



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO

FACULDADE DE MEDICINA

Fábio Augusto da Silva Esposto

**DESENVOLVIMENTO DE REDE NEURAL CONVOLUCIONAL
UTILIZANDO CLASSIFICADORES PARA PREDIÇÃO DA*
AGRESSIVIDADE BIOLÓGICA DE SUBTIPOS DE CÂNCER DE MAMA A
PARTIR DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE PACIENTES
DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO
PAULO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em
Pesquisa e Desenvolvimento – Biotecnologia Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Carvalho Pessoa

Botucatu – SP

2023

DESENVOLVIMENTO DE REDE NEURAL CONVOLUCIONAL UTILIZANDO CLASSIFICADORES PARA PREDIÇÃO DA AGRESSIVIDADE BIOLÓGICA DE SUBTIPOS DE CÂNCER DE MAMA A PARTIR DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE PACIENTES DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO PAULO

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento – Biotecnologia Médica.

Orientador (a): Prof(a).Dr(a). Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira
Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Carvalho Pessoa

Botucatu - SP

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA ANDRADE CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Esposto, Fábio Augusto da Silva.

Desenvolvimento de rede neural convolucional utilizando classificadores para predição da agressividade biológica de subtipos de câncer de mama a partir de imagens de ressonância magnética de pacientes de hospital de referência do interior do estado de São Paulo / Fábio Augusto da Silva Esposto. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira

Coorientador: Eduardo Carvalho Pessoa

Capes: 90300009

1. Redes Neurais de Computação. 2. Aprendizado de Máquina.
3. Inteligência artificial. 4. Mamas - Câncer.

Palavras-chave: Aprendizado de máquina; Câncer de mama;
Inteligência artificial; Redes neurais computacionais.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização desta pesquisa. Aos meus pais, Lúcia Conceição da Silva Esposto e Silvio Márcio Esposto, pelo companheirismo, o quanto me deram de suporte e estiveram comigo nos momentos difíceis, sendo meus pilares de sustentação durante esse percurso.

“Diga-me e eu esquecerei,
Me ensine e eu lembrarei,
Me envolva e eu aprenderei.”
Benjamin Franklin

AGRADECIMENTOS

A Professora Dra. Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira, por ter sido minha orientadora e ter desempenhado tal função com dedicação e amizade.

Ao Professor Dr. Eduardo Carvalho Pessoa, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

Aos colaboradores dessa dissertação Prof. Dr. João Paulo Papa e Mateus Roder que de uma forma muito especial contribuíram para a pesquisa ser realizada, dedicando o seu tempo e conhecimento para a realização desta.

A colaboração de Suzana Shinomia que contribuiu com conhecimento primordial para padronização de cortes de imagens, na elaboração dessa pesquisa.

A colaboração de Lucas Frederico Arantes e da Profa. Dra. Silke Anna Theresa Weber, por terem realizado a interface entre minha orientadora e colaboradores dessa pesquisa, em que foi primordial para atingirmos o resultado.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado.

A todos da Faculdade de Medicina de Botucatu, Escola SENAI de Botucatu, Faculdade Galileu e Faculdade Gran Tietê, pelo fornecimento de dados, a oportunidade de lecionar disciplinas como professor especialista e cursos correlatos a minha linha de pesquisa, além de materiais que foram fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa.

RESUMO

Introdução: O Câncer de Mama é uma doença complexa e heterogênea, atualmente classificada em subtipos específicos que estão associados a diferentes prognósticos. A biópsia continua sendo o padrão-ouro para identificação dos biomarcadores, mas tem importantes limitações. A utilização de Aprendizagem de Máquina (AM) não é uma novidade na pesquisa do câncer. Redes neurais artificiais (RNAs) têm sido usadas na detecção e diagnóstico de câncer há aproximadamente 20 anos. **Objetivos:** Assim, essa pesquisa tem como objetivo desenvolver uma rede neural convolucional (RNC) que possa prever o subtipo específicos de um câncer de mama, classificados pela imuno-histoquímica, com base em imagens obtidas por ressonância magnética. **Métodos:** O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu em exames de ressonância magnética de 76 pacientes de gênero feminino. Os cortes das imagens de ressonância magnética foram usados para segmentação dos subtipos tumorais. Uma arquitetura de RNC foi projetada com uma máquina de Boltzmann convolucional personalizada utilizando exame de ressonância magnética de 76 pacientes, contendo 10 imagens cada, que foram utilizadas para treinamento e validação da RNC. As imagens foram ajustadas para validação. Um conjunto balanceado de 40 imagens (exame de 4 pacientes) foram utilizadas para definição de testes, sendo imagens de uma paciente para cada subtipo tumoral (Luminal A, Luminal B, HER2+ e Triplo Negativo). O código do *software* foi escrito em Python em uma estação de trabalho pessoal. **Resultados e discussão:** Dez imagens de cada subtipo tumoral foram avaliados (Luminal A, Luminal B, HER2+ e triplo negativo). Foram analisados o desempenho de cinco métodos classificadores utilizados em Machine Learning: *K-Nearest Neighbor* (KNN), *Support Vector Machine* (SVM), *Gaussian Naïve Bayes* (GNB), *SOFTMAX* e *Random Forest* (RF). Esses algoritmos possuem variáveis definidas antes do treinamento, chamadas de hiperparâmetros. As métricas do conjunto de teste foram avaliadas de acordo com: precisão, revocação (recall), resultado f1 (f1 score) e acurácia. O algoritmo classificador SoftMax apresentou um resultado de melhor comparação em relação aos demais classificadores, em todas as métricas analisadas, apresentando a matriz de confusão com melhor acurácia, com média aproximada de 35% de precisão. Deste modo, optou-se por realizar testes com uma classificação binária (hormonal e não hormonal) com o algoritmo classificador de melhor resultado no estudo, o SoftMax. Assim, atingiu-se uma porcentagem de acurácia de 65%, apresentando-se como um classificador mais promissor na classificação binária (hormonal e não hormonal) de câncer de mama. **Considerações finais:** A análise de ressonância magnética de câncer de mama com a utilização de uma nova Rede Neural Convolucional pode realizar uma classificação binária de câncer de mama com uma precisão de 65%. Evidências mostram que conjuntos de dados maiores levam a um maior desempenho do modelo proposto. Assim, como continuidade desta pesquisa, serão utilizados maiores números de conjuntos de dados e outros classificadores em novos testes, com intuito de obter resultados mais promissores.

Descritores: Redes neurais computacionais, aprendizado de máquina, inteligência artificial, câncer de mama, carcinoma de mama.

ABSTRACT

Introduction: Breast Cancer is a complex and heterogeneous disease, currently classified into specific subtypes that are associated with different prognoses. Biopsy remains the gold standard for identifying biomarkers, but it has important limitations. The use of Machine Learning (ML) is not new in cancer research. Artificial neural networks (ANNs) have been used in cancer detection and diagnosis for approximately 20 years. **Objectives:** Thus, this research aims to develop a convolutional neural network (CNN) that can predict the molecular subtype of breast cancer based on images obtained by magnetic resonance imaging. **Methods:** The study was carried out at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu in magnetic resonance imaging of 76 female patients. The sections of magnetic resonance images were used for segmentation of tumor subtypes. An RNC architecture was designed with a customized convolutional Boltzmann machine using magnetic resonance imaging of 76 patients, containing 10 images each, which were used for training and validation of the RNC. Images were adjusted for validation. A balanced set of 40 images (examination of 4 patients) were used to define tests, with images of one patient for each tumor subtype (Luminal A, Luminal B, HER2+ and Triple Negative). The software code was written in Python on a personal workstation. **Discussion and Results:** Ten images of each tumor subtype were evaluated (Luminal A, Luminal B, HER2+ and triple negative). The performance of five classifier methods used in Machine Learning were evaluated: K-Nearest Neighbor (KNN), Support Vector Machine (SVM), Gaussian Naïve Bayes (GNB), SOFTMAX and Random Forest (RF). These algorithms have variables defined before training, called hyperparameters. The test set metrics were evaluated according to: precision, recall, f1 score and accuracy. The SoftMax classifier algorithm presented a result of better comparison in relation to the other classifiers, in all analyzed metrics, presenting the confusion matrix with better accuracy, with an approximate average of 35% of precision. Thus, it was decided to carry out tests with a binary classification (hormonal and non-hormonal) with the classification algorithm with the best result in the study, SoftMax. Thus, an accuracy percentage of 62% was reached, presenting itself as a more promising classifier in the binary classification (hormonal and non-hormonal) of breast cancer. **Final considerations:** Breast cancer magnetic resonance analysis using a new Convolutional Neural Network can perform a binary classification of breast cancer with an accuracy of 62%. Evidence shows that larger datasets lead to greater performance of the proposed model. Thus, as a continuation of this research, larger numbers of datasets and other classifiers will be used in new tests, with the aim of obtaining more promising results.

Keywords: Neural networks, machine learning, artificial intelligence, breast neoplasms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Método KNN com um valor k fixo = 3	15
Figura 2: Diagrama de Fluxo da Metodologia Proposta	15
Figura 3: Gaussian N��ve Bayes	16
Figura 4: Random Forest.....	17
Figura 5: Massa irregular em mama.....	18
Figura 6: Modelo de Rede Neural Conexionista.....	19
Figura 7: Arquitetura de Máquina Rede Boltzmann	19
Figura 8: Diagrama em Blocos da Metodologia Proposta	25
Figura 9: Fórmula F1-Score	29
Figura 10: Fórmula para qualificar a acurácia binária	29
Figura 11: Fórmula da acurácia multi classe.....	29
Figura 12: Fórmulas de Precisão, Revoca��o e F1-Score.....	30
Figura 13: Matriz de confusão SVM.....	35
Figura 14: Matriz de confusão SoftMax	36
Figura 15: Matriz de confusão Random Forest.....	37
Figura 16: Matriz de confusão KNN.....	37
Figura 17: Matriz de confusão Gaussian N��ve Bayes	39
Figura 18: Matriz de confusão SoftMax com classifica��o binária	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Fórmulas das Métricas de Resultados	26
Tabela 2: Matriz de Confusão	28
Tabela 3: Distribuição das características	31
Tabela 4: Resultados das Métricas dos Algoritmos Classificadores.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviações	Descrição
AM	Aprendizagem de Máquina
AP	Aprendizagem Profunda
AUIN	Agência Unesp de Inovação
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CM	Câncer de Mama
DBMs	Deep Boltzmann Machines
DBNs	Deep Belief Networks
DL	Deep Learning
FISH	Hibridação In Situ Fluorescente
FN	Falso Negativo
FN	False Negative
FP	False Positive
FP	Falso Positivo
GNB	Gaussian Naïve Bayes
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HER2+	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
IA	Inteligência Artificial
IBM	International Business Machine
IHQ	Imuno-Histoquímica
Ki-67	Atividade Proliferativa Epitelial
KNN	K-Nearest Neighbor
MIP	Máxima Intensidade de Projeção
ML	Machine-Learning
NB	Náive Bayes
PNG	Portable Network Graphics
RBM	Restricted Boltzmann Machine
RE	Receptores de Estrogênio
RF	Random Forest
RM	Ressonância Magnética
RNCs	Redes Neurais Convolucionais

RP	Receptores de Progesterona
SUS	Sistema Único de Saúde
SVM	Support Vector Machine
TN	True Negative
TP	True Positive
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	21
2.1 Objetivos Gerais	21
2.2 Objetivos Específicos	21
3. METODOLOGIA	22
3.1 Critérios de inclusão	22
3.2 Critérios de exclusão.....	22
3.3 Variáveis estudadas	22
3.4 Ressonância magnética mamária	24
3.5 Preparação dos dados.....	24
3.5.1 Obtenção das imagens a partir dos exames de RM	24
3.5.2 Pré-processamento das imagens	24
3.6 Fluxo de desenvolvimento	25
3.7 Classificadores de predição dos subtipos tumorais pela IHQ.....	26
3.8.1 Matriz de Confusão.....	27
3.9 Comitê de Ética em Pesquisa.....	30
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1 Variáveis estudadas	31
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
6. REFERÊNCIAS	43
ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	49

1. INTRODUÇÃO

O Câncer de Mama é uma doença complexa e heterogênea, atualmente classificada em subtipos específicos que estão associados a diferentes prognósticos. A classificação genômica dos diferentes tipos moleculares dos tumores de mama tem importância no manejo clínico dos pacientes, fornecendo avaliação prognóstica, preditiva e personalização do tratamento, evitando ações e efeitos colaterais desnecessários (Perou et al., 2002). No entanto, a análise genômica ainda tem sua aplicabilidade limitada devido à sua complexidade e alto custo (Huber et al., 2014). Na prática clínica utiliza-se uma aproximação pela imuno-histoquímica, por meio da identificação de biomarcadores como os receptores de estrogênio (RE), de progesterona (RP), receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER2+) e do Ki-67 com boa correlação com a classificação molecular, porém não totalmente concordante de acordo com Goldhirsch (2013) e Maggie (2009), gerando a necessidade de encontrar outras ferramentas que possam auxiliar na classificação tumoral.

