

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

“ANÁLISE DE TEXTURA: UMA POTENCIAL FERRAMENTA
PARA DIFERENCIAR TUMORES CEREBRAIS PRIMÁRIOS E
METÁSTASE CEREBRAL SOLITÁRIA”

Sérgio Augusto Santana De Souza

Discente

Professora Associada Diana Rodrigues de Pina

Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia da
Faculdade de Medicina, UNESP (Campus de Botucatu)

Orientadora

Professor Associado Fabiano Reis

Departamento de Anestesiologia, Oncologia e Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas,
UNICAMP
Coorientador

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Biologia Geral e Aplicada do Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Doutor em Biologia
Geral e Aplicada, na área de concentração de *Biologia
Celular Estrutural e Funcional*.

SÉRGIO AUGUSTO SANTANA DE SOUZA

**“Análise De Textura: Uma Potencial Ferramenta Para Diferenciar Tumores
Cerebrais Primários e Metástase Cerebral Solitária”**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Biologia Geral e Aplicada do Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Doutor em Biologia
Geral e Aplicada, na área de concentração de *Biologia
Celular Estrutural e Funcional*.

S729a

Souza, Sérgio Augusto Santana de

Análise de textura: uma potencial ferramenta para diferenciar tumores cerebrais primários e metástase cerebral solitária / Sérgio Augusto Santana de Souza. -- Botucatu, 2022

93 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientadora: Diana Rodrigues de Pina

Coorientador: Fabiano Reis

1. tumores cerebrais primários. 2. metástase solitária cerebral. 3. parâmetros de textura. 4. aprendizado de máquina. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Agradecimentos

Aos meus pais, Sérgio, Raimunda e meus familiares que mesmo frente a todas as dificuldades enfrentadas, sempre me apoiaram, acreditaram, incentivaram e investiram no meu crescimento pessoal e profissional. Obrigada por todo apoio, dedicação, incentivo e amor ao longo de toda vida. Sem eles não estaria onde estou hoje ou realizaria metade do que estou realizando. Amo vocês incondicionalmente!

À minha companheira Isabel. Obrigado por todo apoio, amizade, companheirismo e irmandade durante todos estes anos. Obrigada pelas risadas, casa compartilhada, conselhos, conversas, e por todo amor. Sem você também não estaria onde estou hoje.

À minha orientadora, Professora Associada Diana Rodrigues de Pina, por todo apoio, dedicação e oportunidades oferecidas e, além de tudo, por sempre acreditar em mim e não ter desistido. Foram muitos anos de aprendizado, crescimento profissional, intelectual e científico.

Ao Professor José Ricardo de Arruda Miranda, ao professor Fabiano Reis, meus colegas de Laboratório LAFAR, Allan Felipe Fattori Alves, Raissa Alexia Guassu, Letícia Cotinguiba Silva, Matheus Alvarez, aos meus colegas do Laboratório de Biomagnetismo e todos que tem me apoiado, auxiliado e aconselhado a longo dessa caminhada. Obrigada pelo carinho, compreensão, cumplicidade, dedicação e, especialmente, por toda paciência ao me acompanhar durante esta jornada.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Epígrafe

*“Quando a educação não é libertadora,
o sonho do oprimido é ser o opressor”.*

Paulo Freire

Abreviaturas

AM - Aprendizado de Máquinas

AT – Análise de Texturas

RM – Ressonância Magnética

FLAIR – Recuperação de Inversão Fluido Atenuada do inglês “Fluid-attenuated inversion recovery”

ROI- Região de Interesse do inglês “Region of interest”

SVM – Máquinas de Vetor de Suporte do inglês “Support Vector Machine”

SGD – Gradiente Descendente Estocástico do inglês “Stochastic gradient descent”

ROC – Característica de Operação do Receptor do inglês “Receiver operator characteristic curve”

DWI – Imagem Ponderada em Difusão do inglês “Diffusion-weighted imaging”

ML – Machine Learning

TA – Texture analyses

MRI – Magnetic Resonance Imaging

LAFAR – Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico

SNC – Sistema Nervoso Central

GBM – Glioblastoma Multiforme

MET – Metástase

RF - Ondas de Rádio Frequência

TR- Tempo de Repetição

TE- Tempo de Eco

T1 – Tempo de Relaxação *spin-lattice*

T2- Tempo de Relaxação *spin-spin*

DP – Densidade de Prótons

GLCM - Gray-level Co-occurrence Matrix

GLRL - Gray-level Run-length

SRE - short run emphasis

LRE - long runs emphasis

GLN - gray level nonuniformity

RP - run percentage

RLN - run length nonuniformity

LGRE - low gray level run emphasis

HGRE - high gray level run emphasis

DICOM - Digital Imaging and Communications in Medicine

Resumo

Tumores cerebrais são considerados um grave problema de saúde pública e sua diferenciação constitui um grande desafio diagnóstico. Geralmente, o diagnóstico definitivo só pode ser alcançado a partir de uma biópsia estereotóxica do cérebro, o que acarreta certo risco de mortalidade. Assim, é necessário o desenvolvimento de estratégias alternativas para a diminuição de procedimentos invasivos. Nesse aspecto, o aprendizado de máquinas (AM) aplicado a imagens biomédicas por meio de análise de texturas (AT) tem sido amplamente utilizado na medicina diagnóstica para classificação ou diferenciação de lesões. Essa pesquisa teve como objetivo a criação de um método de extração de texturas e aprendizado de máquina aplicado a neuroimagens para diferenciação de tumores cerebrais. O banco de dados foi constituído a partir de exames de Ressonância Magnética (RM) de encéfalo de pacientes do Hospital das Clínicas de Botucatu. O banco de dados foi dividido em dois grupos, tumores primários ($n = 38$) e metástase cerebral solitária ($n = 58$). As sequências utilizadas foram: imagem ponderada em difusão (DWI), sequência de recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR), imagem ponderada em T1 com e sem contraste endovenoso, imagem ponderada em T2. Radiologistas com mais de 15 anos de experiência realizaram na região tumoral, segmentações manuais nas regiões de interesse (ROI) de 10×10 pixels. Para cada ROI, 40 parâmetros de textura foram extraídos através do software Matlab® (v 2017) e aplicados a cinco métodos de AM diferentes: *naive bayes*, *support vector machine* (SVM), *stochastic gradient descente* (SGD), *random forest*, e *tree*. Os métodos de AM classificaram os grupos com boa diferenciação de até 97,5% da área sob as características do operador receptor (ROC) usando o SVM na sequência DWI e 94,9% de precisão usando o gradiente descendente estocástico na sequência ponderada em T1. O método proposto apresentou uma classificação confiável para a investigação de lesões tumorais e trouxe contribuições originais à comunidade científica com grande potencial de suporte ao diagnóstico clínico diferencial.

Palavras-chave: tumores cerebrais primários; metástase solitária cerebral; parâmetros de textura, aprendizado de máquina.

Abstract

Brain tumors are considered a serious public health problem and their differentiation constitutes a major diagnostic challenge. Generally, a definitive diagnosis can only be reached from a stereotaxic brain biopsy, which carries a certain risk of mortality. Thus, it is necessary to develop alternative strategies to reduce invasive procedures. In this aspect, machine learning (ML) applied to biomedical images through texture analysis (TA) has been widely used in diagnostic medicine for classification or differentiation of lesions. In this way, we propose a texture extraction and machine learning method applied to neuroimaging to differentiate brain tumors. The database consisted of images from routine exams at “Hospital das Clínicas de Botucatu”. We used magnetic resonance imaging (MRI) scans of the brain. The dataset was divided into two groups, primary tumors (n=38) and solitary brain metastasis (n=58). The sequences used were: diffusion-weighted image (DWI), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), T1-weighted, T1-weighted SE gadolinium-enhanced, and T2-weighted images. Radiologists with more than 15 years of experience performed, in tumoral regions, manual segmentation of regions of interest (ROI) of 10 x 10 tumor pixels. For each ROI, 40 texture parameters were extracted using Matlab® R2020b (license: 40962010) and applied to five different AM methods: naive bayes, support vector machine (SVM), stochastic gradient descent (SGD), random forest, and tree. The ML methods classified the groups with good differentiation of up to 97.5% of the area under the characteristics of the receiver operator (ROC). using the SVM on the DWI sequence and 94.9% accuracy using the stochastic gradient descent on the T1-weighted sequence. The proposed method presented a reliable classification for the investigation of tumoral lesions and brought original contributions to the scientific community with great potential to aid in the differential clinical diagnosis.

Keywords: primary brain tumors; solitary brain metastasis; texture parameters; machine learning.

Prefácio

A presente tese de doutorado possui estrutura e formato divididos em capítulos.

O primeiro capítulo destina-se a introdução, justificativa e relevância dos temas e os princípios que constituem a elaboração do artigo científico.

O segundo capítulo destina-se aos fundamentos teóricos que fornecem todos os subsídios necessários para que o leitor possa compreender os objetivos, etapas, discussões e conclusões obtidas na presente tese.

O terceiro capítulo destina-se aos objetivos do artigo científico.

No quarto capítulo, apresentaremos os materiais e a metodologia abordada no artigo científico, previamente submetido.

No quinto capítulo, apresentaremos no anexo I, as diretrizes de submissão para o formato exigido pela revista “*computer methods in biomechanics and biomedical engineering: imaging & visualization*”, ISSN Online: 2168-1171, editora *Taylor & Francis Online*, para submissão do artigo científico, avaliação por pares e posterior publicação.

O sexto capítulo destina-se a elaboração dos resultados científicos em formato de artigo científico, na qual o aluno participou durante o seu período de doutorado, junto ao grupo LAFAR (Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico).

O sétimo capítulo destina-se as conclusões gerais e específicas do doutorado do aluno, dos resultados presentes no artigo científico elaborado e as referências.

No oitavo capítulo, Anexo II, apresentaremos uma descrição expandida dos processos envolvidos no funcionamento e construção das técnicas em ressonância magnética.

No nono capítulo, apresentaremos as referências da presente tese.

No décimo capítulo, apresentaremos o parecer substanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.

No décimo primeiro e último capítulo, apresentaremos os anexos III, IV, V, VI, VII, VIII e IX, referentes aos artigos científicos publicados em periódicos, em que o aluno participou durante sua jornada no doutoramento.

Sumário

Sumário

Capítulo I	12
Introdução, Justificativa e Relevância do Tema	13
Capítulo II	15
Fundamentos Teóricos	16
Tumores Primários	16
Metástase Solitária Cerebral	18
Ressonância Magnética	19
Textura	20
Gray-level Co-occurrence Matrix	21
Gray-level Run-length	22
Transformadas Wavelets	22
Capítulo III	26
Objetivos	27
Capítulo IV	28
Materiais e Métodos	29
Equipamento de Ressonância Magnética (RM)	29
Banco de Dados	29
Infraestrutura	29
Capítulo V	30
Anexo I: Diretrizes de Submissão	31
Capítulo VI	37
Artigo Científico: Texture Analysis: A Potential Tool to Differentiate Primary Brain Tumors and Solitary	36
Title Page	38
Abstract	39
Introduction	40
Material and Methods	41
Database	42
MRI Acquisition Parameters	43
Region of Interest Positioning and Feature Extraction	44
Machine Learning	46
Results	47
Discussion	50
Conclusions	52
Statements & Declarations	53
Article References	54

Capítulo VII	58
Conclusões	59
Capítulo VIII	60
Anexo II: Ressonância Magnética Expandida.....	61
Capítulo IX	75
Referências.....	76
Capítulo X	79
Parecer substância do Comitê de Ética em Pesquisa.....	80
Capítulo XI	85
Anexo III.....	86
Anexo IV.....	87
Anexo V.....	88
Anexo VI.....	89
Anexo VII	90
Anexo VIII.....	91
Anexo IX.....	92
Fim	93

Capítulo I

1. Introdução, Justificativa e Relevância do Tema

O dia a dia da atividade médica é marcado por uma busca constante de um diagnóstico preciso e rápido para uma boa eficácia da terapêutica. Nesse contexto, doenças que merecem grande atenção são as que acometem o sistema nervoso central, consideradas um grave problema de saúde pública (Siegel et al., 2020). Dentre estas patologias, tumores cerebrais são algumas das mais letais para os pacientes, sendo que tumores cerebrais são a primeira causa de mortalidade por câncer para homens com idade até 40 anos e para mulheres com idade até 20 anos nos Estados Unidos da América (Siegel et al., 2020). A diferenciação de diversos tipos de tumores cerebrais é de suma importância, pois resultam em condutas médicas distintas, no entanto, constituem um grande desafio diagnóstico para especialistas da área de radiologia (Zacharaki et al., 2009) e são algumas das que mais necessitam de métodos auxiliares para o diagnóstico diferencial. Em muitos casos, o diagnóstico definitivo só pode ser alcançado a partir de uma biópsia estereotáxica do cérebro o que acarreta alto risco de mortalidade (Blanchet et al., 2011).

Assim, o desenvolvimento de estratégias alternativas para o diagnóstico dessas doenças traz benefícios evidentes através da diminuição de procedimentos invasivos, sendo que o diagnóstico correto e precoce é de grande importância para a evolução favorável do paciente. Nesse aspecto, as modalidades de diagnóstico por imagem são essenciais para localização, determinação da etiologia e acompanhamento dessas doenças. A ressonância magnética (RM) é uma das mais promissoras modalidades devido a sua sensibilidade na diferenciação de tecidos. A RM possui dezenas de sequências e modos de aquisição de imagem, utilizadas no diagnóstico de patologias no sistema nervoso central. Entretanto, para alguns tipos de neoplasias, os achados neurológicos em RM possuem características semelhantes. Principalmente quando se procura a diferenciação entre tumores primários cerebrais e metástases solitárias cerebrais (Blanchet et al., 2011; Mouthuy et al., 2012).

Uma abordagem de método computacional, como o aprendizado de máquinas (AM), tem sido amplamente utilizada na medicina diagnóstica para classificação ou diferenciação de lesões (Bertsimas and Dunn, 2017; Senanayake et al., 2019; Turkki et al., 2019; Wildeboer et al., 2019). O AM é comumente aplicado a imagens biomédicas por meio de análises de recursos radiômicos quantitativos, como os extraídos por análise de texturas (AT), refletindo a heterogeneidade de uma Região de Interesse (ROI). A análise de textura estuda o comportamento de um atributo conhecido como textura que corresponde a um padrão visual de informação ou arranjo de estrutura, geralmente relacionado à distribuição de pixels em uma região de imagens digitais. Texturas geralmente contém informações significativas sobre o conteúdo da imagem, e sua análise já demonstrou potencial considerável na área de neuroimagens como uma estratégia objetiva para classificação e caracterização de lesões (Hwang et al., 2016; Kassner and Thornhill, 2010; Mohanty et al., 2012; Santos et al., 2015). Estas técnicas são úteis particularmente nos casos em que as regiões lesionadas não são distinguíveis das sadias com base nos protocolos padrão como os de ponderação em T1 e T2 (El-Zein R, 2002), atenuação de prótons ou de imagem ponderada em difusão (Kassner and Thornhill, 2010). Métodos de aprendizado de máquina (ML) podem ser aplicados para analisar características de texturas e têm sido usados em medicina diagnóstica para classificar ou diferenciar tumores cerebrais primários e metástases cerebrais solitárias (Zacharaki et al., 2009).

Ainda há carência de artigos na literatura sobre a distinção entre tumores cerebrais primários e metástases cerebrais solitárias associadas a características de textura. Assim, este trabalho propõe uma abordagem inovadora para diferenciar tumores cerebrais primários e metástases cerebrais solitárias usando aprendizado de máquina aplicado a recursos de textura.

Capítulo II

1. Fundamentos Teóricos

1.1 Tumores Primários

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são responsáveis por 1,5% de todos os cânceres e 2,4% de todas as mortes relacionadas ao câncer anualmente (El-Zein R, 2002; MA, 2007). Os tumores cerebrais primários afetam entre 11 e 19 por 100.000 indivíduos (Health, 2017), enquanto as metástases cerebrais afetam 11 em cada 100.000 indivíduos da população em geral. Além disso, estudos em necropsia mostram que até 25% dos pacientes com neoplasias tem metástases no SNC (Cambruzzi et al., 2011). Desde meados da década de 1980, estudos epidemiológicos apontam para um aumento da incidência de tumores do SNC em diferentes países, sendo mais pronunciada em indivíduos idosos (Baldi et al., 2011). Algumas hipóteses para explicar essa observação incluem a disseminação de exames de tomografia computadorizada e doenças infecciosas (como AIDS), além de outras que ainda carecem de embasamento sólido. Tanto a incidência quanto a mortalidade, associadas a esses tumores têm aumentado na maioria dos países desenvolvidos, principalmente nos grupos com idade mais avançada. Na maioria desses países, a mortalidade associada a essas neoplasias ocupa a 12ª posição de todas as mortes (Dolecek et al., 2012). A localização supratentorial é o sítio SNC mais frequente dos tumores em adultos, sendo os gliomas (astrocitomas, ependimomas, oligodendrogliomas) responsáveis por mais de 30% dos tumores neste grupo, seguidos pelos meningiomas e schwannomas (MA, 2007). Embora a incidência de tumores do SNC seja menor que a de outros tumores, os tumores cerebrais assumem grande importância na oncologia e se destacam no contexto de novas pesquisas e tratamentos, devido aos grandes avanços nos campos genético e molecular de tratamento obtidos com novas descobertas sobre a etiologia desses tumores (Jung et al., 2020).

Os gliomas são o tipo mais comum e potencialmente mais agressivo de tumores cerebrais primários em adultos. O glioblastoma multiforme (GBM) é a forma mais maligna de glioma. Seu padrão de crescimento específico é caracterizado por uma infiltração extensa e difusa de células

tumorais no neurópilo (ou seja, a rede atenuada de processos celulares neuronais e gliais entrelaçados). Esse aspecto é um fator importante no insucesso terapêutico cirúrgico (Mangiola et al., 2008). O crescimento de metástases cerebrais é um processo complexo de múltiplos estágios, mediado por mecanismos moleculares. As células cancerosas devem se transformar, crescer e ser transportadas para o sistema nervoso central, onde podem permanecer adormecidas antes de invadir e crescer ainda mais (Gavrilovic and Posner, 2005). Os sintomas clínicos associados ao GBM são semelhantes aos da metástase (MET) cerebral. No entanto, cada tipo de tumor tem uma natureza biológica diferente e, portanto, requer diferentes estratégias de tratamento (Claes et al., 2007; Giese et al., 2003). Na maioria dos casos, o diagnóstico definitivo é baseado na análise histopatológica de uma amostra de biópsia. No entanto, para alguns casos, a diferenciação de MET e GBM pode ser feita com RM convencional. Por exemplo, uma massa solitária abrangendo o corpo caloso e ambos os lobos frontais não pode ser um MET. Em outros casos, não é possível diferenciar esses dois tipos de tumores porque a visualização radiológica da frente invasiva dos glioblastomas difusos é muito difícil. Geralmente, o GBM é um tumor solitário e o MET não, mas há exceções a essa regra. Nesses casos, é difícil distinguir GBM e MET com base na RM. O uso de métodos não invasivos é preferível ou às vezes obrigatório quando a biópsia é impossível. Este é o caso quando a massa está localizada perto de uma área eloquente ou quando a idade avançada do paciente torna o procedimento muito perigoso. Uma melhor diferenciação dos dois tipos de tumor por métodos não invasivos seria, portanto, benéfica (Blanchet et al., 2011).

