



Programa de Pós-Graduação em
Computação Aplicada

Mestrado Acadêmico

Gabriela Kuhn

Aprendizado Profundo para Assistência Histopatológica: um
Modelo Computacional para Detectar Micrometástases em
Câncer de Mama

São Leopoldo, 2023

Gabriela Kuhn

**APRENDIZADO PROFUNDO PARA ASSISTÊNCIA HISTOPATOLÓGICA: UM
MODELO COMPUTACIONAL PARA DETECTAR MICROMETÁSTASES EM
CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre pelo
Programa de Pós-Graduação em Computação
Aplicada da Universidade do Vale do Rio dos
Sinos — UNISINOS

Orientador:

Prof. Dr. Gabriel de Oliveira Ramos Orientador

Coorientador:

Prof. Dr. Cristiano André da Costa

São Leopoldo
2023

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

Kuhn, Gabriela

Aprendizado Profundo para Assistência Histopatológica: um Modelo Computacional para Detectar Micrometástases em Câncer de Mama / Gabriela Kuhn — 2023.

97 f.: il.; 30 cm.

Dissertação (mestrado) — Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Programa de Pós-Graduação em Computação Aplicada, São Leopoldo, 2023.

“Orientador: Prof. Dr. Gabriel de Oliveira Ramos Orientador , Unidade Acadêmica de Pesquisa e Pós-Graduação”.

1. Câncer de Mama. 2. Micrometástase. 3. Linfonodo Sentinela. 4. Imagens Histopatológicas. 5. Aprendizado Profundo. 6. Rede Neural Convolucional. 7. Whole-Slide Image. 8. Classificação de Imagens. 9. Segmentação de Imagens.
I. Título.

CDU 004:618.19-006

Bibliotecária responsável: Bruna Sant’Anna – CRB 10/2360 — CRB

(Esta folha serve somente para guardar o lugar da verdadeira folha de aprovação, que é obtida após a defesa do trabalho. Este item é obrigatório, exceto no caso de TCCs.)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001
This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Para minha mãe.

"O que chamamos de caos são apenas padrões que não reconhecemos. O que chamamos de aleatório são apenas padrões que não podemos decifrar."
— CHUCK PALAHNIUK

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores Prof. Dr. Gabriel e Prof. Dr. Cristiano e ao colega de Doutorado Felipe, dos quais recebi muita ajuda, direcionamento e suporte. Agradeço também a minha família pelo imensurável apoio de sempre e por ter enfrentado junto comigo momentos difíceis, em especial minha irmã Mariana que sempre esteve presente me oferecendo todo e qualquer tipo de auxílio. Ao carinho e conforto que recebi de amigos especiais que encontrei na minha jornada pela Holanda. E a minha mãe, Maria Soneide, principal incentivadora deste mestrado, mas que infelizmente veio a falecer devido ao câncer no decorrer desta dissertação.

RESUMO

CONTEXTO: O câncer é hoje um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo e o câncer de mama é um dos mais comuns e mortais em mulheres. O prognóstico da doença e a taxa de sobrevivência dos pacientes decresce significativamente quando o câncer de mama apresenta metástase. A avaliação da presença de células tumorais nos linfonodos axilares é atualmente o padrão ouro para o diagnóstico de metástases. No entanto, a tarefa de análise de uma lâmina histopatológica é exaustiva ao patologista e suscetível a falhas, principalmente em relação a detecção de micrometástase. Avanços na área da digitalização de imagens histopatológicas e nas tarefas de aprendizado de máquina abrem novos caminhos para o estudo de modelos que possam auxiliar em tarefas relacionadas ao diagnóstico de micrometástases em câncer de mama.

OBJETIVO: Assim, esta pesquisa tem como objetivo auxiliar nesta investigação, através da investigação de um modelo de aprendizado profundo capaz de detectar as micrometástases de câncer de mama em uma eficiência comparável à do patologista.

METODOLOGIA: Para isso, nossa arquitetura é dividida em duas tarefas principais. A primeira, consiste em um rede neural convolucional para realizar uma classificação a nível de fragmentos da imagem com a resolução original - que neste trabalho nos referiremos como patches - realizando uma classificação em cada patch. Em seguida, realizamos a segunda tarefa cuja qual é responsável por realizar a segmentação a nível de pixel, para extrair as áreas metastáticas das imagens e mensurá-las, de modo a identificar as micrometástases. Para treinar nosso modelo, utilizamos o conjunto de dados do desafio Camelyon16. Desde modo, as métricas de avaliação do nosso modelo são baseadas nas baselines avaliadas por este desafio.

RESULTADOS: Para os resultados parciais, nossa tarefa de classificação obteve um $AUC = 0.998$ nos testes isolados realizados ao nível de fragmentos da lâmina, sendo $F1Score = 1.00$ para a classe negativa e $F1Score = 0.99$ para a positiva, não gerando falsos negativos nas etapas parciais. Nossa tarefa de segmentação atingiu o resultado de $IoU - Score : 0.5434$ $FI - Score : 0.64818$. Os resultados finais foram encontrados através da reconstrução das imagens segmentadas. Embora tenhamos obtido bons resultados nos testes parciais e isolados de cada tarefa para os fragmentos da imagem, os mesmos não corroboraram com o resultado final da lâmina produzido ao final do framework, de modo que esses não refletiram as métricas encontradas nos testes parciais, não sendo possível localizar as regiões de metástase com precisão. No entanto, ainda há espaço para melhorias no modelo e os resultados experimentais indicam que o método tem potencial para contribuir com o estudo proposto. Por optarmos por trabalhar com as imagens na maior resolução, dividindo-as em patches e tendo um modelo de rede neural de duas camadas - classificação e segmentação, o tempo de processamento de uma única lâmina pelo framework proposto se encontra em 2 horas para ser completado.

CONCLUSÃO: Nossos resultados indicam que, com o aprimoramento da implementação do método, este modelo possui potencial para atender as contribuições propostas por esta dissertação e a mesma indica novas possibilidades de análises e testes para implementar melhorias no mesmo.

Palavras-chave: Câncer de Mama. Micrometástase. Linfonodo Sentinela. Imagens Histopatológicas. Aprendizado Profundo. Rede Neural Convolucional. Whole-Slide Image. Classificação de Imagens. Segmentação de Imagens.

ABSTRACT

CONTEXT: Cancer is nowadays one of the leading public health problems worldwide and breast cancer is one of the most common in women. The prognosis and overall patient survival significantly decrease when breast cancer metastasizes. The evaluation of the presence of metastatic cells in the sentinel lymph node is currently the gold standard for the diagnosis of metastases, but the examination process is time-consuming for the pathologist and susceptible to failures, especially for the detection of micrometastasis. Advances in the histopathological image digitalization and deep learning added a highlight for the study of models that can assist in tasks related to micrometastases diagnosis in breast cancer. **OBJECTIVE:** Thus, this research aims to assist in this investigation, through the investigation of a deep learning model capable of detecting breast cancer micrometastases at an efficiency comparable to pathologists. **METHODOLOGY:** To achieve this objective, our architecture is divided into two main tasks. The first consists of a convolutional neural network to perform a patch-level classification at the level of fragments of the original image with full resolution - which in this work we will refer as a patch -. Afterwards, we will perform the second task which is responsible for the segmentation task at the pixel level to extract the metastatic areas of the images and measure it, in order to identify the micrometastases. For such training, we are using the Camelyon16 challenge dataset. Therefore, the evaluation metrics of our model are based on the baselines evaluated by this challenge. **RESULTS:** For the partial results, our classification task achieved $AUC = 0.998$, in the isolated tests carried out at the fragmented level of the slide, resulting in a $F1Score = 1.00$ for the negative class and $F1Score = 0.99$ for positive class, not generating false negatives in the partial steps. Our segmentation task has reached the result of $IoU - Score : 0.5434$ $FI - Score : 0.64818$. The final results were found through the reconstruction of the segmented images. Although we obtained good results in the partial and isolated tests for each task for the slides fragments, they did not corroborate with the final results of the slide produced at the end of the framework, thus those results did not demonstrate the metrics found in the partial tests, not being possible to locate the regions of metastasis precisely. However, there is still room for improvements in the model, and the experimental results indicate that the method can contribute to the proposed study. As we chose to work with the images in the highest resolution, dividing them into patches and having a two-layer neural network model - classification and segmentation, the processing time of a single slide by the proposed framework is up to 2 hours. **CONCLUSION:** Our results indicate that, with the improvement of implementation, this model has the potential to meet the proposed contributions and this master thesis indicates new directions regarding new analyzes and tests to implement improvements on it.

Keywords: Breast Cancer. Micrometastasis. Sentinel Lymph Node. Histopathological Images. Deep Learning. Convolutional Neural Network. Whole-Slide Image. Image Classification. Image Segmentation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Conexão entre o Sistema Linfático e o tumor da mama.	23
Figura 2 –	Biópsia de linfonodo sentinela	24
Figura 3 –	Amostras representativas dos diferentes tamanhos de metástases de câncer de mama em linfonodos sentinela	24
Figura 4 –	Exemplo de tecido mamário tonalizado com HE. Os tons rosa representam estruturas do citoplasma e do colágeno. Já os tons azulados são componentes do núcleo tecidual. x180	26
Figura 5 –	Exemplo de lâmina tonalizada através do processo de HE (a) e (c) e Imuno-histoquímica (b) e (d) com a respectiva marcação da micrometástase . . .	27
Figura 6 –	Neste exemplo, a maior ampliação digital (40x) é armazenada. Duas lâminas de ampliação intermediária (10x e 1x) também são armazenadas na pirâmide	29
Figura 7 –	Coloração de hematoxilina e eosina de seis laboratórios diferentes	30
Figura 8 –	A estrutura de um neurônio	33
Figura 9 –	Esquema para um neurônio em uma rede neural artificial	33
Figura 10 –	Fluxo de sinal gráfico do perceptron.	34
Figura 11 –	Exemplo de função de saída	36
Figura 12 –	Redes Neurais Convolucionais Profundas para classificação de Imagens . .	36
Figura 13 –	Aplicação de filtros (kernels) nos dados recebidos	37
Figura 14 –	Exemplo de filtro convolucional com padding, stride de 1 pixel e tamanho do filtro igual a 3x3 pixels	38
Figura 15 –	Exemplo de saída das camadas <i>polling</i> de agrupamento onde há redimensionalidade da imagem	38
Figura 16 –	Fluxograma com o processo de <i>snowballing</i>	46
Figura 17 –	Matrizes de confusão dos quatro melhores algoritmos do desafio Camelyon17 com a precisão indicada em porcentagens. BC é a melhor combinação de algoritmos. As cores das células variam de branco, representando baixa taxa de erro, a vermelho, representando alta taxa de erro.	49
Figura 18 –	Pipeline para a detecção de micrometástases em câncer de mama	52
Figura 19 –	Algumas imagens do conjunto de dados do Camelyon16 com suas respectivas classes providas pelo <i>Ground truth</i> . As metástases estão marcadas de verde. As micrometástases possuem um sinalizador amarelo para auxiliar na visualização.	54
Figura 20 –	Fluxograma do pré-processamento dos dados. O processo utilizado para extrair os patches positivos para o treinamento está apresentado no fluxograma a esquerda da imagem. No fluxograma à direita, podemos ver o processo para extrair os patches negativos.	55
Figura 21 –	Entrada original WSI e após aplicar a normalização de cores e remover o fundo	56
Figura 22 –	Subdivisões de 256x256 pixels para uma imagem WSI	56
Figura 23 –	A imagem mostra o antes (a) e (c) e depois (b) e (d) de aplicar o filtro de normalização de cores em duas lâminas histopatológicas de dois laboratórios diferentes presentes no Camelyon16	57

Figura 24 – Na imagem, podemos ver o patch fragmentado. A transparência verde corresponde à máscara anotada pelo patologista e o recorte analisado se encontra no centro da imagem. A região do corte central que contém metástase está esverdeado.	58
Figura 25 – Patches gerados randomicamente e o percentual de tecido calculado para cada	58
Figura 26 – Treinamento para a classificação de patches positivos para metástases . . .	60
Figura 27 – Diagrama da arquitetura aplicada para a rede de classificação com as modificações realizadas.	61
Figura 28 – Diagrama da arquitetura aplicada para a rede de segmentação, utilizando a rede Resnet50 como backbone.	63
Figura 29 – A esquerda o a segmentação original $224x224px$ sem o redimensionamento. A direita a máscara correspondente redimensionada na proporção $1/8$ da original	65
Figura 30 – Demonstração dos 64 patches no nível máximo de resolução que correspondem a um patch $224x224px$ no nível 3 de resolução	65
Figura 31 – Quatro resultados possíveis da matriz de confusão	69
Figura 32 – Gráfico de precisão(a) e da perda(b) para o treinamento(azul) e para a validação(laranja)	74
Figura 33 – Matriz de confusão para metástase em Câncer de mama	74
Figura 34 – Curva ROC	75
Figura 35 – Gráfico IouScore e Loss gerado no treinamento da segmentação	76
Figura 36 – Exemplo de segmentações. Na figura vemos 4 diferentes exemplos de segmentações, onde, para cada exemplo, a primeira imagem apresenta o patch recortado do slide original, o segundo patch é a correspondente região recortada da máscara anotada pelo patologista, e o terceiro patch é a segmentação prevista pela nossa rede. A região em amarelo representa a região afetada pela classe metástase.	76
Figura 37 – Exemplos de patches na resolução máxima. Cada dupla de imagem nos quadrantes apresentam uma região fragmentada e a correspondente segmentação do patch pelo framework. Em todos os casos apresentados não houve anotação do patologista. Nas imagens, as regiões amarelas ativam a classe metástase.	78
Figura 38 – Exemplo de saída final - (a) Imagem do conjunto de dados de teste do Camelyon16; (b) máscara ground truth anotada pelo patologista; (c) máscara segmentada reconstruída pelo framework - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta macrometástase	79
Figura 39 – Exemplo de saída final - (a) Imagem do conjunto de dados de teste do Camelyon16; (b) máscara ground truth anotada pelo patologista; (c) máscara segmentada reconstruída pelo framework - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta micrometástase	80
Figura 40 – Exemplo de saída final - (a) Imagem do conjunto de dados de teste do Camelyon16; (b) máscara segmentada reconstruída pelo framework - Neste caso, no resultado verdadeiro, lâmina não apresenta metástase	81
Figura 41 – Exemplo de saída final - (a) Imagem do conjunto de dados de teste do Camelyon16; (b) máscara ground truth anotada pelo patologista; (c) máscara segmentada reconstruída pelo framework - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta micrometástase	93

Figura 42 – Exemplo de saída final - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta micrometástase	94
Figura 43 – Exemplo de saída final - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta micrometástase	95
Figura 44 – Exemplo de saída final - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta macrometástase	96
Figura 45 – Exemplo de saída final - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta macrometástase	96
Figura 46 – Demais exemplos de patches na resolução máxima. Cada dupla de imagem nos quadrantes apresentam uma região fragmentada e a correspondente segmentação do patch pelo framework.	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Artigos captados na primeira busca	43
Tabela 2 –	Artigos captados na segunda busca	44
Tabela 3 –	Artigos captados na terceira busca	45
Tabela 4 –	Pontuações para as tarefas de classificação e localização de metástases nos modelos estado da arte implementados e pelo patologista especialista . . .	49
Tabela 5 –	Quantidade de patches utilizados para o treinamento da tarefa de classificação	59
Tabela 6 –	Hiperparâmetros utilizados para otimizar a tarefa de classificação na rede Resnet50V2.	71
Tabela 7 –	Hiperparâmetros utilizados para otimizar a tarefa de segmentação na rede U-net.	72
Tabela 8 –	Pontuações para as tarefas de classificação e localização de metástases para os 5 melhores modelos no desafio Camelyon16, nossa baseline, e para os valores do patologista especialista apresentado pelo mesmo estudo. O melhor resultado dentre os modelos encontra-se destacado. . . .	73
Tabela 9 –	Configuração dos conjuntos K-Fold e resultados obtidos nos mesmos. O melhor resultado encontrado dentre as configuração testadas encontra-se destacado.	75
Tabela 10 –	Resultados obtidos para os principais treinamento da tarefa de classificação	91
Tabela 11 –	Resultados obtidos para os principais treinamento da tarefa de segmentação	92

LISTA DE SIGLAS

2D	Duas-Dimensões
3D	Três-Dimensões
IA	Inteligencia Artificial
ASAP	Automated Slide Analysis Platform
API	Application Programming Interface
AUC	Area Under the ROC curve
CAM	Class Activation Map
CNN	Convolutional Neural Networks
CULab	The Chinese University of Hong Kong
DL	Deep Learning
DIAG	Diagnostic Image Analysis
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
HE	Hematoxilina e Eosina
HMS	Harvard Medical School
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MIT	Massachusetts institute of Technology
MGH	Massachusetts General Hospital
PCam	PatchCamelyon
ReLU	Restricted Linear Unit
RGB	Red, Green e Blue
RNA	Redes Neurais Artificiais
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
TIFF	Tagged Image File Format
VP	Verdadeiro Positivo
VN	Verdadeiro Negativo
WSI	Whole Slide Imaging
XML	Extensible Markup Language

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Motivação	17
1.2	Lacunas e oportunidades	18
1.3	Questão de pesquisa	18
1.4	Objetivos	19
1.5	Contribuições científicas	19
1.6	Estrutura da dissertação	21
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
2.1	Câncer de mama, Histopatologia e Micrometástase	22
2.1.1	Câncer de mama	22
2.1.2	Histopatologia	25
2.1.3	Histopatologia digital e Imagens de Lâmina Inteira	28
2.2	Inteligência artificial	30
2.2.1	Aprendizado de máquina	31
2.2.2	Aprendizado profundo	32
2.2.3	Redes neurais artificiais	33
2.2.4	Rede neural convolucional	35
2.2.5	Explicabilidade de redes convolucionais	39
2.3	Discussão	40
3	TRABALHOS RELACIONADOS	42
3.1	Metodologia e critérios de seleção	42
3.2	Aprendizado profundo para detecção de micrometástases em câncer de mama	45
3.3	Discussão	48
3.4	Limitações e oportunidades	49
4	ABORDAGEM PROPOSTA	51
4.1	Visão geral	51
4.2	Conjunto de dados	53
4.2.1	Camelyon16	53
4.2.2	Anotações dos patologistas	53
4.3	Pré-processamento dos dados	53
4.3.1	Subdivisão e seleção de patches	54
4.3.2	Normalização das cores	56
4.3.3	Rotulando os patches	57
4.4	Modelo e arquitetura	58
4.4.1	Tarefa de Classificação	59
4.4.2	Tarefa de Segmentação	62
4.4.3	Análise da saída	64
4.5	Discussão	65
5	AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL	67
5.1	Metodologia	67
5.1.1	Baselines	67

5.1.2	Métricas de avaliação	68
5.1.3	Configurações dos recursos computacionais	70
5.2	Otimização de hiperparâmetros	71
5.3	Resultados	72
5.3.1	Classificação de metástase	73
5.3.2	Segmentação de metástase	74
5.3.3	Resultados finais	76
5.4	Discussão	77
6	CONCLUSÃO	83
6.1	Contribuição	83
6.2	Publicações	83
6.3	Limitações e trabalho futuro	84
	REFERÊNCIAS	85
	APÊNDICE A-	91
A.1	Treinamento de classificação	91
A.2	Treinamento de segmentação	92
A.3	Saídas a nível de lâmina segmentadas pelo framework	92
A.4	Saídas a nível de patch segmentadas pelo framework	92

1 INTRODUÇÃO

O câncer é hoje um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo e um dos cânceres mais comuns e mortais em mulheres é o câncer de mama (FERLAY et al., 2021). Segundo fontes do INCA (2021), a estimativa é que, no Brasil, mais de 60 mil novos casos da doença tenham ocorrido em 2022.

Apesar do prognóstico para pacientes com câncer de mama ter melhorado nos últimos anos, este prognóstico é significativamente prejudicado quando apresenta metástase (HOWLADER et al., 2018). Enquanto o câncer de mama localizado ou regional tem uma taxa de sobrevida de média 99% em cinco anos, no câncer de mama metastático essa taxa de sobrevida cai para 85% no caso de metástase regional (presente apenas no linfonodo) e decresce para 29% desta taxa de sobrevida no caso de metástases distantes (SIEGEL et al., 2021).

Assim, detectar a presença de células metastáticas é um fator importante no prognóstico do câncer de mama. No entanto, esse processo, que deve ser cuidadoso, é demorado e pode levar à perda de pequenas metástases (LITJENS et al., 2018).

1.1 Motivação

Os avanços na digitalização de imagens histopatológicas e a disponibilização de conjuntos de dados relevantes intensificaram estudos para o uso clínico de algoritmos de visão computacional para auxiliar em tarefas relacionadas ao diagnóstico de doenças. Logo, a possibilidade de diagnósticos assistidos por computador em patologia é uma área em expansão.

Além disso, a avaliação da presença de células tumorais nos linfonodos sentinelas axilares através de exames histopatológicos figura como um dos métodos mais precisos para determinar a localização e a extensão de uma metástase de câncer de mama, permanecendo como um dos mais importantes fatores prognósticos do mesmo (CSERNI et al., 2021). Contudo, a tarefa de análise de uma lâmina histopatológica é exaustiva ao patologista e suscetível a falhas, principalmente para a análise de micrometástase, que são áreas metastáticas na escala de menos de 2 mm (CARDOSO et al., 2019).

Recentemente, notou-se o surgimento de conjuntos de dados, desafios e algoritmos baseados em aprendizado profundo que foram desenvolvidos para a detecção de metástases de câncer de mama em linfonodos. São estudos que apontam o potencial benefício das aplicações de Aprendizado Profundo em áreas de patologia digital e aplicações médicas relacionadas. Embora ciente das limitações desta tecnologia em termos de raciocínio e interpretação humana (DWIVEDI et al., 2021), trabalhos sugerem que alguns algoritmos podem até exceder a sensibilidade de um patologista para detectar focos de câncer individuais em imagens digitais e que aliar esse processo à rotina patológica pode aumentar o sucesso do diagnóstico (BEJNORDI et al., 2017a).

Por este motivo, o objetivo desta dissertação é auxiliar na investigação deste potencial modelo para a melhora diagnóstica, através da criação de um algoritmo de aprendizado profundo para detectar as micrometástases de câncer de mama.

1.2 Lacunas e oportunidades

Tendo definido nosso objetivo e uma pipeline para alcançar o mesmo, identificamos nos trabalhos relacionados que os modelos já implementados apresentam lacunas na identificação de micrometástases, gerando falsos negativos. Ainda há também falhas ao gerar falsos positivos devido à confusão com outras células de características alteradas presentes no linfonodo.

Nosso trabalho tem como objetivo auxiliar na investigação deste potencial modelo para a melhora diagnóstica. Através da análise dos artigos da literatura e tendo como base também o desafio (BANDI et al., 2018), podemos perceber que o uso de Aprendizado profundo e Redes Neurais Convolucionais é uma escolha comum dentre os trabalhos na área de detecção de metástase. Isso porque este tipo de rede neural apresenta resultados promissores neste tipo de tarefa de classificação/detecção. Nosso método destaca-se por investigar um modelo de aprendizado profundo para detectar as micrometástases em duas etapas. A primeira para realizar a classificação da metástases e a segunda para realizar a segmentação das células tumorais. Desta forma, realizando a análise do tamanho região metastática, intui-se apontar o resultado final para micrometástase, metástase ou negativo para metástase.

Espera-se que este método auxilie a diminuir de incidência de falsos negativos, tendo uma rede de classificação com pesos ajustados para penalizar o error negativo. E, embora a primeira rede tenda a gerar resultado falsos positivos, espera-se que o método auxilie na diminuição da incidência de falsos positivos, pois os segmentos de imagens classificados erroneamente como positivos são reavaliados pela segunda rede.

1.3 Questão de pesquisa

Com base no contexto apresentado, este trabalho busca responder à seguinte questão de pesquisa:

"Como identificar micrometástases em câncer de mama através da análise do linfonodo sentinela em Whole-Slide-Images utilizando aprendizado de máquina profundo de modo a auxiliar no processo diagnóstico?"

A partir desta questão de pesquisa, este trabalho visa investigar quais características são necessárias para que seja possível treinar um Modelo de Aprendizado Profundo utilizando Imagens de Lâmina Inteira (WSI, do inglês *Whole-Slide-Image*) para identificar micrometástases em câncer de mama através da análise do linfonodo sentinela.

O interesse desta dissertação de mestrado é analisar que características uma Rede Neural Convolutiva é capaz de aprender para identificar células ou conjunto de células metastáticas

muito pequenas, na escala de milímetros e micro-milímetros, em imagens de altíssima resolução. Também estudamos os processos de pré-processamento de imagens necessários para auxiliar nosso modelo a alcançar os melhores resultados nesta tarefa.

Ainda com base nesta questão, exploramos a literatura em busca de limitações e oportunidades para desenvolver nosso algoritmo a partir desses achados. Interessa-nos também levantar as métricas relevantes para comparar o modelo proposto e definir um conjunto de métodos de baseline com os quais possamos comparar a nossa abordagem, identificando assim se o mesmo tem potencial para detectar micrometástases em uma métrica comparável ao do patologista.

1.4 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é estudar um modelo que seja capaz de detectar micrometástases em câncer de mama utilizando o linfonodo sentinela em imagens de lâmina inteira. Portanto, realizamos uma busca na literatura com o objetivo de investigar o estado da arte para detecção de câncer de mama metastático por meio de processos de análise WSI. Também foi necessário investigar os tipos de pré-processamento de conjuntos de dados que podem aumentar a resposta do modelo às características das células metastáticas. Por fim, criamos uma nova arquitetura utilizando Redes Neurais Convolucionais.

Desta forma, os objetivos específicos deste trabalho são::

- Compreender as imagens e identificar quais características são relevantes para que seja possível treinar um Modelo de Aprendizado Profundo utilizando WSI.
- Analisar se uma Rede Neural Convolutiva é capaz de aprender as características necessárias para identificar células ou conjunto de células metastáticas muito pequenas, na escala de milímetros e micro milímetros, em imagens de altíssima resolução.
- Estudar os processos de pré-processamento de imagens necessários para auxiliar o modelo a alcançar os melhores resultados baseados na linha de base proposta.
- Explorar a literatura em busca de trabalhos na área, limitações e oportunidades.
- Explorar a literatura para identificar as métricas relevantes para comparar o modelo proposto e definir uma linha de base de modo a verificar se o mesmo tem potencial para atingir os objetivos propostos.

1.5 Contribuições científicas

Com base nos objetivos elencados, esta dissertação de mestrado busca fornecer as seguintes contribuições científicas:

- O estudo de um novo modelo de aprendizado profundo que seja capaz de identificar micrometástases em câncer de mama através da análise de imagens WSI. Para aumentar a precisão do modelo, mas diminuir o custo computacional durante o treinamento, o modelo fornece uma classificação usando uma rede neural estruturada em dois níveis: primeiro, classificação no nível do patch para selecionar as regiões que ativam a classe positiva para metástase, depois uma segmentação no nível de pixel para melhorar o resultado do modelo e mensurar as formas das micrometástases.
- Apresentar um novo conjunto de técnicas de pré-processamento e pós-processamento de imagens WSI para destacar características significativas da imagem e mitigar futuros problemas interpretáveis para o modelo, como manchas, ruídos ou variabilidade de cores. Logo, tais técnicas foram mapeadas e apuradas com a intenção de estudar um novo pipeline utilizando as imagens em alta resolução.
- Uma revisão da literatura em busca de detalhar as oportunidades e limitações do uso de modelos de visão computacional para a identificação de micrometástase em câncer de mama.
- Para a tarefa de classificação, quando testado no conjunto de dados teste, cujos os patches foram extraídos seguindo o mesmo processo de treinamento, nosso modelo alcançou $AUC = 0.998$ enquanto o estado da arte para a classificação na literatura obteve $AUC = 0.994$. Já para a tarefa de segmentação, o melhor resultado obtido dentre todas as configurações foi $IoU - Score : 0.5434$ e $F1 - Score : 0.64818$.

Para lidar com os problemas relacionados à complexidade computacional e perda de resolução de imagem em caso de redimensionamento do tamanho da amostra, ou *dowsample*, nos destacamos por realizar o redimensionamento na saída do *framework*, nas máscaras já segmentadas. Por isso, fragmentamos a imagem com a resolução original em pedaços que aqui chamaremos de *patches*, realizando uma classificação em cada patch. Os patches classificados como positivos são então segmentados pela segunda rede e redimensionados, gerando uma máscara final nas regiões metastáticas. Essas, sobrepostas com a lâmina original e a resposta final é obtida comparando a máscara segmentada com a máscara anotada pelo patologista.

Embora tenhamos obtido bons resultados nos testes isolados de classificação, os mesmos não corroboraram com o resultado final da lâmina produzido ao final do *framework*, de modo que esses não refletiram as métricas encontradas nos testes parciais, não sendo possível localizar as regiões de micrometástase com precisão. No entanto, ainda há espaço para melhorias no modelo e os resultados experimentais indicam que o método tem potencial para contribuir com o estudo proposto.

1.6 Estrutura da dissertação

No segundo capítulo desta dissertação de mestrado, apresentaremos uma fundamentação teórica de nossa proposta, com os conhecimentos necessários para a compreensão deste trabalho. Neste capítulo, introduziremos conceitos sobre câncer de mama, linfonodo sentinela, micrometástases e histopatologia. Também iremos abordar as técnicas pertinentes utilizadas atualmente para o pré-processamento de imagens digitais com o intuito de auxiliar no processo de aprendizado de algoritmos inteligentes bem como apresentaremos a teoria relacionada à inteligência artificial, aprendizado de máquina e aprendizado profundo relevante para este trabalho.

