



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José do Rio Preto

Guilherme Botazzo Rozendo

Assinaturas de entropia amostral para
classificação de imagens H&E de
linfomas não-Hodgkin: uma análise
envolvendo técnicas de segmentação e
normalização de cores

São José do Rio Preto
2020

Guilherme Botazzo Rozendo

Assinaturas de entropia amostral para
classificação de imagens H&E de
linfomas não-Hodgkin: uma análise
envolvendo técnicas de segmentação e
normalização de cores

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência da Computação, junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Orientador:

Prof. Dr. Leandro Alves Neves

São José do Rio Preto
2020

R893a

Rozendo, Guilherme Botazzo

Assinaturas de entropia amostral para classificação de imagens H&E de linfomas não-Hodgkin: uma análise envolvendo técnicas de segmentação e normalização de cores / Guilherme Botazzo Rozendo. -- São José do Rio Preto, 2020

79 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

Orientador: Leandro Alves Neves

1. Computação. 2. Entropia. 3. Linfoma. 4. Processamento de imagens. 5. Diagnóstico histológico. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Guilherme Botazzo Rozendo

Assinaturas de entropia amostral para
classificação de imagens H&E de
linfomas não-Hodgkin: uma análise
envolvendo técnicas de segmentação e
normalização de cores

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência da Computação, junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Leandro Alves Neves
UNESP - Câmpus São José do Rio Preto, SP
Orientador

Prof. Dr. Alessandro Santana Martins
Instituto Federal do Triângulo Mineiro - Ituiutaba, MG

Prof. Dr. Geraldo Francisco Donegá Zafalon
UNESP - Câmpus São José do Rio Preto, SP

São José do Rio Preto
29 de setembro de 2020

Ao bom senso e empatia.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente aos meus pais, Luciana e Joel, pelo apoio, investimento, paciência e confiança durante toda minha trajetória acadêmica.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Leandro Alves Neves, com quem trabalho desde o primeiro ano de graduação, por me guiar, auxiliar e aconselhar, o que me proporcionou um grande crescimento pessoal e profissional.

Agradeço à todos os professores e servidores da UNESP, em especial os do Departamento de Ciências da Computação e Estatística, cujos ensinamentos e ajuda foram de importância para minha formação.

Agradeço aos amigos e amigas Álvaro Magri, Bruna Tibúrcio, Guilherme Freire, Matheus Carreira, Matheus Gonçalves e Matheus Popp, cuja amizade tornaram ainda mais agradável o ambiente de estudo e pesquisa dentro da universidade.

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

"You miss 100% of the shots you don't take. - Wayne Gretzky"

Michael Scott (2009)

Resumo

Neste trabalho é apresentado um método baseado em assinaturas de texturas da entropia amostral para quantificar e classificar os grupos linfóide crônica, linfoma folicular e linfoma de células do manto do câncer linfoma não-Hodgkin. O poder discriminativo das assinaturas de entropia amostral foi testado via coloração com hematoxilina e eosina, e diferentes técnicas de segmentação e normalização de cores. As assinaturas de textura foram definidas como curvas de características obtidas a partir de múltiplas observações, combinando os parâmetros m e r da entropia amostral. O comportamento de cada assinatura foi determinado a partir das métricas área sob a curva, obliquidade, ponto máximo de entropia e razão de área. Os resultados foram características fornecidas para classificadores baseados em função, *lazy learning*, árvores, evolução genética, enxame de partículas e comportamento animal. A melhor combinação de características e classificador foi testada com a adição de diferentes níveis de ruído. Os desempenhos conquistados com a proposta foram taxas de acurácia entre 98,72% e 99,60% com apenas 10 atributos, o que superou os resultados fornecidos por importantes técnicas disponíveis na literatura, mostrando que a abordagem é promissora e pode ser útil para o estudo e reconhecimento de padrões do câncer linfomas não-Hodgkin.

Palavras-chave: Entropia amostral, assinaturas de SampEn, linfomas não-Hodgkin, classificação, segmentação, normalização de cor.

Abstract

Herein, we present a method that uses entropy texture signatures to distinguish chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma and mantle cell lymphoma from non-Hodgkin's lymphoma. The discriminative power of sample entropy signatures were tested via hematoxylin and eosin staining, and multiple segmentation techniques and color normalization approaches. Texture signatures were defined as feature curves obtained from multiple observations, by associating m and r parameters. The behavior of each signature was determined from areas under the curve, skewness, maximum entropy values and area ratios. The results consisted of features which were provided for different functions, such as lazy learning, trees, genetic evolution, particle swarm and animal behavior-based classifiers. The tightest associations between features and classifiers were tested as different noise levels were added. The performance achieved with the proposed method was accuracy rates between 98.72% and 99.60% with only 10 attributes, that is greater than results provided by previously established techniques, which indicates that the proposed approach may be useful for studying and recognizing patterns associated with non-Hodgkin's lymphomas.

Keywords: *Sample entropy, SampEn signatures, non-Hodgkin lymphomas, classification, segmentation, color normalization*

Lista de Figuras

2.1	Curvas ROC de três classificadores diferentes.	29
2.2	Exemplos de imagens histológicas dos grupos de linfomas: (a) LLC; (b) LF; e, (c) LCM.	31
2.3	Exemplos dos modelos de borda: (a) degrau; (b) rampa; e, (c) telhado.	33
2.4	Exemplos de imagens evolvidas no processo de normalização: (a) imagem de referência; (b) imagem alvo; e, (c) a imagem resultante.	35
4.1	Resumo esquemático para ilustrar as etapas do modelo proposto.	45
4.2	Ilustração de sub-imagens que podem ser obtidas de uma imagem histológica H&E.	49
4.3	Ilustração da estrutura do vetor de característica em função das assinaturas (m variando de 1 a 4) obtidas da SampEn.	52
5.1	Exemplos de imagens segmentadas a partir de uma amostra do grupo LLC (a), (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020; NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2020). Os resultados representam as segmentações realizadas por especialista (b) e após aplicar as técnicas descritas por Oliveira <i>et al.</i> (c), Vahadane e Sethi (d), Wienert <i>et al.</i> (e), Sertel <i>et al.</i> (f) e Tosta <i>et al.</i> (g).	58

5.2	Exemplos de imagens obtidas após aplicar as técnicas para normalização de cores em uma amostra do grupo LLC (Figura 5.1a), (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020; NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2020). Os resultados foram definidos a partir das propostas de Reinhard e co-autores (a), Macenko <i>et al.</i> (b), Khan e outros (c) e Vahadane <i>et al.</i> (d).	58
5.3	Exemplos de assinaturas da SampEn para as imagens histológicas mostradas na Figura 2.2. Os padrões foram calculados com r variando de 0,06 a 0,4 para as observações $m = 1$ (a), $m = 2$ (b), $m = 3$ (c) e $m = 4$ (d).	60
5.4	Desempenhos (taxas de Acc) da melhor associação, considerando diferentes níveis de ruído aplicados nos conjuntos de características. . .	67

Lista de Tabelas

2.1	Exemplo de matriz de confusão.	28
4.1	Exemplos de valores médios de desvio padrão que foram obtidos para diferentes combinações de v sub-imagens de tamanhos $n \times n$	49
4.2	Parâmetros utilizados nos classificadores, conforme <i>weka v3.8.1</i> (GARNER et al., 1995).	54
5.1	Médias dos valores de SampEn para os grupos de linfomas LLC, LF e LCM.	59
5.2	Melhores taxas de acurácias obtidas via vetores das assinaturas de SampEn. A acurácia mais relevante para cada situação investigada está em negrito.	61
5.3	Melhores taxas de acurácias via classificação de cada valor da SampEn. A maior taxa de cada situação investigada foi indicada em negrito.	62
5.4	Taxas de <i>Acc</i> obtidas com os vetores de características de métricas das assinaturas da SampEn, considerando os diferentes tipos de imagens e grupos de LNH. As maiores acurácias foram destacadas em negrito.	64
5.5	Resumo da melhor associação para distinguir as classes de linfomas em uma comparação LLC×LF×LCM.	65
5.6	Indicações das associações (tipo de característica, tipo de imagem, total de características utilizadas e classificador) que forneceram as maiores taxas de <i>Acc</i> para distinguir LLC×LF×LCM.	66

5.7	Desempenhos do método proposto e de trabalhos correlatos, com informações sobre as características e métodos de classificação.	69
-----	--	----

Sumário

1	Introdução	14
1.1	Motivação e Justificativas	17
1.2	Objetivos	18
1.3	Organização da Dissertação	19
2	Fundamentação teórica	20
2.1	Imagem Digital	20
2.2	Entropia	21
2.3	Assinaturas de Textura	24
2.4	Classificação	25
2.5	Medidas de Desempenho de Classificação	27
2.6	Linfomas não-Hodgkin	30
2.7	Segmentação de Imagens	32
2.8	Normalização de Cores	33
2.9	Técnica para Avaliar o Impacto de Ruídos no Processo de Classificação	34
3	Trabalhos Relacionados	37
3.1	Sistemas de Apoio ao Diagnóstico do LNH	37
3.2	Técnicas Baseadas em SampEn	39
3.3	Técnicas de Segmentação de Imagens H&E	41
3.4	Técnicas de Normalização de Imagens H&E	42

3.5	Considerações sobre os Trabalhos Relacionados	43
4	Metodologia	44
4.1	Organização do Modelo Proposto	44
4.2	Etapa 1 - Entropia Amostral	46
4.3	Etapa 2 - Assinaturas da SampEn	49
4.4	Etapa 3 - Métricas de Curva	51
4.5	Etapa 4 - Classificação	52
4.6	Etapa 5 - Contexto de Aplicação e Avaliação de Desempenho de Clas- sificação	53
5	Resultados e Discussão	57
5.1	Análises dos Grupos de LNH via Métricas das Assinaturas da SampEn	63
5.2	Análise da Melhor Associação sob a Influência de Ruído	66
5.3	Comparação com os Trabalhos Relacionados	68
6	Conclusões	70
6.1	Contribuições Obtidas	71
6.2	Trabalhos Futuros	71
	Referências	72

Capítulo 1

Introdução

Linfomas não-Hodgkin (LNH) são tumores malignos que afetam as células do sistema linfático. O sistema linfático é parte do sistema imunológico que atua no combate de infecções e doenças. Este tipo de câncer é o mais comum nos Estados Unidos e corresponde a 4% da incidência de todos os tipos de câncer. A Sociedade Americana do Câncer estima que 77.240 novos casos de LNH serão diagnosticados em 2020, sendo 42.380 homens e 34.860 mulheres, incluindo adultos e crianças. Além disso, é esperado uma ocorrência de 19.940 mortes devido a LNH (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020). No Brasil são estimados 12.030 novos casos de LNH para cada ano do triênio de 2020 a 2022 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2020).

A Organização Mundial da Saúde realiza a classificação dos LNH de acordo com o tipos de linfócitos e características histológicas dos tecidos acometidos por essa doença, além de informações cromossômicas e presenças de determinadas proteínas nas membranas das células (SWERDLOW et al., 2016; ACS, 2018). Dentre os tipos de LNH, pode-se destacar a Leucemia Linfóide Crônica (LLC), Linfoma Folicular (LF) e Linfoma de Células do Manto (LCM). A LLC é o tipo de leucemia mais comum entre os países do ocidente e atinge pacientes com idade média entre 67 e 72 anos, predominantemente homens (ACS, 2018; HALLEK, 2017). O LF representa aproxi-

madamente 1 em cada 5 casos de linfomas nos Estados Unidos e é comum ocorrer em pacientes com idade média de 60 anos (ACS, 2018; XERRI et al., 2016). O LCM corresponde a 4% de todas as ocorrências de linfomas nos Estados Unidos e em geral afeta pacientes com mais de 60 anos (VOSE, 2017).

Os tratamentos para os tipos de linfomas são distintos, o que torna imprescindível o diagnóstico correto para indicação do tratamento mais apropriado para cada tipo de LNH. O diagnóstico pode ser realizado por meio da biópsia do tumor mais acessível. A confirmação ocorre a partir das amostras que são coradas com hematoxilina e eosina (H&E) e avaliadas microscopicamente por médicos especialistas. Porém, um único tumor pode apresentar características citológicas diferentes, dificultando a classificação correta deste tipo de câncer. Este fato tem motivado o desenvolvimento de métodos computacionais para fornecer estudos sobre os grupos de LNH e apoiar o diagnóstico dos LNH por meio de diferentes combinações para análise e processamento das imagens H&E (ORLOV et al., 2010; MENG et al., 2010; NASCIMENTO et al., 2015; SONG et al., 2016; CODELLA et al., 2016; JANOWCZYK; MADABHUSHI, 2016; ROBERTO et al., 2017; NASCIMENTO et al., 2018; RIBEIRO et al., 2018; BATTULA; SHARMA, 2018; TAMBE et al., 2019; BRANCATI et al., 2019; BAI et al., 2019).

Neste cenário, a entropia é uma importante técnica que pode ser explorada para analisar e classificar imagens H&E de LNH, especialmente por fornecer uma medida de desordem de um sistema sob investigação. Em sistemas ordenados a entropia é igual a zero e, à medida que o nível de desordem aumenta, a entropia torna-se maior que zero. Em imagens digitais, a desordem está relacionada com a textura (HARALICK; SHANMUGAM et al., 1973; FABBRI et al., 2012; SILVA et al., 2016; SANTOS et al., 2018; SILVA et al., 2018). Diferentes abordagens são encontradas para avaliação da entropia no contexto bidimensional (2-D) (HARALICK; SHANMUGAM et al., 1973; YEH; LIN; SHIEH, 2011; FABBRI et al., 2012; SILVA et al., 2016;

SANTOS et al., 2018; RAJU; PABBOJU; RAO, 2020). Uma técnica relevante é a entropia amostral (SampEn). A SampEn foi proposta como uma medida de irregularidade de séries temporais curtas e ruidosas (RICHMAN; MOORMAN, 2000), proporcionando aplicações para estudos de sinais unidimensionais, tais como variabilidade de batimento cardíaco (COSTA; GOLDBERGER; PENG, 2002), eletroencefalograma (SONG; CROWCROFT; ZHANG, 2012) e eletrocardiograma de fibrilação atrial (ALCARAZ; RIETA, 2010). Esta técnica foi aplicada por permitir quantificar a complexidade, ou irregularidade, de um sinal a partir da amostragem de padrões semelhantes contidos no mesmo. A irregularidade está inerentemente relacionada com imprevisibilidade. Assim, para sinais regulares, os padrões são previsíveis e conseqüentemente a entropia é próxima de zero. Com o aumento da irregularidade, a imprevisibilidade aumenta e por conseqüência a entropia também aumenta.

É importante notar que o conceito de SampEn foi expandido para imagens (YEH; LIN; SHIEH, 2011; SILVA et al., 2014; SILVA et al., 2016; SANTOS et al., 2018; SILVA et al., 2018; FILHO et al., 2019; RAJU; PABBOJU; RAO, 2020). A irregularidade de textura é calculada amostrando-se padrões na imagem por meio de janelas de tamanho $m \times m$, e mensurando a similaridade entre elas. Esse processo é realizado fixando-se uma janela em um ponto da imagem e realizando comparações entre os *pixels* correspondentes de uma janela deslizante, que percorre toda a imagem incrementando sua posição de uma em uma unidade. Se as diferenças entre todos os *pixels* correspondentes entre duas janelas forem menores que um parâmetro de tolerância r , então as janelas são consideradas similares. A ideia é totalizar padrões $m \times m$ que são similares. A SampEn é calculada pela razão logarítmica da quantidade média de padrões semelhantes de tamanho $m + 1$ e m . Se a quantidade média de padrões $m + 1$ similares for igual a quantidade média para m , então os padrões são considerados previsíveis e a SampEn é zero. A medida que a quantidade de padrões similares para m e $m + 1$ são diferentes, a previsibilidade dos padrões diminui e a SampEn torna-se

diferente de zero. Aplicando esse tipo de verificação em imagens, se a textura analisada é uniforme, o estado subsequente ($m + 1$) é totalmente previsível em relação ao estado passado (m), conseqüentemente a entropia é próxima de zero. Com o aumento da irregularidade da textura a entropia também aumenta.

A aplicação da SampEn na análise de textura em imagens digitais é vantajosa, pois o processo de amostragem de padrões por meio de janelas deslissantes permite considerar a distribuição espacial dos *pixels* no cálculo da entropia, característica que não é encontrada em métodos baseados em histograma, como a entropia de Shannon (WIBMER et al., 2015). Outra questão pertinente é que ainda não foi realizada uma análise detalhada da capacidade da SampEn para quantificar e reconhecer padrões de imagens H&E de LNH, fato que pode contribuir com a literatura especializada neste tema.

1.1 Motivação e Justificativas

A partir dos estudos presentes na literatura é possível perceber que há diversos desafios em relação ao uso da SampEn para quantificar e classificar padrões (RICHMAN; MOORMAN, 2000; YENTES et al., 2013; SILVA et al., 2016; SANTOS et al., 2018; SILVA et al., 2018; FILHO et al., 2019). É possível destacar que a capacidade de quantificação e discriminação da SampEn depende principalmente das melhores combinações entre os parâmetros m e r . Uma maneira de contornar esta dificuldade é utilizar os parâmetros m e r para compor assinaturas de texturas da SampEn, estratégia ainda pouco explorada na literatura direcionada para a investigação deste modelo de entropia. É possível constatar que o conceito de assinaturas de texturas é utilizado e interpretado de maneiras distintas, principalmente no contexto de análises baseadas em técnicas fractais (PELEG et al., 1984; DONG, 2008; CĂLIMAN; IVANOVICI, 2012; BACKES; BRUNO, 2013). Em geral, uma assinatura de textura permite organizar múltiplas quantificações em forma de curvas de características para favorecer as

etapas de classificação e reconhecimento de padrões de texturas. Além das motivações apresentadas previamente, no contexto de imagens histológicas de câncer LNH, o poder discriminativo de assinaturas de SampEn também não foi investigado, principalmente considerando as diferentes situações que embasam o desenvolvimento de sistemas de auxílio ao diagnóstico, tais como o uso de etapas para segmentar as regiões de interesse (OLIVEIRA et al., 2013; VAHADANE; SETHI, 2013; WIENERT et al., 2012; SERTEL et al., 2010; TOSTA et al., 2017), normalizar as cores das imagens coradas com H&E (REINHARD et al., 2001; MACENKO et al., 2009; KHAN et al., 2014; VAHADANE et al., 2016) e testar o poder discriminativo das características sob a influência de diferentes níveis de ruído no processo de classificação (ZHU; WU, 2004). Esta abordagem pode contribuir significativamente com estudos direcionados para ampliar o uso da SampEn, bem como para classificar e reconhecer padrões do câncer LNH.

