os descritores de textura por agrupamento e molecular, obtidos na Seção 5.4. O método proposto utiliza o classificador *XGBoost* para classificar os pares de tumores em e .

Figura 31 – Etapas da classificação



Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Inicialmente, conforme ilustrado na Figura 31, são extraídas as características dos descritores DMA e MTD, os quais geram características a partir dos mapas similares e correspondentes de cada *habitat* dos tumores. Essas características são normalizadas para melhor convergência do classificador *XGBoost*.

Outro procedimento realizado é a aplicação do *Random Over Sampler* para gerar características randômicos, aumentando os dados da amostra, com o objetivo de melhor treinar o modelo do classificador. Após a aplicação do *Random Over Sampler*, utiliza-se o *SMOTEENN* para reproduzir dados sintéticos mais robustos, baseados nas amostras existentes e eliminar dados irrelevantes, gerados inicialmente pelo *Random Over Sampler*. As bases de dados geradas na Seção 5.4, pelas métricas de mudanças de textura, são separadas em amostras de treino e teste. Para isso, utiliza-se o *K-Folds cross-validator*, sendo $k = 10$, e cada *fold* é usado uma vez como validação, enquanto os *fold*s restantes $k - 1$ formam o conjunto de treinamento. Esse método garante que cada tumor da amostra estará no conjunto de teste pelo menos uma vez.

Finalizando o método, deve-se avaliar os resultados extraídos do classificador durante o processo de execução e, para tanto, utilizam-se as métricas de acurácia (Ac), sensibilidade

(Sen), especificidade (Esp) e precisão (Pre). Dessa forma, o método proposto será capaz de classificar os tumores da mama em, com relação ao tratamento utilizado no paciente.

5.6 Resultados

Nesta seção, são apresentados os resultados advindos da aplicação do método proposto. Também é possível identificar e quantificar as mudanças ocorridas nos tumores da mama em DCE-MRI, por meio das métricas de mudanças de textura dos *habitats*. Ademais, apresentam-se os resultados da classificação, alguns estudos de casos e as considerações do método proposto.

5.6.1 Base de imagens DCE-MRI

A base de imagens é composta de dez pacientes, com dois tempos (T_1 e T_2), ou seja, dois exames para cada paciente, totalizando 20 tumores. Desses casos, três apresentaram resposta ao tratamento, enquanto sete não tiveram resposta. Neste estudo, enfatizam-se os tumores que não apresentaram resposta ao tratamento, pois assim, o especialista poderá realizar mudanças terapêuticas no tratamento do paciente. Um detalhe importante da base é que todos os tumores são malignos e estão em tratamento de quimioterapia.

Na Tabela 8 visualiza-se a distribuição dos pares de tumores com seus respectivos registros. Na coluna *Casos*, identificam-se os pacientes; nas colunas *Tumor T_1* e *Tumor T_2* , os pares de tumores, realizados em cada exame, ao longo do tempo; por fim, na coluna *Registro*, apresenta-se o critério de escolha das imagens fixa e móvel, obedecendo à mesma sequência da tabela, respectivamente.

Tabela 8 – Representação dos casos de pares dos tumores
do conjunto de dados

Casos	Tumor T_1	Tumor T_2	Registro
1	BC01-V1	BC01-V2	BC01-V1/BC01-V2
2	BC05-V1	BC05-V2	BC05-V1/BC05-V2
3	BC06-V1	BC06-V2	BC06-V1/BC06-V2
4	BC08-V1	BC08-V2	BC08-V1/BC08-V2
5	BC10-V1	BC10-V2	BC10-V1/BC10-V2
6	BC12-V1	BC12-V2	BC12-V1/BC12-V2
7	BC13-V1	BC13-V2	BC13-V1/BC13-V2
8	BC14-V1	BC14-V2	BC14-V1/BC14-V2
9	BC15-V1	BC15-V2	BC15-V1/BC15-V2
10	BC16-V1	BC16-V2	BC16-V1/BC16-V2

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

5.6.2 Aplicação das métricas de mudanças dos *habitats*

Os resultados das métricas de mudanças dos *habitats* estão divididos em duas etapas: descritores DMA e MTD. A primeira métrica apresenta os resultados dos descritores de mudanças por agrupamento; já a segunda mostra os resultados dos descritores de textura molecular. Ambas são detalhadas a seguir.

5.6.2.1 Aplicação do DMA

A aplicação do DMA neste método utiliza as métricas P_i , $R_i(t)$ para identificar e quantificar as mudanças ocorridas nos pares de tumores ao longo do tempo, a partir dos mapas dos *habitats* similares e correspondentes. A quantidade de exames por cada paciente ao longo do tempo foi dois (t_1 e t_2). Então, o descritor gera as características P_i , $R_i(t_1)$ e $R_i(t_2)$, que significam percentual de mudança, relevância do *habitat* no tempo t_1 e relevância do *habitat* no tempo t_2 , respectivamente. O número de características é $N_c = 3$, por cada par de *habitats* do tumor. Como o mapeamento patofisiológico da ação do AC gera nove *habitats* ($N_h = 9$) por tumor, conclui-se que o total de características T_c será 27 para cada par de tumor dos mapas similares.

Na Tabela 9, revela-se o resultado da aplicação do DMA no caso BC01-V1 para cada *habitat* gerado pelo mapa dos *habitats* similares. Os valores de P_i representam o quão esses *habitats* mudaram ao longo do tempo, ou seja, quanto mais próximo de 0, significa que houve mais mudança, e próximo de 1, menos mudança. Os valores de $R_i(t_1)$ e $R_i(t_2)$ representam a relevância de cada *habitat* dentro do tumor.