O terceiro capítulo deste trabalho aborda os trabalhos relacionados ao nosso estudo. Este capítulo tem como objetivo apresentar estudos e trabalhos de diferentes autores, que focam na detecção de metástases no câncer de mama através da análise de imagens WSI, indicando a metodologia utilizada para a escolha dos trabalhos, realizando uma revisão dos mesmos e, por fim, apresentando uma discussão sobre os achados.

No capítulo seguinte esta dissertação trata da abordagem proposta neste estudo, percorrendo os métodos e recursos utilizados na construção do modelo da abordagem proposta. Trataremos neste capítulo sobre a visão geral do pipeline, percorrendo os módulos principais do mesmo. Em seguida, apresentamos o conjunto de dados utilizados. Também detalhamos as estratégias utilizadas para o treinamento do modelo, bem como os métodos de pré e pós-processamento aplicados nas imagens. Por fim, descrevemos os detalhes relacionados à implementação do modelo.

O quinto e sexto capítulo são responsáveis por apresentar os resultados obtidos em nossos experimentos e por propiciar um panorama de nossas contribuições propostas bem como as limitações e trabalho futuro de nosso estudo.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Este capítulo apresenta os conhecimentos necessários para a compreensão do trabalho elaborado nesta dissertação de mestrado que conduzem o desenvolvimento da arquitetura para auxiliar na detecção e classificação de micrometástase no câncer de mama através da análise de WSI do linfonodo sentinela.

A Seção 2.1 deste capítulo tem como objetivo introduzir conceitos sobre câncer de mama, linfonodo sentinela, micrometástases e histopatologia. Na Seção 2.2 nós realizamos uma abordagem sobre técnicas pertinentes utilizadas atualmente para o pré-processamento de imagens digitais com o intuito de auxiliar no processo de aprendizado de algoritmos inteligentes. A teoria relacionada à inteligência artificial, aprendizado de máquina e aprendizado profundo relevante para este trabalho é discutida na Seção 2.3. Por fim, no final deste capítulo, são discutidos aspectos que envolvem esta fundamentação teórica.

2.1 Câncer de mama, Histopatologia e Micrometástase

2.1.1 Câncer de mama

O câncer de mama é uma doença causada pela multiplicação desordenada de células anormais da mama que podem formar uma neoplasia com potencial de ocasionar metástase. O câncer de mama feminino é um dos cânceres mais diagnosticados em todo o mundo (SUNG et al., 2021). A estimativa é que só o Brasil registrou mais de 66 mil novos casos da doença no ano de 2021, segundo fontes do (INCA, 2021).

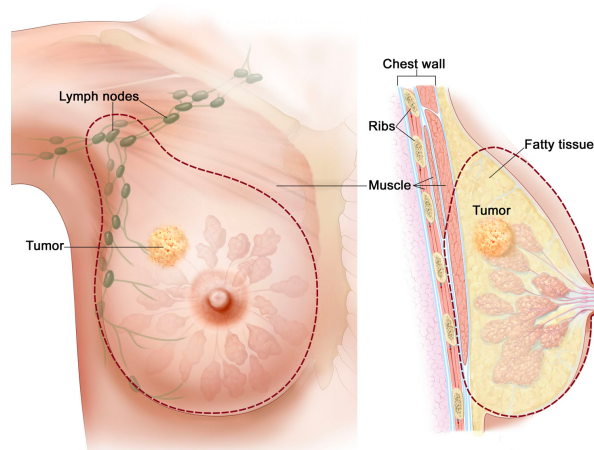
Os diferentes estágios no diagnóstico levam a diferentes prognósticos. Em casos de câncer de mama localizado, a sobrevivência do paciente é maior, pois cerca de 98%(SIEGEL et al., 2021) dos pacientes diagnosticados com câncer de mama localizado têm menor probabilidade de recorrência do câncer dentro de 5 anos. Em contraste, o prognóstico do câncer de mama decresce para câncer regionalmente invasivo, ou seja, que se espalhou para os linfonodos regionais (ULLAH, 2019), diminuindo para 86% a taxa de sobrevivência do paciente e decai acentuadamente para apenas 29% em casos de metástases distante.

Embora a detecção precoce da doença tenha gerado um declínio nas taxas de mortalidade, o câncer de mama ainda figura como a segunda maior causa de mortalidade de câncer entre as mulheres no mundo. Este cenário ruim se deve em geral à metástase, pois o prognóstico de tratamento é significativamente prejudicado quando há disseminação de células tumorais para outros órgãos (ULLAH, 2019).

No carcinoma de mama, a via metastática mais comum é o sistema linfático em que ocorre a disseminação de células tumorais. Essa drenagem linfática se acumula nos linfonodos axilares da mama e a histopatologia desses linfonodos para averiguar o comprometimento dos mesmos permanece como principal fator (padrão-ouro) para detectar metástases (MOHAMMED, 2015).

A Figura 1 demonstra a conexão existente entre o sistema linfático e o tumor mamário. A coleta de linfonodos é feita sempre que é realizado um tratamento cirúrgico para a remoção do tumor.

Figura 1 – Conexão entre o Sistema Linfático e o tumor da mama.



Fonte: (TERESE, 2010)

2.1.1.1 Linfonodo Sentinela

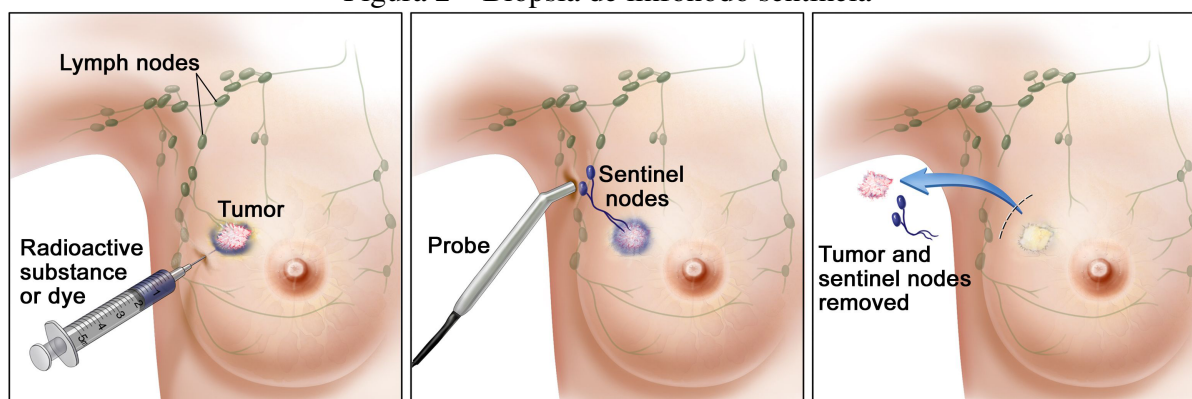
A presença de metástases no sistema linfático é um dos fatores mais importantes no prognóstico do câncer de mama (LITJENS et al., 2018).

Ao falar de sistema linfático, é importante saber que ele tem a função de ajudar a manter o equilíbrio do corpo, coletando excesso de fluidos e materiais dos tecidos e depositando-os na corrente sanguínea. Porém, realizando esta função, o sistema linfático pode contribuir para que o câncer de mama se dissemine quando as células cancerígenas entram no mesmo, crescendo nos linfonodos e sendo transportadas para outras partes do corpo (HENDERSON; CANELLOS, 1980). Quanto mais células cancerígenas da mama houver nos linfonodos, maior a probabilidade da doença ter se disseminado. Esse processo é conhecido como metástase.

O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo na cadeia do sistema linfático a drenar as células cancerígenas, pois a drenagem de uma determinada região do corpo progride primeiro por um ou um pequeno número de linfonodos, avançando assim na cadeia linfática, isto é, se o primeiro linfonodo drenado não contém a doença, é provável que qualquer outro linfonodo na cadeia também não a contenha.

Portanto, para minimizar a dissecação total do sistema axilar, realiza-se o procedimento primeiramente no linfonodo sentinela, demonstrado na Figura 2, assim, há certa segurança em renunciar à dissecação axilar se o linfonodo sentinela é considerado livre de câncer na biópsia (VERONESI et al., 2006), reduzindo a chance de complicações, de dor e de desconforto para o paciente (LUINI et al., 2003).

Figura 2 – Biópsia de linfonodo sentinela



Fonte: (TERESE, 2010)

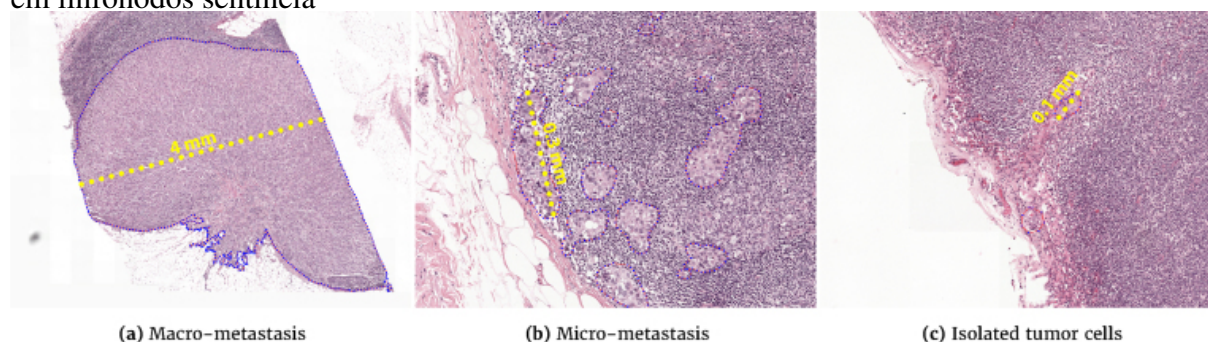
2.1.1.2 Micrometástase

A avaliação histopatológica dos linfonodos axilares é um dos métodos mais precisos para determinar a localização e a extensão de uma metástase de câncer de mama (CSERNI et al., 2021). Entretanto, a tarefa de análise de uma lâmina histopatológica é extenuante, principalmente para a análise de micrometástase

Como pode ser visto na Figura 3, pequenos depósitos de células doentes podem ser definidos como micrometástases se o agrupamentos de células for menor que 2mm, e como macro metástases aqueles maiores que 2mm (HUVOS; HUTTER; BERG, 1971).

A detecção de micrometástases depende de fatores como tamanho do linfonodo, tamanho do depósito de células doentes, qualidade da técnica do processamento, técnicas de coloração empregadas e ainda análise microscópica pelo patologista (BOER et al., 2009). A avaliação do linfonodo sentinela em pacientes com células tumorais isoladas é notoriamente difícil. Isso pode levar a não classificação da metástases nodais, quando a mesma é analisada apenas na rotina de HE. Há um aumento na detecção dessas metástases nos linfonodos de até 40% quando o mesmo é analisado pelo método isto-químico (HARRISON, 2022).

Figura 3 – Amostras representativas dos diferentes tamanhos de metástases de câncer de mama em linfonodos sentinela



(a) Macro-metastasis

(b) Micro-metastasis

(c) Isolated tumor cells

Fonte: (BEJNORDI et al., 2017a)

2.1.2 Histopatologia

Sendo uma das formas básica do estudo das condições das células e dos tecidos, o exame histopatológico é o padrão ouro para diagnóstico do câncer.

A histopatologia é estudo microscópico das doenças dos tecidos feito comumente através da análise de pequenas fatias (secções) do tecido sob a lente de um microscópio pelo patologista. A habilidade de visualizar ou diferenciar diferentes estruturas é frequentemente alcançada através do uso de coloração histológica, usando corantes reagentes às diferentes composições dos tecidos e das células (VISHWAKARMA, 2017).

O tecido passa por uma série de etapas antes de chegar à análise dos patologistas. Para isso, é importante que o tecido seja preparado de forma adequada para ser examinado microscopicamente e todas as estruturas do tecido possam ser diferenciadas (HERRINGTON, 2014).

2.1.2.1 Preparação de tecidos na histopatologia

O processo da histopatologia se inicia através da biópsia, onde um pequeno pedaço do tecido de interesse é coletado e enviado para processamento (HERRINGTON, 2014).

Uma vez que os tecidos são removidos do corpo, eles passam por um processo de autodestruição ou autólise, que é iniciado logo após a morte celular. Para evitar essa ação, o tecido é submetido a um processo chamado de *fixação*, que tem como objetivo preservar células e tecidos em um estado mais próximo possível da vida e também permitir que eles se submetam a outros procedimentos preparatórios sem alteração (VISHWAKARMA, 2017).

Durante o processamento do tecido, o mesmo é submetido a reagentes químicos para que seja preparado para ser cortado em fatias finas. Para isso, o tecido pode ser congelado ou incorporado em um material duro, como cera de parafina ou gelatina. Os tecidos processados em um material duro têm a vantagem de fácil armazenamento e de reprodutibilidade das secções.

Para ser incorporado em um meio sólido após o processo de fixação, primeiramente o tecido é submetido ao processo de *desidratação*, onde ocorre a remoção da água do tecido. O processo de desidratação leva à saturação do tecido com álcool. É preciso então realizar uma etapa intermediária para preparar o tecido para receber a parafina. Esta etapa intermediária é chamada de *clarificação*, neste processo a maioria dos reagentes utilizados aumentam o índice de refração do tecido tornando-o mais transparente (MESCHER et al., 2018).

O último passo da preparação da amostra é o processo de *incorporação* em que ocorre a remoção completa dos reagentes de limpeza que são substituídos por um meio sólido, como cera de parafina, que é um meio de incorporação bastante utilizado na histologia. Assim, o tecido fica firme o suficiente para ser cortado em secções finas (MESCHER et al., 2018).

2.1.2.2 Corte e coloração

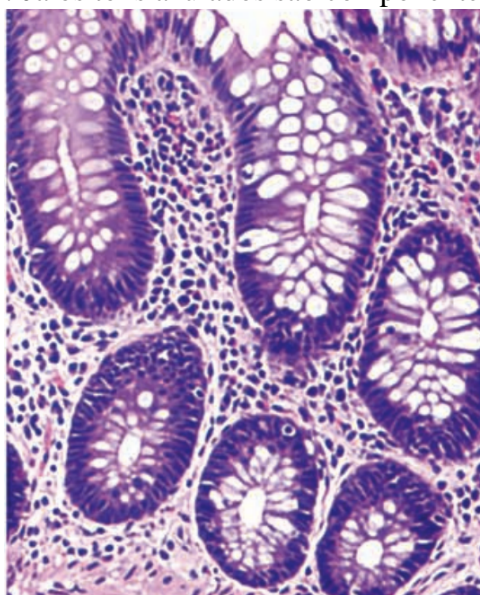
Após esse processo o tecido é cortado geralmente com cerca de 3-5 mm de espessura (VISHWAKARMA, 2017).

Após a preparação do tecido, as seções resultantes são colocadas em lâminas de vidro para passar por um processo de coloração das estruturas e exame por microscopia. Os tecidos e suas células são sempre transparentes e incolores; portanto, estruturas diferentes não podem ser facilmente distinguidas. Para tornar a identificação e estudo de sua morfologia possível, é realizada a alteração da cor dos tecidos através do uso de corantes que tingem os tecidos dependendo da alta afinidade que este tem para um determinado corante (VISHWAKARMA, 2017).

2.1.2.3 Coloração do tipo HE

Um dos métodos de coloração mais utilizados é a combinação de Hematoxilina e Eosina (HE) (MESCHER et al., 2018; CHAN, 2014) e pode ser visto na Figura 4. A hematoxilina é responsável pela coloração do DNA do núcleo celular, RNA do citoplasma e da cartilagem, produzindo uma tonalidade azulada (ROY et al., 2019). Em seguida, ocorre a coloração do citoplasma e tecidos conjuntivos com a Eosina, um corante rosa devido ao seu caráter ácido e carregado negativamente (YAN et al., 2018).

Figura 4 – Exemplo de tecido mamário tonalizado com HE. Os tons rosa representam estruturas do citoplasma e do colágeno. Já os tons azulados são componentes do núcleo tecidual. x180



Fonte: (PAWLINA; ROSS, 2018)

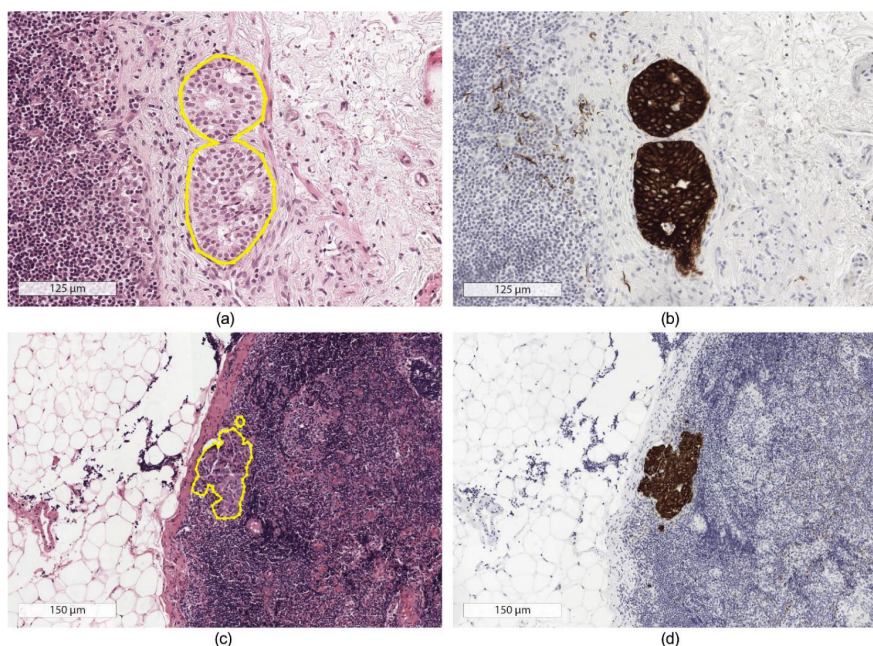
Para o diagnóstico de neoplasias em lâminas histopatológicas, a maioria dos tumores podem ser categorizados clinicamente e morfológicamente em benigno e maligno com base na

taxa de crescimento, fenótipo do câncer, características clínicas e macroscópicas, características microscópicas, invasão local (disseminação direta), metástase (disseminação à distância) (MOHAN, 2018).

2.1.2.4 Imuno-histoquímica

A avaliação do neoplasia através da imuno-histoquímica é feita em microscópio e analisa as reações químicas entre as proteínas das células doentes e anticorpos que são preparados e marcados com proteínas conhecidas. Dessa maneira, o anticorpo conhecido e selecionado reage com a proteína na célula de interesse doente. Essa reação Antígeno-Anticorpo é posteriormente revelada através de um corante. Um exemplo dessa reação pode ser visto na Figura 5.

Figura 5 – Exemplo de lâmina tonalizada através do processo de HE (a) e (c) e Imuno-histoquímica (b) e (d) com a respectiva marcação da micrometástase



Fonte: (BEJNORDI et al., 2017a)

Este método tornou-se uma técnica auxiliar de diagnóstico importante e bastante utilizada na rotina diagnóstica (BARRA, 2006). Isso devido a fatores como: a necessidade de diagnósticos precisos para determinar tratamento e prognóstico em neoplasias; a um número crescente de anticorpos disponíveis para o uso em tecidos fixados e incluídos em parafina e por ser uma forma eficaz de examinar os tecidos (VISHWAKARMA, 2017), disseminando a ideia, não necessariamente correta, de que o exame resolverá as dúvidas diagnósticas.

Uma das principais indicações do exame imuno-histoquímico é a caracterização de origem de carcinomas metastáticos. Entretanto, há ainda desvantagens ao utilizar a técnica. Para garantir a sua qualidade, o exame deve ser corretamente indicado considerando o contexto clínico-morfológico, a seleção dos anticorpos a serem utilizados deve ser adequada para que a

coloração corresponda a proteína de interesse (VISHWAKARMA, 2017) e a interpretação dos resultados pelo patologista deve ser associada a informações clínicas completas. Para o sistema de saúde brasileiro, esta última é um ponto de atenção, pois o volume crescente de pacientes e a terceirização dos exames faz com que informações importantes ao caso não sejam recebidas, aumentando risco de diagnósticos incorretos por razão da análise incompleta do caso (BARRA, 2006).

Outra desvantagem é que o processo imunoistoquímico é consideravelmente mais caro que o processo de HE. Ademais, com a combinação do uso das duas técnicas para o caso de uma análise secundária, no caso de uma metástase pequena, é possível que, com o aprofundamento do bloco de corte do tecido, a secção obtida para a lâmina imunoistoquímica possa não mais conter as células doentes, tendo as mesmas já sido utilizadas na análise HE, gerando um falso negativo (MARINHO et al., 2004).

No método HE, o processo de inspeção da lâmina microscópica na busca de micrometástases é tedioso e demorado e os patologistas podem perder pequenas metástases (DIEST; DEURZEN; CSERNI, 2010), ressaltando a importância do fator do observador/examinador (MARINHO et al., 2004).

2.1.2.5 Características visuais e desafios computacionais

Tendo em vista o método de aprendizado de máquina, ainda é preciso considerar outras características visuais das lâminas histopatológicas que podem influenciar no resultado final do treinamento de uma Rede Neural Convolucional. A lâmina pode sofrer alguma marcação como uma orientação textual. Essa marcação pode ser feita com corante marcado com canetas ou cotonetes (VISHWAKARMA, 2017). A marcação não resulta na contaminação do espécime e é claramente identificável ao patologista macroscopicamente e microscopicamente. Outros fatores a considerar é que processo de preparação pode distorcer os tecidos ou mesmo causar rugas, os corantes podem não tonalizar corretamente as estruturas celulares específicas e o algoritmo deve interpretar uma estrutura 3D em um espaço 2D (MESCHER et al., 2018)) que possui variabilidade de espessura.

Por fim, uma característica visual importante é que, devido ao processo de tonalização dos tecidos, há uma variabilidade significativa de cor entre os laboratórios dos tecidos ou entre as modalidades de imagem (AEFFNER et al., 2019).

2.1.3 Histopatologia digital e Imagens de Lâmina Inteira

O uso de imagens digitais na patologia cresce à medida que evolui o poder de processamento computacional, a velocidade de transferência de dados e as soluções de armazenamento em nuvem (FARAHANI et al., 2015).

No campo da histopatologia, a usabilidade de imagens digitais envolve tarefas simples como

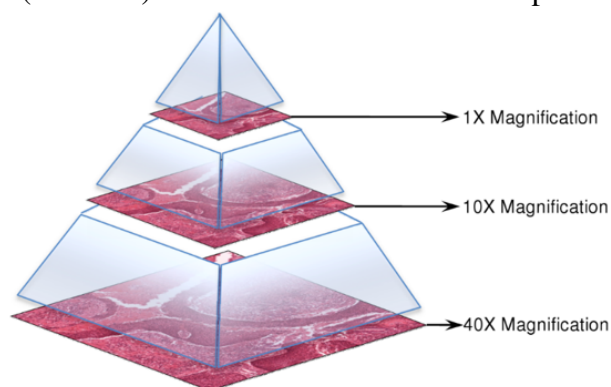
arquivamento de imagens e também tarefas complexas, como análise de imagem.

As Whole-Slide-Images (WSI) ou Imagens de Lâmina Inteira em uma tradução livre, trouxeram grandes avanços e facilidades no campo da análise de imagens, principalmente na análise de algoritmos computacionais.

Para gerar os arquivos digitais WSI, um hardware especializado é usado para escanear lâminas histopatológicas como as descritas nas seções anteriores. Este processo gera uma grande imagem digital denominada *lâmina digital*. Esse processo gera arquivos digitais na escala de Gigabytes e por isso a imagem gerada é visualizada por software especializado para visualizar ou analisar esses enormes arquivos.

As imagens de lâmina inteira geralmente são armazenadas em uma estrutura de pirâmide de várias resoluções (Figura 6). Os arquivos de imagem contêm várias versões com resolução reduzida da imagem original. Cada imagem na pirâmide é armazenada como uma série de blocos, para facilitar a recuperação rápida de sub-regiões da imagem.

Figura 6 – Neste exemplo, a maior ampliação digital (40x) é armazenada. Duas lâminas de ampliação intermediária (10x e 1x) também são armazenadas na pirâmide



Fonte: (WANG et al., 2012)

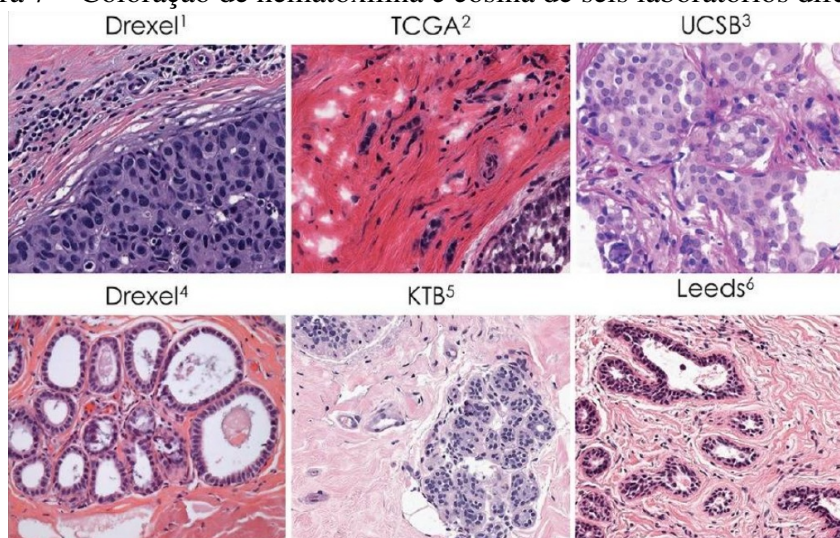
Trabalhar com essas imagens pode ser um desafio visto que as mesmas possuem uma super resolução e, conseqüentemente, são extremamente difíceis de manipular em termos computacionais. As mesmas necessitam de ferramentas e bibliotecas específicas para serem descompactadas ou visualizadas. Para isso, utilizamos a biblioteca Python *OpenSlide* que fornece uma interface simples para ler a WSI de diferentes formatos. Ainda assim, o processamento de gigapixels de imagem é um desafio computacional.

Armazenadas neste formato, imagens de lâmina inteira de amostras de tecido são ricas em informações. Uma lâmina histopatológica anteriormente só alcançável por um patologista treinado e em laboratório especializado, agora em formato digital permite que essa informação fique disponível para extração mais precisa e reproduzível, podendo reduzir os erros humanos, sendo esta acessível à revisão de uma inteligência artificial.

Embora esses pontos sejam uma boa perspectiva do motivo pelo qual a WSI se tornou tão popular, alguns obstáculos foram encontrados para o desenvolvimento de rotinas de análise de imagem bem-sucedidas em algoritmos computacional. Além do grande tamanho da imagem,

existem alguns outros fatores que influenciam no resultado. O tecido manchado, a variabilidade da cor e a espessura do tecido são exemplos do que torna difícil aplicar regras simples a um conjunto de dados com propriedades muito diferentes.

Figura 7 – Coloração de hematoxilina e eosina de seis laboratórios diferentes



Fonte: (AEFFNER et al., 2019)

Um desafio computacional pode ser vislumbrado na Figura 7 que mostra amostras de coloração de hematoxilina e eosina em imagens obtidas de seis laboratórios diferentes e que, apesar de terem utilizado o mesmo processo de tonalização, apresentam diferenças em atributos de cores. Esses pontos, que aos olhos de um patologista é trivial e transparente, devem ser levados em consideração em uma análise por algoritmos computacionais.

2.2 Inteligência artificial

Como um campo multidisciplinar integrando diversas disciplinas - como ciência da computação, matemática, psicologia, linguística, filosofia, neurociência e economia - Russel e Norvig (RUSSELL; NORVIG, 2010) organizaram algumas definições de inteligência artificial em quatro categorias:

- **Agir humanamente:** onde as máquinas executam funções que exigem inteligência humana, falando como tal, por exemplo.
- **Pensar humanamente:** máquinas que pensam, aprendem e tomam decisões tais quais os humanos.
- **Pensar racionalmente:** a lógica e as *leis do pensamento* como fio condutor para a percepção e o raciocínio em relação a uma ação a ser tomada.

- **Agir racionalmente:** máquinas que percebem seu ambiente, adaptam-se e criam artefatos de modo a executar uma função com o objetivo de atingir o melhor resultado ou, em caso de incerteza, o melhor resultado esperado.

O aumento da digitalização na patologia foi um dos fatores que permitiu o uso de inteligência artificial e aprendizado de máquina como uma ferramenta de apoio ao diagnóstico de rotina e no prognóstico. Nesta seção, apresentaremos os conceitos e técnicas relevantes no uso aprendizado de máquina para o diagnóstico de micrometástases em câncer de mama.

2.2.1 Aprendizado de máquina

O aprendizado de máquina pode ser definido como um campo de pesquisa dentro da inteligência artificial dedicado a entender e construir algoritmos que aprendem a partir de dados conhecidos. Visando sempre melhorar o seu desempenho em uma tarefa, os algoritmos criam modelos para executá-las, adaptando-se a novas circunstâncias e extrapolando padrões. Por meio de um treinamento com uma base de dados, o algoritmo vai construir seus conhecimentos para fazer previsões ou decisões sem ter sido explicitamente programado para isso.

Essa melhoria de desempenho ocorre após o algoritmo fazer observações sobre o mundo que ele conhece - ou seja, sobre o conjunto de dados a ele apresentado. Quando um algoritmo melhora seu desempenho, ele aprende e este aprendizado pode variar do trivial ao complexo.