1.2 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho foi apresentar um método baseado em assinaturas de texturas da entropia amostral para quantificar, analisar e classificar os grupos linfóide crônica, linfoma folicular e linfoma de células do manto do câncer linfoma não-Hodgkin. Os objetivos específicos foram:

1. Associar assinaturas da SampEn e diferentes classificadores para avaliar imagens coradas com H&E de uma importante base de imagens de LNH comumente investigada na literatura;
2. Avaliar o poder discriminativo de assinaturas da SampEn em imagens histológicas de linfomas, com testes envolvendo imagens obtidas a partir um número significativo de técnicas para segmentação de regiões de interesse, bem como para normalização das cores das imagens coradas com H&E;

3. Identificar as melhores características de assinaturas da SampEn para alcançar a melhor distinção e o reconhecimento de padrões dos grupos LLC, LF e LCM;
4. Aplicar a SampEn para mostrar quando os métodos de segmentação e normalização de cores em imagens H&E podem contribuir com o processo de classificação e reconhecimento de padrões dos grupos de linfomas;
5. Indicar um modelo que fornece taxas de acurácias importantes para separar os grupos LLC, LF e LCM, utilizando o menor número de atributos, mesmo quando aplicados testes com elevados níveis de ruídos nas características obtidas das assinaturas de texturas.

1.3 Organização da Dissertação

O presente trabalho foi estruturado em cinco capítulos, No Capítulo 2 é apresentada a fundamentação teórica necessária para o desenvolvimento do modelo, tais como informações sobre o conceito de entropia, assinaturas de textura, classificação, linfomas não-Hodgkin, segmentação e normalização de cores. No Capítulo 3, encontra-se um detalhamento sobre os trabalhos relacionados, visando obter as informações necessárias para a estruturação da técnica. No Capítulo 4, é descrita a metodologia proposta neste trabalho. No Capítulo 5, os resultados são apresentados e discutidos. Por fim, no Capítulo 6, são apresentadas as conclusões, contribuições obtidas e uma perspectiva sobre os trabalhos futuros.

Capítulo 2

Fundamentação teórica

2.1 Imagem Digital

Uma imagem é definida por uma função $f(x,y)$ que define o valor de luminância correspondente à coordenada espacial (x,y) em um determinado plano. Se (x,y) e f pertencerem à um espaço discreto, a imagem é denominada imagem digital e cada um de seus pontos, denominados *pixels*, são dispostos em linhas e colunas em uma região finita (GONZALEZ; WOODS, 2007).

A função $f(x,y)$ é definida em termos de iluminação e refletância. Uma imagem digital, adquirida a partir da captação de uma cena, por meio de um dispositivo de captura, como uma câmera fotográfica ou *Scanner*, pode ser expressa por uma função pontual:

$$f(x,y) = i(x,y)r(x,y), \quad (2.1)$$

em que $i(x,y)$ é a função que indica a iluminação no ponto (x,y) ; $r(x,y)$ é a função de reflexão do objeto, que indica a refletância no ponto, uma característica intrínseca do material do objeto. O produto dessas funções é o que se considera como luminância em um determinado ponto (x,y) .

2.2 Entropia

O conceito de entropia foi elaborado em 1850 por Rudolf Clausius, no âmbito da termodinâmica, como uma medida de irreversibilidade de processos físicos. Se um processo que parte de um estado inicial I a um estado final F , enquanto troca matéria e energia com o meio, for irreversível, o modo inverso ($F \rightarrow I$) não pode ser realizado porque parte da energia sob forma de trabalho é transformada em energia sob forma de calor. Ocorre uma perda definitiva (irreversível) da capacidade do sistema de produzir trabalho. A essa transformação de trabalho em calor é associado um aumento de entropia, de modo que a máxima entropia ocorre no equilíbrio térmico do sistema (BORGES, 1999).

Diversas versões da Entropia de Clausius foram propostas em várias áreas de conhecimento, tais como química, biologia e mecânica estatística (TSALLIS, 1988; MARTYUSHEV; SELEZNEV, 2006). Em 1948, Claude Shannon incluiu o conceito de entropia na Teoria da Informação (BORGES, 1999; URUGUAY; HIRATA, 2008) motivado pela necessidade de quantificar a informação que deveria ser transportada em um canal de comunicação. Assim, Shannon definiu a entropia como uma medida que determina a capacidade de um canal transmitir informações de uma fonte em *bits* codificados. A entropia está relacionada com a incerteza em se obter informação, considerando os componentes de um sistema como elementos probabilísticos. Quanto maior a incerteza, mais informação pode ser produzida pelo sistema (fonte + canal) e consequentemente maior é a entropia, de modo que

$$E_S = - \sum_i^N p_i \log p_i, \quad (2.2)$$

na qual p_i é a probabilidade de ocorrência de um elemento i .

Na área de visão computacional, a entropia de Shannon é entendida como uma medida de aleatoriedade que pode ser utilizada para descrever a textura de uma imagem

digital. O cálculo é feito a partir das probabilidades de ocorrências de cores obtidas a partir do histograma. O elemento i na Equação 2.2 é neste caso um valor de cor em uma determinada taxa de quantização, e p_i é a sua probabilidade de ocorrência na imagem. Em uma imagem que contém somente um valor de cor, a entropia é nula e a medida que a heterogeneidade de cores aumenta, a entropia torna-se maior que zero.

A definição da entropia de Shannon para sistemas físicos permite descrever bem a natureza quando as interações microscópicas efetivas e a memória microscópica são pequenas, isto é, se o sistema é extensivo. Para sistemas que envolvem interações de longo alcance, memória de longo prazo e estruturas de fractais, outra abordagem de entropia é necessária. Baseado nos conceitos de multifractais, Constantino Tsallis (TSALLIS, 1988; ABE; OKAMOTO, 2001) propôs uma generalização da entropia Boltzmann-Gibbs para sistemas físicos não-extensivos. A entropia de Tsallis é considerada vantajosa para descrever propriedades termostáticas de sistemas não-extensivos e é definida por

$$E_T = \frac{1 - \sum_{i=1}^k (p_i)^q}{q - 1}, \quad (2.3)$$

em que k é o total de estados possíveis do sistema, p_i é a probabilidade de um estado i acontecer e q é o índice entrópico que caracteriza o grau de não-extensividade do sistema.

É importante notar que a entropia de Tsallis pode ser considerada com uma extensão da entropia de Shannon (YAMANO, 2001; ALBUQUERQUE; ESQUEF; MELLO, 2004). Dessa maneira, a entropia de Tsallis pode ser aplicada na área de processamento de imagens como uma ferramenta no processo de descrição e segmentação (ALBUQUERQUE; ESQUEF; MELLO, 2004; LIAO et al., 2006).

Outro contexto em que há uma extensão da entropia de Shannon é o de sistemas dinâmicos, representada pela entropia de Kolmogorov-Sinai (COSTA; GOLDBERGER; PENG, 2002). Sistemas dinâmicos são sistemas não lineares que evoluem no tempo e

seus estados atuais dependem dos estados passados. A entropia de Kolmogorov-Sinai, é definida pela taxa de crescimento de informação produzida pelo sistema (SPROTT; SPROTT, 2003):

$$E_{KS} = \lim_{i \rightarrow \infty} \frac{E_S^i}{i}, \quad (2.4)$$

em que i indica o estado atual e E_S é a entropia de Shannon no estado i .

O limite de i tendendo ao infinito indica que a taxa calculada é uma média ao longo do tempo. Valores positivos de E_{KS} indicam que está havendo a produção de novas informações constantemente. Se $E_{KS} = 0$, então não há informação sendo produzida. Em sistemas periódicos a entropia é zero e, a medida que torna-se aleatório, E_{KS} tende ao infinito, visto que a incerteza sobre os estados futuros é sempre máxima.

O cálculo da entropia de Kolmogorov-Sinai parte do pressuposto de que o sistema evolui infinitamente. Desta maneira, este conceito não é aplicável a sistemas finitos, como séries temporais fisiológicas. Para superar essa limitação, Pincus (1991) propõe a entropia aproximada para séries temporais curtas e ruidosas. A técnica é baseada na aproximação da entropia de Kolmogorov-Sinai proposta por Eckmann e Ruelle (1985). Em seguida, Richman e Moorman (2000) apresentam a SampEn, um aperfeiçoamento da entropia aproximada para corrigir os *bias* presentes na técnica. Ambas consistem no cálculo de probabilidades de ocorrências de padrões em séries temporais. Os padrões são amostrados por meio de janelas de tamanho fixo que percorrem toda a série. Comparações entre padrões são feitas e as entropias aproximada e amostral são dadas como a probabilidade de padrões semelhantes continuarem semelhantes após o incremento de uma unidade na dimensão das janelas. Esse conceito é vantajoso em visão computacional pois dessa forma é possível quantificar a entropia de uma imagem considerando a distribuição espacial dos *pixels*. Adaptações da entropia amostral foram propostas recentemente por Yeh, Lin e Shieh (2011), Silva *et al.* (2016) e Santos *et al.* (2018) e forneceram resultados promissores em termos de quantificação de textura em

imagens médicas.

2.3 Assinaturas de Textura

O conceito de assinaturas de textura conta com definições e interpretações distintas nas diversas áreas presentes na literatura, como por exemplo na área de quantificadores fractais multiescala (PELEG et al., 1984; DONG, 2008; BACKES; BRUNO, 2013) e lacunaridade (CĂLIMAN; IVANOVICI, 2012).

No contexto de técnicas fractais multiescala, o conceito de assinatura foi utilizado para definir características de texturas em imagens digitais a partir do cálculo de áreas de superfícies de intensidades luminosas, obtidas em múltiplas escalas (PELEG et al., 1984; DONG, 2008). Em cada escala de observação foi gerado um valor de dimensão fractal e, ao final, os valores foram organizados para caracterizar as imagens. Os autores destacaram que o conceito pode ser utilizado em técnicas fractais e não fractais. A partir da definição de assinatura realizada por Peleg *et al.* (1984), trabalhos exploraram a classificação de imagens considerando métricas obtidas das assinaturas. No trabalho de Dong (2008) assinaturas foram compostas a partir de imagens espectrais e a classificação foi realizada por meio do cálculo das distâncias entre as assinaturas. Backes e Bruno (2013) realizaram a definição das assinaturas por meio do mapeamento 3-D da superfície das imagens proposto por Bouligand-Minkowski. Os vetores de características foram compostos a partir da diferença entre as assinaturas e os resultados das regressões lineares das mesmas.

No âmbito de quantificadores baseados em lacunaridade, pode-se exemplificar o trabalho de Căliman e Ivanovici (2012). Os autores realizaram o cálculo da lacunaridade a partir da amostragem de padrões por meio de caixas deslizantes. A variação nos tamanhos de caixas gerou diversas quantificações que foram organizadas em curvas, e as métricas área, obliquidade, ponto máximo e razão de área foram extraídas das curvas para compor os vetores de características.

Apesar das diversas definições, o conceito de assinatura de textura pode ser definido essencialmente como o processo de organização de múltiplas quantificações em forma de curvas de características. Esse conceito pode ser associado com a SampEn, pois é possível obter múltiplas quantificações da SampEn a partir da variação dos parâmetros m e r .

2.4 Classificação

A área de reconhecimento de padrões consiste na utilização de algoritmos computacionais para a descoberta automática de padrões em dados, e a partir dos padrões descobertos realizar a classificação em diferentes categorias. A etapa de classificação pode considerar diferentes técnicas de aprendizado de máquina (BISHOP, 2006). O aprendizado de máquina é um subárea da inteligência computacional que permite investigar os melhores métodos para aquisição de conhecimento a partir de experiências. No aprendizado supervisionado os exemplos fornecidos possuem rótulos previamente associados, o que permite o treinamento de um classificador para a futura rotulação de exemplos ainda não identificados. Algoritmos de aprendizado supervisionado podem ser baseados, por exemplo, em regras, árvores de decisão ou modelos matemáticos, tais como o *support vector machine* (SVM) (PLATT, 1999), K^* (CLEARY; TRIGG, 1995) e o *random forest* (RF) (BREIMAN, 2001).

O SVM é um algoritmo determinístico de classificação supervisionada baseado em função, em que cada instância é entendida como um ponto em um espaço de dimensão igual ao número de características extraídas. A técnica permite definir um hiperplano que forneça a melhor separação dos pontos de duas classes distintas com a maior distância possível entre o hiperplano e os pontos mais próximos. Há diferentes abordagens para a definição do hiperplano, conhecidas como funções de *kernel* (PLATT, 1999).

O K^* , por sua vez, é baseado nos conceitos de *lazy learning* e associa uma classe

a uma instância no conjunto de teste a partir das classes do conjunto de treinamento, utilizando uma medida de similaridade. Para cada nova instância de teste é realizada uma comparação com todo o conjunto de treinamento, considerando a entropia como critério. A classe que fornecer a maior complexidade é definida como a classe da nova instância (CLEARY; TRIGG, 1995).

O algoritmo RF combina diversas árvores de decisão para realizar a predição de classes (BREIMAN, 2001). Uma árvore de decisão é um algoritmo estatístico composto de nós conectados por arestas, em que os nós internos representam decisões tomadas a partir de uma regra e as folhas a possível classificação. Uma árvore é construída para cada classe do conjunto de treinamento. Cada instância do conjunto de teste é avaliada em relação as árvores construídas, utilizando um processo baseado em votação. A classe que obtém a maior parte dos votos é atribuída como a classe da instância em estudo.

Entretanto, um problema comum no processo de quantificação é a falta de informação a respeito da relevância de cada atributo. Os atributos que compõem um vetor de características podem conter ruídos, estar altamente relacionados entre si ou não descrever a imagem corretamente. Esses fatores comprometem o desempenho de classificação. Para minimizar esses problemas, é possível realizar um procedimento de seleção dos melhores atributos a fim de determinar um subconjunto que melhor descreve as imagens, maximizando o desempenho de classificação. Existem diversas estratégias para a seleção de características como por exemplo o algoritmo genético (GA) (PEI et al., 1995), *particle swarm optimization* (PSO) (KENNEDY, 2011) e *binary grey wolf optimization* (bGWO) (EMARY; ZAWBAA; HASSANIEN, 2016).

No GA busca-se uma solução ótima, ou aproximadamente ótima, por meio de técnicas inspiradas no processo de seleção natural da biologia evolutiva (PEI et al., 1995). A seleção natural consiste na evolução de gerações de indivíduos, eliminando os indivíduos fracos e retendo os considerados fortes. No algoritmo, uma possível solução

é um subgrupo de características chamada de cromossomo. Em cada geração os cromossomos estão sujeitos aos processos de *crossover* e mutação. Um classificador é utilizado para avaliar o poder de classificação de cada geração, selecionando os melhores cromossomos para a próxima geração.

O PSO é baseado no comportamento de enxames de aves (*bird flocking*) e peixes (*fish schooling*), e permite buscar a solução ótima por meio de trocas de informação entre indivíduos de uma população (KENNEDY, 2011). No algoritmo, cada solução é considerada uma partícula com características que definem a sua direção de movimento. Essas características incluem a posição atual, função objetivo e vetor de velocidade. A função objetivo permite determinar a partícula com o maior poder discriminativo na iteração atual, avaliada por meio de um classificador. Por meio de trocas de informações, as demais partículas seguem os movimentos das melhores partículas. Esse comportamento é repetido até que a solução ótima seja encontrada.

O bGWO é um método de otimização baseado na estratégia de caça de lobos cinzentos (EMARY; ZAWBAA; HASSANIEN, 2016). A tática de caça de uma alcateia consiste em seguir, aproximar, perseguir e cercar a presa até que ela pare de se mover. No modelo matemático os lobos são candidatos as soluções a partir de subgrupos de características. Inicialmente, as posições dos lobos são iniciadas aleatoriamente. Os melhores candidatos são escolhidos de acordo com uma função de aptidão que é avaliada de acordo com o poder de classificação das soluções da iteração atual, testada em um classificador. A cada iteração, as posições dos lobos são atualizadas até que a melhor solução seja encontrada (MIRJALILI; MIRJALILI; LEWIS, 2014; EMARY; ZAWBAA; HASSANIEN, 2016).

2.5 Medidas de Desempenho de Classificação

O resultado do processo de classificação são atribuições de rótulos às imagens. Na classificação supervisionada, os rótulos corretos das imagens são previamente co-

nhecidos o que permite mensurar a taxa de acerto que um classificador obteve. No contexto de imagens médicas, as métricas de avaliação de desempenho de classificação comumente utilizadas são área sob a curva ROC e acurácia.

A curva ROC (*receiver operating characteristic*) é uma representação gráfica definida em termos de sensibilidade e especificidade. A curva ROC ilustra o diagnóstico provido por uma técnica de classificação binária. O resultado é definido como positivo, que indica a presença de determinada característica, ou negativo, que indica a ausência de determinada característica (BRADLEY, 1997). A sensibilidade e especificidade são medidas obtidas a partir de uma matriz de confusão, ilustrada na Tabela 2.1, permitindo exibir as diferenças entre os casos previamente conhecidos (padrão ouro) e os previstos pelo classificador. Os casos positivos e negativos classificados corretamente são denominados verdadeiros positivos (*VP*) e verdadeiros negativos (*VN*), respectivamente. Os casos classificados erroneamente são denominados falsos positivos (*FP*) e falsos negativos (*FN*). Os valores *CN* e *CP* são os totais de casos verdadeiramente negativos ($VN + FP$) e positivos ($VP + FN$) e *PN* e *PP* são os totais de casos negativos e positivos rotulados pelo classificador.

Tabela 2.1: Exemplo de matriz de confusão.