A biópsia continua sendo o padrão-ouro para identificação dos biomarcadores, mas tem importantes limitações, principalmente quando consideramos a heterogeneidade inter e intratumoral dos carcinomas, podendo resultar em informações incompletas e parciais devido a amostragem de tecido que são geralmente obtidas de uma pequena porção da lesão que pode ser muito heterogênea. Neste contexto surge o conceito de biomarcadores de imagem, que são avaliados dentro de uma visão mais abrangente do tumor identificando com maior facilidade a heterogeneidade intra e inter tumoral (Cho, 2020; Chitalia e Kontos, 2019).

A primeira publicação sobre os biomarcadores de imagem que criou o conceito de radiogenômica do Câncer de Mama foi realizada por Yamamoto et al., 2012. A radiogenômica é uma abordagem não invasiva para caracterizar o tumor a partir de imagens clínicas médicas, podendo ser mais uma ferramenta na personalização do tratamento do Câncer de Mama que está evoluindo para técnicas minimamente invasivas com escalonamento terapêutico da cirurgia e quimioterapia.

O exame de ressonância magnética das mamas (RM) ganha destaque nos estudos que correlacionam os biomarcadores com as características de imagem. Sequências específicas da RM fornecem informações sobre a arquitetura do tecido e a vascularização do tumor. Aparelhos com um ímã de 3 Tesla permitem a geração de imagens de alta qualidade com alto conteúdo de informação. Por esta riqueza de dados, a RM ocupa um papel central nos estudos de radiogenômica e radiômica no Câncer de Mama, onde a inteligência artificial (IA) ganha destaque na avaliação dos dados de imagem (Yamamoto et al., 2012; Grimm e Mazurowski, 2020; Pinker, 2019; Gillies, Kinahan e Hricak, 2016).

O termo inteligência artificial (IA) foi usado pela primeira vez em 1956, porém até hoje é difícil o consenso sobre sua definição. Basicamente pode dividi-la em quatro aspectos: 1- são sistemas que possuem pensamento semelhante aos seres humanos; 2- são sistemas que tomam atitudes (agem) como seres humanos; 3- são sistemas que pensam de forma racional e 4- são sistemas que agem de forma racional. Todos esses aspectos convergem para um só objetivo, que é desenvolver atividades realizadas por seres humanos (SANTOS & TENÓRIO, 2011; PEREIRA, 2015; PAIVA, 2015b).

A inteligência artificial é um ramo da ciência da computação, porém é utilizada em outras áreas, como linguística, psicologia, engenharia, matemática, biologia, filosofia, saúde, entre outras (GUARDA, 2004; SANTOS & TENÓRIO, 2011; PEREIRA, 2015). É utilizado na previsão de câncer de mama desde 1989. Segundo a Sociedade Brasileira de Mastologia (2023), o desenvolvimento de modelos tem sido impulsionado pelo conhecimento humano e pela intuição dos principais fatores de risco, como idade, história familiar de câncer de mama e ovário, fatores hormonais e reprodutivos e densidade mamária.

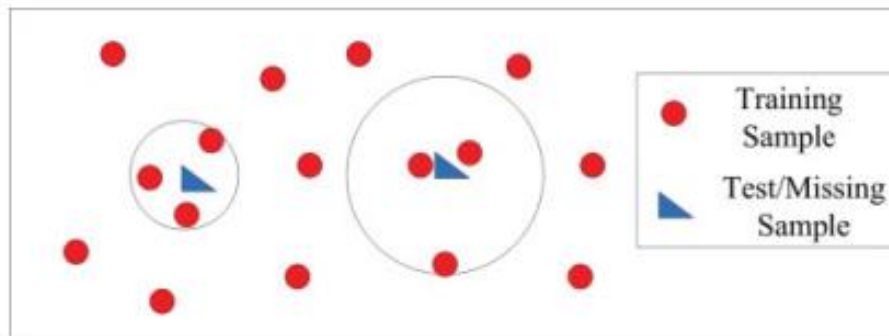
Dentro da IA existe uma área chamada Aprendizagem de Máquina (AM ou do inglês, Machine-Learning - ML). Como base de classificação, é um ramo da inteligência artificial que emprega uma variedade de técnicas estatísticas, probabilísticas e de otimização algorítmicas que permitem que os computadores "aprendam" com exemplos anteriores e detectem padrões difíceis de discernir em conjuntos de dados grandes, com ruídos ou complexos (LAURENTIIS, 1999).

A Aprendizagem de Máquina (AM) não é uma novidade na pesquisa do câncer. Redes neurais artificiais (RNAs) têm sido usadas na detecção e diagnóstico de câncer há aproximadamente 20 anos (SIMES 1985; MACLIN *et al.* 1991; CICCHETTI 1992).

Existem alguns algoritmos classificadores pertencentes a Machine Learning, dentre eles: *K-Nearest Neighbor* (KNN), *Support Vector Machine* (SVM), *Gaussian Naïve Bayes* (GNB), *SOFTMAX* e *Random Forest* (RF). Esses algoritmos possuem variáveis definidas antes do treinamento, chamadas de hiperparâmetros.

Segundo Zhang *et al.* (2017) o *K-Nearest Neighbor* (KNN) é um tipo de algoritmo de aprendizado supervisionado usado para classificação. O KNN tenta prever a classe correta para os dados de teste calculando a distância entre os dados de teste e todos os pontos de treinamento. Em seguida, seleciona-se o número 'K' de pontos que está mais próximo dos dados de teste, calcula a probabilidade dos dados de teste pertencentes às classes de dados de treinamento 'K' e a classe obtém a maior probabilidade de ser selecionada. O KNN por padrão, utiliza o 'K' com 3 vizinhos mais próximos, justamente para encontrar as 3 amostras mais próximas pela distância euclidiana do que se está sendo avaliado (Figura 1).

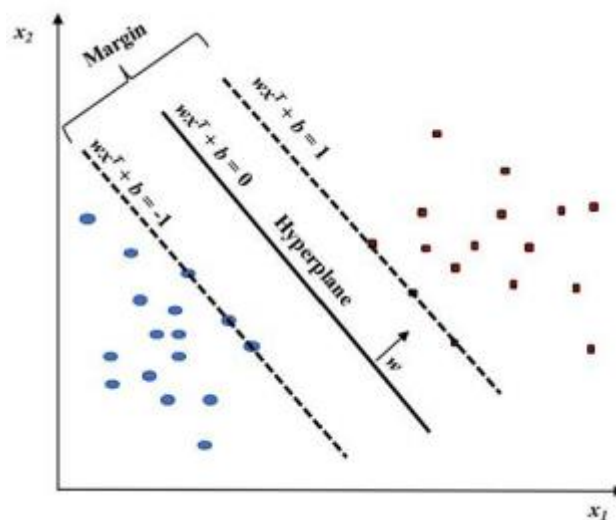
Figura 1: Método KNN com um valor k fixo = 3



Fonte: (ZHANG et al., 2017)

De acordo com Hwang et al. (2018) o SVM ou *Support Vector Machine* é um modelo linear para problemas de classificação. Ele pode resolver problemas lineares e não lineares e funcionar bem para muitos problemas práticos. A ideia do SVM é simples: o algoritmo cria uma linha ou um hiperplano que separa os dados em classes (Figura 2).

Figura 2 : Modelo Linear SVM



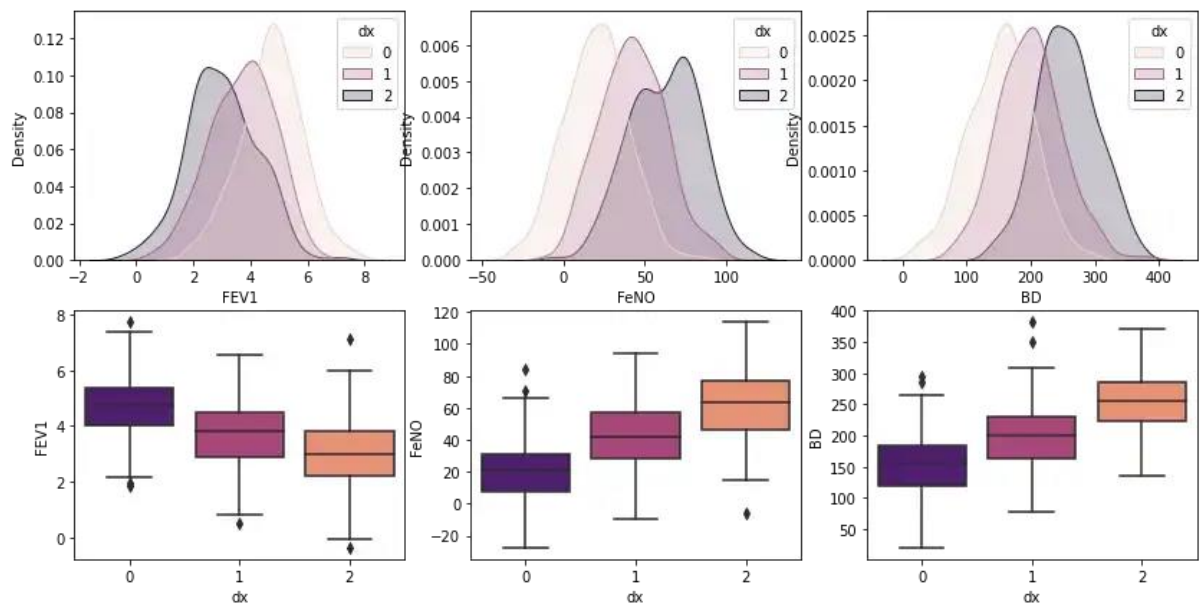
Fonte: (HWANG et al., 2018)

Por padrão ele possui dois hiper parâmetros, “C” e “gama” e representa a suavização das margens da criação do hiperplano separador entre as amostras.

De acordo com John, George (1995), no algoritmo *Gaussian Naïve Bayes*, ao lidar com dados contínuos, uma suposição típica é que os valores contínuos associados a cada classe são distribuídos de acordo com uma distribuição normal (ou gaussiana) (Figura 3). Por exemplo, suponha que os dados de treinamento contêm um atributo contínuo. Os dados são primeiro

segmentados pela classe e, em seguida, a média e a variância são calculados em cada classe. O GNB não possui hiperparâmetros para utilização.

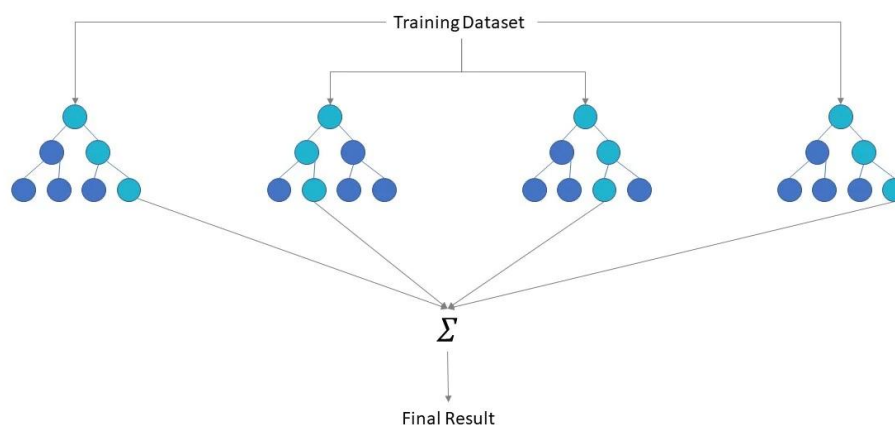
Figura 3: Gaussian N  ive Bayes



Fonte: medium.com

De acordo com a *International Business Machine (IBM)*, que pode ser acessada pelo site www.ibm.com, o algoritmo Random Forest possui três principais hiperparâmetros, os quais necessitam ser configurados antes do treinamento (Figura 4). Estes incluem o tamanho do n  , número de árvores e o número de características de amostras por padrão. Este classificador pode ser utilizado para resolver problemas de classifica  o. O algoritmo    construído de uma cole  o de árvores de decisão e cada árvore no conjunto    composta de uma amostra de dados designadas de um conjunto de treinamento com substitui  o. Dependendo do tipo de problema, a determina  o da predi  o irá variar.

