

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE COMPUTAÇÃO

**Exame de Qualificação de Mestrado**

2023

PREDIÇÃO DO ESTADO DE METILAÇÃO EM PACIENTES COM  
GLIOBLASTOMA MULTIFORME UTILIZANDO APRENDIZADO DE MÁQUINA

**Candidata:** Giulia Silva Fazzi

**Orientador:** Prof. Dr. Zanoni Dias

**Coorientador:** Prof. Dr. Hélio Pedrini

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1.1	Caracterização do Problema . . . . .	1
1.2	Objetivos . . . . .	2
1.3	Contribuições Esperadas . . . . .	2
1.4	Questões de Pesquisa . . . . .	3
1.5	Organização do Texto . . . . .	3
<b>2</b>	<b>Revisão Bibliográfica</b>	<b>4</b>
2.1	Fundamentação Teórica . . . . .	4
2.1.1	Redes Neurais Convolucionais . . . . .	4
2.1.2	Transferência de Aprendizado . . . . .	5
2.1.3	DICOM . . . . .	5
2.1.4	Estado de Metilação . . . . .	6
2.2	Trabalhos Correlatos . . . . .	6
2.2.1	Identificação de Câncer . . . . .	6
2.2.2	Classificação de Estado de Metilação . . . . .	7
<b>3</b>	<b>Material e Métodos</b>	<b>8</b>
3.1	Metodologia . . . . .	8
3.1.1	Seleção do Conjunto de Dados e dos Atributos . . . . .	9
3.1.2	Separação do Conjunto de Dados . . . . .	9
3.1.3	Geração de Dados Sintéticos . . . . .	9
3.1.4	Pré-Processamento . . . . .	10
3.1.5	Treinamento e Validação . . . . .	10
3.2	Bases de Dados . . . . .	10
3.3	Métricas de Avaliação . . . . .	11
3.3.1	Acurácia . . . . .	11
3.3.2	Sensibilidade . . . . .	12
3.3.3	Especificidade . . . . .	12
3.3.4	Medida F1 . . . . .	12
3.4	Recursos Computacionais . . . . .	12
<b>4</b>	<b>Plano de Trabalho e Cronograma de Execução</b>	<b>13</b>



## Resumo

O uso de Aprendizado de Máquina tem mudado o cenário de diagnóstico, prognóstico e tratamento de diferentes tipos de câncer. Por meio da utilização de grandes conjuntos de imagens médicas, como Raio-X e Ressonância Magnética, algoritmos podem identificar características sutis e complexas demais para a percepção humana. Neste projeto, propõe-se o uso de redes neurais para a identificação do estado de metilação em pacientes com Glioblastoma Multiforme (GBM), um tumor cerebral maligno, podendo ser esse estado classificado como metilado ou não-metilado. Porém, um grande desafio é o baixo número de dados disponíveis, bem como a forma em que estão disponibilizados. Para contornar esse problema, será essencial a geração de novos dados e uma escolha criteriosa da abordagem a ser empregada para a seleção das imagens, uma vez que elas são disponibilizadas incluindo regiões não necessariamente afetadas pelo tumor. Para a implementação do classificador, haverá comparação entre o desempenho de redes neurais convolucionais tradicionais (CNN) e redes neurais baseadas em atenção, selecionando, a partir disso, aquela que apresentar melhor desempenho. Serão utilizadas como métricas de avaliação a acurácia balanceada, especificidade, sensibilidade e medida F1. Espera-se que, obtendo sucesso nos objetivos desejados, seja possível avançar ainda mais os resultados nessa etapa do diagnóstico, buscando uma alternativa menos invasiva para avaliação dos tratamentos necessários nos pacientes que sofrem dessa enfermidade.

# Capítulo 1

## Introdução

O presente trabalho investigará o uso de Inteligência Artificial para a identificação do estado de metilação de Glioblastomas Multiformes (GBM), tumor maligno mais comum no cérebro (cerca de 14,5% de todos os tumores no sistema nervoso e 48,6% dos malignos) [12], por meio de imagens retiradas dos bancos de dados TCIA [7] e TGCA-GBM [28]. Esse tumor é um tipo de glioma, ou seja, um tumor que ocorre apenas no sistema nervoso e tem origem de células tronco neurogliais ou de células progenitoras [3]. O estado de metilação em um paciente com GBM pode ser definido como metilado ou não-metilado, considerados como positivos ou negativos, respectivamente, para esta pesquisa.

O exame utilizado para a produção dessas imagens é a ressonância magnética, que vem se demonstrando o principal método para a coleta das informações necessárias. Além dos ganhos já existentes na automatização da análise de imagens — observadas em diversos exames para as mais variadas enfermidades —, no caso da identificação do grau de metilação de Glioblastomas Multiformes existem vantagens especificamente relevantes. Isso se dá pelo fato de que essa tarefa envolve a realização de uma biópsia, a fim de determinar com maior exatidão os próximos passos no tratamento. Contudo, por tratar-se de um tumor no cérebro, o procedimento é profundamente invasivo e com riscos reais de gerar danos ao paciente.

Logo, a possibilidade de diminuir a necessidade de biópsias para determinar o estado de metilação é por si só desejável e gera efeitos diretos na qualidade de vida dos pacientes. É nítido o aumento brutal da importância da Inteligência Artificial nos mais variados campos de pesquisa, o que se expressa de forma aguda na pesquisa médica e oncológica, apesar dos tumores no sistema nervoso ocuparem apenas 2,6% das pesquisas [21]. Apresenta-se a olhos nus também a crescente importância do Aprendizado Profundo (ou *Deep Learning*), especialmente a partir de 2014, ganhando espaço nas pesquisas relacionadas à análise de imagens em gliomas [20].

Neste capítulo, será descrito o problema abordado neste projeto, bem como objetivos e contribuições esperadas, questões de pesquisa e organização textual apresentada.

