

Universidade Federal de Uberlândia



Ricardo de Lima Thomaz

**MODELO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA COM
FRONTEIRA DE DECISÃO FECHADA PARA
IDENTIFICAÇÃO DE CARCINOMA
HEPATOCELULAR INICIAL**

Uberlândia

2018

Ricardo de Lima Thomaz

**MODELO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA COM
FRONTEIRA DE DECISÃO FECHADA PARA
IDENTIFICAÇÃO DE CARCINOMA
HEPATOCELULAR INICIAL**

Tese apresentada à Faculdade de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Orientador: Prof. Alcimar Barbosa Soares, Dr.
Coorientadora: Prof.^a Ana Claudia Patrocínio, Dra.**

Uberlândia

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

T465m Thomaz, Ricardo de Lima, 1990-
2018 Modelo de aprendizado de máquina com fronteira de decisão fechada para identificação de carcinoma hepatocelular inicial / Ricardo de Lima Thomaz. - 2018.
179 f. : il.

Orientador: Alcimar Barbosa Soares.
Coorientadora: Ana Claudia Patrocínio.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.769>
Inclui bibliografia.

1. Engenharia elétrica - Teses. 2. Fígado - Câncer - Diagnóstico - Teses. 3. Fígado - Tomografia computadorizada - Teses. I. Soares, Alcimar Barbosa, 1965- II. Patrocínio, Ana Claudia. III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica. IV. Título.

CDU: 621.3

Maria Salete de Freitas Pinheiro – CRB6/1262

RICARDO DE LIMA THOMAZ

Modelo de aprendizado de máquina com fronteira de decisão fechada para identificação de carcinoma hepatocelular inicial

Tese apresentada à Faculdade de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Engenharia Elétrica – Imagens Médicas.

Data de defesa: 11/04/2018.

Resultado: APROVADO

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alcimar Barbosa Soares – UFU – MG – Orientador

Prof.^a Dr.^a Ana Claudia Patrocínio – UFU – MG – Coorientadora

Prof. Dr. Tulio Augusto Alves Macedo – UFU – MG

Prof. Dr. André Carlos Ponce de Leon Ferreira de Carvalho – USP – SP

Prof.^a Dr.^a Ana Maria Marques da Silva – PUC – RS

*Este trabalho é dedicado com amor a minha
namorada, Thalita, minha mãe, Eunice, meu pai, José
Ricardo, minhas irmãs, Nágila e Raíssa, e a toda minha
família.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Prof. Dr. Alcimar Barbosa Soares e Prof.^a Dra. Ana Claudia Patrocínio, pela orientação acadêmica e pessoal durante as etapas de desenvolvimento deste trabalho, assim como pela confiança em minhas ideias.

Aos radiologistas Prof. Dr. Tulio Augusto Alves Macedo e João Eliton Bonin, pelo auxílio e suporte no desenvolvimento deste trabalho.

A minha namorada, Thalita Villaron Lima, pelo amor dedicado a mim, pela compreensão e pela presença durante todos os momentos importantes, bons ou ruins.

Aos meus pais, Eunice e José Ricardo, por me fornecerem tudo de essencial durante o longo caminho desde minha infância ao presente momento.

Aos meus professores de graduação e pós-graduação Alcimar Barbosa Soares, Ana Claudia Patrocínio, Adriano O. Andrade, Adriano A. Pereira, Eduardo Lázaro Martins, Alexandre Cardoso, Edgard Lamounier e docentes da FEELT, pela minha formação e apoio durante todas as etapas envolvidas no ensino de nível superior.

Aos meus amigos de graduação e pós-graduação, Andrei Nakagawa, Amanda Medeiros, Daniel Teodoro, Pedro C. Carneiro, e aos meus colegas do BioLab, pelos momentos de descontração, risadas e gargalhadas que auxiliaram muito na continuação saudável do desenvolvimento desta tese.

Este trabalho tem o apoio financeiro do CNPq – Conselho Nacional de
Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Resumo