De uma maneira geral, os algoritmos de Aprendizado de Máquina são divididos em três categorias correspondentes ao tipo de *feedback* do aprendizado: aprendizado supervisionado, aprendizado não supervisionado, e aprendizado por reforço.

No aprendizado supervisionado, o agente observa alguns exemplos de pares de entrada-saída e aprende sobre eles fazendo sua correlação. Neste tipo de aprendizagem, os dados utilizados no treinamento precisam ser previamente rotulados por um especialista. É com base nesses dados previamente denominados que os algoritmos são treinados, criando um mapeamento da entrada X para a saída Y, aprendendo e produzindo um modelo. No caso do câncer de mama, por exemplo, nesta categoria de aprendizagem, o agente só será capaz de aprender se o mesmo for treinado com dados previamente anotados por um patologista. Este modelo pode ser usado posteriormente para prever resultados em uma nova base de dados (RUSSELL; NORVIG, 2010).

No aprendizado não supervisionado, o agente aprende padrões mesmo que a entrada de dados não tenha um valor explícito. Neste tipo de aprendizagem, os dados de treinamento não precisam estar rotulados. Aqui se espera que o agente aprenda sozinho. Este tipo de algoritmo é bastante utilizado para resolver problemas de *clustering*, em que o algoritmo agrupa os dados conforme as suas similaridades e inicia o seu aprendizado a partir dessas semelhanças. Ainda utilizando o exemplo do câncer de mama, o algoritmo de aprendizado não supervisionado pode agrupar a base de dados baseando-se nas características celulares (BEHERA; RANI, 2016).

Por fim, no aprendizado por reforço, o agente aprende com uma série de reforços positivos e negativos recebidos ao interagir com o ambiente no qual está situado, assim ele é reprimido ao tomar uma decisão ruim e premiado ao tomar uma boa decisão. O agente então aprende uma política a partir dessas recompensas. O objetivo do agente aqui é encontrar a política ideal visando a maior recompensa acumulada (SUTTON; BARTO, 2018).

2.2.2 Aprendizado profundo

Uma subárea do aprendizado de máquina que tem recebido grande atenção atualmente é o método chamado Aprendizado Profundo, ganhando destaque por ter aplicações dentro de diferentes áreas.

Enquanto os problemas triviais são lineares - para determinar, por exemplo, o melhor desempenho de um aluno em um exame, podemos nos basear no número de horas de sono e no número de horas de estudo deste, calculando em uma equação linear os valores ótimos para as duas variáveis - nos problemas mais complexos, como reconhecimento de objetos e análise de texto, os dados são dimensionais e o relacionamento entre eles são altamente não lineares (BUDUMA; LOCASCIO, 2017).

O fato é que os algoritmos de Aprendizado Profundo surgiram para suprir a necessidade de resolver estes problemas complexos, à medida que constroem modelos que se assemelham às estruturas do cérebro humano. Estes são implementados com base nas chamadas Redes Neurais Artificiais (RNA), que são inspirados pelo funcionamento das nossas conexões neurais (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2017).

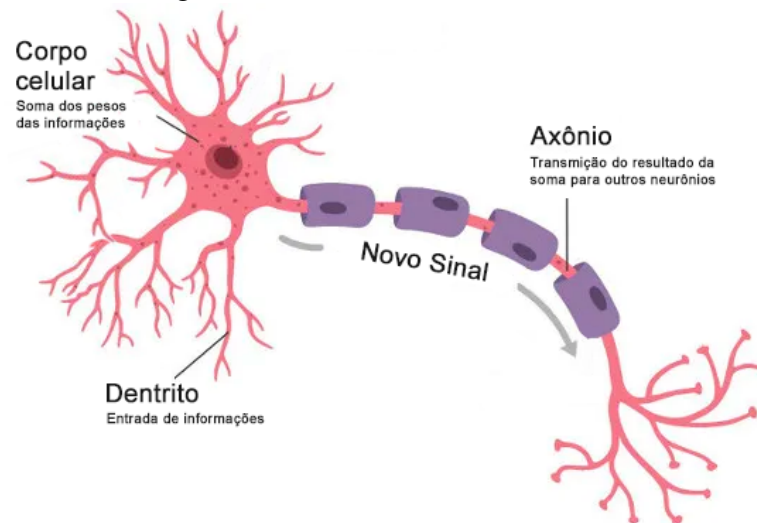
2.2.2.1 O neurônio humano

Os neurônios, também chamados de células nervosas, são as unidades fundamentais do cérebro humano. São responsáveis por receber informações sensoriais do mundo externo, por enviar comandos motores para nossos músculos e por transformar e transmitir os sinais elétricos a todo momento. Essencialmente, cada neurônio recebe informações de outros neurônios, processa essas informações de maneira única e envia seu resultado para outras células nervosas (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2002).

Um neurônio tem três partes principais: dendritos, um axônio e um corpo celular (Figura 8). Os dendritos são como antenas e são as conexões de entrada por onde um neurônio recebe informações. Uma informação de entrada pode ser um estímulo visual, como cor, por exemplo. Cada uma dessas conexões de entrada fica mais fraca ou mais forte dependendo da frequência com que é usada. Desta forma, aprendemos novos conceitos à medida que uma mesma conexão de entrada é usada constantemente.

É a força de cada conexão que determina o quanto essa entrada irá contribuir para a informação de saída do neurônio, pois depois de serem ponderadas pela força de suas

Figura 8 – A estrutura de um neurônio



Fonte: Elaborado pelo autor.

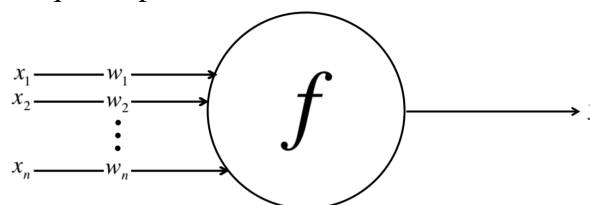
conexões, as entradas são somadas no corpo da célula. Essa soma é então transformada em um novo sinal que é transmitido ao longo do axônio da célula e enviado para outros neurônios.

Tendo como base o funcionamento do neurônio humano, se propôs as Redes Neurais Artificiais cujo objetivo é usar essa estrutura natural para construir modelos de aprendizado de máquina os quais resolvam problemas complexos de maneira semelhante.

2.2.3 Redes neurais artificiais

Esse funcionamento dos neurônios pode ser traduzido em um modelo artificial que pode ser representado computacionalmente. Esse modelo está descrito na Figura 9.

Figura 9 – Esquema para um neurônio em uma rede neural artificial



Fonte: (BUDUMA; LOCASCIO, 2017)

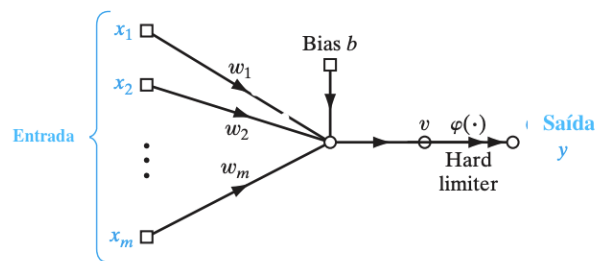
Na figura podemos ver que, assim como os neurônios humanos, o neurônio artificial recebe um certo número de entradas $[x_1, x_2, \dots, x_n]$, e cada uma delas é multiplicada por um peso correspondente $[w_1, w_2, \dots, w_n]$. Após serem ponderadas, essas entradas são somadas para produzir o valor total de soma do neurônio. Cada neurônio geralmente possui uma constante representando um valor de tendência dos dados chamado de *bias* e cujo valor normalmente é igual a 1 (RUSSELL; NORVIG, 2010). Ao final do processo, o valor do neurônio passa por

uma função f de ativação para produzir o valor de saída y do neurônio artificial que pode ser transmitido para outros neurônios (BUDUMA; LOCASCIO, 2017).

2.2.3.1 O modelo Perceptron

O Perceptron foi a primeira rede neural descrita e é a forma mais simples de uma rede neural usada para a classificação de padrões linearmente separáveis (HAYKIN, 2009). Um modelo Perceptron é uma configuração que representa o exemplo típico de uma rede neural de aprendizado profundo (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2017).

Figura 10 – Fluxo de sinal gráfico do perceptron.



Fonte: Adaptado de (HAYKIN, 2009)

Ele foi idealizado com a ideia de implementar um modelo computacional inspirado na retina, realizando percepção eletrônica de sinais, com o intuito, por exemplo, de identificar padrões geométricos.

Este modelo é constituído de apenas uma camada neural, tendo-se também somente um neurônio artificial nesta camada única. O Perceptron pertence à arquitetura *Feed-Forward* de camada única, pois o fluxo de informação percorre o sentido da camada de entrada em direção à camada de saída, assim não há realimentação de valores.

2.2.3.2 Funções de ativação

Nosso cérebro é organizado em camadas de neurônios, isso porque para resolver problemas complicados a informação precisa fluir de uma camada para outra até que a informação de entrada seja convertida para uma saída com compreensão conceitual (BUDUMA; LOCASCIO, 2017).

Em exemplos de redes neurais chamadas de *Feed-Forward*, as conexões são lineares - a informação entra na camada inferior e passa linearmente para as camadas superiores. Não há conexões entre neurônios na mesma camada ou conexões que transmitam dados de volta de uma camada superior para uma inferior. No entanto, para lidar com tarefas complexas como classificação de imagens, temos que aproximar nosso modelo do cérebro humano e aplicar *não-*

linearidade para que a informação possa fluir entre as camadas.

Desta forma, o objetivo das funções de ativação é aplicar não-linearidade ao neurônio (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2017). Uma função de ativação $f(v)$ é responsável por definir a saída do neurônio v . Esta deve ser capaz de diferenciar e mapear qualquer entrada de $a +$ para um intervalo específico, por exemplo, entre 0, 1 ou 1, 1 (ZEISER et al., 2021).

Segundo, (BUDUMA; LOCASCIO, 2017) existem três tipos principais de neurônios usados na prática que introduzem não linearidades em seus cálculos: *Sigmoid*, *Tanh* e *Restricted Linear Unit* (ReLU).

- **Sigmoid:** O primeiro deles, a função Sigmoid graficamente desenha um formato de S usando a função matemática:

$$f(v) = \frac{1}{1 + e^{-v}} \quad (2.1)$$

Isso significa que quando a soma ponderada das entradas do neurônio é pequena, a saída do neurônio é muito próxima de 0. E quando essa soma é muito grande, a saída do neurônio será próxima de 1. Entre esses dois extremos é onde o neurônio assume a forma de S, conforme mostrado na Figura 11.

- **Tanh:** essa função usa um tipo semelhante de não linearidade em forma de S (veja a Figura 11), mas em vez de considerar a variação de extremos de 0 a 1, aqui a a saída dos neurônios varia de -1 a 1 (BUDUMA; LOCASCIO, 2017).

$$f(v) = \tanh(v) \quad (2.2)$$

- **ReLU:** ReLU é uma função de ativação com forte sustentação biológica e matemática. Foi demonstrado que esta função melhora o treinamento de redes neurais profundas (AGARAP, 2018) e a mesma é frequentemente usada para tarefas relacionadas à visão computacional (BUDUMA; LOCASCIO, 2017).

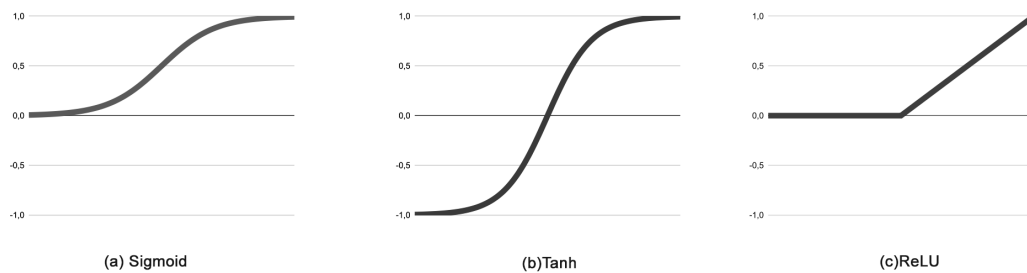
$$f(v) = \max(0, v) \quad (2.3)$$

A função ReLU tem como saída 0 quando $x < 0$ e uma função linear quando $x \geq 0$ conforme mostrado na Figura 11.

2.2.4 Rede neural convolucional

O sentido humano da visão é incrivelmente avançado. A percepção de um objeto, sua profundidade e seus contornos é feita em frações de segundos. Sabendo que o neurônio é a

Figura 11 – Exemplo de função de saída



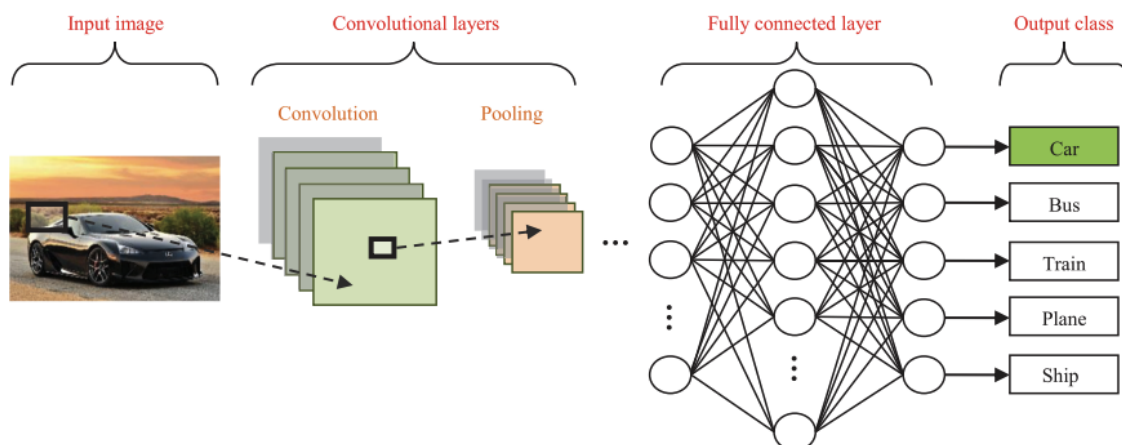
Fonte: Elaborado pela autor.

base para o sentido da visão, as Redes Neurais Convolucionais, do inglês *Convolutional Neural Network* (CNN), foram desenvolvidas tendo como inspiração esse complexo sistema da visão humana.

As CNN's possuem conjuntos de camadas que extraem as características das imagens de entrada, fazendo sucessivas convoluções¹ e redimensionamentos, de modo que no final a rede consegue abstrair dados e aprender a classe (o rótulo) que a imagem pertence.

Nas Redes Neurais Convolucionais, o fluxo de informações ocorre em apenas uma direção (redes feedforward) (RAWAT; WANG, 2017). Embora ela possa ter diferentes variações, a CNN geralmente é construída utilizando três tipos de camadas: uma camada de Convolução, uma de Subamostragem (poolings) e uma camada Totalmente Conectada, denominada *Fully Connected Layer*.

Figura 12 – Redes Neurais Convolucionais Profundas para classificação de Imagens



Fonte: (RAWAT; WANG, 2017)

¹Em matemática, convolução é uma operação linear que, a partir de duas funções dadas, resulta numa terceira que expressa como a forma de uma função é modificada pela outra.

2.2.4.1 Camadas convolucionais

Uma convolução é uma operação matemática linear em que, dada duas funções, esta gera uma terceira que expressa como a forma de uma função é modificada pela outra. Esta operação matemática é definida pela seguinte equação dada por (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2017):

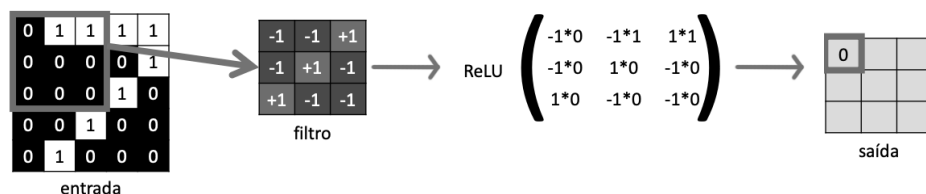
$$s(t) = (x * w) = \sum_{a=-\infty}^{\infty} x(a)w(t - a) \quad (2.4)$$

A camada de convolução tem o papel de extrair características das entradas para o treinamento da rede através do reconhecimento de formas bidimensionais com um alto grau de invariância à rotação, escala, deformação e outras formas de distorção de imagens (HAYKIN, 2009). Esta tarefa é aprendida por aprendizado supervisionado através de uma rede que utiliza filtros de restrições (do inglês *kernels*).

Esses filtros são ajustados durante a fase de treinamento para que se encontre as características mais relevantes para a construção do modelo e o resultado obtido da aplicação de cada um desses filtros é denominado de mapa de características (do inglês *feature map*).

Logo, a camada de convolução recebe como entrada um conjunto de características e gera os filtros de restrições para essas características onde cada um deles tem o objetivo de destacar um atributo diferente na imagem.

Figura 13 – Aplicação de filtros (kernels) nos dados recebidos



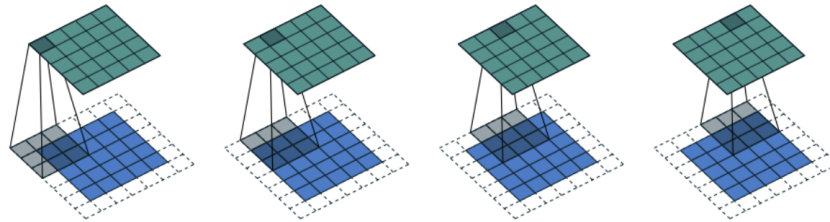
Fonte: Elaborado pelo autor.

Uma camada convolucional possui alguns hiperparâmetros que podem ser controlados para cada modelo a ser treinado. São eles:

- **Tamanho do filtro:** define o tamanho do filtro de convolução.
- **Número de filtros:** corresponde ao número de filtros na camada atual.
- **Padding:** há situações onde é preciso preencher as bordas da imagem de entrada com zeros ou com base em medidas estatísticas para que o tamanho do mapa de características seja igual ao da imagem de entrada. O Padding se refere à quantidade de pixels adicionados a uma imagem nestes casos.

- **Stride:** é um parâmetro que modifica a quantidade de movimento sobre a imagem. O stride define o deslocamento que os filtros realizam na convolução.

Figura 14 – Exemplo de filtro convolucional com padding, stride de 1 pixel e tamanho do filtro igual a 3x3 pixels



Fonte: (DUMOULIN; VISIN, 2016)

2.2.4.2 Camadas de agrupamento

As camadas de agrupamento (camadas Pooling) são camadas geralmente subsequentes a camada convolucional e que reduzem a dimensionalidade da saída dos filtros. O objetivo do uso de funções de agrupamento é reduzir a resolução espacial dos mapas de características. Ao receber a saída da camada anterior, a camada Pooling agrupa os dados e realiza uma operação de *max-pooling* não paramétrica, visando reduzir as dimensões da imagem. Assim como as camadas convolucionais, as camadas de agrupamento possuem hiperparâmetros para serem controlados: o tamanho do filtro, o padding e o stride. No entanto, as camadas de agrupamento não possuem parâmetros treináveis. A Figura 15 ilustra esse processo.

Figura 15 – Exemplo de saída das camadas *polling* de agrupamento onde há redimensionalidade da imagem



Fonte: Elaborado pelo autor.

2.2.4.3 Camada totalmente conectada

As camadas totalmente conectadas são as camadas onde todas as entradas de uma camada estão conectadas a cada unidade de ativação da próxima camada. Ou seja, nessas camadas, o comportamento dos neurônios está ligado a todas as ativações da camada anterior (ZEISER et al., 2021). Essas são a última camada de uma rede neural e são responsáveis por compilar os dados extraídos pelas camadas anteriores para formar a saída final.

2.2.5 Explicabilidade de redes convolucionais

Uma das tarefas primordiais em visão computacional é o problema de classificação de imagens onde, dada uma imagem, espera-se que uma rede neural preveja o rótulo desta imagem, determinando se a classe da imagem pertence a um cachorro ou a um gato, por exemplo, ou, no caso de nossa dissertação, se a imagem contém ou não metástase.

A segmentação de uma imagem também é uma tarefa frequentemente utilizada e, com o crescimento de estudos relacionados às CNN's, tem gerado modelos com resultados de sucesso até o momento (SULTANA; SUFIAN; DUTTA, 2020). Essa tarefa é comparativamente mais complicada do que a tarefa de classificação de classes, devido ao nível de informações espaciais necessárias.

A segmentação de imagens pode ser dividida em dois tipos: segmentação semântica e segmentação de instâncias. O objetivo da segmentação semântica é rotular cada pixel de uma imagem com uma classe correspondente do que está sendo representado. Desta forma, o objetivo vai além de classificar um objeto como um carro, por exemplo, na tarefa de segmentação geramos um contorno ao redor do objeto da classe carro. Já a segmentação de instância está um passo à frente da semântica. Nesta, juntamente com a classificação em nível de pixel, espera-se que a tarefa fragmente cada instância de uma classe separadamente, ou seja, além de contornar uma célula metastática, a mesma reconheceria cada célula como uma instância diferente.

De uma forma geral, ao treinarmos uma rede neural, a mesma realiza comparações de sua previsão de classificação com o resultado real (dados de validação) e mede o tamanho do seu erro, com o objetivo de ajustar seus parâmetros e pesos. O *Gradiente Descendente* é um algoritmo de otimização que realiza o ajuste de parâmetros de forma iterativa com o objetivo de encontrar os valores que minimizam a função de interesse, encontrando os valores que melhor se ajustam aos dados para minimizar o erro da rede.

No entanto, o gradiente de otimização tende a diminuir à medida que avançamos para as camadas mais profundas de uma rede neural. Desta forma, os neurônios nas camadas anteriores aprendem muito mais lentamente que os neurônios nas camadas posteriores, e a rede perde gradativamente a capacidade de ajustar seus parâmetros de modo a minimizar seu erro. Este fenômeno é conhecido como o problema da dissipação do gradiente.

A dissipação do gradiente faz com que redes neurais profundas sejam difíceis de treinar. A primeira arquitetura ResNet, a Resnet-34, foi projetada para mitigar este problema. Assim, em (HE et al., 2016a), introduziu-se um novo conceito na criação de camadas em CNN's, que são as *shortcut connections*, ou conexões de atalho. Nesta abordagem, a saída de uma camada é usada como entrada da próxima camada convolucional e esta também é usada como entrada em uma camada mais profunda, assim a informação atalha algumas camadas para ser processada por camadas mais profundas. Com este novo método, surgiram as arquiteturas de Redes Convolucionais Residuais, ResNet. O modelo ResNet-50 é uma implementação da

arquitetura ResNet com 50 camadas de profundidade.

Uma arquitetura de rede comumente utilizada para a segmentação é a U-Net. Esta rede foi desenvolvida por (RONNEBERGER; FISCHER; BROX, 2015) para a tarefa de segmentação de imagens biomédicas. O nome foi dado devido à forma da arquitetura que contém dois caminhos: o primeiro caminho (na esquerda da imagem) é o caminho de downsampling ou caminho codificador e o segundo caminho é o caminho de upsampling (também chamado de decodificador). O caminho codificador consiste na repetição de duas camadas de convolucionais 3×3 , cada uma seguida por unidade ReLU e uma operação de max-pooling 2×2 com stride 2 downsampling que gradualmente reduz o tamanho espacial das imagens. Já o caminho de descodificação reconstrói as imagens usando etapas de upsampling que utilizam de desconvolução e concatenam o processo com o mapa de características extraídas durante o caminho de downsampling (ZEISER et al., 2021).

2.3 Discussão

Neste capítulo vimos a fundamentação teórica que serviu de base para seguir na construção de nosso modelo para o diagnóstico de micrometástase em câncer de mama.

Apresentamos as características e o padrão ouro para detecção de metástase em câncer de mama que é a análise histopatológica do linfonodo sentinela. Ainda assim, o diagnóstico de micrometástase na rotina patológica é exaustivo e suscetível a erros.

A digitalização de imagens histopatológicas abriu novos caminhos para a implementação de algoritmos computacionais dentro da rotina do patologista que podem auxiliar a mitigar esses erros. No entanto, problemas e singularidades relacionados à rotina histopatológica, como propriedades presentes na lâmina ou diferenças de processamento entre laboratórios representam um desafio computacional, visto que o algoritmo precisa considerar e tratar tais singularidades.

Todavia, a análise de lâminas histopatológica, principalmente as tonalizadas pelo método HE, apresentam grande potencial de contribuir para área, visto que podem auxiliar o patologista em sua busca por áreas metastáticas tão pequenas, diminuindo o tempo de análise, contribuindo como um segundo parâmetro para diminuir taxas de erros que chegam a 39% para as micrometástase (MARINHO et al., 2004).

No campo da inteligência artificial, a análise de imagens tem se desenvolvido gradativamente e hoje apresenta diversas ferramentas que irão nos auxiliar na construção de nosso modelo. Inspiradas na visão humana, as redes neurais convolucionais são uma grande aliada no campo da visão computacional.

As tarefas de classificação podem auxiliar os patologistas sinalizando a classe positiva ou negativa para metástase de uma lâmina histopatológica e também auxiliando a identificar regiões de interesse através do mapa de ativação de classe, que pode indicar uma área na imagem relevante para tal classe. Já a abordagem de segmentação semântica pode ir um passo

além da classificação, não apenas sinalizando, mas também contornando as regiões metastáticas nas lâminas.

Com base nos conhecimentos descritos em nossa fundamentação teórica, nos próximos capítulos iremos apresentar os trabalhos relacionados ao problema de diagnosticar micrometástase com aprendizado profundo, apresentar a arquitetura do nosso modelo e discutir os resultados obtidos.

3 TRABALHOS RELACIONADOS

Atualmente, modelos de Aprendizado Profundo estão sendo criados e testados para auxiliar em diferentes tarefas dentro da rotina do diagnóstico de imagens de câncer de mama, tais como classificação e segmentação de lesões, reconstrução e geração de imagens, previsão de risco de câncer e previsão e avaliação da resposta à terapia (BALKENENDE; TEUWEN; MANN, 2022).

Estudos na área de Whole-Slide-Images utilizando técnicas de Aprendizado de máquina e Aprendizado Profundo mostram um caminho promissor para a análise da presença de micrometástases em câncer de mama através da avaliação do Linfonodos Sentinela (LITJENS et al., 2018).

Este capítulo tem como objetivo apresentar estudos e trabalhos de diferentes autores, que focam na detecção de metástases no câncer de mama através da análise de imagens WSI utilizando técnicas de aprendizado de máquina. Na Seção 3.1 iremos abordar a metodologia utilizada para a escolha dos trabalhos relacionados. A Seção 3.2 iremos apresentar os trabalhos escolhidos com foco no tema proposto. Por fim, na Seção 3.3 iremos discutir seus resultados e possibilidades, relatando as considerações finais deste capítulo.

3.1 Metodologia e critérios de seleção

Tendo como objetivo verificar na literatura trabalhos relacionados com o tema proposto que se destacam dos demais pelas suas propostas e contribuições, utilizamos uma técnica de revisão de literatura conhecida como *snowballing*, cujo processo consiste em identificar novos trabalhos relacionados a um tema específico consultando as listas de referências e listas de citações de estudos já conhecidos.

Em seu estudo sobre esta metodologia, (WOHLIN, 2014) conclui que o uso de *snowballing* como primeira estratégia de busca é uma boa alternativa ao uso de pesquisas de banco de dados para uma revisão de literatura sendo esta comparável à pesquisa de banco de dados. Segundo (BADAMPUDI; WOHLIN; PETERSEN, 2015) a técnica *snowballing* tem potencial para ser uma pesquisa mais confiável, no entanto, esta confiabilidade é dependente da criação de um conjunto base adequado. Isso significa que o resultado desta técnica está atrelado a uma boa escolha do conjunto inicial de trabalhos a serem explorados, caso contrário trabalhos relevantes podem não serem alcançados.

Sabendo que ter uma base inicial de estudos relevante é primordial para o sucesso desta técnica, a etapa de seleção do conjunto base de trabalhos é crítica e é o ponto de partida para este tipo de revisão de literatura. A este conjunto inicial damos o nome de conjunto *seed* e é a partir deste que iremos iniciar a exploração de outros estudos.

A ideia para esta Dissertação de Mestrado surgiu a partir do artigo (LITJENS et al., 2018), como uma evolução do trabalho elaborado por (ZEISER et al., 2021). Já tendo o artigo

Tabela 1 – Artigos captados na primeira busca

Artigo	Veículo	Ano	Citações
Deep Learning for Identifying Metastatic Breast Cancer	arXiv	2016	993
Detecting Cancer Metastases on Gigapixel Pathology Images	arXiv	2017	636
Impact of Deep Learning Assistance on the Histopathologic Review of Lymph Nodes for Metastatic Breast Cancer	The American journal of surgical pathology	2018	317

(LITJENS et al., 2018) como ponto de partida, (WOHLIN, 2014) definiu como um *bom começo* para definir o conjunto inicial de estudos identificá-los utilizando uma ferramenta de busca como o Google Scholar para evitar tendências ou favorecimento dos dados.

Tendo como base o artigo inicial e seguindo as recomendações de (WOHLIN, 2014), realizamos uma busca na ferramenta Google Scholar com a seguinte combinação de frases de busca *Breast cancer + Deep Learning* pois estas representam os dois eixos norteadores de nossa pesquisa. Ordenando os resultados por relevância, os critérios de seleção para captar um artigo dentro dos resultados encontrados foram:

- O trabalho deve ser relacionado a detecção/diagnóstico de micrometástases em câncer de mama utilizando aprendizado profundo.
- O trabalho deve ser relacionado ao linfonodo sentinela.
- O trabalho deve ser relacionado à análise Histopatológica.