Figura 4: Random Forest



Fonte: <https://www.ibm.com/topics/random-forest>

O SoftMax é um dos classificadores populares entre os algoritmos. Ao contrário do classificador SVM, que trata a saída como a pontuação de cada classe, o classificador SoftMax fornece algo adicional. Ele fornece as probabilidades de classe normalizadas. Portanto, é fácil para os humanos visualizarem. É a generalização para várias classes de classificadores. Funciona melhor quando estamos lidando com saídas mutuamente exclusivas. Não possui hiperparâmetros, é uma função de ativação de uma camada totalmente conectada.

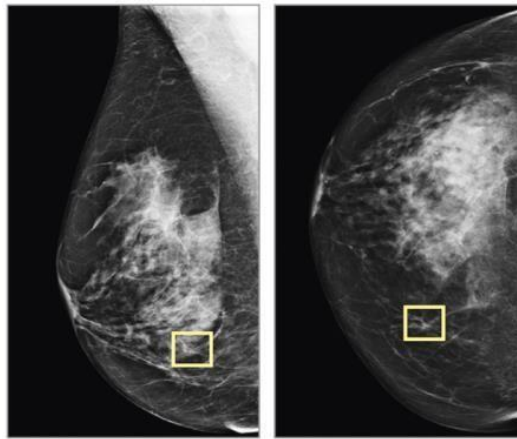
As redes neurais artificiais (RNAs) são sistemas paralelos, distribuídos, constituídos de unidades simples (neurônios ou nós), que calculam determinadas funções matemáticas e apresentam capacidade de generalização, auto-organização e processamento temporal. Funciona de maneira análoga ao sistema nervoso de um ser humano, onde os neurônios são dispostos em uma ou mais camadas e interligados por inúmeras conexões, geralmente unidirecionais, denominadas sinapses. A estas conexões associam-se valores, denominados pesos sinápticos (bias), responsáveis pela ponderação das entradas de cada neurônio como forma de armazenamento do conhecimento de um determinado modelo (HAYKIN, 2000). As RNAs têm sido frequentemente utilizadas em problemas de reconhecimento e classificação de padrões devido a sua capacidade de aprender por meio de exemplos (BRAGA *et al.*, 2000).

Nas abordagens tradicionais de aprendizagem de máquina, procura-se resolver majoritariamente problemas de classificação a partir da extração de características de imagens, e posteriormente, utilizá-las para treinar um algoritmo. Entretanto, técnicas de Aprendizagem Profunda (AP ou do inglês, Deep Learning - DL) ganharam grande destaque e foco de estudo pela comunidade científica (LECUN *et al.*, 1998; HINTON; OSINDERO; TEH, 2006; SALAKHUTDINOV; HINTON, 2012). Essas técnicas baseiam-se no aprendizado hierárquico

de características, similar ao processamento visual humano, por meio de abstrações em diferentes níveis (camadas) que auxiliam na extração de características.

Pesquisadores do *Google Health* desenvolveram um modelo de Inteligência Artificial (IA) de aprendizagem em profunda (AP) para identificar câncer de mama (CM) usando mamografias de rastreamento de 2 grandes conjuntos de dados do Reino Unido e dos EUA. (Figura 5). (TAN & GIBERT, 2003).

Figura 5: Massa irregular em mama



Fonte: Northwestern University/Chicago - U.S.

Os pesquisadores avaliaram as previsões de câncer do sistema de IA e as decisões originais dos radiologistas clínicos com base em resultados de CM confirmados por biópsia. No conjunto de dados dos EUA, o sistema produziu 9,4% menos falsos negativos do que os radiologistas. O sistema também teve um desempenho melhor, em relação a seis radiologistas certificados de fronteira pelos EUA para uma comparação separada envolvendo 500 mamografias selecionadas aleatoriamente do conjunto de testes dos EUA. Notavelmente, a maioria dos cânceres identificados apenas pelo sistema de IA eram invasivos (PARK *et al.*, 2013).

Atualmente, técnicas de aprendizado em profundidade utilizadas são as Redes Neurais Convolucionais (RNCs), do inglês *Convolutional Neural Networks* sendo as Máquinas de Boltzmann Profundas, do inglês *Deep Boltzmann Machines* (DBMs), utilizadas em nosso estudo (RODER, 2021).

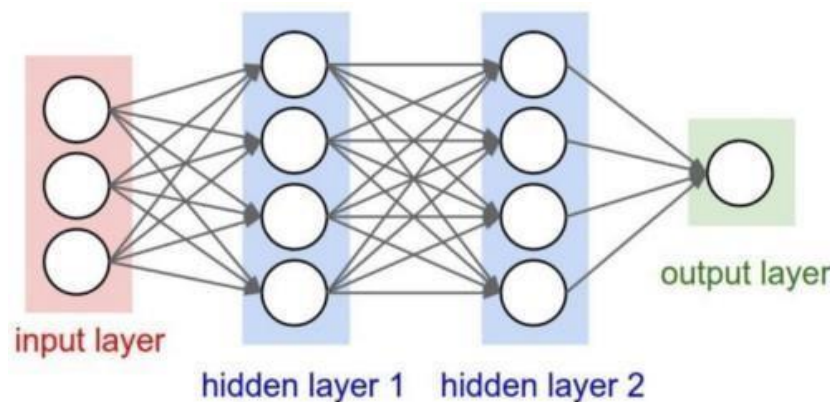
As RNCs são capazes de modelar as informações hierárquicas de maneira direta em basicamente três etapas. A primeira, corresponde à aplicação de convolução no sinal de entrada e diferentes filtros, seguida por uma amostragem do sinal, e por fim um processo de

normalização. Porém, sofrem com a necessidade de uma grande quantidade de dados rotulados para o processo de treinamento (supervisionado) (RODER, 2021).

Uma rede neural profunda é simplesmente uma rede neural artificial com mais camadas. A teoria por trás dela é que possui mais camadas de interpretação (neurônios artificiais). Por ser mais eficaz ao adicionar mais camadas à rede, é capaz de aprender padrões mais complicados nos dados e realizar análises melhores, por meio do conexionismo. (SANTANA *et al.*, 2018)

Do conexionismo obtido pela rede neural profunda, obtém-se Redes Neurais Conexionistas (Figura 6), as quais simulam o funcionamento dos componentes do cérebro de uma forma simplificada em ambientes computacionais. Suas aplicações são variadas, indo de reconhecimento de face nos celulares, reconhecimento de voz, textos, até os complexos carros autônomos. Abaixo segue a arquitetura da estrutura da rede neural conexionista.

Figura 6: Modelo de Rede Neural Conexionista

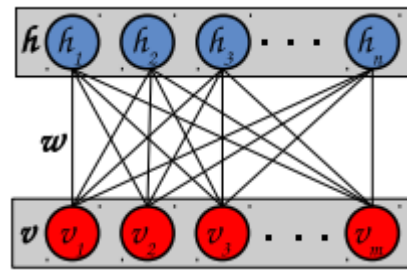


Fonte: Kourou, 2014

Segundo RODER (2021), as Máquinas de Boltzmann Restritas são redes neurais estocásticas baseadas em princípios físicos de energia, entropia e temperatura. São compostas basicamente por duas camadas de neurônios/unidades (visíveis e ocultos), capazes de modelar problemas sob os paradigmas de aprendizado não supervisionado ou supervisionado.

A DBM é uma variação da clássica Máquina de Boltzmann (ACKLEY; HINTON; SEJNOWSKI, 1988), porém, possui restrições de conexão entre os neurônios da mesma camada. Em suma, uma DBM é a representação de um grafo bipartido, com conexões não direcionais.

Figura 7: Arquitetura de Máquina Rede Boltzmann



Fonte: RODER, 2021

A Figura 7 descreve a arquitetura de uma Máquina de Boltzmann Restrita, com a camada visível "v" possuindo "m" unidades, e a camada oculta "h" com "n" neurônios. A matriz "w", com valores reais, modela os pesos (conexão neural) entre os neurônios visíveis e ocultos, possuindo dimensão $m \times n$.

Assim, este estudo desenvolveu uma rede neural convolucional de arquitetura Boltzmann, estocástica por natureza, para a predição da agressividade biológica de subtipos de câncer de mama a partir de imagens de ressonância magnética de pacientes do hospital de referência do interior do estado de São Paulo. Esta ferramenta computacional permite a classificação automática dos diferentes tipos moleculares de carcinomas de mama e sua implantação poderá impactar no manejo clínico dos pacientes, fornecendo avaliação prognóstica preditiva, possibilitando a personalização do tratamento, evitando ações e efeitos colaterais desnecessários.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Desenvolver uma Rede Neural Convolucional de arquitetura Boltzmann para classificação automática de subtipos de Câncer de Mama a partir de imagens de ressonância magnética de pacientes portadoras de carcinoma de mama do Hospital de Referência do Interior do Estado de São Paulo.

2.2 Objetivos Específicos

- Preparar as imagens de câncer de mama obtidas por Ressonância Magnética;
- Importar e processar os dados em ambiente computacional;
- Estruturar o conjunto de dados para o treinamento;
- Criar conjunto de testes a partir do treinamento dos dados;
- Compilar o modelo obtido;
- Analisar a acurácia na classificação dos subtipos tumorais.

3. METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo com uma coorte de pacientes do gênero feminino com diagnóstico de Câncer de Mama que foram submetidas à Ressonância Magnética (RM) pré-operatória, anterior a qualquer tratamento, onde as imagens foram disponibilizadas e identificadas para este estudo.

3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas mulheres com pelo menos 18 anos de idade, diagnosticadas com carcinoma de mama no Hospital das Clínicas de Botucatu – UNESP (HCFMB) entre 2014 e 2020, sem nenhum tratamento prévio, que foram submetidas a RM mamária no setor de Radiologia do HCFMB no momento do diagnóstico. Todos os casos incluídos tinham dados anatomopatológicos e imuno-histoquímicas dos tumores.

3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com outras neoplasias malignas que não carcinoma de mama sem outras especificações; pacientes de gênero masculino. Foram excluídos outros tumores que não carcinomas ductais invasivos sem outras especificações.

3.3 Variáveis estudadas

A partir da análise dos prontuários foram levantados os seguintes dados:

- diagnóstico histopatológico do Câncer de Mama;
- tamanho do tumor;
- grau histológico;
- status de receptor hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP);
- status do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2+), e da atividade proliferativa epitelial (Ki-67).

Os tumores foram graduados histologicamente em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston & Ellis (1998), que utiliza como critério os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico (RODER, 2021).

O perfil de imuno-histoquímicas (RE, RP, HER2+ e Ki-67) foi determinado pela técnica de imuno-histoquímica (IHQ) utilizando blocos de tecido, segundo recomendação dos Kits empregados (DakoCytomation®, Glostrup, Denmark).

Para os receptores de estrogênio e progesterona foram considerados positivos quando houve marcação nuclear em mais de 1% das células tumorais (ALI, E. E. E.; FENG, W. Z. 2016)

Para o Ki-67, como não existe consenso na literatura em relação à positividade, foram considerados dois grupos, o primeiro Ki-67 maior que 10% e o segundo Ki-67 maior que 20%. Para a leitura do Ki-67 foi utilizado método manual semiquantitativo, a lâmina foi dividida em quartis à procura da área de maior coloração, e a leitura foi feita nesta área de maior coloração.

Para análise do HER2+ foi utilizado critérios da ASCO sendo 0 sem marcação de membrana, 1+ marcação parcial de membrana, 2+ marcação completa de membrana, fraca ou moderada em mais de 10% das células tumorais e 3+ marcação completa e intensa de membrana em mais de 10% das células tumorais. A amplificação do gene HER2+ foi testada por hibridação in situ fluorescente (FISH) quando a imuno-histoquímica resultou em escore 2+ (BISONG, E., 2019). anatomopatológico e o perfil imuno-histoquímica foram realizados pelo Serviço de Patologia da FMB-Unesp.

De acordo com o perfil de IHQ, os tumores foram agrupados em 4 subtipos:

- Luminal A, os tumores com receptor de estrógeno positivo, e/ou receptor de progesterona positivo, HER2+ negativo e Ki-67 menor ou igual a 20%;
- Luminal B foi dividido em dois grupos tumorais, o primeiro grupo com receptores de estrógeno positivo e com HER2+ negativo, com pelo menos uma das seguintes características: Ki-67 > 20% e ou receptor de progesterona negativo ou menor que 20%. O segundo grupo Luminal B, irá chamar de Luminal Híbrido, serão aqueles com receptores de estrógenos positivos e com sobre expressão do HER2+, com qualquer valor de Ki-67 e qualquer valor de receptor de progesterona;
- HER2+ (‘puros’), os tumores com receptores hormonais negativos, com qualquer Ki-67 e presença de sobre expressão da proteína de membrana HER2+;
- Triplo-negativos, tumores com ausência de expressão dos receptores hormonais e ausência de sobre expressão da proteína de membrana HER2+, com qualquer valor de Ki-67 (BRAGA et al., 2000).