Tabela 9 – Resultado da aplicação do DMA no mapa dos *habitats* similares do Caso BC01-V1

<i>Habitats</i>	P_i	Relevância dos <i>habitats</i> (%)	
		$R_i(t_1)$	$R_i(t_2)$
1	0,886515	5,44252	4,82488
2	0,364271	8,84682	3,22264
3	0,457904	18,3404	8,39813
4	0,401622	20,3858	8,1874
5	0,66662	25,7684	17,1777
6	0,476145	20,7891	9,89863
7	0	0	0
8	0	0,00726639	0
9	0,151515	0,419634	0,0635809

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

O DMA é igualmente aplicado nos mapas dos *habitats* correspondentes utilizando as mesmas métricas, a fim de identificar e quantificar as mudanças ocorridas nos pares de tumores. Na Tabela 10, é possível visualizar os resultados desse método aplicado no caso BC01-V1. Os valores de obedecem ao seguinte critério: valores próximos de 0 caracterizam mais mudanças, e próximos de 1, menos mudanças.

Tabela 10 – Resultado da aplicação do DMA no mapa dos *habitats* correspondentes do caso BC01-V1

<i>Habitats</i>	P_i	Relevância dos <i>habitats</i> (%)	
		$R_i(t_1)$	$R_i(t_2)$
1	0,487949	3,69314	1,80206
2	0,447368	5,86761	2,62498
3	0,387649	12,2075	4,73223
4	0,544515	14,9361	8,1329
5	0,420173	17,0560	7,16647
6	0,369462	13,7771	5,0901
7	0	0	0
8	0	0	0
9	0,235294	0,247057	0,0581311

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Os resultados apresentados nas Tabelas 9 e 10 são submetidos ao classificador *XGBoost* para análise quanto à resposta ao tratamento, e seus resultados são apresentados na Seção 5.6.3.

5.6.2.2 Aplicação do MTD

O método MTD também é aplicado nos mapas similares e correspondentes para identificar e quantificar as mudanças sofridas pelos tumores ao longo do tempo. Esse método utiliza as métricas de mudanças M_m e M , descritas na Seção 5.4.2. O número de característica utilizada é $N = 2$, e a quantidade de *habitats*, $H = 9$. Portanto, define-se que o total de características geradas para cada par de tumores no tempo será $T = 18$, de acordo com a equação 53, tanto para os mapas similares quanto para os correspondentes.

Apresentam-se na Tabela 11 os resultados encontrados na aplicação do MTD no mapa dos *habitats* similares do caso BC01-V1. Os valores de M e M_m , identificam a massa molecular e massa molecular média, respectivamente, de cada *habitat* do tumor. Esses valores quantificam os descritores de textura molecular dos tecidos de cada *habitat* tumoral em tempos distintos.

Tabela 11 – Resultado da aplicação do MTD no mapa dos *habitats* similares do caso BC01-V1

<i>Habitats</i>	$M(t_1)$	$M_m(t_2)$
1	365734	144,61
2	450154	96,02
3	1,05E+06	109,60
4	1,44E+06	129,09
5	1,48E+06	113,25
6	1,30E+06	121,93
7	0	0
8	283	0
9	18213	95,31

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Aplicando-se o MTD no mapa dos *habitats* correspondentes do caso BC01-V1, obtém-se os valores apresentados na Tabela 12, os quais representam os descritores de textura molecular dos tecidos de cada par de *habitat* dentro do tumor ao longo do tempo, permitindo identificar mudanças ocorridas na textura dos tecidos tumorais.

Tabela 12 – Resultado da aplicação do MTD no mapa dos *habitats* correspondentes do caso BC01-V1

<i>Habitats</i>	$M(t_1)$	$M_m(t_2)$
1	226632	-5773,86
2	363596	-6531,73
3	737390	-6782,74
4	934238	-5756,25
5	1,06E+06	-6128,76
6	842003	-6562,14
7	0	0
8	0	-3391
9	14257	-8138,35

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

5.6.3 Classificação dos tumores quanto ao tratamento

Esta seção tem por objetivo demonstrar os resultados da classificação realizada pelo método proposto, quanto à resposta ao tratamento dos pacientes. Todos os tumores são

malignos e estão em tratamento de quimioterapia. As métricas de mudanças dos *habitats*, descritas na Seção 5.4, totalizaram 90 características, sendo 54 geradas pelo descritor DMA, e 36 pelo descritor MTD.

Na Tabela 13, são apresentados todos os parâmetros utilizados neste método para classificação dos tumores quanto ao tratamento.

Tabela 13 – Parâmetros utilizados

Descrição	Parâmetros
XGBoost	Default
K-Folds	$k = 10$ cross-validator
SMOTEENN	random_state = 42, smote = SMOTE($k_neighbors = 1$, random_state = 42) PSO $c1 = 2,05$, $c2 = 2,05$, $w = 0,729$, $k = 30$, $p = 2$
RFE	features = 15, objective = binary : logistic, max_depth = 5, n_estimators = 1000
SVM	$C = 1,0$, kernel = RBF, gamma = scale

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Na Tabela 14, mostram-se os descritores utilizados neste método para classificar os tumores em RCp e n-RCp – teve resposta e não teve resposta, respectivamente. Após a extração das características, os dados são normalizados, para facilitar a convergência do classificador.