### 1.1 Caracterização do Problema

A relevância em diminuir a ocorrência de biópsias está atrelada aos riscos associados a ela: a disseminação de células cancerígenas, a dificuldade de dissecação (aumentando os riscos de

danos colaterais) e a invasibilidade do procedimento, além do risco de alterações no tecido tumoral comprometerem a análise. Desta forma, qualquer método que se prove eficiente e permita a diminuição das biópsias é extremamente importante.

Neste contexto, as imagens de ressonância magnética são muito promissoras. A ressonância magnética é um procedimento de imagem médica que emprega campos magnéticos e ondas de rádio para criar imagens altamente detalhadas do interior do corpo humano. Os átomos de hidrogênio no corpo do paciente respondem a esses campos, emitindo sinais de rádio captados pelo equipamento. A partir desses sinais, são geradas imagens nítidas e detalhadas dos tecidos, órgãos e estruturas internas, fornecendo informações minuciosas sobre a anatomia [30]. A ressonância magnética é amplamente utilizada para diagnosticar uma variedade de condições médicas, oferecendo uma abordagem não invasiva e rica em detalhes que auxilia médicos e especialistas na identificação de doenças e definição de tratamentos apropriados.

O principal problema da pesquisa é a criação e treinamento de uma rede neural que possa aumentar a qualidade dos resultados já obtidos em pesquisas prévias, as quais apontaram um caminho promissor. Contudo, é necessário cuidado na definição da abordagem a ser adotada, uma vez que são diversos os caminhos possíveis.

## 1.2 Objetivos

O objetivo geral desta pesquisa é propor uma abordagem fazendo uso de Redes Neurais para a identificação do estado de metilação, a partir de imagens de ressonância magnética, em pacientes com Glioblastomas Multiformes. Para tal, os seguintes objetivos específicos devem ser alcançados:

- Compreender o estado da arte da classificação de imagens;
- Aplicar os conceitos detalhados neste projeto para a criação de um modelo de rede neural com capacidade de indicar o estado de metilação em pacientes com GBM por meio de imagens de ressonância magnética;
- Testar modelos considerando bases de dados distintas;
- Avaliar e comparar o método proposto com abordagens desenvolvidas previamente;
- Publicar os resultados obtidos.

## 1.3 Contribuições Esperadas

- Proposição de arquitetura de aprendizado de máquina profundo baseada em mecanismos de atenção para predição do estado de metilação em diferentes conjuntos de imagens;
- Proposição de técnicas de aumento de imagens para melhorar o desempenho do método preditivo proposto.

## 1.4 Questões de Pesquisa

As seguintes questões de pesquisa serão norteadoras do trabalho:

- Os resultados obtidos são comparáveis aos trabalhos correlatos recentemente publicados?
- Qual o impacto do uso de redes pré-treinadas no resultado final a partir das métricas escolhidas?
- O tempo de processamento perante uma nova imagem é satisfatório em comparação às aplicações no mundo real?
- O modelo criado possui explicabilidade e satisfaz especificamente as necessidades desse tipo de modelo na Medicina?
- Há diferença de desempenho entre redes neurais convolucionais tradicionais e aquelas baseadas em atenção para este problema?

## 1.5 Organização do Texto

O Capítulo 2 fornece a descrição de conceitos imprescindíveis para a compreensão da pesquisa proposta e técnicas utilizadas, bem como uma revisão bibliográfica inicial. O Capítulo 3 explicita a metodologia proposta, desde a fase de seleção de amostras até a validação do modelo, e ainda descreve as métricas de avaliação escolhidas e as bases de dados. O Capítulo 4 apresenta um cronograma para a execução de tarefas referentes ao estudo.

# Capítulo 2

## Revisão Bibliográfica

Neste capítulo, encontram-se diversos conceitos, abordagens e técnicas úteis para a resolução proposta do problema em questão, abordando tópicos de Aprendizado Profundo (*Deep Learning*) e Medicina.

### 2.1 Fundamentação Teórica

Os tópicos abordados nesta seção são importantes para a compreensão do projeto como um todo.

#### 2.1.1 Redes Neurais Convolucionais

As Redes Neurais Convolucionais (CNNs) são algoritmos de Aprendizado Profundo capazes de atribuir pesos aos diferentes aspectos de um dado de entrada e, a partir disso, desempenhar tarefas de classificação ou reconhecimento. CNN é um modelo consideravelmente robusto, pois é invariante à translação, escala e distorção [1, 19]. De modo amplo, as primeiras camadas da rede reconhecem características mais localizadas, enquanto as últimas reconhecem características globais.

Elas são formadas por camadas de convolução (encarregadas da aplicação de filtros), camadas de *pooling* (para a redução de dimensões) e camadas totalmente conectadas (que orientam a decisão final de classificação) [16]. Com essa estrutura, representada na Figura 2.1, as redes neurais são capazes de aprender o padrão de atributos mais relevantes para a resolução do problema.

As CNNs vêm sendo amplamente empregadas para classificação de imagens, rastreamento de objetos, rotulagem de imagens ou cenas e reconhecimento de ações, demonstrando capacidade suficiente para lidar com diversos problemas de Visão Computacional.

Também há versões modificadas da Rede Neural Convolucional, com adição de novas características e atributos, como por exemplo a ResNet [14], que faz uso dos resíduos das camadas anteriores para o aprendizado, acarretando em diminuição de custos de treinamento. Outro exemplo é a DenseNet [15], em que todas as camadas estão ligadas diretamente entre si, proporcionando maior propagação da informação. Há ainda outras redes como CoAtNets [8],



ViT [11] e FlexiViT [6], baseadas em mecanismo de atenção e *transformers*, que proporcionam bons resultados para conjuntos de dados de tamanhos variados.