Posterior ao agrupamento dos 4 subtipos supracitados, foi realizado a criação de um fluxo, em que terá uma classificação binária hormonal (Luminal A e Luminal B) e não hormonal (Triplo Negativo e HER2+). O algoritmo classificador com melhor resultado em suas métricas (precisão, revocação, f1 e acurácia), foi utilizado nesse estudo para que o desempenho preditivo fosse o maior alcançado.

3.4 Ressonância magnética mamária

Os exames foram realizados em aparelho Siemens de 3 Teslas, com protocolo que consiste em imagem ponderada em T2, seguido por uma aquisição ponderada em T1 e, posteriormente, 4 sequências em T1 com contraste. As imagens foram avaliadas no banco de imagem do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Todos os tumores foram classificados de acordo com o léxico do ACR BIRADS de 2013 (Ha et al., 2019).

O protocolo de ressonância magnética permitiu obter uma caracterização completa de cada lesão mamária identificável usando uma combinação de ressonância magnética morfológica e fase dinâmica como é a prática clínica de rotina na instituição.

3.5 Preparação dos dados

A amostragem deste estudo constou de 76 pacientes, sendo 26 com subtipo tumoral Luminal A, 19 com Luminal B, 18 com HER2+ e 25 pacientes Triplo Negativo, todos de gênero feminino, portadoras de carcinoma de mama atendidas no Hospital das Clínicas de Botucatu - UNESP (HCFMB). Vale ressaltar que se trata de serviço de referência no tratamento de Câncer de Mama da região e um dos poucos no Brasil que oferece o exame de ressonância magnética mamário pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

3.5.1 Obtenção das imagens a partir dos exames de RM

As imagens das pacientes designadas, tiveram as regiões tumorais inteiras cortadas manualmente e selecionadas por uma residente do segundo ano em Radiologia e Diagnóstico por Imagem do serviço, convertidas e salvas no formato *Portable Network Graphics* (PNG) utilizando a ferramenta “ARYA: estação de diagnóstico”, PACS AURORA, v. 3.3, da empresa PIXEON. Para cada paciente, foram obtidas quatro imagens a partir da Ressonância Magnética: uma imagem da ponderação T2, duas de T1, no segundo tempo e penúltimo tempo pós contraste, e por fim, uma do 3D de máxima intensidade de projeção (MIP).

A partir do conjunto de dados usados neste projeto, o resultado pode ser classificado em subtipos de Câncer de Mama a partir de imagens de Ressonância Magnética de pacientes.

3.5.2 Pré-processamento das imagens

Essa pesquisa enfatizou a utilização de classificadores de *Machine Learning* para o diagnóstico do Câncer de Mama. Cada um desses algoritmos foi medido e comparado com relação à precisão, revocação, métrica f1 e acurácia. Todo o estudo foi desenvolvido em

linguagem de programação *Python* e executadas em Notebook pessoal, e a utilização do protótipo (melhor modelo desenvolvido) será no Google *Colaboratory*, (BISONG,2019).

A preparação dos dados constitui-se do redimensionamento das imagens de 220 x 440 pixels para 250 x 250 pixels, e a normalização das imagens em uma Normal padrão, ou seja, média zero e desvio padrão unitário. O conjunto de dados (*dataset*) utilizado é composto pelas imagens obtidas a partir das RM das pacientes portadoras de carcinoma de mama atendidas no Hospital das Clínicas de Botucatu –UNESP. As características de valor real são calculadas para cada núcleo celular (LICHMAN, 2013).

3.6 Fluxo de desenvolvimento

O fluxo de desenvolvimento foi compreendido em cinco etapas sequenciais, representadas na Figura 8.

Etapla 1: Levantamento do conjunto de dados das pacientes de acordo com os quatro subtipos tumorais: Luminal A, Luminal B, HER2+ e Triplo Negativo.

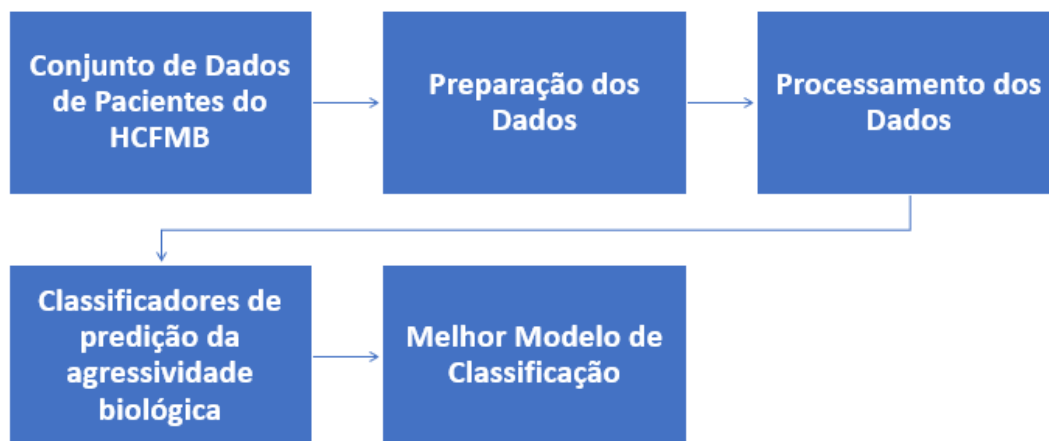
Etapla 2: Estabelecimento de um padrão de corte da imagem completa da mama obtida por Ressonância Magnética e agrupadas em Luminal A, Luminal B, HER2+ e Triplo Negativo.

Etapla 3: Inserção do pré-processamento dos dados, com o redimensionamento das imagens e a normalização delas. Após o processamento os dados foram divididos em 3 partições, ou seja, treinamento, validação e teste. De 702 imagens geradas a partir dos 76 pacientes, foram destinadas 631 imagens para treinamento e 71 para validação. Das 71 imagens (validação), 40 foram utilizadas para testes (10 Luminal A, 10 Luminal B, 10 HER2+ e 10 Triplo Negativo).

Etapla 4: Utilização das partições de treinamento e validação para desenvolvimento dos modelos de aprendizado de máquina, com os seguintes algoritmos: KNN (*K-Nearest Neighbor*), SVM (*Support Vector Machine*), Gaussian Nãive Bayes, *Random Forest* e SoftMax.

Etapla 5: Utilização do melhor modelo de classificação.

Figura 8: Diagrama em Blocos da Metodologia Proposta



Fonte: Autor

3.7 Classificadores de predição dos subtipos tumorais pela IHQ

Foram avaliados o desempenho de cinco métodos classificadores utilizados em Machine Learning: *K-Nearest Neighbor* (KNN), *Support Vector Machine* (SVM), *Gaussian Naïve Bayes* (GNB), *SOFTMAX* e *Random Forest* (RF). Esses algoritmos possuem variáveis definidas antes do treinamento, chamadas de hiperparâmetros.

3.8 Métricas para avaliação dos modelos

As métricas aplicadas para previsão dos dados para obter a escolha do melhor modelo foram as seguintes:

Acurácia: Indica uma performance geral do modelo. Dentre todas as classificações, quantas o modelo classificou corretamente;

Precisão: Calcula-se dentre todas as classificações de classe Positivo que o modelo fez, quantas estão corretas;

Recall/Revocação: Calcula-se dentre todas as situações de classe Positivo como valor esperado, quantas estão corretas;

F1-Score: Se dá pela média harmônica entre precisão e recall.

Tabela 1: Fórmulas das Métricas de Resultados

Métricas	Fórmulas
Acurácia	$\frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$

Precisão	$\frac{VP}{VP + FP}$
Revocação	$\frac{VP}{VP + FN}$
F1-Score	$\frac{2 * Precisão * Revocação}{Precisão + Revocação}$

Fonte: Autor

Legenda: VP= Verdadeiro Positivo/ VN= Verdadeiro Negativo / FP = Falso Positivo/ FN= Falso Negativo

Em problemas de classificação, é necessário avaliar de alguma maneira o modelo. Nessa pesquisa, foi possível identificar algumas métricas para avaliar modelos de classificação e logo a seguir foi demonstrado como utilizá-las.

3.8.1 Matriz de Confusão

Para entender melhor cada métrica, primeiro é necessário entender alguns conceitos, sendo o primordial a matriz de confusão, uma tabela que indica os erros e acertos do seu modelo, comparando com o resultado esperado (ou etiquetas/labels). A Tabela 2 demonstra um exemplo de uma matriz de confusão.

Tabela 2: Matriz de Confusão

Matriz de Confusão	
Verdadeiro Positivo	Previsão do modelo: Positivo Previsão esperada: Positivo
Falso Positivo	Previsão do modelo: Positivo Previsão esperada: Negativo
Verdadeiro Negativo	Previsão do modelo: Negativo Previsão esperada: Negativo
Falso Negativo	Previsão do modelo: Negativo Previsão esperada: Positivo

Fonte: Autor

Os Verdadeiros Positivos são de uma classificação correta da classe Positivo, onde a previsão do modelo e a esperada são validadas pelo resultado igualmente obtido.

Os Falsos Negativos, dá-se um erro em que o modelo previu a classe Negativo quando o valor desejado era Positivo. Já os Falsos Positivos é um erro em que o modelo previu a classe Positivo quando o valor desejado era classe Negativo. Por fim, os Verdadeiros Negativos são de uma classificação correta da classe Negativo, onde a previsão do modelo e a esperada são validadas pelo resultado igualmente obtido.

Ao ser feita a contagem de todos esses termos e obter a matriz de confusão, é possível calcular métricas de avaliação para a classificação.

A métrica de acurácia é uma boa indicação geral de como o modelo desempenhou.

A métrica de precisão pode ser usada em uma situação em que os Falsos Positivos são considerados mais prejudiciais que os Falsos Negativos.

A métrica *recall* pode ser usada em uma situação em que os Falsos Negativos são considerados mais prejudiciais que os Falsos Positivos.

A métrica F1-Score é simplesmente uma maneira de observar somente uma métrica ao invés de duas (precisão e recall) em alguma situação. É uma média harmônica entre as duas, que está muito mais próxima dos menores valores do que uma média aritmética simples. Ou seja, quando se tem um F1-Score baixo, é um indicativo de que ou a precisão ou o recall está baixo.

A medida F tradicional ou balanceada (F1-score) é a harmônica de precisão e revocação.

Na Figura 9 a fórmula F1-Score a acurácia é utilizada com uma medida estatística para identificar corretamente o teste de classificação binária ou excluir uma condição.

Figura 9: Fórmula F1-Score

$$F_1 = \frac{2}{\text{recall}^{-1} + \text{precision}^{-1}} = 2 \frac{\text{precision} \cdot \text{recall}}{\text{precision} + \text{recall}} = \frac{2tp}{2tp + fp + fn}.$$

Fonte: scikit-learn.org

É a proporção correta de predições, verdadeiros positivos e verdadeiros negativos entre o total número de casos examinados.

A fórmula para qualificar a acurácia binária é representada na Figura 10, onde TP representa verdadeiro positivo (True Positive), verdadeiro positivo; FP representa falso positivo (False Positive), TN representa verdadeiro negativo (True Negative); FN representa falso negativo (False Negative).

Figura 10: Fórmula para qualificar a acurácia binária

$$\text{Accuracy} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

Fonte: scikit-learn.org

Quando calculada em classificação multi classes é simplesmente a fração das classificações corretas.

Na Figura 11, a acurácia multi classe é a mais simples de ser identificada, sendo que representa uma quantidade de classificações corretas em relação a todas as classificações avaliadas.

Figura 11: Fórmula da acurácia multi classe

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{correct classifications}}{\text{all classifications}}$$

Fonte: scikit-learn.org

A figura 12 apresenta as fórmulas de Precisão, Revocação e F1-Score. Cada uma delas possui sua particularidade, sendo a precisão a mais simples de ser interpretada, uma vez que representa a quantidade de acertos totais em relação a todas as amostras avaliadas, onde tp representa a taxa de casos verdadeiros (True Positive), fp representa a taxa de falso positivo (false positive), fn representa a taxa de casos falsos negativos (false negative). F representa a fórmula de F1 onde calcula-se a relação entre a precisão e a revocação.