Tabela 14 – Descritores utilizados para classificação dos tumores

Descritores	
DMA 1 mapa habitats similares	
DMA 2 mapa habitats correspondentes	P_i , $R_i(t_1)$ e $R_i(t_2)$
MTD 1 mapa habitats similares	
MTD 2 mapa habitats correspondentes	M_m e M

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

A base de dados é composta por dez casos, dividida em sete que não responderam e três que responderam ao tratamento. Uma vez que a amostra de dados para classificação é pequena, utilizou-se o K-Folds *cross-validator*, em que cada fold é usado uma vez para validação e os demais $k - 1$ formam o conjunto de treinamento. Isso garante que cada tumor da amostra passará no conjunto de teste ao menos uma vez.

Para classificar os tumores em e , utilizou-se o classificador *XGBoost* com os parâmetros padrão, exatamente para verificar a eficiência dos descritores. Os resultados da classificação do método proposto estão expostos na Tabela 15. Para avaliar a classificação do método proposto, utilizam-se as métricas de acurácia (acc), precisão (pre), sensibilidade (sen) e especificidade (esp) para cada conjunto de descritores gerados pelos DMA e MTD.

Tabela 15 – Resultado das métricas de avaliação da classificação dos tumores quanto ao tratamento utilizando *XGBoost* em diferentes conjuntos de descritores

Descrição	Qtd	Média das métricas de avaliação				TP	FP	TN	FN
		acc(%)	pre(%)	sen(%)	esp(%)				
DMA 1	27	80	100	71,4	100	5	0	3	2
DMA 2	27	80	100	71,4	100	5	0	3	2
DMA 1 + DMA 2	54	80	85,7	85,7	66,6	6	1	2	1
MTD 1	18	30	0	0	100	0	0	3	7
MTD 2	18	80	100	71,4	100	5	0	3	2
MTD 1 + MTD 2	36	30	0	0	100	0	0	3	7

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Outro teste realizado pelo método proposto foi a junção de todas as características extraídas pelos descritores MDA e MTD. Esse teste teve o objetivo de verificar se aumentando as características, o resultado da classificação melhoraria. E como mostra a Tabela 16, os resultados melhoraram a acurácia e precisão, como esperado.

Tabela 16 – Resultado da classificação com todas as características MDA e MTD

Descrição	Qtd	Média das métricas de avaliação				TP	FP	TN	FN
		acc (%)	pre(%)	sen(%)	esp(%)				
DMA + MTD	90	90	90	100	70	7	1	2	0
DMA + MTD + PSO	81	90	90	100	70	7	1	2	0

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Tendo em vista que a junção de todas as características melhorou o resultado da classificação, resolveu-se fazer um novo teste com a seleção delas. Nesse ensejo, aplicou-se o PSO para selecionar as características, e como demonstrado na Tabela 16, o resultado se manteve o mesmo.

Diante do resultado do PSO, aplicou-se outro teste de seleção de características para verificar se com menos características, o resultado melhoraria. Então, utilizou-se o RFE com 15 características fixas, e mesmo assim, o resultado não melhorou, mas piorou. Os resultados desse teste podem ser vistos na Tabela 17. Logo, pode-se concluir que a redução de características não potencializou o resultado da classificação utilizando o *XGBoost*.

Tabela 17 – Resultado da classificação de todas as características MDA e MTD com RFE

Descrição	Média das métricas de avaliação								
	Qtd	acc (%)	pre(%)	sen(%)	esp(%)	TP	FP	TN	FN
DMA + MTD + RFE	15	50	100	37,5	100	3	0	2	5

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Realizou-se um último teste, aplicando-se o classificador SVM para comparar com os resultados do *XGBoost*. Assim, verificou-se que os resultados com o SVM não foram melhores que o *XGBoost*. Esses valores podem ser visualizados na Tabela 18.

Tabela 18 – Resultado da classificação das características e MTD com SVM

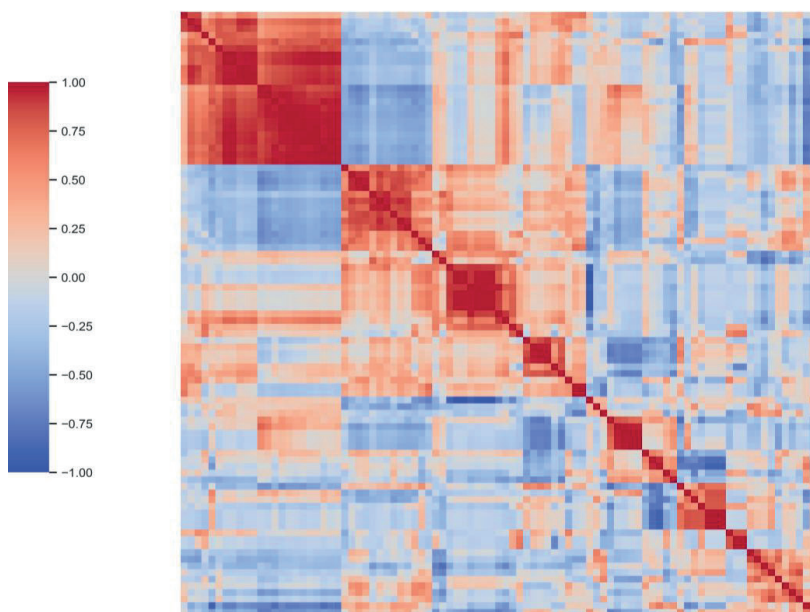
Descrição	Média das métricas de avaliação								
	Qtd	acc (%)	pre(%)	sen(%)	esp(%)	TP	FP	TN	FN
DMA+MTD	90	60	0	0	75	0	2	6	2
DMA+MTD+RFE	15	80	80	100	0	8	2	0	0

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

5.6.4 Avaliação das características

Para analisar o desempenho das características, gerou-se um gráfico do mapa de calor para verificar a correlação entre elas. Analisando o gráfico da Figura 32, nota-se que as cores claras representam discriminância; por outro lado, as cores escuras representam semelhanças. Então, como as cores claras são predominantes, pode-se concluir que os descritores geraram características discriminantes. Essa situação é o ideal para problemas de classificação.