Classes verdadeiras	Classes previstas		
	casos -	casos +	
casos -	<i>VN</i>	<i>FP</i>	<i>CN</i>
casos +	<i>FN</i>	<i>VP</i>	<i>CP</i>
	<i>PN</i>	<i>PP</i>	

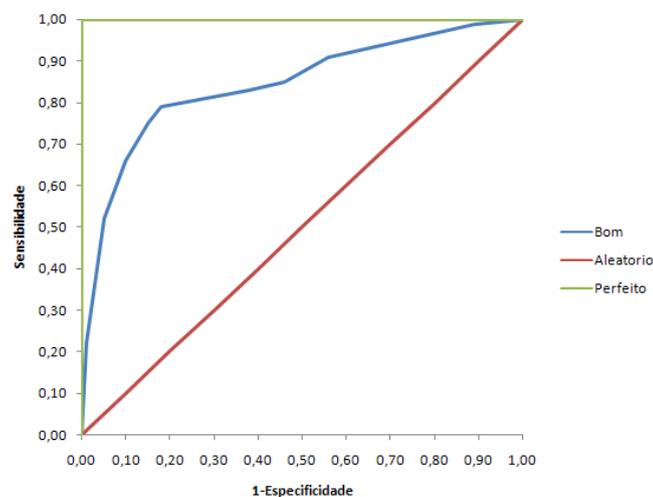
Fonte: Bradley (1997)

A sensibilidade consiste na relação entre verdadeiros positivos e o número total de casos positivos (Equação 2.5). A especificidade, indicada na Equação 2.6, corresponde à relação entre o número de verdadeiros negativos e o número total de casos negativos.

$$S = \frac{VP}{CP}, \quad (2.5)$$

$$E = \frac{VN}{CN}. \quad (2.6)$$

A curva ROC é obtida por meio da verificação da sensibilidade e especificidade em várias configurações de limiar. Na Figura 2.1 é ilustrada a curva ROC para três classificadores hipotéticos. A curva de cor verde representa um classificador perfeito, com $VP = CP$ e $VN = CN$. A curva em vermelho representa um classificador aleatório, que fornece uma predição com 50% de chance de acerto. Uma classificação considerada boa possui uma curva ROC entre a linha diagonal e a linha perfeita, sendo que quanto mais próxima da curva que representa a classificação perfeita, mais precisa é a classificação. A comparação do desempenho entre classificadores distintos pode ser feita por meio do cálculo da área sob a curva ROC, comumente realizada aplicando o método de trapézios (BRADLEY, 1997).



Fonte: Souza (2009)

Figura 2.1: Curvas ROC de três classificadores diferentes.

A acurácia é uma medida amplamente utilizada por permitir uma interpretação intuitiva dos resultados. A acurácia Acc é definida pela razão entre os casos classificados corretamente e o total de casos investigados, como indicado na Equação 2.7.

$$Acc = \frac{VP + VN}{CP + CN} \quad (2.7)$$

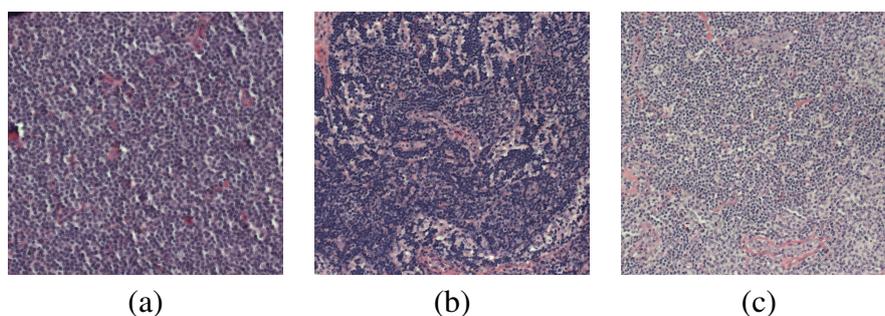
2.6 Linfomas não-Hodgkin

Os LNH são cânceres que atacam as células do sistema linfático. Os principais tecidos suscetíveis à esse tipo de câncer são os do linfonodos, baço, medula óssea, timo, adenoide e trato digestivo. Os LNH pode afetar dois tipos diferentes de células: as células B e T. As células B são responsáveis por criar os anticorpos que realizam uma marcação nos germes intrusos. As células T, por sua vez, são responsáveis pela destruição dos germes que foram marcados pelas células B. A proliferação dos LNH podem ocorrer de duas formas: de forma indolente ou agressiva. Os LNH indolentes proliferam de forma lenta e o tratamento não necessita ser aplicado imediatamente, podendo o paciente ficar por algum tempo em observação. Os LNH agressivos, por outro lado, se proliferam de forma acelerada e necessitam de tratamento imediato. Independentemente da velocidade de proliferação, se não tratados, os LNH podem atingir outras partes do sistema linfático e até mesmo tecidos de outros órgãos como fígado e cérebro (ACS, 2018).

Entre os diversos tipos de LNH, pode-se destacar a LLC, LF e LCM. A LLC (Figura 2.2a) é caracterizada pela proliferação lenta em células linfoides B e T que estão presentes no sangue e na medula óssea (ACS, 2018; HALLEK, 2017). Este tipo de LNH não é curável com os tratamentos padrões. No entanto, os pacientes podem viver por muito tempo mesmo tendo esse tipo de câncer. O LF (Figura 2.2b) é um tipo de LNH indolente e ocorre em linfonodos e na medula óssea, atacando dois tipos células B: os centrócitos e os centroblastos (ACS, 2018; XERRI et al., 2016). O LF geralmente responde bem ao tratamento, mas é de difícil cura. O tratamento pode ser iniciado quando os sintomas começam a ser problemáticos ao paciente. O LCM (Figura 2.2c) tende a se proliferar de forma agressiva em células B de tecidos dos nódulos

linfáticos, baço, sangue e medula óssea (VOSE, 2017; ACS, 2018). O tratamento do LCM é desafiador visto que esse tipo de LNH não responde bem aos tratamentos.

Classificar os diversos tipos de linfomas não-Hodgkin não é uma tarefa simples, mesmo para especialistas, devido a quantidade de tipos de LNH e a similaridades de sintomas entre os cânceres e outras patologias. A Organização Mundial da Saúde realiza a classificação dos LNH de acordo com o tipos de linfócitos e características histológicas dos tecidos acometidos por essa doença, além de informações cromossômicas e presenças de determinadas proteínas nas membranas das células (SWERDLOW et al., 2016; ACS, 2018). O diagnóstico dos LNH envolve a análise do histórico médico do paciente, incluindo sintomas, fatores de risco e outras condições médicas, além de exames de imagem a partir de amostras obtidas por meio de biopsias. No entanto, o principal critério para o diagnóstico são as características morfológicas das células observadas por meio de amostras coradas com H&E (ORLOV et al., 2010). Portanto, um modelo que quantifique e classifique as imagens de forma eficiente é crucial para o diagnóstico correto dos diversos tipos de LNH.



Fonte: *National Cancer Institute* (2020) e *National Institute on Aging* (2020)

Figura 2.2: Exemplos de imagens histológicas dos grupos de linfomas: (a) LLC; (b) LF; e, (c) LCM.

2.7 Segmentação de Imagens

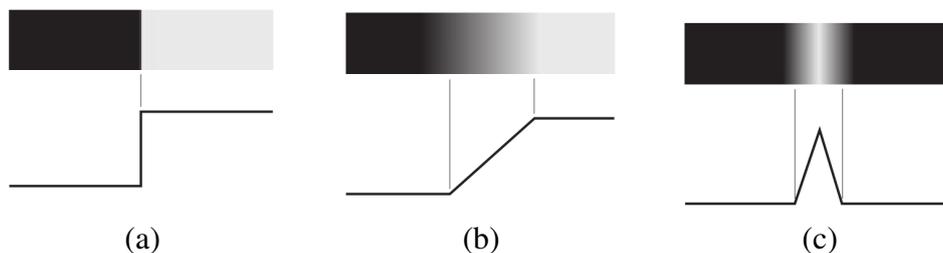
O processo de segmentação de imagens consiste em subdividir a imagem em regiões ou objetos que a compõem. O resultado desse processo são duas imagens, uma com os objetos de interesse e outra com o fundo. Um método eficiente de segmentação separa os objetos com precisão e pode ser fundamental para um desempenho relevante de classificação (GONZALEZ; WOODS, 2007). Existem diversos algoritmos de segmentação na literatura. Três abordagens são comumente aplicadas: limiarização, detecção de bordas e extração de regiões.

As técnicas de limiarização são aplicadas nos histogramas das imagens, utilizando as intensidades locais de cada *pixel*, em que tal intensidade é comparada com um valor de limiar. A partir do resultado da comparação, um rótulo é atribuído ao *pixel*.

A detecção de bordas é uma abordagem empregada para determinação de discontinuidades em níveis de cinza. Uma borda é um conjunto de *pixels* conectados que compõem uma divisão entre duas regiões. Os modelos de borda são classificados de acordo com seus perfis de intensidade. Uma borda em degrau envolve uma transição abrupta de intensidade. Quando essa transição ocorre de forma gradual, configura uma borda do tipo rampa. Um terceiro modelo de borda é a chamada borda em forma de telhado. Esse tipo ocorre quando há uma mudança de intensidade seguida por um retorno ao valor inicial. Na Figura 2.3 estão ilustrados os três tipos de bordas citados.

Existem três etapas na abordagem de detecção de bordas, a filtragem, aprimoramento e detecção. A filtragem é aplicada para reduzir o ruído presente na imagem. Na etapa de aprimoramento são analisados os locais em que existam maiores mudanças nos valores de intensidade local dos *pixels*. Por fim, na etapa de detecção são aplicados métodos para determinar quais os pontos são bordas, utilizando um cálculo de gradiente espacial.

Métodos para extração de regiões são utilizados para particionar a imagem em regiões que são similares com base em algum critério, como textura, cor, intensidade,



Fonte: Gonzalez e Woods (2007)

Figura 2.3: Exemplos dos modelos de borda: (a) degrau; (b) rampa; e, (c) telhado.

entre outros. O objetivo é agrupar os *pixels* em regiões homogêneas, encontrando as regiões diretamente. Os métodos comumente aplicados são o crescimento de região e de divisão-fusão. No método de crescimento é escolhido um *pixel* semente e a partir dele é realizado o crescimento da região agregando os *pixels* vizinhos que são similares. O processo continua até que não reste nenhum pixel que satisfaça o critério de similaridade. No método de divisão-fusão, a imagem inteira é tratada com uma região semente. Caso não seja satisfeito o critério de similaridade, a imagem é dividida em quadrantes. O processo de divisão continua até o momento que uma sub-região homogênea seja obtida. As regiões homogêneas subdivididas são unidas para assim extrair objetos de interesse de acordo com as características de similaridade, o método é concluído quando mais nenhuma união é possível.

2.8 Normalização de Cores

Normalização de cores são técnicas que tem como objetivo a correção de variações de cores em imagens. Em imagens histológicas, essas variações podem ser ocasionadas pela distribuição não uniforme de corantes ou pelas alterações de iluminação durante o processo de aquisição. A normalização consiste fundamentalmente em padronizar as cores de todas as imagens que constituem uma base. Para isso, uma imagem de referência é selecionada a partir de algum critério e, em seguida, operações são realizadas sobre os espaços de cores das imagens da base tomando como referência

o espaço de cores da imagem selecionada (JOTHI; RAJAM, 2017). As operações que podem ser realizadas nos espaços de cores são diversas, inclui operações estatísticas (REINHARD et al., 2001), deconvolução de cores (MACENKO et al., 2009; KHAN et al., 2014), entre outros.

Nas abordagens estatísticas são realizadas conversões do espaço de cor RGB para algum espaço de cor em que não há correlação entre os canais, como por exemplo o espaço $l\alpha\beta$ (RUDERMAN; CRONIN; CHIAO, 1998; REINHARD et al., 2001). Após isto, uma normalização estatística, que envolve por exemplo média e desvio padrão (BREIMAN, 2001), é executada em cada um dos canais.

Nas abordagens de deconvolução de cores, o espaço de cores RGB é convertido para um espaço de cores específico em que cada canal representa a concentração de cada corante e cada *pixel*. Essa conversão é realizada por meio de uma matriz de deconvolução que armazena os fatores de absorção de cor associados com o corante utilizado (MACENKO et al., 2009; KHAN et al., 2014). A normalização é então realizada no novo espaço de cor seguindo algum tipo de estratégia, como por exemplo um mapeamento não linear (KHAN et al., 2014).

Na Figura 2.4 são exemplificadas três imagens envolvidas no processo de normalização estatística proposta por Reinhard *et al* (2001). A imagem da Figura 2.4c é o resultado da normalização da imagem na Figura 2.4b tomando a Figura 2.4a como referência. É possível observar que a imagem resultante mantém os objetos e texturas da Figura 2.4b, mas com o espaço de cores da Figura 2.4a.

2.9 Técnica para Avaliar o Impacto de Ruídos no Processo de Classificação

Os processos de aquisição de imagens estão sujeitos à condições adversas que podem causar erros (ruídos) no momento da aquisição das imagens, ocasionando o cor-



Fonte: Adaptado de Reinhard *et al* (2001)

Figura 2.4: Exemplos de imagens envolvidas no processo de normalização: (a) imagem de referência; (b) imagem alvo; e, (c) a imagem resultante.

rompimento das informações. Os ruídos podem prejudicar a extração de características e a interpretação dos dados, levando à uma redução no desempenho de classificação em termos de acurácia (ZHU; WU, 2004). É importante que modelos de reconhecimento de padrões considerem e lidem com situações de ruídos para que haja uma generalização mais precisa. Para isso, é necessário que esses modelos sejam resistentes à ruídos, mantendo boas taxas de acurácia mesmo em situações adversas ou, se isso não for possível, realize o tratamento e eliminação dos ruídos para que seja viável fornecer taxas de acurácia relevantes em ambientes não controlados.

Uma forma de simular situações de ambientes não controlados é testar a resistência do modelo à ruídos, alterando intencionalmente os valores das características. Existem diversas estratégias para realizar tal simulação (XIAO *et al.*, 2015; NEELAKANTAN *et al.*, 2015), como a descrita por Zhu e Wu (2004), que é amplamente utilizada na literatura (SÁEZ *et al.*, 2015; GARCÍA *et al.*, 2016; DU *et al.*, 2018). Esta estratégia envolve selecionar aleatoriamente um subgrupo de características e corromper os valores dessas características (ZHU; WU, 2004). A classificação pode ser feita então a partir de diferentes configurações dos grupos de treinamento e de teste: grupo de treinamento com ruído e de teste sem, grupo de treinamento sem ruído e de teste com

ruído, e ambos com ruídos. Assim, é possível simular diferentes situações adversas, com ruídos no momento do treinamento do modelo, que define a generalização do modelo, e no momento do teste, que indica a capacidade do modelo generalizado.

Capítulo 3

Trabalhos Relacionados

3.1 Sistemas de Apoio ao Diagnóstico do LNH

Na literatura é possível verificar trabalhos direcionados para apoiar o desenvolvimento de sistemas computacionais de auxílio ao diagnóstico do câncer LNH. A ideia principal está em identificar combinações de técnicas de extração de características, seletor e classificador (ORLOV et al., 2010; MENG et al., 2010; NASCIMENTO et al., 2015; SONG et al., 2016; CODELLA et al., 2016; JANOWCZYK; MADABHUSHI, 2016; ROBERTO et al., 2017; NASCIMENTO et al., 2018; RIBEIRO et al., 2018; BATTULA; SHARMA, 2018; TAMBE et al., 2019; BRANCATI et al., 2019; BAI et al., 2019).

No contexto explorado neste trabalho, foi possível encontrar trabalhos que aplicaram as transformadas *Fourier* e *Wavelet*. Na proposta apresentada por Orlov et al. (2010), por exemplo, foram consideradas as transformadas de *Fourier* e *Wavelet* como quantificadores de características. Tais quantificadores foram aplicados em diferentes espaços de cores das imagens de LNH. Segundo os autores, a quantificação realizada no espaço de cor H&E em conjunto com o classificador *Weighted Neighbor Distance using Compound Hierarchy of Algorithms Representing Morphology* (WND-CHARM) forneceram o melhor resultado, o qual foi de 99% de acurácia. Nascimento

et al. (2015) realizaram a classificação das classes de LNH a partir da transformada *wavelet* estacionária como quantificador de características. Os autores utilizaram o método ANOVA para remover possíveis ruídos e o classificador *support vector machine* (SVM), obtendo 100% de acurácia.

Descritores de cor, textura e visuais também foram explorados na literatura para a investigação do câncer LNH. Meng *et al.* (2010) elaboraram uma estratégia de quantificação que consistiu em dividir cada imagem de LNH em 25 sub-imagens e extrair 12.625 características relacionadas a cor e textura de cada sub-imagem. O método de seleção qui-quadrado foi aplicado para selecionar os 50 atributos mais relevantes e a acurácia obtida foi de 92,70%. Song *et al.* (2016) propuseram um método capaz de extrair atributos visuais de imagens de LNH em escala de cinza e analisar os resultados a partir de diferentes classificadores. O melhor resultado foi uma acurácia de 96,80% com o classificador SVM. Codella *et al.* (2016) apresentaram uma técnica para obter doze descritores de imagens de LNH segmentadas, considerando diferentes configurações espaciais e de cor. Os autores também extraíram descritores visuais das imagens. O classificador SVM foi aplicado e o resultado foi uma taxa de 95,50% de acurácia.

Além das técnicas descritas previamente, Janowczyk e Madabhushi (2016) realizaram classificações dos grupos LLC, LF e LCM utilizando a estratégia de *deep learning*. A rede neural foi composta de intercalações entre camadas de convolução e camadas de *pooling*, aplicando funções de média e máximo. A acurácia de classificação média obtida foi de 96,58%. Roberto *et al.* (2017) descreveram um método baseado na teoria da percolação combinada com estratégias multiescala e multidimensional. O método analisou diferentes combinações de características métodos de segmentação e classificadores. O melhor resultado foi uma taxa de acurácia de 96,40%. Nascimento *et al.* (2018) também realizaram a classificação dos grupos de linfomas LLC, LF e LCM, extraíndo características morfológicas e não-morfológicas dos núcleos das células. Os autores aplicaram diversas técnicas de seleção e classificação. A melhor

acurácia obtida foi de 100%. Ribeiro *et al.* (2018) propuseram a combinação de características fractais, *curvelet* e Haralick para classificar os grupos LLC, LF e LCM. Os autores testaram diversos classificadores como o *decision tree*, *random forest*, SVM, *naive bayes* e K^* , e foi possível obter uma taxa de acurácia de 86,14%. Tambe *et al.* (2019), Brancati *et al.* (2019) e Bai *et al.* (2019) utilizaram métodos de *deep learning* para realizar a classificação dos grupos de LNH. Os autores utilizaram redes neurais convolucionais (CNN) em conjunto com características *hand-crafted* para extrair e classificar os padrões das imagens. Foi possível obter taxas de acurácia entre 99,10% e 99,33%.