O carcinoma hepatocelular é o quinto tipo mais comum e o terceiro mais mortal entre todos os tipos de cânceres. A detecção precoce desta lesão é de alta relevância, uma vez que tratamentos curativos podem ser utilizados. Assim, sistemas propostos na literatura visam auxiliar o diagnóstico de lesões hepáticas em tomografia computadorizada. Entre os métodos para detecção automática, o uso de *autoencoders* para caracterização do parênquima hepático e busca sequencial de lesões apresenta bons resultados. Entretanto, a busca por regiões distintas do parênquima hepático não necessariamente resultará na detecção de lesões. Desta forma, foi levantada a hipótese de que o uso de um modelo de uma classe que caracteriza o CHC inicial como função de aptidão de uma meta-heurística permitirá a identificação de lesões em exames de CT. Para isso, foi proposto o uso de um conjunto de máquinas de vetores de suporte de uma classe (EOCSVM) para caracterizar o CHC inicial em um espaço de atributos previamente selecionado. Por meio do uso destes modelos como função de aptidão de uma otimização por enxame de partículas, foi feita a detecção de regiões com alta probabilidade de conter um CHC inicial. Após a avaliação de 28 exames por um método de validação cruzada, 97,05% das lesões foram corretamente detectadas pelo modelo EOCSVM que priorizou a minimização de falso-negativos. Os modelos priorizando F-Score e falso-positivos resultaram em 89,70% e 82,35% de lesões detectadas, respectivamente. Avaliando os resultados no ponto de máxima sensibilidade, o EOCSVM_{FN} resultou em uma média de 3,91 casos de falso-positivos por exame, similar ao estado da arte. As áreas abaixo das curvas ROC para os modelos priorizando FN, F-Score e FP resultaram em 0.94, 0.84 e 0.82, respectivamente. Portanto, os resultados apresentados permitiram confirmar a hipótese de que o uso de um modelo OCSVM caracterizando CHC inicial como função de aptidão de um PSO possibilita a detecção de CHC inicial em exames de CT. Como principal contribuição científica, esta tese introduziu o uso de modelos de fronteira de decisão fechada como função de aptidão de um algoritmo de otimização com o foco em detecção de regiões de interesse.

Palavras-chave: carcinoma hepatocelular inicial; detecção automática; classificação; classificadores de uma classe; sistemas CAD.

Abstract

Hepatocellular carcinoma is the fifth most common and the third most deadly type among all cancers. Its early detection is of high relevance, since curative treatments can be used. Thus, computer systems available in the literature aim to aid in the diagnosis of hepatic lesions in computed tomography. Among the methods for automatic detection, the use of autoencoders for characterizing the hepatic parenchyma and searching lesions show good results. However, this search will not necessarily result in the detection of lesions. Thus, we hypothesized that the use of a one-class model that characterizes early HCC as a fitness function of a metaheuristic will allow the identification of lesions in CT scans. For this, we proposed the use of an ensemble of one-class support vector machines (EOCSVM) to characterize early HCC. By using these models as the fitness function of a Particle Swarm Optimization algorithm, regions with a high probability of early HCC were detected. After evaluating 28 exams by a cross-validation method, 97.05% of the lesions were correctly detected by the EOCSVM model that prioritized the minimization of false negatives. Models prioritizing F-Score and false positives resulted in 89.70% and 82.35% of lesions detected, respectively. By evaluating the results at the point of maximum sensitivity, the EOCSVM_{FN} resulted in an average of 3.91 false positive cases per exam, similarly to the state-of-the-art. The areas under the ROC curves for the models prioritizing FN, F-Score and FP resulted in 0.94, 0.84 and 0.82, respectively. Therefore, the results allowed us to confirm the hypothesis that the use of an OCSVM model characterizing early HCC as a PSO fitness function allows the detection of early HCC in CT exams. As the main scientific contribution, this thesis introduced the use of closed decision boundary models as fitness function of an optimization algorithm with the focus on detecting regions of interest.

Keywords: early hepatocellular carcinoma; automatic detection; classification; one-class classifiers; CAD systems.