Figura 32 – Mapa de calor das características geradas pelos descritores DMA e MTD



Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Pode-se observar na Figura 32 que as características geradas são bastantes discriminantes, reforçando os resultados apresentados na Seção 5.6.3, que mostra que não há necessidade de seleção de características, pois o modelo, apesar de ter uma amostra pequena, apresenta resultados melhores quando se utilizam todas as características.

Outra observação que se deduz da Figura 32 é o fato de que as cores claras estão concentradas mais distantes da diagonal principal, identificando uma baixa correlação entre as características. Essa baixa correlação reflete que os descritores geraram características discriminantes para o modelo de classificação.

5.7 Comparação do método proposto com trabalhos relacionados

Apresenta-se nesta seção uma comparação entre os resultados dos trabalhos relacionados, descritos no Capítulo 2, com os valores obtidos pelo método proposto, conforme descrito na Tabela 19.

Tabela 19 – Comparação das técnicas utilizadas no método proposto com relação aos trabalhos relacionados

Estudo	Base	Segmentação automática		Análise de textura	Mapeamento patofisiológico	acc1 ^a (%)	acc2 ^b (%)	sen ^c (%)
		Mama	Tumor					
Hauth et al. (2006)	Privada				X	97	-	-
Vassiou et al. (2009)	Privada				X	98,1	-	-
Karahaliou et al. (2010)	Privada			X	X	92,2	-	-
Huang et al. (2014a)	QIN-Breast				X	82	-	-
Kim et al. (2015)	Privada				X	74,1	-	-
Braman et al. (2017)	Privada			X		93	-	-
Baraie et al. (2018)	Privada			X		99	-	-
Método proposto	QIN-Breast	X	X	X	X	100	90	100

a acc1 - Acurácia da classificação da malignidade dos tumores; *b* acc2 - Acurácia da classificação da resposta ao tratamento dos tumores; *c* sen - Sensibilidade da classificação da resposta ao tratamento dos tumores.

Fonte: elaborada pelos autores (2019).

Essa comparação está sintetizada na Tabela 19, por meio da qual se pode constatar o desempenho das técnicas aplicadas e as métricas de avaliação, como acurácia (acc1) da classificação quanto à malignidade do tumor e acurácia (acc2) e sensibilidade (sen) da classificação quanto à resposta ao tratamento do tumor.

Pode-se notar, pela Tabela 19, que o método proposto apresenta resultados significativos em relação aos trabalhos relacionados, sendo o único a realizar a segmentação automática das mamas e do tumor. Outro ponto que pode ser comparado diz respeito aos valores de *acc1*, já que o método proposto obteve 100%. Embora as bases não sejam as mesmas, apresentou resultados superiores aos demais trabalhos.

Como se observa na Tabela 19, o método proposto é o único que apresenta uma análise quanto à resposta ao tratamento de tumores ao longo do tempo. Os valores obtidos foram 90% de acurácia e 100% de sensibilidade, mostrando-se um método promissor.

Conclui-se portanto, que o método proposto atingiu o seu objetivo de segmentar e analisar os *habitats* tumorais, classificando-os quanto ao tratamento de pacientes com câncer de mama em duas classes: resposta completa patológica (RCp); e não resposta completa patológica (nRCp).

5.8 Considerações

Os resultados da aplicação da análise temporal dos *habitats* tumorais apresentam-se como uma solução eficiente e eficaz para encontrar novas estratégias no tratamento de pacientes com câncer, permitindo aos especialistas fazerem mudanças no tratamento de maneira mais segura.

Neste estudo, os resultados apresentados da análise do comportamento de tumores em DCE-RMI obtidos pelo método proposto levam às seguintes considerações:

- o método proposto divide-se em duas etapas, quanto à sua execução: mapa dos *habitats* similares e correspondentes. O primeiro analisa as regiões internas do tumor, levando-se em consideração os *habitats* encontrados pelo AC nos dois pares de tumores, possibilitando uma análise detalhada das mudanças

ocorridas ao longo do tempo. O segundo analisa as regiões internas do tumor, tomando por base apenas os *habitats* tumorais encontrados pelo AC no tempo 1, permitindo analisar espacialmente as regiões do tumor que sofreram mudanças ao longo do tempo;

- observou-se que o método conseguiu classificar 100% dos tumores que não tiveram resposta ao tratamento, possibilitando ao especialista realizar mudanças no tratamento desses pacientes;
- verificou-se que a junção de todas as características dos descritores DMA e MTD obtiveram os melhores resultados de classificação, permitindo identificar quais casos necessitam de mudanças no tratamento;
- constatou-se que usando DMA+MTD ou DMA+MTD+PSO, os resultados da classificação dos tumores, quanto ao tratamento, mantiveram-se os mesmos. Isso mostra que as características são relevantes e não há necessidade de redução de características;
- pode-se inferir que o classificador *XGBoost* obteve resultados melhores que o SVM no método proposto;
- um ponto negativo do método proposto foi não conseguir classificar todos os tumores que tiveram resposta ao tratamento, errando um caso.

5.9 Conclusão

O método proposto permitiu detectar as mudanças ocorridas nos *habitats* tumorais em DCE-MRI ao longo do tempo. Essas mudanças foram detectadas por meio dos descritores DMA e MTD, os quais permitem analisar mudanças ocorridas nas regiões internas do tumor em tempos distintos.

A classificação dos tumores quanto ao tratamento permite aos especialistas atuarem de maneira precisa nos casos em que o tratamento não está surtindo efeito. Isso oportuniza uma chance maior de cura ao paciente com câncer de mama.