Dentro destas características, filtramos nossos artigos por ordem de relevância. Mensuramos a relevância de um artigo a partir do número de citações do mesmo, visto que a técnica de *snowballing* tem como base as listas de referências dos artigos. Cessamos a busca após analisar os primeiros 100 resultados encontrados - pois notamos que os artigos adiantes já não possuíam proximidade com os critérios de seleção. Os estudos (WANG et al., 2016), (LIU et al., 2017) e (STEINER et al., 2018) foram capturados pelo alto nível de aderência ao tema e pela relevância dos mesmos.

Após a primeira seleção de artigos, uma segunda busca foi realizada utilizando as seguintes combinações de frases de busca *Artificial Intelligence + Metastatic + Breast Cancer*, assim realizando um aprofundamento na busca referente ao assunto metástases e generalizando o assunto Inteligência Artificial. Nesta, seguimos os mesmo critérios de busca já citados, o mesmo critério para cessar a busca, mas não consideramos a relevância dos mesmos. Assim, capturamos os seguintes artigos (LIU et al., 2019) e (GOLDEN, 2017), listados na Tabela 2:

Tabela 2 – Artigos captados na segunda busca

Artigo	Veículo	Ano	Citações
Artificial intelligence–based breast cancer nodal metastasis detection: Insights into the black box for pathologists	Archives of pathology & laboratory medicine	2019	256
Deep learning algorithms for detection of lymph node metastases from breast cancer: helping artificial intelligence be seen	American Medical Association	2017	148

Seguindo o mesmo padrão da segunda busca, realizamos a nossa terceira e última utilizando a seguinte string de busca *Deep Learning + Breast Cancer + Lymph Node* buscando por conceitos mais específicos da pesquisa. Nesta, os trabalhos apresentados na Tabela 3 foram capturados:

As Tabelas 1, 2, 3¹ apresentam os onze artigos bases selecionados para ser o conjunto *seed* da nossa revisão.

Uma vez decidido este conjunto base, iniciamos a nossa primeira interação aplicando a técnica de *snowballing-backward*, que utiliza a lista de referência para identificar novos artigos a serem incluídos.

Assim, percorremos a lista de referências dos artigos base em busca de artigos que cumprem os três requisitos listados acima também utilizados para realizar a escolha dos artigos base.

Após aplicar a técnica *backward*, aplicamos o método *snowballing-forward* que refere-se ao processo de identificar novos artigos com base nos artigos que citam o artigo que está sendo examinado. Um fluxograma com o processo de *snowballing* seguido pode ser encontrado na Figura 16.

Para o critério de parada da busca de novos artigos utilizamos o critério de inovação, contribuição e resultados alcançados. Seguindo este critério, paramos nossa busca ao identificarmos que novos artigos estavam reiterando análises já iniciadas. Desta forma, definimos 25 artigos que apresentam maior aderência ao tema proposto por essa dissertação e que apresentam contribuições distintas e relevantes para o desenvolvimento de *técnicas de aprendizado profundo aplicado a revisão histopatológica de linfonodo sentinela para detecção de micrometástases em câncer de mama*. Uma visão geral dos mesmos, suas contribuições e desafios serão apresentados na próxima seção.

¹O número de citações foi retirado do mecanismo de busca Google Scholar no dia 16 de janeiro de 2023

Tabela 3 – Artigos captados na terceira busca

Artigo	Veículo	Ano	Citações
Boosted efficientnet: Detection of lymph node metastases in breast cancer using convolutional neural networks	MDPI	2021	33
Semi-supervised learning for cancer detection of lymph node metastases	arXiv	2019	22
Integrative data augmentation with U-Net segmentation masks improves detection of lymph node metastases in breast cancer patients	MDPI	2020	18
Deep learning system for lymph node quantification and metastatic cancer identification from whole-slide pathology images	Springer	2021	16
Automatic breast cancer grading in lymph nodes using a deep neural network	arXiv	2017	11
End-to-End Deep Learning for Detecting Metastatic Breast Cancer in Axillary Lymph Node from Digital Pathology Images	Springer	2021	-

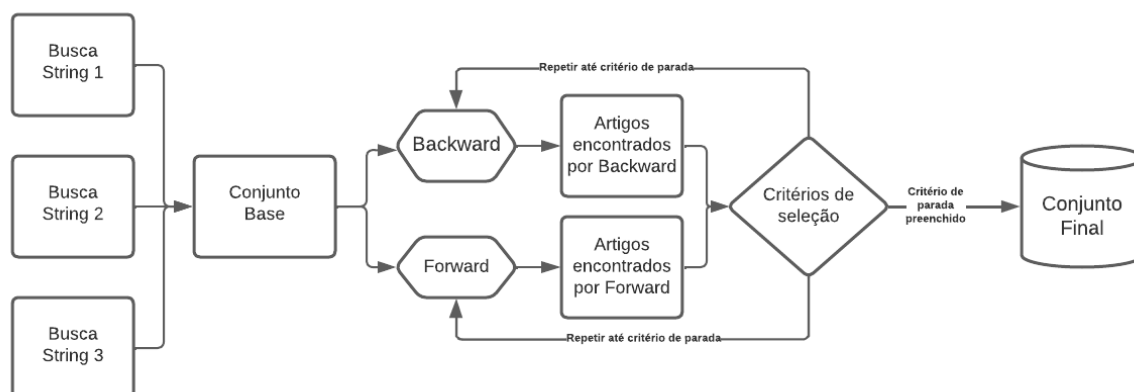
3.2 Aprendizado profundo para detecção de micrometástases em câncer de mama

A presença de metástases no sistema linfático é um fator importante no prognóstico do câncer de mama (CSERNI et al., 2021; LITJENS et al., 2018). No estudo (LEE; PAENG, 2018) este é o ponto de partida para realizar uma classificação do linfonodo baseado no sistema *pN-staging* que uma estratégia para entender o risco atual para o estadiamento² nodal axilar no câncer de mama. O estudo também tem foco na previsão do *pN-staging* das metástases como potencial para reduzir a carga de trabalho e ajudar o patologista utilizando um modelo baseado em CNN *Random Forest* e alcançou uma pontuação Kappa de 0,9203 no conjunto de dados Camelyon17. Um tipo semelhante de classificação do *pN-staging* foi realizado no trabalho (WOLLMANN; ROHR, 2017).

No trabalho realizado por (LIU et al., 2019) foi utilizado o conjunto de dados de treinamento Camelyon16 e uma contribuição importante deste trabalho encontra-se no fato de os achados terem sido comparados com conjunto de dados de diferentes laboratórios independentes para medir a reprodutibilidade de treinamento do Camelyon16. LYNA, o modelo desenvolvido, atingiu precisão de 99% de precisão em detectar macro metástases.

Também utilizando uma CNN, (WANG et al., 2021) criou um modelo para prever e classificar metástases nos linfonodos sentinelas. Ao observarem que as resoluções de imagem

²Estadiamento é o processo para determinar a localização e a extensão do câncer presente no corpo de uma pessoa

Figura 16 – Fluxograma com o processo de *snowballing*

Fonte: Elaborado pelo autor.

para este treinamento são geralmente menores do que a resolução de entrada do modelo projetado (WANG et al., 2021) propuseram um novo método de aumento de dados chamado *Random Center Cropping* (RCC) que amplia a escala dos conjuntos de dados, mas também preserva a resolução e a área central das imagens onde o método de melhor desempenho atingiu uma precisão de 97,96%. Diversos algoritmos relevantes na área, tais como (WANG et al., 2016) e (LIU et al., 2017), abordaram este problema e têm sido seguidos em seu modelo de treinamento em nível de patches, onde a imagem original é fragmentada em diversos pedaços cada uma representando um patch (do inglês, remendo) da imagem original.

Detectando que a maioria dos trabalhos usa o patch como um indivíduo independente para treinar (ZHANG et al., 2019) desenvolveu um rede de contexto espacial múltiplo (MSC-Net) com o objetivo de mitigar a falta de precisão causado pelo corte, considerando as correlações espaciais entre patches vizinhas. Utilizando o Camelyon16, o trabalho demonstrou que o método utilizado forneceu um resultado superior ao estado da arte por eles identificado.

Uma abordagem semelhante foi estudada por (LI; PING, 2018) através da caracterização de um patch não como uma forma independente mas como pedaços de tecidos que englobam um todo e, portanto, compartilham correlações espaciais. O método apresentou melhora nos resultados quando comparado a um *baseline* estabelecida pelo estudo a utiliza método que não considera as correlações espaciais. Utilizando este método, este estudo atingiu na pontuação FROC média de 0,8096 no conjunto de teste.

Utilizando dois modelos de treinamento, o estudo realizado por (HU et al., 2021) combina dois algoritmos de Aprendizado Profundo para gerar um primeiro modelo responsável por detectar regiões de interesse. A seguir, para a identificação do câncer metastático, dois outros algoritmos foram fundidos para realizar a tarefa. Segundo os autores, o resultado do trabalho atingiu um alto nível de eficiência e precisão no diagnóstico de linfonodos e poderia ser implementado no fluxo de trabalho clínico para auxiliar os patologistas ao alcançar uma precisão de até 97,99% nas configurações testadas.

O trabalho de (LIANG et al., 2019) se concentra em localizar metástases em linfonodos através do uso de uma CNN com *Convolutional Block Attention Module*. Este método permitiu aos autores a extração da importância de diferentes áreas dos mapas de características ponderando essas áreas utilizando a sua importância. A pontuação alcançada pelo modelo foi de AUC de 0,976.

(JIN et al., 2020) se destina a investigar se a integração de múltiplas características histológicas extraídas na imagem de entrada do treinamento podem potencializar o desempenho dos modelos classificadores ao nível do patch. Realizando a segmentação de recursos usando U-net, o estudo demonstrou melhorias na sensibilidade e na especificidade dos modelos quando estes foram treinados com canais de segmentação adicionais nas imagens de entrada. A análise sugeriu que esses canais de segmentação adicionais ajudam os modelos a orientar sua atenção para regiões específicas da imagem contendo metástases e atingiu uma AUC de 0,924.

Apresentando uma proposta de aprendizado profundo semi-supervisionado, (JAISWAL et al., 2019) desenvolveram um modelo baseado em rede neural convolucional profunda treinada com o conjunto de dados de *benchmark PatchCamelyon* (PCam), mas utilizando pseudo rótulos no nível PCam. Segundo os autores, de um forma geral, essa técnica permitiu que o conjunto de treinamento fosse ampliado sem conhecer os rótulos corretos, permitindo que o modelo obtivesse uma melhor generalização, o que melhorou significativamente a métrica AUC do modelo. Seguindo nessa linha de trabalho não supervisionados está também o artigo proposto por (CHEN et al., 2019) que propõe uma abordagem de classificação de células não supervisionada em nível de patch, que apenas depende de imagens com rótulos limitados.

Uma análise de imagens de alto rendimento por apresentar rápida velocidade de processamento foi apresentada por (WOLLMANN; ROHR, 2017). O método executa a classificação em pequenos patches e usa a média do modelo para diminuir a variância e o bias. O método consiste de duas etapas: na primeira etapa, os patches da região de interesse são determinados e recortados automaticamente pelo limiar de cor e, em seguida, classificados pela rede neural profunda. Logo, este resultado é usado para determinar uma classificação ao nível de lâmina e, em seguida, para prever uma classificação de nível de paciente.

(STEINER et al., 2018) destaca-se por ser um dos artigos a avaliar o impacto potencial da assistência do aprendizado profundo na interpretação de lâminas digitalizadas, realizando um estudo utilizando o algoritmo de aprendizado profundo desenvolvido por eles e comparando com a revisão de seis patologistas. Para a detecção de micrometástase de câncer de mama em linfonodos foram revisadas 70 lâminas digitalizadas de linfonodos. Com base nos resultados encontrados, os patologistas consideraram a revisão de imagens de micrometástases significativamente mais fácil quando interpretadas com assistência.

No estudo realizado por (TURKI; AL-SHARIF; TAGUCHI, 2021), foram testadas diferentes arquitetura de DL, incluindo *DenseNet121*, *ResNet50*, *VGG16*, *Xception*. Também foram utilizados e avaliados algoritmos de aprendizado como *Random Forest*, *AdaBoost* e

SVM. Neste estudo, os resultados experimentais mostraram que DenseNet121 gerou melhores resultados de desempenho com base nas medidas usadas em problemas de desequilíbrio de classe.

O método proposto por (VALKONEN et al., 2017) é baseado em *feature engineering* e aprendizado supervisionado com um modelo *Random Forest*. Assim, o método extrai das imagens de entrada características importantes para a detecção de metástases que incluem textura da imagem, estrutura espacial e distribuição de núcleos. Os resultados apresentados demonstram que o método detecta áreas metastáticas em linfonodos com boa precisão (AUC 0,97–0,98 para detecção de tumor em toda a área da imagem, AUC 0,84–0,91 para tumor *versus* detecção de tecido normal). Além disso, o método produz um modelo de classificação interpretável, permitindo a ligação de características individuais às diferenças entre os tipos de tecido.

Usando uma técnica de normalização de cores genérica, (CHEN; JING; JACKSON, 2016) treinou uma rede neural convolucional profunda baseada em patches para realizar uma avaliação de metástases baseada em lâminas. O trabalho alcançou resultados de sensibilidade 0,96, especificidade 0,89 e pontuação AUC de 0,90 o que indica que o modelo pode ser aplicado a WSI para regiões metastáticas sem calibração adicional para os perfis de coloração, possivelmente neutralizando o problema de diferentes tonalizações de HE que cada laboratório ou processo seguido pode causar.

3.3 Discussão

Através da análise dos artigos acima explorados e tendo como base também o desafio (BANDI et al., 2018), podemos perceber que o uso de Redes Neurais Convolucionais é uma escolha comum dentre os trabalhos na área de detecção de metástase. Isso porque este tipo de rede neural apresenta grandes resultados neste tipo de tarefa de classificação/detecção. É ainda frequente a combinação com etapas de pré e pós-processamento de imagens que está presente em muitos dos casos, e possui papel importante na precisão do modelo, tendo alguns trabalhos inclusive explorados algumas possibilidades de técnicas e seu impacto no resultado encontrado.

Outro ponto comum entre os trabalhos apresentados é a fragmentação da imagem em níveis de patches para lidar com os problemas relacionados a perda resolução de imagem em caso de *downsampling*.

Os algoritmos diferem entre si em relação à arquitetura da rede neural, tendo sido analisadas diferentes arquiteturas de redes neurais. No caso do desafio Camelyon17 (BANDI et al., 2018), a rede que melhor apresentou resultados foi a arquitetura ResNet. No entanto isso não necessariamente significa que esta arquitetura de rede é a arquitetura de melhor aplicabilidade para este tipo de problema, pois também foram utilizadas estratégias de treinamento e metodologia de pré e pós-processamento diferentes em cada caso.

3.4 Limitações e oportunidades

A análise dos resultados e a matriz de confusão de alguns trabalhos desenvolvidos na área, representado na Figura 17, revelam que os modelos ainda precisam melhorar performance para identificar micrometástases e células tumorais isoladas de forma confiável. Neste último caso em (BANDI et al., 2018) as taxas de detecção ficaram abaixo de 40%.

Figura 17 – Matrizes de confusão dos quatro melhores algoritmos do desafio Camelyon17 com a precisão indicada em porcentagens. BC é a melhor combinação de algoritmos. As cores das células variam de branco, representando baixa taxa de erro, a vermelho, representando alta taxa de erro.

		Previsto pelo modelo														
		Negative					Micro					Macro				
		Team	1	2	3	4	BC	1	2	3	4	BC	1	2	3	4
Referência	Negative	95.7	95.4	84.2	97.7	92.7	0.8	4.2	1.9	1.5	1.2	0.4	0.0	1.2	0.8	0.0
	Micro	12.1	15.7	12.0	36.2	13.3	83.1	75.9	66.3	53.0	80.7	2.4	7.2	2.4	10.8	1.2
	Macro	3.3	1.6	0.8	4.1	0.0	5.7	11.5	6.5	7.4	4.9	91.0	86.9	90.2	88.5	91.0

Fonte: Elaborado pelo autor baseado em (BANDI et al., 2018).

Há também espaço para explorar categorias de falsos positivos, visto que muitos modelos ainda detectam nervos ou contaminações como falsas micrometástases. No estudo realizado por (STUMPE; PENG, 2017) este problema também foi detectado e razoavelmente explorado tendo o modelo distinguido *macrófagos*³ presentes nos linfonodos das células metastáticas. Porém, ainda é preciso melhorar a pontuação de falsos positivos e explorar a carência da amplitude de conhecimento e experiência de patologistas que os algoritmos possuem para, por exemplo, detectar distinguir as micrometástases de outras anormalidades que o modelo não foi explicitamente treinado para classificar. A Tabela 4 demonstra as pontuações do estado da arte para as tarefas de classificação e localização das metástases

Tabela 4 – Pontuações para as tarefas de classificação e localização de metástases nos modelos estado da arte implementados e pelo patologista especialista

Baseline	Classificação	Localização
Y. Liu et al. 40X (Google Brain, Google Inc)	0.967	0.873
Harvard & MIT (Camelyon16 Challenge)	0.994	0.807
Patologista (Especialista sem restrição de tempo)	0.966	0.724

O estudo de (BEJNORDI et al., 2017a) demonstra que quando esses algoritmos são incorporados de forma a complementar ao fluxo de trabalho do patologista, podem melhorar a

³Macrófagos são células especializadas que combatem bactérias e outros organismos nocivos.

eficiência d rotina dos patologistas, diminuindo a incidência de falsos negativos (LIU et al., 2017), o tempo do exame e o custo operacional do mesmo.

Através da revisão dos trabalhos relacionados, identifica-se que adicionar a detecção de micrometástases por um modelo computacional ao processo de diagnósticos é promissor. Esta, associada à análise do patologista, pode prover um segundo parâmetro validador, uma nova lâmina precise ser revista pelo processo histoquímico, por exemplo, ou mesmo por um segundo especialista, reduzindo o trabalho de revisão de lâminas pelo patologista e diminuindo a incidência de falsos negativos.

Com a revisão acima, é possível perceber que técnicas diversificadas foram aplicadas para a tarefa de classificação e localização de metástases. Essa dissertação de mestrado se propôs a estudar um diferente método dos acima abordados, utilizados-se de duas redes neurais para realizar essa detecção. Embora tenhamos avançado a literatura para os resultados parciais na tarefa de classificação de macro-metástase - nosso valor de $AUC = 0.998$ se encontra acima da média de 91% para a classificação de macro-metástase dentre os melhores algoritmos mencionado na Figura 17 e também acima do valores referenciados para o estado da arte apresentado da Tabela 4 - ainda é preciso aperfeiçoar o framework de modo a localizar as metástase no nível da lâmina e localizar as micrometástases. Nos próximos capítulos iremos abordar as técnicas utilizadas e os resultados obtidos, bem como realizar um análise das hipóteses que podem melhorar os resultados.

4 ABORDAGEM PROPOSTA

Este capítulo apresenta os métodos e recursos utilizados na construção do modelo da abordagem proposta nesta dissertação. A mesma está organizada como descrito a seguir. Primeiramente apresentamos uma visão geral do *pipeline*, percorrendo os módulos principais do mesmo. Em seguida, apresentamos o conjunto de dados utilizados para o treinamento e validação da rede. Em seguida, detalhamos as estratégias utilizadas para o treinamento do modelo, bem como os métodos de pré e pós-processamento aplicados nas imagens de entrada. Por fim, descrevemos os detalhes relacionados à implementação do modelo quanto às tarefas de classificação e segmentação para que o modelo detecte as micrometástases.

4.1 Visão geral

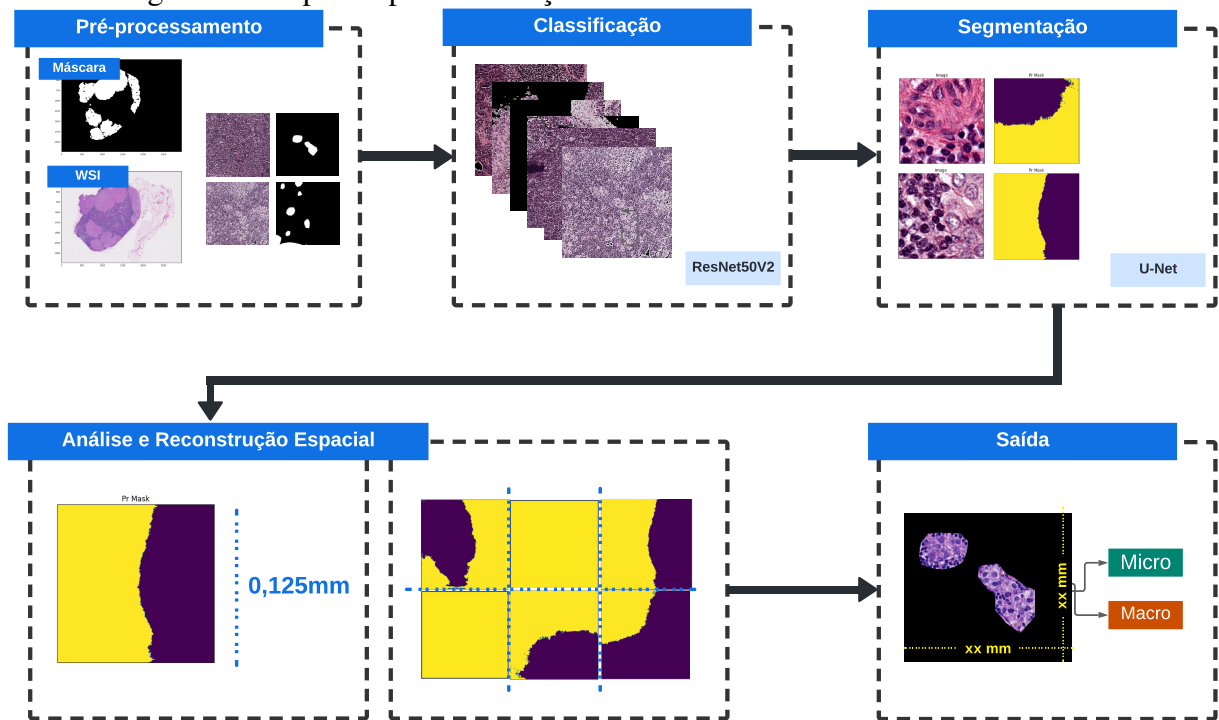
Nesta seção iremos apresentar uma visão geral sobre os métodos utilizados para a construção do *pipeline* proposto nesta dissertação. Nas seções a seguir iremos aprofundar cada uma dessas etapas, de modo a detalhar os processos seguidos durante a execução do modelo. Um fluxograma do pipeline pode ser visto na Figura 18.

Para a construção do modelo iniciamos com a escolha do conjunto de dados para o treinamento do mesmo. Assim, optamos por utilizar o conjunto de dados disponíveis no desafio Camelyon16 (BEJNORDI et al., 2017b), cujo os dados consistem em imagens WSI de secções histológicas de linfonodos contendo casos positivos e negativos para metástases de câncer de mama. Essas foram utilizadas a partir do processo de Hematoxilina e Eosina. Após definido este conjunto de dados, realizamos procedimentos técnicos necessários para iniciar o trabalho com o mesmo. Os detalhes relacionados ao conjunto de dados são abordados na Seção 4.2.

Uma etapa detectada como primordial para melhorar a precisão da análise computacional em processo com tonalização de tecidos histológicos é a etapa de pré-processamento das imagens. Detalhada na Seção 4.3 ela figura como a segunda etapa em nosso pipeline. Como veremos a seguir, um dos passos dentro do processo de pré-processamento é fragmentar a imagem em patches de $224 \times 224 px$ que serão as imagens de entrada para o treinamento da etapa seguinte. O tamanho 224 foi determinado através da proporção matemática com a relação pixel-mm das lâminas que é $1792 px = 1 mm$. As imagens precisaram ser fragmentadas devido à complexidade computacional de se trabalhar com as imagens de alta resolução em sua real dimensão. O mesmo processo foi realizado para as máscaras de anotações, criando patches de máscaras exatos correspondentes aos patches das imagens.

Após a etapa de pré-processamento das imagens, tendo os patches já divididos e pré-processados, iniciamos o treinamento do modelo para a classificação através do processo de *transfer learning* utilizando a Convolutional Neural Network ResNet50V2 pré-treinada no conjunto de dados *ImageNet*. Com esta classificação intencionamos identificar os patches de

Figura 18 – Pipeline para a detecção de micrometástases em câncer de mama



Fonte: Elaborado pelo autor.

ativação de classe positiva, localizando regiões de interesse na imagem e armazenando os mesmos. Em seguida, tendo os patches de interesse, esses são utilizados como dados de entrada para um segundo processo de treinamento, desta vez através do processo de segmentação. Assim, a segmentação é realizada no nível do pixel e, deste modo, pretendemos que aqueles *pixels* com o mesmo rótulo sejam conectados em relação as propriedades visuais da metástase. Deste modo, temos a intenção de identificar os limites entre as células cancerígenas e o tecido saudável.

Após a segmentação dos patches classificados como positivos, uma máscara de segmentação é gerada para cada patch. Sabendo que cada região segmentada possui no máximo $224px$, verificamos a correlação espacial do patch positivo com seu vizinho e combinamos com a relação $1792px = 1mm$ do Camelyon16, gerando a determinação se a lâmina possui uma metástase, micrometástase ou se é uma lâmina normal. Por fim, reconstruímos as imagens a partir dos patches segmentados para gerar uma máscara para a lâmina indicando a região afetada. Para realizar a recriação das matrizes de máscaras com a relação a imagem original, realizamos o redimensionamento das máscaras pela proporção de $1/8$ por questões computacionais. Desta maneira, não realizamos o redimensionamento na entrada, evitando assim a perda da qualidade de informações importantes para o treinamento, optando por redimensionar a máscara na saída de dados, redimensionamento das máscaras binárias já segmentadas e procurando afetar minimamente os resultados finais pela dificuldade computacional. A Figura 18 mostra uma visão geral da estrutura de nosso modelo.

4.2 Conjunto de dados

O conjunto de dados escolhido para nossos experimentos iniciais é o Camelyon16 (HE et al., 2016a). Este é um conjunto de WSI de secções de linfonodo sentinela captado através de um desafio proposto para a área de histopatologia organizado pelo *Diagnostic Image Analysis Group* (DIAG) e pelo Departamento de Patologia do Radboud University Medical Center (Radboudumc) em Nijmegen, na Holanda.

4.2.1 Camelyon16

O objetivo deste conjunto de dados é avaliar a detecção de metástases através de algoritmos de aprendizado de máquina em imagens WSI que utilizam o processo de hematoxilina e eosina em secções de linfonodos sentinela. A Figura 19 traz alguns exemplos de imagens presentes neste conjunto com suas respectivas classes.

Este conjunto de dados tem um total de 399 imagens WSI dos quais 269 lâminas são dedicados ao treinamento e 130 imagens são para teste. As imagens são fornecidas no formato TIFF e a média de tamanhos de cada imagem é 2 GB ou ainda com cerca de $102400 \times 89600px$ cada. O conjunto de dados foi coletado de dois centros médicos na Holanda (LITJENS et al., 2018) o que causa certa variabilidade de cores nas imagens dadas as tonalizações em diferentes laboratórios.

4.2.2 Anotações dos patologistas

Os dados de anotações das imagens que são responsáveis por fornecer o *ground truth* das mesmas é fornecido em formato arquivo XML contendo os vértices dos contornos das metástases anotadas. Para o conjunto de testes ainda é provido uma relação entre a imagem teste e se a mesma contém micrometástases, macro metástase ou não contém metástase.

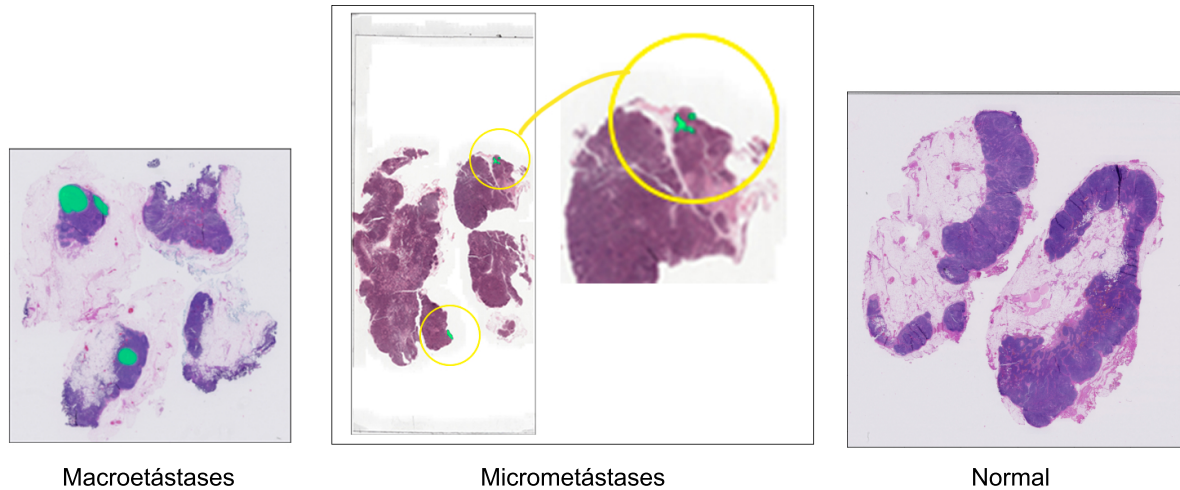
Como um passo inicial, convertemos os arquivos XML informando as coordenadas das lesões em uma máscara binária no formato TIFF. Utilizamos o programa ASAP¹ sugerido pelo desafio Camelyon16 para tal tarefa. Assim, criamos as máscaras de anotação para projetar as regiões tumorais nas imagens WSI e realizar uma comparação posterior para rotular cada um de nossos patches de imagem.