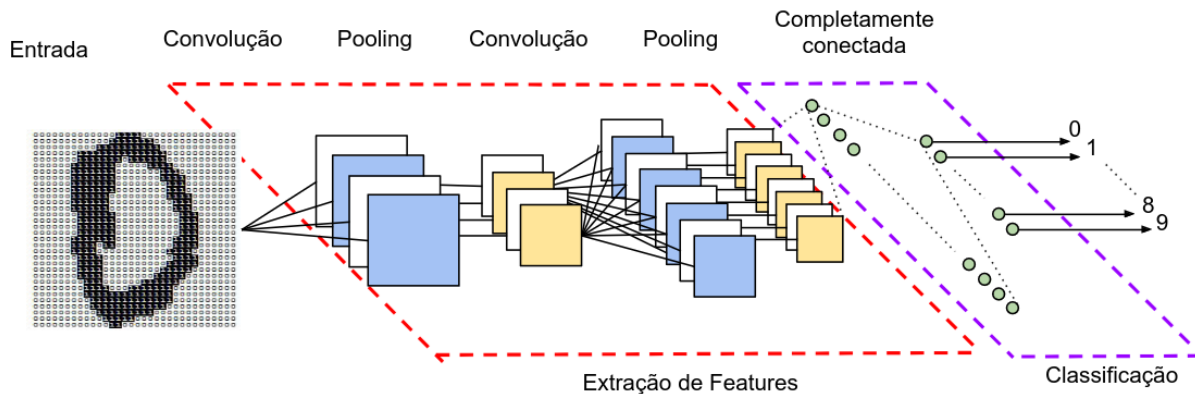


Figura 2.1: Estrutura em camadas de uma Rede Neural Convolutacional [29].

### 2.1.2 Transferência de Aprendizado

A Transferência de Aprendizado (conhecida também como *Transfer Learning*) é uma técnica que ganhou destaque no campo do aprendizado de máquina e na engenharia de redes neurais. Essa abordagem envolve a utilização do conhecimento adquirido por uma rede neural que foi previamente treinada para uma tarefa específica, a fim de treinar outra rede neural destinada a uma tarefa diferente. Basicamente, os ajustes são feitos nos pesos e parâmetros da rede original para que se adaptem à nova tarefa [25].

Especialmente no âmbito do Aprendizado Profundo, a Transferência de Aprendizado desempenha um papel crucial, buscando aprimorar não apenas o desempenho do novo modelo, mas também reduzir o tempo necessário para o processo de treinamento. Ao aproveitar os conhecimentos prévios e os padrões identificados pela rede de origem, a nova rede começa seu processo de treinamento já com uma base sólida, o que pode resultar em uma melhor compreensão dos dados e, potencialmente, em um processo de treinamento mais rápido.

### 2.1.3 DICOM

*Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) é uma padronização internacional para imagens médicas e demais informações relacionadas, auxiliando na comunicação entre equipamentos de diagnóstico e entre instituições. Ela consiste não apenas em um formato específico de arquivo, mas sim em diversos padrões de impressão, armazenamento, transmissão e tratamento desses materiais.

Essa padronização está implementada nos principais equipamentos de radiologia, cardiologia e radioterapia (como Raio-X e Ressonância Magnética) [27].

### 2.1.4 Estado de Metilação

A metilação do DNA constitui um processo epigenético de grande relevância, desempenhando um papel de destaque na regulação da expressão gênica e no gerenciamento das operações celulares. Esse processo envolve a adição de grupos metil à estrutura molecular do DNA. Essas modificações podem resultar na supressão ou redução da atividade de genes específicos, influenciando, assim, a expressão gênica [26]. Em determinados cenários, a hipermetilação, caracterizada pelo aumento dos níveis de metilação em regiões específicas do DNA, pode levar à inativação de genes supressores de tumores, os quais normalmente atuariam para conter o crescimento celular descontrolado. Esse processo pode contribuir para a evolução do câncer.

Devido a essa inibição, torna-se possível utilizar o estado de metilação como um biomarcador para o diagnóstico e prognóstico do câncer. Perfis específicos de metilação do DNA podem estar associados a tipos particulares de câncer, estágios da doença ou respostas ao tratamento [32]. Isso pode viabilizar o desenvolvimento de testes diagnósticos mais precisos e fornecer orientação para determinar a abordagem terapêutica mais eficaz.

## 2.2 Trabalhos Correlatos

A seguir, serão apresentadas as metodologias aplicadas em outros trabalhos para a identificação de diferentes tipos de câncer, bem como a classificação do estado de metilação em pacientes com Glioblastoma Multiforme (GBM) e fazendo uso dos bancos de imagens TCIA e TCGA-GBM.

### 2.2.1 Identificação de Câncer

No campo geral de aprendizado de máquina e o uso de imagens para a identificação e tratamento de câncer, existe uma ampla gama de estudos com bons resultados atingidos. Por exemplo, foi realizada uma extensa análise de pesquisas publicadas na última década, focando nas técnicas de aprendizagem profunda aplicadas à segmentação, detecção e classificação de nódulos pulmonares em imagens médicas [31]. As conclusões indicam que sistemas de imagens pulmonares baseados em aprendizagem profunda, incluindo técnicas como CNN, Faster R-CNN, Mask R-CNN e U-Net, têm demonstrado eficiência e desempenho excepcionais em comparação com métodos tradicionais, como aprendizagem supervisionada e por reforço. Entretanto, ainda há desafios presentes, como a falta de padronização em protocolos de aquisição de alguns tipos de imagens médicas e a necessidade de grandes conjuntos de dados. Além disso, a interpretabilidade da aprendizagem profunda e a capacidade dos modelos de serem robustos a variações nos dados são questões que necessitam de investigações mais aprofundadas.

Já Dildar et al. [9] abordaram, em 2021, várias técnicas de redes neurais para a detecção e classificação do câncer de pele, com foco em abordagens não-invasivas. Para tal, é necessário passar por passos como o pré-processamento das imagens, a segmentação das lesões, a extração e a classificação das características relevantes. Entre as técnicas discutidas, incluíram-se as Redes Neurais Artificiais (ANNs), Redes Neurais Convolucionais (CNNs), K-Vizinhos Mais Próximos (KNNs) e Rede de Função de Base Radial (RBFNs), cada uma com

seus prós e contras. As CNNs se destacaram, mostrando-se mais eficazes na classificação de dados de imagem. A pesquisa atual concentra-se principalmente na classificação de imagens de lesões, mas há uma necessidade crescente de explorar a aplicação de fotografias de corpo inteiro para responder a perguntas mais gerais sobre sintomas de câncer de pele em qualquer parte do corpo.