Figura 12: Fórmulas de Precisão, Revocação e F1-Score

$$\text{precision} = \frac{tp}{tp + fp},$$

$$\text{recall} = \frac{tp}{tp + fn},$$

$$F_{\beta} = (1 + \beta^2) \frac{\text{precision} \times \text{recall}}{\beta^2 \text{precision} + \text{recall}}.$$

Fonte: scikitlearn.org

3.9 Comitê de Ética em Pesquisa

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP - Campus Botucatu) sob o parecer nº 5.158.858 de 10 de dezembro de 2021. (ANEXO 1)

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos 76 exames de pacientes do gênero feminino com diagnóstico de Câncer de Mama, submetidas à Ressonância Magnética (RM) pré-operatória, anterior a qualquer tratamento, onde as imagens foram disponibilizadas e identificadas para este estudo. Os subtipos tumorais foram classificados em luminal A e Luminal B (RE+ e/ou RP+, HER2+), HER2+ (RE e RP-, HER2+) e Triplo Negativo (RE-, RP-, HER2+).

4.1 Variáveis estudadas

A média de idade das pacientes era de 54 anos, sendo 13 com menos de 40 anos, 14 entre 40 e 50 anos e 49 com mais de 50 anos.

Foram avaliados 76 tumores, o carcinoma ductal sem outras especificações. O grau 3 foi o mais frequente (51). Em relação às características imuno-histoquímicas, 20 das lesões foram classificadas como Luminal A e 19 Luminal B. O HER2+ foi hiperexpresso em 17 dos casos e o Triplo Negativo em 20. A média de tamanho tumoral era de 3,4 cm (dp = 1.8), mediana de 2,9, variando entre 1,1 e 10 cm. A tabela 1 apresenta os achados anatomopatológicos e imuno-histoquímicas.

Tabela 3: Distribuição das características anatomopatológicas e imuno-histoquímicas das lesões

Variáveis	Categorias	n	%
TIPO DO TUMOR	carcinoma ductal sem outras especificações	76	100%
GRAU	G1	3	3,94
	G2	22	28,94
	G3	51	67,1
	Total	76	100
LUMINAL A	Sim	20	26,3
LUMINAL B	Sim	19	25
TIPO HER	Sim	17	22,36
TN	Sim	20	26,3

Normalmente, os cientistas de dados usam diferentes tipos de algoritmos de aprendizado de máquina para os grandes conjuntos de dados. Mas, em alto nível, todos esses diferentes algoritmos podem ser classificados dependentes do paradigma de aprendizado empregado: aprendizagem supervisionada e aprendizagem não-supervisionada (VALEN, 2019).

Na Tabela 4 é possível verificar os resultados de testes do desempenho de cada classificador (Näive Bayes, K-Nearest Neighbor, Random Forest, SoftMax e Support Vector Machine), indicando as métricas precisão, revocação, resultado f1 e acurácia avaliadas de 76 imagens em 40 para testes, sendo 10 de cada subtipo tumoral, Luminal A, Luminal B, HER2+ e Triplo Negativo, com as médias obtidas para melhor classificação dos algoritmos e o desvio padrão de cada uma, consistindo em uma homogeneidade e centralização desses dados.

Tabela 4: Resultados das Métricas dos Algoritmos Classificadores

Algoritmo Classificador	Precisão		Recall		F1		Acurácia	
	Média	STD	Média	STD	Média	STD	Média	STD
NB	0,04	0,021	0,0525	0,025	0,043	0,0221	0,525	0,025
KNN	0,27	0,153	0,2275	0,086	0,211	0,092	0,228	0,086
RF	0,08	0,037	0,0925	0,038	0,075	0,030	0,092	0,038
SOFT	0,35	0,1452	0,3175	0,055	0,290	0,072	0,318	0,055
SVM	0,27	0,062	0,2425	0,031	0,179	0,023	0,242	0,031

Fonte: Autor

De acordo com a métrica de precisão, o algoritmo classificador *Näive Bayes* (NB) possuiu uma média de 0,039 aproximadamente, relativamente baixa em relação aos demais classificadores, porém com desvio padrão de 0,021, não tão distante da média. Ressalta-se que foi um dos piores na classificação para obtenção de melhor escolha.

O *K-Nearest Neighbors* (KNN) possuiu melhor média de classificação, 0,27 aproximadamente, já com um desvio padrão maior de 0,153 em relação ao classificador anterior.

O *Random Forest* (RF), um dos mais utilizados na literatura (CHEN, 2012), não obteve uma precisão desejada, atingindo uma média baixa de 0,078 aproximadamente, com desvio padrão de 0,0372, não sendo apto para melhor escolha.

O SoftMax mostra-se sendo a melhor escolha do algoritmo classificador em relação aos demais, pois possui uma média alta, 0,35 aproximadamente, inclusive a maior em comparação aos demais e um desvio padrão de 0,145, um pouco discrepante, porém mostrando-se ser o melhor classificador para a escolha.

E por último, observa-se o *Support Vector Machine*, classificador com uma média alta, 0,27 aproximadamente e desvio padrão 0,062, tornando-o apto para a classificação e possível escolha.

Em relação a revocação (recall), a média em relação aos verdadeiros positivos pela soma dos mesmos com os falsos negativos, para os classificadores abaixo obtive os seguintes resultados:

- NB= 0,0525 e com desvio padrão de 0,025;
- KNN= 0,2275 com desvio padrão de 0,0862;
- RF= 0,0925 com desvio padrão de 0,037361;
- SOFTMAX= 0,3175 com desvio padrão de 0,055340 e
- SVM= 0,2425 com desvio padrão de 0,0313.

Observa-se novamente em relação a essa métrica que o classificador SOFTMAX apresentou a melhor opção para classificação.

O F1-Score se dá pela média das métricas de recall e precisão, obtendo-se uma única média, onde alcançou com os classificadores:

- NB= 0,04346 e com desvio padrão de 0,0221;
- KNN= 0,21109 com desvio padrão de 0,092;
- RF= 0,07531 com desvio padrão de 0,03001;
- SOFTMAX= 0,28551 com desvio padrão de 0,072133 e
- SVM= 0,1785 com desvio padrão de 0,02303.

Quando muito baixo o resultado, ou a revocação ou a precisão estão em nível baixo, por isso o classificador de escolha a ser destacado aqui, mantém-se o SOFTMAX, que harmonicamente dá-se o melhor resultado.

Por último a métrica de acurácia, utilizada para identificar o teste de classificação com uma proporção correta de predições, verdadeiros positivos e verdadeiros negativos entre o total número de casos examinados. Para os seguintes classificadores, apresentou os resultados:

- NB= 0,0525 com desvio padrão de 0,025;
- KNN= 0,2275 com desvio padrão de 0,0862;
- RF= 0,0925 com desvio padrão de 0,037361;
- SOFTMAX= 0,3175 com desvio padrão de 0,055340 e

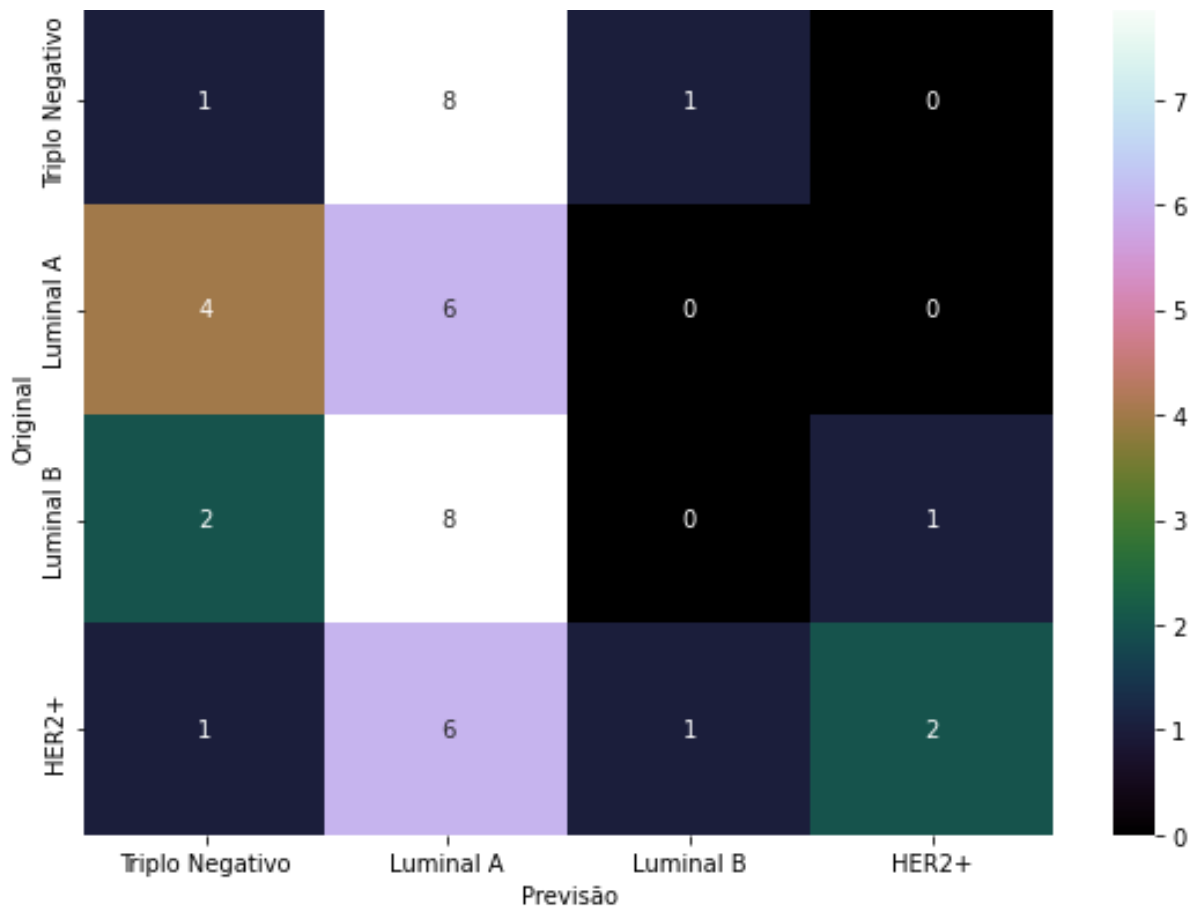
- SVM= 0,2425 com desvio padrão de 0,0313.
-

Observa-se novamente em relação a essa métrica que o classificador SOFTMAX apresenta a melhor opção para classificação.

Nas figuras 13 a 17, encontram-se as matrizes de confusão dos algoritmos classificadores. Foram utilizadas 10 amostras de testes para validação de cada subtipo tumoral, onde os acertos estão na diagonal principal de cada tabela, inter-relacionando o nome do mesmo classificador entre linhas e colunas. Os erros estão linearmente relacionados aos demais subtipos tumorais.

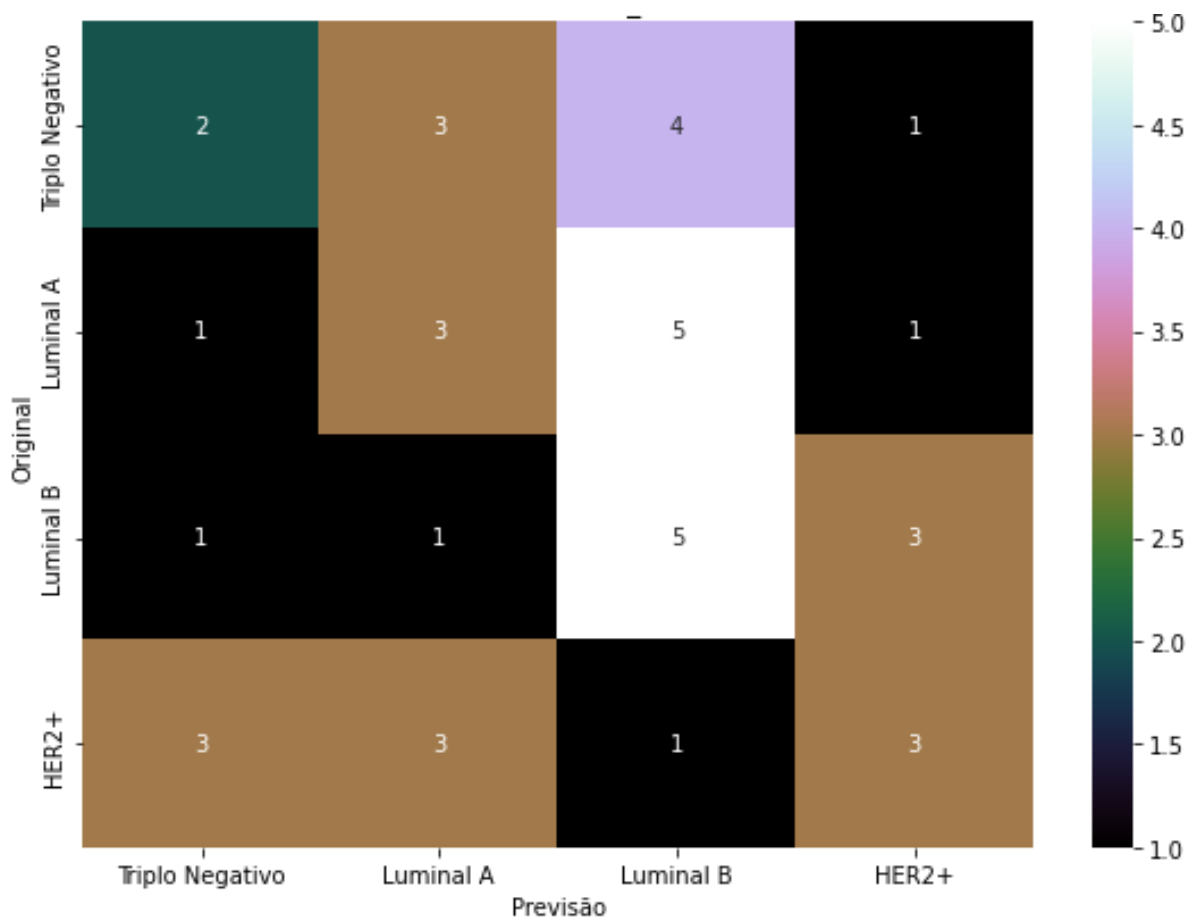
Na Figura 13, a relação de acertos e erros é demonstrada entre os subtipos tumorais. Apresenta a matriz de confusão do classificador *Support Vector Machine* (SVM). Nota-se que Luminal A apresentou 6 acertos, Luminal B nenhum acerto, 1 acerto para Triplo Negativo e 2 para HER2+.

