

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/11/2024.

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

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).