Portanto, esse método consegue classificar melhor tumores que não respondem ao tratamento, permitindo detectar os casos que precisam de mudanças urgente no tratamento.

Ademais, o método propõe uma nova abordagem de análise de tumores baseada nos *habitats* tumorais da mama em DCE-MRI. Essa abordagem possibilita uma análise detalhada das regiões internas do tumor, detectando mudanças de textura entre um par de tumores ao longo do tempo.

Em face do exposto, conclui-se que o método proposto identifica mudanças ocorridas em um par de tumores em tempos distintos, permitindo, de forma segura, interferir no tratamento de pacientes com câncer de mama, aumentando sua taxa de sobrevida.

CAPÍTULO 6

6. CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

Apresenta-se neste capítulo a conclusão geral do estudo e as atividades futuras, que podem advir desta pesquisa. Além disso, apresenta-se algumas publicações ao longo da pesquisa.

6.1 Conclusão

Neste livro, propõe-se uma metodologia constituída de dois métodos, com o intuito de auxiliar especialistas na identificação de mudanças ocorridas em tumores ao longo do tempo. O primeiro método gera os habitats tumorais, segmenta automaticamente tumores na mama em DCE-MRI e realiza o mapeamento patofisiológico dos habitats do tumor, a partir do comportamento da ação do AC.

Isso só foi possível devido à junção de duas técnicas, quais sejam MTD e MPT, propiciando o mapeamento dos *habitats* internos do tumor. Ambas conseguiram atingir o objetivo de gerar e analisar automaticamente o mapeamento patofisiológico dos *habitats* tumorais da mama, com base no comportamento do AC.

O segundo método propõe uma abordagem de análise dos habitats tumorais da mama utilizando os descritores de textura DMA e MTD, permitindo detectar mudanças de textura ocorridas no tumor ao longo do tempo. Essa abordagem proporciona uma análise mais detalhada das regiões internas do tumor, facultando ao especialista realizar alterações no tratamento de pacientes com câncer de mama. A classificação dos tumores quanto ao tratamento de pacientes com câncer de mama resultou em uma sensibilidade de 100% e acurácia de 90%.

Diante dos resultados apresentados neste estudo, conclui-se que a metodologia proposta obteve resultados promissores na resposta ao tratamento de pacientes com câncer de mama. À vista disso, acredita-se que este estudo pode compor um CADx, no tocante à busca de novas estratégias no tratamento do câncer de mama em DCE-MRI, como: alteração na dosagem da droga; mudança de medicação; aumento nas sessões de quimioterapia, entre outros.

6.2 Respostas aos questionamentos

1. No início deste livro, levantaram-se os seguintes questionamentos:

Como desenvolver uma metodologia capaz de analisar mudanças ocorridas em tumores de DCE-MRI?

Resposta: A metodologia desenvolvida neste estudo divide-se em dois métodos, baseados no comportamento do AC. O primeiro encontra os *habitats* tumorais da mama e o segundo analisa as mudanças ocorridas no tecido tumoral da mama em DCE-MRI.

2. Quais técnicas de processamento e análise de imagens são mais adequadas para o melhoramento e realce da DCE-MRI, permitindo a detecção, segmentação e discriminação de regiões suspeitas de tumor?

Resposta: As técnicas utilizadas neste estudo estão descritas no Capítulo 4, destacando-se o descritor de textura molecular (MTD) e o mapeamento patofisiológico de textura (MPT). Com essas duas técnicas, foi possível segmentar, detectar e discriminar as regiões suspeitas de tumores em DCE-MRI.

3. Como identificar um padrão à distinção entre os habitats do tumor, a partir de descritores de textura das regiões internas ao tumor e, posteriormente, analisá-las individualmente?

Resposta: Por meio dos descritores e , gerados pelos mapas de *habitats* similares e correspondentes, foi possível encontrar um padrão de distinção às classes e , possibilitando analisar os tumores individualmente. No Capítulo 5, detalhou-se esse processo.

6.3 Trabalhos futuros

Como trabalhos futuros, pretende-se estender essa metodologia para realizar as seguintes atividades:

1. Base de imagens

- (a) Obter outras bases de imagens temporais da mama, com lesões benignas e malignas, destinadas à análise temporal para novos testes.

2. Segmentação do tumor

- (a) Ajustar os parâmetros de segmentação da metodologia, com o objetivo de melhorar o processo de detecção das regiões suspeitas de tumor.

3. Novas estratégias à metodologia

- (a) investigar outras técnicas que possam realçar mudanças de forma e/ou textura em tumores na mama;

- (b) estudar novas técnicas de análise dos *habitats* tumorais na mama em DEC- RMI;

- (c) investigar outras técnicas estatísticas para validar as mudanças ocorridas nos tumores da mama em DCE-MRI.

REFERÊNCIAS

ACR. American College of Radiology. **Bi-rads: Atlas - mammography**. reston, va: Preston white drive. American College of Radiology, 2003.

BANAIE, M. *et al.* Spatiotemporal features of dce-mri for breast cancer diagnosis.

Computer Methods and Programs in Biomedicine, v. 155, p. 153-164, 2018.

BARROS NETTO, S. M. *et al.* Voxel-based comparative analysis of lung lesions in ct for therapeutic purposes. **Medical & Biological Engineering & Computing**, p. 1-20, 2016. ISSN 1741-0444. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11517-016-1510-0>. Acesso em: 12 jan. 2017.

BATISTA, G. E.; PRATI, R. C.; MONARD, M. C. A study of the behavior of several methods for balancing machine learning training data. **ACM SIGKDD explorations newsletter**, ACM New York, NY, USA, v. 6, n. 1, p. 20-29, 2004.