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| FIGURA 2.1 EXEMPLO EM CT DE ADENOMA HEPATOCELULAR DEMARCADO POR UM ASTERISCO NA FASE SEM CONTRASTE (A). A FASE ARTERIAL (B) APRESENTA UMA HIPERATENUAÇÃO DA LESÃO, ENQUANTO AS FASES PORTAL (C) E EQUILÍBRIO (D) APRESENTAM UMA HIPOATENUAÇÃO. | 39 |
| FIGURA 2.2 EXEMPLO EM CT DE FNH DEMARCADA PELA SETA NA FASE ARTERIAL (A). OBSERVA-SE A HIPERATENUAÇÃO HOMOGÊNEA DA LESÃO COM A CICATRIZ CENTRAL HIPOATENUANTE NA FASE ARTERIAL (A), ENQUANTO TODA LESÃO ESTÁ HIPOATENUANTE NA FASE PORTAL (B). | 40 |
| FIGURA 2.3 EXEMPLO EM CT DE HEMANGIOMA DEMARCADO PELA SETA NA FASE SEM CONTRASTE (A) EM QUE APRESENTA UM PADRÃO HIPOATENUANTE EM RELAÇÃO AO PARÊNQUIMA HEPÁTICO. JÁ NAS FASES ARTERIAL (B) E PORTAL (C), O HEMANGIOMA APRESENTA UM PADRÃO HIPERATENUANTE EM RELAÇÃO AO PARÊNQUIMA HEPÁTICO. | 41 |
| FIGURA 2.4 EXEMPLO EM CT DE CHC MASSIVO (A) EM COMPARAÇÃO COM UM CARCINOMA FIBROLAMELAR (B) NA FASE SEM CONTRASTE. NESTE EXEMPLO É POSSÍVEL OBSERVAR A PRESENÇA DE CALCIFICAÇÕES NO CARCINOMA FIBROLAMELAR, CONFORME SETA ISOLADA (B). | 42 |
| FIGURA 2.5 EXEMPLO EM CT DE CHC CLÁSSICO, NA QUAL A LESÃO NÃO É VISÍVEL NA FASE SEM CONTRASTE (A), CONFORME DEMARCADA PELA SETA (A E B). NA FASE ARTERIAL (B) A LESÃO SE TORNA HIPERATENUANTE, SEGUIDO PELO <i>WASHOUT</i> NA FASE PORTAL (C) TORNANDO A LESÃO HIPOATENUANTE, ASSIM COMO NA FASE EQUILÍBRIO (D). | 43 |
| FIGURA 3.1 ILUSTRAÇÃO DAS QUATRO GERAÇÕES DE CT, SENDO A PRIMEIRA GERAÇÃO (A) CARACTERIZADA PELA INCIDÊNCIA EM PARALELO DOS FEIXES DE RAIOS X. A SEGUNDA GERAÇÃO (B), SIMILAR À PRIMEIRA GERAÇÃO, PORÉM COM FEIXE EM LEQUE DE PEQUENA ABERTURA. A TERCEIRA GERAÇÃO (C) É CARACTERIZADA PELOS DETECTORES EM ARCO. A QUARTA GERAÇÃO (D) É CARACTERIZADA PELO CONJUNTO CIRCULAR DE DETECTORES. | 45 |
| EM 1989, COM BASE NA TERCEIRA E QUARTA GERAÇÕES, UMA NOVA MODALIDADE DE CT CONHECIDA COMO TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA HELICOIDAL (SPIRAL-CT OU HELICAL-CT) FOI DESENVOLVIDA (PROKOP; SCHAEFER-PROKOP; GALANSKI, 2011; SMITH; WEBB, 2010). ESSA NOVA MODALIDADE INTRODUZIU A AQUISIÇÃO CONTÍNUA DE SINAIS DURANTE O MOVIMENTO DO PAR FONTE-DETECTOR EM RELAÇÃO A MESA DE SUPORTE AO PACIENTE. DESTA FORMA, O SINAL É OBTIDO EM MOVIMENTO HELICOIDAL RELATIVO AO PACIENTE, CONFORME FIGURA 3.2, EM VEZ DE MOVIMENTO RADIAL DISCRETO, PORTANTO, REDUZINDO O TEMPO NECESSÁRIO PARA A AQUISIÇÃO DE IMAGENS VOLUMÉTRICAS EM CT. | 45 |

| | |
|--|----|
| FIGURA 3.2 ILUSTRAÇÃO DO MOVIMENTO DO PAR FONTE-DETECTOR EM RELAÇÃO AO PACIENTE DURANTE UM EXAME DE CT HELICOIDAL. | 46 |
| COM BASE NA TERCEIRA GERAÇÃO DE CT, A TOMOGRAFIA FOI APERFEIÇOADA POR MEIO DA UTILIZAÇÃO DE MÚLTIPLAS FILEIRAS DE DETECTORES EM PARALELO NO EIXO AXIAL, MODALIDADE CONHECIDA COMO TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE MÚLTIPLOS DETECTORES (BRONZINO; PETERSON, 2014; PROKOP; SCHAEFER-PROKOP; GALANSKI, 2011). ESSE EXAME É SIMILAR AOS EXAMES DA TERCEIRA GERAÇÃO DE CT, PODENDO SER EM MOVIMENTO HELICOIDAL OU APENAS CIRCULAR. DIFERENTEMENTE DA TERCEIRA GERAÇÃO, A COLIMAÇÃO DOS RAIOS X FORMA UM FEIXE DE MODO A INCIDIR SOBRE TODA A SUPERFÍCIE DE MÚLTIPLAS FILEIRAS DE DETECTORES, CONFORME FIGURA 3.3. | 46 |
| FIGURA 3.3 ILUSTRAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE RAIOS X SOBRE O CONJUNTO DE FILEIRAS DE DETECTORES EM UM EXAME DE CT. IMAGEM MODIFICADA DE (PROKOP; SCHAEFER-PROKOP; GALANSKI, 2011). | 46 |
| FIGURA 3.4 GRÁFICO DOS NÍVEIS DE INTENSIDADE (HU) DO FÍGADO E DE UM TUMOR HIPERVASCULAR NAS DIFERENTES FASES DE IMAGENS EM UM EXAME DE CT EM 4-FASES. | 47 |
| FIGURA 3.5 DIAGRAMA DE BLOCOS DE UM ALGORITMO EVOLUCIONÁRIO. | 56 |
| FIGURA 3.6 COMPORTAMENTO DE UMA PARTÍCULA NO ESPAÇO BIDIMENSIONAL. INÉRCIA, MEMÓRIA E COOPERAÇÃO DESEMPENHAM UM PAPEL FUNDAMENTAL PARA A ATUALIZAÇÃO DA POSIÇÃO DE CADA PARTÍCULA, EVITANDO UMA CONVERGÊNCIA PRECOCE. | 62 |
| FIGURA 3.7 ILUSTRAÇÃO DA TOPOLOGIA EM ANEL COM $k = 2$, OU SEJA, CADA PARTÍCULA SE CONECTADA COM SEUS DOIS VIZINHOS MAIS PRÓXIMOS. A LINHA PONTILHADA REPRESENTA A FORMAÇÃO DE UM SUBGRUPO, O QUAL BUSCA POR UMA OTIMIZAÇÃO LOCAL. OS SUBGRUPOS PODEM SE INTERSECTAR, PERMITINDO ASSIM A TRANSFERÊNCIA DE ÓTIMOS LOCAIS OU GLOBAIS PARA AS OUTRAS PARTÍCULAS, COMO POR EXEMPLO A COMUNICAÇÃO INDIRETA ENTRE AS PARTÍCULAS 3 E 8 POR MEIO DE VIZINHOS INDIRETAMENTE COMUNS (PARTÍCULA 1 E 2). | 64 |
| FIGURA 3.8 TOPOLOGIA DE UMA REDE NEURAL ARTIFICIAL DO TIPO <i>AUTOENCODER</i> . NESTA TOPOLOGIA, AS CONEXÕES DA CAMADA DE ENTRADA SÃO RESPONSÁVEIS PELA CODIFICAÇÃO DA INFORMAÇÃO (X) EM OUTRA DIMENSIONALIDADE (Y), ENQUANTO AS CONEXÕES NA CAMADA DE SAÍDA REALIZAM A DECODIFICAÇÃO, TENTANDO RECONSTRUIR A ENTRADA ORIGINAL (X). | 68 |