3.2 Técnicas Baseadas em SampEn

Os trabalhos citados anteriormente forneceram relevantes contribuições e taxas de acurácia. No entanto, nenhum deles considera SampEn como quantificador de características, mesmo sabendo que quantificações baseadas em SampEn podem ser relevantes para identificar padrões em imagens.

A relevância da SampEn pode ser observada, por exemplo, no trabalho de Yeh, Lin e Shieh (2011) em que uma extensão da SampEn multiescala de Costa, Goldberger e Peng (2002) foi proposta para o contexto de imagens digitais. No método nomeado *multiscale complexity* foi utilizado o processo *coarse-grained* como estratégia multiescala. A SampEn foi computada em cada escala e ao final foi avaliada a escala que forneceu a maior diferenciação entre as classes de linfomas. Os autores propuseram uma estratégia utilizando um subconjunto de janelas selecionadas aleatoriamente, com classificações realizadas a partir da técnica ANOVA e do teste *Student-Newman-Keuls*. Os autores concluíram que a SampEn é uma técnica relevante para a análise de imagens médicas complexas. Outros exemplos de aplicações da SampEn foram descritos por Silva *et al.* (2014) e Silva *et al.* (2016). A estratégia foi aplicada explorando-se diversos valores de janelas e tolerâncias sobre imagens de nervo sural de ratos. A AUC

foi utilizada como critério para selecionar os parâmetros que forneciam o maior poder de discriminação. Os autores indicaram que a SampEn é robusta para a análise de imagens pequenas e pode ser útil para o estudo de imagens histológicas, principalmente porque foi possível detectar diferentes propriedades da imagem que não estavam diretamente relacionadas à morfometria dos objetos. Santos *et al.* (2018) propuseram uma versão multidimensional e multiescala da SampEn associada com a estratégia *fuzzy* para classificar imagens de câncer colorretal. A técnica considerou diferentes tamanhos de janelas e diferentes valores de tolerância para implementar a abordagem multiescala. A abordagem multidimensional foi implementada considerando cada *pixel* das imagens como um vetor de cor n -dimensional e a abordagem *fuzzy* foi utilizada para avaliar as pertinências das distâncias entre os *pixels* das janelas. Os autores concluíram que essa associação de técnicas juntamente com o classificador *logistic* permitiu AUC de 0,983, uma importante taxa visto as dificuldades da prática clínica para o diagnóstico deste tipo de câncer. Raju *et al.* (2020) combinaram a transformada *wavelet Dual-Tree M-Band* com a SampEn para extrair características em imagens de ressonância magnética de cérebro. Os autores tiveram como objetivo separar as imagens entre saudáveis e com anormalidades. O classificador *naïve bayes* foi utilizado e a acurácia obtida foi de 97%.

A combinação da SampEn com a estratégia de assinaturas é promissora e pode fornecer resultados ainda mais relevantes. Backes, Casanova e Bruno (2012) implementaram a combinação de assinaturas com o descritor dimensão fractal. Os autores indicaram que assinaturas podem fornecer riqueza de detalhes da textura de imagens, o que permite uma quantificação mais precisa. No trabalho de Junior, Backes e Bruno (2018), uma rede neural aleatória foi utilizada para extrair assinaturas das imagens. As assinaturas permitiram descrever as texturas das cores das imagens. Os autores realizaram testes em diversas bases de imagens e os resultados foram promissores. O desempenho de classificação da técnica proposta superou a maioria dos métodos

comparados, indicando que a técnica pode ser aplicada em diversos contextos.

3.3 Técnicas de Segmentação de Imagens H&E

Além da etapa de extração de características, a etapa de pré-processamento pode ser determinante para uma quantificação mais precisa dos atributos das imagens. Técnicas de segmentação, por exemplo, buscam separar os objetos de interesse e removem outras informações que não são relevantes. Sertel *et al.* (2010) desenvolveram uma técnica para segmentar imagens de LNH da classe LF. A técnica foi baseada em agrupamento hierárquico e forneceu uma acurácia média de 89%. Wienert *et al.* (2012) apresentaram uma abordagem baseada em contorno para segmentação de células. A abordagem utiliza a informação mínima a priori, identificando contornos independentemente da forma. Os autores obtiveram uma precisão de 0,908. Oliveira *et al.* (2013) propuseram um método de segmentação composto de três etapas. A primeira etapa consistiu em aplicar uma técnica de alongamento de contraste no canal R do modelo de cor RGB. Na segunda etapa os autores aplicaram uma limiarização global baseada na mínima entropia cruzada, e por fim, na terceira etapa falsos positivos foram removidos utilizando o método de componentes conectados. O método proposto permitiu 97% de acurácia em uma base de imagens de câncer de próstata.

Vahadane e Sethi (2013) desenvolveram um método para segmentação de núcleos em imagens histológicas coradas com H&E. Os autores realizaram melhoramentos no método de segmentação de bacias hidrográficas semeadas. Primeiramente, sementes de primeiro plano foram geradas por meio da transformação rápida de simetria radial. Após isso o método de limiarização de Otsu foi aplicado nos histogramas e marcadores de fundo foram calculados. Por fim foi realizado uma detecção e remoção de falsos verdadeiros por meio de operadores booleanos. Os autores concluíram que as modificações aprimoraram significativamente o processo de segmentação. Tosta *et al.* (2017) propuseram um método combinando equalização de histograma, filtro gaussi-

ano, entropia de 3 partições *fuzzy*, algoritmo genético, técnicas morfológicas e método de ênfase de vales. Os autores obtiveram 81,48% de acurácia na base de imagens de linfomas.

3.4 Técnicas de Normalização de Imagens H&E

Outra abordagem de pré-processamento relevante é a normalização de cores nas imagens. Um dos métodos mais aplicados na literatura é o proposto por Reinhard *et al.* (2001). Por meio de um procedimento estatístico, o método seleciona uma imagem de referência e transfere suas características de distribuição no espaço de cor para as outras imagens da base. Apesar deste método não ter sido especificamente desenvolvido para imagens histológicas, ele continua sendo aplicado em diversos contextos devido à sua simplicidade e adaptabilidade. No trabalho de Macenko *et al.* (2009), as cores RGB das imagens são convertidas para densidades ópticas. Uma técnica de deconvolução de cor foi então aplicado no novo espaço de cor. Os autores concluíram que o método proposto permitiu aperfeiçoar a capacidade de analisar quantitativamente imagens histológicas. Khan *et al.* (2014) propuseram um método de normalização especificamente para imagens histológicas baseado em deconvolução de cor. O método consistiu em obter duas matrizes de deconvolução, uma para a imagem alvo e outra para imagem de referência. Uma normalização estatística foi aplicada nas duas matrizes com o objetivo de gerar uma imagem com a mesma textura da imagem alvo mas com o intervalo de cores da imagem de referência. Vahadane *et al.* (2016) propuseram uma normalização de cor baseada na densidade de corante das imagens. As imagens foram decompostas em diversos mapeamentos de corantes que foram reconstruídos baseados em uma imagem de referência selecionada por um especialista. Os autores garantem que o método proposto não modifica as estruturas das imagens, somente as cores.

3.5 Considerações sobre os Trabalhos Relacionados

Os trabalhos descritos na seção 3.1 apresentaram diversas combinações de técnicas de extração de características, seleção e classificação. Foram exploradas estratégias baseadas em transformadas do domínio da frequência (*Fourier* e *Wavelet*), descritores de cor e textura, descritores visuais e *deep learning*. Os desempenhos obtidos foram relevantes com taxas de *Acc* chegando à 100%. No entanto, como pode-se observar na Tabela 5.7, os tamanhos dos conjuntos de características necessárias para a obtenção dessas taxas foram grandes. É possível perceber que as maiores taxas de *Acc* foram obtidas com as propostas descritas por Orlov *et al.* (2010), Nascimento *et al.* (2015) e Nascimento *et al.* (2018), utilizando 200, 10.384 e 145 características, respectivamente. Um fator negativo relacionado aos trabalhos relacionados que é importante de se destacar é que todos os trabalhos evoluíram quantificações na base de imagens de LNH originais, não avaliando a pertinência de algoritmos de segmentação e normalização. Além disso, os trabalhos não consideraram testes envolvendo ruídos. Esse tipo de teste é importante para que se obtenha uma generalização mais robusta do modelo, prevendo situações adversas de ambientes não controlados.

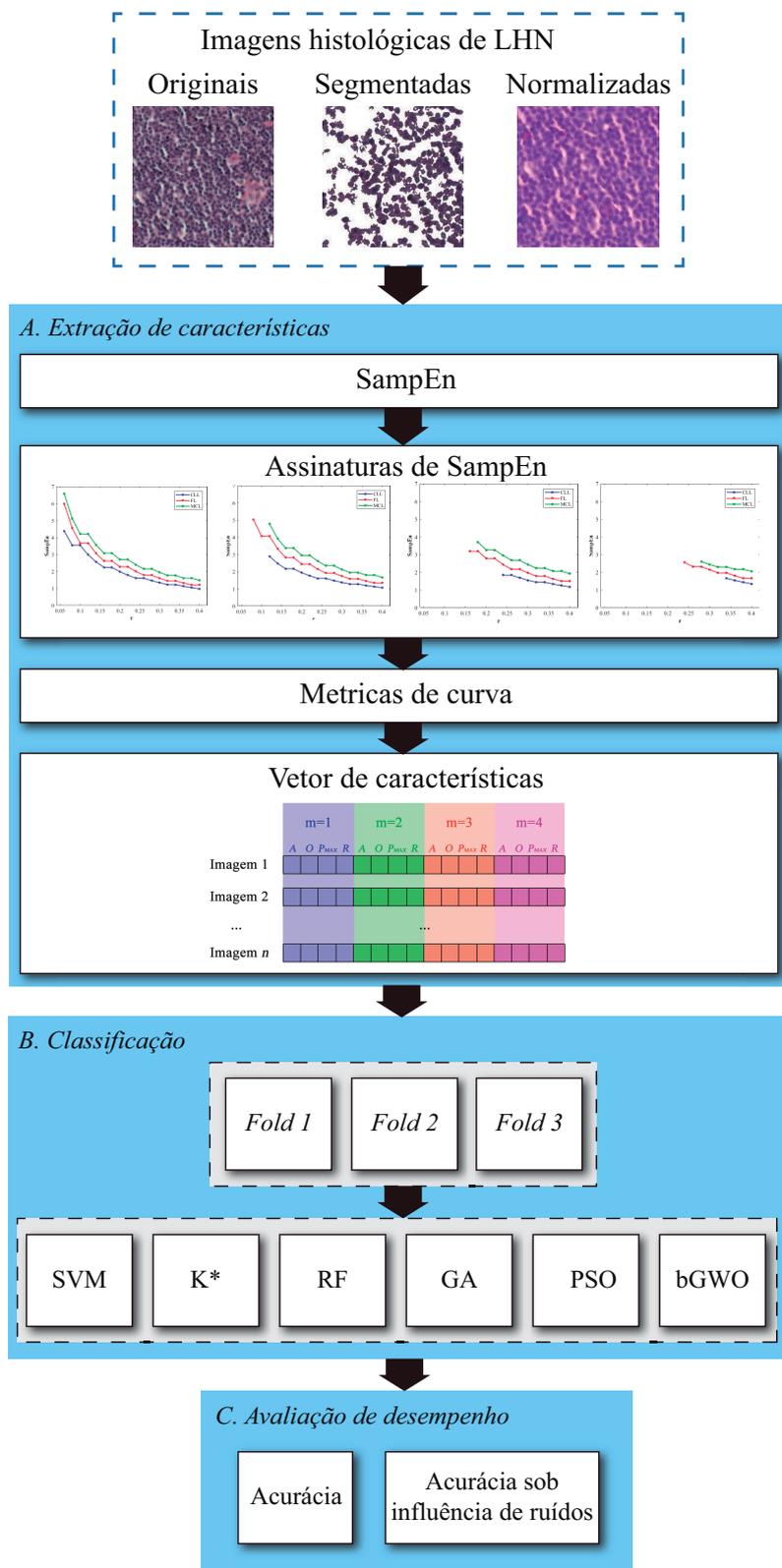
Capítulo 4

Metodologia

4.1 Organização do Modelo Proposto

O modelo proposto foi dividido em etapas. Inicialmente foi realizada a quantificação da irregularidade da textura de uma imagem dada como entrada. O descritor utilizado foi SampEn, explorando intervalos de valores dos parâmetros m e r . Em seguida, quatro métricas foram extraídas das assinaturas obtidas, constituindo os vetores de características das imagens do câncer LNH. Finalmente, os vetores de características foram submetidos ao processo de classificação com diferentes tipos de classificadores. O objetivo foi identificar a combinação (atributos e classificador) que fornece o melhor desempenho para diferenciar as classes de imagens em estudo, com o menor número de características. Um resumo do modelo proposto é apresentado na Figura 4.1. Nas próximas subseções são descritas em detalhes as etapas envolvidas na metodologia.

Neste trabalho, o modelo foi desenvolvido utilizando o pacote MATLAB[®] R2017a e a plataforma *Weka* 3.8.1 (GARNER et al., 1995). Os testes foram realizados em um computador com processador Intel[®] Core[™] i5-3230M 2.60 GHz, 3^a geração, 8 GB de memória RAM e sistema operacional Windows 10 de 64 bits.



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 4.1: Resumo esquemático para ilustrar as etapas do modelo proposto.

4.2 Etapa 1 - Entropia Amostral

O cálculo da SampEn foi realizado considerando cada imagem como uma matriz U_{ij} em que cada posição correspondeu à um valor de cor na escala de cinza (RICHMAN; MOORMAN, 2000; YEH; LIN; SHIEH, 2011; SILVA et al., 2016). Submatrizes (janelas) $x_{i,j}^m$ de tamanho $m \times m$ foram sobrepostas a imagem de tamanho $N_U = \max(i) \times \max(j)$ com o objetivo de realizar a amostragem de possíveis padrões contidos em U_{ij} , processo dado por:

$$x_{i,j}^m = \{u(i,j), u(i,j+1), \dots, u(i+1,j), \dots, u(i+m-1, j+m-1)\}, \quad (4.1)$$

em que $1 \leq i \leq \max(i) - m + 1$ e $1 \leq j \leq \max(j) - m + 1$. Cada janela $x_{i,j}^m$ foi fixada em uma posição (i,j) e comparada com janelas $y_{i',j'}^m$ posicionadas por toda a extensão da imagem, com o objetivo de verificar as similaridades existentes.

A similaridade entre dois padrões foi calculada a partir de uma distância $d_{x,y}^m$ entre duas janelas $x_{i,j}^m$ e $y_{i',j'}^m$. A distância foi definida como a diferença máxima entre as luminâncias dos pixels que constituem as janelas:

$$d_{x,y}^m = d[x_{i,j}^m, y_{i',j'}^m] = \max |u(i+k, j+l) - u(i'+k, j'+l)|, \quad (4.2)$$

em que $k > 0, l < m - 1$ e $i, j \neq i', j'$, não incluindo auto comparações.

A probabilidade de uma janela $y_{i',j'}^m$ estar a uma distância de no máximo r de uma janela $x_{i,j}^m$ fixa foi determinada a partir da média da contagem de todas as janelas $y_{i',j'}^m$ que estão próximas de $x_{i,j}^m$, dada por:

$$C^m(x_{i,j}^m) = \frac{1}{D-1} \sum_{i'=1}^{\max(i)-m} \sum_{j'=1}^{\max(j)-m} \theta(d[x_{i,j}^m, y_{i',j'}^m] - r), \quad (4.3)$$

com $(i,j) \neq (i',j')$, $D = (\max(i) - m) \times (\max(j) - m)$ e $\theta(d[x_{i,j}^m, y_{i',j'}^m] - r)$ a função de

Heaviside definida por:

$$\theta(d_{xy}^m - r) = \begin{cases} 1 & \text{se } d_{xy}^m - r \leq 0, \\ 0 & \text{se } d_{xy}^m - r > 0 \end{cases}, \quad (4.4)$$

em que r é um parâmetro de tolerância para que dois padrões sejam considerados similares. O valor de r é determinado em função do desvio padrão da imagem analisada, dado por:

$$r = \beta \times \sigma(U), \quad (4.5)$$

na qual β é uma constante real positiva e $\sigma(U)$ o desvio padrão da imagem U .

A SampEn foi calculada pelo negativo do logaritmo natural da razão entre os coeficientes de similaridades de todos os padrões analisados de tamanho $(m+1) \times (m+1)$ sob os coeficientes de similaridades referentes aos padrões $m \times m$:

$$SampEn(m, r, N_U) = -\ln \frac{\Phi^{m+1}}{\Phi^m}, \quad (4.6)$$

em que Φ^{m+1} e Φ^m são os coeficientes de similaridades definidos respectivamente por:

$$\Phi^{m+1} = \frac{1}{D} \sum_{i=1}^{\max(i)-(m+1)} \sum_{j=1}^{\max(j)-(m+1)} C^{m+1}(x_{i,j}^{m+1}), \quad (4.7)$$

e

$$\Phi^m = \frac{1}{D} \sum_{i=1}^{\max(i)-m} \sum_{j=1}^{\max(j)-m} C^m(x_{i,j}^m). \quad (4.8)$$

Neste trabalho, a SampEn foi aplicada considerando uma abordagem baseada em sub-imagens para viabilizar o procedimento de quantificação em imagens. Esta etapa é necessária visto que a quantidade de comparações entre pixels é da ordem de $2 \times (\max(i) - m + 1)^2 \times (\max(j) - m + 1)^2$ para determinar o valor da SampEn (YEH;

LIN; SHIEH, 2011). O procedimento escolhido aqui foi considerar v sub-imagens de tamanho $n \times n$ sorteadas em posições diferentes na imagem U dada como entrada, seguindo um modelo de distribuição uniforme. Para exemplificar, na Figura 4.2 são ilustradas possíveis sub-imagens obtidas de uma imagem da base de imagens de linfomas. Em seguida, após calcular a SampEn para cada sub-imagem, o valor da SampEn para a imagem completa foi obtida a partir da média aritmética simples dos valores de entropias de todas as v sub-imagens sorteadas:

$$SampEn_U(m,r,N_{img}) = \frac{SampEn_1(m,r,n) + \dots + SampEn_k(m,r,n)}{v}, \quad (4.9)$$

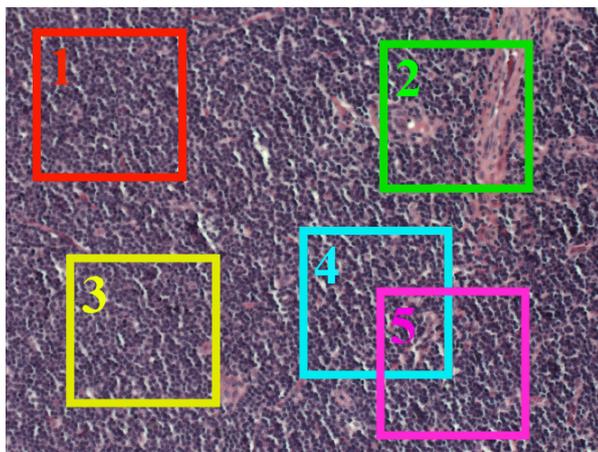
em que $SampEn_U$ é a entropia para a imagem U e $SampEn_1, \dots, SampEn_v$ as entropias para as sub-imagens 1 até v , respectivamente.