BAUM, F. *et al.* Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. **European radiology**, v. 12, n. 5, p. 1087-1092, 2002.

BAZELAIRE, C. M. D. *et al.* Mr imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results. **Radiology**, v. 230, n. 3, p. 652-659, 2004.

BEKKERMAN, R.; BILENKO, M.; LANGFORD, J. **Scaling up machine learning: parallel and distributed approaches**. [S.l.]: Cambridge University Press, 2011.

BERGH, F. V. D. **An analysis of particle swarm optimizers**. Tese (Doutorado em Filosofia) – University of Pretoria, 2006.

BI-RADS, A. **Atlas/Breast MRI/reporting system**. [S.l.]: Reston: American College of Radiology (ACR), 2013.

BOYLE, P.; LEVIN, B. *et al.* World cancer report 2008. **International Agency for Research on Cancer**, 2008.

BRAMAN, N. M. *et al.* Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI. **Breast cancer research**, v. 19, n. 1, p. 57, 2017.

BRASIL, O. do. **Processo da metástase**. 2017. Disponível em: <http://oncologicadobrasil.com.br/sobre-o-cancer/cancer-introducao-pt-4/attachment/cancer-metastase-oncologica-do-brasil-002/>. Acesso em: 30 jan. 2018.

BROWN, L. G. A survey of image registration techniques. **ACM Computing Surveys (CSUR)**, v. 24, n. 4, p. 325-376, 1992.

CELEBI, M. E.; KINGRAVI, H. A.; VELA, P. A. A comparative study of efficient initialization methods for the k-means clustering algorithm. **Expert systems with applications**, v. 40, n. 1, p. 200-210, 2013.

CHAWLA, N. V. *et al.* Smote: synthetic minority over-sampling technique. **Journal of artificial intelligence research**, p. 321-357, 2002.

CHEN, B. *et al.* Automatic segmentation of solitary pulmonary nodules based on local intensity structure analysis and 3d neighborhood features in 3d chest ct images. *In: INTERNATIONAL SOCIETY FOR OPTICS AND PHOTONICS. Medical Imaging*

2012: Computer-Aided Diagnosis, [S.l.], v. 8315, p. 831538, 2012.

CHEN, T.; GUESTIN, C. Xgboost: a scalable tree boosting system. *In: 22ND ACM SIGKDD INTERNATIONAL CONFERENCE ON KNOWLEDGE DISCOVERY AND DATA MINING. [Proceedings].* [S.l.: s.n.], 2016. p. 785-794.

CHVETSOV, A. V. *et al.* Assessment of interpatient heterogeneity in tumor radiosensitivity for nonsmall cell lung cancer using tumor-volume variation data. **Medical physics**, v. 41, n. 6, p. 064101, 2014.

CLARK, K. *et al.* The cancer imaging archive (tcia): maintaining and operating a public information repository. **Journal of digital imaging**, v. 26, n. 6, p. 1045-1057, 2013.

EL-BAZ, A. *et al.* Automatic analysis of 3D low dose CT images for early diagnosis of lung cancer. **Pattern Recognition**, v. 42, n. 6, p. 1041-1051, 2009. ISSN 00313203.

EL-BAZ, A. *et al.* 3D shape analysis for early diagnosis of malignant lung nodules. **Medical image computing and computer-assisted intervention**, v. 14, n. Pt 3, p. 175-82, 2011. ISSN 1011-2499. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22003697>. Acesso em: 12 fev. 2018.

ELNAKIB, A. *et al.* Medical image segmentation: a brief survey. *In: Multi modality state- of-the-art medical image segmentation and registration methodologies.* [S.l.]: Springer, 2011. p. 1-39.

FAN, X. *et al.* Diagnosis of suspicious breast lesions using an empirical mathematical model for dynamic contrast-enhanced mri. **Magnetic resonance imaging**, v. 25, n. 5, p. 593-603, 2007.

FRIEDMAN, J. H. Greedy function approximation: a gradient boosting machine. **The Annals of statistics**, v. 29, n. 5, p. 1189-1232, 2001.

GATENBY, R. A.; GROVE, O.; GILLIES, R. J. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology. **Radiology**, v. 269, n. 1, p. 8-14, 2013. PMID: 24062559. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.13122697>. Acesso em: 19 mar. 2018.

GHOSE, S. *et al.* A survey of prostate segmentation methodologies in ultrasound, magnetic resonance and computed tomography images. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 108, n. 1, p. 262-287, 2012.

GONZALEZ, R.; WOODS, R. **Processamento digital de imagens**. 3. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2010.

GUYON, I. *et al.* Gene selection for cancer classification using support vector machines.

Machine learning, v. 46, n. 1-3, p. 389-422, 2002.

HARRY, V. N. *et al.* Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. **The lancet oncology**, v. 11, n. 1, p. 92-102, 2010.

HAUTH, E. A. *et al.* Evaluation of the three-time-point method for diagnosis of breast lesions in contrast-enhanced mr mammography. **Clinical imaging**, v. 30, n. 3, p. 160-165, 2006.

HE, H.; GARCIA, E. *et al.* Learning from imbalanced data. **IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering**, v. 21, n. 9, p. 1263-1284, 2009.

HEYE, A. K. *et al.* Assessment of blood-brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced mri. a systematic review. **Neuroimage clinical**, v. 6, p. 262-274, 2014.

HIROSE, S. *et al.* Poodle-l: a two-level svm prediction system for reliably predicting long disordered regions. **Bioinformatics**, v. 23, p. 2046-2053, 2007.