| | |
|---|-----|
| FIGURA 3.9 ILUSTRAÇÃO DA CRIAÇÃO DE UM HIPERPLANO ÓTIMO QUE SEPARA DUAS CLASSES POR MEIO DA SELEÇÃO DE VETORES DE SUPORTE (FORMAS GEOMÉTRICAS NA COR CINZA). NO LADO ESQUERDO, CONSIDERANDO UM ESPAÇO DE DADOS EM UMA DIMENSÃO d' , PODE-SE OBSERVAR A DEFINIÇÃO DE UM HIPERPLANO h' QUE SEPARA LINEARMENTE DUAS CLASSES À UMA DISTÂNCIA l' POR MEIO DA SELEÇÃO DE DADOS COMO VETORES DE SUPORTE. NO LADO DIREITO, CONSIDERANDO O ESPAÇO DE DADOS d COMO O ESPAÇO ORIGINAL, OBSERVA-SE A TRANSFORMAÇÃO NÃO-LINEAR DOS DADOS E DA FRONTEIRA DE DECISÃO h' EM h POR MEIO DE UM DADO <i>KERNEL</i> | 70 |
| FIGURA 3.10 ILUSTRAÇÃO DAS FRONTEIRAS DE DECISÃO DE UM CLASSIFICADOR DE UMA CLASSE E DE UM CLASSIFICADOR CONVENCIONAL..... | 73 |
| FIGURA 3.11 ILUSTRAÇÃO DAS FRONTEIRAS DE DECISÃO FECHADAS GERADAS PARA UM CONJUNTO QUALQUER DE DADOS. NO LADO ESQUERDO, PARA UM VALOR DE ν GRANDE, FOI CRIADA UMA FRONTEIRA SUAVE (LINHA CHEIA) QUE UTILIZA MUITOS VETORES DE SUPORTE (PONTOS PREENCHIDOS), DEIXANDO $X\%$ DOS DADOS FORA DO MODELO. JÁ NO LADO DIREITO, UMA FRONTEIRA DE DECISÃO SINUOSA (LINHA CHEIA) FOI CRIADA DEVIDO AO VALOR PEQUENO DE ν' . AS LINHAS PONTILHADAS REPRESENTAM OUTRAS FRONTEIRAS DE DECISÃO PARA OUTRAS FRAÇÕES DE <i>OUTLIERS</i> | 75 |
| FIGURA 4.1 SEGMENTAÇÃO AUTOMÁTICA DO FÍGADO EM CT, NA QUAL A FRONTEIRA EM VERMELHO REPRESENTA O RESULTADO DA SEGMENTAÇÃO..... | 79 |
| FIGURA 4.2 EXEMPLO DE ALGORITMO AUTOMÁTICO PARA DETECÇÃO DE LESÕES HEPÁTICAS EM CT, NOS QUAIS OS RETÂNGULOS AMARELOS APRESENTAM LESÕES CORRETAMENTE IDENTIFICADAS, E OS RETÂNGULOS VERMELHOS APRESENTAM REGIÕES INCORRETAMENTE IDENTIFICADAS COMO LESÕES..... | 81 |
| FIGURA 4.3 LESÃO FOCAL PEQUENA DESTACADA NA FASE ARTERIAL (A) E FASE PORTAL (B), REALÇADA POR MEIO DE MAPEAMENTO DE COR POR AEF (C)..... | 89 |
| FIGURA 5.1 DIAGRAMA ILUSTRANDO TODOS OS PASSOS DA METODOLOGIA DESTA TESE. CADA ETAPA É DETALHADA NOS PRÓXIMOS CAPÍTULOS..... | 91 |
| FIGURA 5.2 EXEMPLO DE EXAME COM TRÊS FASES DE CONTRASTE NÃO SINCRONIZADAS A, B E C, REPRESENTANDO AS FASES DE EQUILÍBRIO, PORTAL E ARTERIAL, RESPECTIVAMENTE. O ESPECIALISTA SELECIONA A ROI EM UMA DAS TRÊS FASES (E. G., FASE A) E A ROI É REPLICADA NAS DEMAIS FASES (B E C). DEVIDO À FALTA DE SINCRONIA, O ESPECIALISTA DEVE REALINHAR AS ROI EM CADA FASE, RESULTANDO EM UMA ROI SINCRONIZADA ENTRE FASES (D, E E F). O RETÂNGULO VERMELHO REALÇA A LESÃO VISUALIZADA EM D, E, E F..... | 97 |
| FIGURA 5.3 DIAGRAMA DE BLOCOS ILUSTRANDO A METODOLOGIA PARA ANÁLISE DE TODAS AS FATIAS DE UM EXAME EM CT..... | 103 |