Em 2021, Bai et al. [4] discorreram sobre as diferenças na interpretação das categorias “benigno” e “maligno”, que não é uma decisão simples, mas sim uma avaliação que considera o histórico médico do paciente e a natureza dessas classificações. Embora os modelos de aprendizado profundo tenham demonstrado desempenho quase equivalente ao humano na detecção de câncer de mama em mamografias digitais, a adaptação bem-sucedida desses modelos ao exame de Tomossíntese da Mama Digital (DBT) requer abordagens específicas. Nesse cenário, o principal desafio é determinar os métodos ideais de reconstrução para a interpretação humana.

Um outro trabalho recente [22] enfatizou o valor da aplicação de aprendizado de máquina em várias áreas ligadas ao câncer bucal, abrangendo prognóstico, diagnóstico, prevenção, lesões orais potencialmente malignas (pré-câncer) e terapia. No contexto do diagnóstico e prevenção clínicos, a Máquina de Vetores de Suporte (SVM) se destacou, enquanto ANN e SVM mostraram desempenho sólido para prognóstico. Entretanto, a falta de dados também é uma dificuldade nesse caso.

### 2.2.2 Classificação de Estado de Metilação

Com foco em GBM, Han et al. [13] apresentaram, em 2017, uma proposta de uso de uma Rede Neural Convolutacional Recorrente (CRNN) bi-direcional, selecionando para treinamento apenas as imagens correspondentes aos tumores contidos em até 10 fatias. Esse estudo fez uso de dados obtidos no TCIA e TCGA-GBM, atingindo 67,0% de acurácia no conjunto de validação e 62,0% no conjunto de teste.

Já em 2020, Le et al. [18] adotaram uma abordagem consideravelmente diferente na seleção de amostras, filtrando apenas pacientes com informações referentes à mutação no gene IDH1 — bastante comum em pacientes com GBM — e fazendo uso do *framework* XGBoost, que possui grande capacidade em controle de *overfitting*, sendo essa uma vantagem importante quando há poucos dados disponibilizados. Com 9 biomarcadores utilizados no treinamento (7 deles referentes à textura), eles obtiveram acurácia de 88,7%.

Uma implementação bastante distinta das demais foi publicada por Do et al. [10] em 2022, empregando Algoritmo Genético para a resolução do problema, associado com o XGBoost para seleção de *features*, atingindo 92,5% de acurácia. Entretanto, apesar de um aparente resultado promissor, é preciso destacar que apenas 26 amostras metiladas e 27 amostras não metiladas foram consideradas em todo o processo.

Já em 2023, Minh et al. [24] demonstraram um ganho de performance perante a conduta tradicional ao incorporar características radiômicas no treinamento, atingindo 80,0% de acurácia. Ainda que não seja a melhor métrica atingida até aqui, esse estudo pode indicar um caminho promissor para a seleção de *features*.

# Capítulo 3

## Material e Métodos

Neste capítulo, será descrita a proposta de metodologia para o desenvolvimento do projeto, bem como as métricas para avaliação de resultados e as bases de dados utilizadas.

### 3.1 Metodologia

Esta seção apresenta a metodologia proposta para este projeto, bem como a descrição de cada etapa.

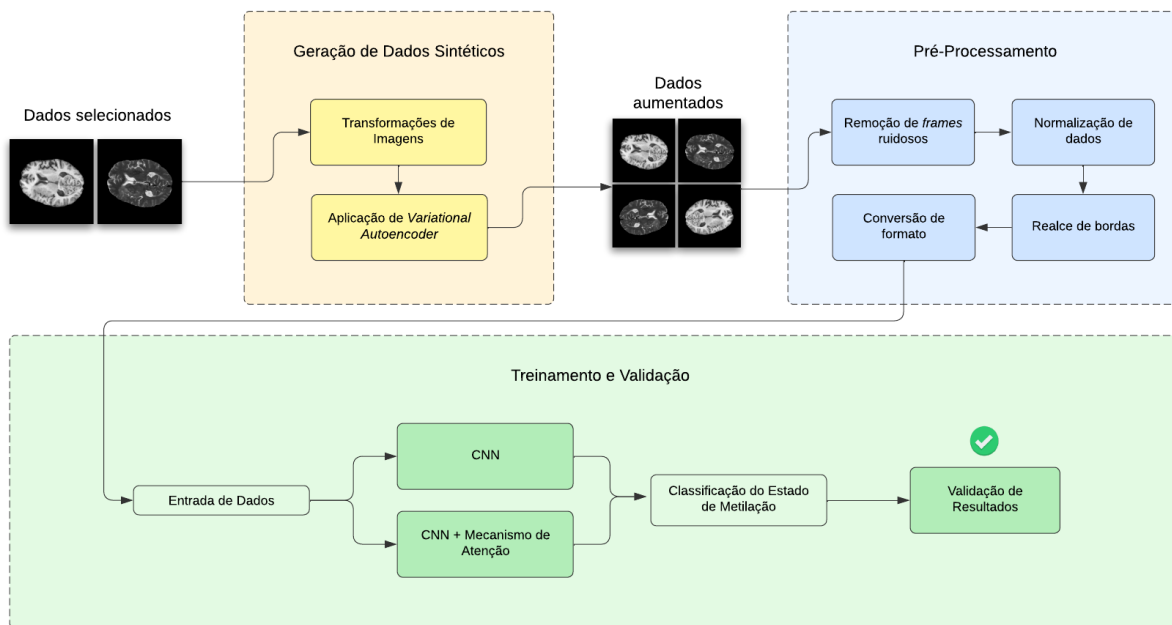


Figura 3.1: Diagrama com as principais etapas que compõem a metodologia do projeto.

### 3.1.1 Seleção do Conjunto de Dados e dos Atributos

Primeiramente, é necessário selecionar os conjuntos de dados, levando em consideração a quantidade e qualidade das amostras, bem como as informações necessárias para a implementação do modelo.