1.2 Metástase Solitária cerebral

As metástases cerebrais são as neoplasias intracranianas mais comuns no adulto, com mais de 100.000 novos casos diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos (Nathoo et al., 2004). A incidência de metástases cerebrais está aumentando, não apenas como resultado do uso de terapias combinadas avançadas contra o tumor primário e da diminuição das taxas de mortalidade, mas também como resultado das novas técnicas de neurorradiologia (Barnholtz-Sloan et al., 2004; Gavrilovic and Posner, 2005). Qualquer tumor primário pode potencialmente metastatizar para o cérebro, e aproximadamente 10% dos pacientes com câncer desenvolvem metástases cerebrais (Kamar and Posner, 2010). Os tumores com maior tendência a metástases para a região intracraniana são, em ordem decrescente, câncer de pulmão, câncer de mama, melanoma, câncer colorretal e câncer urogenital (Le Chevalier et al., 1985). A via mais comum de disseminação para o cérebro é a hematogênica, particularmente através da artéria cerebral média (Adam et al., 2006). As vias menos comuns são pelo líquido cefalorraquidiano ou por contiguidade. Ao diagnóstico, 50% das metástases cerebrais são solitárias e surgem nos seguintes locais: hemisfério cerebral (60%), cerebelo (30%) e tronco cerebral (10%) (Jung et al., 2002). Quando solitárias e na ausência de uma primária conhecida, as metástases cerebrais entram no diagnóstico diferencial com uma ampla gama de condições, mais comumente com gliomas de alto grau, linfomas e abscessos cerebrais e, menos comumente, com lesões inflamatórias/desmielinizantes e lesões isquêmicas. Graças às suas capacidades multiparamétricas e multiplanares, resolução de alto contraste, invasividade limitada e uso de energia não ionizante, a ressonância magnética é a modalidade de escolha no estudo de lesões cerebrais expansivas em geral e de metástases em particular. No entanto, a RM nem sempre permite a caracterização completa da lesão, com consequências óbvias nas decisões de tratamento.

1.3 Ressonância Magnética

A ressonância magnética (RM) é uma das mais promissoras modalidades devido a sua sensibilidade na diferenciação de tecidos. A RM possui dezenas de sequências e modos de aquisição de imagem, utilizadas no diagnóstico de patologias no sistema nervoso central. Entretanto, usando RM convencional (definida como a obtenção de imagens estruturais de corte transversal que fornecem predominantemente informações anatômicas) a diferenciação entre tumores primários cerebrais e metástases solitárias cerebrais é frequentemente difícil, e em muitos casos requerem biópsia ou imagem de acompanhamento (Blanchet et al., 2011; Mohanty et al., 2012) (Blanchet et al., 2011; Mouthuy et al., 2012). Na figura 1, podemos visualizar imagens de RM de diferentes tipos de tumores cerebrais, da esquerda para a direita: meningioma, glioma grau II, grau III, grau IV e metástase (Zacharaki et al., 2009). Podemos perceber que até para radiologistas experientes, essas lesões tumorais podem se tornar um desafio diagnóstico. Desse modo, análises de recursos extraídas da imagem podem auxiliar a ressonância magnética no diagnóstico clínico dessas lesões tumorais. Na 1ª linha da Figura 1, podemos observar: imagem T1 com a região tumoral de interesse. E na 2ª linha da Figura: imagem FLAIR (ampliada na região do tumor) sobreposta com um dos padrões texturais. Esses padrões texturais obtidos na imagem podem ser utilizados em métodos computacionais como o aprendizado de máquina e utilizados em técnicas de classificação para diferenciação de lesões tumorais (Blanchet et al., 2011; Mohanty et al., 2012; Zacharaki et al., 2009). No oitavo capítulo, apresentaremos uma descrição expandida dos processos envolvidos no funcionamento e construção das técnicas em ressonância magnética.

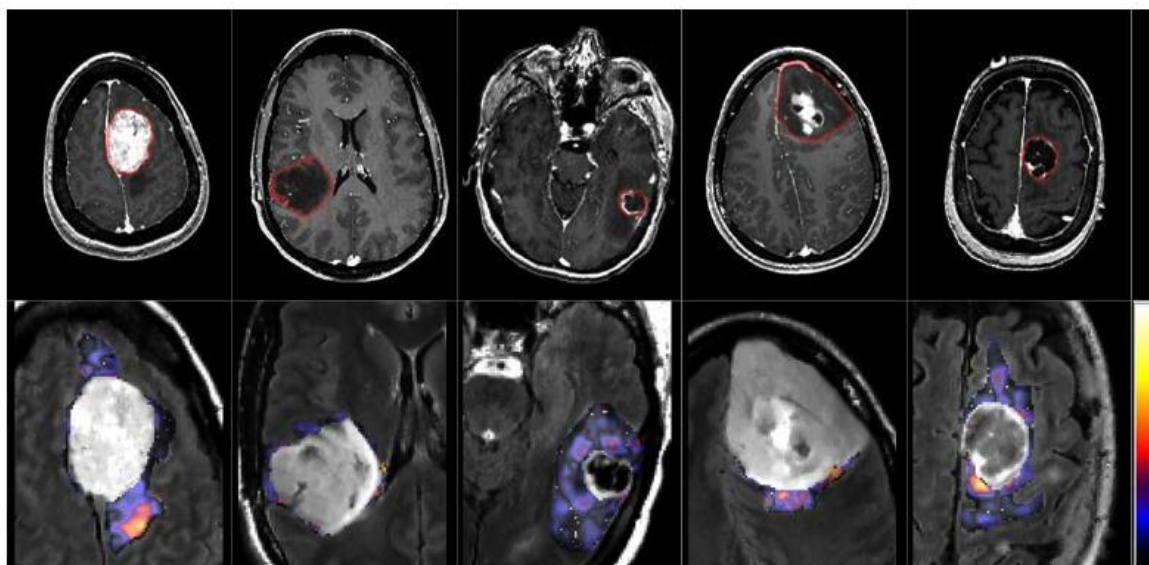


Figura 1. Imagens de RM de diferentes tipos de tumores cerebrais e exemplos de imagens de texturas extraídas de área edemaciada. Da esquerda para a direita: meningioma, glioma grau II, grau III, grau IV e metástase. 1ª linha: imagem T1 com a região tumoral de interesse. 2ª linha: imagem FLAIR (ampliada na região do tumor) sobreposta com um dos padrões texturais ($\lambda = 8$) utilizados no estudo de (Zacharaki et al., 2009).

1.4 Textura

Podemos considerar textura as variações locais das intensidades de pixels que se repetem de maneira regular ou aleatória (Mohanty et al., 2012). A textura pode ser definida como um arranjo repetitivo de padrões sobre uma área que depende dos níveis de cinza nesta região (Haralick et al., 1973). Existem diversos métodos para extração de texturas de imagens: estrutural, espectral e estatístico. As texturas estatísticas consideram a distribuição de tons de cinza e sua inter-relação (Haralick et al., 1973). Os recursos de textura geralmente são extraídos de regiões de interesse (ROI).

A seguir um exemplo dos possíveis processos envolvidos durante a análise de texturas de uma imagem. A partir da imagem original pode-se aplicar segmentação/realce manual ou automática de estruturas. Na região segmentada/realçada extrai-se diferentes texturas as quais são analisadas para depois serem utilizadas em um sistema de aprendizado de máquina.

Os métodos de textura mais utilizados são: *Gray-level Co-occurrence Matrix* e *Gray-level Run-length*.

1.4.1 *Gray-level Co-occurrence Matrix*

Gray-level Co-occurrence Matrix (GLCM) é um método estatístico de textura que considera a relação espacial dos pixels (Haralick et al., 1973). O GLCM determina a probabilidade com que um pixel de certo nível de cinza ocorra adjacente a um pixel com outro valor de cinza em uma determinada região da imagem. Estas probabilidades dependem de dois parâmetros: distância inter-pixels (δ) e orientação (θ). A medida de probabilidade pode ser definida a partir das Equações 1 e 2. (Haralick et al., 1973).

$$\Pr(x) = \{C_{ij} | (\delta, \theta)\} \text{ (Equação 1)}$$

Onde C_{ij} é definida conforme descreve a equação 2.

$$C_{ij} = \frac{P_{ij}}{\sum_{i,j=1}^G P_{ij}} \text{ (Equação 2)}$$

Onde P_{ij} representa o número de ocorrências de níveis de cinza i e j dentro de certo intervalo, para uma combinação de (δ, θ) ; e G é o número de níveis de cinza. A soma no denominador representa o número total de pares de níveis de cinza (i, j) dentro deste intervalo. A partir destas variáveis, é possível determinar muitas grandezas de texturas nas imagens conforme descrito por (Haralick et al., 1973). Neste trabalho serão determinadas grandezas de GLCM tais como uniformidade, entropia, dissimilaridade, contraste, correlação, energia, homogeneidade, momento de diferença, entre outros. Na Figura 2A, podemos observar a construção de um GLCM simples a partir de uma imagem estilizada de 3×3 pixels com três níveis de cinza ($G = 3$); distância, $\delta = 1$ pixel; e direção, $\theta = 0^\circ$ (ou seja, apenas esquerda ou direita). Começamos identificando o pixel de referência, com nível de cinza i , e contando o número de pixels vizinhos com nível de cinza j . A Figura 2B, por exemplo, olhando para a segunda entrada na primeira linha do GLCM e contando $n(0,1)$, vemos 2 pixels com nível de cinza = 0 que têm vizinhos destros ou canhotos com nível de cinza = 1. Se olharmos para a entrada para $(i,j) = (1,2)$ contamos 1 pixel com nível de cinza = 1, que tem um vizinho destro ou canhoto com nível de cinza = 2.

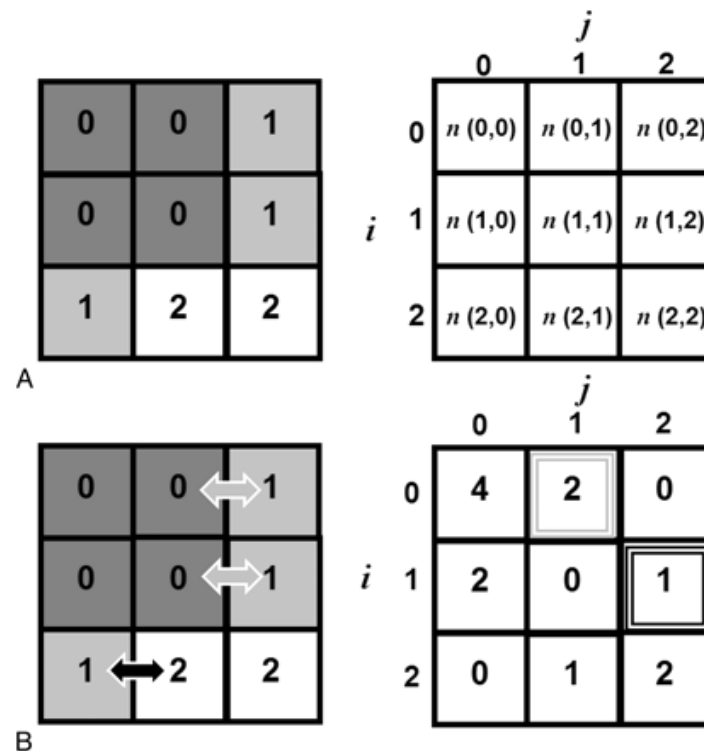


Figura 2. A, podemos observar a construção de um GLCM simples a partir de uma imagem estilizada de 3×3 pixels com três níveis de cinza ($G = 3$); distância, $\delta = 1$ pixel; e direção, $\theta = 0^\circ$ (ou seja, apenas esquerda ou direita). Começamos identificando o pixel de referência, com nível de cinza i , e contando o número de pixels vizinhos com nível de cinza j . B, por exemplo, olhando para a segunda entrada na primeira linha do GLCM e contando $n(0,1)$, vemos 2 pixels com nível de cinza = 0 que têm vizinhos destros ou canhotos com nível de cinza = 1. Se olharmos para a entrada para $(i,j) = (1,2)$ contamos 1 pixel com nível de cinza = 1, que tem um vizinho destro ou canhoto com nível de cinza = 2.2 (Kassner and Thornhill, 2010).

1.4.2 Gray-level Run-length

Gray-level Run-length (GLRL) baseia-se na avaliação de tons de cinza idênticos em regiões consecutivas de uma imagem (Aggarwal and K. Agrawal, 2012; Kassner and Thornhill, 2010). Esta técnica tem sido amplamente utilizada para classificação de diferentes tipos de texturas em imagens digitais (Aggarwal and K. Agrawal, 2012; Kassner and Thornhill, 2010). Dentro de uma imagem, ou região de interesse, considera-se um *gray level run* como um conjunto consecutivo de pixels que possuem o mesmo tom de cinza, ou seja, o mesmo nível de intensidade. O *gray level run* pode ser computado em qualquer direção desejada dentro da imagem (horizontal – 0° , diagonal – 45° , vertical – 90°). No exemplo da Figura 3, um elemento de matriz (i,j) especifica o número de

vezes que um elemento de imagem contém uma sequência de pixels de tamanho j , em qualquer direção, com pixels que correspondem ao nível de intensidade i .

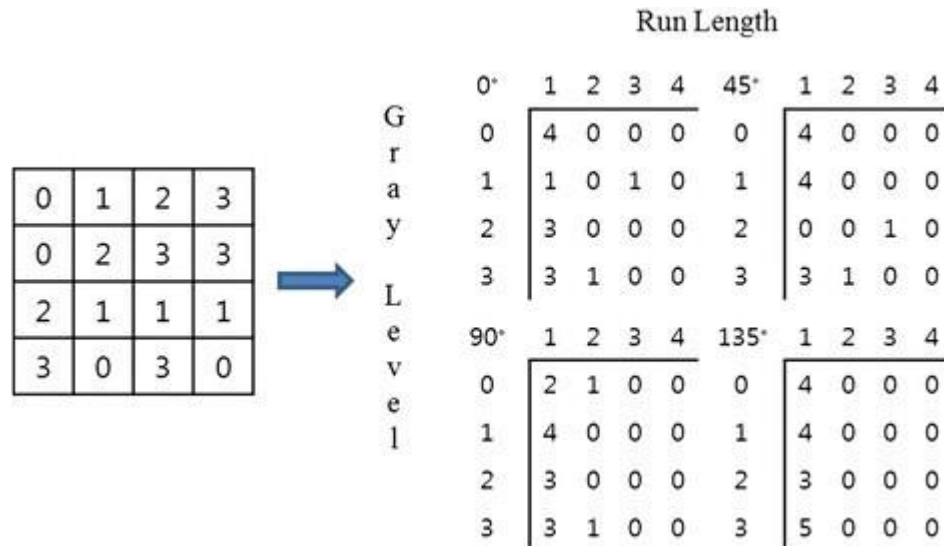


Figura 3: Matriz representativa de uma imagem de 4 x 4 pixels com a determinação dos run-lengths nas direções de 0° e 45° (Kim et al., 2014).

Analisando a imagem, na direção 0°, o valor de pixel igual a 0 aparece 4 vezes numa sequência de 1 pixel apenas. Nessa mesma direção, o valor de pixel 1 aparece 1 vez como uma sequência de 1 pixel e 1 outra vez como uma sequência de 3 pixels, e assim por diante. Dessa forma uma matriz de elementos é construída para todos os possíveis valores de pixels na imagem. A aquisição destas matrizes é uma tarefa simples do ponto de vista computacional. O número de elementos é proporcional ao número total de pontos na imagem. A partir destas matrizes, pode-se calcular sete grandezas as quais são descritas a seguir: short run emphasis (SRE), long runs emphasis (LRE), gray level nonuniformity (GLN), run percentage (RP), run length nonuniformity (RLN), low gray level run emphasis (LGRE) e high gray level run emphasis (HGRE).

1.4.3 Transformadas Wavelets

As Transformadas Wavelets são uma abordagem desenvolvida de grande destaque na área de processamento de sinais. No contexto de análise de imagens e processamento de sinais, as Transformadas Wavelets surgiram como uma abordagem alternativa para o processamento de imagens, cobrindo a deficiência da transformada de Fourier por permitir que tanto informações sobre a frequência quanto informações o tempo estejam presentes (Chaplot et al., 2006; El-Dahshan et al., 2010).

As Transformadas Wavelets decompõem um sinal por meio de uma série de funções elementares, criadas a partir de escalas e translações de uma função base, chamada *Wavelet mãe* e por um sistema constituído de dois índices inteiros a que corresponde ao fator escala e b que corresponde ao fator translação, e funções de expansão (ou funções base) $\psi_{a,b}(t)$ que pode ser representada por (Chaplot et al., 2006; El-Dahshan et al., 2010):

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad a, b \in \mathbb{R} \quad (a \neq 0)$$

em que o fator $\frac{1}{\sqrt{a}}$ é um fator de normalização que mantém a mesma energia para todas as Wavelets independente da escala utilizada. Na figura 4, podemos ver a diferença entre uma (a) imagem de entrada e sua consequente (b) decomposição Wavelet.

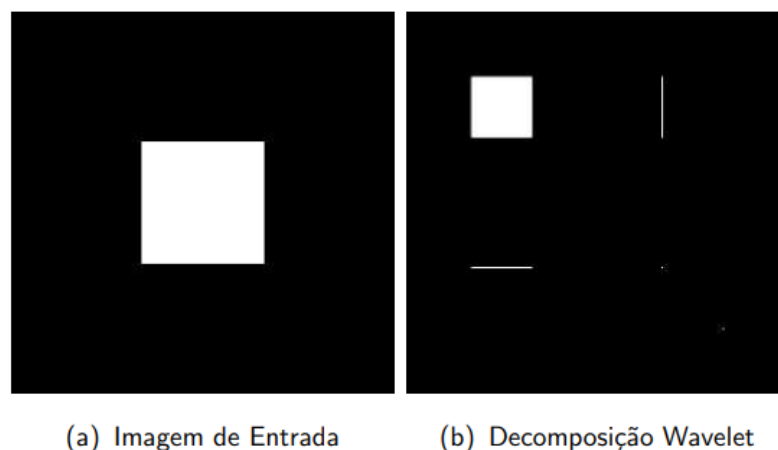


Figura 4. Diferença entre a (a) imagem de entrada e (b) decomposição Wavelet.

A decomposição Wavelet de um nível gera quatro sub-bandas, LL, HH, LH e HL. A primeira e a segunda denotam respectivamente as baixas e altas frequências; as duas últimas denotam as frequências intermediárias.

Para cada sub-banda é calculada uma característica que descreve sua energia, dado por:

$$F_{sb} = \sqrt{\frac{1}{m} \sum a(x,y)^2}$$

onde sb denota uma das bandas LL, LH, HL ou HH, e $a(x, y)$ representa o coeficiente da transformada na coordenada (x, y) , obtido a partir de uma das sub-bandas, as quais são compostas de m coeficientes cada (Chaplot et al., 2006; El-Dahshan et al., 2010).

Na Figura 5 é apresentada uma representação da decomposição Wavelet com um nível e com dois níveis de decomposição.

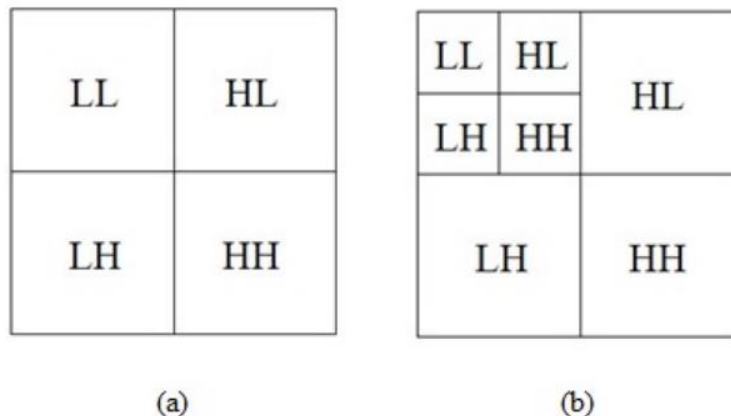


Figura 5. Representação das sub-bandas obtidas pela decomposição Wavelet com (a) um nível de decomposição; (b) dois níveis de decomposição.

Capítulo III

1. Objetivos

O objetivo desta pesquisa foi a criação de métodos computacionais para classificação e diferenciação entre tumores primário cerebrais e metástases solitárias cerebrais.

Capítulo IV

1. Materiais e Métodos

1.1 Equipamento de Ressonância Magnética (RM)

Os exames de RM foram adquiridos pelo ACHIEVA 3T scanner (Phillips Medical Systems) usando a bobina *5-channel- brain*. As sequências utilizadas serão ponderadas em T1 com e sem contraste, T2, difusão e recuperação de inversão fluido-atenuada (FLAIR).

1.2 Banco de Dados

O banco de dados foi constituído por 98 exames de ressonância magnética de encéfalo (em formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*), de pacientes do Hospital das Clínicas de Botucatu, no período compreendido entre 2020 e 2022 imagens.

1.3 Infraestrutura

Essa pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico (LAFAR), utilizando computadores, com as seguintes configurações: processador Intel®Core™ i7- 9700KF CPU 3.60 GHz, memória RAM de 16GB e sistema operacional de 64bits, utilizando os softwares MATLAB® R2020b (licença: 40962010) e Orange Canvas®.