Figura 13: Matriz de confusão SVM



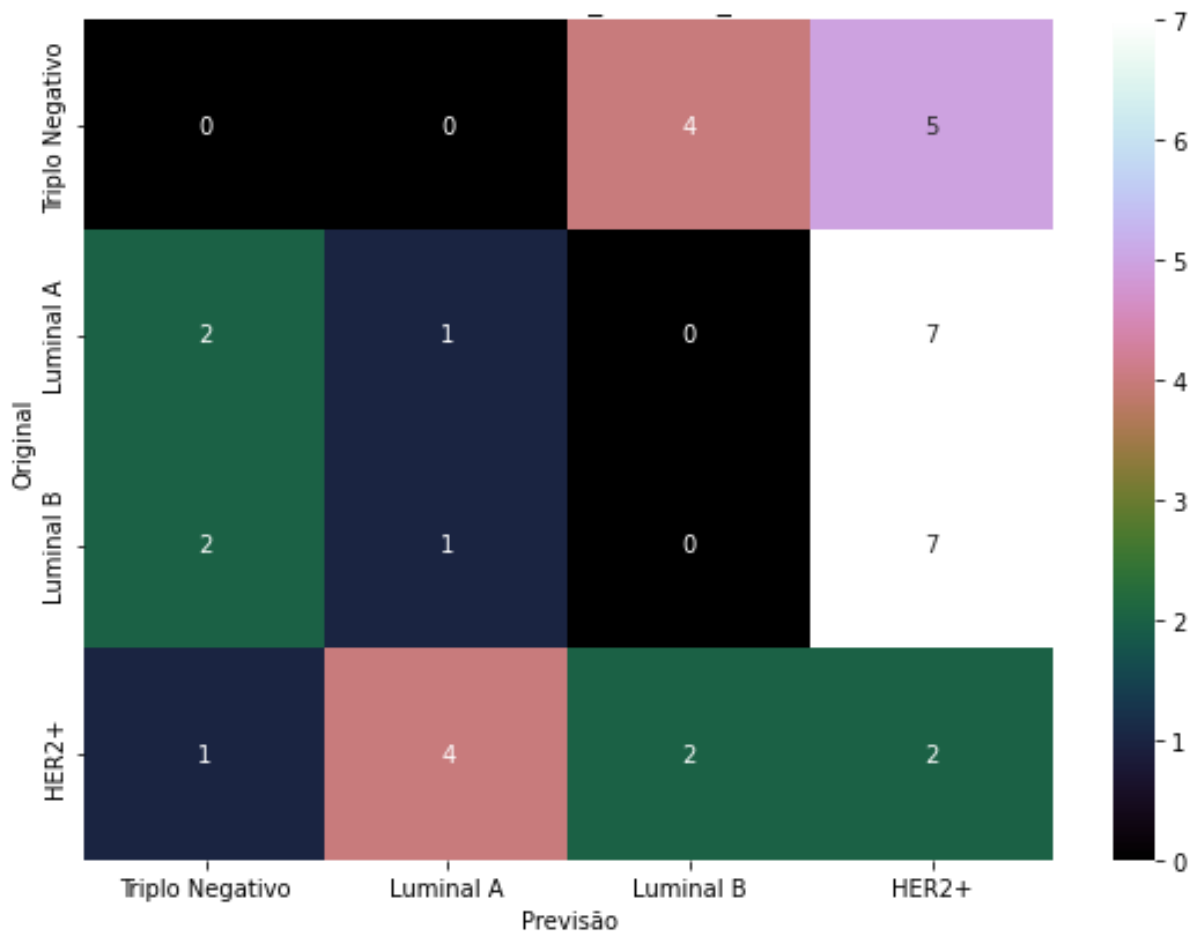
A Figura 14 apresenta a matriz de confusão do classificador SoftMax. Nota-se que Luminal A possuiu 3 acertos, Luminal B acertos, Triplo Negativo 2 e HER2+ 3 acertos.

Figura 14: Matriz de confusão SoftMax



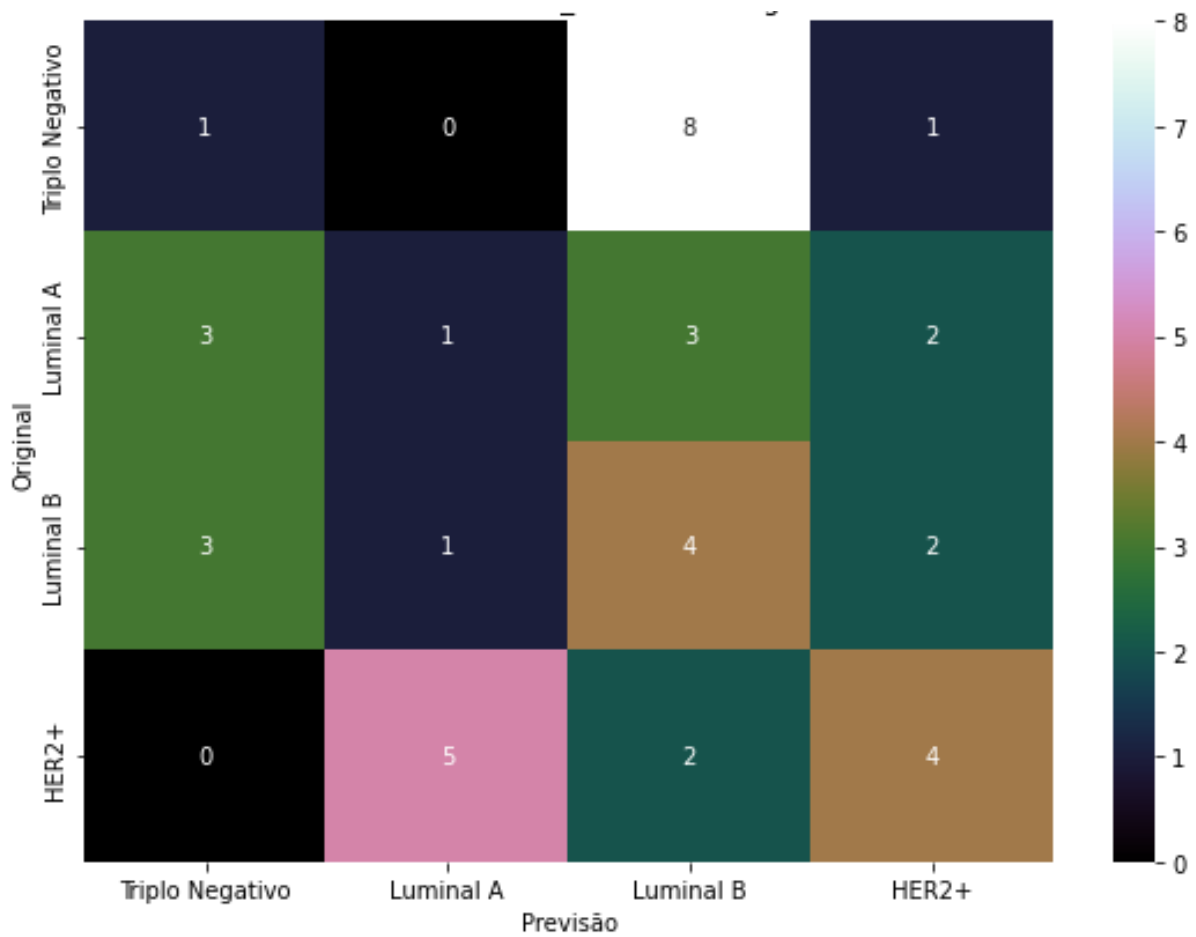
Na figura 15 pode-se visualizar os resultados da matriz de confusão do classificador *Random Forest*. Nota-se que Luminal A apresentou 1 acerto, Luminal B nenhum acerto, HER2+ 2 acertos e nenhum para Triplo Negativo.

Figura 15: Matriz de confusão Random Forest



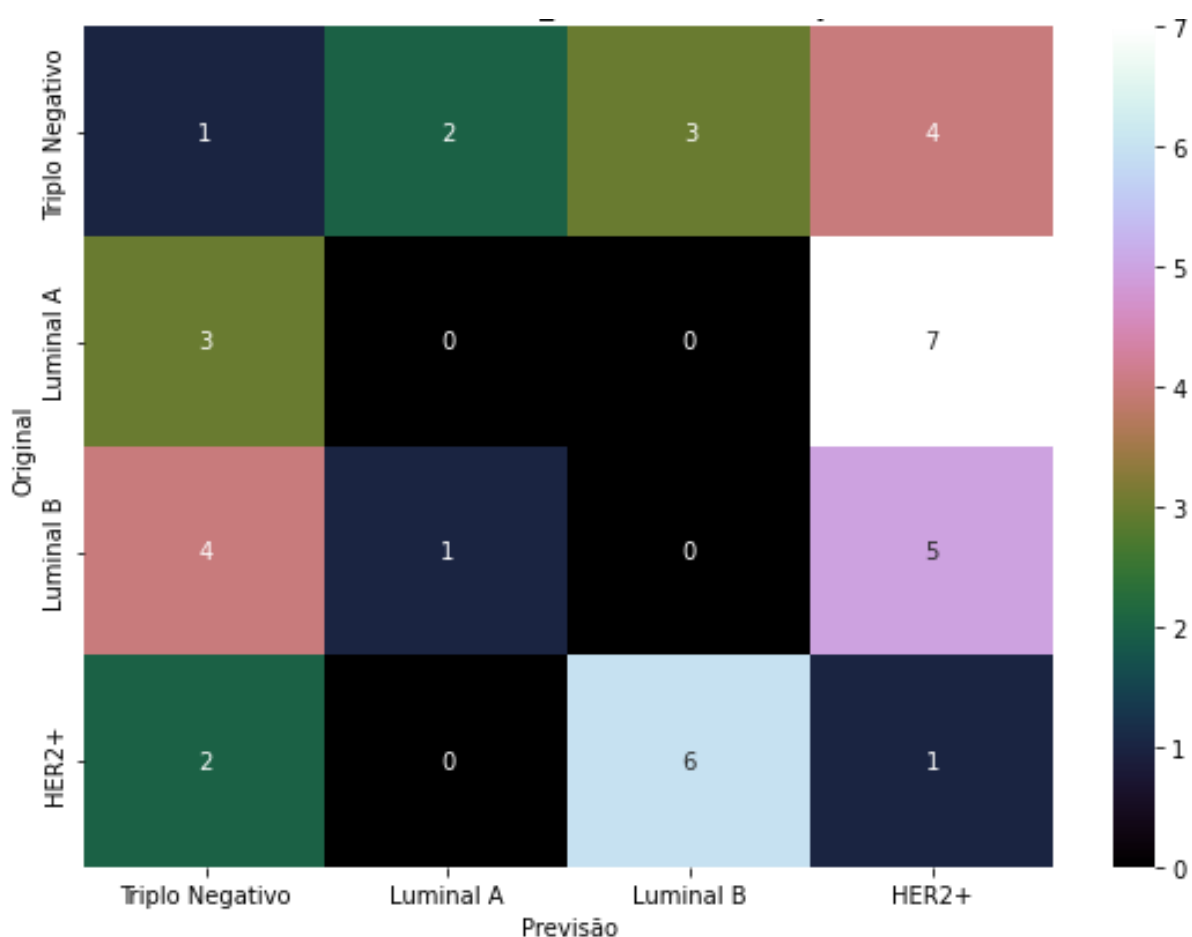
A figura 16 apresenta os resultados da matriz de confusão KNN. Nota-se que Luminal A possuiu 1 acerto, Luminal B 4 acertos, apenas 1 acerto para Triplo Negativo e 4 acertos para HER2+.

