

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

“É POSSÍVEL DIFERENCIAR TUMORES PRIMÁRIOS E
METÁSTASES CEREBRAIS UTILIZANDO ANÁLISES DE
TEXTURA?”

RAISSA ALEXIA CAMARGO GUASSU

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

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título
de Mestre no Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia e Biotecnologia.

BOTUCATU – SP

2022

RAISSA ALEXIA CAMARGO GUASSU

**“É Possível Diferenciar Tumores Primários e Metástases Cerebrais Utilizando
Análises de Textura?”**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título
de Mestre no Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia e Biotecnologia.

Professora Associada Diana Rodrigues de Pina

BOTUCATU – SP

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Guassu, Raissa Alexia Camargo.

É possível diferenciar tumores primários e metástases cerebrais utilizando análises de textura? / Raissa Alexia Camargo Guassu. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Diana Rodrigues de Pina
Coorientador: Fabiano Reis
Capes: 31301010

1. Cérebro - Tumores. 2. Cérebro - Biópsia. 3. Metástase.
4. Aprendizado do computador.

Palavras-chave: Aprendizado de máquina; Metástase solitária cerebral; Parâmetros de textura; Tumores cerebrais primários.

Agradecimientos

Primeiramente quero agradecer a Deus por sempre me proporcionar mais do que um dia pedi para ter e por manter vivo os sonhos dentro do meu coração. Aos meus pais Fabio e Paula e ao meu irmão Gabriel que sempre me apoiaram em todas as minhas decisões, mesmo mediante a tanta luta, dificuldades e choro, é por vocês que batalho todos dias, obrigada por sempre insistirem nos meus sonhos. Eu amo vocês.

Aos meus avós paternos Maria Elizabeth e Amélio, os meus avós maternos que já se encontram ao lado de Deus, Therezinha e Roberto por todo amor, carinho, dedicação com os netos, principalmente comigo, vocês são minha fortaleza. A toda minha família, tios, tias, primos e primas, meus mais sinceros obrigado por toda a força ao longo dos anos. Sem cada um de vocês esse sonho não seria possível.

Ao meu companheiro de vida, David, que sempre me apoiou nos estudos e sonhos, me deu forças e coragem quando os dias pareciam difíceis e impossíveis, obrigada por me dizer que tudo estava ao meu alcance, você é essencial na minha jornada.

Quero agradecer também aos meus amigos de pardinho, é lindo ver o quanto torcemos para o sucesso uns dos outros, gostaria que todo mundo pudesse ter amigos como vocês. A minha amiga Gabriela, que mesmo longe estamos sempre juntas. Minha melhor amiga Monique que se encontra ao lado de Deus. A todos os meus amigos de Botucatu, que fiz ao longo dos anos.

Ao meu companheiro de projeto Sérgio ao qual passamos muito tempo juntos trabalhando nesta pesquisa e como companheiros de laboratórios.

A mais importante deste projeto a minha orientadora Diana Rodrigues de Pina, que além de ser minha maior inspiração de uma mulher na ciência, sempre acreditou no meu potencial, me proporcionado experiências incríveis e um aprendizado imensurável. Meus sinceros agradecimentos.

Ao Professor José Ricardo de Arruda Miranda, ao professor Fabiano Reis, aos meus amigos do laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico (LA-FAR), Allan, Matheus, Serginho e Gustavo. Ao laboratório de Biomagnetismo, pela vivencia diária e valiosas discussões.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 88887.673216/2022-00.

Epígrafe

“Você é do tamanho do seu sonho”.

Abreviaturas

RM – Ressonância Magnética

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

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

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

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

RF – Random Forest

NN – Neural Network

ML – Machine Learning

MRI – Magnetic Resonance Imaging

LAFAR – Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico

SNC – Sistema Nervoso Central

GBM – Glioblastoma Multiforme

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*

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

OMS – Organização mundial da Saúde

AUC - Area under the ROC Curve

Resumo

A diferenciação entre tumores cerebrais primários e metástases solitária cerebral são de suma importância, pois requerem condutas de tratamentos diferentes. O diagnóstico definitivo em procedimentos invasivos, como a biópsia cerebral estereotáxica, apresenta certo risco aos pacientes. Dessa forma, alternativas para diagnóstico não invasivo estão sendo intensivamente estudadas para auxiliar na diferenciação dessas lesões, de modo a otimizar na relação risco benefício do paciente e custo para a instituição. Essa pesquisa, teve como objetivo a diferenciação entre tumores cerebrais primários e metástases solitária cerebral. Para atingir esse objetivo, foram utilizados métodos computacionais, para classificação e diferenciação dessas lesões cerebrais, com aprendizado de máquina (AM) aplicado em análises de texturas nas regiões de interesse (ROI). O banco de dados foi constituído a partir de exames retrospectivos de Ressonância Magnética (RM) de encéfalo de pacientes do Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB)-UNESP. 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. ROIs de 10x10 pixels e 32x32 pixels foram posicionadas nas imagens. Para cada ROI, 40 parâmetros de textura foram extraídos através do software Matlab® e aplicados aos seguintes métodos de AM: *naive bayes*, *support vector machine (SVM)*, *stochastic gradient descente (SGD)*, *random forest (RF)*, *tree e neural network (NN)*. Com a ROI de 10x10 pixels, foram obtidos diferenciação entre os casos estudados de até 97,5% de AUC usando o SVM na sequência DWI e 94,9% de F1 usando a SGD na sequência ponderada em T1. Para o estudo com ROI de 32x32 pixels, o melhor resultado alcançado foi na sequência T2 com uma AUC de 99,8%, obtendo uma excelente diferenciação e 98,5% de F1, ambos com o classificador NN. A ROI de 32x32 pixels apresentou resultados consistentes e ligeiramente superiores ao da ROI 10x10 pixels e menor variação entre os classificadores analisados. Essa pesquisa traz contribuições originais para a comunidade científica, além de apresentar um grande potencial técnico, como uma ferramenta para auxiliar no diagnóstico diferencial clínico na análise de imagens de ressonância magnética do sistema nervoso central.

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

Abstract

Differentiating between primary brain tumors and solitary brain metastases is of paramount importance, as they require different treatments. Definitive diagnosis in invasive procedures, such as stereotactic brain biopsy, poses a certain risk to patients. Thus, alternatives for non-invasive diagnosis are being intensively studied to assist in the differentiation of these lesions, in order to optimize the risk-benefit ratio for the patient and cost for the institution. This research aimed to differentiate between primary brain tumors and solitary brain metastases. To achieve this goal, computational methods were used to classify and differentiate these brain lesions, with applied machine learning (AM) and texture analysis in regions of interest (ROI). The database was constituted from retrospective magnetic resonance imaging (MRI) scans of the brain of patients at Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB)-UNESP. The sequences used were: diffusion-weighted image (DWI), fluid-attenuated inversion recovery sequence (FLAIR), T1-weighted image with and without intravenous contrast, T2-weighted image. ROIs of 10x10 pixels and 32x32 pixels were placed on the images. For each ROI, 40 texture parameters were extracted using Matlab® software and applied to the following AM methods: naive bayes, support vector machine (SVM), stochastic gradient descent (SGD), random forest (RF), tree and neural network (NN). With the ROI of 10x10 pixels, differentiation between the studied cases of up to 97.5% AUC using the SVM in the DWI sequence and 94.9% accuracy using the SGD in the T1-weighted sequence were obtained. For the study with ROI of 32x32 pixels, the best result was achieved in the T2 sequence with an AUC of 99.8%, obtaining excellent differentiation and 98.5% accuracy, both with the NN classifier. The ROI of 32x32 pixels presented consistent results and slightly superior to the ROI of 10x10 pixels and smaller variation between the analyzed classifiers. This research brings original contributions to the scientific community, in addition to presenting great technical potential, as a tool to assist in the clinical differential diagnosis in the analysis of magnetic resonance images of the central nervous system.

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

Prefácio

Essa dissertação, será apresentada em capítulos e anexos, conforme descritos a seguir:

O capítulo 1 apresentará a seguintes seções: introdução, justificativa e relevância do tema, objetivos gerais e específicos e infraestrutura disponível para a realização desta pesquisa.

O capítulo 2, destinar-se aos fundamentos teóricos, os quais fornecem subsídios para complementar teorias a serem abordadas nos capítulos seguintes.

O capítulo 3 apresentará parcialmente os resultados obtidos, nessa pesquisa, em formato de artigo científico, cujas diretrizes de submissão da revista serão apresentadas no Anexo I: Diretrizes de Submissão.

No capítulo 4, serão apresentados os resultados finais, os quais foram comparados com os obtidos no capítulo 3, bem como os resultados e discussões finais abordados nessa dissertação.

O capítulo 5 apresentará as referências bibliográficas, adotadas na escrita dessa dissertação.

No capítulo 6, serão apresentados anexos referenciados nessa dissertação.

Sumário

Sumário

Lista de figuras.....	18
Lista de tabelas.....	12
Capítulo I.....	14
1. Introdução Justificativa e Relevância do Tema	15
2. Objetivo geral e Objetivos específicos.....	17
3. Infraestrutura disponível	18
Capítulo II	19
1. Fundamentos teóricos	20
1.1. Tumor primário	20
1.2. Metástase cerebral solitária	21
1.3. Ressonância Magnética	22
1.4. Textura	28
1.4.1. Gray-level Co-occurrence Matrix	28
1.4.2. Gray-level Run-length	31
1.4.3. Transformadas Wavelets	34
1.5. Aprendizado de máquina: Classificadores	37
Capítulo III.....	40
Capítulo IV	62
1. Materiais e métodos	63
2. Resultados e Discussão	65
3. Conclusões finais	73
Capítulo V	75
1. Referências Bibliográficas	76
Capítulo VI.....	78
1. Anexo I: Diretrizes de Submissão.....	79
2. Anexo II: Parecer substancial do Comitê de Ética em Pesquisa e e-mail de submissão ..	85
Fim.	91

Lista de figuras

Figura 1: (A) Spins ordenados aleatoriamente; (B) Comportamento dos spins quando submetidos a um campo.	23
Figura 2: Movimento de precessão e nutação.	24
Figura 3: Equipamento de ressonância magnética e seus componentes: Bobina de RF, Bobina de Gradiente, Magnete, Mesa e Paciente.	26
Figura 4: Ângulos utilizados no cálculo da matriz de co-ocorrência.	30
Figura 5: Processo de construção da matriz de co-ocorrência de tons de cinza.	31
Figura 6: Matriz representativa de uma imagem de 4 x 4 pixels com a determinação dos run-lengths nas direções de 0°, 45°, 90 ° e 135 °.	32
Figura 7: Diferença entre a (a) imagem de entrada e (b) decomposição Wavelet e (c) espectro de Fourier.	35
Figura 8: Representação das sub-bandas obtidas pela decomposição Wavelets com (a) um nível de decomposição; (b) dois níveis de decomposição.	36
Figura 9: Fluxograma para extrair texturas de RM e comparar as ROIs 10x10 pixels e 32x32 pixels.	64
Figura 10: Curvas ROC dos classificadores NN, Tree e RF. (A) Curva ROC da imagem FLAIR. (B) Curva ROC da imagem em T1. (C) Curva ROC da imagem T1 C+ (realçada com gadolínio). (D) Curva ROC da imagem em T2. (E) Curva ROC do DWI.	67
Figura 11: Comparação das ROIs para os melhores valores de AUC com **p<0,01	68
Figura 12: Comparação das ROIs para os melhores valores de acurácia com **p<0,01	69
Figura 13: Comparação das ROIs para os melhores valores de precisão **p<0,01.	69
Figura 14: Comparação das ROIs para os melhores valores de sensibilidade **p<0,01.	70
Figura 15: Comparação das ROIs para os melhores valores de F1 **p<0,01.	70
Figura 16: Comparação das ROIs para todos os valores obtidos de AUC *p<0,05.	71

Lista de tabelas

Tabela 1: Resultados de classificação para tumor primário versus metástase cerebral solitária entre os métodos de aprendizado de máquina testados. As sequências foram: FLAIR, imagem ponderada em T1, ponderada em T1 com gadolínio SE (T1 C+), ponderada em T2 e DWI. E os métodos apresentados são: Neural Network (NN), Tree, Random Forest (RF)..... 65

Tabela 2: Resultados de AUC, precisão e o melhor método classificador, para fins de comparação das ROIs. 67

Capítulo I

1. Introdução Justificativa e Relevância do Tema

Em 2020, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os tumores cerebrais foram a segunda principal causa de morte no mundo por câncer, acometeu cerca de 10 milhões de pessoas (El Hage, Kawtharani et al. 2021; Alanazi, Ali et al. 2022). Nos Estados Unidos esses tumores cerebrais são a primeira causa de mortalidade para homens com até 40 anos e para mulheres com até 20 anos. (Lee and Wernicke 2016; Mendes, Ongaratti et al. 2018; Siegel, Miller et al. 2020).

Os tumores cerebrais representam 1,7% de todos os cânceres mundialmente e 2% de todos os cânceres dos Estados Unidos (Lee and Wernicke 2016; El Hage, Kawtharani et al. 2021). A cada ano, mais de 600 mil novos de tumores cerebrais são diagnosticados mundialmente, ocupando o quinto lugar em comparação com outros tipos de tumores (Boing and Antunes 2011). Um tumor cerebral pode ser atribuído a certas classificações, como: Não maligno (benigno) ou maligno e podendo se originar no cérebro (primário) ou se espalhar (metástase) para cabeça e até outra parte do corpo, pode ocorrer em qualquer fase da vida sendo mais comum em pessoas de idade avançada. (Mendes, Ongaratti et al. 2018; El Hage, Kawtharani et al. 2021; Alanazi, Ali et al. 2022).