Capítulo V

1. Anexo 1: Diretrizes de submissão

Diretrizes de submissão exigido pela revista “computer methods in biomechanics and biomedical engineering: imaging & visualization”, ISSN Online: 2168-1171, editora Taylor & Francis Online, para submissão do artigo científico, avaliação por pares e posterior publicação.

Structure

Your paper should be compiled in the following order: title page; abstract; keywords; Main text introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list).

Word Limits

Please include a word count for your paper. There are no word limits for papers in this journal.

Style Guidelines

Please refer to these when preparing your paper, rather than any published articles or a sample copy. Please use British (-ise) spelling style consistently throughout your manuscript. Any form of consistent quotation style is acceptable. Please note that long quotations should be indented without quotation marks.

Formatting and Templates

Papers may be submitted in Word or LaTeX formats. Figures should be saved separately from the text. To assist you in preparing your paper, we provide formatting template(s).

available for this journal. Please save the template to your harddrive, ready for use. A is available for this journal. Please save the LaTeX template to yourhard drive and open it, ready for use, by clicking on the icon in Windows Explorer. If you are not able to use the template via the links (or if you have any other templatequeries) please contact us here. Editing, which will ensure that your article is free of spelling and grammar errors, Translation, and Artwork Preparation. For more information, including pricing, visit thiswebsite.

Checklist: What to Include

1. **Author details.** Please ensure all listed authors meet the Taylor & Francis authorship the cover page of the manuscript. Where available, please also include ORCiDs and social media handles (Facebook, Twitter or LinkedIn). One author will need to be identified as the corresponding author, with their email address normally displayed in the article PDF (depending on the journal) and the online article. Authors' affiliations are the affiliations where the research was conducted. If any of the named co-authors moves affiliation during the peer-review process, the new affiliation can be given as a footnote. Please
2. Should contain an unstructured abstract of 100-150 words. Read tips on writing your abstract.
3. You can opt to include a **video abstract** with your article. Find out how these can help your work reach a wider audience, and what to think about when filming.
4. No more than 3 **keywords**. Read making your article more discoverable, including information on choosing a title and search engine optimization.
5. **Funding details.** Please supply all details required by your funding and grant-awarding bodies as follows:

For single agency grants

This work was supported by the [Funding Agency] under Grant [number xxxx].

For multiple agency grants

This work was supported by the [Funding Agency #1] under Grant [number xxxx]; [Funding Agency #2] under Grant [number xxxx]; and [Funding Agency #3] under Grant [number xxxx].

8. **Data availability statement.** If there is a data set associated with the paper, please provide information about where the data supporting the results or analyses presented in the paper can be found. Where applicable, this should include the hyperlink, DOI or other persistent identifier associated with the data set(s). Templates are also available to support authors.
9. **Data deposition.** If you choose to share or make the data underlying the study open, please deposit your data in a recognized data repository prior to or at the time of submission. You will be asked to provide the DOI, pre-reserved DOI, or other persistent identifier for the data set.
10. **Supplemental online material.** Supplemental material can be a video, dataset, file set, sound file or anything which supports (and is pertinent to) your paper. We publish supplemental material online via Figshare. Find out more about supplemental material and how to submit it with your article.
11. **Figures.** Figures should be high quality (1200 dpi for line art, 600 dpi for grayscale and 300 dpi for colour, at the correct size). Figures should be supplied in one of our preferred file formats: EPS, PS, JPEG, TIFF, or Microsoft Word (DOC or DOCX) files are acceptable for figures that have been drawn in Word. For information relating to other file types, please consult our Submission of electronic artwork document.

12. **Tables.** Tables should present new information rather than duplicating what is in the text. Readers should be able to interpret the table without reference to the text. Please supply editable files.
13. **Equations.** If you are submitting your manuscript as a Word document, please ensure that equations are editable. More information about mathematical symbols and equations.
14. **Units.** Please use SI units (non-italicized).

Using Third-Party Material

You must obtain the necessary permission to reuse third-party material in your article. The use of short extracts of text and some other types of material is usually permitted. This journal uses Taylor & Francis' Submission Portal to manage the submission process. The Submission Portal allows you to see your submissions across Taylor & Francis' journal portfolio in one place. To submit your manuscript please click [here](#). If you are submitting in LaTeX, please convert the files to PDF beforehand (you will also need to upload your LaTeX source files with the PDF).

Please note that *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization* uses Crossref™ to screen papers for unoriginal material. By submitting your paper to *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization* you are agreeing to originality checks during the peer-review and production processes. On acceptance, we recommend that you keep a copy of your Accepted Manuscript. Find out more about sharing your work.

Data Sharing Policy

This journal applies the Taylor & Francis Basic Data Sharing Policy. Authors are encouraged to share or make open the data supporting the results or analyses presented in their paper where this does not violate the protection of human subjects or other valid privacy or security concerns.

Authors are encouraged to deposit the dataset(s) in a recognized data repository that can mint a persistent digital identifier, preferably a digital object identifier (DOI) and recognizes a long-term preservation plan. If you are uncertain about where to deposit your data, please see this information regarding repositories.

Authors are further encouraged to cite any data sets referenced in the article and provide a Data Availability Statement. At the point of submission, you will be asked if there is a data set associated with the paper. If you reply yes, you will be asked to provide the DOI, pre-registered DOI, where one or multiple data sets are associated with a manuscript.

Publication charges

There are no submission fees, publication fees or page charges for this journal. Colour figures will be reproduced in colour in your online article free of charge. If it is necessary for the figures to be reproduced in colour in the print version, a charge will apply.

Charges for colour figures in print are £300 per figure (\$400 US Dollars; \$500 Australian Dollars; €350). For more than 4 colour figures, figures 5 and above will be charged at £50 per figure (\$75 US Dollars; \$100 Australian Dollars; €65). Depending on your location, these charges may be subject to local taxes.

Copyright Options

Copyright allows you to protect your original material, and stop others from using your work without your permission. Taylor & Francis offers a number of different license and reuse options, including Creative Commons licenses when publishing open access. Read more on publishing agreements.

Complying with Funding Agencies

We will deposit all National Institutes of Health or Wellcome Trust-funded papers into PubMedCentral on behalf of authors, meeting the requirements of their respective open access policies. If this applies to you, please tell our production team when you receive your article proofs, so we can do this for you. Check funders' open access policy mandates here. Find out more about sharing your work.

My Authored Works

If you have any queries, please visit our Author Services website or contact us here.

Updated 28th June 2022

Capítulo VI

1. Artigo Científico

Title Page

Texture Analysis: A Potential Tool to Differentiate Primary Brain Tumors and Solitary Brain Metastasis

S. A. S. Souza ^a, R. A. C. Guassu ^a, A. F. F. Alves ^b, M. Alvarez ^b, L. C. C. Pitanga ^c, F. Reis ^c, A. Vacavant ^d, J. R. A. Miranda ^a and D. R. Pina ^{e*}

^a*Department of Biophysics and Pharmacology, Sao Paulo State University Julio de Mesquita Filho, Botucatu, Brazil;*

^b*Botucatu Medical School, Clinics Hospital, Medical Physics and Radioprotection Nucleus, Sao Paulo State University Julio de Mesquita Filho, Botucatu, Brazil;*

^c *Department of Radiology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, Brazil.*

^d *Institut Universitaire de Technologie Le Puy en Velay, Université Clermont Auvergne, France;*

^e*Department of Tropical Diseases and Imaging Diagnosis, Sao Paulo State University Julio de Mesquita Filho, Botucatu, Brazil;*

*Corresponding author e-mail: diana.pina@unesp.br, Telephone: +55 14 3880-1291.

Texture Analysis: A Potential Tool to Differentiate Primary Brain Tumors and Solitary Brain Metastasis

Abstract

We propose a machine learning (ML) approach applied to texture features to differentiate primary brain tumors and solitary brain metastasis. Magnetic resonance imaging (MRI) exams of 96 patients were divided into primary tumors (38) and solitary brain metastasis (58). MRI sequences used: diffusion-weighted image (DWI), fluid-attenuated inversion recovery, T1-weighted, T1-weighted SE gadolinium-enhanced, and T2-weighted images. Regions of interest (ROIs) of 10 x 10 pixels were positioned within the tumors. For each ROI, 40 texture features were extracted and applied to five different ML methods: naive bayes, support vector machine (SVM), stochastic gradient descent, random forest, and tree. The ML methods classified the groups with good differentiation of up to 97.5% of the area under the receiver operator characteristics (ROC). SVM was the best classifier, especially in the DWI sequence. The method has a reliable classification for the investigation of tumor lesions.

Keywords: primary brain tumors; solitary brain metastasis; texture analysis; machine learning.

1. Introduction

Differentiating primary brain tumors and solitary brain metastasis is a major diagnostic challenge in clinical practice due to their similar imaging features (Lee et al., 2013). This differentiation is clinically relevant since medical staging, surgical planning, and medical decisions are quite distinct (Ahmed et al., 2014; Soffietti et al., 2017). Of all complications of systemic cancer, brain metastases are the most common, and half of them are solitary at diagnosis (Bauer et al., 2015).

In many cases, the definitive diagnosis is based on a stereotactic brain biopsy, which carries a small but not insignificant risk (Blanchet et al., 2011). The development of alternative strategies for diagnosing these diseases brings clear benefits by reducing invasive procedures; the correct and early diagnosis is of great importance for the favorable evolution of the patient. The use of a non-invasive tool is recommended when the biopsy is difficult. This occurs when the mass is located in an eloquent area or if the procedure offers risk (Blanchet et al., 2011).

Magnetic resonance imaging (MRI) is the preferred examination for the first evaluation of brain tumors (Binaghi et al., 2016). However, it still presents subjective difficulty, as the similarity among imaging features. The clinical manifestations associated with glioblastoma multiforme may be similar to brain metastasis. However, each tumor has a distinct biologic nature, needing different treatment strategies (Blanchet et al., 2011). Many decades ago, the diffuse infiltration of malignant gliomas was observed by neurosurgeons when super-radical resections using hemispherectomies failed to cure these tumors. This biologic characteristic can potentially be exploited as an anti-invasive treatment paradigm (Giese et al., 2003).

Some works have been using several non-invasive strategies to help diagnose different diseases (Alves et al., 2020; Mei et al., 2015; Skogen et al., 2016; Tian et al., 2018). Automated computer analysis tools are more objective than human readers and can potentially lead to more

reliable and reproducible brain tumor diagnosis. Machine learning (ML) methods can be applied to analyze radiomics features and have been used in diagnostic medicine to classify or differentiate primary brain tumors and solitary brain metastasis (Sachdeva et al., 2013; Singh et al., 2021; Zacharaki et al., 2009). Radiomics is an emerging field and refers to the extraction of quantitative image characteristics from radiological images to create mineable databases. Radiomics process involves (a) image acquisition and reconstruction, (b) image pre-processing, (c) identification of regions of interest, (d) feature extraction and quantification, (e) feature selection, and (f) building predictive and prognostic models using machine learning (Rogers et al., 2020; Thawani et al., 2018).

There is still a lack of articles in the literature regarding the distinction between primary brain tumors and solitary brain metastasis associated with texture features. Thus, this work proposes an innovative approach to differentiate primary brain tumors and solitary brain metastasis using machine learning applied to texture features.

2. Materials and Methods

The patient image database was divided into two groups to differentiate primary brain tumors and solitary metastasis. Figure 1 shows the database according to group distribution and classification steps using machine learning and texture analysis.

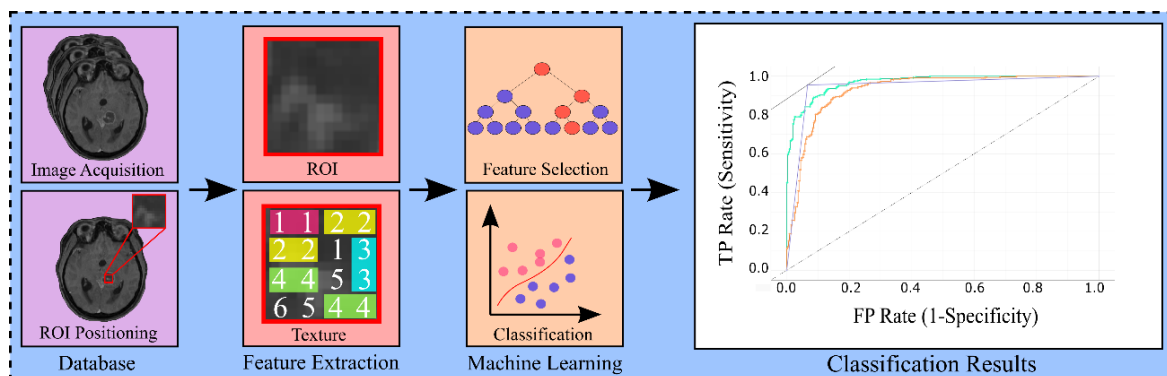


Figure 1. Distribution of the image database in two different groups of patients according to group distribution and classification steps using machine learning and texture analysis.

Classification results are approached by the area under the curve (AUC).

2.1 Database

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and developed with ethical approval from São Paulo State University Ethics Committee and CONEP - National Commission on Ethics in Research (Protocol Number: 49334821.5.0000.5411). The database consists of DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) images. Brain MRI scans of 96 patients between 2020 and 2022 were used.

Patients were divided into two groups: primary brain tumors group (38 patients, mean age 42.73 years $\pm$ 12.64, range 19-77 years). Solitary brain metastasis group (58 patients, mean age 56.36 years $\pm$ 10.32, range 29-81 years). The complete list of all pathologies selected for the present study, with the number of patients (n), is presented in Table 1.

Table 1. Complete list of all pathologies selected for the present study, with the number of patients (n).

Brain pathology	Subtypes	Number of patients (n = 96)
Primary brain tumors (n = 38)	Pilocytic astrocytoma	2
	Low grade gliomas	6
	High grade gliomas	10
	Medulloblastomas	3
	Glioblastoma	17
Solitary brain metastasis (n = 58)	Esophagus	5
	Colorectal	6
	Liver and biliary tract	4
	Breast	13
	Melanoma	4
	Kidney	4
	Lung	14
	Prostate	2
	Others	6

Patients were selected according to the following inclusion criteria: patients with confirmed tumor diagnosis by histopathological analysis based on biopsy. Exclusion criteria: patients who had surgery or biopsy before image acquisition, lesions smaller than 10 mm, patients presenting contraindications to the use of venous contrast, and patients without all the sequences necessary for the analysis.

2.2 MRI Acquisition Parameters

MRIs were performed using a 3.0 T Siemens® MAGNETOM Verio Scanner with T1-weighted, T1-weighted spin echo (SE) gadolinium-enhanced images, T2-weighted, diffusion-weighted image (DWI), and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR). MRI acquisition parameters were: Sagittal T1-weighted (SE), 6 mm thick; 180° flip angle; repetition time (TR) of 430 milliseconds; echo time (TE) of 12 milliseconds; matrix 200×350 , and field of view (FOV) of 25×25 cm. T2-weighted and proton density "fast spin echo" (FSE), 3 mm thick; 160° flip angle; TR of 4.800 milliseconds; TE of 108/18 milliseconds; matrix 256×256 , and FOV of 22×22 cm. Axial T1-weighted SE, TR of 540 milliseconds and TE of 28 milliseconds. Axial T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images, TR of 8.500 milliseconds and 2.000 or 100 milliseconds, and 2.200 milliseconds; TE of 72 or 90 milliseconds; matrix of 256×296 , and FOV of 22×22 cm. T1-weighted SE gadolinium-enhanced images were obtained in three orthogonal planes and T1-weighted sagittal volumetric isotropic images. Diffusion-weighted images, TR of 22 milliseconds; TE of 9 milliseconds, and FOV of 230×250 mm, all acquired using a standard 8-channel head coil and with b value of 1000.

2.3 Region of Interest Positioning and Feature Extraction

Texture represents local variations of pixel intensities repeated regularly or randomly throughout the image (Mohanty et al., 2012). Textures are classified in: structural, spectral, and statistical approaches. Statistical textures consider the distribution of gray shades and their interrelationship (Haralick et al., 1973). Texture features are usually extracted from regions of interest (ROI).

Statistical and Texture Analysis was performed using Matlab® R2021b (License number: 40962010) in a computer with Intel Core processor (TM) 2 Quad of 3.5GHz, 16 Gb of RAM, and 2 TB of hard-drive. One operator placed 10 x 10 pixels ROIs in each patient in regions previously segmented by an experienced neuroradiologist. In this procedure, ROIs were placed within the tumor, respecting a distance of at least 0.5 mm from the edges; Figure 2 shows the ROI previously segmented by an experienced neuroradiologist (A) and (C) the ROI placed within the tumor by the operator (B) and (D), for the primary tumor and solitary brain metastasis.

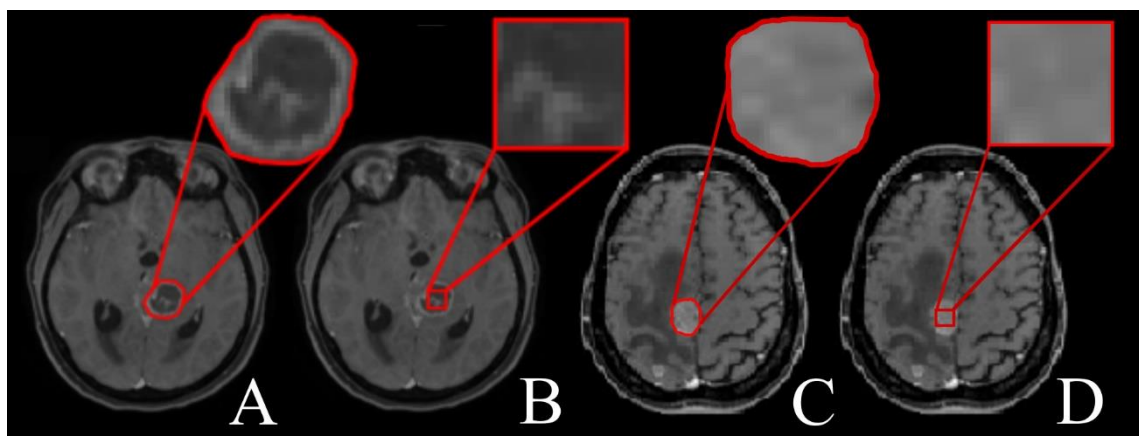


Figure 2. T1-weighted SE gadolinium-enhanced image of primary tumor, with Radiologist (A) and operator (B) ROI positioning. T1-weighted SE gadolinium-enhanced image of solitary brain metastasis, with Radiologist (C) and operator (D).

The features extracted from the images were used to classify the lesions. For each ROI, a selection of features was extracted. There were 40 features, including first-order statistical ones such as mean, standard deviation, entropy, skewness, and kurtosis (Alobaidli et al., 2014). First-order statistical features provide important information about the distribution of pixel intensities. In addition, to capture the quantification of how pixels are located concerning one another, based on the average relationship between two pixels/voxels, we used second-order statistical features such as Gray Level Run-Length (GLRL) (Galloway, 1975) and Wavelet's Energy and Entropy (Materka and Strzelecki, 1998). Discrete wavelet energy and entropy were used to express the energy and entropy relative to each direction and frequency band.

The 40 features extracted from each patient were divided into four categories and presented in Table 2.

Table 2. Statistical Features, Gray Level Run-Length (GLRL), Wavelet's Energy and Entropy features. 5 – 7 – 28 (40 features).