Os valores de n e v utilizados para quantificar as imagens de linfomas LNH foram definidos considerando um teste baseado no desvio padrão. O teste consistiu em calcular a SampEn repetidas vezes para as imagens da base de linfomas, considerando diferentes valores para os parâmetros n e v , bem como calculando o desvio padrão entre os valores de SampEn. Os valores aceitáveis de n e v foram calculados a partir de testes realizados sobre um subconjunto de imagens da base (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020; NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2020). Este subconjunto foi composto por aproximadamente 10% das imagens disponíveis de cada grupo. As imagens foram escolhidas aleatoriamente. O teste baseado no desvio padrão foi determinado a partir da proposta descrita em (YEH; LIN; SHIEH, 2011). Cada combinação (n,v) foi executada 10 vezes em cada imagem, sem sobreposições completas de janelas, possibilitando obter o valor médio da SampEn e o desvio padrão para a imagem escolhida. Este processo foi aplicado para todas as imagens do subconjunto. Assim, a combinação (n,v) que forneceu um desvio padrão médio inferior a 0,02 foi a escolhida para quantificar todas as imagens da base de linfomas. Um desvio padrão suficiente-

mente pequeno indica que o valor da SampEn é aceitável para quantificar a imagem. Este tipo de análise e limiar de desvio padrão foram definidos em (YEH; LIN; SHIEH, 2011). Exemplos de algumas combinações realizadas estão na Tabela 4.1, com indicações dos valores médios de desvios padrão para cada par (n, v) . A melhor combinação que atendeu o requisito imposto foi para $n = 40$ e $v = 180$, fornecendo um desvio padrão médio de 0,0198. Estes valores foram escolhidos para o estudo das imagens de linfomas.

Tabela 4.1: Exemplos de valores médios de desvio padrão que foram obtidos para diferentes combinações de v sub-imagens de tamanhos $n \times n$.

$n \setminus v$	20	40	60	80	100	120	140	160	180
30	0,0680	0,0489	0,0421	0,0362	0,0335	0,0282	0,0272	0,0252	0,0243
40	0,0597	0,0423	0,0341	0,0295	0,0286	0,0253	0,0222	0,0222	0,0198



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 4.2: Ilustração de sub-imagens que podem ser obtidas de uma imagem histológica H&E.

4.3 Etapa 2 - Assinaturas da SampEn

Assinaturas permitem obter quantificações da irregularidade de texturas presentes em uma imagem. Isso é possível computando a SampEn a partir de múltiplas observações, que são quantificações realizadas com diferentes combinações de valores para

os parâmetros m e r . O parâmetro m permite determinar tamanhos de janelas de pixels para analisar possíveis padrões em uma imagem. O parâmetro m é um número do conjunto \mathbb{N}^* que representa a dimensão de observação. Neste trabalho, as quantificações foram realizadas com m variando de 1 a 4, em intervalos de uma unidade. Por outro lado, o parâmetro r permite indicar o nível de tolerância para que duas janelas de tamanho m sejam definidas como similares. A similaridade é definida a partir de uma distância $d_{x,y}^m$ entre duas janelas $x_{i,j}^m$ e $y_{i',j'}^m$, conforme Equação 4.2. O parâmetro r deve ser um número real maior que zero. Assim, as assinaturas foram obtidas com valores de r entre 0,06 a 0,4, com incrementos de 0,02. Os valores escolhidos foram amplamente discutidos em importantes trabalhos disponíveis na literatura, tais como (SILVA et al., 2014; SILVA et al., 2016; RICHMAN; MOORMAN, 2000).

É importante notar que a não identificação de similaridades entre as janelas analisadas, ocasionando uma divisão por zero na Equação 4.6, o resultado é definido como *Null* para não influenciar outros valores das assinaturas de texturas. Esse comportamento é uma característica intrínseca da SampEn e foi devidamente discutido na literatura (RICHMAN; MOORMAN, 2000; AZAMI; ESCUDERO; HUMEAU-HEURTIER, 2017). Assim, por exemplo, uma assinatura definida com $m = 1$ e $r = 0,06$ possibilitou quantificar os menores padrões contidos na imagem, indicando uma tolerância mais restritiva. Por outro lado, uma assinatura obtida com $m = 4$ e $r = 0,4$ forneceu uma quantificação de padrões maiores, indicando uma tolerância menos restritiva. As quantificações obtidas com a SampEn foram organizadas como curvas (assinaturas de texturas) no sistema de coordenadas SampEn (eixo y) \times r (eixo x). As assinaturas permitiram quantificar a complexidade da textura em diferentes observações m , fornecendo uma descrição mais completa e precisa das imagens em estudo. Para cada imagem foram obtidas quatro assinaturas de texturas, uma para cada valor de m , com r pontos cada.

4.4 Etapa 3 - Métricas de Curva

Cada assinatura da SampEn foi avaliada a partir de métricas (CĂLIMAN; IVANOVICI, 2012), com o objetivo de quantificar os comportamentos em cada grupo de LNH em função das múltiplas observações m . As métricas utilizadas foram área sob a curva (A), obliquidade (O), ponto máximo de entropia (P_{max}) e razão de área (R).

A métrica A foi definida como a área existente entre uma função $f(x)$ e o eixo x , em um intervalo $[a,b]$. O valor de A foi obtido calculando a integral de $f(x)$ no intervalo $[a,b]$. Entretanto, como a SampEn é uma função discreta, o valor de A foi computado a partir da abordagem baseada em trapézios (MATHWORKS, 2018b):

$$A \approx \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_e} (E_{i+1} - E_i) [f(E_i) + f(E_{i+1})], \quad (4.10)$$

em que $(E_{i+1} - E_i)$ é o espaçamento entre dois pontos consecutivos, N_e o número de valores de entropia presentes na curva e $f(E_i)$ o valor de entropia no ponto E_i .

A métrica O permitiu indicar a medida de assimetria da curva em relação à média. Se os valores da curva estão mais concentrados à direita da média da curva, o valor de obliquidade é positiva. Quando os valores da curva estão mais concentrados à esquerda da média, então a obliquidade é negativa. A equação da obliquidade (MATHWORKS, 2018a) é dada por:

$$O = \frac{\frac{1}{N_e} \sum_{i=1}^{N_e} (f(E_i) - \overline{f(E)})^3}{\left(\sqrt{\frac{1}{N_e} \sum_{i=1}^{N_e} (f(E_i) - \overline{f(E)})^2} \right)^3}, \quad (4.11)$$

em que $f(E_i)$ é o i -ésimo valor de entropia, $\overline{f(E)}$ a média da curva e N_e o número de pontos na curva.

A métrica P_{max} possibilitou conhecer o maior valor de entropia para cada assinatura obtida em função de m .

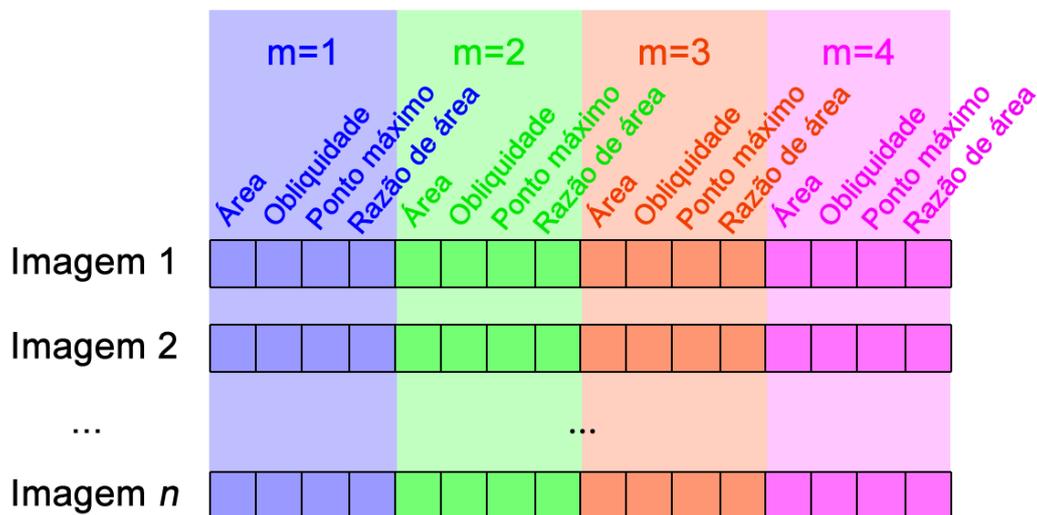
A métrica R foi determinada a partir do ponto médio de cada assinatura analisada.

O valor de R foi calculado pela razão entre a área do lado direito do ponto médio sobre a área do lado esquerdo, dada por:

$$R = \frac{A_{(N_e/2+1, N_e)}}{A_{(1, N_e/2)}}, \quad (4.12)$$

em que N_e indica o número de pontos na curva.

A partir das métricas descritas, os vetores de características foram constituídos por 16 atributos (quatro métricas para cada assinatura em função de m). Uma ilustração da estrutura do vetor encontra-se na Figura 4.3.



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 4.3: Ilustração da estrutura do vetor de característica em função das assinaturas (m variando de 1 a 4) obtidas da SampEn.

4.5 Etapa 4 - Classificação

As classificações foram realizadas com algoritmos de diferentes tipos, com o objetivo de identificar a combinação de técnicas que fornece a melhor taxa de distinção entre os grupos de linfomas LNH. Os classificadores utilizados neste trabalho foram: SVM (baseado em função), K^* (*lazy learning*), *random forest* (baseado em árvore de

decisão), algoritmo genético (baseado em evolução genética), *particle swarm optimization* (baseado em enxame de partículas) e o *binary grey wolf optimization* (baseado em comportamento animal). As classificações foram realizadas a partir da plataforma *weka v3.8.1* (GARNER et al., 1995), na qual as classes correspondentes são SMO (*Sequential Minimal Optimization*), KStar, RandomForest, GeneticSearch, PSOSearch e WolfSearch. As taxas de acurácias *Acc* foram obtidas a partir da técnica *k-fold cross-validation*, utilizando $k = 3$ (BURMAN, 1989; KIM, 2009). Todos os parâmetros utilizados nesses algoritmos foram os parâmetros padrões fornecidos pela plataforma e são mostrados na Tabela 4.2.

4.6 Etapa 5 - Contexto de Aplicação e Avaliação de Desempenho de Classificação

O método proposto foi testado em um banco público de imagens LNH, aqui nomeado como imagens histológicas H&E originais, fornecidas a partir de estudos realizados por pesquisadores do *National Cancer Institute* e do *National Institute on Aging*, ambos localizados nos Estados Unidos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020; NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2020). Este banco foi definido a partir de 30 lâminas histológicas de linfonodos, sendo dez casos para cada um do grupo: LF; LLC; e, LCM. A partir das características de cada grupo, para representar melhor a prática clínica, em vez do ambiente rigidamente controlado de laboratório, as lâminas foram obtidas com significativas variações de corte e coloração. As imagens microscópicas foram adquiridas digitalmente, por meio de um microscópio de luz (Zeiss Axioscope) com objetiva de $20\times$ e câmera digital colorida (AXio Cam MR5) acoplada. Regiões de interesse de cada lâmina foram selecionadas por especialistas, fotografadas digitalmente e gravadas sem compressão, padrão de cor RGB, resolução espacial de 1388×1040 pixels, com taxa de quantização de 24 bits. No total, foram geradas 375 imagens,

Tabela 4.2: Parâmetros utilizados nos classificadores, conforme *weka v3.8.1* (GARNER et al., 1995).

Classificadores	Parâmetros
SVM	$C = 1, \epsilon = 10^{-12}$
K*	<i>Global blend = 20%</i>
RF	Máxima profundidade = 0 Tamanho de <i>bag</i> = 100% 100 iterações Número mínimo de instâncias nas folhas = 1
GA	<i>Crossover = 60%</i> Máximo de gerações = 20 Probabilidade de mutação igual a 3,3% População = 20
PSO	Peso individual = 0,34 Inercia = 0,33 Probabilidade de mutação = 1% População = 20 20 iterações Peso social = 0,33
bGWO	População = 20 20 iterações Absorção = 0,001 Probabilidade de escape = 80% Coeficiente caótico = 4 Probabilidade de mutação = 1% Beta mínimo = 0,33
Fonte: Garner <i>et al.</i> (1995)	

sendo 122 de regiões com LCM, 140 de regiões com LF e 113 com regiões de LLC.

Além das imagens de LNH originais, a proposta foi testada sobre os resultados fornecidos por técnicas de segmentação. Para tanto, as imagens LNH foram segmentadas por especialista (padrão ouro) (TOSTA et al., 2017) e por relevantes métodos disponíveis na literatura, tais como as propostas de Oliveira et al. (OLIVEIRA et al., 2013), Vahadane e Sethi (VAHADANE; SETHI, 2013), Wienert et al. (WIENERT et al., 2012), Sertel et al. (SERTEL et al., 2010) e Tosta et al. (TOSTA et al., 2017). Estes métodos foram desenvolvidos para analisar imagens histológicas, fato que moti-

vou a análise de cada técnica no modelo proposto. Os mesmos seguem as abordagens de limiarização (OLIVEIRA et al., 2013; VAHADANE; SETHI, 2013; TOSTA et al., 2017), detecção de bordas (WIENERT et al., 2012) e extração de regiões (SERTEL et al., 2010).

Outro contexto de aplicação do modelo foi para avaliar as imagens obtidas a partir de técnicas de normalização de cores. É importante destacar que as variações de cores presentes nas imagens H&E podem influenciar a interpretação e a tomada de decisões de especialistas e sistemas computacionais durante o processo de diagnóstico de uma doença sob investigação. Por esse motivo, a aplicação de técnicas para normalização de cores em imagens histológicas tem sido investigada como mais uma etapa do processo de desenvolvimento de sistemas de apoio ao diagnóstico. Neste contexto, as técnicas escolhidas foram as propostas por Reinhard *et al.* (2001), Macenko et al. (2009), Khan *et al.* (2014) e Vahadane et al. (2016), por terem sido desenvolvidas especificamente para imagens histológicas. Essas técnicas seguem as abordagens estatística (REINHARD et al., 2001; VAHADANE et al., 2016) e deconvolução de cores (MACENKO et al., 2009; KHAN et al., 2014). Estes testes são interessantes para indicar a melhor combinação de técnicas para a classificação dos grupos de LNH.

Por fim, a capacidade de distinção da melhor combinação (características da SampEn e classificador) foi analisada aplicando intencionalmente diferentes níveis de ruído, conforme descrito em (ZHU; WU, 2004). Este teste é importante para conhecer a relevância do modelo para classificar os grupos LLC, LF e LCM em diferentes condições. A melhor combinação de características foi analisada utilizando os conjuntos de treinos C_{train} e testes C_{test} , definidos a partir da técnica *k-fold cross-validation*, com $k = 3$. Os conjuntos de dados para treinos e testes limpos foram utilizados para compor os conjuntos correspondentes com ruído (sujos). Assim, os arquivos D_{train} e D_{test} foram gerados aplicando diferentes níveis de ruído sobre os dados de C_{train} e C_{test} . As características afetadas pelo ruído foram selecionadas aleatoriamente. Assim, um novo

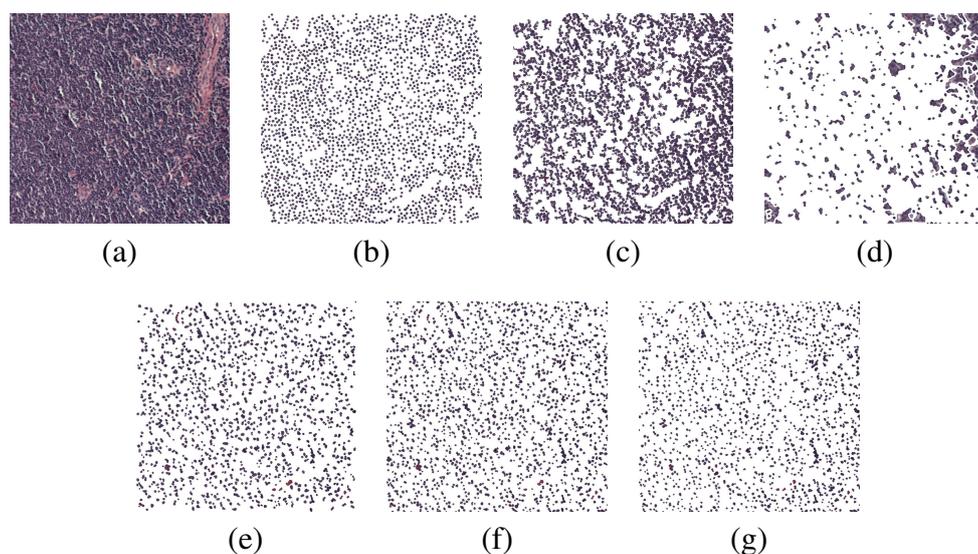
conjunto de treinamento com ruído D_{train} foi obtido a partir de C_{train} e aplicado para distinguir as instâncias do conjunto de teste C_{test} : $D_{train} \times C_{test}$. Os mesmos percentuais de ruídos foram incluídos no conjunto de teste C_{test} , produzindo os conjunto de teste com ruído D_{test} . Após este procedimento, as comparações também envolvem $C_{train} \times D_{test}$ e $D_{train} \times D_{test}$, as quais representam conjuntos de características de treino limpo contra conjunto de características de teste com ruído, bem como conjunto de características de treino com ruído contra conjunto de teste com ruído, respectivamente. Os desempenhos foram avaliados a partir da métrica acurácia e os níveis de ruído foram de 20% e 40%, conforme descrito em (ZHU; WU, 2004; XIAO et al., 2010; MARTINS et al., 2017).