HOBBIE, R. K.; ROTH, B. J. **Intermediate physics for medicine and biology**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2007.

HUANG, W. *et al.* Variations of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in evaluation of breast cancer therapy response: a multicenter data analysis challenge. **Translational oncology**, v. 7, n. 1, p. 153-166, 2014.

HUANG, W. *et al.* Variations of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in evaluation of breast cancer therapy response: a multicenter data analysis challenge. **Transl Oncol.**, v. 7, n. 1, p. 153-66, 2014. Disponível em: <https://wiki.cancerimagingarchive.net/x/boEaAQ>. Acesso em: 12 out. 2018.

HUSSAIN, M. *et al.* Change detection from remotely sensed images: from pixel-based to object-based approaches. **ISPRS Journal of photogrammetry and remote sensing**, v. 80, p. 91-106, 2013.

HYLTON, N. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as an imaging biomarker. **Journal of clinical oncology**, v. 24, n. 20, p. 3293-3298, 2006.

INCA, D. S. J. A. G. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Câncer de mama**. 2015. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br>. Acesso em: 5 nov. 2018.

INCA, D. S. J. A. G. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Câncer de mama**. 2020

Disponível em: <https://www.inca.gov.br/noticias/brasil-tera-625-mil-novos-casos-de-cancer-cada-ano-do-trienio-2020-2022>. Acesso em: 4 fev. 2020.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

ISSA, B.; BUCKLEY, D. L.; TURNBULL, L. W. Heterogeneity analysis of gd-DTPA uptake: improvement in breast lesion differentiation. **Journal of computer assisted tomography**, v. 23, n. 4, p. 615-621, 1999.

JAIN, A. K. Data clustering: 50 years beyond k-means. **Pattern recognition letters**, v. 31, n. 8, p. 651-666, 2010.

JOHNSON, H.; MCCORMICK, M.; IBANEZ, L. The itk software guide. Book 1: introduction and development guidelines. 2017. Disponível em: <https://itk.org/ItkSoftwareGuide>. Acesso em: 15 nov. 2018.

KARAHALIOU, A. *et al.* Assessing heterogeneity of lesion enhancement kinetics in dynamic contrast-enhanced MRI for breast cancer diagnosis. **Br J Radiol.**, v. 83, n. 988, p. 296-309, 2010.

KENNEDY, J. Particle swarm optimization. *In: Encyclopedia of Machine Learning*. EUA: Springer, 2010. p. 760-766.

KHALIFA, F. *et al.* Models and methods for analyzing dce-mri: a review. **Medical physics**, v. 41, n. 12, 2014.

KIM, J. Y. *et al.* Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers? **Magnetic resonance imaging**, v. 33, n. 1, p. 72-80, 2015.

KYBIC, J.; UNSER, M. Fast parametric elastic image registration. **IEEE transactions on image processing**, v. 12, n. 11, p. 1427-1442, 2003.

LEACH, M. *et al.* Imaging vascular function for early stage clinical trials using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **European radiology**, v. 22, n. 7, p. 1451-1464, 2012.

LI, W. *et al.* Pulmonary nodule classification with deep convolutional neural networks on computed tomography images. **Computational and Mathematical Methods**

in Medicine, v. 2016, p. 1-7, 2016. ISSN 1748-670X.
Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2016/6215085/>. Acesso em: 22 nov. 2018.

LORENA, A. C.; CARVALHO, A. P. Uma introdução as support vector machines.

Revista de Informática Teórica e Aplicada, v. 14, n. 2, p. 43-67, 2007.

LYMAN, G. H. *et al.* Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, 2016.

MADHURI, G. S. Classification of image registration techniques and algorithms in digital image processing-a research survey. **Int J Comput Trends Technol (IJCTT)**, v. 15, p. 78-82, 2014.

MCPHEARSON, K.; STEEL, C.; DIXON, J. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. **BMJ**, v. 321, n. 7261, p. 624-628, 2000.

MERWE, D. Van der; ENGELBRECHT, A. P. Data clustering using particle swarm optimization. *In: IEEE. The 2003 Congress on Evolutionary Computation (CEC'03.)*, [S.l.], v. 1, p. 215-220, 2003.

MOATE, P. J. *et al.* A modified logistic model to describe gadolinium kinetics in breast tumors. **Magnetic Resonance Imaging**, v. 22, n. 4, p. 467-473, 2004.

MULLER, P. A.; VOUSDEN, K. H. p53 mutations in cancer. **Nature Cell Biology**, v. 15, n. 1, p. 2, 2013.

NETO, O. P. S. *et al.* Automatic mass detection in mammography images using particle swarm optimization and functional diversity indexes. **Multimedia Tools and Applications**, v. 76, n. 18, p. 19263-19289, 2017.

- NETTO, S. M. B. *et al.* Voxel-based comparative analysis of lung lesions in ct for therapeutic purposes. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 55, n. 2, p. 295-314, 2017.
- O'CONNOR, J. P. *et al.* Dce-mri biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. **British Journal of Cancer**, v. 96, n. 2, p. 189, 2007.
- O'CONNOR, J. P. *et al.* Dynamic contrast-enhanced mri in clinical trials of antivascular therapies. **Nature Reviews Clinical oncology**, v. 9, n. 3, p. 167, 2012.
- OTSU, N. A threshold selection method from gray-level histograms. **Automatica**, v. 11, n. 285-296, p. 23-27, 1975.
- PADHANI, A. R.; MILES, K. A. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. **Radiology**, v. 256, n. 2, p. 348-364, 2010.
- PAREKH, V. S.; JACOBS, M. A. Integrated radiomic framework for breast cancer and tumor biology using advanced machine learning and multiparametric mri. **NPJ breast cancer**, Nature Publishing Group, v. 3, n. 1, p. 43, 2017.
- PEDRINE, H.; SCHWARTZ, W. R. **Análise de imagens digitais: princípios, algoritmos e aplicações**. São Paulo: Thomson Learnig, 2008.
- PREIM, U. *et al.* Computer-aided diagnosis in breast dce-mri-quantification of the heterogeneity of breast lesions. **European Journal of Radiology**, v. 81, n. 7, p. 1532-1538, 2012.
- REYNOLDS, R. J.; SNAPP, B. R. The competitive effects of partial equity interests and joint ventures. **International Journal of Industrial Organization**, v. 4, n. 2, p. 141-153, 1986.