Os tumores que começam no cérebro raramente se disseminam para outros órgãos, mas também raramente são considerados benignos, eles geralmente crescem lentamente, sem destruir muito dos tecidos circundantes e sem metástase para outros órgãos. As metástases geralmente ocorrem quando um tumor invasivo atinge o sangue e as células são transportadas para pontos do corpo distantes do tecido original, onde podem crescer e formar outras colônias de tumor (Lee and Wernicke 2016; El Hage, Kawtharani et al. 2021).

Os tumores cerebrais, malignos ou não malignos podem causar sérios problemas, pois o crânio é rígido e não deixa espaço para ele se expandir. Além disso, quando os tumores se desenvolvem em áreas próximas ao cérebro que controlam funções vitais, eles podem causar diversos problemas, como: Fraqueza, dificuldade para andar, perda de equilíbrio, perda parcial ou

total da visão, dificuldade de compreensão ou uso da linguagem e problemas de memória (Mendes, Ongaratti et al. 2018).

De acordo com uma pesquisa do Registro Central de Tumores Cerebrais dos Estados Unidos entre 2005 e 2009, que incluiu mais de 310 mil registros, os meningiomas são os tumores mais comuns do sistema nervoso central (35,5%), seguido pelos glioblastomas (15,8%). Os locais mais comuns são as meninges (35,2%) e a glândula pituitária (conhecida como hipófise) (15,3%) (Lee and Wernicke 2016; Alanazi, Ali et al. 2022).

A importância de distinguir tumores primários cerebrais e metástases solitárias cerebrais possuem vários fatores como, as decisões médicas, o planejamento cirúrgico, a estadia do paciente, entre outras coisas pela qual leva a procedimentos médicos diferentes, sendo um grande desafio diagnóstico para os especialistas devido à similaridade de achados da imagem (Zacharaki, Wang et al. 2009; Siegel, Miller et al. 2020).

As modalidades de imagem são essenciais para a localização e monitoramento dessas patologias, sendo uma delas a ressonância magnética (RM), que se tornou um dos métodos mais promissores devido à alta sensibilidade na diferenciação tecidual (Blanchet, Krooshof et al. 2011). No entanto, a interpretação manual da imagem de RM é demorada para os médicos e tem uma grande chance de erro devido ao grande número de pacientes, principalmente quando se trata de tumores primários e metástases cerebrais solitárias (Alanazi, Ali et al. 2022).

Avanços recentes no processamento de imagens permitiram a criação de vários algoritmos e a extração de grandes conjuntos de características quantitativas e sua posterior análise e correlação com características clínicas. A análise de textura é um método comumente utilizado em imagens médicas, sendo uma abordagem quantitativa para avaliar padrões morfológicos repetitivos em nível de pixel que são indistinguíveis ao olho humano, resultando em contínuos auxílios para os profissionais de saúde, favorecendo um diagnóstico rápido e preciso (Bathla, Soni et al. 2019; Yuan, Ren et al. 2021; Alanazi, Ali et al. 2022; Senan, Jadhav et al. 2022).

A análise de textura pode ser executada utilizando diferentes métodos, como os métodos estatísticos, baseados em modelos e baseados em transformação. Embora não seja uma nova tecnologia em si, recentemente ressurgiu como um método potencial de resolução de problemas de ressonância magnética e outros equipamentos diagnósticos (Yu, Parizel et al. 2007; Bathla, Soni et al. 2019).

A diferenciação entre tumores cerebrais primários e metástases solitária cerebral são de suma importância, pois requerem condutas de tratamentos diferentes (Zacharaki, Wang et al. 2009; Siegel, Miller et al. 2020). No entanto essa diferenciação é um desafio mesmo para especialistas da área. Na maioria dos casos, o diagnóstico final é feito a partir de uma biópsia cerebral estereotaxia, método invasivo que promove certo risco de mortalidade (Blanchet, Krooshof et al. 2011). Deste modo, estratégias alternativas vêm sendo desenvolvidas para o diagnóstico dessas doenças, como a redução de procedimentos invasivos e um diagnóstico preciso para o progresso benéfico do paciente (Blanchet, Krooshof et al. 2011; Mouthuy, Cosnard et al. 2012). Nesse contexto, essa pesquisa, teve como objetivo a diferenciação entre tumores cerebrais primários e metástases solitária cerebral, utilizados métodos computacionais, para classificação e diferenciação dessas lesões, usando aprendizado de máquina aplicado e análise de texturas nas regiões de interesse (ROI).

2. Objetivo geral e Objetivos específicos

O objetivo dessa pesquisa foi o desenvolvimento de uma nova abordagem para diferenciação de lesões cerebrais utilizando ferramentas computacionais aplicadas a neuroimagens. Para atingir esse objetivo, as etapas a seguir, descritas como objetivos específicos, foram necessárias:

- Desenvolvimento de métodos computacionais, utilizado para classificação e diferenciação entre tumores primários e metástase solitária cerebral usando aprendizado de máquina aplicado a recursos de textura com uma ROI de 10x10 pixels.

- Desenvolvimento de métodos computacionais, utilizado para classificação e diferenciação entre tumores primários e metástase solitária cerebral usando aprendizado de máquina aplicado a recursos de textura com uma ROI de 32x32 pixels.

3. Infraestrutura disponível

Esta pesquisa foi desenvolvida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB-UNESP) sob a orientação da Professora Associada Diana Rodrigues de Pina e suporte científico do Professor Associado Fabiano Reis, do departamento de Anestesiologia, Oncologia e Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. O presente estudo, foi devidamente aprovado pelo comitê de ética (protocolo CAAE: 49334821.5.0000.5411) conforme, Anexo II: Parecer substancial do Comitê de Ética em Pesquisa.

O banco de dados desta pesquisa foi constituído a partir de imagens em formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) de exames de RM do encéfalo de pacientes do Hospital das Clínicas de Botucatu.

O setor de ressonância magnética do HCFMB, conta com 2 equipamentos, com campos de 1,5 e 3 Tesla. Da marca e modelo Philips Ingenia e Siemens Verio respectivamente.

O Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico (LAFAR), dispõe de computadores, com as seguintes configurações: processador Intel®Core™i7- 9700KF CPU 3.60 GHz, memória RAM de 16GB e sistema operacional de 64bits, também utilizamos os softwares MATLAB® R2022b (licença: 40962010) e Orange Canvas®.

Capítulo II

1. Fundamentos teóricos

1.1. Tumor primário

Os tumores cerebrais primários, representam 2% de todos os cânceres, com elevada taxa de mortalidade e morbidade, é um grupo heterogêneo que pode ser classificado de acordo com o tipo e grau histológico. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os tumores cerebrais primários em quatro graus diferentes, de acordo com a sua malignidade, temos: Grau I e II: Esses tumores tendem a crescer mais lentamente e são menos propensos a se infiltrar nos tecidos cerebrais adjacentes. Grau III e IV: Esses tumores tendem a crescer rapidamente e têm maior probabilidade de crescer nos tecidos adjacentes. Esses tumores requerem um tratamento mais agressivo (Bigatão, Carlotti Jr et al. 2014).

Os tumores cerebrais primários são a principal causa de morte por tumores sólidos em crianças e a terceira principal causa de morte por câncer em adolescentes e adultos de 15 a 34 anos, no entanto, a incidência de todos os tumores primários do SNC é maior entre aqueles de 75 a 84 anos (Bigatão, Carlotti Jr et al. 2014; Siegel, Miller et al. 2020).

A taxa de ocorrência de tumores primários no sistema nervoso central (SNC) é de 18,6 por 100.000 pessoas-ano na população geral. Nos Estados Unidos, cerca de 44.000 novos casos são diagnosticados a cada ano. O tumor mais comum e agressivo em adultos, principalmente homens, é o glioblastoma (grau IV), ele aumenta com o avanço da idade, atingindo 50% dos casos entre aqueles de 75 a 84 anos, seguidos dos meningiomas (25%). Seu padrão de crescimento específico é caracterizado pela infiltração extensa e difusa de células tumorais no neurófilo. Esse aspecto é um fator importante no insucesso terapêutico cirúrgico (Nayak and Iwamoto 2010; Guzman-De-Villoria, Mateos-Perez et al. 2014).

A classificação histológica dos tumores apresenta diversos inconvenientes, sendo um deles a necessidade de biópsia estereotáxica. Além disso, esta abordagem está sujeita a erros de amostragem e os resultados dependem da experiência do neuropatologista. Essas limitações

suportam estudos de modalidades de imagem não invasivas (Bathla, Soni et al. 2019; Yuan, Ren et al. 2021; Alanazi, Ali et al. 2022; Senan, Jadhav et al. 2022).

1.2. Metástase cerebral solitária

Os tumores cerebrais metastáticos são mais comuns que do que os tumores cerebrais primários, com a sua maioria encontrada nos hemisférios cerebrais (80%) localizados também no cérebro (15%) e tronco cerebral (5%) (Nayak and Iwamoto 2010; Siegel, Miller et al. 2020). Ocorrem em cerca de 40% dos pacientes com câncer e possuem uma sobrevida de 1 a 2 meses referindo-se a pacientes paliativos (Singh, Manoranjan et al. 2014). Essas metástases cerebrais possuem uma margem do tecido bem delineada entre o tecido saudável e o maligno. O câncer de mama ou de pulmão que se espalha para o cérebro é tratado como câncer de mama ou de pulmão, não como um câncer que se origina no próprio cérebro, como o tumor primário (Mendes, Ongaratti et al. 2018).

Esses tumores cerebrais metastáticos apresentam-se de três formas distintas: metacrônicas, sincrônicas e anacrônicas. A maioria dos pacientes é diagnosticado com metástase cerebral após uma malignidade primária conhecida (metacrônica). Menos comumente, os pacientes são diagnosticados simultaneamente com o tumor primário e metástase cerebral (assincrônica), e raramente os pacientes serão diagnosticados com metástase cerebral antes da detecção do câncer primário (anacrônica) (Singh, Manoranjan et al. 2014).

O crescimento de metástases cerebrais é um processo complexo que consiste de várias etapas mediadas por mecanismos moleculares. As células cancerosas devem mudar, proliferar e ser transportadas para o SNC onde devem permanecer adormecidas antes de invadir e continuar a proliferar (El Hage, Kawtharani et al. 2021; Alanazi, Ali et al. 2022).

O diagnóstico é realizado através da Ressonância Magnética (RM), baseado no tipo e localização do tumor, permitindo que os médicos prevejam a sobrevida de um paciente e tomem decisões de tratamento que variam para cada caso. Sendo assim, um diagnóstico preciso e precoce

é de suma importância para as condutas médicas distintas, principalmente a diferenciação de tumores primários e metástases solitária cerebral (El Hage, Kawtharani et al. 2021; Alanazi, Ali et al. 2022; Senan, Jadhav et al. 2022).

1.3. Ressonância Magnética

A ressonância magnética trabalha com energias menores que raios gama, infravermelhos ou até mesmo ondas ultravioletas. Ela funciona de maneira diferente de uma radiografia ou tomografia computadorizada, esses equipamentos funcionam emitindo radiação ionizante. As ressonâncias por sua vez, passam por um princípio físico em que as ondas eletromagnéticas mudam a direção dos eixos de rotação dos prótons que se encontram nos núcleos dos átomos de hidrogênio (sendo o núcleo mais simples, pois consiste em um único próton, portanto possui spin e momento magnético). Os prótons e os nêutrons têm uma propriedade chamada spin ou momento angular que nada mais é do que uma rotação similar à rotação da Terra sob o seu próprio eixo. Em adição ao seu spin, o próton tem também um momento magnético, o que significa que ele se comporta como um magneto (Pykett 1982; Smith 1989; Assheuer 1997).

Os prótons podem se comportar como pequenos magnetos, devido ao próton ter uma carga elétrica e ele girar sobre o seu próprio eixo num movimento chamado spin. Qualquer objeto carregado eletricamente que se mover circulará a si mesmo com um campo magnético e, quando o movimento é de spin, o objeto é referido como um dipolo magnético. Um próton é, portanto, um dipolo magnético (Pykett 1982; Smith 1989; Assheuer 1997). O dipolo magnético além de produzir um campo magnético, ele também responde a presença de qualquer campo magnético de outras fontes (Smith 1989)

Os elétrons possuem um campo magnético maior do que outras partículas. De fato, o campo magnético formado por prótons e nêutrons é tão fraco que produzem pouco efeito. Entretanto, a somatória de todos os spins de todas as partículas no átomo contribui para aumentar o campo magnético usado em RM (Pykett 1982; Smith 1989; Assheuer 1997).

Além de um campo magnético muito forte, para que a RM resulte em imagens, também é necessário aplicar pulsos de radiofrequência diferenciada somente ao hidrogênio. O aparelho direciona esse pulso para a área do corpo a ser examinada, e ele faz com que os prótons naquela área absorvam a energia necessária para fazê-los girar em uma direção diferente. Se um pulso do gradiente com uma frequência específica é enviado ao paciente, alguns spins mudarão seu alinhamento como resultado deste novo campo magnético, ou seja, o gradiente força os prótons (somente 1 ou 2 que não se anularam em cada milhão) a girar em uma frequência e direção específicas. Essa frequência específica de ressonância é conhecida como frequência de Larmour (Pykett 1982; Villafana 1988).