Capítulo 5

Resultados e Discussão

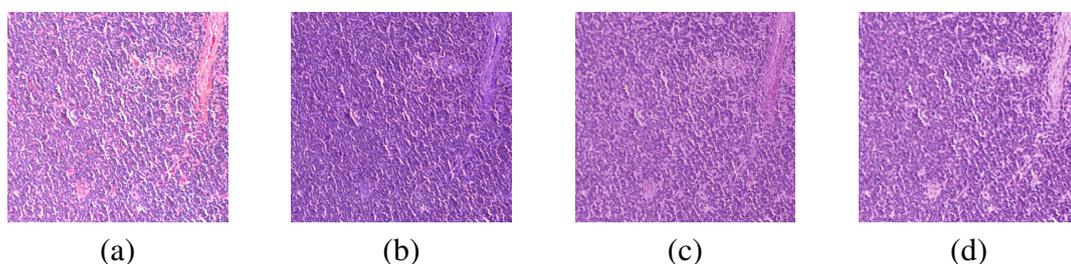
A capacidade de distinção do método desenvolvido e a melhor associação de técnicas foram determinadas a partir das análises das imagens originais da base de LNH e dos resultados obtidos após aplicar distintas técnicas para segmentação das regiões de interesse, bem como para normalizar as cores decorrentes do processo de coloração com H&E. Com isso, os resultados foram imagens segmentadas por especialista (TOSTA *et al.*, 2017) e pelas abordagens de Oliveira *et al.* (2013), Vahadane e Sethi (2013), Wienert *et al.* (2012), Sertel *et al.* (2010) e Tosta *et al.* (2017). Na Figura 5.1 são exemplificadas as segmentações obtidas a partir de amostra do grupo LLC (Figura 5.1a). Além disso, as técnicas para normalização de cores também foram aplicadas para tentar padronizar e corrigir as variações de cores, efeito decorrente de distribuições não uniformes dos corantes H&E (JOTHI; RAJAM, 2017). Os modelos explorados foram os propostos por Reinhard e co-autores (2001), Macenko *et al.* (2009), Khan e outros (2014) e Vahadane *et al.* (2016). Na Figura 5.2 são ilustradas imagens normalizadas obtidas a partir de uma amostra histológica do grupo LLC (Figura 5.1a).

A abordagem proposta foi aplicada para quantificar as amostras histológicas (originais, segmentadas e normalizadas) de LNH e os resultados foram valores de SampEn, em função da combinação dos parâmetros (m,r) , para cada imagem dada como entrada. Para exemplificar, na Tabela 5.1 são apresentadas as médias dos valores de Sam-



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 5.1: Exemplos de imagens segmentadas a partir de uma amostra do grupo LLC (a), (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020; NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2020). Os resultados representam as segmentações realizadas por especialista (b) e após aplicar as técnicas descritas por Oliveira *et al.* (c), Vahadane e Sethi (d), Wienert *et al.* (e), Sertel *et al.* (f) e Tosta *et al.* (g).



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 5.2: Exemplos de imagens obtidas após aplicar as técnicas para normalização de cores em uma amostra do grupo LLC (Figura 5.1a), (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020; NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2020). Os resultados foram definidos a partir das propostas de Reinhard e co-autores (a), Macenko *et al.* (b), Khan e outros (c) e Vahadane *et al.* (d).

pEn que foram calculadas para as imagens originais dos grupos LLC, LF e LCM. Além disso, para ilustrar a significância estatística dessas características, o teste Wilcoxon-Mann-Whitney foi aplicado sobre os valores da SampEn que representam os diferentes grupos de LNH. O nível de significância adotado foi de 0,05. Os resultados foram *p-values* médio de 0,0036 entre os grupos LLC e LF, 0,1458 entre os grupos LLC e

LCM e 0,0064 entre os grupos LF e LCM. Estes resultados são uma amostra de que os valores da SampEn apresentam diferenças estatisticamente relevantes para os grupos de LNH (principalmente entre LLC \times LF e LF \times LCM) e, portanto, suscetíveis de estudos por meio dos classificadores descritos na Etapa 4 da metodologia proposta.

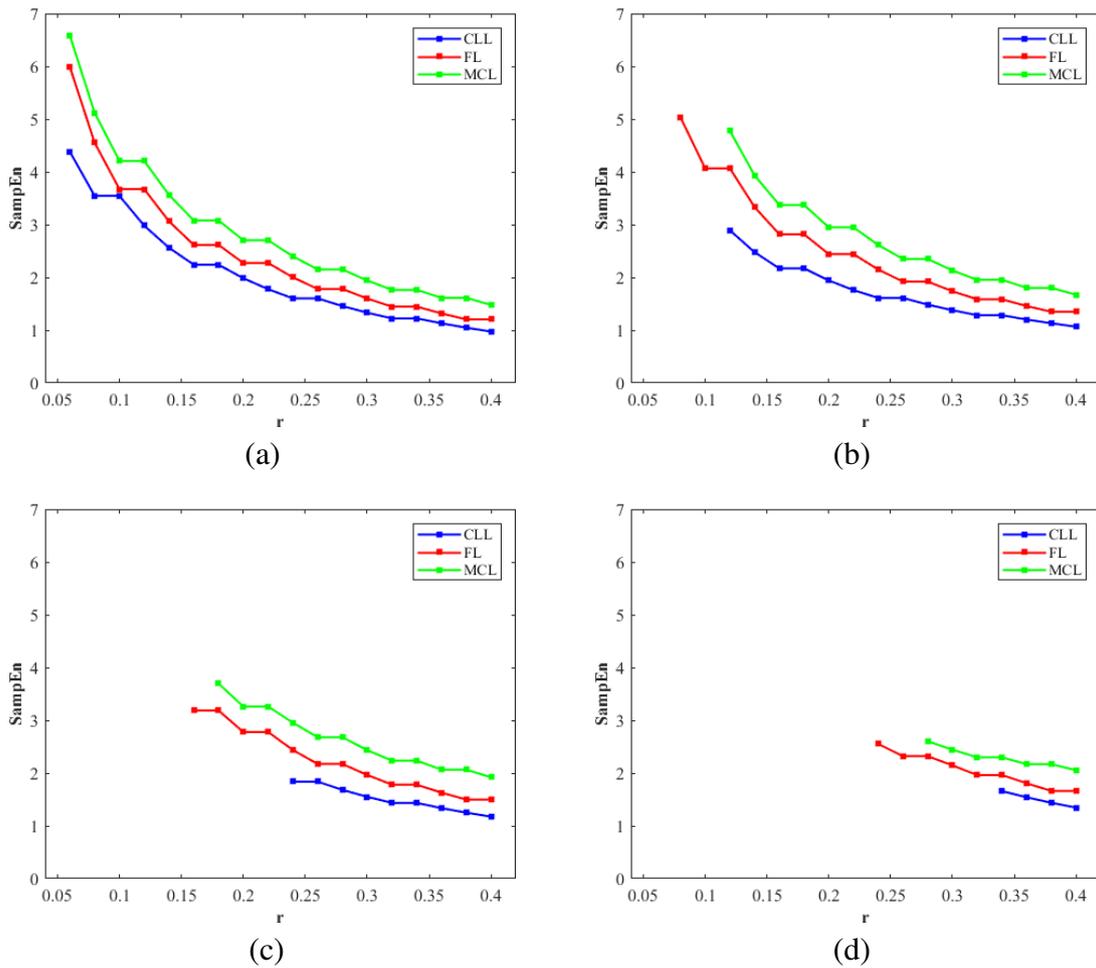
Tabela 5.1: Médias dos valores de SampEn para os grupos de linfomas LLC, LF e LCM.

	$m = 1$			$m = 2$			$m = 3$				$m = 4$					
	$r = 0,06$...		$r = 0,12$	$r = 0,14$...	$r = 0,20$	$r = 0,22$...	$r = 0,32$...	$r = 0,28$...	$r = 0,32$...	$r = 0,40$
LLC	5,9781	...		4,3801	3,9192	...	3,3062	3,0523	...	2,2824	...	2,4784	...	2,2972	...	2,0000
LF	5,1097	...		3,2908	2,9588	...	2,4218	2,2832	...	1,7130	...	1,9555	...	1,7968	...	1,5294
LCM	5,8143	...		4,1413	3,7120	...	3,0904	2,8915	...	2,1704	...	2,3483	...	2,1922	...	1,9043

Fonte: Elaborado pelo autor

A partir dos valores obtidos com a SampEn, as assinaturas foram construídas para diferentes observações m . Por exemplo, na Figura 5.3 são apresentadas as assinaturas de SampEn obtidas para as imagens indicadas na Figura 2.2. É possível perceber que as assinaturas são diferentes em cada observação m . Além disso, na observação $m = 1$, os valores da SampEn iniciaram a partir de um mesmo nível de tolerância, $r = 0,06$, independente do grupo analisado (Figura 5.3a). Este fato não ocorreu nas demais observações m , em que a SampEn não identificou semelhanças entre as janelas analisadas e, conseqüentemente, cada classe apresentou valores a partir de níveis distintos de tolerâncias r . Estas características estão ilustradas nas Figuras 5.3b ($m = 2$), 5.3c ($m = 3$) e 5.3d ($m = 4$). Este comportamento foi devidamente discutido em (RICHMANN; MORIMAN, 2000; AZAMI; ESCUDERO; HUMEAU-HEURTIER, 2017). Portanto, as características obtidas podem indicar que padrões distintos estão sendo quantificados nas assinaturas de cada classe de LNH.

Testes foram definidos para mostrar a superioridade das assinaturas de texturas para quantificar e classificar os grupos de LNH. Os testes foram realizados explorando diferentes estratégias. A primeira considerou todos os valores da SampEn, calculados para cada combinação m e r . Esta estratégia representa o vetor de assinaturas da SampEn. O resultado é um vetor de características com 72 valores de SampEn, decor-



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 5.3: Exemplos de assinaturas da SampEn para as imagens histológicas mostradas na Figura 2.2. Os padrões foram calculados com r variando de 0,06 a 0,4 para as observações $m = 1$ (a), $m = 2$ (b), $m = 3$ (c) e $m = 4$ (d).

rentes de m variando de 1 a 4 e r de 0,06 a 0,4. As classificações considerando este tipo de composição foram realizadas para: imagens histológicas originais da base de linfomas LNH; e, imagens resultantes das técnicas de segmentação e normalização de cores aplicadas sobre as imagens originais. Os grupos comparados foram $LLC \times LF$, $LLC \times LCM$, $LF \times LCM$ e $LLC \times LF \times LCM$. Na Tabela 5.2 são apresentados os melhores resultados obtidos a partir dos vetores das assinaturas da SampEn. A maior acurácia para cada situação investigada está em negrito. A segunda estratégia foi direcionada para identificar o poder discriminativo de cada valor da SampEn. Este tipo de

teste é o mais explorado na literatura (RICHMAN; MOORMAN, 2000; SILVA et al., 2014; SILVA et al., 2016) e foi definida como classificação fornecida por cada valor da SampEn. Os melhores resultados obtidos com esta estratégia estão na Tabela 5.3, considerando os diferentes tipos de imagens e grupos de LNH. A maior acurácia para cada comparação investigada está em negrito.

Tabela 5.2: Melhores taxas de acurácias obtidas via vetores das assinaturas de SampEn. A acurácia mais relevante para cada situação investigada está em negrito.

Base	LLC×LF	LLC×LCM	LF×LCM	LLC×LF×LCM
Original	84,37% bGWO	70,21% bGWO	74,71% GA e PSO	59,52% bGWO
Seg. por esp.	97,29% PSO e bGWO	95,49% SVM, K*, GA, PSO e bGWO	93,16% bGWO	87,86% bGWO
Seg. por (OLIVEIRA et al., 2013)	97,29% bGWO	93,69% bGWO	88,19% bGWO	85,54% bGWO
Seg. por (VAHADANE; SETHI, 2013)	90,54% bGWO	93,63% bGWO	78,75% bGWO	68,60% bGWO
Seg. por (WIENERT et al., 2012)	93,24% SVM, GA e PSO	93,69% bGWO	89,44% bGWO	83,23% bGWO
Seg. por (SERTEL et al., 2010)	95,95% SVM	91,89% PSO e bGWO	90,68% bGWO	82,08% bGWO
Seg. por (TOSTA et al., 2017)	95,94% PSO e bGWO	95,49% bGWO	87,57% PSO	80,34% bGWO
Norm. por (REINHARD et al., 2001)	83,33% bGWO	71,91% bGWO	82,75% bGWO	64,97% bGWO
Norm. por (MACENKO et al., 2009)	79,76% bGWO	67,65% PSO e bGWO	75,47% PSO	58,55% RF
Norm. por (KHAN et al., 2014)	77,04% bGWO	65,92% bGWO	90,85% bGWO	53,29% PSO
Norm. por (VAHADANE et al., 2016)	75,21% bGWO	68,86% PSO	74,60% RF	58,68% RF

Fonte: Elaborado pelo autor

Considerando os resultados indicados nas Tabelas 5.2 e 5.3, as maiores taxas de acurácias foram alcançadas a partir de imagens segmentadas por especialistas, seja envolvendo os vetores de assinaturas ou pela classificação de cada valor da SampEn. Além disso, tomando como meta principal a distinção entre as três classes, LLC×LF×LCM, o melhor resultado foi de 87,86% de Acc, explorando a estratégia

Tabela 5.3: Melhores taxas de acurácias via classificação de cada valor da SampEn. A maior taxa de cada situação investigada foi indicada em negrito.

Base	LLC×LF	LLC×LCM	LF×LCM	LLC×LF×LCM
Original	79,29% K*	66,80% GA, PSO e bGWO	71,09% RF	59,91% RF
Seg. por esp.	95,94% K*, RF, GA, PSO e bGWO	98,19% RF, GA, PSO e bGWO	77,01% SVM e K*	72,25% K*, GA, PSO e bGWO
Seg. por (OLIVEIRA et al., 2013)	89,18% K*	91,89% RF, GA, PSO e bGWO	73,91% K*	68,20% K*
Seg. por (VAHADANE; SETHI, 2013)	85,13% K*	89,09% Todos	75,00% K*	70,93% K*
Seg. por (WIENERT et al., 2012)	87,83% K*	90,09% RF, GA, PSO e bGWO	72,04% K*	68,78% K*
Seg. por (SERTEL et al., 2010)	89,18% K*	90,99% RF, GA, PSO e bGWO	75,15% SVM, GA, PSO e bGWO	64,94% SVM
Seg. por (TOSTA et al., 2017)	91,89% RF, GA, PSO e bGWO	89,18% SVM, K* e RF	67,70% K*	63,00% K*
Norm. por (REINHARD et al., 2001)	78,54% K*	60,85% RF	72,03% K*	52,94% K*
Norm. por (MACENKO et al., 2009)	75,79% K*	67,23% K*	73,18% K*	56,14% K*
Norm. por (KHAN et al., 2014)	72,54% K*	62,83% K*	84,14% Todos	50,00% K*
Norm. por (VAHADANE et al., 2016)	76,05% K*	64,15% K*	71,82% SVM	54,70% K*

Fonte: Elaborado pelo autor

de vetores das assinaturas de SampEn com o classificador bGWO. Este fato indica que o uso das assinaturas da SampEn contribui para o processo de classificação e reconhecimento de padrões dos grupos de LNH, especialmente em comparação com os resultados fornecidos por meio de uma estratégia comumente explorada na literatura especializada no tema (RICHMAN; MOORMAN, 2000; SILVA et al., 2014; SILVA et al., 2016). Por exemplo, quando os resultados via classificação de cada valor da SampEn são considerados, a maior *Acc* foi de 72,25% com os classificadores K*, GA, PSO e bGWO. Por fim, as classificações envolvendo comparações de LLC×LF×LCM com imagens originais ou normalizadas forneceram resultados menos expressivos do que os destacados previamente.

5.1 Análises dos Grupos de LNH via Métricas das Assinaturas da SampEn

Uma forma de ampliar o poder discriminativo das assinaturas da SampEn é quantificar seus comportamentos por meio de métricas e utilizá-las no processo de classificação e reconhecimento de padrões. Assim, as métricas A , O , P_{max} e R foram calculadas para cada assinatura da SampEn e utilizadas para constituir os vetores de características de métricas das assinaturas, conforme descrição apresentada na Etapa 3 da metodologia, seção 4.4. Os vetores de métricas das assinaturas foram fornecidos como entradas para os classificadores, conforme descrito na Etapa 5 da metodologia, seção 4.5. Os resultados obtidos estão na Tabela 5.4, com as indicações, em negrito, das melhores taxas (Acc) em cada situação investigada. As classificações foram realizadas considerando as imagens histológicas originais da base de linfomas LNH, bem como as imagens resultantes após aplicar as técnicas de segmentação e normalização de cores.

A partir da Tabela 5.4, é possível observar que os resultados obtidos são importantes, com destaque para classificações realizadas a partir das métricas das assinaturas das imagens histológicas originais (não segmentadas e não normalizadas). Neste caso, as taxas de Acc foram acima de 98,84% em todas as comparações. A melhor situação ocorreu na classificação de LLC \times LF, com uma Acc de 99,60%. Este fato evidencia que quantificações por meio das métricas das assinaturas da SampEn conseguem distinguir os diferentes padrões dos linfomas LNH, mesmo aplicando tipos distintos de classificadores. Por outro lado, as métricas calculadas das assinaturas de imagens segmentadas ou normalizadas indicaram classificações com desempenhos menos expressivos. Nesta situação, uma possível explicação é que os padrões definidos por arranjos espaciais e de texturas (cores) foram degradados a partir dos processos de segmentação ou normalização, afetando a identificação de similaridades entre janelas da Sam-

pEn e, conseqüentemente, influenciando as características das assinaturas de texturas. Mesmo assim, para imagens segmentadas, os melhores resultados foram definidos por especialista (padrão ouro) (TOSTA et al., 2017), com taxas de acurácias de 98,64% (LLC×LF), 97,29% (LLC×LCM), 90,06% (LF×LCM) e 88,43% (LLC×LF×LCM). Nas classificações envolvendo as imagens normalizadas, os desempenhos foram inferiores, com taxas de *Acc* de 82,53% (LLC×LF), 79,69% (LF×LCM) e 63,10% (LLC×LF×LCM), considerando a técnica de normalização descrita por (REINHARD et al., 2001). Na comparação entre LLC×LCM, o melhor resultado foi com imagens normalizadas após aplicar a técnica descrita por (MACENKO et al., 2009), com uma taxa de acurácia de 78,57%.