Method	Texture Feature Parameters
Statistical Features	mean, standard deviation, entropy, kurtosis, skewness
GLRL	short run emphasis (SRE), long runs emphasis (LRE), gray level non-uniformity (GLN), run percentage (RP), run length non-uniformity (RLN), low gray level run emphasis (LGRE) and high gray level run emphasis (HGRE)
Wavelet's Energy and Entropy	wEntropy, energy 'sym4' (Ea_sym4, Eh_sym4_1, Eh_sym4_2, Ev_sym4_1, Ev_sym4_2, Ed_sym4_1, Ed_sym4_2, E_soma_sym4_1, E_soma_sym4_2), energy 'haar' (Ea_haar, Eh_haar_1, Eh_haar_2, Ev_haar_1, Ev_haar_2, Ed_haar_1, Ed_haar_2, E_soma_haar_1, E_soma_haar_2), energy 'bior' (Ea_bior3.3, Eh_bior3.3_1, Eh_bior3.3_2, Ev_bior3.3_1, Ev_bior3.3_2, Ed_bior3.3_1, Ed_bior3.3_2, E_soma_bior3.3_1, E_soma_bior3.3_2)

For all the Wavelet's Energy and Entropy: [Ea] is the percentage of energy corresponding to the approximation, [Ed] is the vector containing the percentages of energy corresponding to the diagonal details, [Eh] and [Ev] which contains the percentages of energy corresponding to the horizontal and vertical details, respectively. In addition, we used the [E_soma], which is the sum of the vectors [Eh], [Ev] and [Ed]. For each method used, we used an index that indicates the level of decomposition (e.g., 1 and 2). Gray Level Run-Length (GLRL)

2.4 Machine Learning

Texture features were extracted within regions of interest and exported to spreadsheet files in the format “.xlsx” that were read and manipulated in the Orange Canvas® software to feed the learning algorithms. We used five different machine learning (ML) methods: random forest (Scornet, 2016), naive bayes (Zhang and Su, 2008), support vector machine (SVM) (Shawe-Taylor and Sun, 2011), tree (Bertsimas and Dunn, 2017), and stochastic gradient descent (SGD) (Sharma, 2018). The parameters used for each ML method were: for the random forest, we selected ten trees and did not split subsets smaller than 5; for the naive bayes numeric values were discretized to 4 bins with equal frequency; for the SVM we determined the radial basis function (RBF) Kernel with cost one and regression loss epsilon 0.10, the iteration limit was 100; for the tree, the minimum number of instances in leaves were 2, we did not split subsets smaller than 5, the maximal tree depth was limited to 100, and the classification stopped when majority reached 95%; for the SGD, to loss functions the classification was hinge and regression was squared loss, to regularization it was used Ridge (L2) with a strength of 0.00001, to optimization the learning rate was constant, the initial learning rate was 0.01, inverse scaling exponent was 0.25, the number of iterations was 1000 with tolerance of 0.0010 and data was shuffled after each iteration.

These methods used the 40 textural features with a 10-fold cross-validation method applied to the dataset to avoid overfitting. Gain ratio and Gini index were used to rank all features according to their correlation with each class (Chen et al., 2008; Raileanu and Stoffel, 2004).

Thus, we selected the five best-ranked features that achieved the highest classification scores for the five ML methods. To determine the efficiency of our classification models, we utilized parameters such as the area under the receiver operator characteristics (ROC) curve - AUC, accuracy (CA), F-score (F1), Precision, and Sensitivity. According to Carter et al., 2016, the ROC curve AUC is a sensitivity and specificity function prediction that can rank the test as excellent

(AUC higher than 90%), strong (AUC higher than 80%), reasonable (AUC higher than 70%) or non-useful (AUC below 70%) (Carter et al., 2016). Throughout this study, we used these definitions to assess the efficiency of the prediction models.

3. Results

The differentiation results of the primary brain tumor versus solitary brain metastasis among the tested ML methods (support vector machine, naive bayes, random forest, tree and stochastic gradient descent) on FLAIR, T1-weighted, T1-weighted SE gadolinium-enhanced images (T1 C+), T2-weighted, and DWI image sequences are presented in Table 3.

Table 3. Classification results for the primary tumor versus solitary metastasis among the ML tested methods on FLAIR, T1-weighted, T1-weighted SE gadolinium-enhanced image (T1 C+), T2-weighted and DWI images with the area under the curve (AUC), accuracy, F-score (F1), precision, and sensitivity as percentage.

Sequence	Method	AUC	Accuracy	F1	Precision	Sensitivity
FLAIR	Random Forest	95.2	90.9	90.8	91.1	90.9
	SVM	95.5	90.9	90.9	90.9	90.9
	Tree	88.7	90.9	90.9	90.9	90.9
T1	SGD	94.9	94.9	94.9	94.9	94.9
	SVM	96.8	90.3	90.3	90.3	90.3
	NB	92.9	86.7	86.7	86.7	86.7
T1 C+	SGD	92.3	91.8	91.8	92.2	91.8
	SVM	94.8	86.8	86.6	86.8	86.8
	NB	78.6	70.6	70.9	73.6	70.6
T2	Random Forest	97.3	91.8	91.7	91.9	91.8
	SGD	89.7	89.6	89.7	89.8	89.6
	NB	78.6	70.2	70.5	73.0	70.2
DWI	SGD	93.9	93.9	93.9	93.9	93.9
	SVM	97.5	91.9	91.9	91.9	91.9
	NB	78.5	70.3	70.3	70.7	70.3

SVM Support Vector Machine, *SGD* stochastic gradient descent, *NB* Naive Bayes.

For the FLAIR sequence, the SVM achieved the best AUC of 95.5%, both SVM and tree achieved the highest F1 value of 90.9%. All algorithms achieved at least 88.7% of AUC and 90.8% of F1.

For the T1-weighted sequence, the SVM achieved the best AUC of 96.8% and the SGD achieved the best F1 of 94.9%. All algorithms achieved at least 92.9% of AUC and 86.7 of F1.

For the T1 C+, the SVM achieved once again the best AUC of 94.8% and the SGD achieved the best F1 of 91.8%. All algorithms achieved at least 78.6% of AUC and 70.9 of F1.

For the T2 sequence, the random forest achieved the remarkable AUC of 97.3% and the best F1 value of 91.7%. All algorithms achieved at least 78.6% of AUC and 70.5 of F1.

For the DWI sequence, the SVM achieved an AUC value of 97.5% and the SGD achieved the best F1 value of 93.9%. All algorithms achieved at least 78.5% of AUC and 70.3 of F1.

In Figure 3, the ROC curves of the 5 best-ranked features within each MRI sequence.

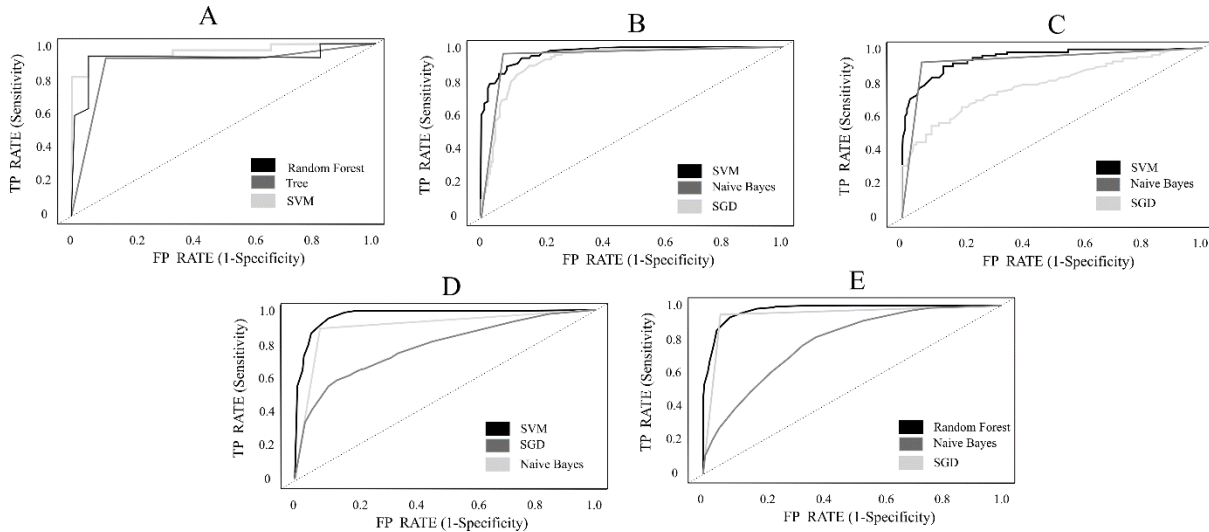


Figure 3. ROC curves of the classifiers random forest, support vector machine (SVM), tree, stochastic gradient descent (SGD), and naive bayes. (A) ROC curve from a FLAIR image with the best-ranked features. (B) ROC curve from a T1-weighted image with the five best-ranked features. (C) ROC curve from T1-weighted SE gadolinium-enhanced image (T1 C+) image with

the five best-ranked features. (D) ROC curve from T2-weighted image with the five best-ranked features. (E) ROC curve from DWI with the five best-ranked features.

4. Discussion

Similar imaging features lead to difficulty in differentiating between primary brain tumors and solitary brain metastases. The distinction is clinically relevant due to its difference in clinical outcomes and specific treatment strategies (Ahmed et al., 2014; Soffietti et al., 2017). We tested a new approach to differentiate primary brain tumors and solitary brain metastasis using texture features.

Zacharaki et al. (2009), in a similar analysis, investigated the use of pattern classification for distinguishing some types of brain tumors, such as primary gliomas from metastases, and for grading gliomas. Using an SVM-based classification system, the authors obtained accuracy, sensitivity, and specificity values of 85%, 87%, and 79%, respectively. Such results are comparable to our findings, although we used 4 sequences, for SVM method, FLAIR, T1-weighted, T1-weighted SE gadolinium-enhanced image, and DWI accuracy/precision/sensitivity values are 90.9%/90.9%/90.9%; 90.3%/90.3%/90.3%; 86.8%/86.8%/86.8% and 91.9%, 91.9%, 91.9% respectively. In our model the results were slightly higher. These analyses can be classified as excellent, according to Carter et al. 2016.

Sachdeva et al. (2013) performed a multiclass brain tumor classification using 428 T1-weighted SE gadolinium-enhanced MRI images from 55 patients. These images included primary brain tumors such as diffuse astrocytoma, glioblastoma, medulloblastoma, meningioma, metastasis, and normal regions. Two hundred eighteen intensity and texture features were extracted from these ROIs. The groups were classified using an artificial neural network (ANN), obtaining an overall accuracy of 85.23%, a strong classification value that demonstrates that ANN is a powerful classification tool, and should be studied further. Our accuracy for T1-weighted SE

gadolinium-enhanced MRI images using SGD, SVM, and naive bayes were 91.8%, 86.8% and 70.6%, respectively. In our model the results were slightly higher. However, Sachdeva et al. (2013) used a greater number of MRI images in their model, which may indicate greater generalization of the data.

X. Li et al. (2020) performed discrimination between glioblastoma and solitary brain metastasis using a comparison of inflow-based vascular-space-occupancy (which does not need an exogenous contrast agent) and dynamic susceptibility contrast MRI. Inflow-based vascular-space-occupancy proved the potential to discriminate glioblastoma from solitary brain metastasis (AUC 83%; intratumoral AUC 90%). Despite these significant results, that study used only one type of primary brain tumor. Here, we used several primary brain tumors, including glioblastoma. We achieved values of AUC higher than 90% in the sequences without the use of exogenous contrast agent (T2-weighted, FLAIR, DWI and T1-weighted) and AUC values of up to 94.8% in the T1-weighted SE gadolinium-enhanced image. These similar results for sequences with and without contrast may indicate that alternative non-invasive techniques (even without the use of a contrast agent) have the potential to contribute to clinical routine in an equivalent way to invasive methods.

The ML methods applied here had an excellent performance for this task, and have proven to be very promising for brain tumor classification tasks. Emphasizing that our database is quite heterogeneous, comprising eleven different types of primary tumors and nine types of solitary brain metastases, still we achieved high differentiation values for all five classifiers using five different MRI sequences. Remarkable, in this model, all sequences obtained at least one classification result above 90% of AUC.

In this work, a “hold-out” method was not performed after the cross-validation step at the machine learning analysis. The lack of a “hold-out” method may positively alter the results and

lead to overfitting. Future works should consider using a “hold-out” method in machine learning analysis.

This approach is not intended to replace the radiologist's role or prevent biopsy analysis from being performed. However, machine learning classification tools act as diagnostic decision support, for the clinical physician and the neuroradiologist, in moments that precede invasive intervention and classification scoring criteria.

5. Conclusions

This study used machine learning applied to textural features to differentiate primary brain tumors and solitary brain metastasis. The tool developed here achieved an excellent differentiation of up to 97.5% AUC using the SVM in the DWI sequence and 94.9% accuracy using the stochastic gradient descent in the T1-weighted sequence. The method has a reliable classification for the investigation of brain tumor lesions, and its applications are valuable and meaningful in clinical practice, assisting in clinical decisions. Further research involving multi-centers and larger datasets may improve the results obtained in this work.

Statements & Declarations

Acknowledgements: We would like to thank all the technicians of Magnetic Resonance Imaging service at Botucatu Medical School, including neuroradiologists experts that contributed to this study. The Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), the National Council for Scientific and Technological Development (PQ/CNPq 303509/2019-8) and The São Paulo Research Foundation, (FAPESP 2020/05539-9) for the financial support throughout this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Funding: This work was supported by the [São Paulo Research Foundation #1] under Grant [number 2020/05539-9]; [Brazilian National Council for Scientific and Technological Development #2] under Grant [number 303509/2019-8]; and [Coordination of Superior Level Staff Improvement #3] under Grant [number 001].

Data availability statement: No patient data (DICOM images) analyzed during this study are available on request. Our ethics committee only approved its use in this particular study.

Consent to participate: Informed consent was waived by the ethics committee in this research, as patient data were obtained retrospectively, and completely anonymized.

Consent for publication: Informed consent was waived by the ethics committee in this research, as patient data were obtained retrospectively, and completely anonymized.

Article References

Ahmed R, Oborski MJ, Hwang M, Lieberman FS, Mountz JM. 2014. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. *Cancer Manag Res.* 6:149-170.

Alobaidli S, McQuaid S, South C, Prakash V, Evans P, Nisbet A. 2014. The role of texture analysis in imaging as an outcome predictor and potential tool in radiotherapy treatment planning [Review]. *The British journal of radiology.* 87(1042):20140369. eng.

Alves AFF, Miranda JRA, Reis F, de Souza SAS, Alves LLR, Feitoza LM, de Castro JTS, de Pina DR. 2020. Inflammatory lesions and brain tumors: is it possible to differentiate them based on texture features in magnetic resonance imaging? *The journal of venomous animals and toxins including tropical diseases.* 26:e20200011.

Bauer AH, Erly W, Moser FG, Maya M, Nael K. 2015. Differentiation of solitary brain metastasis from glioblastoma multiforme: a predictive multiparametric approach using combined MR diffusion and perfusion. *Neuroradiology.* 57(7):697-703.

Bertsimas D, Dunn J. 2017. Optimal classification trees. *Machine Learning.* 106(7):1039-1082.

Binaghi E, Pedoia V, Balbi S. 2016. Meningioma and peritumoral edema segmentation of preoperative MRI brain scans. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization.* 6(4):362-370.

Blanchet L, Krooshof PW, Postma GJ, Idema AJ, Goraj B, Heerschap A, Buydens LM. 2011. Discrimination between metastasis and glioblastoma multiforme based on morphometric analysis of MR images. *AJNR American journal of neuroradiology.* 32(1):67-73.

Carter JV, Pan J, Rai SN, Galandiuk S. 2016. ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves [Review

Research Support, Non-U.S. Gov't]. Surgery. 159(6):1638-1645. eng.

Chen J, Huang H, Tian F, Tian S. 2008. A selective Bayes Classifier for classifying incomplete data based on gain ratio. Knowledge-Based Systems. 21(7):530-534.

Galloway MM. 1975. Texture analysis using gray level run lengths. Computer Graphics and Image Processing. 4(2):172-179.

Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M. 2003. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. J Clin Oncol. 21(8):1624-1636.

Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH. 1973. Textural Features for Image Classification. IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics. SMC-3(6):610-621.

Lee EJ, Ahn KJ, Lee EK, Lee YS, Kim DB. 2013. Potential role of advanced MRI techniques for the peritumoural region in differentiating glioblastoma multiforme and solitary metastatic lesions. Clin Radiol. 68(12):e689-697.

Materka A, Strzelecki MJTuol, institute of electronics, COST B11 report, Brussels. 1998. Texture analysis methods—a review. 10(1.97):4968.

Mei PA, de Carvalho Carneiro C, Fraser SJ, Min LL, Reis F. 2015. Analysis of neoplastic lesions in magnetic resonance imaging using self-organizing maps. J Neurol Sci. 359(1-2):78-83.

Mohanty AK, Senapati MR, Beberta S, Lenka SK. 2012. Texture-based features for classification of mammograms using decision tree. Neural Computing and Applications. 23(3-4):1011-1017.

Raileanu LE, Stoffel K. 2004. Theoretical Comparison between the Gini Index and Information Gain Criteria. *Annals of Mathematics and Artificial Intelligence*. 41(1):77-93.

Rogers W, Thulasi Seetha S, Refaee TAG, Lieverse RIY, Granzier RWY, Ibrahim A, Keek SA, Sanduleanu S, Primakov SP, Beuque MPL et al. 2020. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging [Review]. *Br J Radiol*. 93(1108):20190948. eng.

Sachdeva J, Kumar V, Gupta I, Khandelwal N, Ahuja CK. 2013. Segmentation, feature extraction, and multiclass brain tumor classification [Comparative Study]. *Journal of digital imaging*. 26(6):1141-1150. eng.

Scornet E. 2016. Random Forests and Kernel Methods. *IEEE Transactions on Information Theory*. 62(3):1485-1500.

Sharma A. 2018. Guided Stochastic Gradient Descent Algorithm for inconsistent datasets. *Applied Soft Computing*. 73:1068-1080.

Shawe-Taylor J, Sun S. 2011. A review of optimization methodologies in support vector machines. *Neurocomputing*. 74(17):3609-3618.

Singh G, Manjila S, Sakla N, True A, Wardeh AH, Beig N, Vaysberg A, Matthews J, Prasanna P, Spektor V. 2021. Radiomics and radiogenomics in gliomas: a contemporary update [Review]. *British journal of cancer*. eng.

Skogen K, Schulz A, Dormagen JB, Ganeshan B, Helseth E, Server A. 2016. Diagnostic performance of texture analysis on MRI in grading cerebral gliomas. *European journal of radiology*. 85(4):824-829. eng.

Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS et al. 2017. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid

tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 19(2):162-174.

Thawani R, McLane M, Beig N, Ghose S, Prasanna P, Velcheti V, Madabhushi A. 2018. Radiomics and radiogenomics in lung cancer: A review for the clinician. *Lung Cancer.* 115:34-41.

Tian Q, Yan LF, Zhang X, Hu YC, Han Y, Liu ZC, Nan HY, Sun Q, Sun YZ, Yang Y et al. 2018. Radiomics strategy for glioma grading using texture features from multiparametric MRI [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 48(6):1518-1528. eng.

Zacharaki EI, Wang S, Chawla S, Soo Yoo D, Wolf R, Melhem ER, Davatzikos C. 2009. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magnetic resonance in medicine.* 62(6):1609-1618. eng.

Zhang H, Su J. 2008. Naive Bayes for optimal ranking. *Journal of Experimental & Theoretical Artificial Intelligence.* 20(2):79-93.

Capítulo VII

1. Conclusões

Este estudo usou aprendizado de máquina aplicado a recursos de textura para diferenciar tumores cerebrais primários e metástase cerebral solitária. A ferramenta desenvolvida aqui alcançou uma excelente diferenciação de até 97,5% de AUC usando o SVM na sequência DWI e 94,9% de precisão usando o gradiente descendente estocástico na sequência ponderada em T1. O método possui classificação confiável para a investigação de lesões tumorais cerebrais, e suas aplicações são valiosas e significativas na prática clínica, auxiliando nas decisões clínicas. Mais pesquisas envolvendo multicentros e conjuntos de dados maiores podem melhorar os resultados obtidos neste trabalho.

Nesta pesquisa obtemos um método sólido e inovador de diferenciação entre tumores cerebrais primários e metástases solitárias cerebrais. Foram avaliados e discutidos os resultados referentes a área sob a curva ROC, acurácia, F-SCORE, precisão e sensibilidade.

As aplicações das ferramentas computacionais em problemas abordados nesta pesquisa trarão contribuições originais à comunidade científica com potencial suporte ao diagnóstico clínico diferencial trazendo maior confiança na análise de imagens de ressonância magnética no sistema nervoso central. A criação dos softwares para diferenciação de lesões cerebrais a serem desenvolvidos nesta pesquisa apresentam grande potencial tecnológico e produção de patente.