Porém, se colocados em um campo magnético externo (B_0) poderoso, os spins se alinham na mesma direção do campo magnético, no mesmo sentido do seu vetor ou em sentido contrário. Um número um pouco 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 pequena magnetização resultante de equilíbrio (M_0) no tecido. É esse pequeno, mas constante desequilíbrio, ou magnetização resultante, que torna possível a RM (Pykett 1982; Villafana 1988).

Figura 1 demonstra como são os spins submetidos ao um campo magnético.

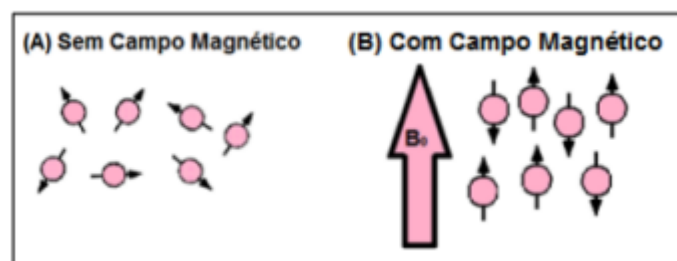


Figura 1: (A) Spins ordenados aleatoriamente; (B) Comportamento dos spins quando submetidos a um campo.

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) (Hage and Iwasaki 2009). Só é possível detectar-se um sinal com as bobinas receptoras de radiofrequência quando os

prótons estão em fase de precessão, ou seja, circundando o eixo longitudinal (z), imediatamente após a aplicação do pulso de rádio frequência, o vetor (M_0) é nutado em direção ao plano xy, conforme a Figura 2 (Pykett 1982; Villafana 1988).

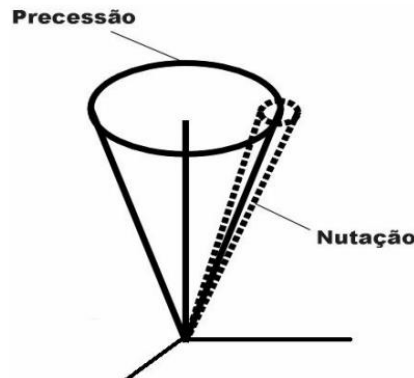


Figura 2: Movimento de precessão e nutação.

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 T1. À medida que a excitação é perdida, a magnetização longitudinal é gradualmente recuperada, por isso ela é conhecida como relaxação longitudinal. Ela ocorre por meio da relaxação spin-lattice e da relaxação spin-spin, as quais são definidas por duas constantes exponenciais de tempo T1 e T2 respectivamente (Amaro Júnior and Yamashita 2001).

Os efeitos de relaxação spin-lattice (T1) e spin-spin (T2) proporcionam resolução notavelmente superior do contraste das partes moles na RM em comparação à tomografia computadorizada. 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).

Na maioria dos casos, as imagens obtidas por ressonância magnética são de melhor qualidade e resolução do que outros exames de imagem, permitindo relatórios mais precisos e significativos. As imagens de RM são capazes de mostrar estruturas diferentes no cérebro e mostrar mais facilmente mudanças mínimas na maioria das doenças. As alterações morfológicas são avaliadas mais facilmente do que na tomografia computadorizada, assim como há uma maior

sensibilidade às doenças de mielinização e aos processos de infiltração. Também é possível avaliar estruturas como o hipocampo, núcleos da base e cerebelo (Amaro Júnior and Yamashita 2001; Mouthuy, Cosnard et al. 2012).

Em doenças do sistema nervoso central, a ressonância magnética usa dezenas de sequências e modos de imagem para o diagnóstico. Porém, ao tentar diferenciar tumores primários cerebrais de metástases solitárias cerebrais, eles apresentam características semelhantes que dificultam o diagnóstico a partir de uma imagem correta (Blanchet, Krooshof et al. 2011; Mouthuy, Cosnard et al. 2012).

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 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.

Pode se observar abaixo na Figura 3 como é um equipamento de ressonância magnética.

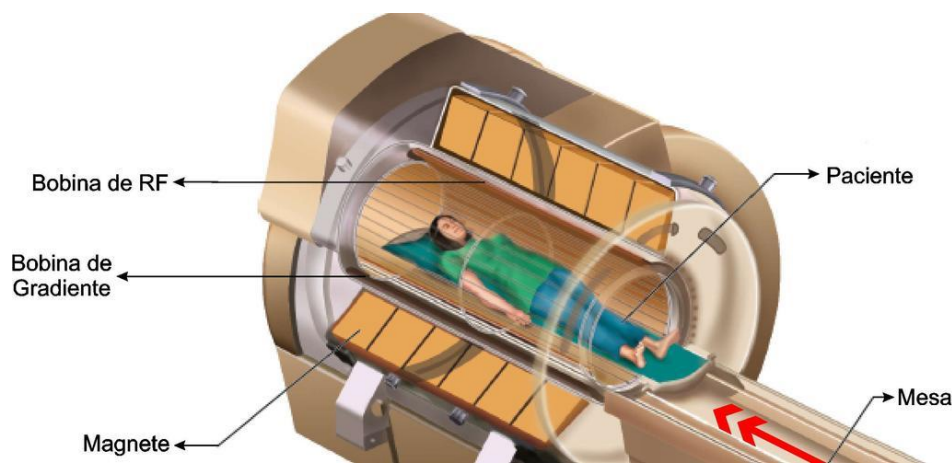


Figura 3: Equipamento de ressonância magnética e seus componentes: Bobina de RF, Bobina de Gradiente, Magnete, Mesa e Paciente.

Em resumo, um dispositivo de ressonância magnética consiste em alguns componentes principais, como: Magneto principal, bobinas de gradiente, bobinas receptoras e transmissores de radiofrequência, sistema de computadores e processadores de imagem (Amaro Júnior and Yamashita 2001; Santos, Ferreira Junior et al. 2019). Explicando cada um dos componentes, temos:

- Magneto Principal.

É utilizado para produzir um campo magnético muito forte e uniforme. Sua potência do campo magnético é medida em Tesla (T) ou pode ser medido em Gauss, onde 1 tesla – 10.000 Gauss (Santos, Ferreira Junior et al. 2019).

- Tipos de Bobina.

Bobina de volume ou gaiola: É uma bobina transceptor, apresenta aquisição abrangente (cabeça, extremidades) e produz relação sinal-ruído (RSR) uniforme (Santos, Ferreira Junior et al. 2019).

Bobina de Superfície: Imagens de estruturas próximas, e a RSR são proporcionais ao contato da bobina (Santos, Ferreira Junior et al. 2019).

Bobina de Arranjo de fase: São bobinas e receptores múltiplos, RSR e coberturas maiores, possibilidade de agrupar números maiores de bobinas e receptores para aumentar a cobertura longitudinal (Santos, Ferreira Junior et al. 2019).

- Formação da Imagem.

A imagem é obtida por meio de um campo magnético (ímã) e ondas de rádio que são reconstruídas matematicamente. A imagem é fornecida de acordo com o comportamento de certos prótons ou nêutrons no núcleo atômico e a velocidade com que eles se recuperam da estimulação. Em aparelhos de ressonância magnética, os campos gradientes atuam a partir do isocentro magnético e aumentam gradualmente de intensidade na direção oposta. No isocentro magnético, o campo magnético local sempre corresponde ao campo magnético principal. No momento da imagem, as bobinas geram os campos de gradiente necessários para selecionar a fatia e a codificação espacial de RM. O sistema de ressonância magnética apresenta três eixos físicos: Eixo Z – Longitudinal; Eixo Y – Vertical; Eixo X – Horizontal. Existem também gradientes, responsáveis pela seleção do corte, chamados gradientes seletivos (Gz). E os gradientes que codificam o sinal do plano de corte são chamados: gradiente de fase (Gy) e gradiente de frequência (Gx) (Amaro Júnior and Yamashita 2001; Bathla, Soni et al. 2019; Santos, Ferreira Junior et al. 2019).

- Console de Operação.

Constituído por: teclado, mouse, computador, mesa de operação, cadeira de operação, monitor de vídeo, intercomunicador (Santos, Ferreira Junior et al. 2019).

A ressonância magnética oferece qualidade de imagem incomparável para avaliar a estrutura e as funções do corpo humano. No entanto, algumas técnicas atuais permanecem básicas e desatualizadas. O aprendizado de máquina é uma técnica que têm o potencial de mudar isso e melhorar radicalmente a eficiência na medicina diagnóstica para classificar ou distinguir lesões (Mouthuy, Cosnard et al. 2012; Senan, Jadhav et al. 2022).

1.4. Textura

A textura pode ter um padrão regular ou aleatório das intensidades de pixels que se repetem sobre uma área que depende dos níveis de cinza desta região. Como uma das propriedades mais importantes da análise de imagens, a textura fornece informações sobre o arranjo das estruturas da superfície ou mudanças na intensidade ou brilho da cor (Haralick, Shanmugam et al. 1973; Roberti de Siqueira, Robson Schwartz et al. 2013).

A análise de textura é amplamente utilizada na segmentação, classificação e reconhecimento de padrões de imagens. Além disso, a extração de características de textura é uma parte importante da análise de textura, que é um método eficaz para resolver problemas complexos de heterogeneidade espectral e distribuição espacial de uma mesma classe (Haralick, Shanmugam et al. 1973; Zhang, Cui et al. 2017).

Geralmente as técnicas de extração de texturas de imagens mais utilizadas são: estrutural, espectral e estatístico. Os recursos de textura são extraídos de regiões de interesse (ROI) (Haralick, Shanmugam et al. 1973).

Um dos processos que podem estar envolvidos durante a análise de texturas de uma imagem é a segmentação/realce manual ou automática de estruturas podendo ser aplicada a partir da imagem original. Diferentes texturas são extraídas das regiões segmentada/realçadas, analisadas e utilizadas para o sistema de aprendizado de máquina (Haralick, Shanmugam et al. 1973).

Os métodos de textura mais utilizados neste trabalho são: Gray-level Co-occurrence Matrix, Gray-level Run-length e Transformadas Wavelets.

1.4.1. Gray-level Co-occurrence Matrix

Gray-level Co-occurrence Matrix (GLCM) é um método estatístico de segunda ordem aplicado aos valores de cinza atribuídos aos pares de unidades de resolução dentro da imagem. Desenvolvido na década de 1970 por Robert M. Haralick essa técnica é utilizada para a classificação de imagens através de textura que considera a relação espacial dos pixels. Também

é eficaz em métodos de reconhecimento, segmentação, recuperação e classificação de imagens (Haralick, Shanmugam et al. 1973; Zhang, Cui et al. 2017; Pantic, Jeremic et al. 2020).

O GLCM é uma matriz bidimensional, onde o número de linhas e colunas depende dos níveis de cinza na textura e não do tamanho da imagem. O $P_{(i,j)}$ do GLCM indica o número de transições entre o nível de cinza i e j que ocorrem na textura de acordo com uma determinada relação espacial (Pantic, Jeremic et al. 2020).

Antes de computar o GLCM, é necessário definir as relações entre os pixels, ou seja, o arranjo dos pixels a partir do qual as transições serão consideradas. Um conjunto S é construído. Cada elemento deste conjunto é um par de coordenadas de cada pixel envolvido na relação. Uma vez que S é definido, a Equação 1 é usada para contar o número de transições entre cada par de níveis de cinza na textura (Haralick, Shanmugam et al. 1973; Pantic, Jeremic et al. 2020).

Estas probabilidades dependem de dois parâmetros: distância inter-pixels (d) e orientação (θ) (Haralick, Shanmugam et al. 1973).

$$P(i, j) = \#\{ (u, v) \mid f(u) = i \text{ and } f(v) = j \} \text{ Equação 1}$$

Uma vez que a frequência de cada transição de nível de cinza é calculada, é colocado na m -ésima linha e n -ésima coluna da matriz. Em seguida, os descritores de características são extraídos após uma normalização baseada na Equação 2, onde Hg denota o maior nível de cinza (Pantic, Jeremic et al. 2020):

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

A Equação 1 define a matriz de co-ocorrência de acordo com a distância e o ângulo entre os níveis de cinza dos pares de pixels no conjunto S . Desta forma, é possível determinar a distância e o ângulo entre os pares (Haralick, Shanmugam et al. 1973). Foram especificadas quais transições devem ser consideradas para calcular matrizes de co-ocorrência, como os dois parâmetros adicionais incluídos, d e θ . Esses parâmetros definem o deslocamento e o ângulo entre os pixels em S , respectivamente. Portanto, várias matrizes podem ser obtidas com pequenas alterações

nesses parâmetros (Hiremath, Van Der Heijden et al. 2012; Roberti de Siqueira, Robson Schwartz et al. 2013).

A maioria das técnicas que usam a matriz de co-ocorrência assume quatro valores para θ : 0° , 45° , 90° e 135° , conforme mostra a Figura 4.

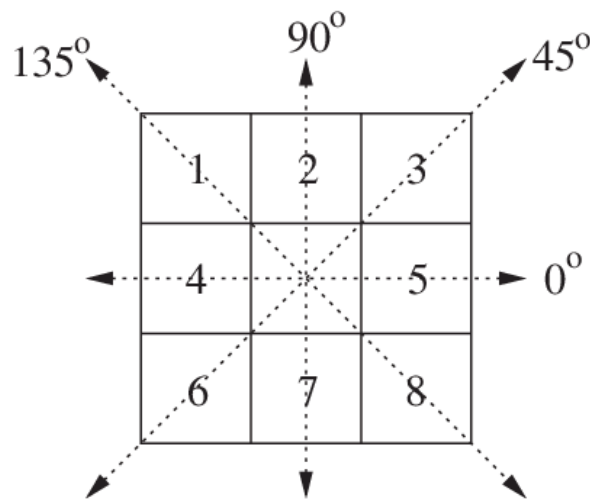


Figura 4: Ângulos utilizados no cálculo da matriz de co-ocorrência.