Tabela 5.4: Taxas de *Acc* obtidas com os vetores de características de métricas das assinaturas da SampEn, considerando os diferentes tipos de imagens e grupos de LNH. As maiores acurácias foram destacadas em negrito.

Base	LLC×LF	LLC×LCM	LF×LCM	LLC×LF×LCM
Original	99,60% bGWO	98,72% bGWO	99,32% bGWO	98,84% bGWO
Seg. por esp.	98,64% GA	97,29% GA, PSO e bGWO	90,06% GA, PSO e bGWO	88,43% bGWO
Seg. por (OLIVEIRA et al., 2013)	91,89% GA	95,94% bGWO	90,06% GA, PSO e bGWO	81,50% GA e bGWO
Seg. por (VAHADANE; SETHI, 2013)	91,89% GA, PSO e bGWO	89,09% SVM	76,25% SVM	70,93% SVM
Seg. por (WIENERT et al., 2012)	93,24% PSO	90,99% bGWO	86,33% GA	79,76% RF
Seg. por (SERTEL et al., 2010)	95,94% SVM	89,18% SVM e RF	86,95% bGWO	80,92% PSO e bGWO
Seg. por (TOSTA et al., 2017)	93,24% GA	89,18% SVM	89,18% bGWO	74,56% SVM
Norm. por (REINHARD et al., 2001)	82,53% GA, PSO e bGWO	66,80% bGWO	79,69% PSO e bGWO	63,10% GA e bGWO
Norm. por (MACENKO et al., 2009)	78,57% bGWO	78,57% GA e PSO	74,71% PSO	58,28% RF
Norm. por (KHAN et al., 2014)	73,77% bGWO	66,81% bGWO	86,58% GA e PSO	54,39% bGWO
Norm. por (VAHADANE et al., 2016)	76,47% bGWO	73,11% GA	75,79% RF	54,70% PSO e bGWO

Fonte: Elaborado pelo autor

A partir dos resultados apresentados previamente e considerando que o objetivo principal foi distinguir as três classes, LLC×LF×LCM, é possível indicar que a melhor associação para classificar os grupos de linfomas foi entre métricas das assinaturas da SampEn, calculadas das imagens histológicas originais (não segmentadas e não normalizadas), e classificador bGWO. Esta associação forneceu uma *Acc* de 98,84%. Mais ainda, foi possível identificar as características mais utilizadas na comparação LLC×LF×LCM. Na Tabela 5.5 é apresentado um resumo da melhor associação com as métricas mais utilizadas. Deste resumo, é possível destacar que as métricas *A* e *R* foram selecionadas na maioria das observações *m*, seguidas pela obliquidade *O* e ponto máximo de entropia P_{max} , obtidas principalmente para *m* igual a 2 e 3.

Tabela 5.5: Resumo da melhor associação para distinguir as classes de linfomas em uma comparação LLC×LF×LCM.

<i>m</i>	Métrica	Classificador	Acurácia
<i>m</i> = 1	<i>A</i>	bGWO	98,84%
	<i>R</i>		
<i>m</i> = 2	<i>A</i>		
	<i>O</i>		
	P_{max}		
<i>m</i> = 3	<i>R</i>		
	<i>O</i>		
	P_{max}		
<i>m</i> = 4	<i>A</i>		
	<i>R</i>		

Fonte: Elaborado pelo autor

Por fim, na Tabela 5.6 está um resumo das melhores associações observadas nas diferentes estratégias utilizadas para classificar os grupos LNH. É possível perceber que o desempenho fornecido por meio das métricas das assinaturas da SampEn foi o mais relevante para uma classificação envolvendo LLC×LF×LCM, utilizando imagens H&E originais, inclusive com um número reduzido de características. Este fato é importante por mostrar que a solução obtida não requer etapas adicionais de pré-processamento das imagens, tais técnicas para segmentar ou normalizar as cores das

imagens. Além disso, é importante destacar que o bGWO é um método de otimização baseado na estratégia de caça de lobos cinzentos e capaz de fornecer as melhores soluções (MIRJALILI; MIRJALILI; LEWIS, 2014; EMARY; ZAWBAA; HASSANIEN, 2016). No contexto investigado, o bGWO permitiu conhecer as características de SampEn mais relevantes para distinguir os grupos de LNH. A segunda melhor associação foi dada a partir das imagens segmentadas por especialista e utilizando 36 características, selecionadas com o bGWO, dentre as 72 que constituem as assinaturas da SampEn. A associação que apresentou a menor capacidade distinção foi a partir da estratégia de classificação de cada valor SampEn, também explorando imagens segmentadas por especialista.

Tabela 5.6: Indicações das associações (tipo de característica, tipo de imagem, total de características utilizadas e classificador) que forneceram as maiores taxas de *Acc* para distinguir LLC×LF×LCM.

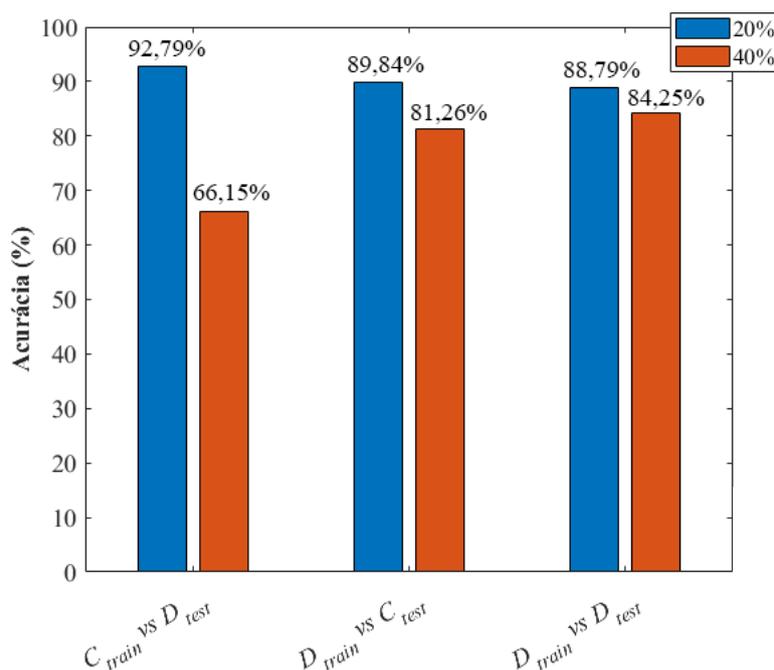
Tipo de Característica	<i>Acc</i>	Tipo de Imagem	Nº de características selecionadas	Classificador
Métricas das assinaturas da SampEn	98,84%	Original	10	bGWO
Assinaturas da SampEn	87,86%	Segmentadas por especialista	36	bGWO
Classificação de cada valor SampEn	72,25%	Segmentadas por especialista	1	K*, PSO, bGWO e GA

Fonte: Elaborado pelo autor

5.2 Análise da Melhor Associação sob a Influência de Ruído

A melhor associação (métricas das assinaturas da SampEn, calculadas das imagens histológicas originais, e classificador bGWO) para distinguir os grupos de LNH foi avaliada com a adição de diferentes níveis de ruído nos conjuntos de características, conforme descrição apresentada na Etapa 5 da metodologia, seção 4.6. Este teste possibilitou conhecer a capacidade de discriminação das características em condições adversas. Na Figura 5.4 estão os valores de *Acc* obtidos após adicionar níveis de ruído de 20% e 40% nos conjuntos de treinos e testes (ZHU; WU, 2004; XIAO et al., 2010; MARTINS et al., 2017).

Observando os resultados mostrados na Figura 5.4, é possível constatar que o pior caso está no teste envolvendo $C_{train} \times D_{test}$, no qual foi adicionado 40% de ruído no conjunto de teste. A taxa de Acc nesta situação foi de 66,15%, mostrando que as métricas das assinaturas da SampEn apresentam mais dificuldades para distinguir os grupos de linfomas. Por outro lado, o teste $C_{train} \times D_{test}$ com 20% ruído forneceu a maior acurácia (92,79%), indicando que as métricas das assinaturas são capazes de fornecer distinções aceitáveis mesmo nesta situação de degradação. Outro fato importante é que a melhor associação foi pouco afetada nos demais testes, mesmo com níveis de ruído em 40%. Os resultados foram taxas de acurácias entre 81,26% e 89,84%, permitindo mostrar que a abordagem proposta neste trabalho é promissora para distinguir os grupos de LNH, mesmo com algumas condições adversas.



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 5.4: Desempenhos (taxas de Acc) da melhor associação, considerando diferentes níveis de ruído aplicados nos conjuntos de características.

5.3 Comparação com os Trabalhos Relacionados

Uma visão geral do método em relação aos trabalhos correlatos permite ilustrar a relevância das assinaturas da SampEn para discriminar os grupos LLC, LF e LCM do câncer LNH. Os desempenhos fornecidos por importantes trabalhos disponíveis na literatura e o alcançado neste trabalho estão na Tabela 5.7, com as indicações dos valores máximos de *Acc*. Mesmo que não seja possível realizar uma comparação direta entre todas as estratégias (CODELLA et al., 2016), visto que as bases de imagens de linfomas são diferentes, este tipo de indicação ilustra que a metodologia é capaz de fornecer resultados no mínimo equivalentes aos principais trabalhos direcionados para estudo de apoio ao diagnóstico do câncer LNH.

Uma comparação mais justa pode ser obtida em relação aos trabalhos descritos por (ORLOV et al., 2010; MENG et al., 2010; SONG; CROWCROFT; ZHANG, 2012; NASCIMENTO et al., 2015; JANOWCZYK; MADABHUSHI, 2016; ROBERTO et al., 2017; NASCIMENTO et al., 2018; RIBEIRO et al., 2018; TAMBE et al., 2019; BRANCATI et al., 2019; BAI et al., 2019), pois os métodos desenvolvidos por estes autores foram testados na mesma base de LNH (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020; NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2020). Neste cenário de comparação, é possível perceber que a melhor taxa apresentada por (ROBERTO et al., 2017) foi de 96,40% de *Acc* para separar os grupos de linfomas. Os autores propuseram um método baseado na teoria da percolação e utilizaram 15 características. Em relação ao modelo baseado em *deep learning* de (JANOWCZYK; MADABHUSHI, 2016; TAMBE et al., 2019; BRANCATI et al., 2019; BAI et al., 2019), o melhor desempenho na distinção entre todas as classes do câncer LNH foi de 99.1%, utilizando 1.188 características e o método de validação *hold out*. Nestas abordagens, não é possível identificar os atributos que mais contribuíram para o processo de classificação, um desvantagem importante em relação ao nosso estudo. Quanto aos desempenhos conquistados com as técnicas descritas por (NASCIMENTO et al., 2015) e (NASCIMENTO et al., 2018),

apesar do estudo fornecer taxas de acurácias menores, a vantagem apresentada está em utilizar poucos atributos, o que simplifica a construção do modelo para classificar padrões de LNH, além de tornar o conhecimento mais compreensível aos especialistas. Estes fatos são contribuições importantes para a comunidade interessada no estudo e desenvolvimento de modelos baseados em SampEn, bem como no reconhecimento de padrões do câncer LNH.

Tabela 5.7: Desempenhos do método proposto e de trabalhos correlatos, com informações sobre as características e métodos de classificação.

Autores	Características	Num. de características	Classificador	Validação	Acurácia
Orlov <i>et al.</i> (2010)	<i>Fourier e wavelet</i>	12-200	WND-CHARM	<i>cross-validation 8-folds</i>	99%
Meng <i>et al.</i> (2010)	Atributos visuais, wavelet, Gabor e LBP	50	C-RSPM+WMVA	<i>cross-validation 3-folds</i>	92,70%
Nascimento <i>et al.</i> (2015)	Transformada wavelet estacionária	≈ 109.557	SVM	<i>cross-validation 10-folds</i>	100%
Song <i>et al.</i> (2016)	Atributos visuais	10.384	SVM	<i>cross-validation 5-folds</i>	96,80%
Codella <i>et al.</i> (2016)	Aprimoramento de configurações de cor	200	SVM	<i>cross-validation 3-folds</i>	95,50%
Janowczyk e Madabhushi (2016)	Filtros de convolução	4	CNN	<i>cross-validation 5-folds</i>	96,58%
Roberto <i>et al.</i> (2017)	Teoria da percolação	15	DECORATE	<i>cross-validation 10-folds</i>	96,40%
Nascimento <i>et al.</i> (2018)	Canais de cor, características morfológicas	≈ 145	Polynomial	<i>cross-validation 10-folds</i>	100%
Ribeiro <i>et al.</i> (2018)	Fractais e textura	43	Decision tree	<i>cross-validation 10-folds</i>	86,14%
Tambe <i>et al.</i> (2019)	<i>Convolution kernels</i>	≈ 1.000	CNN	<i>Hold out</i>	97,33%
Brancati <i>et al.</i> (2019)	<i>Feature maps</i>	≈ 2.048	CNN	<i>cross-validation 5-folds</i>	97,67%
Bai <i>et al.</i> (2019)	CNN, textura, estatísticas e cor	≈ 1.188	CNN e RF	<i>Hold out</i>	99,10%
Método proposto	Assinaturas da SampEn	10	bGWO	<i>cross-validation 3-folds</i>	98,72% - 99,60%

Fonte: Elaborado pelo autor

Capítulo 6

Conclusões

Neste trabalho foi realizada uma nova interpretação dos valores da SampEn a partir da exploração de intervalos dos parâmetros m e r . Esses valores foram entendidos como assinaturas da SampEn. Para evidenciar a relevância da utilização de assinaturas da SampEn, três testes foram realizados: classificação baseada nas assinaturas de texturas da SampEn; classificação fornecida por cada valor da SampEn; e, classificação utilizando métricas das assinaturas da SampEn, abordagem ainda não explorada na literatura. Em cada teste foi considerado diversos tipos de classificadores, técnicas de segmentação e normalização. A melhor associação foi definida por meio das métricas das assinaturas da SampEn, obtidas de imagens histológicas originais, com classificador bGWO. Esta associação considerou apenas dez atributos para separar com êxito os grupos do câncer LNH, indicando o potencial desta abordagem para o reconhecimento de padrões dos grupos LLC, LF e LCM. Outro fato importante é que, mesmo com a adição de elevados níveis ruídos nos conjuntos de características, a melhor associação foi relevante para classificar o câncer LNH. Mais ainda, o desempenho com as métricas das assinaturas da SampEn forneceu distinções importantes quando comparadas com outras técnicas disponíveis na literatura. Este fato mostra que a abordagem é promissora e pode ser útil para especialistas interessados no estudo de SampEn e no desenvolvimento de sistemas de apoio ao diagnóstico do câncer LNH.

6.1 Contribuições Obtidas

As principais contribuições obtidas com o desenvolvimento deste trabalho são:

1. Associação de assinaturas da SampEn e diferentes classificadores para avaliar imagens H&E de uma importante base comumente investigada na literatura;
2. Avaliação do poder discriminativo das assinaturas da SampEn em imagens histológicas de linfomas, com testes envolvendo imagens obtidas a partir um número significativo de técnicas para segmentação de regiões de interesse, bem como para normalização das cores das imagens coradas com H&E;
3. Identificação das melhores métricas das assinaturas da SampEn, tais como área sob a curva, obliquidade, ponto máximo e razão de área, para alcançar a melhor distinção e o reconhecimento de padrões dos grupos LLC, LF e LCM;
4. Indicação da associação que fornece os melhores desempenhos para separar os grupos do câncer LNH, mesmo quando aplicados testes com elevados níveis de ruídos nas características obtidas das assinaturas de texturas.

6.2 Trabalhos Futuros

Como trabalhos futuros, acreditamos que investigações sobre os diferentes intervalos para os parâmetros m e r podem contribuir para conhecer os limites das assinaturas no processo de classificação e reconhecimento de possíveis padrões do câncer LNH. Da mesma forma, é importante explorar melhor o cálculo da SampEn por sub-imagens, tanto na indicação da quantidade de janelas, quanto como os diferentes tipos de distâncias podem favorecer o processo de verificação da similaridade entre janelas. Estas investigações podem favorecer composições de assinaturas e classificações de padrões, proporcionando um entendimento mais preciso sobre as assinaturas da SampEn, inclusive com suas variações e limites.

Referências

ABE, S.; OKAMOTO, Y. *Nonextensive statistical mechanics and its applications*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2001. v. 560.

ACS. *Lymphoma*. 2018. <<https://www.cancer.org/cancer/lymphoma.html>>. Online; accessed: 2018-01-31.

ALBUQUERQUE, M. P. D.; ESQUEF, I. A.; MELLO, A. G. Image thresholding using tsallis entropy. *Pattern Recognition Letters*, Elsevier, v. 25, n. 9, p. 1059–1065, 2004.

ALCARAZ, R.; RIETA, J. J. A review on sample entropy applications for the non-invasive analysis of atrial fibrillation electrocardiograms. *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, v. 5, n. 1, p. 1–14, 2010.

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer Statistics Center*. 2020. <<https://cancerstatisticscenter.cancer.org>>. Online; accessed: 2020-03-29.

AZAMI, H.; ESCUDERO, J.; HUMEAU-HEURTIER, A. Bidimensional distribution entropy to analyze the irregularity of small-sized textures. *IEEE signal processing letters*, IEEE, v. 24, n. 9, p. 1338–1342, 2017.

BACKES, A. R.; BRUNO, O. M. Texture analysis using volume-radius fractal dimension. *Applied Mathematics and Computation*, Elsevier, v. 219, n. 11, p. 5870–5875, 2013.

BACKES, A. R.; CASANOVA, D.; BRUNO, O. M. Color texture analysis based on fractal descriptors. *Pattern Recognition*, Elsevier, v. 45, n. 5, p. 1984–1992, 2012.

BAI, J.; JIANG, H.; LI, S.; MA, X. Nhl pathological image classification based on hierarchical local information and googlenet-based representations. *BioMed research international*, Hindawi, v. 2019, 2019.

BATTULA, P.; SHARMA, S. Automatic classification of non hodgkin's lymphoma using histological images: Recent advances and directions. In: IEEE. *2018 International Conference on Advances in Computing, Communication Control and Networking (ICACCCN)*. [S.l.], 2018. p. 634–639.

BISHOP, C. M. *Pattern recognition and machine learning*. [S.l.]: springer, 2006.