Figura 16: Matriz de confusão KNN



Na figura 17 é possível visualizar a matriz de confusão do classificador *Gaussian Naïve Bayes*. Nela é possível notar que Luminal A e Luminal B não contém nenhum acerto pelo classificador e, apenas 1 acerto para Triplo Negativo e HER2+.

Figura 17: Matriz de confusão Gaussian N  ive Bayes



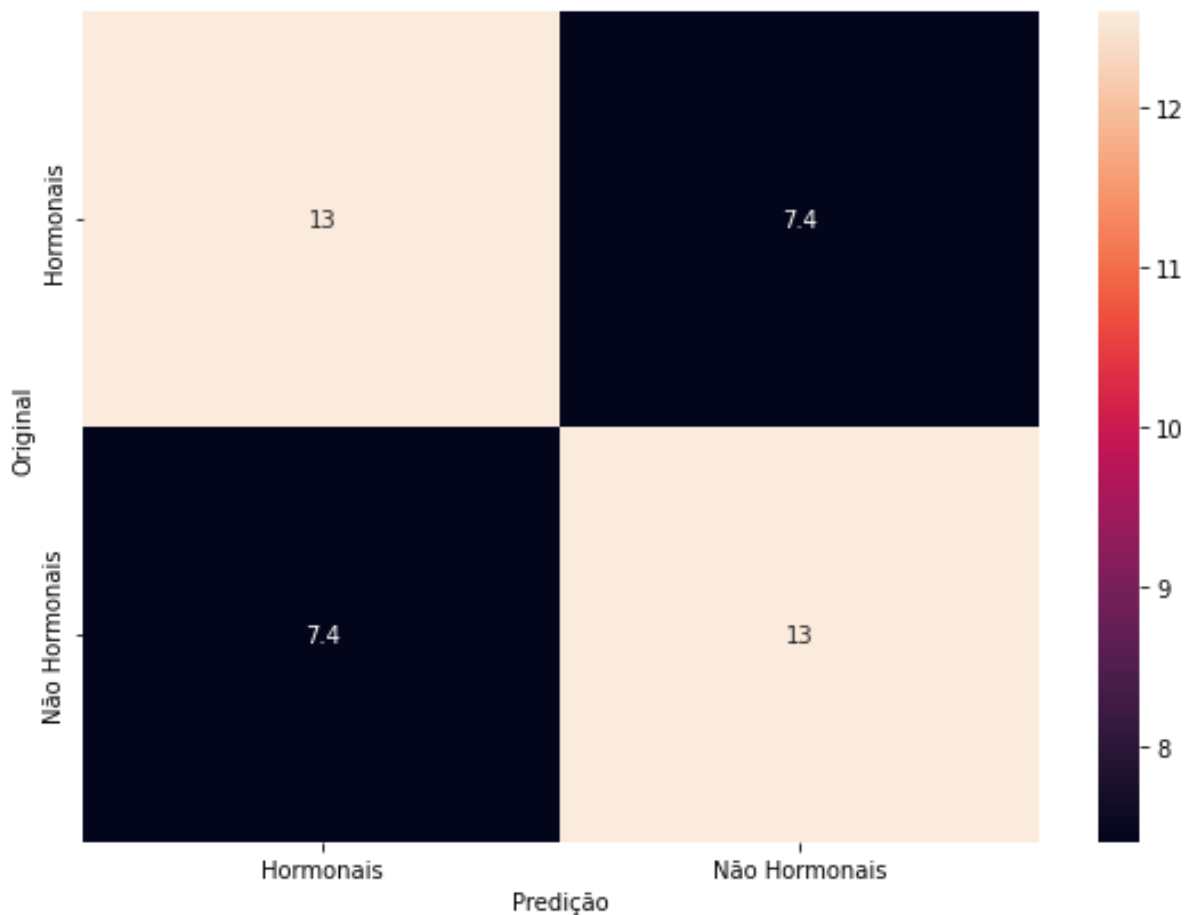
O resultado alcançado após a aplica  o dessas métricas não foi suficiente para classificar os subtipos tumorais, assim, técnicas de aprendizado profundo, como Redes Neurais Convolucionais e Algoritmos de Redes Neurais Artificiais têm sido utilizados para alcançar resultados mais promissores. Uma Rede Neural Convolucional pode obter uma imagem de entrada, atribuir importância (pesos aprendidos e preceitos) para vários aspectos ou objetos na imagem, obt  m de ser capaz de diferenciar um do outro (MR. MADHAN et al., 2019).

No estudo de Park et al (2013), a base no recurso tecnológico da IA e a utiliza  o desses classificadores sugere a utiliza  o de uma rede neural profunda baseada em Aprendizagem de Máquina. Basicamente, uma rede neural artificial que realiza uma análise dos dados de entrada, imitando as redes neurais encontradas em nossos cérebros.    simplesmente uma rede de nós em camadas conectadas por pesos e se d   um viés, chamada de bias. Essas bias determinam se a saída de um não será capaz de acionar ou ativar outro não ou não. Quando os nós de entrada na primeira camada são configurados para determinados valores, eles enviam uma rea  o em cadeia por meio da rede que eventualmente aciona os nós de saída correspondentes

O algoritmo classificador SoftMax apresentou um resultado de melhor compara  o em rela  o aos demais classificadores utilizados nesta pesquisa, em todas as métricas analisadas,

apresentando a matriz de confusão com melhor acurácia (35%). Ainda assim, os resultados obtidos foram aquém do esperado. Deste modo, optou-se por realizar testes com uma classificação binária hormonal, agrupando as imagens de RM classificadas como Luminal A e Luminal B e não hormonal, agrupando as imagens de RM classificadas como Triplo Negativo e HER2+, com o algoritmo classificador SoftMax. O resultado obtido pode ser visualizado na Figura 18.

Figura 18: Matriz de confusão SoftMax com classificação binária (hormonal e não hormonal)



Na Figura 18 é possível verificar resultados promissores. Das 20 imagens classificadas como hormonais (10 imagens Luminal A + 10 imagens Luminal B), 13 foram classificados como verdadeiro positivo e 7.4 como falso negativo. Da mesma forma, das 20 imagens classificadas como não hormonais (Triplo Negativo e HER2+), 13 foram classificados como verdadeiro positivo e 7.4 como falso negativo. Assim, a acurácia obtida foi de 65% para ambas as classes. Com isso, o desempenho preditivo atingiu métricas mais promissoras que as atingidas anteriormente (35% x 65%).

Em suma, a análise de imagens obtidas por Ressonância Magnética de cânceres de mama utilizando uma nova Rede Neural Convolucional pode prever a classificação binária (hormonal e não hormonal) de câncer de mama.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Redes neurais artificiais (RNAs) têm sido usadas na detecção e diagnóstico de câncer por quase 20 anos (SIMES 1985; MACLIN et al. 1991; CICCHETTI 1992).

Com o aumento da complexidade dos problemas, surgiu a necessidade de melhorar a representação dos dados, e aprender características profundas e intrínsecas do domínio. Esse fato fomentou o desenvolvimento das Redes de Crença em Profundidade (Deep Belief Networks 29 - DBNs), compostas por uma ou mais RBMs (Restricted Boltzmann Machines) empilhadas que formam uma rede híbrida com conexões direcionais após o treinamento. A intuição das DBNs é tal que, o empilhamento de RBMs auxilia no processo de extração das características de alto nível, isto é, são capazes de modelar a hierarquia dos dados apresentados à primeira camada visível.

Na Rede Neural desenvolvida nessa pesquisa, foram testados cinco algoritmos classificadores, dentre os quais, o que apresentou melhor desempenho foi o SoftMax, com média aproximada de 0,35 de precisão e uma porcentagem de acerto em torno de 35%. Apesar de apresentar um melhor resultado em uma das métricas, ainda não é o resultado positivo esperado. Deste modo, optou-se por realizar testes com uma classificação binária hormonal e não hormonal com o algoritmo classificador SoftMax, atingindo uma porcentagem de acerto em torno de 65%, apresentando-se como um classificador mais promissor na acurácia de classificação binária (hormonal e não hormonal) de câncer de mama. O código fonte desta pesquisa está em fase de registro de software pela Agência Unesp de Inovação (AUIN).

Um conjunto de dados maior, provavelmente trará melhoria nas métricas avaliadas e a um modelo personalizado de Máquina de Boltzmann Profunda com a utilização de um melhor algoritmo classificador.

Assim, para continuidade desta pesquisa, serão aprofundados os estudos com classificação binária pelo algoritmo classificador SoftMax, utilizados um número maior de dados e outros classificadores em novos testes, com intuito de obter resultados mais promissores.

6. REFERÊNCIAS

1. A Goldhirsch, E P Winer, A S Coates, R D Gelber, M Piccart-Gebhart, B Türlimann, H-J Senn, Panel members. Personalizing the Treatment of Women With Early Breast Cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206-23.
2. ALEXANDRE, Neusa Maria Costa and COLUCI, Marina Zambon Orpinelli. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. *Ciênc. Saúde coletiva* [online]. 2011, vol.16, n.7 [cited 2021-01-11], pp.3061-3068.
3. ALI, E. E. E.; FENG, W. Z. Classificação do Câncer de Mama usando máquina de vetores de suporte e rede neural. *Jornal Internacional de Ciência e Pesquisa*, v. 5, n. 3, 1-6, 2016. ASUNCION A; NEWMAN, D. UCI machine learning repository. ed, 2007.
4. American College of Radiology. ACR BI-RADS atlas: breast imaging reporting and data system (5th ed.), Reston, Virginia, 2013.
5. BERNARDES, N. B. et al. Fatores Associados à não Adesão ao Tratamento do CM X Diagnóstico. *Id online Rev. Mult. Psic.* vol.13, n.44, p. 887-885, 2019
6. BIAN, X. et al. Data submission and curation for caArray, a standard based microarray data repository system; 2009.
7. BISONG, E. Google Colaboratory. In: *Building Machine Learning and Deep Learning Models on Google Cloud Platform*. Apress, Berkeley, CA, 2019.
8. BRAGA, A. P.; CARVALHO, A. C. P. L. F.; LUDERMIR, T. B. *Redes Neurais Artificiais: Teoria e aplicações*. ed. LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., Rio de Janeiro, 2000.
9. BRASIL. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. BRASIL. Curso de atualização em mamografia para técnicos e tecnólogos em radiologia. Ministério da Saúde, Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde, Departamento de Gestão da Educação na Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

10. BORCHARTT, T. B. et al. Breast thermography from an image processing viewpoint: A survey. *Signal Processing, Elsevier*, v. 93, n. 10, p. 2785–2803, 2013.
11. CABRAL, M. A. L. Classificação automatizada de falhas tribológicas de sistemas alternativos com o uso de redes neurais artificiais não supervisionadas. 2017.
12. CORDEIRO, F. R.; SANTOS, W. P. dos; SILVA-FILHO, A. G. Segmentation of mammography by applying Grow Cut for mass detection. In: 14th World Congress on Medical and Health Informatics - MEDINFO 2013. Copenhagen: [s.n.], 2013.
13. CHAO-YING, J.; PENG KUK, L. L.; GARY; M. I. – An Introduction to Logistic Regression Analysis and Reporting, 2002.
14. CHEN, S.I., & HSIEH, C.C. Why are women with obesity more likely to develop breast cancer. *Future Oncol*, 14(16), 1523-1526, 2018.
15. Chen X, Ishwaran H. Random forests for genomic data analysis. *Genomics*. 2012 Jun;99(6):323-9. doi: 10.1016/j.ygeno.2012.04.003. Epub 2012 Apr 21. PMID: 22546560; PMCID: PMC3387489
16. Chitalia RD, Kontos D. Role of texture analysis in breast MRI as a cancer biomarker: A review. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(4):927-938. doi:10.1002/jmri.26556
17. Cho N. Imaging features of breast cancer molecular subtypes: state of the art. *J Pathol Transl Med*. 2021 Jan;55(1):16-25. doi: 10.4132/jptm.2020.09.03. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33153242; PMCID: PMC7829574.
18. EBRAHIM, E. & WU ZHI, F. Breast Cancer Classification using Support Vector Machine and Neural Network – *International Journal of Science and Research* ,2016.
19. FONTANA, É. Introdução aos Algoritmos de Aprendizagem Supervisionada, 2020.
20. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016;278(2):563.
21. Grimm LJ, Mazurowski MA. Breast Cancer Radiogenomics: Current Status and Future Directions. *Acad Radiol*. 2020 Jan;27(1):39-46. doi: 10.1016/j.acra.2019.09.012. PMID: 31818385.
22. [<http://archive.ics.uci.edu/ml/datasets/breast+cancer+wisconsin+%28diagnostic%29>].