Neste trabalho serão determinadas grandezas de GLCM tais como uniformidade, entropia, dissimilaridade, contraste, correlação, energia, homogeneidade, momento de diferença, entre outros.

Para cada uma das combinações possíveis entre o pixel e o pixel vizinho (normalmente o pixel à direita), será criado um elemento na matriz de co-ocorrência de tons de cinza, de forma que o tamanho da matriz de co-ocorrência será de $t \times t$, onde t é o número de tons presentes na imagem original (Hiremath, Van Der Heijden et al. 2012; Roberti de Siqueira, Robson Schwartz et al. 2013). A Figura 5 exemplifica melhor como ocorre o processo de construção da matriz de co-ocorrência de tons de cinza:

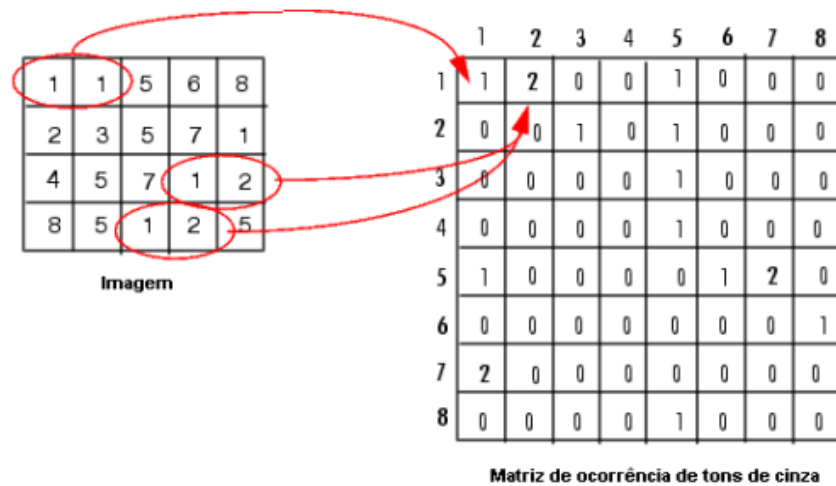


Figura 5: Processo de construção da matriz de co-ocorrência de tons de cinza.

Observando a matriz de co-ocorrência de tons de cinza, o elemento (1,1) foi associado um valor 1. Este valor 1 está representando a quantidade de ocorrências da combinação [1 1] existentes na imagem original. Como essa combinação [1 1] ocorre apenas uma única vez em toda a imagem, fica armazenado no elemento (1,1) o valor 1. Já para o elemento (1,2), foi colocado o valor 2, que simboliza a existência de 2 ocorrências da combinação [1 2] na imagem original (Gadelmawla 2004; Elias Ribeiro da Silva Martins 2005; Roberti de Siqueira, Robson Schwartz et al. 2013).

1.4.2. Gray-level Run-length

Gray-level Run-length (GLRL) foi introduzida pela primeira vez por Galloway em 1975, baseia-se na avaliação de tons de cinza idênticos em regiões consecutivas de uma imagem, cujas entradas são distribuição de estatísticas e relacionamento de pixels de imagens. É um método amplamente utilizado para extrair características estatísticas para imagens médicas, por exemplo, imagens de RM. São recursos geralmente aplicados em algumas redes neurais artificiais para identificar e distinguir padrões de textura (Kassner and Thornhill 2010; Aggarwal and K. Agrawal 2012). O GLRL é uma espécie de histograma na forma de uma matriz, como um conjunto consecutivo de pixels que possuem o mesmo tom de cinza, ou seja, o mesmo nível de intensidade.

Os valores de nível de cinza são denotados como linhas e colunas na matriz (i,j) , onde 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 . Quatro direções principais são usualmente consideradas na prática, ou seja, horizontal (0°), antidiagonal (45°), vertical (90°) e diagonal (135°) (Kassner and Thornhill 2010; Aggarwal and K. Agrawal 2012). Na Figura 6 temos como exemplo uma imagem de 4×4 pixels com as direções, demonstrando como se constrói uma matriz GLRL.

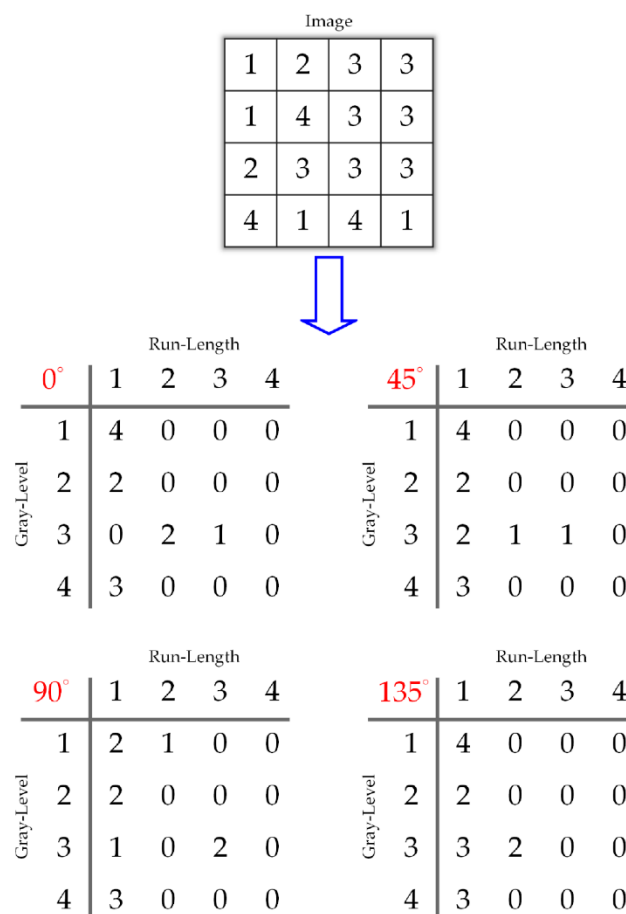


Figura 6: Matriz representativa de uma imagem de 4×4 pixels com a determinação dos run-lengths nas direções de 0° , 45° , 90° e 135° .

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 (Xu, Chang et al. 2019).

O GLRLM, utiliza de sete recursos, *short run emphasis* (SRE) Equação 3, *long runs emphasis* (LRE) Equação 4, *gray level nonuniformity* (GLN) Equação 5, *run percentage* (RP) Equação 6, *run length nonuniformity* (RLN) Equação 7, *low gray level run emphasis* (LGRE) Equação 8 e *high gray level run emphasis* (HGRE) Equação 9. São derivadas da seguinte maneira (Dash and Senapati 2018; Xu, Chang et al. 2019).

$$SRE = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{Q(i,j)}{j^2} \text{Equação 3}$$

$$LRE = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N Q(i,j) \cdot j^2 \text{Equação 4}$$

$$GLN = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M (\sum_{j=1}^N Q(i,j))^2 \text{Equação 5}$$

$$RP = \frac{n_r}{n_p} \text{Equação 6}$$

$$RLN = \frac{1}{n_r} \sum_{j=1}^N (\sum_{i=1}^M Q(i,j))^2 \text{Equação 7}$$

$$LGRE = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{Q(i,j)}{i^2} \text{Equação 8}$$

$$HGRE = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N Q(i,j) \cdot i^2 \text{Equação 9}$$

Esses recursos descrevem características específicas na imagem. O SRE mede a distribuição de pequenas tiragens em uma imagem. O LRE é semelhante ao SRE, e descreve a distribuição de corridas longas. O GLN é a distribuição de valores baixos de nível de cinza. O RP mede tanto a homogeneidade quanto a distribuição de execuções de uma imagem em uma direção específica. O RLN é a semelhança do comprimento de corridas ao longo da imagem em uma determinada direção. O LGRE descreve a distribuição de valores baixos de nível de cinza. E por último o HGRE é a distribuição de altos valores de nível de cinza (Dash and Senapati 2018; Xu, Chang et al. 2019).

1.4.3. Transformadas Wavelets

As Transformadas Wavelets foram originalmente criadas em 1990 por Haar, para superar as limitações das transformadas de Fourier. É uma abordagem desenvolvida de grande destaque na área de processamento de sinais e ótima ferramenta matemática para analisar dados em que os recursos variam em diferentes escalas. No contexto de análise de imagens os recursos incluem bordas e texturas. No processamento de sinais os recursos podem ser frequências que variam ao longo do tempo (Chaplot, Patnaik et al. 2006; Dash and Senapati 2018).

A análise wavelets envolve a decomposição de um sinal em várias versões escalonadas e deslocadas de uma onda, ao contrário de uma onda senoidal, uma wavelets é uma onda que decai rapidamente. Enquanto a análise de Fourier quebra um sinal em ondas senoidais de frequências específicas (Chaplot, Patnaik et al. 2006; Dash and Senapati 2018).

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. As Wavelets são obtidas através de um sistema constituído por dois índices inteiros, a escala (a) e fator translação (b), e funções de expansão (ou funções base) $\psi_{a,b}(t)$ que pode ser representada pela Equação 10 (Chaplot, Patnaik et al. 2006; Dash and Senapati 2018).

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi \left(\frac{t-b}{a} \right), b \in \mathbb{R} (a \neq 0) \text{ Equação 10}$$

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. O fator a está associado à sua localização no domínio da frequência, aumentando ou encolhendo a função no tempo e o fator b é associado à localização das wavelets no tempo (Chaplot, Patnaik et al. 2006; Dash and Senapati 2018). Na Figura 7, podemos ver a diferença entre uma (a) imagem de entrada e sua consequente (b) decomposição Wavelets e (c) espectro de Fourier.

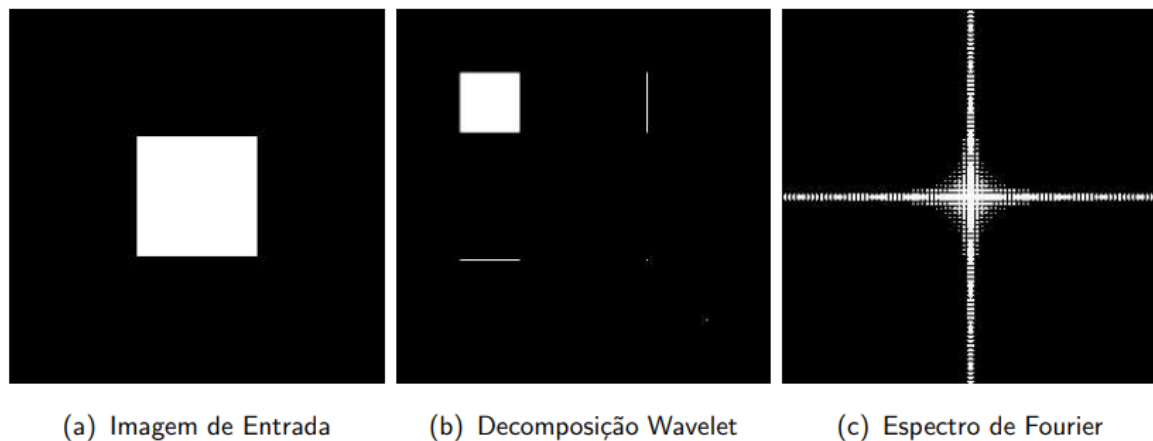


Figura 7: Diferença entre a (a) imagem de entrada e (b) decomposição Wavelet e (c) espectro de Fourier.

As transformadas wavelets podem ser classificadas em duas grandes classes: a CWT (*Continuous Wavelet Transform*), uma transformada tempo-frequência, ideal para análise de sinais não estacionários e a DWT (*Discrete Wavelets Transform*) ideal para compactar e reduzir ruídos de sinais e imagens preservando os recursos importantes (Chaplot, Patnaik et al. 2006; Dash and Senapati 2018).

A transformada bidimensional utilizada em imagens é obtida através de transformações unidimensionais aplicadas separadamente nas direções vertical e horizontal, com uma função de escala $\varphi(x, y)$ (Chaplot, Patnaik et al. 2006; Dash and Senapati 2018). Definida na Equação 11.

$$\varphi(x, y) = \varphi(x)\varphi(y) \text{ Equação 11}$$

Em que $\varphi(x)$ é a função de escala unidimensional. Associando a wavelets unidimensional $\psi(x)$ à função de escala $\varphi(x)$, para fins de processamento de imagens, obtêm-se três wavelets bidimensionais, obtidas a partir de filtragens passa-altos e passa-baixas aplicadas nas linhas e nas colunas (Chaplot, Patnaik et al. 2006; Dash and Senapati 2018). As três wavelets obtidas são:

$$\psi(x, y) 1 = \varphi(x)\psi(y) \text{ Equação 12}$$

$$\psi(x, y) 2 = \psi(x)\varphi(y) \text{ Equação 13}$$

$$\psi(x, y) 3 = \psi(x)\psi(y) \text{ Equação 14}$$

A Equação 11 gera uma aproximação da imagem original com uma resolução menor, portanto, os coeficientes gerados por ela são chamados de coeficientes de aproximação. A Equação 12 mede as variações horizontais. A Equação 13 mede as variações verticais. E, a Equação 14 corresponde às variações diagonais (Chaplot, Patnaik et al. 2006; Dash and Senapati 2018).