Em se tratando de bases com grandes tamanhos (atingindo quase 80GB), um passo fundamental, antes mesmo de seguir adiante, é a seleção dos campos que serão descartados, com o objetivo de diminuir o tempo de processamento e, ao mesmo tempo, não sobrecarregar a rede neural com dados irrelevantes para a resolução final. Como as amostras estão em um formato padronizado dentro da realização de exames, há uma série de informações clínicas sobre os pacientes vinculadas, podendo ou não serem utilizadas como componentes da solução final.

A respeito do estado de metilação, deve-se fazer a filtragem das áreas de interesse de análise, já apontadas previamente na literatura como regiões de metilação máxima, como *cg02941816*, *cg12434587* e *cg12981137* [2].

### 3.1.2 Separação do Conjunto de Dados

A separação em conjuntos distintos de treinamento e validação é essencial para tarefas de Aprendizado de Máquina, evitando que o modelo seja validado por meio de dados previamente conhecidos. Assim sendo, não seria avaliada corretamente a capacidade da rede neural em lidar com novidades, amostras inéditas. Durante o treinamento, será utilizada a técnica de validação cruzada com  $k$  partições (*k-fold cross-validation*).

Além disso, um conjunto de exames será previamente separado para teste, sendo usado apenas para avaliar os melhores modelos desenvolvidos. Para todos os conjuntos previamente mencionados devemos assegurar que exames referentes ao mesmo paciente não sejam alocados em conjuntos distintos.

### 3.1.3 Geração de Dados Sintéticos

Como os conjuntos disponíveis não possuem grande variedade de casos distintos, é preciso realizar a augmentação dos dados, de forma a fornecer um conjunto maior para treinamento. Uma vez que as imagens estão associadas com outros dados, não é possível modificar radicalmente o conjunto, pois assim poderia ocasionar perda de sentido nas informações.

Para este caso, é possível gerar dados sintéticos a partir da rotação e espelhamento das imagens, permitindo que ocorra um aumento significativo na base. Eventualmente, ainda há a possibilidade da realização de recorte nas imagens, para identificação de áreas mais significativas nas mesmas.

Outra possibilidade é o uso de *Variational Autoencoder* [17] para a adição de novas imagens no conjunto de dados. Essa técnica é baseada em um codificador (que comprime e codifica o dado) e um decodificador (que descompacta o dado após o processo anterior), com o objetivo de gerar novos dados semelhantes com os dados originais.

### 3.1.4 Pré-Processamento

Nesta etapa, são retiradas as amostras que podem atrapalhar o treinamento do modelo ou apenas não impactam positivamente no resultado, consumindo recursos computacionais sem necessidade. Alguns dos processos realizados nessa etapa envolvem a remoção de *frames* ruidosos, normalização de dados e algoritmos de realce de bordas. Ainda, há a necessidade de conversão das imagens em formato DICOM para um outro formato mais simples, como por exemplo o NIfTI, um formato para armazenamento de imagens neurológicas obtidas por meio de exames de ressonância magnética.

### 3.1.5 Treinamento e Validação

Na etapa de treinamento e validação, os atributos da rede neural serão avaliados, buscando encontrar parâmetros que otimizem o resultado. Também serão estudadas diferentes implementações de redes neurais, como por exemplo ResNet e DenseNet, visando a obtenção de melhores resultados dentro do conjunto de dados em questão. Ainda, o aspecto de atenção em redes neurais será explorado, por meio de modelos como CoAtNets, ViT e FlexiViT, com o intuito de avaliar uma melhora de desempenho ao concentrar os esforços apenas em uma fração da imagem.

Para a validação das métricas e comparação com trabalhos correlatos, será necessário o cálculo da acurácia balanceada referente a outros estudos, uma vez que os valores apresentados em grande parte deles corresponde à acurácia simples.

## 3.2 Bases de Dados

Para essa pesquisa, serão utilizadas inicialmente as principais bases de dados relacionadas a Glioblastoma Multiforme: *The Cancer Imaging Archive* (TCIA) [7] e *The Cancer Genome Atlas Glioblastoma Multiforme Collection* (TCGA-GBM) [28].

A TCIA é uma base de dados de imagens de ressonância magnéticas, estruturadas em formato DICOM e obtidas em hospitais localizados em diferentes regiões dos Estados Unidos e um instituto neurológico italiano. Ao total, são mais de 480 mil imagens pertencentes a exames de 262 pacientes. Já a TCGA-GBM contém os dados de metilação referentes ao pacientes presentes na TCIA, totalizando 73GB de tamanho.

De maneira suplementar, considera-se o uso do conjunto de dados *Brain Tumor Segmentation* (BraTS), disponibilizado pela *Radiological Society of North America* (RSNA), por meio de um desafio via Kaggle em 2020 [23] e 2021 [5]. As duas bases somam 8GB e 13GB de armazenamento, respectivamente. A versão do ano de 2020 conta com 369 amostras de exames de ressonância magnética, enquanto a versão de 2021 apresenta cerca 585 amostras, coletadas em equipamentos e locais distintos, a fim de representar a variedade na obtenção desse tipo de dado.

As bases mencionadas possuem cerca de 155 imagens por exame, representadas por matrizes de  $240 \times 240$  pixels. Cada amostra possui quatro sequências, que representam diferentes características a partir do mesmo exame: FLAIR, T1w, T1wCE e T2w. A Figura 3.2 repre-

sesta um caso em que o estado de metilação do paciente é positivo. Já a Figura 3.3 indica um caso de paciente com estado não-metilado (negativo).