| | |
|--|-----|
| FIGURA 5.4 DIAGRAMA DO ALGORITMO DE SEGMENTAÇÃO HEPÁTICA 3D POR MEIO DE CRESCIMENTO DE REGIÃO E OCSVM. O ALGORITMO DE LANÇAMENTO DE SEMENTES (SEÇÃO 5.2.1) FORNECE EXEMPLOS PARA O TREINAMENTO DOS TRÊS OCSVM, ASSIM COMO SEMENTES INICIAIS PARA O CRESCIMENTO DE REGIÃO. A HIERARQUIA NA CLASSIFICAÇÃO DA VIZINHANÇA 26-CONECTADO RESULTA EM TRÊS MÁSCARAS DE SEGMENTAÇÃO EM DIFERENTES NÍVEIS DE CONFIANÇA. | 107 |
| FIGURA 5.5 REGIÕES DE INTERESSE CONCÊNTRICAS DE DIMENSÕES 40x40, 30x30, 20x20 E 10x10 PIXELS. | 109 |
| FIGURA 5.6 EXTRAÇÃO DE ATRIBUTOS E SEPARAÇÃO DE DADOS. UM TOTAL DE 228 ATRIBUTOS FORAM EXTRAÍDOS DE CADA EXEMPLO DE ROI DISPONÍVEL PARA AMBAS CLASSES (TARGET E OUTLIER) E ARMAZENADOS EM UMA MATRIZ DE DADOS. OS DADOS FORAM DIVIDIDOS EM GRUPO DE TREINO E HOLDOUT PARA O POSTERIOR TREINAMENTO DO CLASSIFICADOR E AVALIAÇÃO DOS ATRIBUTOS SELECIONADOS. | 113 |
| FIGURA 5.7 DIAGRAMA DO FUNCIONAMENTO DO ALGORITMO DE SELEÇÃO DE ATRIBUTOS BASEADO EM GA. A VALIDAÇÃO CRUZADA (10-FOLD) É EXECUTADA QUATRO VEZES, RESULTANDO EM ATÉ 40 VETORES PRELIMINARES DE ATRIBUTOS..... | 115 |
| FIGURA 5.8 ALGORITMO UTILIZADO PARA AVALIAR CADA VETOR PRINCIPAL DE ATRIBUTOS POR MEIO DA MEDIDA DE DESEMPENHO DE DOIS CLASSIFICADORES OCSVM..... | 115 |
| FIGURA 5.9 DIAGRAMA DO ALGORITMO CENTRAL DESTA TESE. OS EXEMPLOS DE ROI SÃO UTILIZADOS PARA O TREINAMENTO (CHC INICIAL) E AVALIAÇÃO (CHC INICIAL E OUTLIERS). O MODELO GERADO É UTILIZADO COMO FUNÇÃO OBJETIVO DE UM ALGORITMO DE OTIMIZAÇÃO POR ENXAME DE PARTÍCULAS (PSO), O QUAL DETECTARÁ AS REGIÕES DE INTERESSE QUE POSSUAM MAIOR SIMILARIDADE COM O MODELO..... | 117 |
| FIGURA 5.10 DIAGRAMA DE BLOCOS DETALHANDO O ALGORITMO DE DETECÇÃO AUTOMÁTICA DE ROI POR MEIO DA BUSCA NÃO-DETERMINÍSTICA POR PSO. | 119 |
| FIGURA 5.11 MAPA DE APTIDÃO CUMULATIVO F DAS PARTÍCULAS DE UMA FATIA QUALQUER DE UM EXAME X . A REGIÃO DESTACADA APRESENTA UMA ROI ONDE APENAS UMA PARTÍCULA FOI EXPANDIDA. POR OUTRO LADO, A REGIÃO NÃO DESTACADA APRESENTA A SOMAÇÃO DE DIVERSAS PARTÍCULAS EXPANDIDAS. CONSIDERANDO UMA ESCALA DE COR CONTÍNUA, E DADO QUE A COR AMARELA APRESENTA MELHOR APTIDÃO QUE A COR AZUL, NOTA-SE O REALCE DA REGIÃO COM MÚLTIPLAS PARTÍCULAS. | 124 |
| FIGURA 6.1 FATIAS NAS QUAIS O ALGORITMO DE IDENTIFICAÇÃO AUTOMÁTICA FOI INTERROMPIDO PARA OS EXAMES (A) A1EA, (B) A4NK, E (C) AAV6. O PONTO VERMELHO REPRESENTA A SEMENTE COM MELHOR APTIDÃO, ENQUANTO OS PONTOS AZUIS REPRESENTAM OS INDIVÍDUOS DA PRIMEIRA GERAÇÃO..... | 130 |