- BORGES, E. P. Irreversibilidade, desordem e incerteza: três visões da generalização do conceito de entropia. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 21, n. 4, p. 453–463, 1999.
- BRADLEY, A. P. The use of the area under the roc curve in the evaluation of machine learning algorithms. *Pattern recognition*, Elsevier, v. 30, n. 7, p. 1145–1159, 1997.
- BRANCATI, N.; PIETRO, G. D.; FRUCCI, M.; RICCIO, D. A deep learning approach for breast invasive ductal carcinoma detection and lymphoma multi-classification in histological images. *IEEE Access*, IEEE, v. 7, p. 44709–44720, 2019.
- BREIMAN, L. Random forests. *Machine Learning*, v. 45, n. 1, p. 5–32, 2001.
- BURMAN, P. A comparative study of ordinary cross-validation, v-fold cross-validation and the repeated learning-testing methods. *Biometrika*, Oxford University Press, v. 76, n. 3, p. 503–514, 1989.
- ČALIMAN, A.; IVANOVICI, M. Psoriasis image analysis using color lacunarity. In: IEEE. *Optimization of Electrical and Electronic Equipment (OPTIM), 2012 13th International Conference on*. [S.l.], 2012. p. 1401–1406.
- CLEARY, J. G.; TRIGG, L. E. K*: An instance-based learner using an entropic distance measure. In: *12th International Conference on Machine Learning*. [S.l.: s.n.], 1995. p. 108–114.
- CODELLA, N.; MORADI, M.; MATASAR, M.; SYEDA-MAHMOOD, T.; SMITH, J. R. Lymphoma diagnosis in histopathology using a multi-stage visual learning approach. In: INTERNATIONAL SOCIETY FOR OPTICS AND PHOTONICS. *SPIE Medical Imaging*. [S.l.], 2016. p. 97910H–97910H.
- COSTA, M.; GOLDBERGER, A. L.; PENG, C.-K. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Physical review letters*, APS, v. 89, n. 6, p. 068102, 2002.
- DONG, P. Fractal signatures for multiscale processing of hyperspectral image data. *Advances in Space Research*, Elsevier, v. 41, n. 11, p. 1733–1743, 2008.
- DU, B.; XINYAO, T.; WANG, Z.; ZHANG, L.; TAO, D. Robust graph-based semi-supervised learning for noisy labeled data via maximum correntropy criterion. *IEEE transactions on cybernetics*, IEEE, v. 49, n. 4, p. 1440–1453, 2018.
- ECKMANN, J.-P.; RUELLE, D. Ergodic theory of chaos and strange attractors. *Reviews of modern physics*, APS, v. 57, n. 3, p. 617, 1985.
- EMARY, E.; ZAWBAA, H. M.; HASSANIEN, A. E. Binary grey wolf optimization approaches for feature selection. *Neurocomputing*, Elsevier, v. 172, p. 371–381, 2016.
- FABBRI, R.; GONCALVES, W. N.; LOPES, F. J.; BRUNO, O. M. Multi-q pattern analysis: A case study in image classification. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 391, n. 19, p. 4487–4496, 2012.

FILHO, A. C. da S. S.; DUQUE, J. J.; SILVA, L. E. V.; FELIPE, J. C.; FAZAN, V. P. S.; JUNIOR, L. O. M. Automatic diabetes detection from histological images of rats phrenic nerve using two-dimensional sample entropy. *Journal of Medical and Biological Engineering*, Springer, v. 39, n. 1, p. 70–75, 2019.

GARCÍA, S.; RAMÍREZ-GALLEGO, S.; LUENGO, J.; BENÍTEZ, J. M.; HERRERA, F. Big data preprocessing: methods and prospects. *Big Data Analytics*, BioMed Central, v. 1, n. 1, p. 9, 2016.

GARNER, S. R. et al. Weka: The waikato environment for knowledge analysis. In: CITESEER. *Proceedings of the New Zealand computer science research students conference*. [S.l.], 1995. p. 57–64.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. Image processing. *Digital image processing*, v. 2, 2007.

HALLEK, M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American journal of hematology*, Wiley Online Library, v. 92, n. 9, p. 946–965, 2017.

HARALICK, R. M.; SHANMUGAM, K. et al. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*, Ieee, v. 3, n. 6, p. 610–621, 1973.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estimate/2020 – Cancer Incidence in Brazil*. 2020. <<https://www.inca.gov.br/estimativa>>. Online; accessed: 2020-03-29.

JANOWCZYK, A.; MADABHUSHI, A. Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases. *Journal of pathology informatics*, Wolters Kluwer–Medknow Publications, v. 7, 2016.

JOTHI, J. A. A.; RAJAM, V. M. A. A survey on automated cancer diagnosis from histopathology images. *Artificial Intelligence Review*, Springer, v. 48, n. 1, p. 31–81, 2017.

JUNIOR, J. J. d. M. S.; BACKES, A. R.; BRUNO, O. M. Randomized neural network based signature for color texture classification. *Multidimensional Systems and Signal Processing*, Springer, p. 1–16, 2018.

KENNEDY, J. Particle swarm optimization. In: *Encyclopedia of machine learning*. [S.l.]: Springer, 2011. p. 760–766.

KHAN, A. M.; RAJPOOT, N.; TREANOR, D.; MAGEE, D. A nonlinear mapping approach to stain normalization in digital histopathology images using image-specific color deconvolution. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, v. 61, n. 6, p. 1729–1738, 2014.

KIM, J.-H. Estimating classification error rate: Repeated cross-validation, repeated hold-out and bootstrap. *Computational statistics & data analysis*, Elsevier, v. 53, n. 11, p. 3735–3745, 2009.

LIAO, S.; FAN, W.; CHUNG, A. C.; YEUNG, D.-Y. Facial expression recognition using advanced local binary patterns, tsallis entropies and global appearance features. In: IEEE. *Image Processing, 2006 IEEE International Conference on*. [S.l.], 2006. p. 665–668.

MACENKO, M.; NIETHAMMER, M.; MARRON, J. S.; BORLAND, D.; WOOSLEY, J. T.; GUAN, X.; SCHMITT, C.; THOMAS, N. E. A method for normalizing histology slides for quantitative analysis. In: IEEE. *2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. [S.l.], 2009. p. 1107–1110.

MARTINS, R. G.; MARTINS, A. S.; NEVES, L. A.; LIMA, L. V.; FLORES, E. L.; NASCIMENTO, M. Z. do. Exploring polynomial classifier to predict match results in football championships. *Expert Systems with Applications*, Elsevier, v. 83, p. 79–93, 2017.

MARTYUSHEV, L.; SELEZNEV, V. Maximum entropy production principle in physics, chemistry and biology. *Physics reports*, Elsevier, v. 426, n. 1, p. 1–45, 2006.

MATHWORKS. *Skewness*. 2018. <<https://www.mathworks.com/help/stats/skewness.html>>. Online; accessed: 2018-01-31.

MATHWORKS. *Trapezoidal numerical integration*. 2018. <<https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/trapz.html>>. Online; accessed: 2018-01-31.

MENG, T.; LIN, L.; SHYU, M.-L.; CHEN, S.-C. Histology image classification using supervised classification and multimodal fusion. In: IEEE. *Multimedia (ISM), 2010 IEEE International Symposium on*. [S.l.], 2010. p. 145–152.

MIRJALILI, S.; MIRJALILI, S. M.; LEWIS, A. Grey wolf optimizer. *Advances in Engineering Software*, Elsevier, v. 69, p. 46–61, 2014.

NASCIMENTO, M. Z. d.; NEVES, L.; DUARTE, S. C.; DUARTE, Y. A. S.; BATISTA, V. R. Classification of histological images based on the stationary wavelet transform. In: IOP PUBLISHING. *Journal of Physics: Conference Series*. [S.l.], 2015. v. 574, n. 1, p. 012133.

NASCIMENTO, M. Z. do; MARTINS, A. S.; TOSTA, T. A. A.; NEVES, L. A. Lymphoma images analysis using morphological and non-morphological descriptors for classification. *Computer methods and programs in biomedicine*, Elsevier, v. 163, p. 65–77, 2018.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. *National Cancer Institute*. 2020. <<https://www.cancer.gov/>>. Online; accessed: 2020-04-07.

NATIONAL INSTITUTE ON AGING. *National Institute on Aging*. 2020. <<https://www.nia.nih.gov/>>. Online; accessed: 2020-04-07.

NEELAKANTAN, A.; VILNIS, L.; LE, Q. V.; SUTSKEVER, I.; KAISER, L.; KURACH, K.; MARTENS, J. Adding gradient noise improves learning for very deep networks. *arXiv preprint arXiv:1511.06807*, 2015.

OLIVEIRA, D. L. L. D.; NASCIMENTO, M. Z. D.; NEVES, L. A.; GODOY, M. F. D.; ARRUDA, P. F. F. D.; NETO, D. de S. Unsupervised segmentation method for cuboidal cell nuclei in histological prostate images based on minimum cross entropy. *Expert Systems with Applications*, Elsevier, v. 40, n. 18, p. 7331–7340, 2013.

ORLOV, N. V.; CHEN, W. W.; ECKLEY, D. M.; MACURA, T. J.; SHAMIR, L.; JAFFE, E. S.; GOLDBERG, I. G. Automatic classification of lymphoma images with transform-based global features. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, IEEE, v. 14, n. 4, p. 1003–1013, 2010.

PEI, M.; GOODMAN, E. D.; PUNCH, W. F.; DING, Y. Genetic algorithms for classification and feature extraction. In: *Classification Society Conference*. [S.l.: s.n.], 1995. p. 1–28.

PELEG, S.; NAOR, J.; HARTLEY, R.; AVNIR, D. Multiple resolution texture analysis and classification. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, IEEE, n. 4, p. 518–523, 1984.

PINCUS, S. M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 88, n. 6, p. 2297–2301, 1991.

PLATT, J. C. 12 fast training of support vector machines using sequential minimal optimization. *Advances in kernel methods*, p. 185–208, 1999.

RAJU, A. R.; PABBOJU, S.; RAO, R. R. Brain image classification using dual-tree m-band wavelet transform and naïve bayes classifier. In: *Intelligent Computing in Engineering*. [S.l.]: Springer, 2020. p. 635–642.

REINHARD, E.; ADHIKHMIN, M.; GOOCH, B.; SHIRLEY, P. Color transfer between images. *IEEE Computer graphics and applications*, IEEE, v. 21, n. 5, p. 34–41, 2001.

RIBEIRO, M. G.; NEVES, L. A.; ROBERTO, G. F.; TOSTA, T. A.; MARTINS, A. S.; NASCIMENTO, M. Z. D. Analysis of the influence of color normalization in the classification of non-hodgkin lymphoma images. In: IEEE. *2018 31st SIBGRAPI Conference on Graphics, Patterns and Images (SIBGRAPI)*. [S.l.], 2018. p. 369–376.

RICHMAN, J. S.; MOORMAN, J. R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Am Physiological Soc, v. 278, n. 6, p. H2039–H2049, 2000.

ROBERTO, G. F.; NEVES, L. A.; NASCIMENTO, M. Z.; TOSTA, T. A.; LONGO, L. C.; MARTINS, A. S.; FARIA, P. R. Features based on the percolation theory for quantification of non-hodgkin lymphomas. *Computers in Biology and Medicine*, Elsevier, 2017.

RUDERMAN, D. L.; CRONIN, T. W.; CHIAO, C.-C. Statistics of cone responses to natural images: implications for visual coding. *JOSA A*, Optical Society of America, v. 15, n. 8, p. 2036–2045, 1998.

SÁEZ, J. A.; LUENGO, J.; STEFANOWSKI, J.; HERRERA, F. Smote-tpf: Addressing the noisy and borderline examples problem in imbalanced classification by a re-sampling method with filtering. *Information Sciences*, Elsevier, v. 291, p. 184–203, 2015.

SANTOS, L. F. S. dos; NEVES, L. A.; ROZENDO, G. B.; RIBEIRO, M. G.; NASCIMENTO, M. Z. do; TOSTA, T. A. A. Multidimensional and fuzzy sample entropy (sampenmf) for quantifying h&e histological images of colorectal cancer. *Computers in biology and medicine*, Elsevier, v. 103, p. 148–160, 2018.

SERTEL, O.; CATALYUREK, U. V.; LOZANSKI, G.; SHANAAH, A.; GURCAN, M. N. An image analysis approach for detecting malignant cells in digitized h&e-stained histology images of follicular lymphoma. In: IEEE. *2010 20th International Conference on Pattern Recognition*. [S.l.], 2010. p. 273–276.

SILVA, L.; FILHO, A. S.; FAZAN, V.; FELIPE, J.; JUNIOR, L. M. Two-dimensional sample entropy: assessing image texture through irregularity. *Biomedical Physics & Engineering Express*, IOP Publishing, v. 2, n. 4, p. 045002, 2016.

SILVA, L. E.; DUQUE, J. J.; FELIPE, J. C.; JR, L. O. M.; HUMEAU-HEURTIER, A. Two-dimensional multiscale entropy analysis: Applications to image texture evaluation. *Signal Processing*, Elsevier, v. 147, p. 224–232, 2018.

SILVA, L. E. V. da; FILHO, A. C. da S. S.; FAZAN, V. P. S.; FELIPE, J. C.; MURTA, L. O. Two-dimensional sample entropy analysis of rat sural nerve aging. In: IEEE. *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2014 36th Annual International Conference of the IEEE*. [S.l.], 2014. p. 3345–3348.

SONG, Y.; CAI, W.; HUANG, H.; FENG, D.; WANG, Y.; CHEN, M. Bioimage classification with subcategory discriminant transform of high dimensional visual descriptors. *BMC bioinformatics*, BioMed Central, v. 17, n. 1, p. 465, 2016.

SONG, Y.; CROWCROFT, J.; ZHANG, J. Automatic epileptic seizure detection in eegs based on optimized sample entropy and extreme learning machine. *Journal of neuroscience methods*, Elsevier, v. 210, n. 2, p. 132–146, 2012.

SOUZA, C. *Análise do Poder Discriminativo Através de Curvas ROC*. 2009. <<http://crsouza.com/2009/07/13/analise-de-poder-discriminativo-atraves-de-curvas-roc/>>. Online; accessed: 2020-04-07.

SPROTT, J. C.; SPROTT, J. C. *Chaos and time-series analysis*. [S.l.]: Citeseer, 2003. v. 69.

SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; PILERI, S. A.; HARRIS, N. L.; STEIN, H.; SI-EBERT, R.; ADVANI, R.; GHIELMINI, M.; SALLES, G. A.; ZELENETZ, A. D. et al. The 2016 revision of the world health organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, Am Soc Hematology, v. 127, n. 20, p. 2375–2390, 2016.

TAMBE, R.; MAHAJAN, S.; SHAH, U.; AGRAWAL, M.; GARWARE, B. Towards designing an automated classification of lymphoma subtypes using deep neural networks. In: ACM. *Proceedings of the ACM India Joint International Conference on Data Science and Management of Data*. [S.l.], 2019. p. 143–149.

The Office. *Michael Scott Paper Company*. 2009. Los Angeles: NBC. Programa de TV.

TOSTA, T. A. A.; FARIA, P. R.; NEVES, L. A.; NASCIMENTO, M. Z. do. Computational method for unsupervised segmentation of lymphoma histological images based on fuzzy 3-partition entropy and genetic algorithm. *Expert Systems with Applications*, Elsevier, v. 81, p. 223–243, 2017.

TSALLIS, C. Possible generalization of boltzmann-gibbs statistics. *Journal of statistical physics*, Springer, v. 52, n. 1, p. 479–487, 1988.

URUGUAY, A. L.; HIRATA, C. M. A entropia de shannon como métrica de consciência situacional em organizações de agentes. *Instituto Tecnológico de Aeronáutica*, 2008.

VAHADANE, A.; PENG, T.; SETHI, A.; ALBARQOUNI, S.; WANG, L.; BAUST, M.; STEIGER, K.; SCHLITTER, A. M.; ESPOSITO, I.; NAVAB, N. Structure-preserving color normalization and sparse stain separation for histological images. *IEEE transactions on medical imaging*, IEEE, v. 35, n. 8, p. 1962–1971, 2016.

VAHADANE, A.; SETHI, A. Towards generalized nuclear segmentation in histological images. In: IEEE. *13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*. [S.l.], 2013. p. 1–4.

VOSE, J. M. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American journal of hematology*, Wiley Online Library, v. 92, n. 8, p. 806–813, 2017.

WIBMER, A.; HRICAK, H.; GONDO, T.; MATSUMOTO, K.; VEERARAGHAVAN, H.; FEHR, D.; ZHENG, J.; GOLDMAN, D.; MOSKOWITZ, C.; FINE, S. W. et al. Haralick texture analysis of prostate mri: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different gleason scores. *European radiology*, Springer, v. 25, n. 10, p. 2840–2850, 2015.

WIENERT, S.; HEIM, D.; SAEGER, K.; STENZINGER, A.; BEIL, M.; HUFNAGL, P.; DIETEL, M.; DENKERT, C.; KLAUSCHEN, F. Detection and segmentation of cell nuclei in virtual microscopy images: a minimum-model approach. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 2, p. 503, 2012.

XERRI, L.; DIRNHOFER, S.; QUINTANILLA-MARTINEZ, L.; SANDER, B.; CHAN, J. K.; CAMPO, E.; SWERDLOW, S. H.; OTT, G. The heterogeneity of follicular lymphomas: from early development to transformation. *Virchows Archiv*, Springer, v. 468, n. 2, p. 127–139, 2016.

XIAO, J.; HE, C.; JIANG, X.; LIU, D. A dynamic classifier ensemble selection approach for noise data. *Information Sciences*, Elsevier, v. 180, n. 18, p. 3402–3421, 2010.

XIAO, T.; XIA, T.; YANG, Y.; HUANG, C.; WANG, X. Learning from massive noisy labeled data for image classification. In: *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. [S.l.: s.n.], 2015. p. 2691–2699.

YAMANO, T. Information theory based on nonadditive information content. *Physical Review E*, APS, v. 63, n. 4, p. 046105, 2001.

YEH, J.-R.; LIN, C.-W.; SHIEH, J.-S. An approach of multiscale complexity in texture analysis of lymphomas. *IEEE Signal Processing Letters*, IEEE, v. 18, n. 4, p. 239–242, 2011.

YENTES, J. M.; HUNT, N.; SCHMID, K. K.; KAIPUST, J. P.; MCGRATH, D.; STERGIOU, N. The appropriate use of approximate entropy and sample entropy with short data sets. *Annals of biomedical engineering*, Springer, v. 41, n. 2, p. 349–365, 2013.

ZHU, X.; WU, X. Class noise vs. attribute noise: A quantitative study. *Artificial intelligence review*, Springer, v. 22, n. 3, p. 177–210, 2004.