ROBERTS, C. *et al.* Comparative study into the robustness of compartmental modeling and model-free analysis in dce-mri studies. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 23, n. 4, p. 554-563, 2006.

SANCHES, I. J. **Sobreposição de imagens de termografia e ressonância magnética: uma nova modalidade de imagem médica tridimensional.** Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica e Informática Industrial) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

SCHNEIDER, B. P.; MILLER, K. D. Angiogenesis of breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 8, p. 1782-1790, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.12.017. PMID: 15755986.

SCHÖLKOPF, B.; SMOLA, A. J. **Learning with kernels: support vector machines, regularization, optimization, and beyond (adaptive computation and machine learning).** Cambridge, Massachusetts; London, England: The Mit Press, Dec. 2001.

SZABO, B. K.; ASPELIN, P.; WIBERG, M. K. Neural network approach to the segmentation and classification of dynamic magnetic resonance images of the breast: Comparison with empiric and quantitative kinetic parameters. **Academic radiology**, v. 11, n. 12, p. 1344-1354, 2004.

TAHA, A. A.; HANBURY, A. Metrics for evaluating 3d medical image segmentation: analysis, selection, and tool. **BMC Medical Imaging**, v. 15, n. 1, p. 29, 2015.

TUCERYAN, M.; JAIN, A. Texture analysis. the handbook of pattern recognition and computer vision. **River Edge.**, NJ: Word Scientific Publishing Co, 1998.

VAPNIK, V. N. Statistical learning theory. **Wiley**, New York, v. 2, 1998.

VASSIOU, K. *et al.* Characterization of breast lesions with ce-mr multimodal morphological and kinetic analysis: comparison with conventional mammography and high-resolution ultrasound. **European journal of radiology**, v. 70, n. 1, p. 69-76, 2009.

VLAARDINGERBROEK, M. T.; BOER, J. A. **Magnetic resonance imaging: theory and practice**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2013.

WANG, Q. *et al.* Computer-aided detection of lung nodules by SVM based on 3D matrix patterns. **Clinical Imaging**, v. 37, n. 1, p. 62-69, 2013. ISSN 0899-7071. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899707112000812>. Acesso em: 28 nov. 2018.

WANG, R.; LEE, N.; WEI, Y. **A case study: improve classification of rare events with sas® enterprise miner™**. Disponível em: <http://support.sas.com/resources/papers/proceedings15/3282-2015.pdf>. Acesso em: 8 out. 2015.

WEI, K. *et al.* An improved threshold selection algorithm based on particle swarm optimization for image segmentation. *In: IEEE., Third International Conference on Natural Computation (ICNC 2007)*, [S.l.], v. 5, p. 591-594, 2007.

WEIDNER, N. *et al.* Tumor angiogenesis and metastasis - correlation in invasive breast carcinoma. **New England Journal of Medicine, Mass Medical Soc**, v. 324, n. 1, p. 1-8, 1991.

ZHAO, G.-z.; YANG, Y.-z.; SONG, X.-c. Modified otsu algorithm using quartered search method. **DEStech Transactions on Materials Science and Engineering**, n. mmmme, 2016.

SOBRE O AUTOR



Otilio Paulo da Silva Neto

Doutor pelo programa de Engenharia de Eletricidade da Universidade Federal do Maranhão, na Área de Ciência da Computação com ênfase em Processamento de Imagem e Visão Computacional, Mestre em Engenharia de Eletricidade, Pós Graduação em Docência do Ensino Superior, Graduação em Bacharel em Sistemas de Informação pela Faculdade Integral Diferencial, atualmente é professor do Instituto Federal do Piauí e pesquisador chefe do Núcleo de Computação Aplicada do Instituto Federal do Piauí. Foi Diretor da Netsoft Tecnologia Ltda, professor da Faculdade R. SÁ, professor da Universidade Estadual do Piauí e analista de sistemas da Fundação José Elias Tajra. Tem experiência na área de Ciência da Computação com ênfase em análise e processamento de imagens, visão computacional, atuando principalmente nos seguintes temas: Descoberta e tratamento do câncer; automação e robótica; Inteligência artificial.

O objetivo deste livro é desenvolver uma metodologia capaz de segmentar, detectar e analisar as mudanças ocorridas no tecido dos habitats tumorais da mama em imagem de ressonância magnética com realce de contraste dinâmico (DCE-MRI) ao longo do tempo, baseado no comportamento do agente de contraste.

Na publicação, dá-se ênfase a um novo descritor de textura molecular (MTD), baseado nos preceitos da química e ao mapeamento patofisiológico de DCE-MRI (MPT), que utiliza o comportamento do AC dentro da mama para mapear as regiões do tumor. Ambos, se auxiliam para detectar de forma automática as regiões do tumor na mama em DCE-MRI, permitindo gerar o mapeamento patofisiológico dos habitats do tumor e analisá-los individualmente.

ISBN: 978-65-86592-43-6

CD



9 786586 592436