| | |
|---|-----|
| FIGURA 6.2 FATIAS INICIAIS NAS FASES (A) ARTERIAL E (B) PORTAL PARA O ALGORITMO DE IDENTIFICAÇÃO AUTOMÁTICA DO FÍGADO EM CT. O PONTO EM VERMELHO REPRESENTA A SEMENTE COM MELHOR APTIDÃO, ENQUANTO OS PONTOS AMARELOS AS SEMENTES DA ATUAL GERAÇÃO, OS ROSAS DA GERAÇÃO ANTERIOR, E OS AZUIS DA GERAÇÃO INICIAL..... | 130 |
| FIGURA 6.3 DISTRIBUIÇÃO DE (A) FATIAS VERDADEIRO-POSITIVAS E (B) VOLUMES FALSO-POSITIVOS PARA TODOS OS EXAMES NAS FASES ARTERIAL E <i>WASHOUT</i> . O SÍMBOLO “+” INDICA <i>OUTLIERS</i> NAS DISTRIBUIÇÕES DAS ESTIMATIVAS. | 133 |
| FIGURA 6.4 ERRO NA SEGMENTAÇÃO DO FÍGADO NO EXAME A4NK NA FASE ARTERIAL. A PRESENÇA DE LESÃO AVANÇADA NO LOBO DIREITO (A) EVITOU A CONTINUAÇÃO DA SEGMENTAÇÃO, ENQUANTO A SEPARAÇÃO ENTRE LOBOS DIREITO E ESQUERDO (B) DIVIDIU A SEGMENTAÇÃO EM REGIÕES DISTINTAS, PROVOCANDO ERROS NA AVALIAÇÃO..... | 134 |
| FIGURA 6.5 ERROS DE SEGMENTAÇÃO DO EXAME HCCDB09 NA FASE <i>WASHOUT</i> . A INTERRUPÇÃO ABRUPTA DO CRESCIMENTO DE REGIÃO (A) RESULTOU NA NÃO SEGMENTAÇÃO DE DIVERSAS FATIAS, ASSIM COMO A INTERRUPÇÃO PRECOCE (B) ANTES DO FINAL DO LOBO DIREITO. | 135 |
| FIGURA 6.6 ERROS DE SEGMENTAÇÃO PARA O EXAME HCCDB16 (A) NA FASE ARTERIAL E EXAME HCCDB04 (B) NA FASE <i>WASHOUT</i> . O VOLUME SEGMENTADO QUE SE ENCONTRA À DIREITA DAS FATIAS CORRESPONDE AO CORAÇÃO..... | 135 |
| FIGURA 6.7 CURVAS ROC PARA OS TESTES DE VALIDAÇÃO CRUZADA POR (A) <i>LEAVE-ONE-OUT</i> E (B) <i>HOLDOUT</i> . AS ÁREAS VERMELHAS MOSTRAM A VARIABILIDADE ENTRE AS CURVAS ROC. A LINHA SÓLIDA REPRESENTA A CURVA ROC MEDIANA PARA A SELEÇÃO BASEADA EM MAHALANOBIS. OS PONTOS ILUSTRAM AS DEMAIS CURVAS ROC PARA MAHALANOBIS (VERMELHO) E SEM UTILIZAR TÉCNICA DE SELEÇÃO DE ATRIBUTOS (PRETO). | 137 |
| FIGURA 6.8 DISTRIBUIÇÃO DE (A) TAXA DE FN (TFN), (B) TAXA DE FP (TFP), (C) AUC, (D) ACURÁCIA, (E) F-SCORE PARA VALIDAÇÃO <i>LEAVE-ONE-OUT</i> | 139 |
| FIGURA 6.9 DISTRIBUIÇÃO DE (A) TAXA DE FN (TFN), (B) TAXA DE FP (TFP), (C) AUC, (D) ACURÁCIA, (E) F-SCORE PARA VALIDAÇÃO <i>HOLDOUT</i> | 139 |
| FIGURA 6.10 CURVAS ROC DOS TRÊS MODELOS DE EOCSVM. A LINHA CHEIA APRESENTA O MODELO QUE PRIORIZA FN, ENQUANTO A LINHA PONTILHADA FP E A TRACEJADA F-SCORE. A LINHA TRACEJADA NA DIAGONAL REPRESENTA O PONTO DE EQUILÍBRIO ENTRE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE..... | 150 |
| FIGURA 6.11 LESÃO #8 (SETA BRANCA) DO EXAME HCCDB16 NAS FASES (A) ARTERIAL E (B) PORTAL..... | 151 |