As equações citadas acima geram uma decomposição Wavelets 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 intermediarias. Na Figura 8 é apresentada uma representação da decomposição Wavelets com um nível e com dois níveis de decomposição (Chaplot, Patnaik et al. 2006; Dash and Senapati 2018).

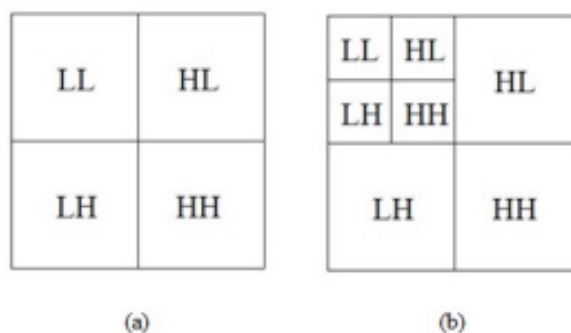


Figura 8: Representação das sub-bandas obtidas pela decomposição Wavelets com (a) um nível de decomposição; (b) dois níveis de decomposição.

1.5. Aprendizado de máquina: Classificadores

Nesta seção serão apresentados os classificadores utilizados para a ROI de 32x32 pixels.

Nos últimos anos, muitos métodos foram propostos para classificar a análise de textura, incluindo abordagens de aprendizagem para máquinas supervisionadas e não supervisionadas. Neste trabalho utilizaremos os classificadores que obtiveram grande sucesso para avaliação de imagens médicas (Cortes and Vapnik 1995) Tais como *Neural Network*, *Tree*, *Random Forest*, descritos a seguir.

A Neural Network (NN) é uma estrutura dos algoritmos de aprendizado profundo, inspirados no cérebro humano. Formados por um subconjunto de aprendizado de máquina, que usa neurônios artificiais para sinalizar um ao outro. O NN aprende e são treinados processando exemplos, podendo ser programado para aprender com os resultados anteriores e se esforçar para fazer cálculos futuros mais inteligentes (Cortes and Vapnik 1995; Bhadeshia 1999; Egmont-Petersen, de Ridder et al. 2002).

Eles consistem em várias camadas de nós, que processam informações associando uma camada de entrada e uma camada de saída. Essas associações formam uma estrutura de dados consistente que a rede pode reconhecer (Bhadeshia 1999). Treinar uma rede neural envolve comparar seu resultado previsto com um resultado alvo. Esse processo requer a entrada de novos dados na rede e a comparação de suas previsões com o resultado desejado (Cortes and Vapnik 1995; Egmont-Petersen, de Ridder et al. 2002). O erro fornece a diferença entre as associações originais da rede e os ajustes subsequentes realizados de acordo com uma regra de aprendizado. A rede neural da máquina melhora a cada interação até que sua saída se aproxime do alvo. Uma vez que um número definido de ajustes de treinamento é feito, pode ser encerrado de acordo com determinados critérios. Isso é conhecido como aprendizado supervisionado (Bhadeshia 1999; Egmont-Petersen, de Ridder et al. 2002).

Esses sistemas geralmente aprendem a executar tarefas observando exemplos, mesmo que não sejam programados com regras específicas de tarefa. Por exemplo, no reconhecimento de imagem, você pode aprender a identificar imagens analisando uma imagem de amostra rotulada manualmente e usando os resultados para identificar outras imagens. Eles fazem sem saber o que está sendo sugerido. Em vez disso, ele gera automaticamente o identificador da amostra a ser processada (Bhadesia 1999; Egmont-Petersen, de Ridder et al. 2002).

O Tree (árvore) é chamado assim porque, se assemelha a uma árvore, ela começa com o nó raiz, que se expande em outras ramificações e constrói uma estrutura semelhante a uma árvore. É uma técnica de aprendizado supervisionado que pode ser usada tanto para problemas de classificação quanto para problemas de regressão, mas principalmente é preferida para resolver problemas de classificação. É um classificador estruturado em árvore, onde os nós internos representam as características de um conjunto de dados, os ramos representam as regras de decisão e cada nó folha representa o resultado (Quinlan 1987; Kaminski, Jakubczyk et al. 2018).

Em uma árvore de decisão, existem dois nós, que são o nó de decisão e o nó folha. Os nós de decisão são usados para tomar qualquer decisão e possuem várias ramificações, enquanto os nós da folha são a saída dessas decisões e não contêm mais ramificações. As decisões ou o teste são realizados com base nas características do conjunto de dados fornecido (Quinlan 1987; Kaminski, Jakubczyk et al. 2018).

Random Forest (Floresta Aleatória) é um método de aprendizado conjunto para classificação, regressão e outras tarefas que opera construindo um conjunto de árvores de decisão (Tree) em tempo de treinamento. Cada árvore é desenvolvida a partir de uma amostra dos dados de treinamento. Ao desenvolver árvores individuais, um subconjunto arbitrário de atributos é desenhado (daí o termo “Random”), do qual o melhor atributo para a divisão é selecionado. O modelo final é baseado no voto da maioria das árvores desenvolvidas individualmente (Ho 2002; Mining 2022).

A floresta aleatória é um tipo de algoritmo geral de aprendizado de máquina porque usa os resultados de várias árvores de decisão. Os métodos de aprendizado por conjunto reduzem a variabilidade e melhoram o desempenho em relação aos modelos de aprendizado que os compõem (Ho 2002; Mining 2022).

Capítulo III

Nesse capítulo, serão apresentados os resultados parciais, obtidos nesta pesquisa, na forma de artigo, submetido para a revista *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering Imagin & Visualization*, cujas regras para publicação podem ser encontradas no Anexo I: Diretrizes de Submissão, bem como o e-mail de submissão journalshelpdesk@taylorandfrancis.com.

Os resultados considerados neste capítulo referem-se ao desenvolvimento de métodos computacionais, utilizado para classificação e diferenciação entre tumores primários e metástase solitária cerebral usando aprendizado de máquina aplicado a recursos de textura com ROI de 10x10 pixels.

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*}

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

^bBotucatu 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;

^eDepartment 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.

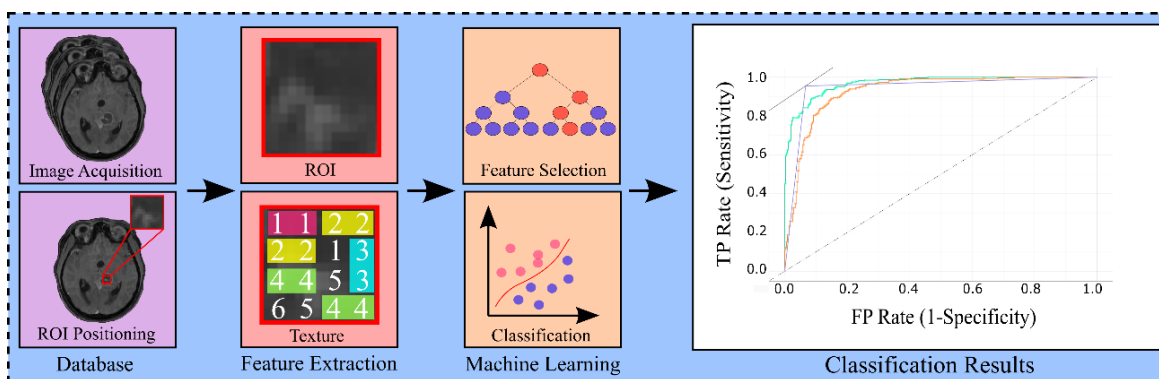


Figure 1: Distribution of the image database in two different groups of patients according to group distribution and classification steps using machine learning and texture analysis. Classification results are approached by the area under the curve (AUC).

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.

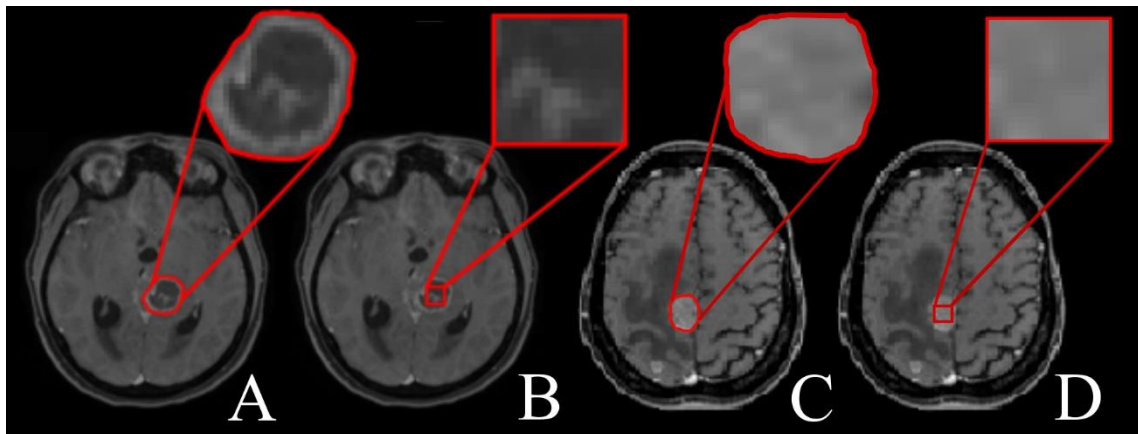


Figure 2: T1-weighted SE gadolinium-enhanced image of primary tumor, with Radiologist (A) and operator (B) ROI positioning. T1-weighted SE gadolinium-enhanced image of solitary brain metastasis, with Radiologist (C) and operator (D).

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, $[E_h]$ and $[E_v]$ 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 $[E_h]$, $[E_v]$ and $[E_d]$. 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%) (Freer 2015). 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
	SGD	94.9	94.9	94.9	94.9	94.9
T1	SVM	96.8	90.3	90.3	90.3	90.3

	NB	92.9	86.7	86.7	86.7	86.7
	SGD	92.3	91.8	91.8	92.2	91.8
T1 C+	SVM	94.8	86.8	86.6	86.8	86.8
	NB	78.6	70.6	70.9	73.6	70.6
	Random Forest	97.3	91.8	91.7	91.9	91.8
T2	SGD	89.7	89.6	89.7	89.8	89.6
	NB	78.6	70.2	70.5	73.0	70.2
	SGD	93.9	93.9	93.9	93.9	93.9
DWI	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.

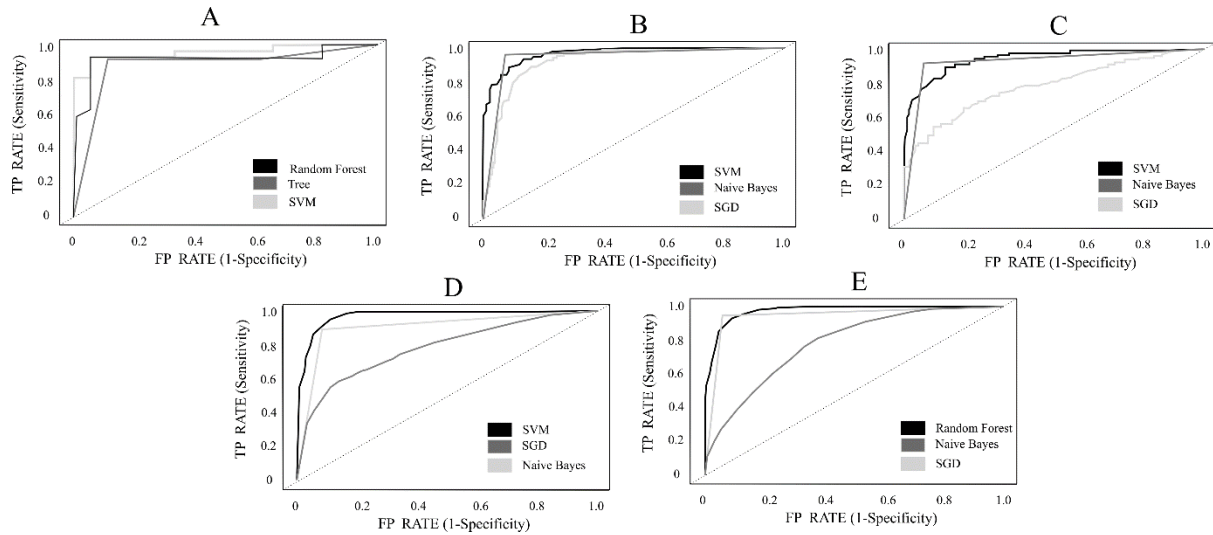


Figure 3: ROC curves of the classifiers random forest, support vector machine (SVM), tree, stochastic gradient descent (SGD), and naive bayes. (A) ROC curve from a FLAIR image with the best-ranked features. (B) ROC curve from a T1-weighted image with the five best-ranked features. (C) ROC curve from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

Os resultados considerados neste capítulo referem-se ao desenvolvimento de métodos computacionais, utilizado para classificação e diferenciação entre tumores primários e metástase solitária cerebral usando aprendizado de máquina aplicado a recursos de textura com uma ROI 32x32 pixels.

1. Materiais e métodos

Frente aos diferentes questionamentos sobre influência do tamanho da ROI (quantidade de pixels) nos resultados de classificações por texturas (Kim, Seo et al. 2009), realizamos uma análise sob a mesma base de dados utilizada no Capítulo III , com ROIs de 10 x 10 pixels, visando avaliar se o tamanho da ROI proporciona alguma alteração nos resultados para distinguir tumores cerebrais primários de metástases cerebrais solitárias utilizando as análises de texturas, com ROIs de 32x32 pixels.