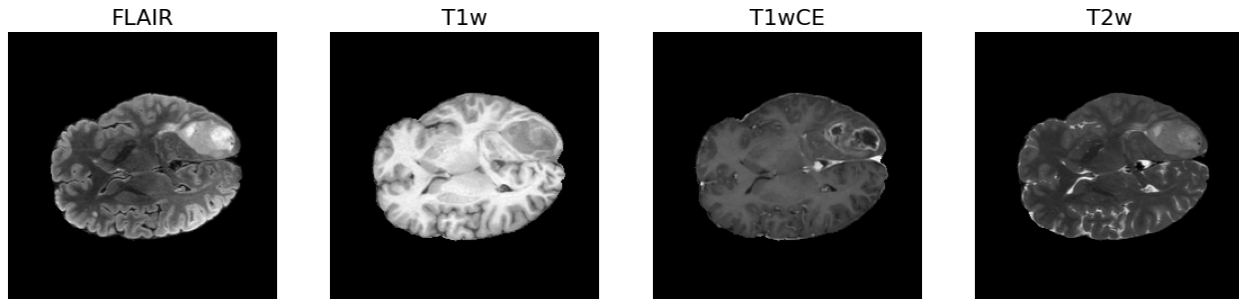


Figura 3.2: Imagens obtidas com exame de ressonância magnética representando um caso em que o estado de metilação é positivo (metilado).

### 3.3 Métricas de Avaliação

As métricas quantitativas utilizadas para avaliação do desempenho do modelo proposto são descritas abaixo.

#### 3.3.1 Acurácia

A acurácia é uma das métricas mais utilizadas em tarefas de classificação. De forma simples, essa métrica é basicamente o percentual de acertos obtidos. Assim, a acurácia é descrita como o número total de acertos — a somatória entre verdadeiros positivos (VP) e verdadeiros negativos (VN) — dividido pelo número total de casos, como descrita pela Equação 3.1.

$$\text{Acurácia} = \frac{\text{VP} + \text{VN}}{\text{P} + \text{N}} \quad (3.1)$$

Entretanto, é válido ressaltar que essa métrica pode não ser adequada em conjuntos não-balanceados, uma vez que não faz distinção de pesos entre as diferentes classes. Para

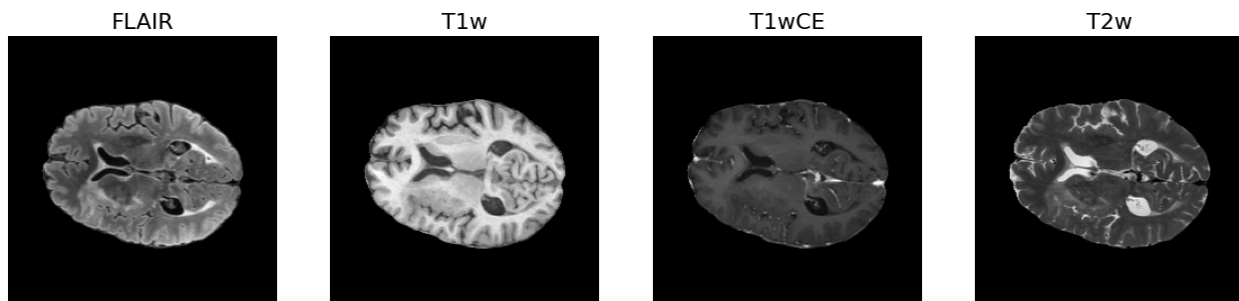


Figura 3.3: Imagens obtidas com exame de ressonância magnética representando um caso em que o estado de metilação é negativo (não-metilado).

considerar o caso acima, pode-se utilizar a Acurácia Balanceada, descrita na Equação 3.2, considerando a existência de duas classes possíveis.

$$\text{Acurácia} = \frac{1}{2} \times \left( \frac{\text{VP}}{\text{P}} + \frac{\text{VN}}{\text{N}} \right) \quad (3.2)$$

### 3.3.2 Sensibilidade

A sensibilidade calcula a probabilidade de detecção de resultados positivos nos casos em que realmente são positivos, sendo uma representação melhor para a identificação de uma doença, por exemplo, quando ela de fato existe na amostra. É obtida através da Equação 3.3, que considera os resultados verdadeiramente positivos (VP) e falsos negativos (FN).

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FN}} \quad (3.3)$$

### 3.3.3 Especificidade

A especificidade, ao contrário da sensibilidade, avalia a detecção de resultados verdadeiramente negativos. Essa é uma métrica amplamente avaliada em questões médicas, em que é de absoluta importância que um paciente com alguma doença não seja classificado como saudável e, dessa forma, não receba o tratamento adequado. Ela é descrita pela Equação 3.4.

$$\text{Especificidade} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FP}} \quad (3.4)$$

### 3.3.4 Medida F1

A medida F1 é a média harmônica entre precisão, calculada por meio da Equação 3.5, e sensibilidade (ou revocação), já previamente descrita na Equação 3.3. Ela é uma boa métrica para dados desbalanceados e é representada pela Equação 3.6.

$$\text{Precisão} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FP}} \quad (3.5)$$

$$\text{F1} = 2 \times \frac{\text{Precisão} \times \text{Revocação}}{\text{Precisão} + \text{Revocação}} \quad (3.6)$$

## 3.4 Recursos Computacionais

O desenvolvimento do modelo para este projeto será feito em linguagem de programação Python, sendo uma linguagem bastante consolidada para o uso de bibliotecas para aprendizado de máquina, funções científicas e numéricas e apresentação de gráficos. Algumas bibliotecas que podem ser destacadas são: NumPy<sup>1</sup>, scikit-learn<sup>2</sup>, TensorFlow<sup>3</sup>, Pandas<sup>4</sup> e Matplotlib<sup>5</sup>.

---

<sup>1</sup><https://www.numpy.org>

<sup>2</sup><https://scikit-learn.org>

<sup>3</sup><https://www.tensorflow.org>

<sup>4</sup><https://pandas.pydata.org>

<sup>5</sup><https://matplotlib.org>



## Capítulo 4

# Plano de Trabalho e Cronograma de Execução

O plano de trabalho é composto pelas seguintes atividades:

1. Estudo e aprofundamento de conhecimento técnico
2. Seleção da base de dados a ser utilizada
3. Pré-processamento e tratamento dos dados
4. Construção da rede neural a ser utilizada
5. Refinamento da arquitetura do modelo
6. Realização de testes e análise dos resultados
7. Comparação dos resultados obtidos com trabalhos disponíveis na literatura
8. Documentação e publicação dos resultados
9. Escrita da dissertação de mestrado
10. Apresentação da dissertação de mestrado

O cronograma de execução das atividades propostas divide-se em 3 etapas realizadas em um prazo de 24 meses e é apresentado na Tabela 4.1.