4.3 Pré-processamento dos dados

Na etapa de pre-processamento dos dados buscamos solucionar problemas computacionais e também mitigar características visuais das lâminas histopatológicas que podem afetar o

¹ASAP é uma plataforma de código aberto para visualizar, anotar e analisar automaticamente imagens histopatológicas WSI.

Figura 19 – Algumas imagens do conjunto de dados do Camelyon16 com suas respectivas classes providas pelo *Ground truth*. As metástases estão marcadas de verde. As micrometástases possuem um sinalizador amarelo para auxiliar na visualização.



Fonte: Elaborado pelo autor.

resultado do treinamento. Um fluxograma demonstrando este processo pode ser visto na Figura 20

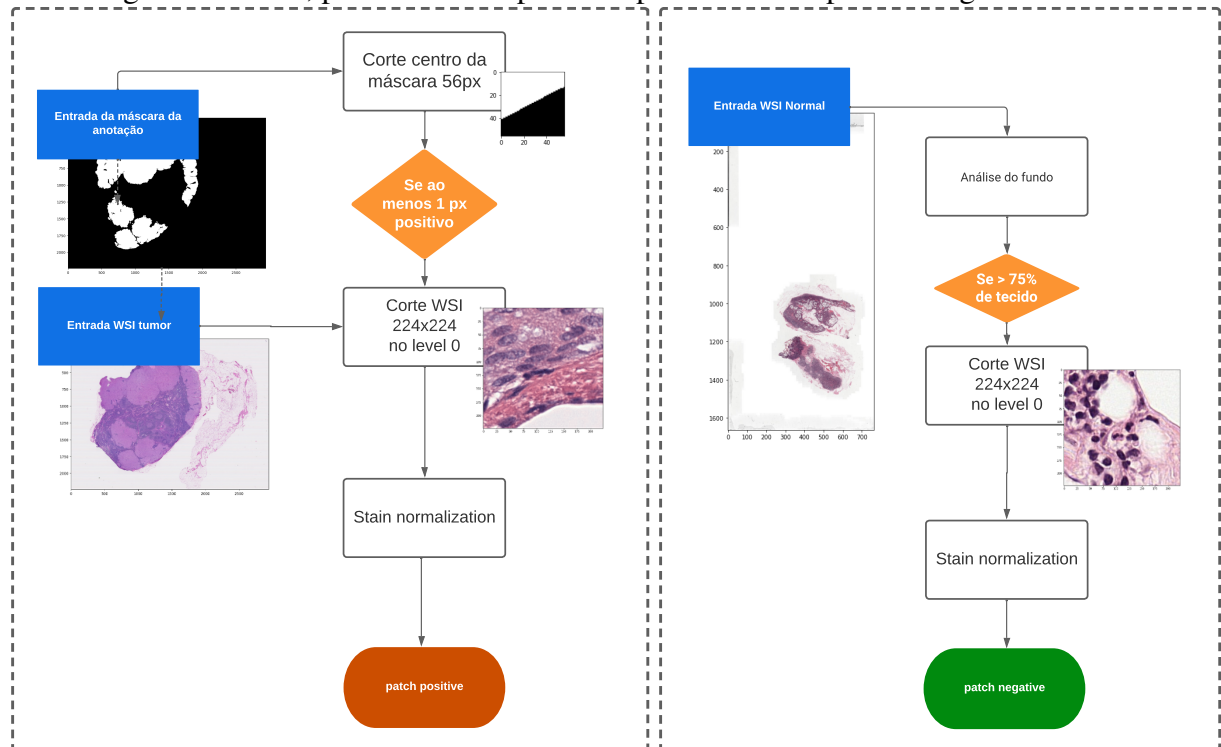
4.3.1 Subdivisão e seleção de patches

Como as imagens WSI são extramente grandes, existe um barreira computacional para pré-processar a imagem original inteira. Assim, para superar a barreira computacional sem precisar realizar o redimensionamento da lâmina - o que significaria perder resolução e, conseqüentemente, informações importantes - decidimos fragmentar a imagem original em patches. Este consiste da primeira etapa do nosso pipeline. Dividimos nossas imagens em trechos de $224 \times 224 \text{px}$, com um *stride* de 224px a cada vez. Assim, cada patche representa uma parte única da imagem e a imagem original pode ser recriada adicionando os patches lado a lado.

Este tamanho foi determinado por representar a proporção $1/8$ com relação ao pixel-mm do conjunto de dados do Camelyon16 que é $1792 \text{px} = 1 \text{mm}$. Escolhemos a proporção $1/8$ pois este é o valor correlato da imagem WSI no seu nível de amplitude 3 de redimensionamento, que é o nível máximo que nossa configuração computacional consegue processar a imagem inteira, facilitando assim o processo de reconstrução da imagem na saída do pipeline.

O mesmo processo foi realizado para as máscaras, criando patches de máscaras correspondentes aos patches das imagens. Estamos considerando realizar este corte com sobreposição de modo a gerar aumentar o nosso conjunto de dados para o treinamento.

Figura 20 – Fluxograma do pré-processamento dos dados. O processo utilizado para extrair os patches positivos para o treinamento está apresentado no fluxograma a esquerda da imagem. No fluxograma à direita, podemos ver o processo para extrair os patches negativos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.3.1.1 Remoção do fundo da imagem

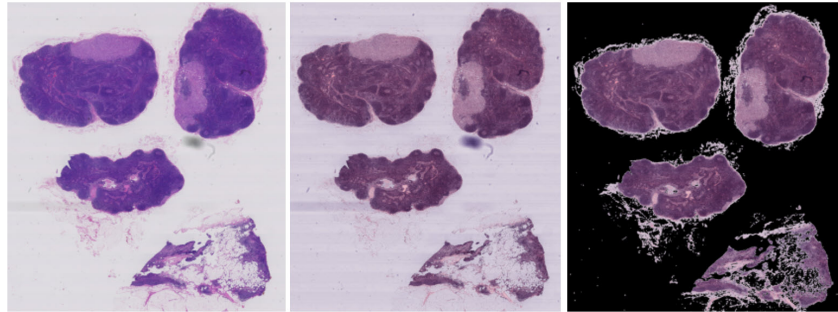
Para reduzir o tempo e o processamento computacional, realizamos uma análise demonstrada na Figura 21 de remover o fundo da imagem para focar nas regiões da lâmina que contém tecido. A fim de realizar esta etapa, foi criado um filtro para a área de fundo na lâmina, onde o gradiente de tons variam do cinza escuro ao claro. Para isso, filtramos os pixels onde os valores de canal vermelho, verde e azul são semelhantes, pois um pixel cinza tem valores de canal vermelho, verde e azul que estão próximos. Logo, nossa função filtra os pixels que têm valores de vermelho, azul e verde que estão dentro de uma certa tolerância um do outro. Ela também é capaz de filtrar pixels brancos e pretos, pois esses têm valores semelhantes de vermelho, verde e azul.

Identificados esses pixels dentro de cada patch WSI, excluimos o espaço de fundo, convertendo estes pixels em uma matriz $[0, 0, 0]$ que é representado pela cor preta.

Como pode ser visto na Figura 22, a maior parte das subdivisões não correspondem a tecido histopatológico e sim ao fundo que, em nosso caso, foi transformado em pixels pretos (matriz $[0, 0, 0]$).

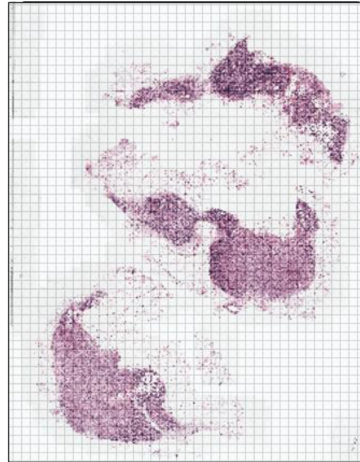
Desse modo, os patches que continham todos os valores zero na matriz da imagem foram descartados para o treinamento. Além disso, definimos de forma empírica não considerar as

Figura 21 – Entrada original WSI e após aplicar a normalização de cores e remover o fundo



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 22 – Subdivisões de 256x256 pixels para uma imagem WSI



Fonte: (ÖZTÜRK; AKDEMİR, 2019)

áreas em que o tecido preencheu menos de 25% da área do patch. No entanto, ambos os tipos de patches foram catalogados e armazenados para controle. Armazenamos também a posição matricial do patch na imagem original. Este processo foi realizado para remontar as imagens posteriormente.

4.3.2 Normalização das cores

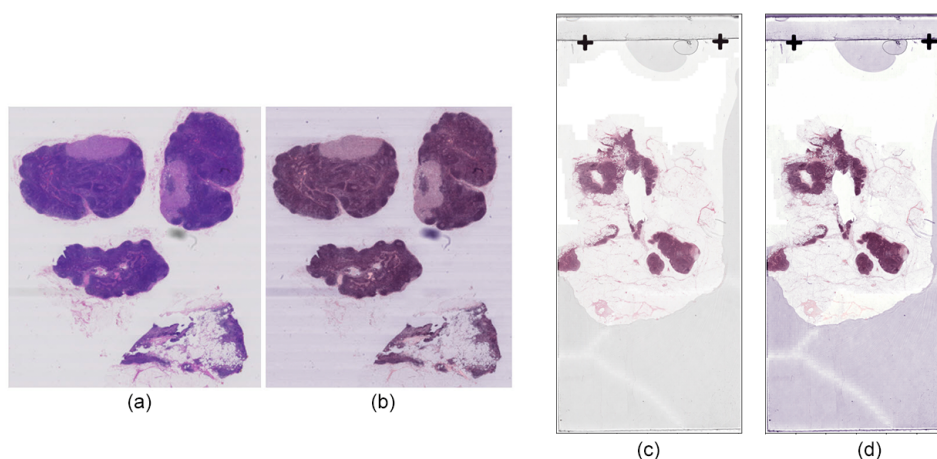
As manchas e a variação de cor podem ocorrer nos tecidos após a rotina do WSI que inclui a coloração do tecido com os corantes Hematoxilina e Eosina (HE). O principal obstáculo no processo de HE é que este processo apresenta uma diferença significativa de cor entre os laboratórios (Figura 23). O problema de variação de cor em imagens histopatológicas é um grande obstáculo na classificação de imagens através de algoritmo de aprendizado profundo (LUZ et al., 2022). Devido a essa variabilidade de cor entre os laboratórios, as redes neurais convolucionais treinadas com imagens de um laboratório geralmente apresentam desempenho inferior quando o modelo é aplicado em imagens de outro laboratório. (TELLEZ et al., 2019).

Para mitigar o problema com a variabilidade de cores, aplicamos uma função para

normalizar as cores, utilizando como referência o trabalho proposto por (MACENKO M NIETHAMMER, 2009). Esta abordagem apresenta um algoritmo que encontra os vetores de coloração para cada imagem com base nas cores que estão presentes na lâmina. Em seguida, realiza a deconvolução de cores, trabalhando a densidade óptica domínio, através do ajustes dos vetores no plano. O resultado é apresentado na Figura 23.

Este é um processo importante na detecção de micrometástases visto que estudos como (CERNADAS et al., 2017), (DIAZ-CELY et al., 2019) e (TELLEZ et al., 2019) mostram que o tratamento dessa variabilidade de cores pode levar a melhores resultados.

Figura 23 – A imagem mostra o antes (a) e (c) e depois (b) e (d) de aplicar o filtro de normalização de cores em duas lâminas histopatológicas de dois laboratórios diferentes presentes no Camelyon16



Fonte: Elaborado pelo autor.

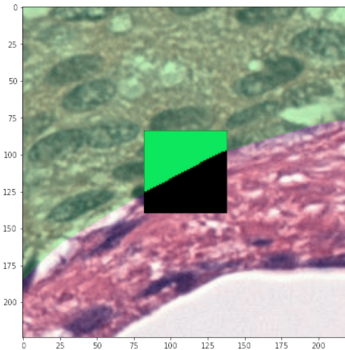
4.3.3 Rotulando os patches

Após feita a seleção de patches relevantes para o treinamento baseada na quantidade de tecido presente, realizamos uma etapa para rotular os patches como positivo ou negativo para metástase. Para averiguar a classe de cada patch, utilizamos o recorte central do patch no tamanho 56×56 pixels. Realizamos testes também com o tamanho 112×112 pixels.

Comparando com a máscara de anotação, o patch foi rotulado como positivo quando, dentro desta região central, ao menos um pixel era positivo. A Figura 24 mostra uma correspondência entre imagem, a máscara e o corte central.

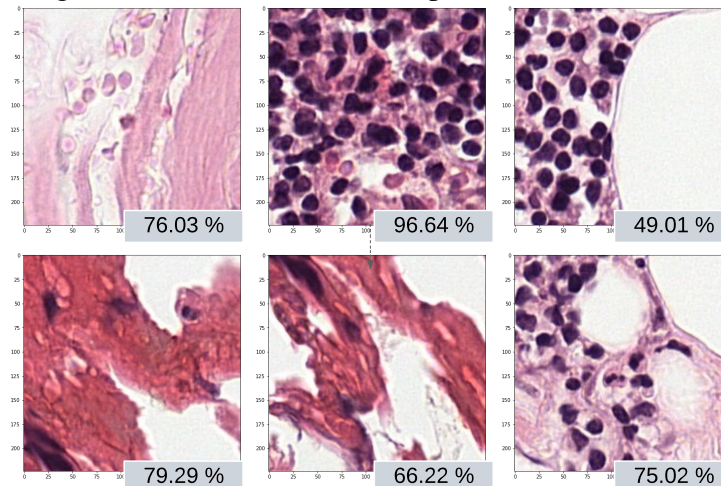
Para a extração dos patches negativos, utilizamos as lâminas do dataset classificados como *normal* e realizamos o mesmo processo de normalização de cores. Realizando a análise da região de tecido dentro do patch, através da técnica de remoção de fundo, utilizamos para nosso conjunto de dados apenas os patches que continham mais de 75% de região tecidual este número foi determinado depois da análise de patches gerados randomicamente que esta demonstrada na Figura 25.

Figura 24 – Na imagem, podemos ver o patch fragmentado. A transparência verde corresponde à máscara anotada pelo patologista e o recorte analisado se encontra no centro da imagem. A região do corte central que contém metástase está esverdeado.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 25 – Patches gerados randomicamente e o percentual de tecido calculado para cada



Fonte: Elaborado pelo autor.

Do total de patches obtidos durante o processo de extração, cerca de 10% foram reservados para a validação e o restante foi dedicado para treinamento. Na Tabela 5 apresentamos as quantidades de patches positivos e negativos extraídos através do nosso métodos no conjunto Camelyon16.

4.4 Modelo e arquitetura

Nosso framework é composto pela etapa de pré-processamento das imagens WSI já descrita na seção anterior. Em seguida esses patches servem como entrada para uma rede de classificação onde os mesmos são classificados como positivo ou negativo para a classe metástases. Para a classificação utilizamos como base a rede ResNet50V2.

Após essa classificação, os patches positivos alimentam a entrada da segunda rede neural que fará a segmentação a nível de pixel dos patches positivos, criando a máscara da classe

Tabela 5 – Quantidade de patches utilizados para o treinamento da tarefa de classificação

Número de Patches	Negativos (Classe 0)	Positivos (Classe 1)
Treinamento	45610	42069
Validação	6600	7028
Teste	14367	5812

metástase e dimensionando o tamanho da metástases, realizando a correspondência pixel-mm referenciado pelo conjunto de dados. Como veremos a seguir, para a segmentação utilizamos a arquitetura da U-net, utilizando a Resnet50 como backbone pré-treinada com os pesos da ImagemNet.

No final de nosso framework, uma etapa de pós-processamento dos dados é responsável por recriar a correspondência da lâmina original com as máscaras segmentadas para visualização da região metastática, comparando a saída final da máscara segmentada pelo framework com a máscara anotada pelo patologista.

Nesta seção iremos descrever as configurações da arquitetura da estrutura das redes para as tarefas de classificação e segmentação e a etapa do pós-processamento dos dados para a análise da saída final.

4.4.1 Tarefa de Classificação

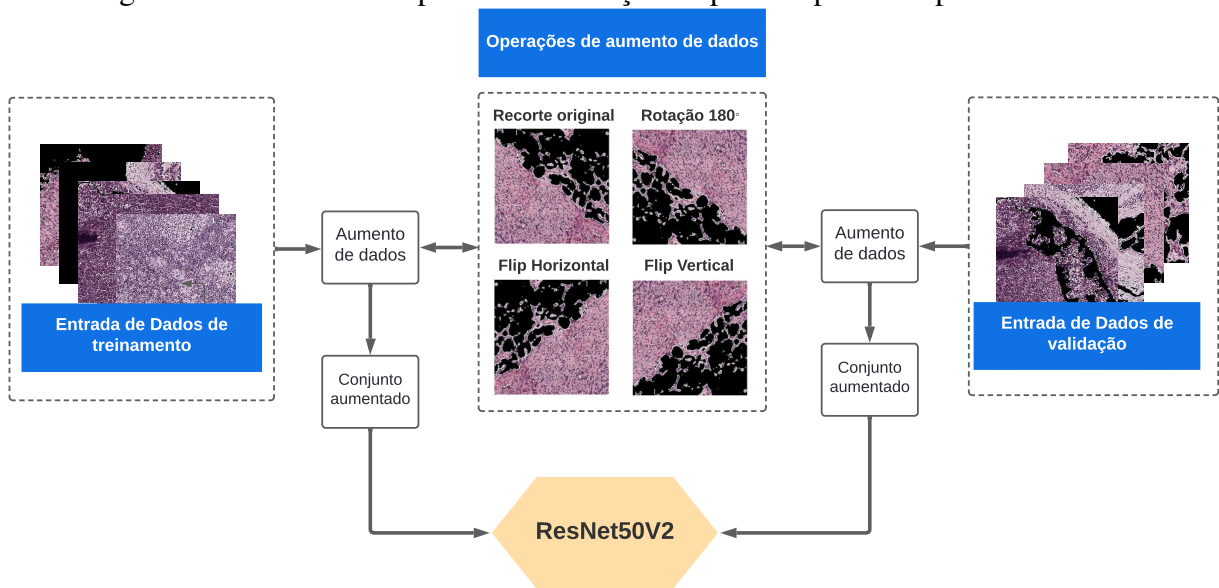
Esta etapa prevê a utilização de uma arquitetura de Rede Neural Convolutiva para realizar a análise das características extraídas das imagens. Através das operações de convolução e de subamostragem realizamos a análise das imagens para a extração das características. Posteriormente, através das camadas totalmente conectadas definimos as relações que diferenciam as células metastáticas das não-metastáticas.

Em nosso estudo, analisamos os resultados para diferentes valores de hiperparâmetros com o objetivo de alcançar um melhor desempenho e também evitar problemas com *overfitting*. Assim, analisamos diferentes configurações da arquitetura da rede neural para classificação, bem como funções para melhorar o treinamento. A fim de facilitar essa tarefa, utilizamos os recursos disponíveis na API Keras. A Figura 26 mostra uma visão geral da estrutura de nosso modelo.

4.4.1.1 Dados de entrada

Os dados de entrada de nossa rede são os patches pré-processados e rotulados através da metodologia abordada na seção anterior. Esses dados são representados por matriz de valores de pixel na forma de $[largura, altura, canais]$. Em nosso caso, como nossos patches possuem dimensão de 224×224 e o canal de cores de nossa imagem pertence ao espaço RGB (*red*,

Figura 26 – Treinamento para a classificação de patches positivos para metástases



Fonte: Elaborado pelo autor.

green, blue), nossa entrada é uma matriz de valores $[224 \times 224 \times 3]$. Para fragmentar as imagens e obter os patches para o treinamento, utilizamos lâminas diferentes para gerar os patches para o treinamento, validação e teste. Pois, partindo do pressuposto de que a correlação espacial é relevante para o resultado final, intencionamos, assim, evitar agregar *bias* em nossa rede neural por usar dois diferentes patches recortados da mesma lâmina para a classe negativa e a classe positiva.

Equilibramos as quantidades de patches negativos e positivos em cada uma das etapas para que o conjunto não fique desbalanceado gerando um modelo fraco. De acordo com (FERNÁNDEZ et al., 2018) um conjunto de dados está desequilibrado quando há uma desproporção significativa, ou em alguns casos extrema, entre o número de exemplos de cada classe do problema. Tendo isso como base, em nosso modelo estamos balanceando nosso conjunto de treinamento e validação através da remoção aleatória de patches negativos até que a classe negativa não seja maior que a classe positiva em um limite de 10%.

4.4.1.2 Aumento de dados

Para melhor a eficácia do treinamento utilizamos o processo de aumento de dados. Neste contexto a ideia é criar um modelo mais robusto e preciso. Para realizar esta tarefa, as seguintes operações foram selecionadas:

- Rotação nos ângulos de 90°, 180° e 270°
- *Flip* vertical
- *Flip* horizontal

Desta forma, para cada imagem de entrada original são produzidos exemplos sintéticos que pertencem à mesma classe, porém com estruturas diferentes gerada pela mudança de aspecto proporcionada pelas operações de aumento de dados. Assim, no fim da execução das operações deste método, é produzido um aumento do conjunto de treinamento e de validação maior que o conjunto original.

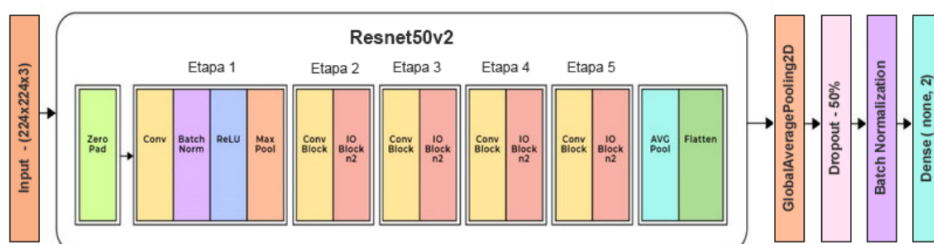
4.4.1.3 ResNet50V2

Como vimos no Capítulo 2, apesar do problema do gradiente descendente ter sido minimizado com as Redes Convolucionais Residuais, a quantidade de dados necessários para o treinamento de uma rede acompanha a profundidade das camadas. Por isso, para gerar modelos robustos, dezenas de milhares de imagens são necessárias. Por esta razão, outras alternativas de treinamento foram propostas, uma delas é a *transferência de aprendizado*. Este método consiste em usar uma rede robusta, pré treinada com um grande conjunto de dados e utilizar os pesos da mesma como uma estratégia de treinamento.

Devido ao não diversificado número de variações de imagens em nosso conjunto de dados, em nossa tarefa de classificação aplicamos esta estratégia, iniciando nosso classificador com os pesos usados na competição ImageNet (DENG et al., 2009). Para a tarefa de classificação de patches nos baseamos em uma arquitetura de redes neurais que obteve bom desempenho nos trabalhos relacionados a esta dissertação que é a ResNet. Nosso modelo utiliza a versão ResNet50V2 que é uma versão modificada da primeira ResNet50. Na rede ResNet50V2 foi realizada uma alteração na forma de propagação das ligações entre os blocos, gerando um desempenho melhor no conjunto de dados ImageNet (HE et al., 2016b).

Para treinar o classificador, removemos as camadas totalmente conectadas do modelo final atribuindo *include_top = false* a rede. Além disso, foi adicionado na saída da rede uma camada *Global Average Pooling* seguida de uma camada de *Dropout* de 50% para amenizar o super ajuste. Ao final, uma camada de *Batch Normalization* e uma camada *Dense* com 2 neurônios para as classes de saída, normal ou metástase. Para função de ativação, foi utilizado a função *Softmax* e, para a função de perda, *binary-cross-entropy*. A Figura 27 apresenta o diagrama desta arquitetura.

Figura 27 – Diagrama da arquitetura aplicada para a rede de classificação com as modificações realizadas.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Utilizamos o otimizador Adam para nossos experimentos. Testamos diferentes valores de *batch size* e ao final definimos nosso valor em $BatchSize = 64$. Aplicamos também a função *Early Stopping* fornecida pelo *framework* Keras. Esta função interrompe o treinamento quando não há mais ganho de performance ou melhora de acurácia. Assim foi possível definir o número ideal de épocas (hiper-parâmetro *epochs*) bem como mitigar o problema de *overfitting*. Para esta função definimos o parâmetro *patience* = 25. Este parâmetro determina o número de épocas sem melhoria após as quais o treinamento é interrompido.

Implementamos em nosso treinamento a função *ModelCheckpoint* e a função *ReduceLROnPlateau*. A função de checkpoint salva uma cópia do modelo de melhor desempenho somente quando uma época que melhora as métricas termina. Já a função que reduz o *learning rate* reduz a taxa de aprendizado quando uma métrica para de melhorar. Nossa métrica monitorada nas duas funções é *val-accuracy*.

4.4.2 Tarefa de Segmentação

Para definirmos se a metástase encontrada pela rede neural de classificação é considerada micrometástase ou macro metástase precisamos delimitar os contornos das células metastáticas de modo que se consiga mensurar o tamanho da área afetada.

Para isso, nosso modelo utiliza uma rede neural de segmentação semântica onde o nosso objetivo é rotular a nível de pixel as classes positivas e negativas, gerando por fim a área correspondente a metástase. A entrada de nossa rede neural são patches $224 \times 224 \text{px}$ pixels classificados como positivos pela rede anterior

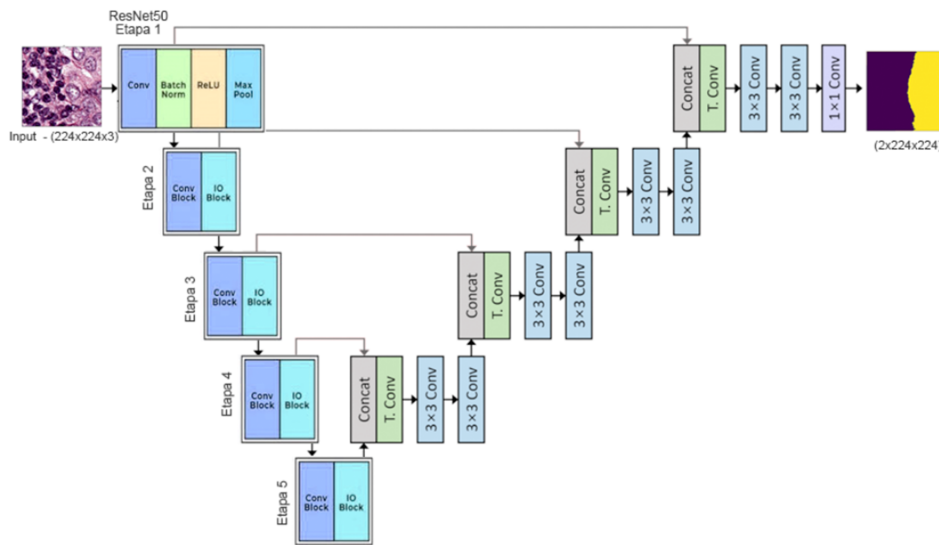
4.4.2.1 Unet

Para treinar nossa rede neural de segmentação e realizar a localização das metástases, alimentamos a entrada com patches $224 \times 224 \text{px}$ rotulados como positivos durante o processo de pre-processamento e suas respectivas máscaras de anotações também extraídos durante o pre-processamento das imagens. Assim na entrada da rede temos um patch metastático e uma máscara de anotação binária correspondente aos pixels metastáticos. Para realizar a tarefa de segmentação escolhemos trabalhar com a rede neural U-net que apresentou bons resultados para esta tarefa nos trabalhos relacionados (JIN et al., 2020) (XU et al., 2019).

A arquitetura da rede U-net utilizada nesta proposta possui semelhança com a apresentada por (RONNEBERGER; FISCHER; BROX, 2015), porém possui algumas modificações referentes a etapa inicial. A rede U-net que é uma rede codificadora-decodificadora convolucional. A mesma possui uma entrada de dados na parte codificadora, responsável pela de *features*, empregando os filtros nas camadas e realizando o redimensionamento da imagem (RONNEBERGER; FISCHER; BROX, 2015). Em seguida, na segunda etapa, esses dados são decodificados de volta para obter a máscara de segmentação.

Nesta etapa, o uso do ResNet50 é proposto. Os pequenos saltos entre as camadas convolucionais da rede ResNet50 permitem que a arquitetura tenha uma convergência mais rápida e menos chance de vazamento de gradiente (ZEISER et al., 2021). Por este motivo, para realizar o estágio do downsampling, optamos por utilizar a Resnet50 como *backbone* de nossa rede U-net, pré-treinada com os pesos da ImageNet. Esta rede é elemento da arquitetura que define como as camadas são dispostas na rede codificadora. O diagrama da rede de segmentação é apresentado na Figura 28.

Figura 28 – Diagrama da arquitetura aplicada para a rede de segmentação, utilizando a rede Resnet50 como backbone.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Implementamos o coeficiente *dice* para nossa função de perda. Como nossa segmentação possui apenas uma classe, a saída foi ativada por uma função sigmoid. Realizamos operações de aumento de dados, invertendo horizontalmente e verticalmente e patch original.

Utilizamos o otimizador Adam para nossos experimentos e devido a complexidade computacional não foi possível testar com valores altos para o batch size, ao final definido como $BatchSize = 8$.