| | |
|---|-----|
| FIGURA 6.12 EXAMES A115 (ESQUERDA) E A115B (DIREITA) NA FASE ARTERIAL PARA OS MODELOS PRIORIZANDO (A) F-SCORE, (B) FN E (C) FP. AS REGIÕES SÃO DISCRIMINADAS PELOS INTERVALOS DE PERCENTIL DE ACORDO COM A ESCALA DE COR NA PARTE INFERIOR DA FIGURA, NO QUAL UM MENOR VALOR DE PERCENTIL REFLETE EM UMA MAIOR CONFIANÇA NA CLASSIFICAÇÃO..... | 153 |
| FIGURA 6.13 EXAMES A4NK (ESQUERDA) E A4NKC (DIREITA) NA FASE ARTERIAL PARA OS MODELOS PRIORIZANDO (A) F-SCORE, (B) FN E (C) FP. AS REGIÕES SÃO DISCRIMINADAS PELOS INTERVALOS DE PERCENTIL DE ACORDO COM A ESCALA DE COR NA PARTE INFERIOR DA FIGURA, NO QUAL UM MENOR VALOR DE PERCENTIL REFLETE EM UMA MAIOR CONFIANÇA NA CLASSIFICAÇÃO. | 155 |
| FIGURA 6.14 FATIAS DETECTADAS PELO MODELO <i>EOCSVMFN</i> CONTENDO O CHC INICIAL #35 NA FASE ARTERIAL. AS FATIAS FORAM AMPLIADAS PARA MELHORAR A VISUALIZAÇÃO DA LESÃO E DA FRONTEIRA DA REGIÃO DO 1º PERCENTIL. | 157 |
| FIGURA 6.15 FATIAS CENTRAIS DO CHC INICIAL #6 NA FASE ARTERIAL DO EXAME HCCDB09. AS REGIÕES APRESENTADAS SE REFEREM AOS MODELOS (A) <i>EOCSVMF – Score</i> , (B) <i>EOCSVMFN</i> E (C) <i>EOCSVMFP</i> | 157 |
| FIGURA 6.16 FATIAS CENTRAIS DO CHC INICIAL #64 NO INTERIOR DA VEIA CAVA INFERIOR NA FASE ARTERIAL DO EXAME A3CG. AS REGIÕES APRESENTADAS SE REFEREM AOS MODELOS (A) <i>EOCSVMF – Score</i> , (B) <i>EOCSVMFN</i> E (C) <i>EOCSVMFP</i> | 158 |
| FIGURA 6.17 FATIAS CENTRAIS DO CHC INICIAL #66 NA FASE ARTERIAL DO EXAME A3CK. AS REGIÕES APRESENTADAS SE REFEREM AOS MODELOS (A) <i>EOCSVMF – Score</i> , (B) <i>EOCSVMFN</i> E (C) <i>EOCSVMFP</i> | 159 |
| FIGURA 6.18 FATIA CENTRAL DO CHC INICIAL #63 NA FASE ARTERIAL DO EXAME A25Y. NESTE EXAME APENAS O MODELO <i>EOCSVMFN</i> FOI CAPAZ DE DETECTAR A LESÃO. | 160 |
| FIGURA 6.19 VALORES MÉDIOS DE FP POR EXAME DE ACORDO COM (A) A MÁXIMA SENSIBILIDADE DE CADA EXAME (ρX) E (B) OS VALORES ABSOLUTOS DE FP PARA OS PERCENTIS INDEPENDENTEMENTE DA SENSIBILIDADE DO SISTEMA. | 162 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|-----|
| TABELA 5.1 INFORMAÇÕES SOBRE OS EXAMES DOS PACIENTES IDENTIFICADOS COM AO MENOS UMA LESÃO COM ESTADIAMENTO INICIAL. O NÚMERO DE SÉRIES REPRESENTA O TOTAL DE VOLUMES ABDOMINAIS COMPLETOS, SEM DISTINÇÃO DE FASE DE CONTRASTE INJETÁVEL. A SINCRONIZAÇÃO (SINC.) INDICA QUAIS EXAMES POSSUEM O FÍGADO ALINHADO CORRETAMENTE ENTRE FASES DE CONTRASTE, EXCETO QUANDO SEM CONTRASTE (S/C.). | 94 |
| TABELA 5.2 INFORMAÇÕES SOBRE TODAS AS 68 LESÕES IDENTIFICADAS PELO ESPECIALISTA, INCLUINDO A MÉDIA E DESVIO PADRÃO PARA TODAS LESÕES ($\mu \pm \sigma$). O NÚMERO DE FATIAS REPRESENTA O TOTAL DE FATIAS EM QUE ERA POSSÍVEL A VISUALIZAÇÃO DE QUALQUER PARTE DA LESÃO, O QUE INCLUIU BORDAS DE DIMENSÕES REDUZIDAS. | 95 |
| TABELA 6.1 RESULTADOS DA IDENTIFICAÇÃO AUTOMÁTICA DO FÍGADO EM CT NAS FASES ARTERIAL E <i>WASHOUT</i> (PORTAL OU EQUILÍBRIO). OS VALORES REALÇADOS EM AZUL REPRESENTAM OS RESULTADOS IDEAIS PARA CADA CATEGORIA. | 129 |
| TABELA 6.2 RESULTADOS ESTIMADOS DA SEGMENTAÇÃO 3D AUTOMÁTICA DO FÍGADO EM CT NAS FASES ARTERIAL E <i>WASHOUT</i> (PORTAL OU EQUILÍBRIO). OS VALORES REALÇADOS EM AZUL REPRESENTAM OS RESULTADOS IDEAIS PARA CADA CATEGORIA. | 132 |
| TABELA 6.3 DESEMPENHO DOS VETORES PRINCIPAIS DE ATRIBUTOS POR VALIDAÇÃO CRUZADA <i>LEAVE-ONE-OUT</i> PARA A TÉCNICA DE SELEÇÃO DE ATRIBUTOS BASEADA EM MAHALANOBIS (M) E SEM SELEÇÃO DE ATRIBUTOS (\emptyset). | 138 |
| TABELA 6.4 DESEMPENHO DOS VETORES PRINCIPAIS DE ATRIBUTOS POR VALIDAÇÃO CRUZADA <i>HOLDOUT</i> PARA A TÉCNICA DE SELEÇÃO DE ATRIBUTOS BASEADA EM MAHALANOBIS (M) E SEM SELEÇÃO DE ATRIBUTOS (\emptyset). | 138 |
| TABELA 6.5 HIPERPARÂMETROS DOS MODELOS EOCSVM OTIMIZADOS PARA MAXIMIZAÇÃO DO F-SCORE PARA CADA EXAME. | 141 |
| TABELA 6.6 HIPERPARÂMETROS DOS MODELOS EOCSVM OTIMIZADOS PARA MINIMIZAÇÃO DE FN PARA CADA EXAME. | 142 |
| TABELA 6.7 HIPERPARÂMETROS DOS MODELOS EOCSVM OTIMIZADOS PARA MINIMIZAÇÃO DE FP PARA CADA EXAME. | 143 |
| TABELA 6.8 DETECÇÃO INDIVIDUAL DE LESÕES POR MEIO DE PSO E MODELOS EOCSVM OTIMIZADOS. | 145 |
| TABELA 6.9 DETECÇÃO DE LESÕES POR MEIO DE PSO NOS PONTOS DE MÁXIMA SENSIBILIDADE DOS EXAMES PARA EOCSVM PRIORIZANDO F-SCORE. | 147 |