Atividades	1º ano						2º ano					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
<b>Etapa 1 - Preparação</b>												
Estudo bibliográfico	•	•	•	•	•	•	•	•				
Seleção de dados				•	•	•	•					
<b>Etapa 2 - Rede Neural</b>												
Construção da rede					•	•	•	•				
Realização de testes							•	•	•			
Comparação dos resultados									•	•		
<b>Etapa 3 - Conclusão</b>												
Publicação dos resultados											•	
Escrita da dissertação									•	•	•	•
Defesa da dissertação												•

Tabela 4.1: Cronograma de atividades dividido em bimestres.

# Bibliografia

- [1] S. Albawi, T. A. Mohammed, and S. Al-Zawi. Understanding of a convolutional neural network. In *International Conference on Engineering and Technology (ICET)*, pages 1–6, 2017.
- [2] S. Alonso, Y. Dai, K. Yamashita, S. Horiuchi, T. Dai, A. Matsunaga, R. Sánchez-Muñoz, C. Bilbao-Sieyro, J. C. Díaz-Chico, A. V. Chernov, A. Y. Strongin, and M. Perucho. Methylation of MGMT and ADAMTS14 in normal colon mucosa: biomarkers of a field defect for cancerization preferentially targeting elder african-americans. *Oncotarget*, 6(5):3420–3431, 2015.
- [3] B. Auffinger, D. Spencer, P. Pytel, A. U. Ahmed, and M. S. Lesniak. The role of glioma stem cells in chemotherapy resistance and glioblastoma multiforme recurrence. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(7):741–752, 2015.
- [4] J. Bai, R. Posner, T. Wang, C. Yang, and S. Nabavi. Applying deep learning in digital breast tomosynthesis for automatic breast cancer detection: A review. *Medical Image Analysis*, 71:102049, 2021.
- [5] U. Baid, S. Ghodasara, S. Mohan, M. Bilello, E. Calabrese, E. Colak, K. Farahani, J. Kalpathy-Cramer, F. C. Kitamura, S. Pati, L. M. Prevedello, J. D. Rudie, C. Sako, R. T. Shinohara, T. Bergquist, R. Chai, J. Eddy, J. Elliott, W. Reade, T. Schaffter, T. Yu, J. Zheng, A. W. Moawad, L. O. Coelho, O. McDonnell, E. Miller, F. E. Moron, M. C. Oswood, R. Y. Shih, L. Siakallis, Y. Bronstein, J. R. Mason, A. F. Miller, G. Choudhary, A. Agarwal, C. H. Besada, J. J. Derakhshan, M. C. Diogo, D. D. Do-Dai, L. Farage, J. L. Go, M. Hadi, V. B. Hill, M. Iv, D. Joyner, C. Lincoln, E. Lotan, A. Miyakoshi, M. Sanchez-Montano, J. Nath, X. V. Nguyen, M. Nicolas-Jilwan, J. O. Jimenez, K. Ozturk, B. D. Petrovic, C. Shah, L. M. Shah, M. Sharma, O. Simsek, A. K. Singh, S. Soman, V. Statsevych, B. D. Weinberg, R. J. Young, I. Ikuta, A. K. Agarwal, S. C. Cambron, R. Silbergleit, A. Dusoi, A. A. Postma, L. Letourneau-Guillon, G. J. G. Perez-Carrillo, A. Saha, N. Soni, G. Zaharchuk, V. M. Zohrabian, Y. Chen, M. M. Cekic, A. Rahman, J. E. Small, V. Sethi, C. Davatzikos, J. Mongan, C. Hess, S. Cha, J. Villanueva-Meyer, J. B. Freymann, J. S. Kirby, B. Wiestler, P. Crivellaro, R. R. Colen, A. Kotrotsou, D. Marcus, M. Milchenko, A. Nazeri, H. Fathallah-Shaykh, R. Wiest, A. Jakab, M.-A. Weber, A. Mahajan, B. Menze, A. E. Flanders, and S. Bakas. The RSNA-ASNR-MICCAI BraTS 2021 benchmark on brain tumor segmentation and radiogenomic classification. *arXiv preprint arXiv:2107.02314*, 2021.