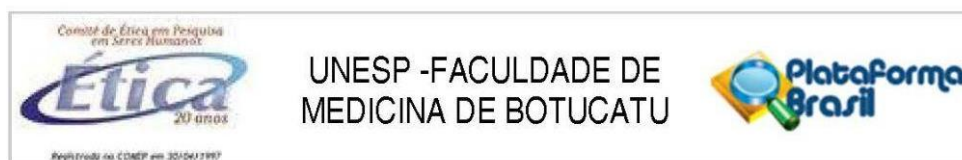
23. Ha R, Mutasa S, Karcich J, Gupta N, Pascual Van Sant E, Nemer J, Sun M, Chang P, Liu MZ, Jambawalikar S. Predicting Breast Cancer Molecular Subtype with MRI Dataset Utilizing Convolutional Neural Network Algorithm. *J Digit Imaging*. 2019 Apr;32(2):276-282. doi: 10.1007/s10278-019-00179-2. PMID: 30706213; PMCID: PMC6456631.
24. HAYKIN, S. Redes neurais: princípios e prática 2 ed. Bookman Editora, 2001.
25. Huber KE, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: impact on prognosis, patterns of recurrence, and response to therapy. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19:204–10. Lam SW, Jimenez CR, Boven E. Breast cancer classification by proteomic technologies: current state of knowledge. *Cancer Treat Rev* 2014; 40:129–38.
26. INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER (Brasil). Detecção precoce do CM. Rio de Janeiro: INCA, 2107.
27. INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER (Brasil). Diretrizes para detecção precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
28. INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER (Brasil). Atlas da Mortalidade. Rio de Janeiro :INCA, 2020.
29. Irvine, CA: Universidade da Califórnia, Escola de Informação e Ciência da Computação. Acesso em: 15 dez. 2020.
30. ISMAIL, S. Prediction of Breast Cancer Using Artificial Neural Networks. Article in *Journal of Medical Systems* 36(5):2901-7, 2011.
31. JASMINE, J. S. L. et al. Microcalcification detection in digital mammograms based on wavelet analysis and neural networks. *Control, Automation, Communication and Energy Conservation*. INCACEC , 2009.
32. John, George H.; Langley, Pat (1995). Estimating Continuous Distributions in Bayesian Classifiers. *Proc. Eleventh Conf. on Uncertainty in Artificial Intelligence*. Morgan Kaufmann. pp. 338–345.

33. LAURENTIIS, M., PLACIDO, S., BIANCO, A.R. Um modelo de prognóstico que faz estimativas quantitativas da probabilidade de recaída em pacientes com CM. *Clin Cancer Res*, 5: 4133 - 9, 1999.
34. LASHKARI, A. Full automatic micro calcification detection in mammogram images using artificial neural network and Gabor wavelets. *Machine Vision and Image Processing (MVIP)*, 2010.
35. Leithner D, Wengert GJ, Helbich TH, Thakur S, Ochoa-Albiztegui RE, Morris EA, Pinker K. Clinical role of breast MRI now and going forward. *Clin Radiol*. 2018 Aug;73(8):700-714. doi: 10.1016/j.crad.2017.10.021. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29229179; PMCID:
36. LESSA, V.; MARENGONI, M. Applying artificial neural network for the classification of breast cancer using infrared thermographic images. In: SPRINGER. *International Conference on Computer Vision and Graphics*, 2016.
37. LICHMAN, M. (2013). *UCI Machine Learning Repository*
38. Maggie C. U. Cheang, et al. Ki67 Index, HER2+ Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 101, Issue 10, 20 May 2009, págs:736–750.
39. Mazurowski MA. Radiogenomics: what it is and why it is important. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(8):862–866.
40. MOHAMMAD, B.; RAFTAR; SADEGH, B. I. Application of K-Nearest Neighbour (KNN) Approach for Predicting Economic Events: Theoretical Background - *International Journal of Engineering Research and Applications* Vol. 3, Issue 5, 2013.
41. MORO, F. L. et al. Maximizando a detecção de ataques com algoritmos de aprendizado de máquina através da agregação de fluxos IP/Maximizing attack detection with machine learning algorithms by aggregating IP flows. *Brazilian Journal of Development*, v. 5, n. 10, p. 22415-22431, 2019.
42. MR. MADHAN, S. et al. Predicting Breast Cancer using Convolutional Neural Network. *SSRG International Journal of Computer Science and Engineering* ,2019.
43. NIKNEJAD, A.; PETROVIC, D. Introduction to computational intelligence techniques and areas of their applications in medicine. *Med Appl Artif Intell*, 2013.
44. OLIVEIRA, A.C. A experiência da unidade de diagnóstico mamário do Hospital Clementino Fraga Filho – UFRJ. 2011.
45. PARK, K.; Ali, A.; et al. Robust predictive model for evaluating breast cancer survivability, *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, v 26, p. 9, 2013.

46. PATROCINIO, A. C.; SCHIABEL, H. Classifying clusters of microcalcification in digitized mammograms by artificial neural network. XIV Brazilian Symposium on Computer Graphics and Image Processing. pp.266, Brazil, 2001.
47. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. **Molecular portraits of human breast tumours.** Nature 2000; 406:747–52.
48. Pinker K. Beyond Breast Density: Radiomic Phenotypes Enhance Assessment of Breast Cancer Risk. Radiology. 2019 Jan;290(1):50-51. doi: 10.1148/radiol.2018182296. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30375934; PMCID: PMC6312429.
49. PORTER, P. Westernizing women's risks? Breast cancer in lower-income countries. New England Journal of Medicine, 2008.
50. RODER, M.; Máquinas de Boltzmann em profundidade para reconhecimento de eventos em vídeos. 2021.
51. RODRIGUES, A. L.; et al. Seleção de atributos para apoio ao diagnóstico do CM usando imagens termográficas, algoritmos genéticos e otimização por exame de partículas, 2018.
52. SAMPAIO, W. B. Detecção de massas em imagens mamografias usando redes neurais celulares, funções geoestatísticas e máquinas de vetores de suporte. Dissertação de mestrado, Curso de Pós Graduação em Engenharia de Eletricidade, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2009.
53. SANTANA, M. A. D.; et al. Breast cancer diagnosis based on mammary thermography and extreme learning machines. Research on Biomedical Engineering, v. 34, n. 1, p. 45–53, 2018.
54. SUNDARAMBAL, B.; et al. A Detailed Investigation on Reduction of False Positive Rate in Breast Cancer Detection. Proceedings of the 2020 6th International Conference on Advanced Computing and Communication Systems (ICACCS). Coimbatore, India, 6-7, 2020.
55. TAN, A.C e GILBERT, D. Ensemble machine learning on gene expression data for cancer identification. Appl. Bioinform, 2003.
56. VALEM, L. P. Combinação seletiva não supervisionada de listas ranqueadas aplicada à busca de imagens pelo conteúdo. 2019.

57. VICTORA, C. G.; et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. The Lancet, Elsevier, 2011.
58. WOLBERG, W. H.; STREET, W. N.; MANGASARIAN, O. L. Breast cancer Wisconsin diagnostic dataset. UCI Machine Learning Repository, 1992.
59. Yamamoto S, Maki DD, Korn RL, et al. **Radiogenomic analysis of breast cancer using MRI: a preliminary study to define the landscape.** AJR Am J Roentgenol 2012; 199(3):654–663.
60. Ye DM, Wang HT, Yu T. **The Application of Radiomics in Breast MRI: A Review.** Technol Cancer Res Treat. 2020 Jan-Dec;19:1533033820916191. doi: 10.1177/1533033820916191. PMID: 32347167; PMCID: PMC7225803.

ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CRIAÇÃO DE UM MODELO DE MACHINE LEARNING A PARTIR DE CONJUNTO DE DADOS DE CÂNCER DE MAMA

Pesquisador: FABIO AUGUSTO DA SILVA ESPOSTO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50997021.8.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.158.858

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto de mestrado proposto pelo discente Fábio Augusto da Silva Esposto, sob orientação da Profa. Dra. Ana Sílvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira. No projeto, o proponente cita que o câncer de mama é a patologia de maior incidência na população feminina do mundo e representa a maioria das causas mortis em relação às estatísticas globais. Nesse contexto, pesquisadores estão utilizando técnicas de inteligência artificial no desenvolvimento de métodos de apoio ao diagnóstico dessa patologia. O objetivo do projeto é utilizar Machine Learning para classificação/diagnóstico de tumores malignos e benignos. Para isso, o proponente irá utilizar um banco de dados com informações sobre exames de câncer de mama obtido de um repositório de domínio público (<http://archive.ics.uci.edu/ml/>). Na sequência, é proposta a validação do padrão/modelo obtido por meio do Índice de Validade de Conteúdo. Para isso é proposta a aplicação de um questionário a 10 peritos/especialistas em câncer de mama para avaliação do modelo obtido. Estes deverão responder a um questionário contendo como opções de resposta ajustado de acordo com a escala Likert. Os dados serão posteriormente avaliados estatisticamente.

Objetivo da Pesquisa:

Utilizar o Machine Learning como metodologia de escolha na classificação de padrões de algoritmos otimizadores para análise e categorização de conjunto de dados, resultando em modelagem de previsão validada para diagnóstico de tumores malignos e benignos.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

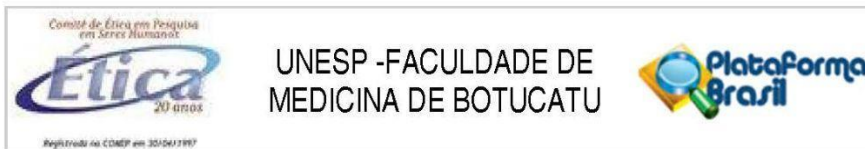
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.158.858

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Nesta nova versão do projeto o proponente considera os riscos mínimos decorrentes da garantia de resguardo/sigilo da identidade dos participantes/voluntários da pesquisa.

Como benefício, o proponente cita que o modelo gerado pelo projeto poderá ser estendido para empregar dados de diagnóstico em tempo real, como ferramenta de apoio a diagnósticos.

Considero adequada a avaliação de riscos e benefícios apresentadas pelo proponente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O cronograma de pesquisa apresentado é adequado aos objetivos/metodologia do projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está redigido da forma de convite. Nessa nova versão, o documento contém todas as informações para devida instrução dos voluntários que participarão da pesquisa.

Todos os demais documentos foram apresentados de forma adequada.

Recomendações:

O TCLE deve ser aplicado a todos os voluntários que responderão ao questionário proposto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 06/12/2021, do PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

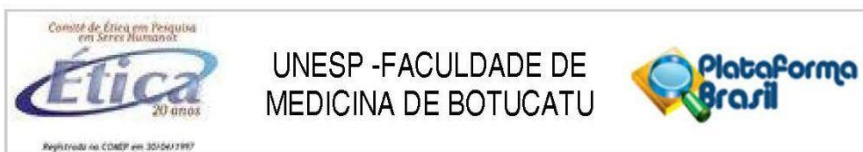
Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.158.858

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1811252.pdf	26/10/2021 00:32:16		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_CEP.pdf	26/10/2021 00:31:25	FABIO AUGUSTO DA SILVA ESPOSTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MODIFICADO_RESPOSTA_PEN-DENCIA.pdf	05/10/2021 01:30:46	FABIO AUGUSTO DA SILVA ESPOSTO	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	20/08/2021 10:46:23	FABIO AUGUSTO DA SILVA ESPOSTO	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	20/08/2021 10:45:26	FABIO AUGUSTO DA SILVA ESPOSTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado.pdf	18/08/2021 12:27:09	FABIO AUGUSTO DA SILVA ESPOSTO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 10 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Trajano Sardenberg
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609
CEP: 18.618-970
E-mail: cep@fmb.unesp.br