Essa pesquisa contribui de forma significativa para a física aplicada ao radiodiagnóstico, contando com a colaboração de laboratórios internacionais (promovendo a internacionalização de pesquisa realizada no país), otimização de imagens e produção científica e tecnológica de inovação e qualidade.

Capítulo VIII

1. Anexo II: Ressonância Magnética Expandida

Por definição, a RM é a propriedade física exibida por núcleos de determinados elementos que, quando submetidos a um campo magnético forte e excitados por ondas de rádio (RF) em determinada frequência (Frequência de Larmor), absorvem e emitem sinal de radiofrequência, o qual pode ser captado por uma antena e transformado em imagem (Bloch et al., 1946; Purcell et al., 1946; Pykett, 1982; Villafana, 1988).

O núcleo mais simples é o do hidrogênio, o qual consiste em um único próton. Os prótons e os nêutrons têm uma propriedade magnética chamada spin, associado ao momento angular que se assemelha a rotação da Terra sob o seu próprio eixo. Associado ao seu spin, o próton tem um momento magnético, o que significa que ele se comporta como um magneto (Assheuer, 1997; Pykett, 1982; Smith, 1989).

Um próton é, portanto, um dipolo magnético (Assheuer, 1997; Pykett, 1982; Smith, 1989). Um dipolo magnético não somente produz um campo magnético, mas também responde à presença de qualquer campo magnético de outras fontes (Smith, 1989). O núcleo do hidrogênio consiste em um único próton, portanto possui spin e momento magnético. Como tal é o mais apropriado para obtenção de imagens por RM devido a sua abundância no corpo e à capacidade de produzir o maior sinal de radiofrequência frente a todos os núcleos estáveis (Smith, 1989). Em consequência de sua maior concentração nos tecidos e de seu momento magnético, o sinal que obtido do hidrogênio é superior a 1000 vezes em relação a qualquer outro elemento presente nos tecidos do corpo de animais. Por essa razão o hidrogênio é utilizado como fonte de sinal na maioria dos exames de ressonância magnética (Villafana, 1988).

Na RM, observa-se um sinal produzido pelo momento magnético do próton. Esse sinal gera uma corrente elétrica induzida em uma bobina receptora devido a oscilação de precessão na faixa de radiofrequência do momento magnético. O momento magnético de um único próton é, entretanto, muito pequeno para induzir uma corrente detectável em uma bobina: portanto, os

prótons devem ser alinhados para produzirem um momento magnético grande e detectável no corpo (Smith, 1989). Normalmente, os prótons no corpo têm uma orientação completamente aleatória. Seus pequeníssimos vetores de momento magnético apontam em todas as direções e se cancelam de forma que nenhum momento magnético é produzido (Assheuer, 1997; Pykett, 1982; Smith, 1989; Villafana, 1988) (Figura 6A) (Hage and Iwasaki, 2009). Porém, ser colocados em um campo magnético externo (B_0) de alta intensidade, os spins se alinham na mesma direção do campo magnético, ou em sentido contrário. Um número bem maior de spins se alinha no mesmo sentido (em um estado de menor energia) do que em sentido oposto (estado de maior energia). Esse predomínio cria uma magnetização resultante de equilíbrio (M_0) no tecido. É constante de equilíbrio, ou magnetização resultante, que torna possível a RM (Pykett, 1982; Villafana, 1988) (Figura 6B) (Hage and Iwasaki, 2009).

Se um tecido é colocado em um campo magnético (B_0) e deixado por tempo suficiente (cinco a 10 segundos), a magnetização tissular resultante atinge um valor de equilíbrio M_0 , que é proporcional em intensidade ao campo magnético externo (B_0). M_0 aponta na mesma direção e no mesmo sentido do campo magnético principal, que é referido como eixo longitudinal ou eixo z. É importante compreender também que os prótons não se alinham precisamente ao longo do eixo z, mas sim se movimentam em torno deste, de forma análoga a um pião, que gira em torno do seu eixo gravitacional, movimento conhecido como precessão (Figura 6C) (Hage and Iwasaki, 2009). A rapidez ou a frequência de precessão do núcleo do hidrogênio depende somente da intensidade do campo magnético, quanto maior o campo magnético, maior será a frequência de precessão do spin, também conhecida como frequência de Larmor (Assheuer, 1997).

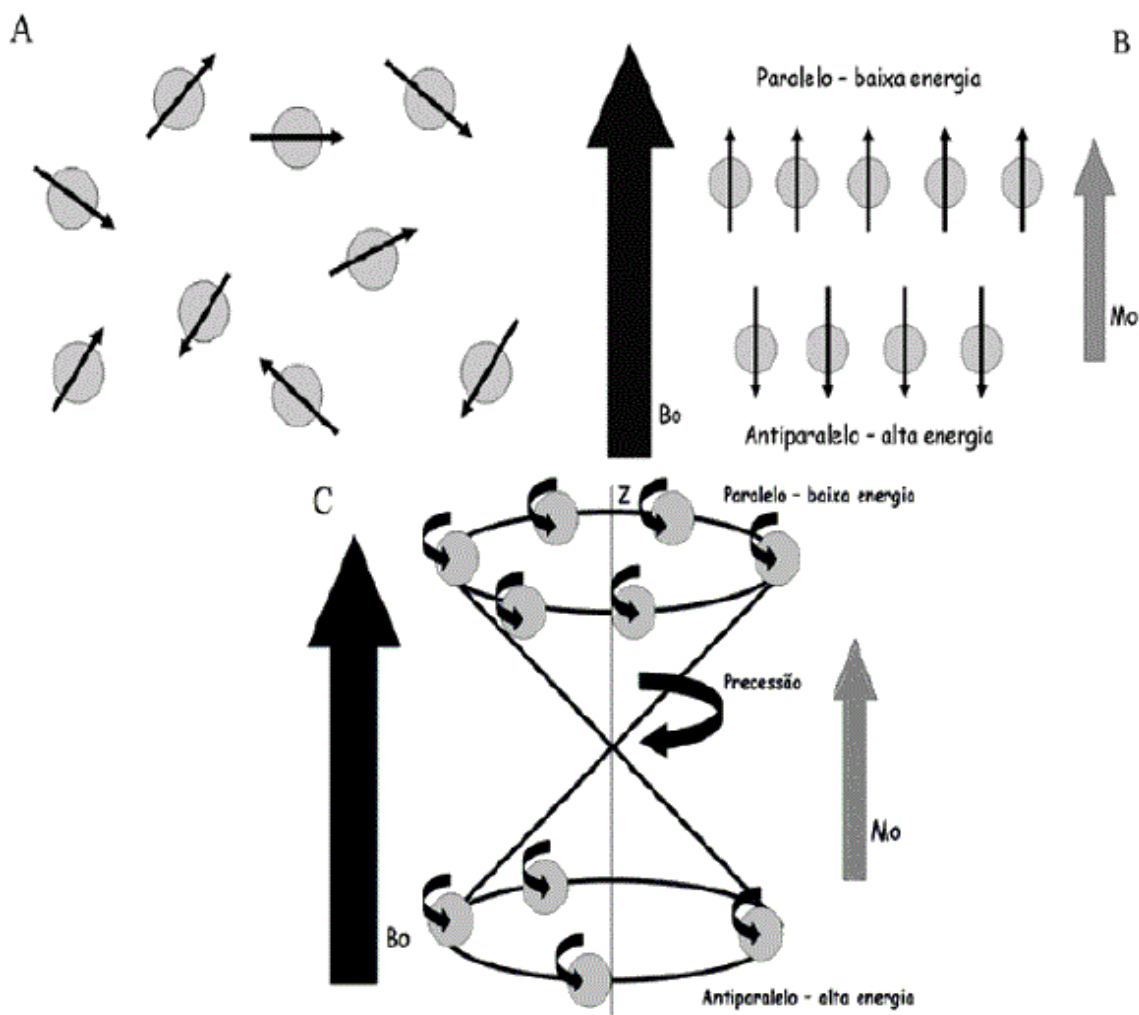


Figura 6. (A) Representação dos prótons no corpo de forma aleatória: os vetores se cancelam não havendo formação de momento magnético; (B) Alinhamento dos prótons após serem colocados sob um campo magnético forte (B_0), criando uma pequena magnetização resultante de equilíbrio (M_0); (C) Representação em ampulheta da precessão dos prótons ao redor do eixo z do campo magnético forte (B_0) (Hage and Iwasaki, 2009).

A magnetização tissular intrínseca resultante (M_0) é somente uma fração ínfima do campo magnético principal externo (B_0) e assim, enquanto M_0 estiver alinhada a B_0 no eixo longitudinal ou z, é extremamente difícil de ser medida. Entretanto, a ínfima (M_0) pode ser medida se for rodada ou desviada da direção do plano longitudinal para o plano perpendicular, o plano transversal (xy). Quando a magnetização tissular intrínseca resultante é desviada para o plano transversal, é denominada (M_{xy}). Consegue-se desviar (M_0) para o plano transversal por meio de um pulso de radiação eletromagnética oscilando na frequência de Larmor do hidrogênio. Esse pulso de

radiofrequência de Larmor, denominado pulso de 90 graus, é aplicado por tempo suficiente para desviar a magnetização longitudinal (M_0) exatamente 90 graus no plano transversal onde ela pode ser medida e reconstruída para se obter uma imagem (Assheuer, 1997). O pulso de radiofrequência consegue desviar o vetor de magnetização para o plano transversal, pois, além de fazer alguns dos spins passarem para o nível de maior energia, também muda a fase dos prótons, de modo que eles estejam coerentes (agrupados) (Figura 7) (Hage and Iwasaki, 2009). Só é possível detectar-se um sinal com as bobinas receptoras de radiofrequência quando os prótons estão precessionando em fase, ou seja, circundando agrupados o eixo longitudinal (z) (Villafana, 1988).

O processo por meio do qual o núcleo excitado retorna ao equilíbrio devido à liberação de energia para o ambiente é conhecido como relaxação. Ela ocorre por meio da relaxação spin-lattice e da relaxação spin-spin, as quais são definidas por duas constantes exponenciais de tempo T_1 e T_2 respectivamente (Thomson et al., 1993).

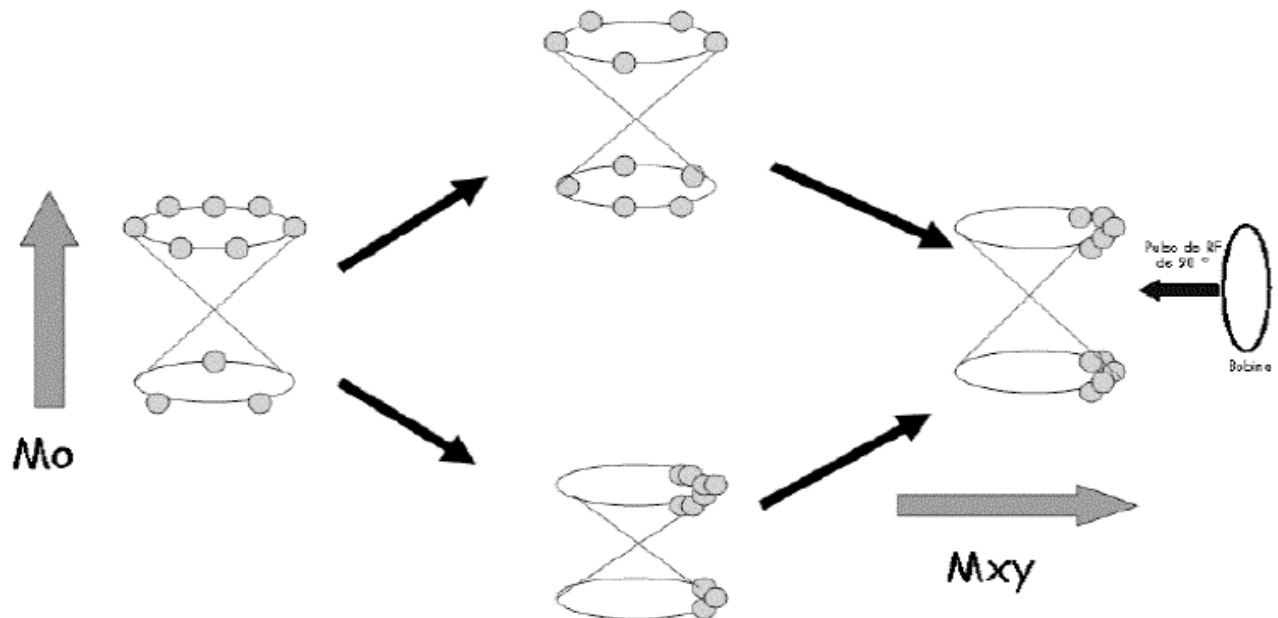


Figura 7. Um pulso de RF de 90° adiciona energia ao sistema e faz com que ocorram dois fenômenos: a passagem de alguns prótons para o estado de maior energia e precessão em fase desses prótons, desviando, dessa forma, o vetor de magnetização efetivo (M_0) para o plano transversal (M_{xy}) (Hage and Iwasaki, 2009).

Imediatamente após a aplicação do pulso de RF, o vetor (M_0) é nutado em direção ao plano xy , criando M_{xy} . Isso causa uma diminuição correspondente no valor do componente vertical de M_0 . Após um pulso de RF de 90 graus, o tempo requerido para o núcleo recuperar 63,2% do valor original de (M_0) é definido como T_1 . À medida que a excitação é perdida, a magnetização longitudinal é gradualmente recuperada, por isso ela é conhecida como relaxação longitudinal. Como a relaxação longitudinal envolve troca de energia entre os spins nucleares excitados e o ambiente (lattice) molecular não-ressonante, ela é também referida como tempo de relaxação spin-lattice ou spin-rede (Pykett, 1982; Thomson et al., 1993) (Figura 8A) (Hage and Iwasaki, 2009). O valor de T_1 é dependente da natureza física e química do ambiente que envolve o núcleo excitado. Em geral, moléculas menores, incluindo a água, relaxam muito mais lentamente do que moléculas de tamanho médio como os lipídeos. O valor de T_1 da água ligada à proteína é consideravelmente mais curto do que o da água livre. Portanto, a liberação da água ligada em tumores ou em outras lesões pode aumentar os valores de T_1 . Por exemplo, o valor de T_1 para a água pura é de aproximadamente três segundos, enquanto aquele da gordura é geralmente umas poucas centenas de milissegundos. Quando um tecido com T_1 curto é examinado usando uma sequência com um tempo de repetição (TR) do pulso de RF de 90 graus relativamente mais longo, o sinal oriundo desse tecido é intenso. Se o tempo de repetição (TR) for mais curto do que o T_1 do tecido, o núcleo não retornará ao equilíbrio antes do próximo pulso de RF, e o tecido é dito como estando saturado (sem sinal). Dessa forma, a intensidade do sinal aumenta à medida que o tempo de relaxação do tecido diminui (Thomson et al., 1993) (Figura 8B) (Hage and Iwasaki, 2009).

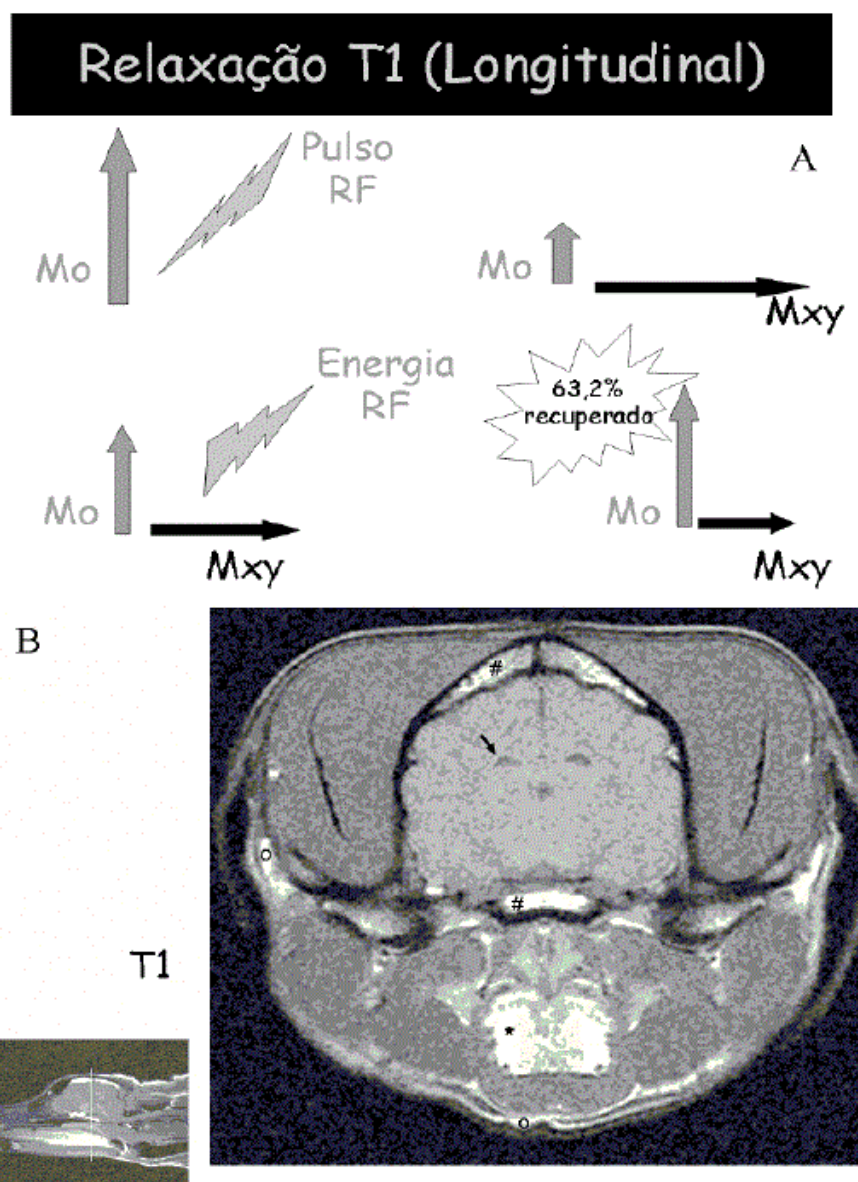


Figura 8. (A) Imediatamente após a aplicação do pulso de RF, o vetor (M_0) é nutado em direção ao plano xy, criando M_{xy} . Isso causa uma diminuição correspondente no valor do componente vertical de M_0 . Após um pulso de RF de 90°, o tempo requerido para o núcleo recuperar 63,2% do valor original de (M_0) é definido como T1. (B) Imagem por ressonância magnética em T1 da cabeça de um cão em corte transversal. Notar que a gordura presente na língua (*), no tecido subcutâneo (o) e na medula óssea dos ossos do crânio (#) aparece hiperintensa (branca). Notar que o líquido no interior dos ventrículos laterais (seta) aparece hipointenso (preto) (Hage and Iwasaki, 2009).

A relaxação spin-spin (T_2) ocorre por meio da interação de prótons com os campos magnéticos de outros núcleos e por causa das inomogeneidades inerentes a (B_0). Após a aplicação de um pulso de RF, o núcleo excitado inicialmente precessiona em fase em relação aos outros

núcleos, resultando em um valor alto de M_{xy} . Entretanto, a coerência de fase é rapidamente perdida, uma vez que cada um dos núcleos tem seu próprio campo magnético diminuto que interfere nos outros (relaxação spin-spin). A interação spin-spin transfere energia entre os núcleos envolvidos, de forma que a frequência de precessão de alguns esteja atrasada e a frequência de outros esteja acelerada. Dessa forma, a coerência de fase é perdida. A constante de tempo para essa forma de relaxação, chamada de T_2 , é o período de tempo durante o qual 63,2% do sinal é perdido (Thomson et al., 1993) (Figura 9A) (Hage and Iwasaki, 2009). Os valores de T_2 da maioria dos tecidos biológicos estão entre 50 e 100msec, enquanto o valor do líquido é de 250msec. Como em T_1 , a taxa de água livre versus água ligada é o principal determinante de T_2 nas lesões. A liberação da água ligada aumenta os valores de T_2 . Como a relaxação spin-spin (T_2) ocorre no plano transversal, ela é conhecida como relaxação transversal. Valores longos estão associados com sinal mais intenso, uma vez que o núcleo não perde a coerência de fase tão rapidamente (Figura 9B) (Hage and Iwasaki, 2009). Isso contrasta com a relaxação spin-rede (T_1), na qual um valor de T_1 mais longo está associado com a atenuação do sinal (THOMSON et al., 1993).