Implementamos em nosso treinamento a função *ModelCheckpoint* e a função *ReduceLROnPlateau*. Encontramos melhores resultados com $learningrate = 0.00001$.

4.4.2.2 K-Fold Cross Validation

Para melhor avaliar o desempenho de nossa segmentação realizamos um *K-fold cross validation* em nosso treinamento. Nosso objetivo foi garantir a melhorar a previsão de nosso modelo de segmentação e a diversificação do conjunto de dados. Para isso para cada configuração de hiper-parâmetro analisado, realizamos 5 diferentes treinamentos utilizando 5 diferentes configurações para o mesmo conjunto inicial de treinamentos. O framework foi

alimentado com o modelo que apresentou melhores métricas.

4.4.3 Análise da saída

Segundo (GREENE et al., 2002), as micrometástases são definidas como depósitos de células tumorais maiores que 0,2 mm, mas não superior a 2 mm. Nos casos em que pelo menos uma micrometástase é detectada mas não há metástases maiores que 2 mm (macro-metástases), independentemente do número de depósitos envolvidos, esta é classificada como micrometástase, e o número de grupos envolvidos é anotado pelo patologista.

O tamanho de um depósito tumoral é determinado medindo-se a maior dimensão de qualquer grupo de células que estão tocando entre si (HUVOS; HUTTER; BERG, 1971). Quando há múltiplos depósitos micrometástases em um linfonodo, o tamanho de apenas o maior depósito tumoral contínuo é usado para classificar o linfonodo.

Para nossos experimentos e validações, definimos com base em (CARDOSO et al., 2019) e (GREENE et al., 2002) que micrometástase corresponde a uma região afetada por uma região metastática de menos de $2mm$. É possível, no entanto, que a lâmina contenha várias regiões metastáticas. Para este caso, consideraremos o valor da maior região contínua de metástase para realizar a classificação. Um desafio aqui é que se torna necessário considerar as regiões espaciais entre os patches e regiões de interesse vizinhos visto que as mesmas podem conter regiões contínuas compartilhadas.

Para mensurar e analisar a saída da segmentação, empregamos a correlação pixel-mm do Camelyon16, que é correspondente a $1792px = 1mm$ e a análise foi realizada a nível de patch e de lâmina.

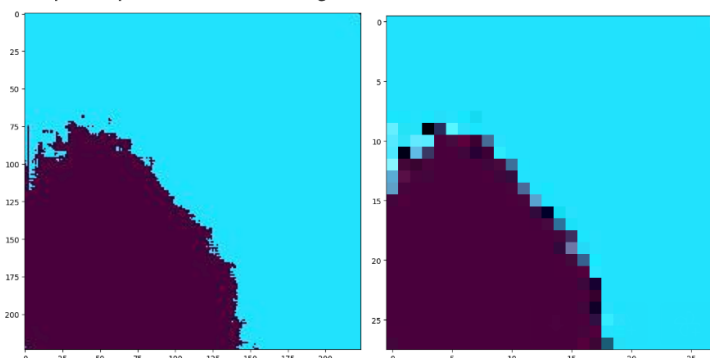
Durante o pre-processamento dos patches, armazenamos a posição matricial do mesmo na lâmina. Com esta informação, desenvolvemos um algoritmo para realizar a correlação espacial entre os patches segmentados, contabilizando o tamanho da região afetada a cada $0,125mm$ que é o tamanho máximo que uma metástase pode ocupar dentro de um patch.

Em seguida, recriamos a imagem original com patches segmentados utilizando novamente a posição matricial. Como os patches foram extraídos na resolução máxima por problemas de processamento a reconstrução dos mesmos na resolução máxima também não é possível devido a mesma limitação.

Sendo assim, realizamos um redimensionamento de cada patch na saída do framework correspondente ao nível de resolução 3 da lâmina original. Isso significa utilizar a proporção $1/8$ do tamanho original da imagem. Realizando o redimensionamento nas mascaras binárias da saída ao invés da entrada, evitamos perder informações importantes durante o treinamento. A Figura 29 demonstra a correlação entre a mascara segmentada original e a redimensionada.

No entanto, ao redimensionar apenas um patch o mesmo deixa de corresponder a região original da imagem. Sendo assim, antes do redimensionamento, recriamos a região $1792x1792px$ da imagem original utilizando os 64 patches correspondentes a mesma e após

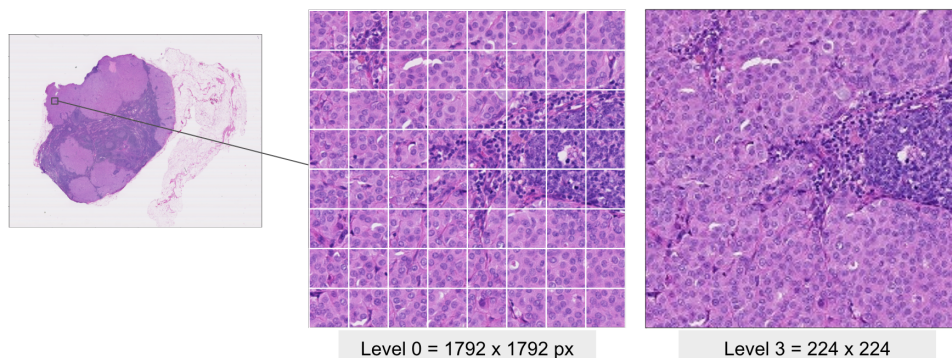
Figura 29 – A esquerda o a segmentação original $224 \times 224 \text{px}$ sem o redimensionamento. A direita a máscara correspondente redimensionada na proporção $1/8$ da original



Fonte: Elaborado pelo autor.

aplicamos o redimensionamento como pode ser visto na Figura 30. Escolhemos trabalhar com o nível 3 de resolução pois este foi o nível máximo que nosso hardware conseguiu processar a imagem completa. Logo após o redimensionamento, as regiões redimensionadas foram novamente correlacionadas espacialmente de modo a montar a imagem original.

Figura 30 – Demonstração dos 64 patches no nível máximo de resolução que correspondem a um patch $224 \times 224 \text{px}$ no nível 3 de resolução



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.5 Discussão

Nosso método se destaca por investigar um modelo de aprendizado profundo para detectar as micrometástases em duas etapas. A primeira para realizar a classificação das metástases e a segunda para realizar a segmentação das células tumorais. Desta forma, realizando uma análise do tamanho da região metastática, com o intuito de apontar o resultado final para micrometástase, metástase ou negativo para metástase.

Espera-se que este método ajude a diminuir a incidência de falsos negativos, tendo uma rede de classificação com pesos ajustados para penalizar o erro negativo. E, embora a primeira rede tenda a gerar resultados falsos classificados positivos, espera-se que o auxilie na diminuição da

incidência do método de falsos positivos, pois os segmentos de imagens erroneamente como positivos são reavaliados pela segunda rede.

Nos destacamos também por realizar o redimensionando das imagens nas máscaras segmentadas binária na saída do framework, evitando a perda de características importantes da imagens durante o treinamento ao lidar com a complexidade computacional de se trabalhar com WSI.

Como veremos nos resultados demonstrados no próximo capítulo, embora tenhamos obtido bons resultados nos testes isolados de classificação, a implementação deste método necessita de melhorias pois ainda não é possível localizar as regiões de micrometástase com precisão.

No entanto, a avaliação experimental indica que, com o aprimoramento da implementação, este modelo tem potencial para atender as contribuições propostas e este estudo aponta novos direcionamentos quanto a análises e testes para implementar as melhorias no mesmo.

5 AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL

Neste capítulo apresentaremos os resultados obtidos em nossos experimentos. Com a avaliação dos resultados encontrados, intencionamos validar se as redes neurais presentes em nosso framework estão aprendendo as características relevantes para que seja possível detectar as regiões de metástases e micro-metástases em uma lâmina WSI; se as etapas de pré-processamento e pós-processamento das lâminas estão de acordo com as necessidades apresentadas pelo problema para auxiliar o modelo a alcançar melhores resultados; e se o modelo de duas camadas - classificação e segmentação dos patches - se apresenta como uma alternativa promissora para a solução deste domínio.

A Seção 5.2 trata da metodologia aplicada para avaliar nosso modelo, apresentando nossas métricas e *baselines* e também as configurações dos recursos computacionais utilizados para realizar os experimentos. Já na Seção 5.2 trataremos da otimização dos parâmetros durante nossas experimentações através de cada interação com o modelo. Na Seção 5.3 apresentamos os resultados obtidos até o momento e discutiremos os mesmos na Seção 5.4

5.1 Metodologia

Para avaliar nossos experimentos, primeiramente definiremos a metodologia aplicada a esta tarefa. Desta forma, nesta seção, definimos nossa baseline que é a nossa linha de base para apontar se nosso modelo está tendo um bom desempenho na tarefa de detectar micrometástases. A partir da nossa linha de base, definimos nossas métricas de avaliação que também nos ajudarão a guiar a otimização dos hiper-parâmetros durante o treinamento. Por fim, realizamos uma descrição das configurações dos recursos computacionais utilizados para realizar nossos experimentos.

5.1.1 Baselines

Para validar a eficácia de nosso modelo, usamos como baseline os 5 melhores resultados dentre todos os métodos documentados no desafio Camelyon16 citados em (BEJNORDI et al., 2017b) para a tarefa de classificação e de identificação de metástase que podem ser vistos na Tabela 8. Os algoritmos foram avaliados por sua capacidade de identificar focos metastáticos específicos em uma imagem WSI. Realizamos esta escolha pois o objetivo deste desafio é similar aos desta dissertação: auxiliar na identificação de micrometástases com o intuito de auxiliar o patologista no diagnóstico do mesmo. A escolha desta baseline também foi feita porque estamos utilizando o conjunto de dados Camelyon16, desta forma conseguimos equiparar a comparação.

O artigo (BEJNORDI et al., 2017b) inclui também dados sobre a performance dos patologistas, apresentando resultados da classificação no mesmo conjunto de dados por um

painel com 11 patologistas participantes do exercício de simulação de rotina de diagnóstico e por um patologista especialista sem restrição de tempo (média de 30h examinando uma lâmina). Assim, o trabalho consegue comparar a performance dos algoritmos propostos com a dos patologistas participantes do exercício.

Nos resultados apresentados pela baseline proposta, a área sob a curva AUC para os algoritmos propostos variou de 0,556 a 0,994. Para a tarefa de classificação de metástase, o melhor algoritmo ($AUC = 0,994$) teve um desempenho significativamente melhor do que o dos patologistas em uma simulação de diagnóstico (AUC médio, 0,810). Os 5 principais algoritmos tiveram uma AUC no intervalo de 0,923 – 0,994. A média destes foi comparável com o patologista que interpretou as lâminas na ausência de restrições de tempo. - durante 30h, ou seja, não simulando a rotina diagnóstica - com um valor de $AUC = 0,966$ para o patologista. Já para a tarefa mais complexa, a de identificação de metástases, os 5 principais algoritmos tiveram uma AUC no intervalo de 0,693 – 0,807.

5.1.2 Métricas de avaliação

Embora uma métrica comum dentre os trabalhos relacionados para para avaliar o desempenho do modelo é a precisão (do inglês accuracy), a investigação apresentada no trabalho (BEJNORDI et al., 2017b), identifica outras métricas relevantes ao processo de identificação de micrometástase. É baseado nas seguintes métricas que iremos analisar o resultado do nosso modelo.

5.1.2.1 Matriz de confusão

Nesta dissertação, nosso problema possui classificação binária, ou seja, as instâncias são mapeadas para duas classes, positivo ou negativo para metástase. Desde modo, podemos ver na Figura 31 que para qualquer classificador binário, existem quatro resultados possíveis (FAWCETT, 2006). A Matriz de Confusão é uma métrica importante ao analisar erros de classificação. Esta é uma representação matricial das instâncias das classes que o modelo previu e das instâncias da classe real (anotado pelo patologista e rotulado como). Assim, a matriz de confusão nos permite avaliar o desempenho da rede.

- **VP:** Verdadeiro Positivo => número de instâncias de dados classificadas corretamente positivas.
- **FP:** Falso Positivo => número de instâncias de dados classificadas erroneamente como positivas.
- **VN:** Verdadeiro Negativo => número de instâncias de dados classificadas corretamente negativas.

Figura 31 – Quatro resultados possíveis da matriz de confusão

		Previsto Classe classificada pelo modelo	
		Negativo	Positivo
Real Anotado pelo patologista e rotulado de acordo	Negativo	Verdadeiro Negativo	False Positivo
	Positivo	Falso Positivo	Verdadeiro Positivo

Fonte: Elaborado pelo autor baseado em (BANDI et al., 2018).

- **FN:** Falso Negativo => número de instâncias de dados classificadas erroneamente como negativas.

É através da análise desta matriz, que iremos calcular as métricas de desempenho de nosso classificador (RUUSKA et al., 2018). Baseado-se em avaliações realizadas em nossa linha de base, em nossos estudos estamos utilizando as seguintes métricas para avaliar os resultados dos experimentos realizados até o momento:

- **Precisão:** representa a habilidade do modelo de classificar corretamente cada caso, ou seja, o número de casos classificados corretamente em relação ao número total de casos. A precisão pode ser representada pela Fórmula:

$$f(v) = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN} \quad (5.1)$$

- **Sensibilidade:** representa a proporção de verdadeiros positivos, ou seja, capacidade do modelo de detectar a doença, segundo a Fórmula:

$$f(v) = \frac{VP}{VP + FN} \quad (5.2)$$

- **Especificidade:** proporção de verdadeiros negativos, ou seja, calcula é a capacidade do modelo de identificar corretamente a ausência da doença. A especificidade pode ser representada pela Fórmula:

$$f(v) = \frac{VN}{VN + FP} \quad (5.3)$$

- **F1-Score:** é uma medida harmônica entre precisão e sensibilidade representado na Fórmula:

$$f(v) = \frac{2 * VP}{2 * VP + FN + FP} \quad (5.4)$$

5.1.2.2 Área sob a curva ROC

Quando plotamos os valores de sensibilidade e especificidade em um gráfico damos o nome de *Receiver Operating Characteristic* (ROC) à curva que forma no mesmo. Logo, a curva ROC representa a dependência entre a sensibilidade e a especificidade de um modelo classificador. É um gráfico de sensibilidade (ou taxa de verdadeiros positivos) *versus* a taxa de falsos positivos. Desta forma podemos avaliar e comparar o desempenho do modelo, pois a mesma permite analisar os valores para os quais existe maior otimização da sensibilidade em função da especificidade. Em uma curva ROC o melhor resultado gerará um valor de *Area Under the Curve* (AUC) (área sob a curva em uma tradução livre) igual a $AUC = 1$ que representa o melhor valor de sensibilidade e especificidade simultaneamente.

Através destas métricas, estamos avaliando os modelos implementados de modo a identificar uma arquitetura satisfatória para o trabalho proposto, ajustando os hiper-parâmetros de modo a aprimorar o modelo a cada interação/avaliação.

5.1.2.3 Intersection-Over-Union (IoU, Jaccard Index)

O Intersection-Over-Union (IoU), ou Interseção sobre a União em uma tradução livre, é uma métrica recorrente para avaliar segmentações semânticas pela sua clareza e eficácia.

O IoU é a área de sobreposição entre a segmentação prevista e a verdade absoluta dividida pela área de união entre a segmentação prevista e a verdade absoluta. Essa métrica varia de 0 a 1 (0 a 100%), com 0 significando nenhuma sobreposição e 1 significando segmentação perfeitamente sobreposta.

Esta é essencialmente um método para quantificar a sobreposição percentual entre a máscara de destino e nossa saída de previsão medindo o número de pixels comuns entre as máscaras alvo e de previsão dividido pelo número total de pixels presentes em ambas as máscaras.

5.1.3 Configurações dos recursos computacionais

Para realizar o pré-processamento das imagens e o treinamento de nossa rede neural, utilizamos os recursos do *Google Colab Pro+* com as seguintes especificações. *GPU = NVIDIA-SMI - Tesla P100- | Driver Version: 460.32.03 | CUDA Version: 11.2* e ativamos o *high-RAM runtime* disponível para nossa conta com média de 54 Gigabytes de RAM disponível para cada execução. Também utilizamos esta configuração para o treinamento de nossa rede de classificação. Já para o treinamento da segmentação e o pós processamento das imagens utilizamos seguintes especificações. *GPU = NVIDIA-SMI 515.86.01 - Tesla T4 - | Driver Version: 515.86.01 | CUDA Version: 11.7.*

5.2 Otimização de hiperparâmetros

De uma forma geral, os algoritmos de aprendizado de máquina tem diversas configurações que podemos usar para controlar o comportamento do algoritmo de aprendizagem. Essas configurações são chamadas de hiper-parâmetros. A otimização de hiper-parâmetros é a ação de escolher um conjunto de hiper-parâmetros ótimos para um determinado algoritmo de aprendizado.

A escolha da maioria dos hiper-parâmetros é feita através de um processo de conjectura e verificação, onde é definido um hiper-parâmetro no início do treinamento e, em seguida, após a execução de várias etapas podemos verificar seu efeito (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2017). Esse processo é custoso pois as primeiras tentativas são resultados de uma escolha empírica e só após as mesmas é possível ajustar os hiper-parâmetros de acordo com as observações do modelo. Para diminuir este custo estamos utilizando a função *Early Stopping* sugerida por (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2017), com o valor de *patience* = 25, onde é possível testar diferentes valores de hiper-parâmetro em uma única execução. Assim podemos definir o número ideal de épocas (hiper-parâmetro *epochs*) bem como mitigar o problema de *overfitting*.

No apêndice A.1 e A.2 desta dissertação, apresentamos os resultados obtidos para hiperparâmetros testados nos principais treinamentos realizados de classificação e de segmentação.

Os hiperparâmetros escolhidos que apresentam melhor otimização para nossa rede neural de classificação e de segmentação estão representados no quadro que pode ser visto nas Tabelas 6 e 7, respectivamente.

Tabela 6 – Hiperparâmetros utilizados para otimizar a tarefa de classificação na rede Resnet50V2.

Hiperparâmetro	Valor
Weights Base	ImageNet
Otimizador	Adam
Learning Rate inicial	0.0001
Batch Size	64
Class Weight	(0: 1 ; 1: 0,5)
Epochs	40

Testamos o processo de descongelamento de camadas que dissocia os pesos das características mais específicas do modelo pré treinado. De acordo com (TAJBAKSH et al., 2016), este processo pode ser útil para a análise de imagens médicas, principalmente quando os dados de treinamento são limitados. Por este motivo, em uma tentativa de melhorar o desempenho de nosso modelo na tarefa de reconhecimento de células metastáticas, descongelamos as 3 últimas camadas convolucionais da rede neural pré-treinada base

Tabela 7 – Hiperparâmetros utilizados para otimizar a tarefa de segmentação na rede U-net.

Hiperparâmetro	Valor
BackBone	Resnet50
Weights Base	ImageNet
Otimizador	Adam
Learning Rate	0.00001
Batch Size	8
Epochs	30
Loss	Dice loss and BinaryFocalLoss

ResNet50V2 para nossa rede de segmentação. No entanto, esta ação fez com o que nosso valor AUC decrescesse e nosso melhor resultado foi alcançado sem o descongelamento das mesmas.

Outros dois parâmetros que testamos para ambas as redes foram o valor de *batch size* e o *learning rate*. De acordo com (KANDEL; CASTELLI, 2020), o *batch size* tem um impacto significativo no desempenho da rede e existe uma alta correlação entre *learning rate* e *batch size* em treinamento de redes com imagens médicas. Para um *learning rate* alto, um *batch size* grande tem melhor desempenho. Ainda segundo (KANDEL; CASTELLI, 2020) estamos utilizando uma potência de 2 no número de *batch size* para aproveitar ao máximo o processamento das GPUs. Desta forma, para a rede de classificação iniciamos nossos testes com um *batch size* pequeno e uma baixa taxa de aprendizado. Assim, começamos, nossos experimentos com o *BatchSize* = 16 e fomos aumentando gradativamente até o tamanho de 64. Nosso *learning rate* permaneceu o mesmo valor de 0,0001 e. Já para a rede de segmentação devido a limitação computacional, não foi possível utilizar valores altos para o *batch size* sendo este definido *BatchSize* = 8.

Durante a tarefa de classificação, para os parâmetros referentes aos pesos das classes (*class weight*), testamos valores empíricos para caracterizar a importância das mesmas. Nossos valores são baseados na ideia de que, para o diagnóstico de micrometástases, estamos favorecendo detectar um resultado falso positivo a um resultado falso negativo.

Ademais, ao realizar a tarefa de classificação essa primeira rede tende a gerar resultados falsos positivos pelos pesos, pois em contrapartida no nosso framework, os patches erroneamente classificados como positivos são reavaliados pela segunda rede de segmentação.

5.3 Resultados

Nesta seção apresentaremos os resultados parciais obtidos para as configurações mencionadas nas seções anteriores para a tarefa de classificação de metástase e segmentação de metástase e como resultado final do modelo os resultados obtidos na saída da totalidade do framework.

Sabendo que a tarefa de análise de uma lâmina histopatológica é exaustiva ao patologista e suscetível a falhas para a análise de pequenas metástases, percebemos que os trabalhos na área ainda precisam melhorar resultados da identificação de micrometástases. Deste modo, nossos experimentos têm o intuito de analisar se os resultados encontrados são promissores para a detecção de micrometástases a nível de lâmina. Considerando que estamos trabalhando com patches, pressupomos que o resultado a nível de patch não necessariamente representa e reflete o resultado falso positivo ou falso negativo a nível de lâmina, sendo este o nosso objetivo final para averiguar se o nosso framework tem potencial de auxiliar na detecção de pequenas regiões metastáticas.

5.3.1 Classificação de metástase

Na tarefa de classificação atingimos um resultado parcial para os dados de teste de $AUC = 0.998$, sendo nosso $F1Score = 1.00$ para a classe negativa e $F1Score = 0.99$ para a positiva. Este resultado representa o resultados a nível de patch. O mesmo supera o melhor resultado de nossa baseline que possui $AUC = 0.994$. Os cinco melhores resultados para a tarefa de classificação e localização de nossa baseline estão apresentados na Tabela 8.

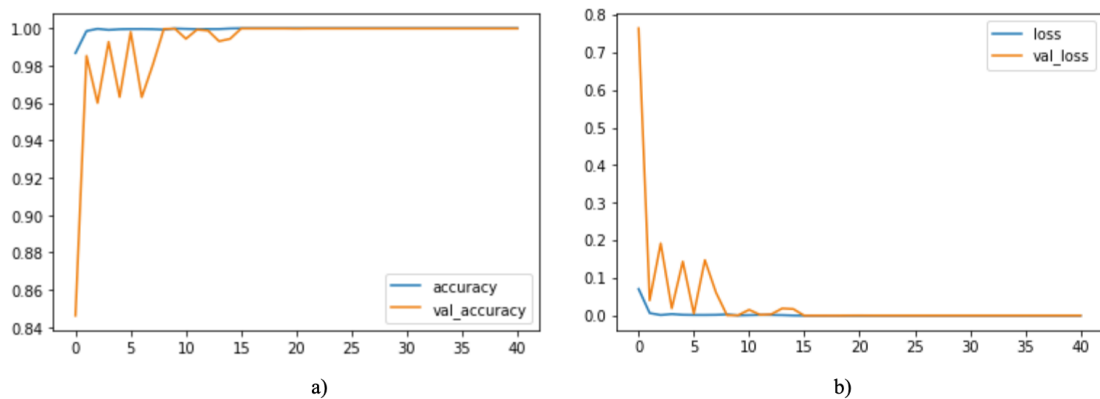
Tabela 8 – Pontuações para as tarefas de classificação e localização de metástases para os 5 melhores modelos no desafio Camelyon16, nossa baseline, e para os valores do patologista especialista apresentado pelo mesmo estudo. O melhor resultado dentre os modelos encontra-se destacado.

Baseline	Classificação	Localização
HMS & MIT II (HMS - Harvard Medical School. MIT - Massachusetts institute of Technology)	0.994	0.807
HMS & MGH III (MGH - Massachusetts General Hospital)	0.976	0.760
HMS & MGH II	0.964	0.729
CULab III (The Chinese Univ. of Hong Kong)	0.940	0.703
HMS & MIT I	0.923	0.693
Patologista (Especialista sem restrição de tempo)	0.966	0.724

Para avaliar a métrica AUC durante o treinamento da classificação, os dados de teste foram fragmentados e pré-processados das lâminas de teste do desafio Camelyon16 utilizando as mesmas técnicas utilizadas durante o treinamento - função de normalização de cores e rotulamento utilizando os corte central. No entanto, diferentemente de nossa baseline, esse resultado não se reproduziu ao nível de lâmina.

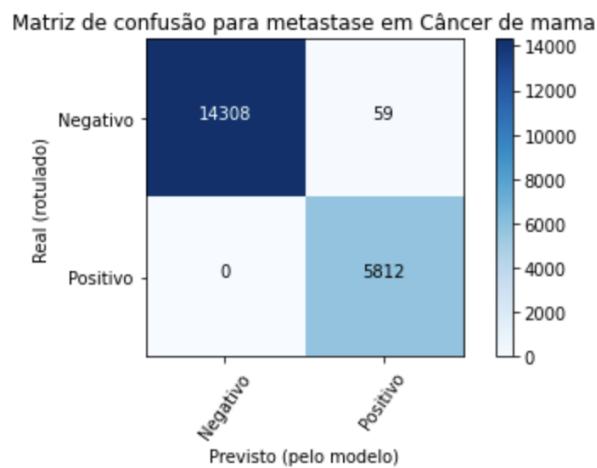
Valores úteis de se analisar são a curva de precisão e de perda durante o treinamento. Ambas nos fornecem uma noção do processo de treinamento e a direção em que a rede aprende. A Figura 32 representa as curvas de precisão e de perda da nossa tarefa de classificação.

Figura 32 – Gráfico de precisão(a) e da perda(b) para o treinamento(azul) e para a validação(laranja)



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 33 – Matriz de confusão para metástase em Câncer de mama



Fonte: Elaborado pelo autor.

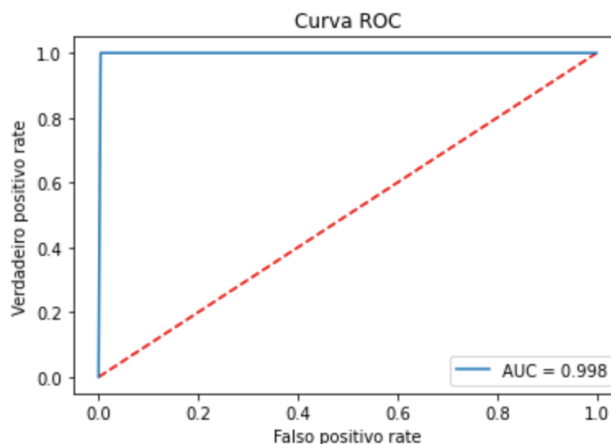
Nossa matriz de confusão pode ser vista na Figura 33. A mesma revela outra métrica positiva em nossa classificação. Podemos averiguar que nosso modelo não gerou falsos negativos nos testes isolados. Este resultado é o que mais desejamos encontrar, pois no contexto de câncer de mama e na estrutura de nosso modelo é preferível que obtenhamos falsos positivos, visto que essa será analisada ainda pela segunda tarefa de segmentação.

Abaixo na Figura 34 podemos vislumbrar a curva ROC gerada pelo nosso treinamento. Nossa intenção era se nos aproximarmos valor de nossa baseline, $AUC = 0.994$. Superamos este valor atingindo $AUC = 0.998$.

5.3.2 Segmentação de metástase

Para melhor avaliar o desempenho de nossa segmentação, realizamos um K-fold cross validation em nosso treinamento. Assim, testamos 5 diferentes configurações de imagens para

Figura 34 – Curva ROC



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 9 – Configuração dos conjuntos K-Fold e resultados obtidos nos mesmos. O melhor resultado encontrado dentre as configuração testadas encontra-se destacado.

K-Fold	Imagens treinamento	Imagens validação	Loss	IoU-Score	F1-Score
K-Fold 1	47800	4764	0.60576	0.43526	0.54527
K-Fold 2	45000	4453	0.60832	0.44009	0.54938
K-Fold 3	42600	4156	0.73051	0.45224	0.56625
K-Fold 4	39600	3808	0.52401	0.51974	0.62405
K-Fold 5	36035	3808	0.54863	0.54340	0.64818

o treinamento. Os resultados para cada uma das configurações podem ser vistas na Tabela 9.