A Figura 9 traz um fluxograma do algoritmo do Matlab para extração de texturas da imagem DICOM de RM com diferentes ROIs, que consiste em: A) carregar as imagens de RM no formato DICOM no software do Matlab dos grupos Tumor primário e metástase solitária cerebral; B) escolher a ROI que se adapta melhor a lesão estudada no momento; C) Inserir o número máximo da ROI escolhida na lesão, respeitando uma distância de pelo menos 0,5 mm das bordas; D) utilizar as imagens de RM e a ROI escolhida para extrair as texturas; E) comparar os resultados obtidos para ROIs de 10x10 pixels e 32x32 pixels.

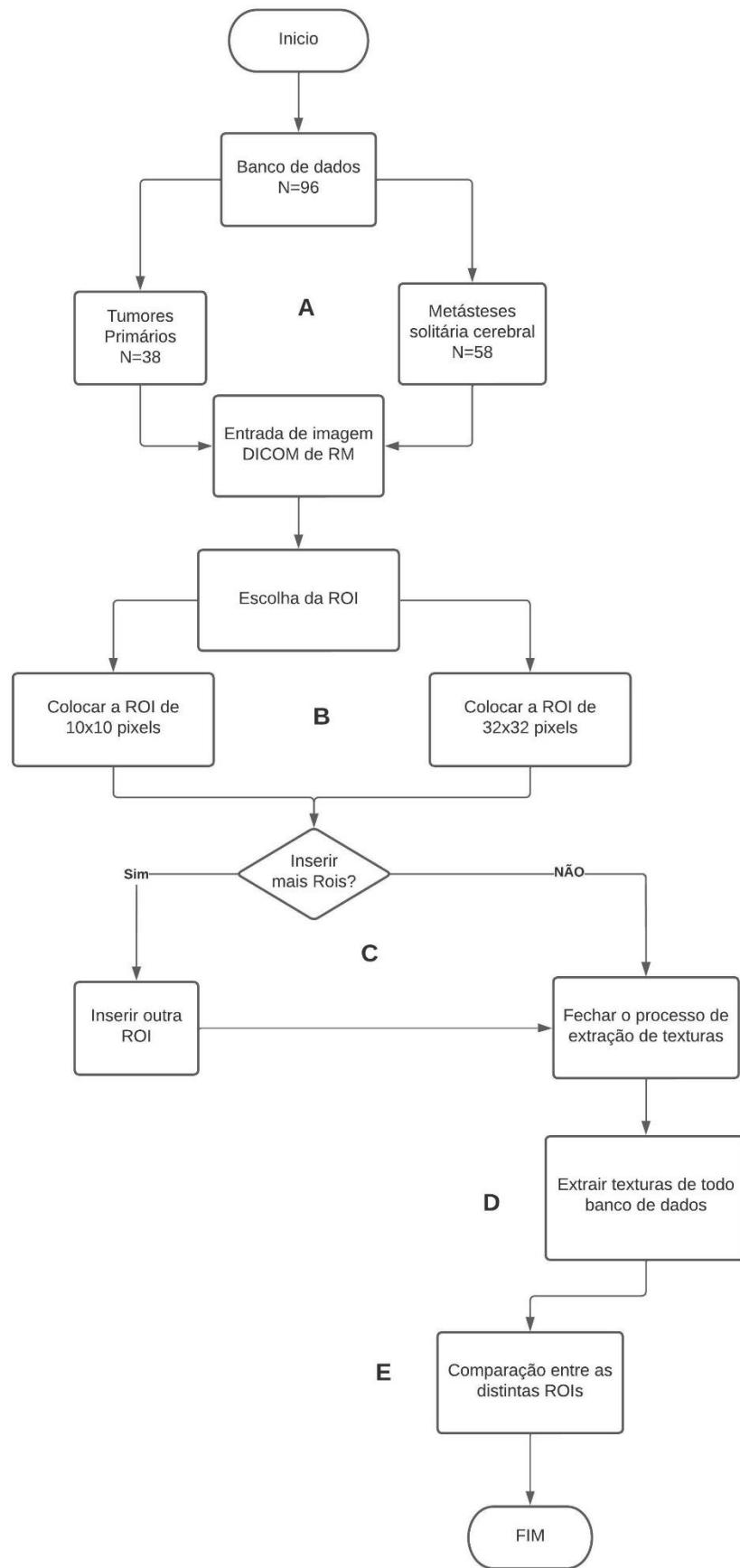


Figura 9: Fluxograma para extrair texturas de RM e comparar as ROIs 10x10 pixels e 32x32 pixels.

2. Resultados e Discussão

Os resultados da diferenciação do tumor cerebral primário versus metástase cerebral solitária, entre os métodos de aprendizado de máquina testados, Neural Network (NN), Tree, Random Forest (RF) em FLAIR, ponderado em T1, com contraste ponderado em T1 imagens (T1 C+), sequências de imagens ponderadas em T2 e DWI são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados de classificação para tumor primário versus metástase cerebral solitária entre os métodos de aprendizado de máquina testados. As sequências foram: FLAIR, imagem ponderada em T1, ponderada em T1 com gadolínio SE (T1 C+), ponderada em T2 e DWI. E os métodos apresentados são: Neural Network (NN), Tree, Random Forest (RF).

Sequência	Métodos	AUC	Acurácia	F1	Precisão	Sensibilidade
Flair	NN	99.6	96.3	96.3	96.3	96.3
	Tree	99.5	95.7	95.7	95.7	95.7
	RF	98.4	95.7	95.7	95.7	95.7
T1	NN	99.7	98.2	98.2	98.2	98.2
	Tree	99.6	97.0	97.0	97.0	97.0
	RF	98.1	96.4	96.4	96.4	96.4
T1 C+	NN	99.6	95.8	95.8	95.8	95.8
	RF	99.0	95.2	95.2	95.2	95.2
	Tree	98.6	92.2	92.2	92.2	92.2
T2	NN	99.8	98.5	98.5	98.5	98.5
	Tree	99.8	97.5	97.5	97.5	97.5
	RF	99.5	96.5	96.5	96.5	96.5
DW1	NN	85.2	75.7	75.5	76.6	75.5
	Tree	84.5	75.0	75.0	75.5	75.0
	RF	83.7	75.0	75.0	75.5	75.0

Para a sequência FLAIR, o NN resultou em uma AUC de 99,6%, alcançando também o maior valor de Acurácia, F1, precisão e sensibilidade, todos de 96,3%. Todos os outros métodos de classificadores citados alcançaram pelo menos 98,4% da AUC e 95,7% de F1 para esta sequência.

Para a sequência ponderada em T1, o NN resultou a melhor AUC de 99,7% e alcançou o melhor F1 de 98,2%. Todos os outros alcançaram pelo menos 98,1% de AUC e 96,4 de F1.

Para o T1 C+, o NN alcançou novamente a melhor AUC de 99,6% e alcançou o melhor F1 de 95,8%. Todos os algoritmos alcançaram pelo menos 98,6% de AUC e 92,2 de F1.

Para a sequência T2, o NN também alcançou a notável AUC de 99,8% e o melhor valor F1 de 98,5%. Todos os algoritmos alcançaram pelo menos 99,5% de AUC e 96,5 de F1.

Para a sequência DWI, o NN alcançou um valor de AUC de 85,2% e um valor de F1 de 75,5%. Todos os algoritmos alcançaram pelo menos 83,7% de AUC e 75,5% de F1.

Na Figura 10, apresentamos as curvas ROC dos três melhores classificadores (Neural Network (NN), Tree e Random Forest (RF)) da ROI de 32x32 pixels dentro de cada sequência de RM. (A) Curva ROC de imagem FLAIR com as características melhor classificadas. (B) Curva ROC da imagem ponderada em T1 com as características melhor classificadas. (C) Curva ROC da imagem de imagem realçada com gadolínio SE ponderada em T1 (T1 C+) com as características melhor classificadas. (D) Curva ROC da imagem ponderada em T2 com as características melhor classificadas. (E) Curva ROC do DWI com as características melhor classificadas.

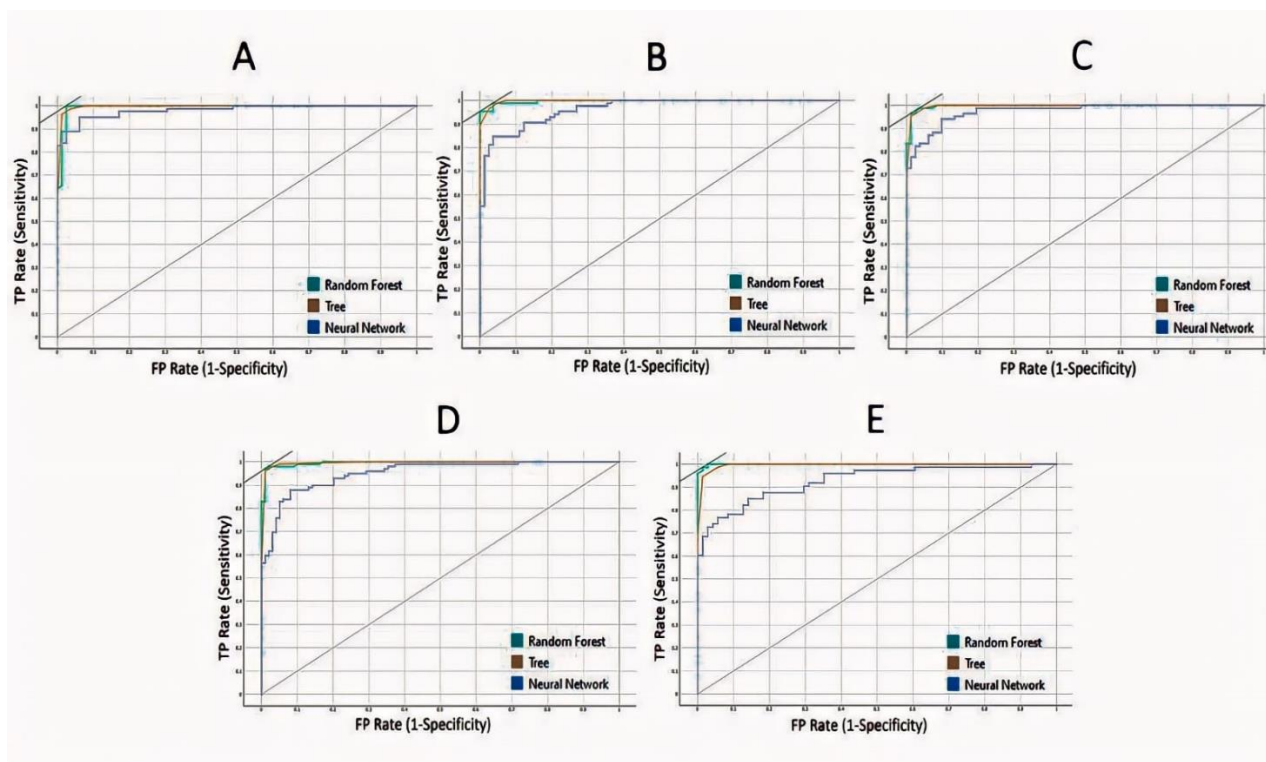


Figura 10: Curvas ROC dos classificadores NN, Tree e RF. (A) Curva ROC da imagem FLAIR. (B) Curva ROC da imagem em T1. (C) Curva ROC da imagem T1 C+ (realçada com gadolínio). (D) Curva ROC da imagem em T2. (E) Curva ROC do DWI.

Os resultados obtidos para as ROIS 10x10 pixels e 32x32 pixels, são apresentados Tabela 2 para fins de comparações. Ela apresenta os melhores valores, utilizando a AUC, a precisão e o método mais eficiente para cada sequência de imagem ponderada em RM.

Tabela 2: Resultados de AUC, precisão e o melhor método classificador, para fins de comparação das ROIs.

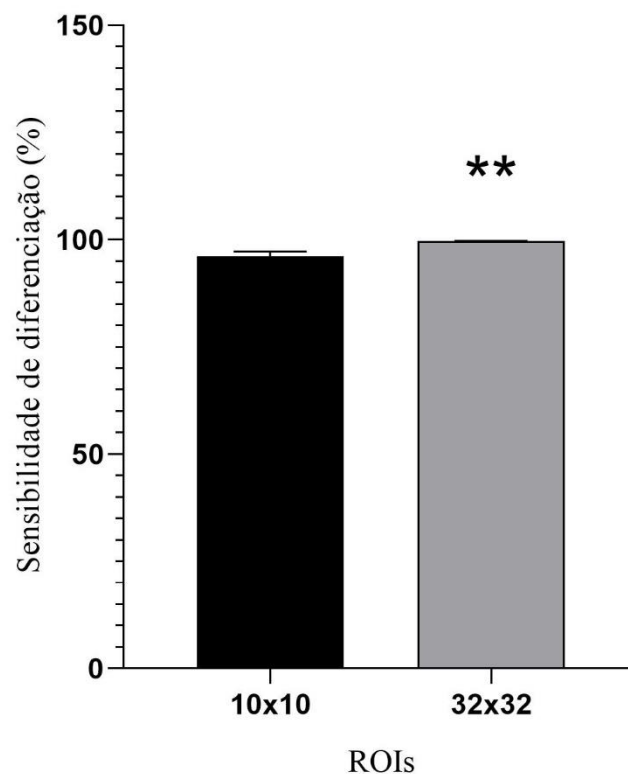
Sequências	10x10				32x32			
	AUC	Métodos	Precisão	Métodos	AUC	Métodos	Precisão	Métodos
Flair	95.5	SVM	91.1	SVM	99.6	NN	96.3	NN
T1	96.8	SVM	94.9	SGD	99.7	NN	98.2	NN
T1 C+	94.8	SVM	92.2	SGD	99.6	NN	95.8	NN
T2	97.3	RF	91.9	RF	99.8	NN	98.5	NN

DW1	97.5	SVM	93.9	SGD	85.2	NN	76.6	NN
------------	------	-----	------	-----	------	----	------	----

SVM Support Vector Machine, SGD stochastic gradient descent, RF random forest e NN neural network.