Relaxação T2 (Transversal)

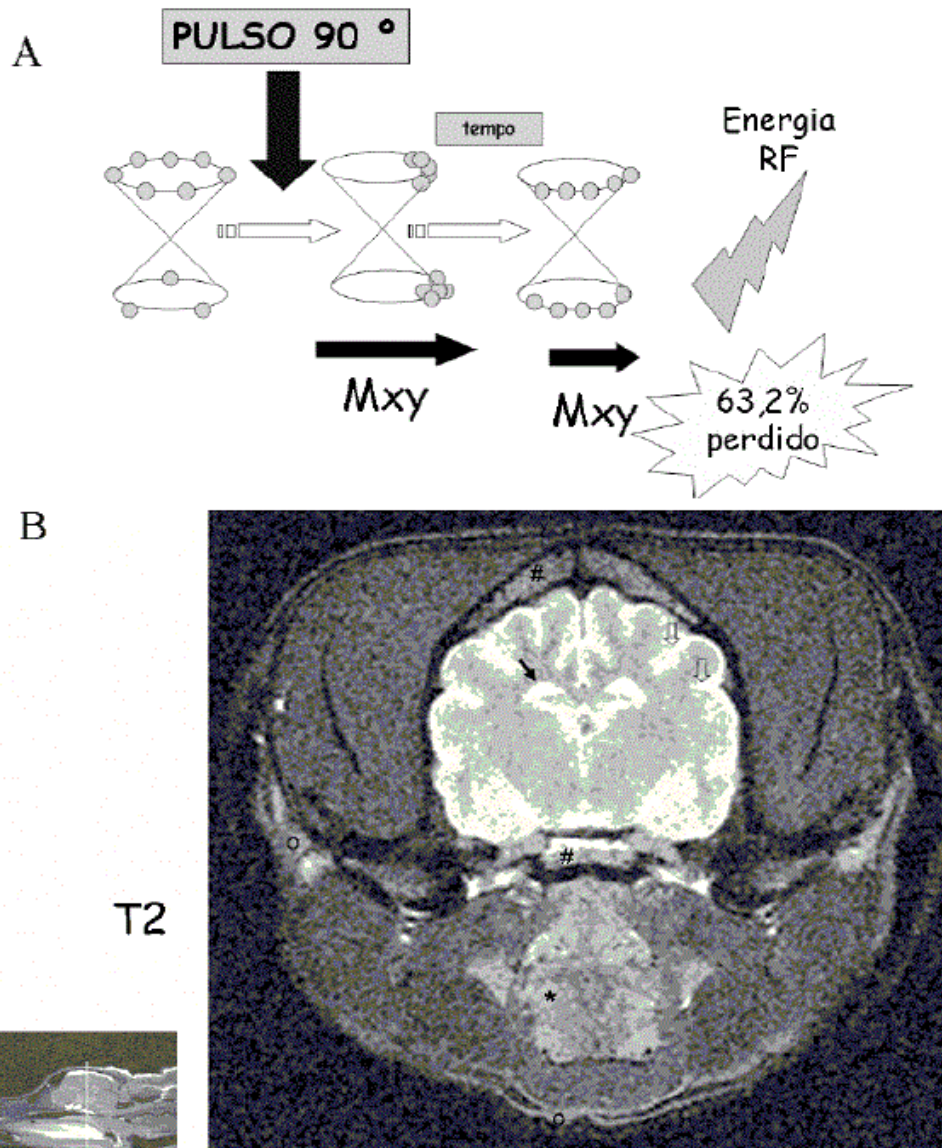


Figura 9. (A) Na relaxação spin-spin (T2), após a aplicação de um pulso de RF, o núcleo excitado inicialmente precessa em fase em relação aos outros núcleos, resultando em um valor alto de M_{xy} . Entretanto, a coerência de fase é rapidamente perdida, uma vez que cada um dos núcleos tem seu próprio campo magnético diminuto que interfere nos outros (relaxação spin-spin). A constante de tempo para essa forma de relaxação, chamada de T2, é o período de tempo durante o qual 63,2% do sinal são perdidos. (B) Imagem por ressonância magnética em T2 da cabeça de um cão em corte transversal. Notar que o líquido presente nos ventrículos laterais (seta) e sulcos cerebrais (seta branca) aparece hiperintenso (branco). Notar que a gordura presente na língua (*), no tecido subcutâneo (o) e na medula óssea dos ossos do crânio (#) aparece com intensidade de sinal intermediária (cinza) (Hage and Iwasaki, 2009).

Grande parte da capacidade de contraste na RM pode ser entendida analisando-se uma forma da equação da sequência de pulso spin-eco: $I = N \cdot f(v) \cdot (e^{-(TE/T2)}) \cdot (1 - e^{-(TR/T1)})$, em que I = intensidade de imagem (brilho do pixel); N = densidade de prótons (do tecido); $f(v)$ = função de fluxo (do tecido); TE = tempo de eco (fixado no aparelho); TR = tempo de repetição (fixado no aparelho); $T1$ = tempo de relaxação longitudinal (do tecido); $T2$ = tempo de relaxação transversal (do tecido) e $e = 2,7182...$ (constante). Ao contrário dos complexos termos exponenciais que descrevem os efeitos de $T1$ e $T2$, o termo densidade de prótons (N) é simplesmente um multiplicador. Embora haja prótons em todos os átomos do corpo, os prótons de interesse para a RM são apenas aqueles que constituem o núcleo do átomo do hidrogênio. De fato, os únicos prótons que contribuem significativamente para o sinal da RM são os núcleos de átomos de hidrogênio em moléculas de água ou em alguns grupos de moléculas lipídicas, também conhecidos como prótons móveis (Lufkin, 1999). Na presença de um grande número de prótons móveis, ocorrerá um sinal forte. Esse sinal forte será então afetado pelos outros termos na equação, como $T1$ e $T2$, produzindo um sinal mais forte ou mais fraco, dependendo desse outro grupo de fatores. Os materiais com elevada densidade de prótons incluem o tecido adiposo, o líquido, o sangue e outros líquidos (Lufkin, 1999). Por outro lado, na presença de relativamente poucos prótons móveis no tecido, haverá um valor zero ou muito pequeno para o N na equação. Como toda a equação será multiplicada por esse termo zero, os efeitos de $T1$ e $T2$ e dos outros parâmetros serão anulados. Por isso, independentemente de como a sequência de pulso é alterada, na presença de poucos prótons móveis, a imagem terá um sinal de pequena intensidade. Materiais de baixa densidade de prótons geralmente têm um sinal baixo em todas as sequências. São exemplos o ar, as calcificações, a cortical óssea densa, o tecido fibroso, o plástico e outros materiais implantados. Algumas sequências de pulso são designadas como imagens de densidade de prótons ou imagens de densidade de spin. Elas são produzidas empregando-se combinações de TR relativamente longo e de TE curto. Isso tem o efeito de diminuir as ponderações em $T1$ e $T2$, o que acarreta maior

contribuição da densidade de spin ou de prótons ao contraste. Tem também o efeito de aumentar muito a razão sinal-ruído da imagem (Lufkin, 1999) (Figura 10) (Hage and Iwasaki, 2009).

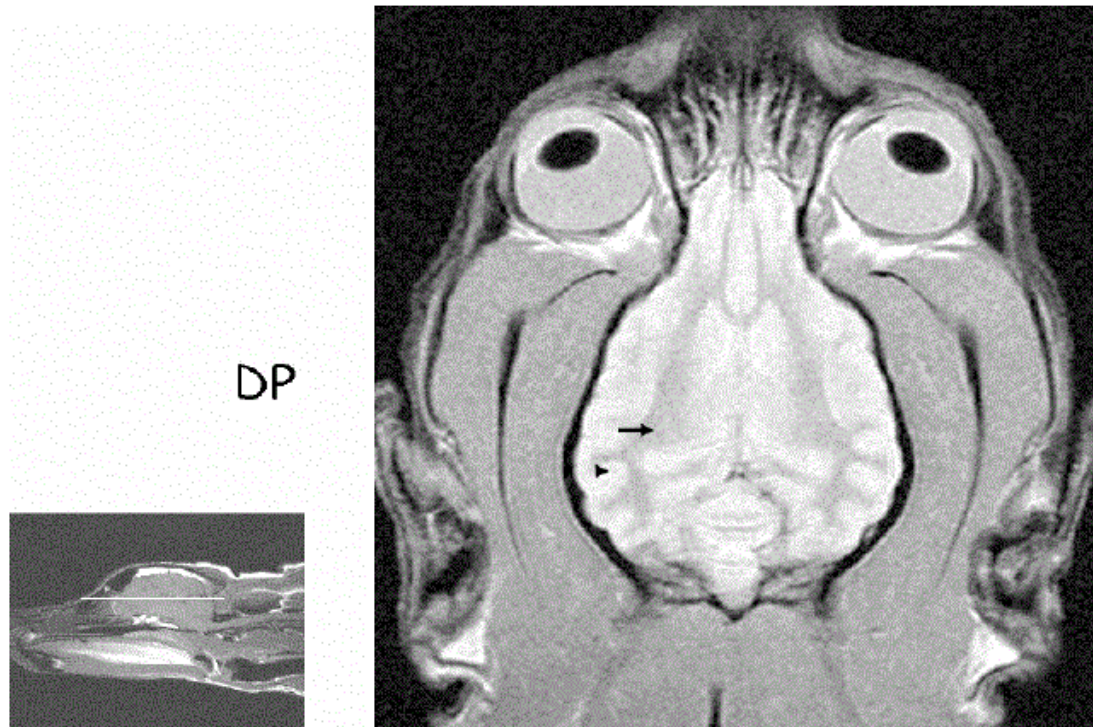


Figura 10. Imagem por ressonância magnética em densidade de prótons (DP) da cabeça de um cão em corte dorsal. Notar a diferença de tonalidade de cinza entre a substância cinzenta (cursor) que aparece hiperintensa (branca) em relação a substância branca (seta), que aparece cinza. Essa diferença de tonalidade de cinza é decorrente da concentração 10% maior de prótons na substância cinzenta (Hage and Iwasaki, 2009).

Os efeitos de relaxação spin-rede (T1) e spin-spin (T2) proporcionam resolução notavelmente superior do contraste das partes moles na RM em comparação à TC. Isso ocorre porque muitas substâncias com densidade de prótons semelhante produzem ainda sinais de intensidade diferentes na RM devido às acentuadas diferenças nos valores de T1 e de T2 dos tecidos (Lufkin, 1999).

Considerando-se os dois grandes grupos de prótons no organismo – lipídeos e água – é possível serem feitas algumas observações sobre os tempos de relaxação e o comportamento do contraste na RM (Lufkin, 1999). A água é constituída de pequenas moléculas que têm uma elevada frequência de movimento molecular. Esses movimentos de rotação ou translação ocorrem muito rapidamente e se devem a efeitos térmicos (movimento browniano). Os prótons móveis nessas

grandes moléculas têm um movimento molecular muito mais lento devido à maior inércia da molécula maior (Lufkin, 1999). A rapidez da relação spin-rede (T_1) depende da eficiência com que a energia é distribuída novamente ao retículo bioquímico. Para adicionar energia ao sistema de maneira ótima, o campo de RF deve oscilar à frequência de ressonância do sistema. Assim, também, a energia pode ser redistribuída mais eficientemente quando os campos magnéticos do retículo estão flutuando à frequência ressonante ou próxima disso (Lufkin, 1999). Quando há uma correlação estreita entre a frequência de Larmor e a frequência de oscilação do ambiente devido ao movimento molecular, há uma transferência de energia muito eficiente e, portanto, um tempo de T_1 curto. Moléculas pequenas como a água tem uma razão de movimento molecular muito acima da frequência de Larmor em qualquer dos instrumentos de RM atuais (alto ou baixo campo). Elas são, então, ineficientes na transferência de energia ao retículo e têm um longo tempo de relaxação de T_1 (Bloembergen et al., 1948; Hebel and Slichter, 1959; Lufkin, 1999). Os prótons em moléculas de tamanho médio, como o colesterol, de movimento molecular mais lento, estão mais próximos dessa faixa e são, portanto, mais eficientes na relação spin-rede (T_1). Moléculas maiores, como os ácidos graxos de cadeia longa, oscilam com frequências bem abaixo da frequência ressonante. Contudo, a rotação dos grupos terminais dos ácidos graxos a frequências mais altas possibilita uma relaxação spin-rede (T_1) eficiente também para esses lipídeos (Lufkin, 1999).

Além do tamanho molecular, outros fatores (efeitos de ligação de proteínas) afetam a rapidez do movimento molecular e, portanto, a eficiência de transferência de energia de volta ao retículo, o que determina o tempo de relaxação (Lufkin, 1999). Líquidos puros como a água tendem a ter uma frequência elevada de movimento molecular e, portanto, um longo tempo de relaxação T_1 . No corpo, porém, a maior parte da água não está em estado puro, mas sim presente em soluções de proteínas e outras macromoléculas. Isso ocorre não apenas na célula, mas também nas grandes coleções líquidas extracelulares (Lufkin, 1999). A água pura tem uma frequência

elevada de movimento molecular e um T1 muito longo devido à ineficiente transferência de energia ao retículo, pelas razões citadas anteriormente. Contudo, à medida que são adicionadas à solução, a água livre em movimento rápido torna-se estruturada (alterada em seus movimentos, mas não ligada efetivamente) em torno da macromolécula. Finalmente, a água ligada é aquela que apresenta efetivamente uma ligação por ponte de hidrogênio a um local polar ou iônico fixo na macromolécula. Todas as moléculas de água que são afetadas por macromoléculas (água ligada e estruturada) são designadas como a água da camada de hidratação. Esse processo torna mais lento o movimento molecular, trazendo-o assim mais próximo da frequência de Larmor do sistema e afetando a eficiência da relaxação (Lufkin, 1999). Assim sendo, a presença da água numa camada de hidratação em torno das macromoléculas leva a uma diminuição do tempo de relaxação de T1. Por esse mecanismo, soluções de água de elevado conteúdo proteico ou com uma grande quantidade de restos celulares podem ter um tempo de relaxação de T1 semelhante ao do colesterol ou outros lipídeos. Esse é um aspecto importante da interpretação da RM: os líquidos podem ter aparências diversas com base em seu conteúdo proteico (Lufkin, 1999).

Para se obter o máximo de contraste em T1, que é a diferença na intensidade do sinal com base nos tempos T1 teciduais, o tempo TR na sequência de pulso é reduzido. Isso leva a uma imagem ponderada em T1. Com um TR mais longo, os tecidos já recuperaram integralmente sua magnetização longitudinal e têm intensidade de sinal semelhante e pouco contraste (Lufkin, 1999). Uma sequência de TR curto aumentará ao máximo o contraste T1, mas isso também afetará outros aspectos da qualidade da imagem. A razão sinal-ruído global diminui com o TR curto, embora o contraste aumente (Lufkin, 1999). Para se ter uma diferença máxima na intensidade do sinal com base nos tempos T2, o tempo TE na sequência de pulso é aumentado. Isso leva a uma imagem ponderada em T2. Os tecidos têm intensidade de sinal semelhante e pouco contraste com um TE mais curto. Isso ocorre por não ter transcorrido um tempo suficiente para que as diferenças de T2 causem a defasagem dos spins (Lufkin, 1999). Uma sequência de TE longo, portanto, obterá um

contraste em T2 máximo à custa da qualidade de imagem. A razão sinal-ruído global diminui ao aumentar o TE, ainda que o contraste em T2 aumente (Lufkin, 1999). Para se produzir uma imagem fortemente ponderada em T1, usa-se um TR curto para se obter um contraste T1 máximo e usa-se um TE curto para um contraste T2 mínimo. Assim, também, para se produzir uma imagem fortemente ponderada em T2, usa-se um TE longo para se obter um contraste T2 máximo e um TR longo para um contraste T1 mínimo (Lufkin, 1999). Finalmente, uma sequência de TE curto e TR longo obteria o máximo de relação sinal-ruído na imagem. Isso é feito à custa do contraste T1 e T2. Devido à ausência de um contraste T1 ou T2 forte, essas imagens de elevada relação sinal-ruído são designadas imagens de densidade de prótons (Lufkin, 1999). Todas as partes moles podem ser visibilizadas na RM. Entretanto, a cortical óssea e o ar não produzem sinal nas imagens por causa da inabilidade dos prótons relaxarem na matriz óssea densa e da relativa falta de núcleos de hidrogênio no ar. Por possuírem baixa densidade de prótons móveis as lentes não apresentam sinal em qualquer sequência utilizada. Todas as outras estruturas são visibilizadas em vários graus de cinza ao branco por causa das variações da intensidade do sinal (Assheuer, 1997). A diferenciação de contraste entre dois tecidos adjacentes (por exemplo, entre um tumor cerebral e substância branca normal) depende das diferenças entre as densidades de prótons, os T1 e T2 dos dois tecidos. A assim chamada conspicuidade (sinal da lesão versus sinal do tecido adjacente) pode ainda ser maximizada pela manipulação adequada dos parâmetros selecionáveis pelo operador (Lufkin, 1999). Sequências de pulso inadequadas podem diminuir a diferença entre a lesão e o tecido circundante, tornando difícil a detecção das lesões (Lufkin, 1999). Os parâmetros que podem afetar o contraste das imagens e que estão sob o controle do operador incluem a escolha da sequência de pulso, ângulo de excitação do pulso de RF (*flip angle*), espessura do corte, campo de visão, tamanho da matriz e uso de agentes de contraste exógeno (Lufkin, 1999). A sequência de pulso mais comumente utilizada em RM é a sequência spin-eco. Nessa sequência, simplesmente variando TR e TE é possível obter uma imagem que seja predominantemente ponderada em T1,

T2 ou na densidade de prótons (Lufkin, 1999). De uma forma resumida, a aquisição de imagens por RM é constituída das seguintes etapas: o paciente é colocado no interior do magneto do equipamento; os núcleos atômicos do paciente se alinham ao longo do campo magnético aplicado, gerando um vetor de magnetização; gradientes de campo magnético sequenciais são aplicados para a localização espacial dos sinais a serem adquiridos; os pulsos de excitação são aplicados e os núcleos absorvem energia; após os pulsos, passam a ocorrer os fenômenos de relaxação; os núcleos passam a induzir o sinal de RM nas bobinas receptoras; o sinal de RM é adquirido; o sinal de RM é processado por meio da transformada de Fourier; a imagem é formada ponto a ponto numa matriz (Magalhães, 1999).

Entre as várias modalidades de imagem, a Ressonância Magnética (RM) é a mais preferida. Para uma análise adequada dessas imagens, é essencial extrair um conjunto de características discriminativas que proporcionem uma melhor classificação das imagens de RM. Na literatura, vários métodos de extração de características têm sido propostos, como Análise de Componentes Independentes (Moritz et al., 2000), Transformada de Fourier (Bracewell, 1999), Transformada Wavelet (Chaplot et al., 2006; El-Dahshan et al., 2010) e Recursos baseados em Textura (Haralick et al., 1973). É um fato bem conhecido que a transformada de Fourier é útil para extrair o conteúdo de frequência de um sinal, mas não pode ser usada para analisar com precisão o conteúdo de tempo e frequência simultaneamente. Para superar isso, é proposta a análise wavelet que analisa as informações de tempo com precisão com o uso de uma janela de tamanho fixo. Com o uso de janelas de tamanho variável, ele captura informações de baixa e alta frequência com precisão. RM é uma técnica não invasiva, sem efeitos colaterais de radiação ionizante e adequada para o estudo interno do cérebro humano que fornece melhores informações sobre a anatomia dos tecidos moles. No entanto, existe um enorme repositório de RM, o que dificulta a tarefa de interpretação manual. Assim, a análise assistida por computador e o diagnóstico de imagens cerebrais de ressonância magnética tornaram-se uma importante área de pesquisa nos últimos anos.