A configuração número 5 apresentou melhores resultados dentro das configurações de hiperparâmetros testados. De acordo com nossas métricas, esta rede atingiu $IoU - Score : 0.5434$ $F1 - Score : 0.64818$ por este motivos utilizamos o modelo gerado neste treinamento para nosso framework. Essa métrica é comparável a tarefa de localização de metástases apresentados na 8. No entanto, apesar de utilizarmos esse modelo em nosso framework, este não é um bom resultado final para a segmentação, e nossa rede apresenta overfitting, o que pode ser verificado no gráfico apresentado na Figura 35. Nossa métrica IoU não é elevada e ela representa a média da intersecção de pixel e não o resultado final da lâmina. Isso significa que para uma média de valor elevado espera-se uma alta quantidade de pixel corretamente segmentados, o que não acontece com o nosso modelo. Entretanto, realizamos a análise randômica dos patches segmentados de saída e averiguamos que, na média, estas refletem as regiões metastáticas. A Figura 36 apresenta uma máscara segmentada gerada pela nossa rede comparada com a máscara da anotação com bom resultado de segmentação. Percebemos, no entanto, que a região metastática presente no patch representa poucos pixels; portanto, a rede encontra dificuldade de refletir a mesma região. Ainda assim, o resultado de

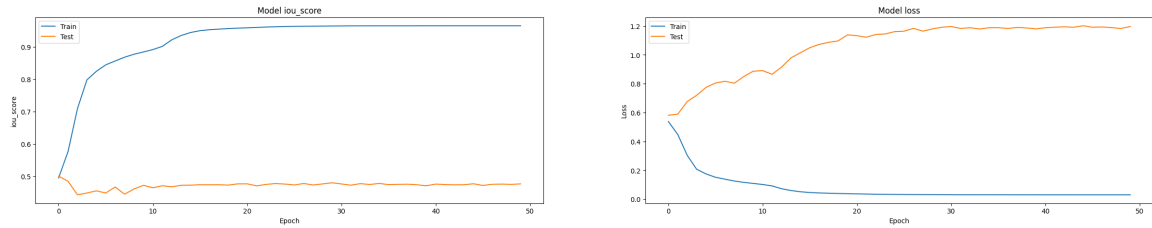


Figura 35 – Gráfico IouScore e Loss gerado no treinamento da segmentação

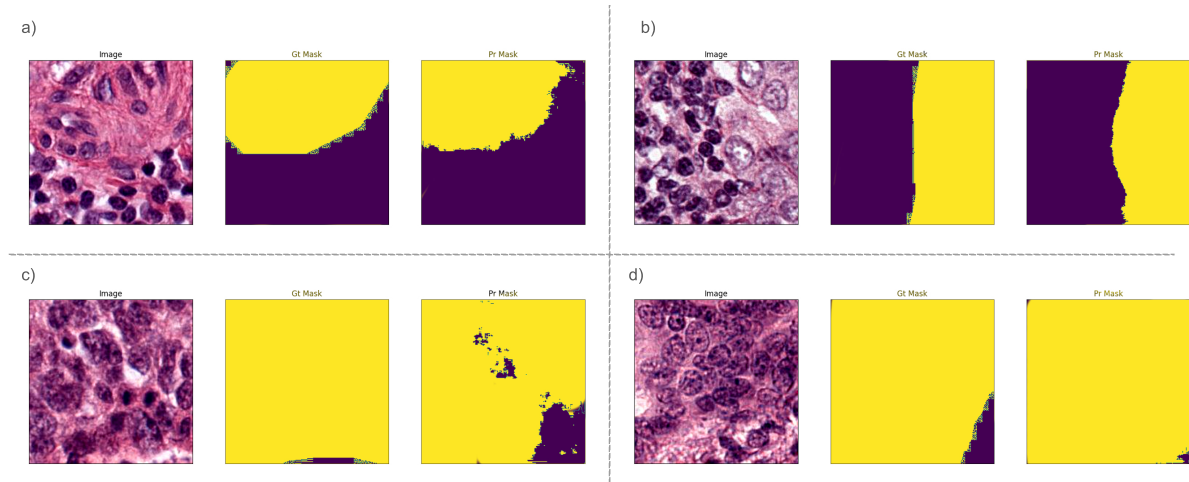


Figura 36 – Exemplo de segmentações. Na figura vemos 4 diferentes exemplos de segmentações, onde, para cada exemplo, a primeira imagem apresenta o patch recortado do slide original, o segundo patch é a correspondente região recortada da máscara anotada pelo patologista, e o terceiro patch é a segmentação prevista pela nossa rede. A região em amarelo representa a região afetada pela classe metástase.

um patch não necessariamente reflete o resultado da lâmina; logo, é preciso correlacionar espacialmente este patch com seus vizinhos.

5.3.3 Resultados finais

Iniciamos a análise da lâmina, fragmentando-a em patches, utilizando os mesmos processo e métricas utilizadas para realizar a fragmentação dos patches para o treinamento. Em seguida cada patch foi classificado e, aqueles classificados como positivos, foram segmentados.

Ao final do processo de segmentação, implementamos um algoritmo para realizar a reconstrução das imagens finais com os patches segmentados, utilizando a posição matricial do patch em relação à lâmina original. A escolha por trabalhar com patches foi feita pela complexidade computacional de se trabalhar com a imagem inteira em sua resolução máxima. No entanto, pelo mesmo motivo, também não é possível realizar a reconstrução com os patches na resolução original. Sendo assim, realizamos a correlação de patches de cada região correspondente a $1792 \times 1792 \text{px}$ e redimensionamos cada uma das mesmas para 224px .

Desta forma foi possível obter os resultado realizando uma sobreposição da máscara

binária segmentada e redimensionada na lâmina também redimensionada a 1/8 da resolução original. As Figura 38 e 39 mostram como saída uma imagem do conjunto de dados de teste do Camelyon16, a máscara ground truth anotada pelo patologista e a máscara segmentada reconstruída pelo framework a partir dos patches segmentados pelo modelo apresentado.

Embora tenhamos obtido bons resultados nos testes isolados de classificação quando aplicado aos patches, os mesmos não corroboraram com o resultado final da lâmina produzido ao final do framework, de modo que esses não refletiram as métricas encontradas nos testes, não tendo sido possível localizar as regiões de micrometástase com precisão.

Nas Figuras 38, 39, 40 as regiões amarelas representam as regiões segmentadas pelo framework, onde as mesmas representam as áreas na qual as redes neurais acusam como metastáticas. Nos exemplos podemos ver que o resultado obtido não converge com a máscara anotada em nenhum dos casos estudados - micrometástase, macrometástase e normal. Esta falta de convergência se reproduz para todas as lâminas do conjunto de teste, não tendo sido possível determinar a região metastática nas mesmas. Outros exemplos de saída final da lâmina podem ser visualizados no apêndice A.3 desta dissertação.

Uma discussão em torno de uma resposta para este resultado, é a de que essas regiões sejam regiões controversas e não anotadas pelo patologista. Há também de se analisar nessas imagens se há a contaminação de outras células com características semelhantes ou se há outras características que podem estar influenciando o resultado final, como, por exemplo, o fundo branco da lâmina. A Figura 37 apresenta exemplos de ampliações destes fragmentos para serem observados. Em todos os casos apresentados nesta figura, não houve anotação do patologista, mas a classe metástase foi ativada. Outros exemplos podem ser vistos no apêndice A.4 desta dissertação.

5.4 Discussão

Analisando os resultados obtidos durante os experimentos, em relação à tarefa de classificação de metástases, estamos superando nossa baseline que com $AUC = 0.998$ nos testes aplicados a nível de patch, ou seja, este é o resultado da classificação dos testes isolados durante o treinamento. O mesmo é especialmente importante, pois não gerou falsos negativos o que, considerando nosso campo de estudo e objetivo do trabalho e sabendo que esta é uma lacuna listada pelos trabalhos relacionados, representa um potencial resultado. No entanto este mesmo resultado não se refletiu na saída do framework.

Para a tarefa de segmentação, nossa métrica IoU ficou abaixo dos trabalhos relacionados, mas esta representa a média da intersecção de pixel e não o resultado final da lâmina, assim um pixel não corretamente segmentado pode não significar um mal resultado, sendo ainda preciso correlacionar espacialmente este patch com seus vizinhos.

Sobrepondo as máscaras segmentadas geradas no final do framework na lâmina correspondente, é possível averiguar que o mesmo não indica as regiões metastáticas, foi

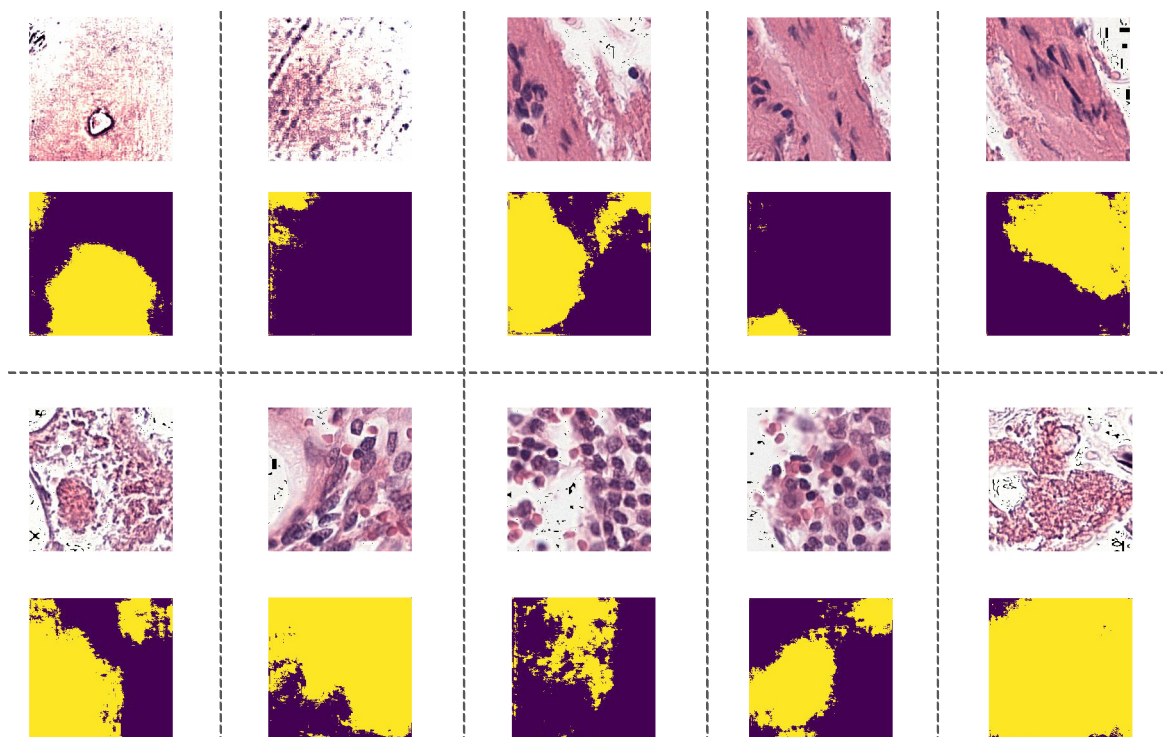


Figura 37 – Exemplos de patches na resolução máxima. Cada dupla de imagem nos quadrantes apresentam uma região fragmentada e a correspondente segmentação do patch pelo framework. Em todos os casos apresentados não houve anotação do patologista. Nas imagens, as regiões amarelas ativam a classe metástase.

possível analisar que nos casos de metástases e micrometástases e lâmina normal presentes no conjunto de dados de teste, o resultado final não indica a áreas metastáticas correlatas a anotação do patologista, gerando máscaras com regiões metastáticas mais extensas dos que as verdadeiramente anotadas.

Apesar da tarefa de classificação ter alcançado bons resultados nos testes parciais aplicados aos patches, avançando o estado da arte, as tarefas de localização das regiões micrometastáticas ainda precisam de melhorias no nível de lâmina. Isso pode indicar que realizar uma tarefa de classificação isolada pode não ser suficiente para diagnosticar pequenas regiões de metástase com aprendizado profundo.

Importante notar que para avaliar a métrica AUC durante o treinamento da classificação, os dados de teste foram fragmentados e pré-processados das lâminas de teste do desafio Camelyon16 utilizando as mesmas técnicas utilizadas durante o treinamento - função de normalização de cores e rotulamento utilizando o corte central. No entanto, esse resultado não se reproduziu ao nível de lâmina. Conjectura-se que o corte central de 56×56 pixel possa ter restringido a área afetada e limitado a relação patch-lâmina, e, embora o treinamento não apresente sobre ajuste, a classificação pode estar super ajustada a técnica visto que a lâmina foi fragmentada em sua totalidade e não apenas foram retirados os cortes centrais metastáticos, corroborando que a correlação espacial é importante para o resultado final.

Embora não tenha sido possível determinar a causa principal para o resultado da taxa de

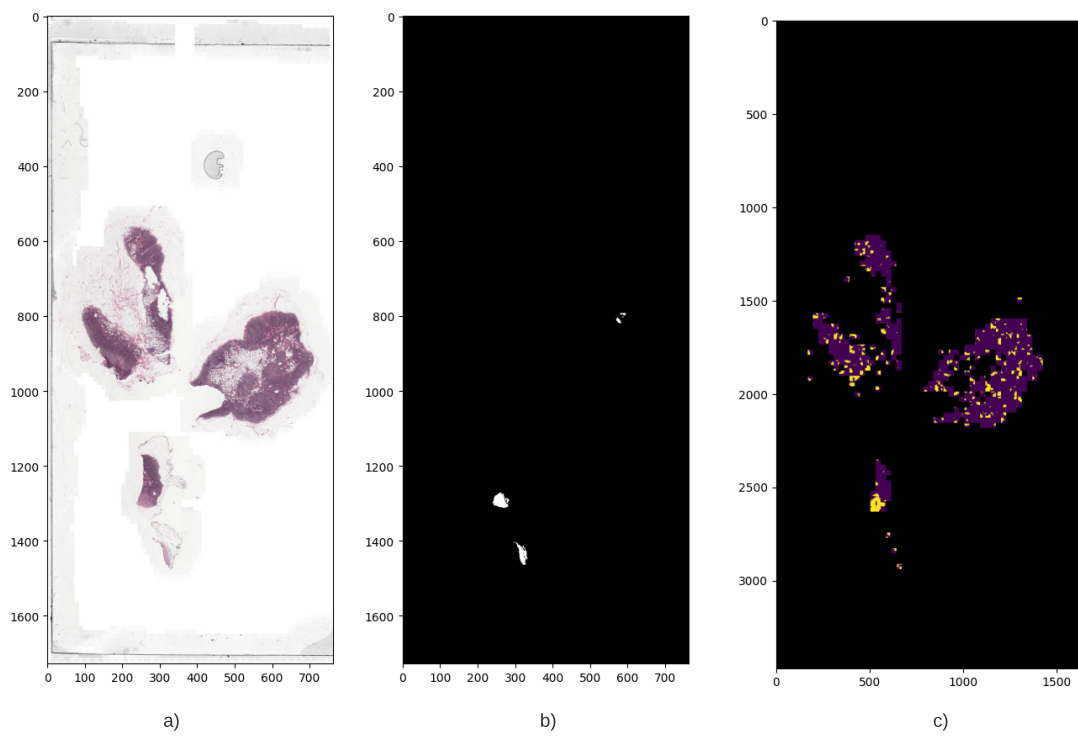


Figura 38 – Exemplo de saída final - (a) Imagem do conjunto de dados de teste do Camelyon16; (b) máscara ground truth anotada pelo patologista; (c) máscara segmentada reconstruída pelo framework - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta macrometástase

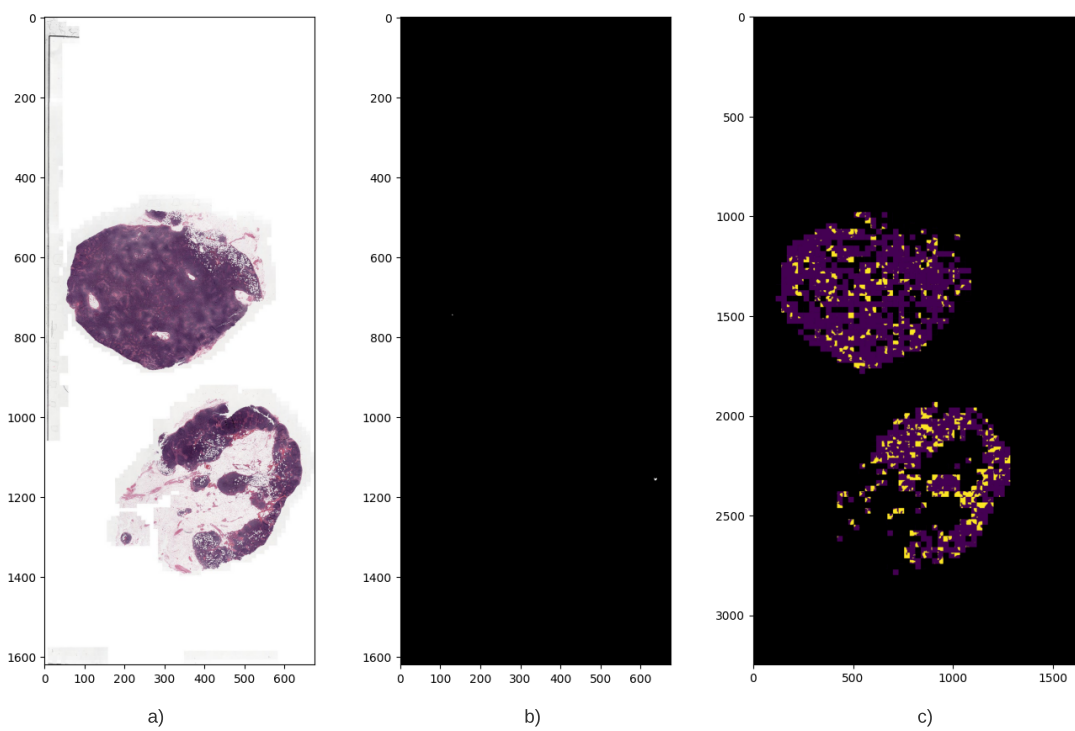


Figura 39 – Exemplo de saída final - (a) Imagem do conjunto de dados de teste do Camelyon16; (b) máscara ground truth anotada pelo patologista; (c) máscara segmentada reconstruída pelo framework - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta micrometástase

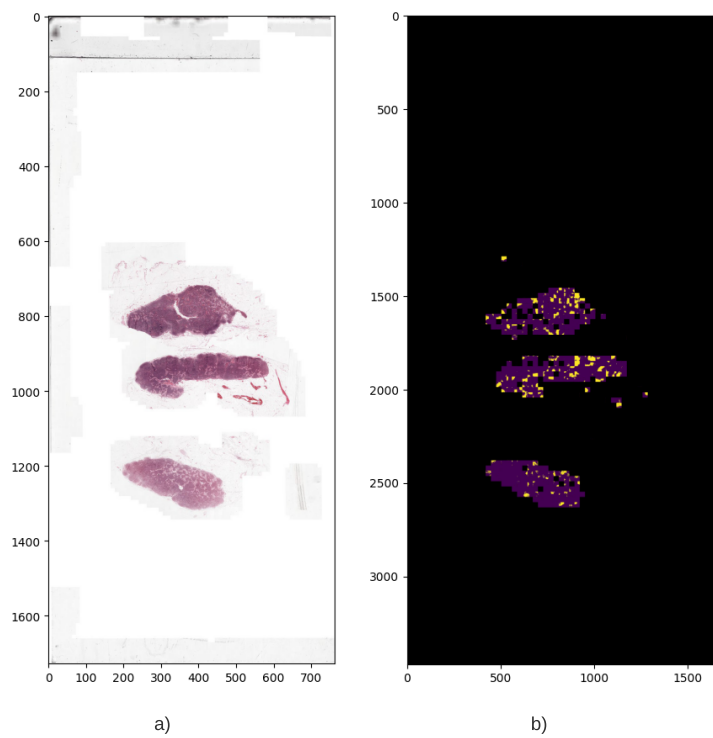


Figura 40 – Exemplo de saída final - (a) Imagem do conjunto de dados de teste do Camelyon16; (b) máscara segmentada reconstruída pelo framework - Neste caso, no resultado verdadeiro, lâmina não apresenta metástase

detecção não ter refletido os resultados isolados, conjectura-se também que é preciso melhorar a função de normalização de cores para remoção de ruído, pois diferentes máscaras apresentam regiões que estão distantes das regiões anotadas. É notório também que a rede de segmentação tem oportunidade para melhorias, podendo atingir melhores resultados parciais, elevando os resultados finais.

Outra hipótese para o resultado final ser divergente aos resultados parciais é a baixa variabilidade de lâminas, produzindo um conjunto de dados com pouca diversidade de características.

Por optarmos por trabalhar com as imagens na maior resolução, dividindo-as em patches e tendo um modelo de rede neural de duas camadas - classificação e segmentação - para uma grande quantidade de patches, incrementamos significativamente o tempo de processamento de uma única lâmina pelo framework proposto, estando esse na média de 2 horas para ser completado.

6 CONCLUSÃO

Neste capítulo apresentamos o panorama de nossas contribuições propostas bem como as adversidades que enfrentamos durante nossos experimentos e limitações de nosso estudo. Ao final, estão descritos nossas publicações e nosso trabalho futuro.

6.1 Contribuição

A área de estudo do auxílio computacional para detecção de micrometástases em câncer de mama tem potencial de gerar bons resultados quando aplicados para melhorar a eficiência da rotina dos patologistas de forma complementar, diminuindo a incidência de falsos negativos. Modelos já implementados ainda falham na identificação das micrometástases e também falham em gerar falsos positivos devido a confusão com outras células de características semelhantes presentes no linfonodo.

Os resultados obtidos indicam que nosso método tem potencial para contribuir com os estudos nesta área, pois foi possível analisar e inferir hipóteses que podem auxiliar na detecção de micrometástases utilizando-se de redes neurais de aprendizado profundo. Investigamos neste trabalho a implementação de um modelo de duas camadas de treinamento. A primeira para realizar a classificação da metástases e a segunda para realizar a segmentação das células tumorais, realizando a análise do tamanho região metastática, gerando o resultado final. Este método foi proposto com o objetivo de inquirir se auxiliaria na rotina do patologista, auxiliando na detecção de micrometástases.

Reiterando essa motivação, implementamos este novo modelo de modo a estudar um diferente método para identificar micrometástases em câncer de mama através da análise de imagens WSI. As respostas obtidos durante os experimentos não são conclusivas quanto a eficiência do método, mas indicam que aperfeiçoamentos em cada uma das etapas do framework podem melhorar os resultados finais e destacam hipóteses a serem aprofundadas.

Através da revisão de estudos relacionados a nossa proposta, fomos capazes de corroborar a fundamentalidade da realização do diagnóstico de micrometástases como fator importante no prognóstico do câncer de mama, bem como identificar que esta é uma tarefa exaustiva e passível de falhas e que os algoritmos de aprendizado profundo são uma alternativa promissora para auxiliar o patologista na mesma.

6.2 Publicações

Como contribuição parcial da pesquisa apresentada, o seguinte artigo foi submetido para avaliação:

- Kuhn, G., Zeiser F., Roeheb, A. V., Costa, C. A., Ramos, G. O.. Aprendizado profundo para assistência histopatológica: um estudo de classificação de micrometástases em

câncer de mama (SBCAS - 2023). Selecionado.

- Kuhn, G., Zeiser F., Roeheb, A. V., Costa, C. A., Ramos, G. O..Deep learning for histopathological assistance: a classification-segmentation model to detect micrometastases in breast cancer (2023). Em preparação.

6.3 Limitações e trabalho futuro

Dentre as limitações encontradas, encontra-se o limitado conjunto de dados, e a dificuldade computacional de se manipular imagens de tamanho na escala de Gigapixel. No entanto, é possível ainda aumentar o número de dados de treinamento, agregando o conjunto de dados Camelyon17 (BANDI et al., 2018).

Nosso modelo ainda falha para identificar regiões de metástases e micrometástases. Através da análise da saída final, entende-se como um trabalho futuro uma melhoria na normalização de cores e tratamento de ruído na lâmina, com o intuito de também evidenciar as características da células metastáticas.

Averigua-se também que é preciso realizar o aprimoramento da rede de segmentação. Existe nesta rede espaço de melhoria para a tarefa de localização das metástases nos patches, através de uma melhor escolha de hiperparâmetros ou testando outras alternativas de configurações.

Ainda como um trabalho futuro, percebe-se que uma análise de diferentes métodos de rotulamento e fragmentação das lâminas podem valorizar a correlação espacial entre as regiões da mesma, podendo trazer benefícios ao resultado final.

Outro fator de melhoria é a eficiência do método, pois o tempo total de processamento de uma lâmina pelo framework encontra-se em 2 horas no total.

REFERÊNCIAS

- AEFFNER, Famke et al. Introduction to digital image analysis in whole-slide imaging: a white paper from the digital pathology association. **Journal of pathology informatics**, Elsevier, v. 10, n. 1, p. 9, 2019.
- AGARAP, Abien Fred. Deep learning using rectified linear units (relu). **arXiv preprint arXiv:1803.08375**, 2018.
- BADAMPUDI, Deepika; WOHLIN, Claes; PETERSEN, Kai. Experiences from using snowballing and database searches in systematic literature studies. In: **Proceedings of the 19th International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering**. [S.l.: s.n.], 2015. p. 1–10.
- BALKENENDE, Luuk; TEUWEN, Jonas; MANN, Ritse M. Application of deep learning in breast cancer imaging. In: ELSEVIER. **Seminars in Nuclear Medicine**. [S.l.], 2022.
- BANDI, Peter et al. From detection of individual metastases to classification of lymph node status at the patient level: the camelyon17 challenge. **IEEE transactions on medical imaging**, IEEE, v. 38, n. 2, p. 550–560, 2018.
- BARRA, Marinez Bizarro. Ouso da imunoistoquímica no diagnóstico: indicações e limitações the use of immunohistochemistry: indications and limitations. **Revista da AMRIGS**, v. 50, n. 2, p. 173–184, 2006.
- BEAR, Mark F; CONNORS, Barry W; PARADISO, Michael A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. [S.l.]: Artmed editora, 2002.
- BEHERA, Sourajit; RANI, Rinkle. Comparative analysis of density based outlier detection techniques on breast cancer data using hadoop and map reduce. In: IEEE. **2016 International Conference on Inventive Computation Technologies (ICICT)**. [S.l.], 2016. v. 2, p. 1–4.
- BEJNORDI, Babak Ehteshami et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. **JAMA**, v. 318, n. 22, p. 2199–2210, 12 2017. ISSN 0098-7484.
- _____. _____. **JAMA**, v. 318, n. 22, p. 2199–2210, 2017.
- BOER, Maaïke De et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. **New England Journal of Medicine**, Mass Medical Soc, v. 361, n. 7, p. 653–663, 2009.
- BUDUMA, Nikhil; LOCASCIO, Nicholas. **Fundamentals of deep learning**. [S.l.]: "O'Reilly Media, Inc.", 2017.
- CARDOSO, Fátima et al. Early breast cancer: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of oncology**, Elsevier, v. 30, n. 8, p. 1194–1220, 2019.
- CERNADAS, Eva et al. Influence of normalization and color space to color texture classification. **Pattern Recognition**, Elsevier, v. 61, p. 120–138, 2017.
- CHAN, John KC. The wonderful colors of the hematoxylin–eosin stain in diagnostic surgical pathology. **International journal of surgical pathology**, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 22, n. 1, p. 12–32, 2014.

CHEN, Jiaojiao et al. Few-shot breast cancer metastases classification via unsupervised cell ranking. **IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics**, IEEE, v. 18, n. 5, p. 1914–1923, 2019.

CHEN, Richard; JING, Yating; JACKSON, Hunter. Identifying metastases in sentinel lymph nodes with deep convolutional neural networks. **arXiv preprint arXiv:1608.01658**, 2016.

CSERNI, Gábor et al. Sentinel lymph node assessment in breast cancer—an update on current recommendations. **Virchows Archiv**, Springer, p. 1–13, 2021.

DENG, Jia et al. Imagenet: A large-scale hierarchical image database. In: IEEE. **2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition**. [S.l.], 2009. p. 248–255.

DIAZ-CELY, Javier et al. The effect of color channel representations on the transferability of convolutional neural networks. In: SPRINGER. **Science and information Conference**. [S.l.], 2019. p. 27–38.

DIEST, Paul J Van; DEURZEN, Carolien HM Van; CSERNI, Gábor. Pathology issues related to sn procedures and increased detection of micrometastases and isolated tumor cells. **Breast disease**, IOS Press, v. 31, n. 2, p. 65–81, 2010.

DUMOULIN, Vincent; VISIN, Francesco. A guide to convolution arithmetic for deep learning. **arXiv preprint arXiv:1603.07285**, 2016.

DWIVEDI, Yogesh K et al. Artificial intelligence (ai): Multidisciplinary perspectives on emerging challenges, opportunities, and agenda for research, practice and policy. **International Journal of Information Management**, Elsevier, v. 57, p. 101994, 2021.

FARAHANI, Navid et al. Whole slide imaging in pathology: advantages, limitations, and emerging perspectives. **Pathol Lab Med Int**, v. 7, n. 23-33, p. 4321, 2015.

FAWCETT, Tom. An introduction to roc analysis. **Pattern recognition letters**, Elsevier, v. 27, n. 8, p. 861–874, 2006.

FERNÁNDEZ, Alberto et al. **Learning from imbalanced data sets**. [S.l.]: Springer, 2018.

GOLDEN, Jeffrey Alan. Deep learning algorithms for detection of lymph node metastases from breast cancer: helping artificial intelligence be seen. **Jama**, American Medical Association, v. 318, n. 22, p. 2184–2186, 2017.

GOODFELLOW, Ian; BENGIO, Yoshua; COURVILLE, Aaron. **Deep learning**. [S.l.]: MIT press, 2017.

GREENE, Frederick L et al. **AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2002.

HARRISON, Beth. Update on sentinel node pathology in breast cancer. In: ELSEVIER. **Seminars in Diagnostic Pathology**. [S.l.], 2022.

HAYKIN, Simon. **Neural networks and learning machines, 3/E**. [S.l.]: Pearson Education India, 2009.

HE, Kaiming et al. Deep residual learning for image recognition. In: **Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition**. [S.l.: s.n.], 2016. p. 770–778.

_____. Identity mappings in deep residual networks. In: SPRINGER. **European conference on computer vision**. [S.l.], 2016. p. 630–645.

HENDERSON, I Craig; CANELLOS, George P. Cancer of the breast: the past decade. **New England Journal of Medicine**, Mass Medical Soc, v. 302, n. 1, p. 17–30, 1980.

HERRINGTON, C Simon. **Muir's Textbook of Pathology**. [S.l.]: CRC Press, 2014.