As análises estatísticas foram realizadas usando GraphPad Prism, software versão 8.02.

As Figura 11, Figura 12, Figura 13, Figura 14 e Figura 15 apresentam gráficos dos melhores valores obtidos para AUC, acurácia, precisão, sensibilidade e F1 respectivamente, de cada sequência de imagem ponderada em RM, demonstrando a diferença estatística na comparação das ROIs 10x10 e 32x32 pixels. Para as análises utilizamos o teste t pareado. Esses são os valores de *p-valor* considerados estatisticamente significativos * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.



*Figura 11: Comparação das ROIs para os melhores valores de AUC com ** $p < 0,01$*

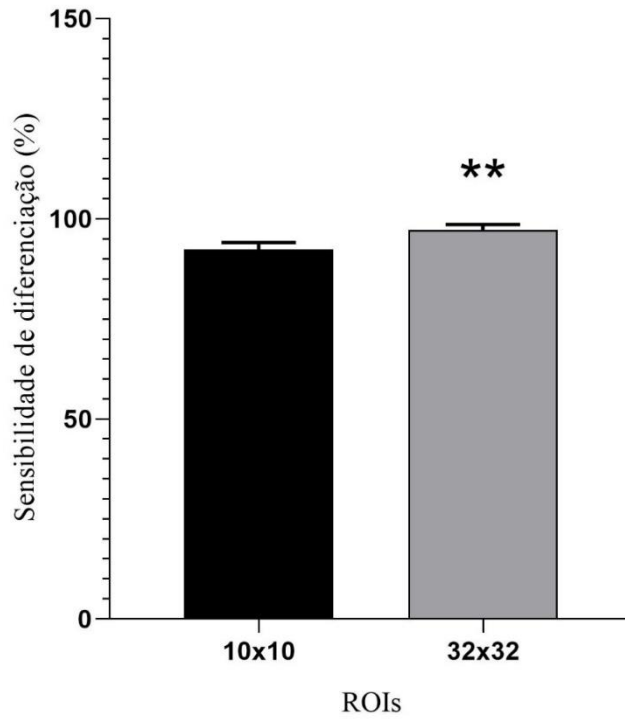


Figura 12: Comparação das ROIs para os melhores valores de acurácia com $**p < 0,01$

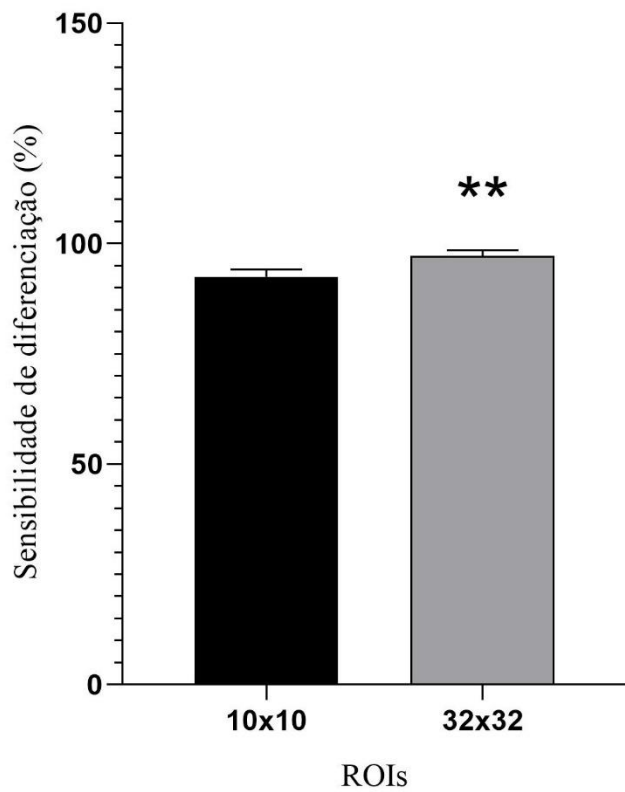


Figura 13: Comparação das ROIs para os melhores valores de precisão $**p < 0,01$.

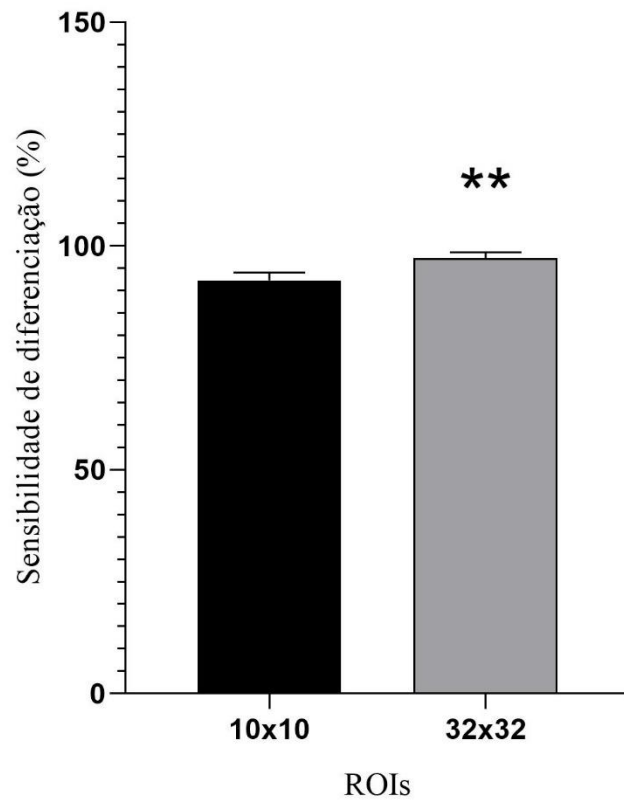


Figura 14: Comparação das ROIs para os melhores valores de sensibilidade $**p < 0,01$.

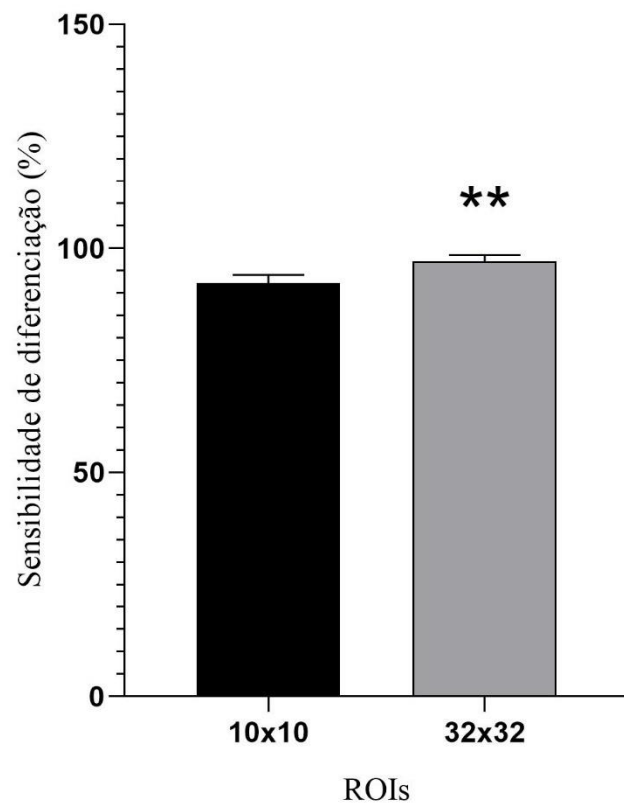


Figura 15: Comparação das ROIs para os melhores valores de F1 $**p < 0,01$.

A Figura 16 apresenta o gráfico de todos os valores obtidos para AUC de cada sequência de imagem ponderada em RM e todos os três classificadores, demonstrando a diferença estatística na comparação das ROIs 10x10 e 32x32 pixels. Para esta figura também utilizamos o teste t pareado.

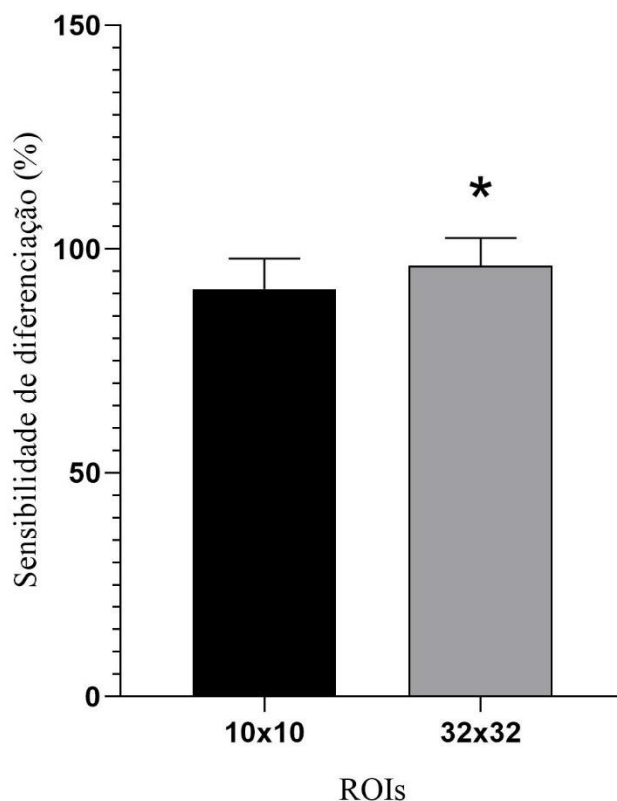


Figura 16: Comparação das ROIs para todos os valores obtidos de AUC * $p < 0,05$.

Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram que é possível obter uma classificação de métodos para a diferenciação entre tumores primários e metástase solitária cerebral em imagens de ressonância magnética, através de um método computacional empregando análises de texturas para diferentes ROIs.

Para a ROI de 10x10 pixels, a diferenciação obteve um valor máximo de 97,5% para AUC usando o SVM na sequência DWI e 94,9% de precisão e F1 usando a gradiente descendente estocástico na sequência ponderada em T1. Observa-se que o classificador de maior valor para

AUC não é o mesmo que para a precisão dessas ROI, assim como a sequência de imagem de RM, representando uma instabilidade na escolha dos melhores resultados.

Para a ROI de 32x32 pixels, o melhor resultado alcançado foi na sequência T2 com uma AUC de 99,8% obtendo uma diferenciação admirável e 98,5% de precisão e F1, ambos com o classificador NN. Os resultados desta ROI manteve a mesma sequência de imagem e o mesmo classificador para os resultados, ou seja, valores mais altos e uma menor variabilidade, tornando assim, uma escolha confiável.

Com base nas análises estatísticas das figuras acima que representam uma comparação das ROIs, observa-se que alguns possuem uma alta diferenciação estatística de acordo com o número *p*-valor. Esse valor de *p* representa a probabilidade de diferença detectada entre os grupos analisados.

As Figura 11, Figura 12, Figura 13, Figura 14, Figura 15 apresentam um $**p < 0,01$ que de acordo com (Arsham 2006) é considerado uma evidência moderada, obtendo assim uma diferenciação significativa entre as ROIs através dos melhores resultados obtidos de cada sequência de imagem. A Figura 16 apresenta $*p < 0,05$ que apesar de ser uma evidência sugestiva, conforme (Arsham 2006), ainda assim demonstrou diferenciação significativa através de todos os resultados de AUC. Foram realizadas análises estatísticas também para todos os valores de acurácia ($p = 0.0927$), precisão ($p = 0.0893$), F1 ($p = 0.0936$) e sensibilidade ($p = 0.01160$), embora não obtendo diferenças significativas, nota-se nas tabelas que há uma distinção visível ao compararmos as ROIs.

Diante dos resultados obtidos, (Kim, Seo et al. 2009) afirma que o tamanho do ROI tem um efeito significativo na sensibilidade geral. À medida que a ROI aumenta, a sensibilidade geral se torna maior. Isso ocorre, pois, ao inserir uma ROI maior conseqüentemente pegaremos um número maior de área em pixels da imagem para extrair as texturas, ou seja, incluindo maiores informações texturais e possibilitando melhores resultados.

Portanto, a ROI de 32x32 pixels apresentou valores superiores, quando comparados com os resultados obtidos pela ROI de 10x10 pixels. A comparação entre as ROIs apresenta uma diferença de 1,25% em AUC e 1,8% de precisão e F1 para os seus maiores valores obtidos, a melhora foi em grande parte devido ao aumento da ROI e a sua sensibilidade. Essa diferença não compromete a avaliação desse estudo, mas sugere que a ROI maior influência diretamente nos resultados das análises de extração de texturas, principalmente na estabilidade dos métodos classificadores, evitando uma variabilidade de metodologia e reforçando uma classificação confiável para a diferenciação entre tumores primários e metástase solitária cerebral utilizando a ROI de 32x32 pixels.