Capítulo IX

1. Referências

- Adam, R., Chiche, L., Aloia, T., Elias, D., Salmon, R., Rivoire, M., Jaeck, D., Saric, J., Le Treut, Y.P., Belghiti, J., Manton, G., Mentha, G., Association Francaise de, C., 2006. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 244, 524-535.
- Aggarwal, N., K. Agrawal, R., 2012. First and Second Order Statistics Features for Classification of Magnetic Resonance Brain Images. *Journal of Signal and Information Processing* 03, 146-153.
- Assheuer, J.S., M., 1997. *Mri and ct atlas of the dog*. Blackwell Science, Oxford.
- Baldi, I., Gruber, A., Alioum, A., Berteaud, E., Lebailly, P., Huchet, A., Tourdias, T., Kantor, G., Maire, J.P., Vital, A., Loiseau, H., Gironde, T.R.G., 2011. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. *Neuro Oncol* 13, 1370-1378.
- Barnholtz-Sloan, J.S., Sloan, A.E., Davis, F.G., Vigneau, F.D., Lai, P., Sawaya, R.E., 2004. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 22, 2865-2872.
- Bertsimas, D., Dunn, J., 2017. Optimal classification trees. *Machine Learning* 106, 1039-1082.
- Blanchet, L., Krooshof, P.W., Postma, G.J., Idema, A.J., Goraj, B., Heerschap, A., Buydens, L.M., 2011. Discrimination between metastasis and glioblastoma multiforme based on morphometric analysis of MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 32, 67-73.
- Bloch, F., Hansen, W.W., Packard, M., 1946. The Nuclear Induction Experiment. *Physical Review* 70, 474-485.
- Bloembergen, N., Purcell, E.M., Pound, R.V., 1948. Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption. *Physical Review* 73, 679-712.
- Bracewell, R.N., 1999. "The Fourier Transform and Its Applications," 3rd Edition ed. McGraw-Hill, New York.
- Cambruzzi, E., Pêgas, K.L., Ferrari, M.B., 2011. Avaliação imuno-histoquímica de 100 casos de metástases encefálicas e correlação com o sítio primário do tumor. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 47, 57-64.
- Carter, J.V., Pan, J., Rai, S.N., Galandiuk, S., 2016. ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. *Surgery* 159, 1638-1645.
- Chaplot, S., Patnaik, L.M., Jagannathan, N.R., 2006. Classification of magnetic resonance brain images using wavelets as input to support vector machine and neural network. *Biomedical Signal Processing and Control* 1, 86-92.
- Claes, A., Idema, A.J., Wesseling, P., 2007. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol* 114, 443-458.
- Dolecek, T.A., Propp, J.M., Stroup, N.E., Kruchko, C., 2012. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 14 Suppl 5, v1-49.
- El-Dahshan, E.-S.A., Hosny, T., Salem, A.-B.M., 2010. Hybrid intelligent techniques for MRI brain images classification. *Digital Signal Processing* 20, 433-441.
- El-Zein R, M.A., Wrensch M, Bondy ML., 2002. *Epidemiology of brain tumors*, 2ed ed. Oxford University Press, New York.
- Gavrilovic, I.T., Posner, J.B., 2005. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 75, 5-14.
- Giese, A., Bjerkvig, R., Berens, M.E., Westphal, M., 2003. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J Clin Oncol* 21, 1624-1636.
- Hage, M.C.F.N.S., Iwasaki, M., 2009. *Imagem por ressonância magnética: princípios básicos*. Ciência Rural 39, 1275-1283.
- Haralick, R.M., Shanmugam, K., Dinstein, I.H., 1973. Textural Features for Image Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics SMC-3*, 610-621.
- Health, M.o., 2017. Estimate 2016 - Incidence of cancer in Brazil. National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro.

- Hebel, L.C., Slichter, C.P., 1959. Nuclear Spin Relaxation in Normal and Superconducting Aluminum. *Physical Review* 113, 1504-1519.
- Hwang, E.J., Kim, H.G., Kim, D., Rhee, H.Y., Ryu, C.W., Liu, T., Wang, Y., Jahng, G.H., 2016. Texture analyses of quantitative susceptibility maps to differentiate Alzheimer's disease from cognitive normal and mild cognitive impairment. *Med Phys* 43, 4718.
- Jung, J., Taylor, J., Dalton, E., Glancz, L.J., Roach, J., Zakaria, R., Lammy, S., Chari, A., Budohoski, K.P., Livermore, L.J., Yu, K., Jenkinson, M.D., Brennan, P.M., Brazil, L., Bunce, C., Bourmpaki, E., Ashkan, K., Vergani, F., British National Trainee Research, C., 2020. Management evaluation of metastasis in the brain (MEMBRAIN)-a United Kingdom and Ireland prospective, multicenter observational study. *Neurooncol Pract* 7, 344-355.
- Jung, S., Kim, H.W., Lee, J.H., Kang, S.S., Rhu, H.H., Jeong, Y.I., Yang, S.Y., Chung, H.Y., Bae, C.S., Choi, C., Shin, B.A., Kim, K.K., Ahn, K.Y., 2002. Brain tumor invasion model system using organotypic brain-slice culture as an alternative to in vivo model. *J Cancer Res Clin Oncol* 128, 469-476.
- Kamar, F.G., Posner, J.B., 2010. Brain metastases. *Semin Neurol* 30, 217-235.
- Kassner, A., Thornhill, R.E., 2010. Texture analysis: a review of neurologic MR imaging applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 31, 809-816.
- Kim, H., Lee, S.-H., Sohn, M.-K., Kim, D.-J., 2014. Illumination invariant head pose estimation using random forests classifier and binary pattern run length matrix. *Human-centric Computing and Information Sciences* 4.
- Le Chevalier, T., Smith, F.P., Caille, P., Constans, J.P., Rouesse, J.G., 1985. Sites of primary malignancies in patients presenting with cerebral metastases. A review of 120 cases. *Cancer* 56, 880-882.
- Lufkin, R.L., 1999. Manual de ressonância magnética. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- MA, S., 2007. Manual of neurology: diagnosis and treatment, 9th ed ed. LWW, Baltimore.
- Magalhães, A.C.A., 1999. Ressonância magnética do sistema nervoso central. Atheneu, São Paulo.
- Mangiola, A., de Bonis, P., Maira, G., Balducci, M., Sica, G., Lama, G., Lauriola, L., Anile, C., 2008. Invasive tumor cells and prognosis in a selected population of patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 113, 841-846.
- Mohanty, A.K., Senapati, M.R., Beberta, S., Lenka, S.K., 2012. Texture-based features for classification of mammograms using decision tree. *Neural Computing and Applications* 23, 1011-1017.
- Moritz, C.H., Haughton, V.M., Cordes, D., Quigley, M., Meyerand, M.E., 2000. Whole-brain functional MR imaging activation from a finger-tapping task examined with independent component analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 1629-1635.
- Mouthuy, N., Cosnard, G., Abarca-Quinones, J., Michoux, N., 2012. Multiparametric magnetic resonance imaging to differentiate high-grade gliomas and brain metastases. *J Neuroradiol* 39, 301-307.
- Nathoo, N., Toms, S.A., Barnett, G.H., 2004. Metastases to the brain: current management perspectives. *Expert Rev Neurother* 4, 633-640.
- Purcell, E.M., Torrey, H.C., Pound, R.V., 1946. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review* 69, 37-38.
- Pykett, I.L.e.a., 1982. Principles of nuclear magnetic resonance imaging. Radiology, Illinois.
- Santos, J., Foley, S., Paulo, G., McEntee, M.F., Rainford, L., 2015. The impact of pediatric-specific dose modulation curves on radiation dose and image quality in head computed tomography. *Pediatr Radiol* 45, 1814-1822.
- Senanayake, S., White, N., Graves, N., Healy, H., Baboolal, K., Kularatna, S., 2019. Machine learning in predicting graft failure following kidney transplantation: A systematic review of published predictive models. *Int J Med Inform* 130, 103957.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A., 2020. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 70, 7-30.
- Smith, H.R., F.N, 1989. A non-mathematical approach to basic mri. *Medical Physics*, Wisconsin.
- Thomson, C.E., Kornegay, J.N., Burn, R.A., Drayer, B.P., Hadley, D.M., Levesque, D.C., Gainsburg, L.A., Lane, S.B., Sharp, N.J.H., Wheeler, S.J., 1993. Magnetic Resonance Imaging-a General Overview of Principles and

Examples in Veterinary Neurodiagnosis. Veterinary Radiology & Ultrasound 34, 2-17.

Turkki, R., Byckhov, D., Lundin, M., Isola, J., Nordling, S., Kovanen, P.E., Verrill, C., von Smitten, K., Joensuu, H., Lundin, J., Linder, N., 2019. Breast cancer outcome prediction with tumour tissue images and machine learning. Breast Cancer Res Treat 177, 41-52.

Villafana, T., 1988. Fundamental physics of magnetic resonance imaging. Radiologic Clinics of North America, Philadelphia.

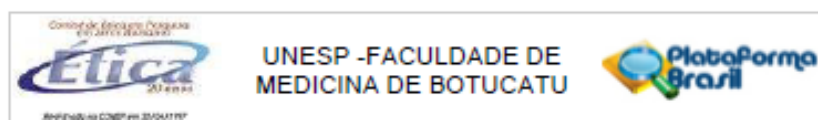
Wildeboer, R.R., van Sloun, R.J.G., Huang, P., Wijkstra, H., Misch, M., 2019. 3-D Multi-parametric Contrast-Enhanced Ultrasound for the Prediction of Prostate Cancer. Ultrasound Med Biol 45, 2713-2724.

Zacharaki, E.I., Wang, S., Chawla, S., Soo Yoo, D., Wolf, R., Melhem, E.R., Davatzikos, C., 2009. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. Magn Reson Med 62, 1609-1618.

Capítulo X

1. Parecer substância do Comitê de Ética em Pesquisa

 Comitê de Ética em Pesquisa UNESP - Botucatu	UNESP - FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Nova Abordagem de Classificação para Distinção de Tumores Primários, Secundários e Infecções Cerebrais em Ressonância Magnética		
Pesquisador: Diana Rodrigues de Pina		
Área Temática:		
Versão: 1		
CAAE: 49334821.5.0000.5411		
Instituição Proponente: Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 4.896.390		
Apresentação do Projeto:		
As informações descritas nos campos foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa.		
As neuroinfecções e os tumores cerebrais são considerados um grave problema de saúde pública e sua diferenciação constitui um grande desafio diagnóstico. Um diagnóstico definitivo só pode ser alcançado a partir de uma biópsia estereotática do cérebro, que possibilita um risco elevado de mortalidade do paciente. Dentro deste contexto, estratégias alternativas para a diminuição de procedimentos invasivos são necessárias; por exemplo, o Aprendizado de Máquina (AM) aplicado a Imagens biomédicas por meio de Análise de Textura (TA) tem sido amplamente utilizada na medicina diagnóstica para classificação ou diferenciação de lesões. Desse modo, a proposta visa um sistema de extração de texturas e aprendizado de máquina aplicado a neuroimagens para diferenciação de neuroinfecções e tumores cerebrais; por meio de um banco de dados a partir de imagens dos exames de rotina do Hospital das Clínicas de Botucatu e do Hospital das Clínicas da UNICAMP. O estudo será retrospectivo por meio de imagens de ressonância magnética (RM) do encéfalo. As sequências utilizadas serão ponderadas em T1 e T2, difusão e recuperação de inversão fluido-atenuada (FLAIR). Radiologistas experientes realizaram a segmentação manual das regiões de interesse (ROI) tumorais e infecciosas. Essas regiões selecionadas manualmente serão utilizadas para extração de parâmetros de textura através do software Matlab® (v 2017). Na primeira análise: será feita a diferenciação entre tumores primários e secundários, divididos em		
Endereço: Chácara Butignoli, s/n Bairro: Rubião Junior UF: SP Município: BOTUCATU Telefone: (14)3880-1609		
CEP: 18.618-070 E-mail: cep@fmb.unesp.br		



Continuação do Parecer: 4.096.390

dois grupos, utilizando-se métodos estatísticos de aprendizado de máquina, os dados serão separados em um conjunto de treinamento (75% da amostra total) e testes (os 25% restantes). Na segunda análise: será feita a diferenciação entre tumores e neuroinfecções de forma semelhante ao descrito acima. Esperamos obter um método de diferenciação entre tumores primários e secundários; e entre tumores e infecções. O algoritmo computacional atuará como suporte ao diagnóstico clínico, trazendo maior confiança na análise de imagens de RM no sistema nervoso central.

Hipótese: Métodos computacionais para classificação utilizando aprendizado de máquina aplicado a análises de textura podem ser utilizados para diferenciar tumores primários e secundários e neuroinfecções.

Critério de Inclusão:

Pacientes com exames de RM no período compreendido entre 2018 a 2020 com diagnósticos de Infecção ou tumor. Todos os pacientes deverão ter diagnóstico confirmado por análise histopatológica a partir de biópsia ou comprovação laboratorial apropriada, exemplo: Ilíquo

Critério de Exclusão:

Pacientes que tiveram cirurgia ou biópsia antes da aquisição de imagens, lesões menores do que 10mm, pacientes com malformações intracranianas, pacientes que tenham apresentado contra-indicação ao uso de contraste venoso e pacientes que não possuam todas as sequências necessárias para as análises.

Tamanho amostral: 100 (Tumores secundários: 25; Infecções cerebrais: 50; Tumores primários: 25).

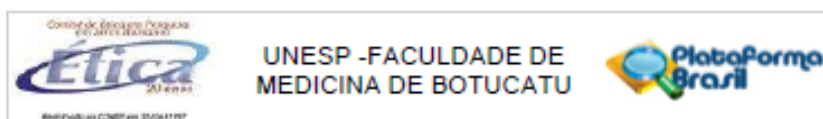
Desfecho: Utilizar métodos computacionais para estabelecer uma diferenciação entre exames de imagens de ressonância magnética, que visualmente se assemelham, a fim de proporcionar um diagnóstico mais preciso e uma ferramenta de auxílio clínico a radiologistas e médicos.

Objetivo da Pesquisa:

As informações descritas nos campos foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa.

Desenvolvimento de uma nova abordagem para diferenciação de lesões cerebrais utilizando ferramentas computacionais aplicadas a neuroimagens. Sendo as etapas para cumprir o objetivo principal: - Criação de métodos computacionais para classificação e diferenciação entre tumores primário e secundários;- Criação de métodos computacionais para classificação e diferenciação entre tumores e infecções cerebrais.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1600 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.090.390

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações descritas nos campos foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa.

Riscos: Não serão utilizados dados secundários como prontuários dos pacientes entre outros. Pois trata-se de uso de ferramentas computacionais para a classificação de imagens por meio de aprendizado de máquinas.

Benefícios:

As aplicações das ferramentas computacionais para classificação utilizando aprendizado de máquina aplicado a análises de textura podem ser utilizados para diferenciar tumores primários e secundários e neuroinfecções poderá trazer contribuições originais a comunidade científica com potencial suporte ao diagnóstico clínico diferencial trazendo maior confiança na análise de imagens de ressonância magnética no sistema nervoso central.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa relevante, com estudo retrospectivo de análise Imagens de ressonância magnética visando auxiliar o diagnóstico médico em distinguir diferentes estruturas que se assemelham muito visualmente. Portanto, proporcionar um diagnóstico mais preciso e uma ferramenta de auxílio clínico a radiologistas e médicos. Local do estudo: Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem, FMB-Unesp Não há despesas para a realização do projeto. Período de coleta de dados do estudo (dados retrospectivos: exemplo: 03/01/2022 a 01/07/2022); Desenvolvimento de algoritmos de extração de texturas (01/08/2022 a 01/12/2022); Análise Intra e Inter grupos (01/08/2023 a 01/12/2023); Seleção de texturas (02/01/2023 a 03/07/2023) e elaboração da tese 01/08/2024 a 01/08/2025).

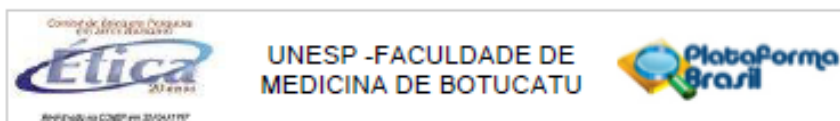
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados:

- folha de rosto;
- anuências Institucionais (FMB, HCFMB);
- projeto de pesquisa;
- TCLE: o pesquisador solicita dispensa do TCLE com justificativa que o banco de dados a ser utilizado nessa pesquisa será construído com exames realizados entre 2018 e 2020, sendo que os pacientes não se encontram em segmento no serviço e os pacientes vieram a óbito devido a condição apresentada. Os exames a serem utilizados por ser exames de Imagens não dispõe de nenhuma informação pessoal e não terá relação direta com o paciente.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 03 de 05



Continuação do Parecer: 4.096.390

Recomendações:

1. Apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o Projeto de Pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 02/08/2021, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES_BASICAS_DO_P ROJETO_1778747.pdf	08/07/2021 18:08:16		Aceito
Outros	TermoDeAnuenciainstitucional.pdf	08/07/2021 18:07:59	Diana Rodrigues de Pina	Aceito
Outros	AnuenciHcsipe2082021.pdf	08/07/2021 18:07:25	Diana Rodrigues de Pina	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoAssinadaa.pdf	02/07/2021 09:18:23	Diana Rodrigues de Pina	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa.doc	02/07/2021 09:16:58	Diana Rodrigues de Pina	Aceito

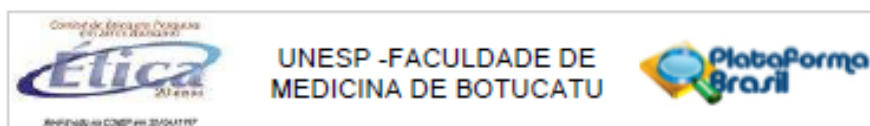
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Bufignoli, s/n	CEP: 18.618-070
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1809	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.090.390

BOTUCATU, 10 de Agosto de 2021

Assinado por:
Trajano Sardenberg
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1809 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 05 de 05

Capítulo XI

1. Anexo III

Artigo científico intitulado: "Inflammatory lesions and brain tumors: is it possible to differentiate them based on texture features in magnetic resonance imaging?"

RESEARCH

OPEN ACCESS



Journal of
Venomous Animals and Toxins
including Tropical Diseases

ISSN 1678-9199

www.jvat.org

Inflammatory lesions and brain tumors: is it possible to differentiate them based on texture features in magnetic resonance imaging?

Allan Felipe Fattori Alves¹, José Ricardo de Arruda Miranda¹, Fabiano Reis², Sergio Augusto Santana de Souza¹, Luciana Luchesi Rodrigues Alves¹, Laisson de Moura Feitoza², José Thiago de Souza de Castro², Diana Rodrigues de Pina^{3*}

¹Department of Physics and Biophysics, Botucatu Biosciences Institute, São Paulo State University (UNESP), Botucatu, SP, Brazil.

²Department of Radiology, School of Medical Sciences, University of Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brazil.

³Department of Tropical Disease and Imaging Diagnosis, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), Botucatu, SP, Brazil.

Abstract

Background: Neuroimaging strategies are essential to locate, to elucidate the etiology, and to the follow up of brain disease patients. Magnetic resonance imaging (MRI) provides good cerebral soft-tissue contrast detection and diagnostic sensitivity. Inflammatory lesions and tumors are common brain diseases that may present a similar pattern of a cerebral ring enhancing lesion on MRI, and non-enhancing core (which may reflect cystic components or necrosis) leading to misdiagnosis. Texture analysis (TA) and machine learning approaches are computer-aided diagnostic tools that can be used to assist radiologists in such decisions.

Methods: In this study, we combined texture features with machine learning (ML) methods aiming to differentiate brain tumors from inflammatory lesions in magnetic resonance imaging. Retrospective examination of 67 patients, with a pattern of a cerebral ring enhancing lesion, 30 with inflammatory, and 37 with tumoral lesions were selected. Three different MRI sequences and textural features were extracted using gray level co-occurrence matrix and gray level run length. All diagnoses were confirmed by histopathology, laboratorial analysis or MRI.

Results: The features extracted were processed for the application of ML methods that performed the classification. T1-weighted images proved to be the best sequence for classification, in which the differentiation between inflammatory and tumoral lesions presented high accuracy (0.827), area under ROC curve (0.906), precision (0.837), and recall (0.912).

Conclusion: The algorithm obtained textures capable of differentiating brain tumors from inflammatory lesions, on T1-weighted images without contrast medium using the Random Forest machine learning classifier.