HOWLADER, N et al. **SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2014. National Cancer Institute website**. 2018.

HU, Yajie et al. Deep learning system for lymph node quantification and metastatic cancer identification from whole-slide pathology images. **Gastric Cancer**, Springer, v. 24, n. 4, p. 868–877, 2021.

HUVOS, AG; HUTTER, RV; BERG, JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. **Annals of surgery**, Lippincott, Williams, and Wilkins, v. 173, n. 1, p. 44, 1971.

INCA. **Estatísticas de câncer**. 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 3 junho 2022.

JAISWAL, Amit Kumar et al. Semi-supervised learning for cancer detection of lymph node metastases. **arXiv preprint arXiv:1906.09587**, 2019.

JIN, Yong Won et al. Integrative data augmentation with u-net segmentation masks improves detection of lymph node metastases in breast cancer patients. **Cancers**, MDPI, v. 12, n. 10, p. 2934, 2020.

KANDEL, Ibrahim; CASTELLI, Mauro. The effect of batch size on the generalizability of the convolutional neural networks on a histopathology dataset. **ICT express**, Elsevier, v. 6, n. 4, p. 312–315, 2020.

LEE, Byungjae; PAENG, Kyunghyun. A robust and effective approach towards accurate metastasis detection and pn-stage classification in breast cancer. In: SPRINGER. **International conference on medical image computing and computer-assisted intervention**. [S.l.], 2018. p. 841–850.

LI, Yi; PING, Wei. Cancer metastasis detection with neural conditional random field. **arXiv preprint arXiv:1806.07064**, 2018.

LIANG, Yu et al. Metastatic breast cancer recognition in histopathology images using convolutional neural network with attention mechanism. In: IEEE. **2019 Chinese Automation Congress (CAC)**. [S.l.], 2019. p. 2922–2926.

LITJENS, Geert et al. 1399 h&e-stained sentinel lymph node sections of breast cancer patients: the camelyon dataset. **GigaScience**, Oxford University Press, v. 7, n. 6, p. giy065, 2018.

LIU, Yun et al. Detecting cancer metastases on gigapixel pathology images. **arXiv preprint arXiv:1703.02442**, 2017.

_____. Artificial intelligence–based breast cancer nodal metastasis detection: Insights into the black box for pathologists. **Archives of pathology & laboratory medicine**, the College of American Pathologists, v. 143, n. 7, p. 859–868, 2019.

- LUINI, A et al. 030807 a randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine. **Library (Lond)**, p. 546–53, 2003.
- LUZ, Daniel S et al. Automatic detection metastasis in breast histopathological images based on ensemble learning and color adjustment. **Biomedical Signal Processing and Control**, Elsevier, v. 75, p. 103564, 2022.
- MACENKO M NIETHAMMER, JS Marron D Borland JT Woosley G Xiaojun C Schmitt NE Thomas M. A method for normalizing histology slides for quantitative analysis. **2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro**, 2009. Disponível em: <<https://ieeexplore.ieee.org/document/5193250/authors#authors>>.
- MARINHO, Vanessa Fortes Zschaber et al. Micrometástases de carcinoma da mama em linfonodos axilares: detecção por imunoistoquímica versus hematoxilina e eosina. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, SciELO Brasil, v. 40, p. 127–132, 2004.
- MESCHER, Anthony L et al. **Junqueira's basic histology text & atlas**. [S.l.]: Universitas Muhammadiyah Semarang, 2018.
- MOHAMMED, Munazzah Rahman Sulma. Breast cancer metastasis and the lymphatic system (review). **oncology Letters**, p. 1233–1239, 2015.
- MOHAN, Harsh. **Textbook of pathology**. [S.l.]: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2018.
- ÖZTÜRK, Şaban; AKDEMİR, Bayram. Hic-net: A deep convolutional neural network model for classification of histopathological breast images. **Computers & Electrical Engineering**, Elsevier, v. 76, p. 299–310, 2019.
- PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. **Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology**. [S.l.: s.n.], 2018.
- RAWAT, Waseem; WANG, Zenghui. Deep convolutional neural networks for image classification: A comprehensive review. **Neural computation**, MIT Press, v. 29, n. 9, p. 2352–2449, 2017.
- RONNEBERGER, Olaf; FISCHER, Philipp; BROX, Thomas. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In: SPRINGER. **International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention**. [S.l.], 2015. p. 234–241.
- ROY, Kaushiki et al. Patch-based system for classification of breast histology images using deep learning. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, Elsevier, v. 71, p. 90–103, 2019.
- RUSSELL, Stuart J; NORVIG, Peter. **Artificial intelligence a modern approach**. [S.l.]: Pearson Education, Inc., 2010.
- RUUSKA, Salla et al. Evaluation of the confusion matrix method in the validation of an automated system for measuring feeding behaviour of cattle. **Behavioural processes**, Elsevier, v. 148, p. 56–62, 2018.
- SIEGEL, Rebecca L et al. Cancer statistics, 2021. **Ca Cancer J Clin**, v. 71, n. 1, p. 7–33, 2021.
- STEINER, David F et al. Impact of deep learning assistance on the histopathologic review of lymph nodes for metastatic breast cancer. **The American journal of surgical pathology**, Wolters Kluwer Health, v. 42, n. 12, p. 1636, 2018.

STUMPE, Martin; PENG, Lily. **Assisting Pathologists in Detecting Cancer with Deep Learning**. 2017. Disponível em: <<https://ai.googleblog.com/2017/03/assisting-pathologists-in-detecting.html>>. Acesso em: 7 junho 2022.

SULTANA, Farhana; SUFIAN, Abu; DUTTA, Paramartha. Evolution of image segmentation using deep convolutional neural network: a survey. **Knowledge-Based Systems**, Elsevier, v. 201, p. 106062, 2020.

SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, Wiley Online Library, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

SUTTON, Richard S; BARTO, Andrew G. **Reinforcement learning: An introduction**. [S.l.]: MIT press, 2018.

TAJBAKHSI, Nima et al. Convolutional neural networks for medical image analysis: Full training or fine tuning? **IEEE transactions on medical imaging**, IEEE, v. 35, n. 5, p. 1299–1312, 2016.

TELLEZ, David et al. Quantifying the effects of data augmentation and stain color normalization in convolutional neural networks for computational pathology. **Medical image analysis**, Elsevier, v. 58, p. 101544, 2019.

TERESE, Winslow. **Terese Winslow LLC, Medical And Scientific Illustration**. 2010. Disponível em: <<https://www.teresewinslow.com/breast-related>>. Acesso em: 4 junho 2022.

TURKI, Turki; AL-SHARIF, Anmar; TAGUCHI, Yh. End-to-end deep learning for detecting metastatic breast cancer in axillary lymph node from digital pathology images. In: SPRINGER. **International Conference on Intelligent Data Engineering and Automated Learning**. [S.l.], 2021. p. 343–353.

ULLAH, Mohammad Fahad. Breast cancer: current perspectives on the disease status. **Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance**, Springer, p. 51–64, 2019.

VALKONEN, Mira et al. Metastasis detection from whole slide images using local features and random forests. **Cytometry Part A**, Wiley Online Library, v. 91, n. 6, p. 555–565, 2017.

VERONESI, Umberto et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. **The lancet oncology**, Elsevier, v. 7, n. 12, p. 983–990, 2006.

VISHWAKARMA, Sadhana. **Techniques in Histopathology Cytopathology**. Technocrats Institute of Technology, Bhopal, Madhya Pradesh, India: Editora Jaypee, 2017.

WANG, Dayong et al. Deep learning for identifying metastatic breast cancer. **arXiv preprint arXiv:1606.05718**, 2016.

WANG, Jun et al. Boosted efficientnet: Detection of lymph node metastases in breast cancer using convolutional neural networks. **Cancers**, MDPI, v. 13, n. 4, p. 661, 2021.

WANG, Yin Hai et al. Surfaceslide: a multitouch digital pathology platform. **PloS one**, Public Library of Science San Francisco, USA, v. 7, n. 1, p. e30783, 2012.

WOHLIN, Claes. Guidelines for snowballing in systematic literature studies and a replication in software engineering. In: **Proceedings of the 18th international conference on evaluation and assessment in software engineering**. [S.l.: s.n.], 2014. p. 1–10.

WOLLMANN, Thomas; ROHR, Karl. Automatic breast cancer grading in lymph nodes using a deep neural network. **arXiv preprint arXiv:1707.07565**, 2017.

XU, Lin et al. Detection and classification of breast cancer metastases based on u-net. **arXiv preprint arXiv:1909.04141**, 2019.

YAN, Rui et al. A hybrid convolutional and recurrent deep neural network for breast cancer pathological image classification. In: IEEE. **2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)**. [S.l.], 2018. p. 957–962.

ZEISER, Felipe André et al. Deepbatch: A hybrid deep learning model for interpretable diagnosis of breast cancer in whole-slide images. **Expert Systems with Applications**, Elsevier, v. 185, p. 115586, 2021.

ZHANG, Wutong et al. Cancer metastasis detection through multiple spatial context network. In: **Proceedings of the 2019 8th International Conference on Computing and Pattern Recognition**. [S.l.: s.n.], 2019. p. 221–225.

APÊNDICE A –

A.1 Treinamento de classificação

Na Tabela a seguir está apresentado os principais resultados obtidos nos treinamentos realizados para a tarefa de classificação. A mesma se encontra na ordem dos experimentos.

Rede	Batch Size	Descongelamento de camadas	Peso das classes	N° imagens de entrada	Épocas	acc	loss	Learning Rate	AUC
ResNet50V2	16	-	{0: 1, 1: 0.5}	9613	20	0.921	0.254	0,0001	0,500
ResNet50V2	32	-	-	9613	30	0.920	0.384	0,0001	0,543
ResNet50V2	64	-	-	9613	39	0.933	0.347	0,0001	0,508
ResNet50V2	64	-	{0: 1, 1: 0.2}	9613	100	0.921	0.254	0,0001	0,655
ResNet50V2	32	-	-	9613	11	0.904	0.344	0,0001	0,569
ResNet50V2	64	-	{0: 1, 1: 0.5}	9613	29	0.929	0.387	0,0001	0,685
ResNet50V2	64	-	-	9613	150	0.914	0.396	0,0001	0,583
DenseNet201	32	-	{0: 1, 1: 0.5}	9613	50	0.924	0.382	0,0001	0,565
DenseNet201	64	-	{0: 1, 1: 0.3}	9613	50	0.906	0.374	0,0001	0,542
ResNet50V2	64	-	{0: 1, 1: 0.5}	9613	50	0.917	0.396	0,0001	0,695
ResNet50V2		-	{0: 1, 1: 0.3}	9613	100	0.924	0.376	0,0001	0,696
ResNet50V2	64	3	{0: 1, 1: 0.5}	9613	50	-	-	0,0001	0,574
ResNet50V2	64	4	{0: 1, 1: 0.5}	9613	50	-	-	0,0001	0,562
ResNet50V2	64	5	{0: 1, 1: 0.5}	9613	50	-	-	0,0001	0,545
ResNet50V2	32	-	-	84679	30	1	7.07E-04	0,0001	0,702
ResNet50V2	64	-	-	84679	60	0.995	2.2820e-04	0,0001	0,832
ResNet50V2	64	-	{0: 1, 1: 0.5}	84679	41	0.992	5.93E-04	0,0001	0,998

Tabela 10 – Resultados obtidos para os principais treinamento da tarefa de classificação

A.2 Treinamento de segmentação

Na Tabela a seguir está apresentado os principais resultados obtidos nos treinamentos realizados para a tarefa de segmentação. A mesma se encontra na ordem dos experimentos.

Rede	Backbone	Batch size	N° images de entrada	Épocas	Learning Rate	loss	Mean F1-score	Mean IoU-score
Unet	efficientnetb3	16	3860	40	0.0001	2.8137	0.099563	0.11845
Unet	resnet34	16	2000	150	0.0001	1.1058	0.080746	0.10019
Unet	efficientnetb3	8	3860	40	0.0001	2.8137	0.099563	0.11845
Unet	efficientnetb3	16	3860	100	0.0001	1.1058	0.080746	0.10019
Unet	resnet50	16	27071	5	0.00001	1.1236	0.56143	0.56788
Unet	resnet50	8	9683	30	0.00001	0.65481	0.39291	0.49899
Unet	resnet50	8	9683	50	0.00001	0.63247	0.41806	0.52648
Unet	resnet50	8	16783	30	0.00001	0.62596	0.48975	0.60218

Tabela 11 – Resultados obtidos para os principais treinamento da tarefa de segmentação

A.3 Saídas a nível de lâmina segmentadas pelo framework

A seguir apresentamos alguns resultados das saídas do framework que mostram a imagem do conjunto de dados de teste do Camelyon16, a máscara ground truth anotada pelo patologista e a máscara segmentada reconstruída pelo framework a partir dos patches segmentados pelo modelo apresentado. Nas figuras, as regiões amarelas representam as regiões segmentadas pelo framework onde as mesmas representam as áreas na qual as redes neurais acusam como metastáticas. Em nenhum exemplo houve precisão para determinar a região metastática.

A.4 Saídas a nível de patch segmentadas pelo framework

Na figura 46, apresentamos demais exemplos de patches segmentadas pelo framework em sua resolução máxima. Nas imagens podemos ver a região fragmentada e a correspondente segmentação do patch pelo framework. Em todos os casos apresentados, não houve anotação do patologista. Nas imagens, as regiões amarelas ativam a classe metastase.

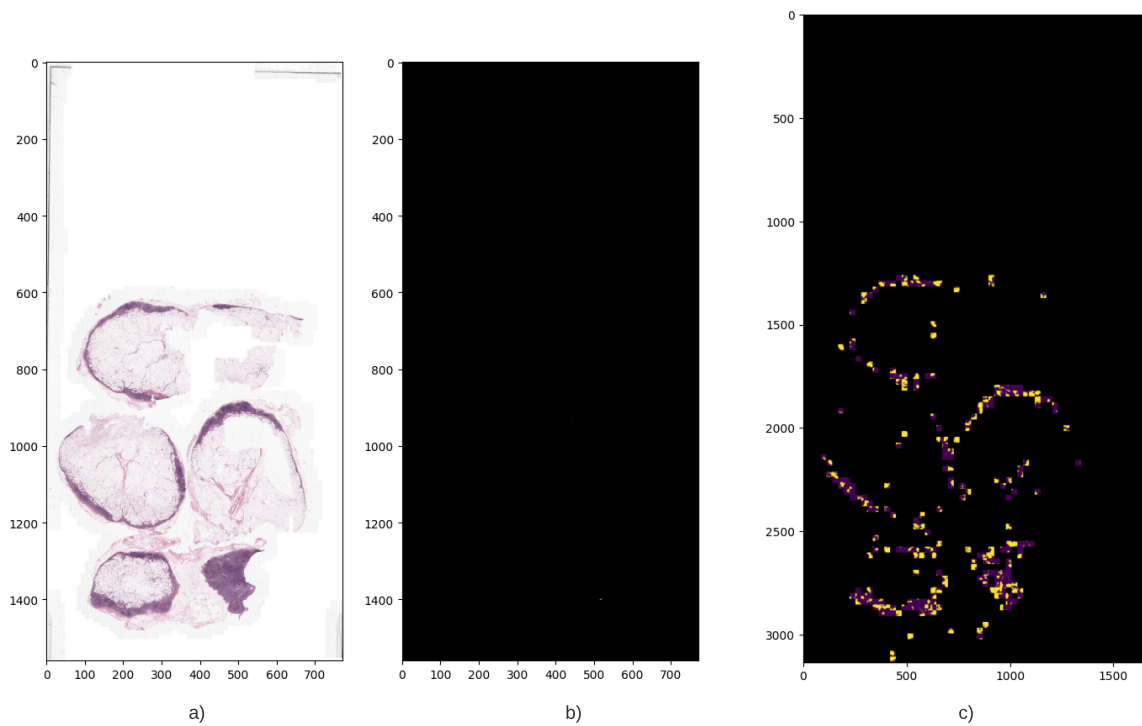


Figura 41 – Exemplo de saída final - (a) Imagem do conjunto de dados de teste do Camelyon16; (b) máscara ground truth anotada pelo patologista; (c) máscara segmentada reconstruída pelo framework - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta micrometástase

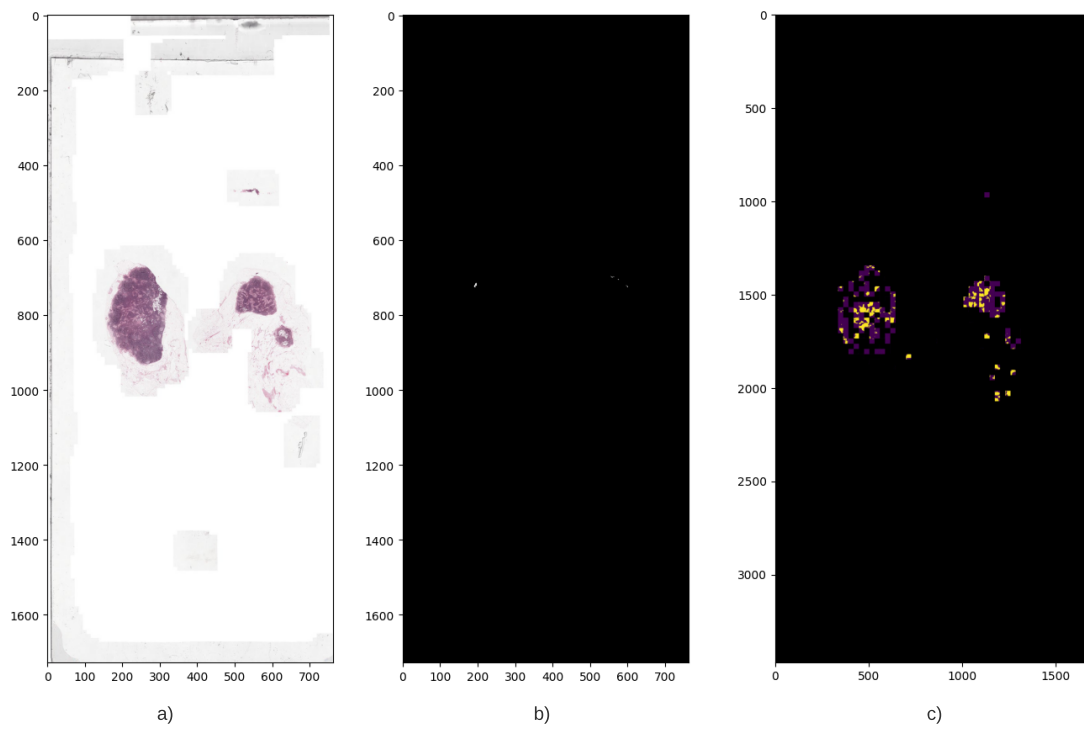


Figura 42 – Exemplo de saída final - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta micrometástase

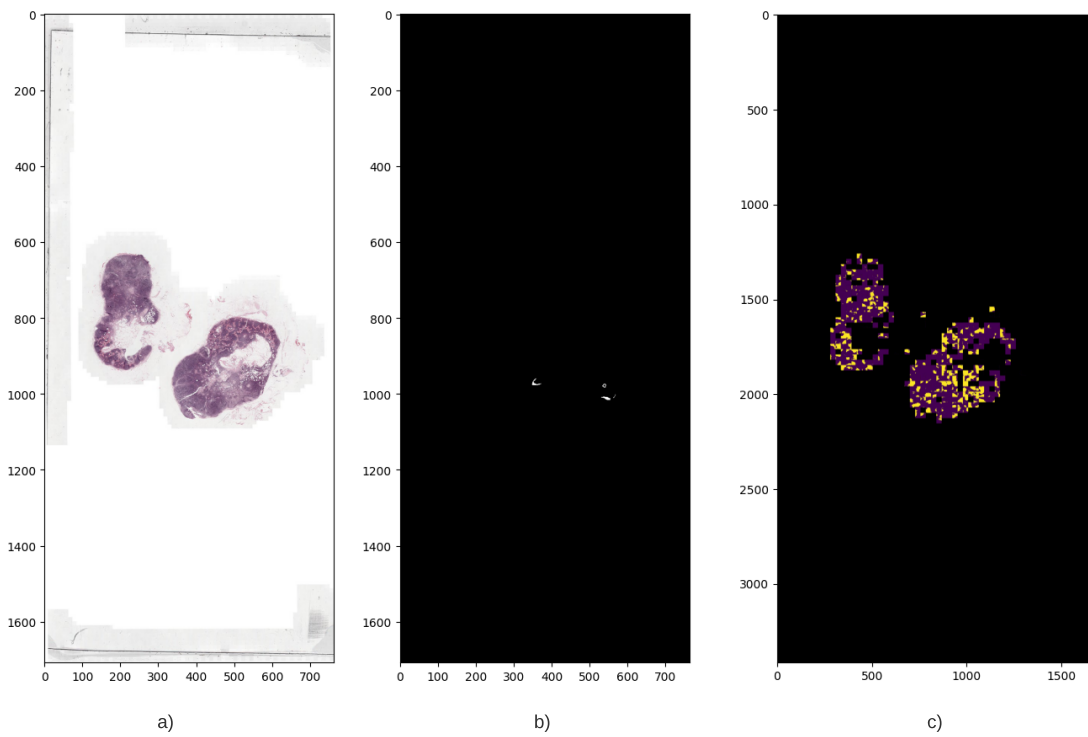


Figura 43 – Exemplo de saída final - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta micrometástase

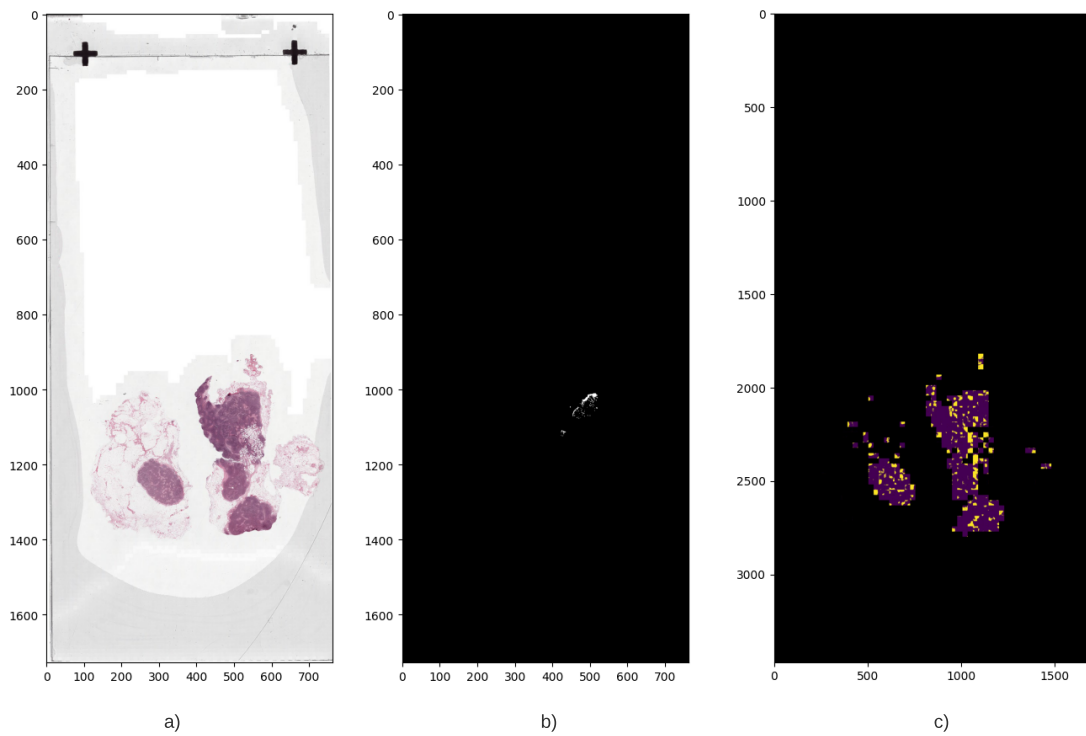


Figura 44 – Exemplo de saída final - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta macrometástase

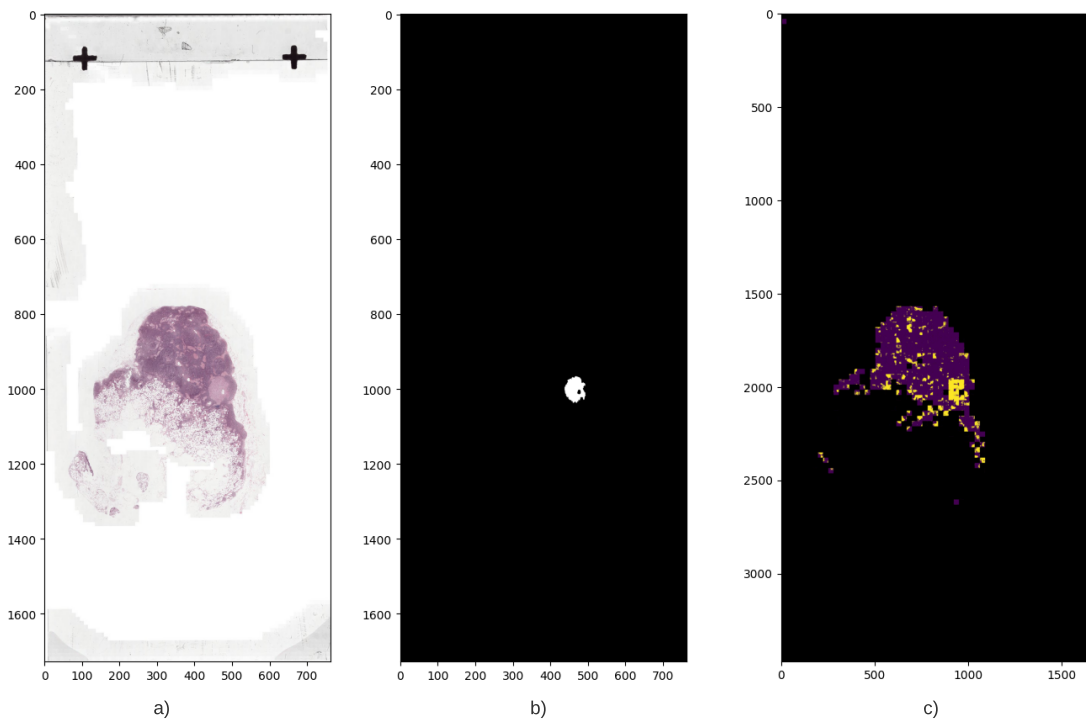


Figura 45 – Exemplo de saída final - Neste caso, no resultado verdadeiro, a lâmina apresenta macrometástase

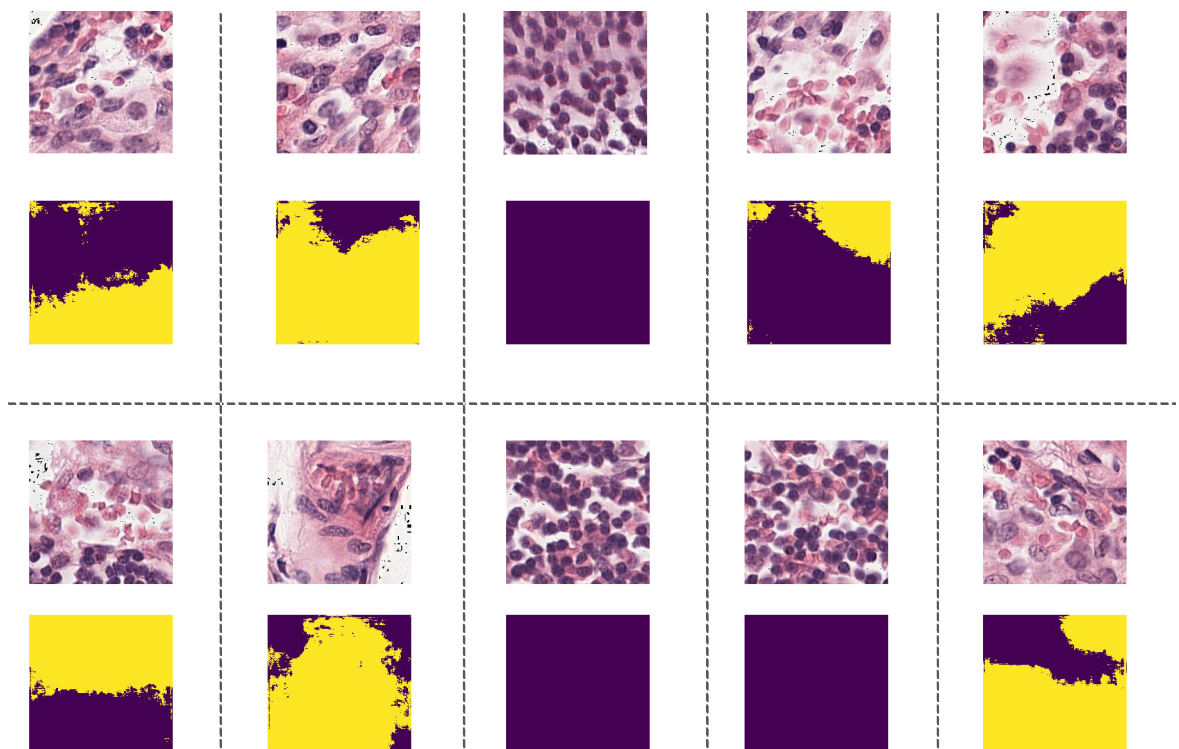


Figura 46 – Demais exemplos de patches na resolução máxima. Cada dupla de imagem nos quadrantes apresentam uma região fragmentada e a correspondente segmentação do patch pelo framework.