Observe, no entanto, que a escolha da ROI a ser utilizada tem como limitação o tamanho da lesão a ser estudado, assim como a mudança de métodos classificadores, o que intensifica futuros estudos para tais restrições.

Neste banco de dados, mesmo com a ROI menor, já podemos observar um forte poder de separação das texturas. Em situações limítrofes, nas quais os resultados estejam na faixa um pouco abaixo de 80%, o emprego de ROIs maiores podem contribuir para melhorar a diferenciação, levando a resultados mais confiáveis.

3. Conclusões finais

- Para (Carter, Pan et al. 2016) são ditas como excelentes resultados acima de 90%, como fortes resultados acima de 80% e razoáveis resultados acima de 70%.

- Os valores obtidos no Capítulo III possuem resultados com a AUC máxima de 97,5% e mínima de 78,5% para ROI de 10x10 pixels, tornando assim, o método dentro dos parâmetros estabelecidos por (Carter, Pan et al. 2016);

- Os valores obtidos na presente dissertação, no Capítulo IV, possuem resultados com a AUC máxima de 99,8% e mínima de 83,7% para ROI de 32x32 pixels, tornando assim, o método válido e confiável, conforme a referência (Carter, Pan et al. 2016);

- O presente estudo mostrou que a seleção de ROI é um fator que influencia significativamente as medidas e na diferenciação de tumores primários e metástase cerebral solitária, porém ambas as ROIs obtiveram excelentes valores;

- A maior diferenciação no processo de comparação das ROIs, é devido aos resultados dos melhores classificadores. A ROI de 32x32 pixels manteve os métodos classificadores constantes para todas as sequências de imagem apresentando uma segurança para o método, enquanto a ROI de 10x10 pixels apresentou muita instabilidade nos métodos, dificultando a confiabilidade de uma futura aplicação clínica;

- Na aplicação clínica, uma ROI menor pode ser preferida porque pode representar melhor a propriedade local. Portanto, para a diferenciação de tumores primários e metástase cerebral solitária, a ROI de 32x32 pixels é considerada clinicamente mais útil em termos de sensibilidade geral.

- As análises estatísticas apresentaram diferenciações significativas ao compararmos as ROIs com os melhores resultados de AUC, acurácia, precisão, sensibilidade e F1, obtendo até $**p < 0,01$. Para o resultado completo de AUC também foi obtido diferença significativa de $*p < 0,05$, confirmando uma confiabilidade dos resultados.

- A limitação para utilização da ROI 32x32 pixels é o tamanho da lesão a ser estudada, não sendo adequada para tumores pequenos;

- Essa pesquisa traz contribuições originais para a comunidade científica, além de apresentar um grande potencial técnico, como uma ferramenta para auxiliar no diagnóstico diferencial clínico na análise de imagens de ressonância magnética do sistema nervoso central.

Capítulo V

1. Referências Bibliográficas

- Aggarwal, N. and R. K. Agrawal (2012). "First and Second Order Statistics Features for Classification of Magnetic Resonance Brain Images." *Journal of Signal and Information Processing* **03**(02): 146-153.
- Alanazi, M. F., M. U. Ali, et al. (2022). "Brain Tumor/Mass Classification Framework Using Magnetic-Resonance-Imaging-Based Isolated and Developed Transfer Deep-Learning Model." *Sensors (Basel)* **22**(1).
- Amaro Júnior, E. and H. Yamashita (2001). "Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética." *Revista Brasileira de Psiquiatria* **23**(suppl 1): 2-3.
- Arsham, H. (2006). "Kuiper's P-value as a measuring tool and decision procedure for the goodness-of-fit test." *Journal of Applied Statistics* **15**(2): 131-135.
- Assheuer, J. S., M. (1997). *Mri and ct atlas of the dog*. Oxford, Blackwell Science.
- Bathla, G., N. Soni, et al. (2019). "Magnetic resonance texture analysis utility in differentiating intraparenchymal neurosarcoidosis from primary central nervous system lymphoma: a preliminary analysis." *Neuroradiol J* **32**(3): 203-209.
- Bhadeshia, H. K. D. H. (1999). "Neural Networks in Materials Science." *ISIJ International* **39**(10): 966-979.
- Bigatão, M. d. R., C. G. Carlotti Jr, et al. (2014). "Qualidade de vida e sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com tumores cerebrais primários." *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* **63**(1): 33-38.
- Blanchet, L., P. W. Krooshof, et al. (2011). "Discrimination between metastasis and glioblastoma multiforme based on morphometric analysis of MR images." *AJNR Am J Neuroradiol* **32**(1): 67-73.
- Boing, A. F. and J. L. Antunes (2011). "[Socioeconomic conditions and head and neck cancer: a systematic literature review]." *Cien Saude Colet* **16**(2): 615-622.
- Carter, J. V., J. Pan, et al. (2016). "ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves." *Surgery* **159**(6): 1638-1645.
- Chaplot, S., L. M. Patnaik, et al. (2006). "Classification of magnetic resonance brain images using wavelets as input to support vector machine and neural network." *Biomedical Signal Processing and Control* **1**(1): 86-92.
- Cortes, C. and V. Vapnik (1995). "Support-vector networks." *Machine Learning* **20**(3): 273-297.
- Dash, S. and M. R. Senapati (2018). "Gray level run length matrix based on various illumination normalization techniques for texture classification." *Evolutionary Intelligence* **14**(2): 217-226.
- Egmont-Petersen, M., D. de Ridder, et al. (2002). "Image processing with neural networks—a review." *Pattern Recognition* **35**(10): 2279-2301.
- El Hage, S., M. Kawtharani, et al. (2021). "Distribution of Primary Brain Tumor Subtypes in Lebanon: A Multicenter Eleven-Year Study of 695 Patients." *Cureus* **13**(9): e17918.
- Elias Ribeiro da Silva Martins, P. M. d. A.-M., Lucas Ferrari de Oliveira, Roberto Rodrigues Pereira Jr., Clóvis Simão Trad (2005). "Caracterização de lesões intersticiais de pulmão em radiograma de tórax utilizando análise local de textura." *Radiologia Brasileira* **38**: 421-426.
- Freer, P. E. (2015). "Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening." *Radiographics* **35**(2): 302-315.
- Gadelmawla, E. S. (2004). "A vision system for surface roughness characterization using the gray level co-occurrence matrix." *NDT & E International* **37**(7): 577-588.
- Guzman-De-Villoria, J. A., J. M. Mateos-Perez, et al. (2014). "Added value of advanced over conventional magnetic resonance imaging in grading gliomas and other primary brain tumors." *Cancer Imaging* **14**: 35.
- Hage, M. C. F. N. S. and M. Iwasaki (2009). "Imagem por ressonância magnética: princípios básicos." *Ciência Rural* **39**(4): 1275-1283.
- Haralick, R. M., K. Shanmugam, et al. (1973). "Textural Features for Image Classification." *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* **SMC-3**(6): 610-621.
- Hiremath, S., G. Van Der Heijden, et al. (2012). "The role of textures to improve the detection accuracy of *Rumex obtusifolius* in robotic systems." *Weed Research* **52**(5): 430-440.
- Ho, T. K. (2002). "A Data Complexity Analysis of Comparative Advantages of Decision Forest Constructors." *Pattern Analysis & Applications* **5**(2): 102-112.
- Kaminski, B., M. Jakubczyk, et al. (2018). "A framework for sensitivity analysis of decision trees." *Cent Eur J Oper Res* **26**(1): 135-159.

Kassner, A. and R. E. Thornhill (2010). "Texture analysis: a review of neurologic MR imaging applications." *AJNR Am J Neuroradiol* **31**(5): 809-816.

Kim, N., J. B. Seo, et al. (2009). "Development of an automatic classification system for differentiation of obstructive lung disease using HRCT." *J Digit Imaging* **22**(2): 136-148.

Lee, J. W. and A. G. Wernicke (2016). "Risk and survival outcomes of radiation-induced CNS tumors." *J Neurooncol* **129**(1): 15-22.

Lufkin, R. L. (1999). *Manual de ressonância magnética*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Magalhães, A. C. A. (1999). *Ressonância magnética do sistema nervoso central*. São Paulo, Atheneu.

Mendes, G. A., B. R. Ongaratti, et al. (2018). "Epidemiologia de uma série de tumores primários do sistema nervoso central." *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery* **33**(04): 279-283.

Mining, O. D. (2022). "Random Forest." from <https://orangedatamining.com/widget-catalog/model/randomforest/>.

Mouthuy, N., G. Cosnard, et al. (2012). "Multiparametric magnetic resonance imaging to differentiate high-grade gliomas and brain metastases." *J Neuroradiol* **39**(5): 301-307.

Nayak, L. and F. M. Iwamoto (2010). "Primary brain tumors in the elderly." *Curr Neurol Neurosci Rep* **10**(4): 252-258.

Pantic, I., R. Jeremic, et al. (2020). "Gray-Level Co-Occurrence Matrix Analysis of Granule Neurons of the Hippocampal Dentate Gyrus Following Cortical Injury." *Microsc Microanal* **26**(1): 166-172.

Pykett, I. L. e. a. (1982). *Principles of nuclear magnetic resonance imaging*. Illinois, Radiology.

Quinlan, J. R. (1987). "Simplifying decision trees." *International Journal of Man-Machine Studies* **27**(3): 221-234.

Roberti de Siqueira, F., W. Robson Schwartz, et al. (2013). "Multi-scale gray level co-occurrence matrices for texture description." *Neurocomputing* **120**: 336-345.

Santos, M. K., J. R. Ferreira Junior, et al. (2019). "Artificial intelligence, machine learning, computer-aided diagnosis, and radiomics: advances in imaging towards to precision medicine." *Radiol Bras* **52**(6): 387-396.

Senan, E. M., M. E. Jadhav, et al. (2022). "Early Diagnosis of Brain Tumour MRI Images Using Hybrid Techniques between Deep and Machine Learning." *Comput Math Methods Med* **2022**: 8330833.

Siegel, R. L., K. D. Miller, et al. (2020). "Cancer statistics, 2020." *CA Cancer J Clin* **70**(1): 7-30.

Singh, M., B. Manoranjan, et al. (2014). "Brain metastasis-initiating cells: survival of the fittest." *Int J Mol Sci* **15**(5): 9117-9133.

Smith, H. R., F.N (1989). *A non-mathematical approach to basic mri*. Wisconsin, Medical Physics.

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

Xu, S. S.-D., C.-C. Chang, et al. (2019). "Classification of Liver Diseases Based on Ultrasound Image Texture Features." *Applied Sciences* **9**(2): 342.

Yu, O., N. Parizel, et al. (2007). "Texture analysis of brain MRI evidences the amygdala activation by nociceptive stimuli under deep anesthesia in the propofol-formalin rat model." *Magn Reson Imaging* **25**(1): 144-146.

Yuan, Y., J. Ren, et al. (2021). "Machine learning-based MRI texture analysis to predict occult lymph node metastasis in early-stage oral tongue squamous cell carcinoma." *Eur Radiol* **31**(9): 6429-6437.

Zacharaki, E. I., S. Wang, et al. (2009). "Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme." *Magn Reson Med* **62**(6): 1609-1618.

Zhang, X., J. Cui, et al. (2017). "A Study for Texture Feature Extraction of High-Resolution Satellite Images Based on a Direction Measure and Gray Level Co-Occurrence Matrix Fusion Algorithm." *Sensors (Basel)* **17**(7).

Capítulo VI

1. Anexo I: Diretrizes de Submissão

Diretrizes de submissão exigidas 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). are available for this journal. Please save the template to your hard drive, ready for use. A is available for this journal. Please save the LaTeX template to your hard 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 template queries) please contact us here. Editing, this will ensure

that your article is free of spelling and grammar errors, Translation, and Artwork Preparation. For more information, including pricing, visit [this website](#).

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

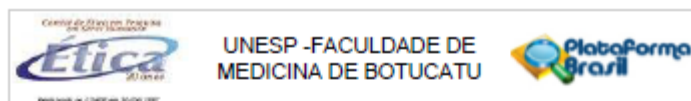
We will deposit all National Institutes of Health or Wellcome Trust-funded papers into PubMedCentral on behalf of authors, meeting the requirements of their respective open access policies. If this applies to you, please tell our production team when you receive your article proofs, so we can do this 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 September 2022

2. Anexo II: Parecer substancial do Comitê de Ética em Pesquisa e e-mail de submissão



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 estereotáxica 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 cérebro. 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 Bulgroli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3865-1639 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 4.896.390

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: líquor

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, afim 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 Bulgnoli, s/n	CEP: 18.618-070
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3860-1809	E-mail: cep@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Contribuição do Pesquisador: 4.896,390

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 à 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: 16.818-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3380-1809 E-mail: ceg@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_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_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	AnuenciHcsp2082021.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 Aprovação da CONEP:

Não

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

BOTUCATU, 10 de Agosto de 2021

Assinado por:
Trajano Sardenberg
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Sulgrillo, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3505-1839 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Dear Diana Rodrigues Pina,

Thank you for your submission.

Submission ID	228977291
Manuscript Title	Texture Analysis: A Potential Tool to Differentiate Primary Brain Tumors and Solitary Brain Metastasis
Journal	Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization

You can check the progress of your submission, and make any requested revisions, on the [Author Portal](#).

Thank you for submitting your work to our journal.

If you have any queries, please get in touch with journalshelpdesk@taylorandfrancis.com.

Kind Regards,

Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization Editorial Office

Fim.