- [6] L. Beyer, P. Izmailov, A. Kolesnikov, M. Caron, S. Kornblith, X. Zhai, M. Minderer, M. Tschannen, I. Alabdulmohsin, and F. Pavetic. FlexiViT: One model for all patch sizes. *arXiv preprint arXiv:2212.08013*, 2022.
- [7] K. Clark, B. Vendt, K. Smith, J. Freymann, J. Kirby, P. Koppel, S. Moore, S. Phillips, D. Maffitt, M. Pringle, L. Tarbox, and F. Prior. The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and operating a public information repository. *Journal of Digital Imaging*, 26(6):1045–1057, 2013.
- [8] Z. Dai, H. Liu, Q. V. Le, and M. Tan. Coatnet: Marrying convolution and attention for all data sizes. *arXiv preprint arXiv:2106.04803*, 2021.
- [9] M. Dildar, S. Akram, M. Irfan, H. U. Khan, M. Ramzan, A. R. Mahmood, S. A. Alsaiani, A. H. M. Saeed, M. O. Alraddadi, and M. H. Mahnashi. Skin cancer detection: A review using deep learning techniques. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(10):5479, 2021.
- [10] D. T. Do, M.-R. Yang, L. H. T. Lam, N. Q. K. Le, and Y.-W. Wu. Improving mgmt methylation status prediction of glioblastoma through optimizing radiomics features using genetic algorithm-based machine learning approach. *Scientific Reports*, 12(1), 2022.
- [11] A. Dosovitskiy, L. Beyer, A. Kolesnikov, D. Weissenborn, X. Zhai, T. Unterthiner, M. Dehghani, M. Minderer, G. Heigold, S. Gelly, J. Uszkoreit, and N. Houlsby. An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale. *arXiv preprint arXiv:2010.11929*, 2020.
- [12] S. Grochans, A. M. Cybulska, D. Simińska, J. Korbecki, K. Kojder, D. Chlubek, and I. Baranowska-Bosiacka. Epidemiology of glioblastoma multiforme—literature review. *Cancers*, 14(10), 2022.
- [13] L. Han and M. R. Kamdar. MRI to MGMT: predicting methylation status in glioblastoma patients using convolutional recurrent neural networks. *Pacific Symposium on Biocomputing*, pages 331–342, 2018.
- [14] K. He, X. Zhang, S. Ren, and J. Sun. Deep residual learning for image recognition. *arXiv preprint arXiv:1512.03385*, 2015.
- [15] G. Huang, Z. Liu, L. van der Maaten, and K. Q. Weinberger. Densely connected convolutional networks. *arXiv preprint arXiv:1608.06993*, 2016.
- [16] P. Kim. Convolutional neural network. In *MATLAB Deep Learning: With Machine Learning, Neural Networks and Artificial Intelligence*, pages 121–147. Apress, 2017.
- [17] D. P. Kingma and M. Welling. Auto-encoding variational bayes. *arXiv preprint arXiv:1312.6114*, 2013.
- [18] N. Q. K. Le, D. T. Do, F.-Y. Chiu, E. K. Y. Yapp, H.-Y. Yeh, and C.-Y. Chen. XG-Boost improves classification of MGMT promoter methylation status in IDH1 wildtype glioblastoma. *Journal of Personalized Medicine*, 10(3):128, 2020.

- [19] Y. LeCun, L. Bottou, Y. Bengio, and P. Haffner. Gradient-based learning applied to document recognition. *Proceedings of the IEEE*, 86(11):2278–2324, 1998.
- [20] E. Lotan, R. Jain, N. Razavian, G. M. Fatterpekar, and Y. W. Lui. State of the art: Machine learning applications in glioma imaging. *American Roentgen Ray Society*, 212(1):26–37, 2019.
- [21] C. Luchini, A. Pea, and A. Scarpa. Artificial intelligence in oncology: current applications and future perspectives. *British Journal of Cancer*, 126(1):4–9, 2021.
- [22] X. A. López-Cortés, F. Matamala, B. Venegas, and C. Rivera. Machine-learning applications in oral cancer: A systematic review. *Applied Sciences*, 12(11):5715, 2022.
- [23] B. H. Menze, A. Jakab, S. Bauer, J. Kalpathy-Cramer, K. Farahani, J. Kirby, Y. Burren, N. Porz, J. Slotboom, R. Wiest, L. Lanczi, E. Gerstner, M.-A. Weber, T. Arbel, B. B. Avants, N. Ayache, P. Buendia, D. L. Collins, N. Cordier, J. J. Corso, A. Criminisi, T. Das, H. Delingette, C. Demiralp, C. R. Durst, M. Dojat, S. Doyle, J. Festa, F. Forbes, E. Geremia, B. Glocker, P. Golland, X. Guo, A. Hamamci, K. M. Iftekharuddin, R. Jena, N. M. John, E. Konukoglu, D. Lashkari, J. A. Mariz, R. Meier, S. Pereira, D. Precup, S. J. Price, T. R. Raviv, S. M. S. Reza, M. Ryan, D. Sarikaya, L. Schwartz, H.-C. Shin, J. Shotton, C. A. Silva, N. Sousa, N. K. Subbanna, G. Szekely, T. J. Taylor, O. M. Thomas, N. J. Tustison, G. Unal, F. Vasseur, M. Wintermark, D. H. Ye, L. Zhao, B. Zhao, D. Zikic, M. Prastawa, M. Reyes, and K. Van Leemput. The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS). *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(10):1993–2024, 2015.
- [24] T. N. T. Minh, V. H. Le, and N. Q. K. Le. Diffusion-tensor imaging and dynamic susceptibility contrast MRIs improve radiomics-based machine learning model of MGMT promoter methylation status in glioblastomas. *Biomedical Signal Processing and Control*, 86:105122, 2023.
- [25] S. J. Pan and Q. Yang. A survey on transfer learning. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 22(10):1345–1359, 2010.
- [26] G. Pfeifer. Defining driver dna methylation changes in human cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4):1166, 2018.
- [27] O. S. Pianykh. What is DICOM? In *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)*, page 3–5. Springer Berlin Heidelberg, 2008.
- [28] L. Scarpacci, T. Mikkelsen, S. Cha, S. Rao, S. Tekchandani, D. Gutman, J. H. Saltz, B. J. Erickson, N. Pedano, A. E. Flanders, J. Barnholtz-Sloan, Q. Ostrom, D. Barboriak, and L. J. Pierce. The cancer genome atlas glioblastoma multiforme collection (TCGA-GBM). *The Cancer Imaging Archive*, 2016.
- [29] A. C. G. Vargas, A. M. P. Carvalho, and C. N. Vasconcelos. Um estudo sobre redes neurais convolucionais e sua aplicação em detecção de pedestres. In *Conference on Graphics, Patterns and Images (SIBGRAPI)*, pages 1–4, 2016.

- [30] M. T. Vlaardingerbroek and J. A. den Boer. MRI and its hardware. In *Magnetic Resonance Imaging*, page 1–43. Springer Berlin Heidelberg, 1996.
- [31] L. Wang. Deep learning techniques to diagnose lung cancer. *Cancers*, 14(22):5569, 2022.
- [32] C. Zhang, H. Zhao, J. Li, H. Liu, F. Wang, Y. Wei, J. Su, D. Zhang, T. Liu, and Y. Zhang. The identification of specific methylation patterns across different cancers. *PLoS ONE*, 10(3):e0120361, 2015.