Keywords:

Medical imaging
Image processing
Inflammation
Tumor
Magnetic resonance imaging

* Correspondence: diana.pina@unesp.br

<https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0011>

Received: 29 January 2020; Accepted: 05 August 2020; Published online: 04 September 2020



On-line ISSN 1678-9199 © The Author(s). 2020 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

2. Anexo IV

Artigo científico intitulado: “Combining machine learning and texture analysis to differentiate mediastinal lymph nodes in lung cancer patients”

Physical and Engineering Sciences in Medicine (2021) 44:387–394
<https://doi.org/10.1007/s13246-021-00988-2>

SCIENTIFIC PAPER



Combining machine learning and texture analysis to differentiate mediastinal lymph nodes in lung cancer patients

Allan F. F. Alves¹ · Sérgio A. Souza² · Raul L. Ruiz Jr.¹ · Tarcísio A. Reis¹ · Aglâia M. G. Ximenes¹ · Erica N. Hasimoto¹ · Rodrigo L. Pires¹ · José Ricardo A. Miranda² · Diana R. Pina¹ 

Received: 19 June 2020 / Accepted: 3 March 2021 / Published online: 17 March 2021
© Australasian College of Physical Scientists and Engineers in Medicine 2021

Abstract

Evaluate whether texture analysis associated with machine learning approaches could differentiate between malignant and benign lymph nodes. A total 18 patients with lung cancer were selected, with 39 lymph nodes, being 15 malignant and 24 benign. Retrospective computed tomography scans were utilized both with and without contrast medium. The great differential of this work was the use of 15 textures from mediastinal lymph nodes, with five different physicians as operators. First and second order statistical textures such as gray level run length and co-occurrence matrix were extracted and applied to three different machine learning classifiers. The best machine learning classifier demonstrated a variability of less than 5% among operators. The support vector machine (SVM) classifier presented 95% of the area under the ROC curve (AUC) and 89% of sensitivity for sequences without contrast medium. SVM classifier presented 93% of AUC and 86% of sensitivity for sequences with contrast medium. Texture analysis and machine learning may be helpful in the differentiation between malign and benign lymph nodes. This study can aid the physician in diagnosis and staging of lymph nodes and potentially reduce the number of invasive analysis to histopathological confirmation.

Keywords Lymph nodes · Textures · Machine learning · Image

Introduction

In patients with suspected lung cancer, lymph node staging in the mediastinum is crucial due to the impact on management and prognosis [1]. Lung cancer staging is performed through the tumor nodes metastasis (TNM) system [2], where the size and position of the primary tumor (T), the presence and location of compromised lymph nodes (N), and the presence of distant metastases (M) are evaluated.

Approximately 30% of patients with pulmonary cancer presents mediastinal involvement at the time of diagnosis. This involvement may affect ipsilateral lymph nodes, contralateral lymph nodes or direct tumor invasion. The major difficulty is determining which patients need to proceed with

an invasive investigation, and which are consider reactionary or benign lymphadenopathy [3].

Imaging modalities such as computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET-CT) can potentially identify malignant involvement in mediastinal lymph nodes. CT has the advantage of being more widely available, its images are easily interpreted, as well as less sensitive to motion artefacts [4]. In CT scan diagnosis, the increase in the diameter of mediastinal lymph nodes leads to a further investigation [1]. In addition, lymph node enhancement to intravenous contrast may be another criterion used as a predictor of malignancy. To confirm the involvement of suspected lymph nodes, biopsies are performed for histopathological analysis [3]. There is also the possibility to utilize the extraction of quantitative features from radiological images to aid the diagnosis. Those features can provide more information within studied structures not always visible to the clinician's eye [5].

In this context, image processing and classification methods could be used to assess the diagnosis based on image evidence [2]. Since its introduction [6], texture features have

✉ Diana R. Pina
diana.pina@unesp.br

¹ Medical School, Sao Paulo State University Julio de Mesquita Filho, Araçatuba, Brazil

² Institute of Bioscience, Sao Paulo State University Julio de Mesquita Filho, Araçatuba, Brazil

3. Anexo V

Artigo científico intitulado: "Texture analysis to differentiate anterior cruciate ligament in patients after surgery with platelet-rich plasma"

Alves et al. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* (2021) 16:283
<https://doi.org/10.1186/s13018-021-02437-y>

Journal of Orthopaedic
Surgery and Research

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Texture analysis to differentiate anterior cruciate ligament in patients after surgery with platelet-rich plasma



Allan Felipe Fattori Alves¹, José Ricardo de Arruda Miranda², Sérgio Augusto Santana de Souza², Ricardo Violante Pereira¹, Paulo Roberto de Almeida Silveiras¹, Seizo Yamashita¹, Elenice Deffune¹ and Diana Rodrigues de Pina^{1*} 

Abstract

Background: Platelet-rich plasma (PRP) has been used to favor anterior cruciate ligament (ACL) healing after reconstruction surgeries. However, clinical data are still inconclusive and subjective about PRP. Thus, we propose a quantitative method to demonstrate that PRP produced morphological structure changes.

Methods: Thirty-four patients undergoing ACL reconstruction surgery were evaluated and divided into control group (sixteen patients) without PRP application and experiment group (eighteen patients) with intraoperative application of PRP. Magnetic resonance imaging (MRI) scans were performed 3 months after surgery. We used Matlab® and machine learning (ML) in Orange Canvas® to texture analysis (TA) features extraction. Experienced radiologists delimited the regions of interest (Rois) in the T2-weighted images. Sixty-two texture parameters were extracted, including gray-level co-occurrence matrix and gray level run length. We used the algorithms logistic regression (LR), naive Bayes (NB), and stochastic gradient descent (SGD).

Results: The accuracy of the classification with NB, LR, and SGD was 83.3%, 75%, 75%, respectively. For the area under the curve, NB, LR, and SGD presented values of 91.7%, 94.4%, 75%, respectively. In clinical evaluations, the groups show similar responses in terms of improvement in pain and increase in the IKDC index (International Knee Documentation Committee) and Lysholm score indices differing only in the assessment of flexion, which presents a significant difference for the group treated with PRP.

Conclusions: Here, we demonstrated quantitatively that patients who received PRP presented texture changes when compared to the control group. Thus, our findings suggest that PRP interferes with morphological parameters of the ACL.

Trial registration: Protocol no. CAAE 56164316.6.0000.5411.

Keywords: Knee joint, Classification, Magnetic resonance imaging, Texture analysis, Machine learning, Platelet-rich plasma

* Correspondence: dianapina@unesp.br

¹Medical School, Sao Paulo State University Julio de Mesquita Filho, Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n - UNESP - Campus de Botucatu, Botucatu, SP CEP 13618687, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

4. Anexo VI

Artigo científico intitulado: “Automatic algorithm for quantifying lung involvement in patients with chronic obstructive pulmonary disease, infection with SARS-CoV-2, paracoccidioidomycosis and no lung disease patients”

05/09/2022 19:46

Automatic algorithm for quantifying lung involvement in patients with chronic obstructive pulmonary disease, infection with S...

Automatic algorithm for quantifying lung involvement in patients with chronic obstructive pulmonary disease, infection with SARS-CoV-2, paracoccidioidomycosis and no lung disease patients

Allan Felipe Fattori Alves, José Ricardo Arruda Miranda, Fabiano Reis, Abner Alves Oliveira, Sérgio Augusto Santana Souza, Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, Suzana Erico Tanni, José Thiago Souza Castro, Diana Rodrigues Pina

Published: June 10, 2021 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251783>

Abstract

In this work, we aimed to develop an automatic algorithm for the quantification of total volume and lung impairments in four different diseases. The quantification was completely automatic based upon high resolution computed tomography exams. The algorithm was capable of measuring volume and differentiating pulmonary involvement including inflammatory process and fibrosis, emphysema, and ground-glass opacities. The algorithm classifies the percentage of each pulmonary involvement when compared to the entire lung volume. Our algorithm was applied to four different patients groups: no lung disease patients, patients diagnosed with SARS-CoV-2, patients with *chronic obstructive pulmonary disease*, and patients with *paracoccidioidomycosis*. The quantification results were compared with a semi-automatic algorithm previously validated. Results confirmed that the automatic approach has a good agreement with the semi-automatic. Bland-Altman (B&A) demonstrated a low dispersion when comparing total lung volume, and also when comparing each lung impairment individually. Linear regression adjustment achieved an R value of 0.81 when comparing total lung volume between both methods. Our approach provides a reliable quantification process for physicians, thus impairments measurements contributes to support prognostic decisions in important lung diseases including the infection of SARS-CoV-2.

Citation: Alves AFF, Miranda JRA, Reis F, Oliveira AA, Souza SAS, Fortaleza CMCB, et al. (2021) Automatic algorithm for quantifying lung involvement in patients with chronic obstructive pulmonary disease, infection with SARS-CoV-2, paracoccidioidomycosis and no lung disease patients. PLoS ONE 16(6): e0251783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251783>

Editor: Gayle E. Woloschak, Northwestern University Feinberg School of Medicine, UNITED STATES

Received: June 30, 2020; **Accepted:** May 3, 2021; **Published:** June 10, 2021

Copyright: © 2021 Alves et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability: The data cannot be shared due to potentially identifying or sensitive information. Future researchers will be able to request the data used in this study through the contact of the local ethics committee of São Paulo State University: Chácara Butignolli, s/n, Botucatu, São Paulo - Brazil. Zip code: 18618970. telephone: 3880-1609. e-mail: cep.fmb@unesp.br. Additionally, the study ethics approval may be requested through the conep portal (<https://Plataformabrasil.saude.gov.br/>).

Funding: Prof. Diana received funding from a Brazilian agency named Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ (Process Number 303509/2019-8) and also from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Fapesp (Process Number 2020/05539-9). PHD Student Sergio A. S. Souza received a scholarship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

Computed tomography has been used as a standard procedure in the diagnosis of many lung diseases: acute pulmonary embolism, chronic pulmonary hypertension, interstitial lung disease, lung infection, bronchial carcinoma, and emphysema [1]. More recently, CT imaging has been recommended as the main method for the diagnosis of SARS-CoV-2 [2], which can affect more than 50% of the lung. Knowing the impact of lung diseases worldwide, the search for more effective and less invasive methods to characterize the extent of lung involvement is essential [3–7].

In the last two decades, CT scanners increased their spatial and temporal resolution. Multi-detector scanners can acquire up to hundreds of 1-mm slices simultaneously [8]. It allowed the characterization and quantification of anatomic structures with more confidence [9]. The advantage of CT examination compared to other modalities is that it is a fast exam, it provides lung anatomy in sectional slices, allows the 3D volumetric reconstruction and it provides the early detection of abnormalities.

The identification of pulmonary structure is often done subjectively by radiologists. Changes in the pulmonary structures represent progress or not of obstructive and restrictive respiratory diseases. Therefore, its response corresponds to different therapeutic alternatives. Quantification measurements are difficult to obtain and relies on subjective estimations of lung volume and the size of the compromised area within the lung. Radiological evidence is generally classified based on the experience of each radiologist. Such analyzes are subject to intra and interobserver variations [10].

5. Anexo VII

Artigo científico intitulado: “Quality and dose optimization in canine chest radiography using a digital radiography system”

Radiation Physics and Chemistry 195 (2022) 110085



Contents lists available at ScienceDirect

Radiation Physics and Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/radphyschem



Quality and dose optimization in canine chest radiography using a digital radiography system

Sérgio Augusto Santana de Souza^a, Allan Felipe Fattori Alves^b, Maria Jaqueline Mamprim^c,
Diana Rodrigues Pina^{d,*}

^a Department of Physics and Biophysics, Institute of Biociências, São Paulo State University (UNESP), Botucatu, SP, Brazil

^b Botucatu Medical School, Clinics Hospital, Medical Physics and Radioprotection Nucleus, Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n - UNESP - Campus de Botucatu, Botucatu, SP, Brazil

^c São Paulo State University Júlio de Mesquita Filho, College of Veterinary Medicine and Animal Sciences (UNESP), Botucatu, SP, Brazil

^d Department of Tropical Disease and Imaging Diagnosis, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), Botucatu, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Dose
Digital radiology
Veterinary medicine
Canine phantom

ABSTRACT

Radiography is becoming increasingly popular as a diagnostic tool in veterinary radiology services. During radiological procedures, containment of the animal is often necessary to ensure a safe examination. This work aimed to establish a methodology to optimize canine radiography protocols in canines of different sizes. Here, was used a set of four homogeneous canine chest phantoms with two different views: dorsoventral and lateral. The authors developed this set of homogeneous canine chest phantoms previously. Effective detective quantum efficiency and entrance skin dose for each test technique was estimated. Then, all test techniques were applied to canine subjects. This allowed subjective evaluations through visual grading analysis (VGA), by the veterinary radiologists. The VGA chooses which test techniques include relevant structures to ensure a medical diagnosis, selecting them as optimized techniques. Based on the ALARA (As Low As Reasonably Achievable) principle, a set of gold standard techniques was chosen among all optimized techniques. Physical parameters were used to identify the image quality of the gold standard for all sizes of patients (small-S, medium-M, large-L, and Giant-G). This work presented a new methodology to optimize digital radiography in veterinary procedures. This optimization process provides a better risk-benefit ratio for professionals and animal owners and a better cost-benefit ratio for radiology services. This work can be performed on any radiological equipment or other anatomical structures.

1. Introduction

The use of radiation for diagnostic purposes has significantly advanced in veterinary practice (Code, 1991). Attention to safe practices is essential since they mitigate workers and pet owners radiation exposure (Canato et al., 2014; Code, 1991). The equipment and techniques used to acquire radiological images must be optimized to minimize this unnecessary exposure (Code, 1991).

Optimization is a well-known procedure used in radiology practice to maintain exposures As Low As Reasonably Achievable (ALARA) while ensuring image quality (Barber and McNulty, 2012; de Pina et al., 2017). Homogenous phantoms are the most inexpensive and easily implemented tools to conduct the optimization process. Those phantoms are

commonly used to optimize techniques in human radiology (American Association of Physicists in Medicine, 1990; Pina et al., 2012). Through these phantoms, one can objectively assess image quality and also perform dosimetric measurements. Analytical phantoms are constructed of tissue-equivalent materials with tridimensional structures to simulate the absorption and scattering of radiation. In a previous study, we developed a set of four homogeneous canine chest phantoms (HCCP) (Pavan et al., 2016).

Digital radiographic (DR) systems are well established in veterinary clinical imaging. Facilities employing DR systems must implement the optimization of radiography protocols (Jiménez et al., 2008). Literature shows a lack of methodologies to acquire protocols to optimize dose and image quality in the veterinary field. This study aimed to establish a

* Corresponding author.

E-mail addresses: sergio.augusto@unesp.br (S.A.S. Souza), allan.alves@unesp.br (A.F.F. Alves), jaqueline.mamprim@unesp.br (M.J. Mamprim), diana.pina@unesp.br (D.R. Pina).

<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2022.110085>

Received 28 April 2021; Received in revised form 7 March 2022; Accepted 9 March 2022

Available online 12 March 2022

0969-806X/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

6. Anexo VIII

Artigo científico intitulado: “Multiple analyses suggests texture features can indicate the presence of tumor in the prostate tissue”

Physical and Engineering Sciences in Medicine (2022) 45:525–535
https://doi.org/10.1007/s13246-022-01118-2

SCIENTIFIC PAPER



Multiple analyses suggests texture features can indicate the presence of tumor in the prostate tissue

Sérgio Augusto Santana Souza¹ · Leonardo Oliveira Reis² · Allan Felipe Fattori Alves³ · Letícia Cotinguiba Silva¹ · Maria Clara Korndorfer Medeiros⁴ · Danilo Leite Andrade² · Athanase Billis⁵ · João Luiz Amaro⁶ · Daniel Lahan Martins⁷ · André Petean Trindade⁸ · José Ricardo Arruda Miranda⁹ · Diana Rodrigues Pina⁸ 

Received: 3 June 2021 / Accepted: 9 March 2022 / Published online: 24 March 2022
© Australasian College of Physical Scientists and Engineers in Medicine 2022

Abstract

Several studies have demonstrated statistical and texture analysis abilities to differentiate cancerous from healthy tissue in magnetic resonance imaging. This study developed a method based on texture analysis and machine learning to differentiate prostate findings. Forty-eight male patients with PI-RADS classification and subsequent radical prostatectomy histopathological analysis were used as gold standard. Experienced radiologists delimited the regions of interest in magnetic resonance images. Six different groups of images were used to perform multiple analyses (seven analyses variations). Those analyses were outlined by specialists in urology as those of most significant importance for the classification. Forty texture features were extracted from each image and processed with Random Forest, Support Vector Machine, K-Nearest Neighbors, and Naive Bayes. Those seven analyses variation results were described in terms of area under the ROC curve (AUC), accuracy, F-score, precision and sensitivity. The highest AUC (93.7%) and accuracy (88.8%) were obtained when differentiating the group with both MRI and histopathology positive findings against the group with both negative MRI and histopathology. When differentiating the group with both MRI and histopathology positive findings versus the peripheral image zone group the AUC value was 86.6%. When differentiating the group with negative MRI/positive histopathology versus the group with both negative MRI and histopathology the AUC value was 80.7%. The evaluation of statistical and texture analysis promoted very suggestive indications for future work in prostate cancer suspicious regions. The method is fast for both region of interest selection and classification with machine learning and the result brings original contributions in the classification of different groups of patients. This tool is low-cost, and can be used to assist diagnostic decisions.

Keywords Prostate cancer · Magnetic resonance imaging · Texture analysis · Histopathology · Machine learning

Introduction

Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS v2.1) [1] use a combination of imaging findings (T2 weighted image—T2WI, Diffusion-weighted imaging—DWI, and dynamic contrast enhancement—DCE) translated to a score from 1 to 5 to predict the probability of clinically significant cancer, defined as the presence of Gleason score ≥ 7 [2], volume > 0.5 mL, or extraprostatic extension [3]. In general, biopsy should be considered for PI-RADS 4 or 5 lesions, in which there is a high and very high risk of clinically significant cancer, respectively [4].

However, PI-RADS may present a higher score and the histopathological analysis could be negative. Thus, it is important to evaluate the behavior between different regions of the prostate. Several studies have demonstrated the ability of texture analysis in trying to improve prostate cancer prediction. Multiple features extracted from MRI images may differentiate cancerous from healthy tissues [5–7]. Textures can be defined as a repetitive arrangement of patterns over an image area that depends on pixel intensities [8]. Texture analysis has already demonstrated considerable potential in the medical field as an objective strategy for the classification and characterization of injuries [9–13]. These techniques are particularly useful in cases where affected regions are not distinguishable from healthy tissues based on standard protocols such as T1 and T2 weighted-images,

✉ Diana Rodrigues Pina
diana.pina@unesp.br

Extended author information available on the last page of the article

7. **Anexo IX**

Artigo científico intitulado: "Quality and quantity assessment of tomographic exams that can be performed on existing hybrid equipment at Botucatu Medical School Nuclear Medicine Facility"



BRAZILIAN JOURNAL
OF
RADIATION SCIENCES
10-02 (2022) 01-18



**Quality and quantity assessment of tomographic exams
that can be performed on existing hybrid equipment at
Botucatu Medical School Nuclear Medicine Facility**

Alves^a A. F. F., Alvarez^a M., Seraphim^a D. M., Ribeiro^b S. M., Souza^c S. A. S.,
Júnior^d R. L. R., Trindade Filho^e J. C. S., Pina^{a,b} D. R.

^a Botucatu Medical School, Clinics Hospital, Medical Physics, and Radioprotection Nucleus, 18618687, Botucatu, São Paulo, Brazil.

^b São Paulo State University Júlio de Mesquita Filho, Botucatu Medical school, Department of Tropical Diseases and Imaging Diagnosis, 18618687, Botucatu, São Paulo, Brazil.

^c São Paulo State University, Júlio de Mesquita Filho, Institute of Biosciences, 18618687, Botucatu, São Paulo, Brazil.

^d São Paulo State University Júlio de Mesquita Filho, Botucatu Medical school, Department of Surgery and Orthopedics, 18618687, Botucatu, São Paulo, Brazil.

^e São Paulo State University Júlio de Mesquita Filho, Botucatu Medical school, Department of Urology, 18618687, Botucatu, São Paulo, Brazil.

Corresponding author: diana.pina@unesp.br



Fim