| | |
|--|-----|
| TABELA 6.10 DETECÇÃO DE LESÕES POR MEIO DE PSO NOS PONTOS DE MÁXIMA SENSIBILIDADE DOS EXAMES PARA EOCSVM PRIORIZANDO FN. | 148 |
| TABELA 6.11 DETECÇÃO DE LESÕES POR MEIO DE PSO NOS PONTOS DE MÁXIMA SENSIBILIDADE DOS EXAMES PARA EOCSVM PRIORIZANDO FP..... | 149 |

Lista de Abreviaturas

| | |
|----------|--|
| AASLD | <i>American Association for Study of Liver Disease</i> |
| AEF | <i>Arterial Enhancement Fraction</i> |
| AFP | Alfafetoproteína |
| ANN | <i>Artificial Neural Networks</i> |
| BCLC | <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i> |
| CAD | <i>Computer Aided Diagnosis</i> |
| CHC | Carcinoma Hepatocelular |
| CT | <i>Computed Tomography</i> |
| DBE | <i>Detect-Before-Extract</i> |
| DFEN-ELM | <i>Data and Features mixed Ensemble based Extreme Learning Machine</i> |
| DN | Nódulos Displásicos |
| DNN | <i>Deep Neural Network</i> |
| EA | <i>Evolutionary Algorithms</i> |
| EASL | <i>European Association for the Study of the Liver</i> |
| ELM | <i>Extreme Learning Machines</i> |
| EOCSVM | <i>Ensemble One-Class Support Vector Machine</i> |
| EORTC | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> |
| FBM | <i>Fractional Brownian Motion</i> |
| FDG | Fludesoxiglicose |
| FN | Falso-negativo |
| FNH | <i>Focal Nodular Hyperplasia</i> |
| FOS | <i>First Order Statistics</i> |
| FP | Falso-positivo |
| GA | <i>Genetic Algorithms</i> |
| GATM | <i>Genetic Algorithm Template-Matching</i> |
| GLCM | <i>Gray Level Co-occurrence Matrix</i> |
| HC-UFU | Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia |
| KNN | <i>K-Nearest Neighbor</i> |
| LAWS | <i>Lattice Aperture Waveform Sets</i> |
| CT | <i>Computed Tomography</i> |
| MLP-NN | <i>Multilayer Perceptron Neural Network</i> |
| MRI | <i>Magnetic Resonance Imaging</i> |
| OCC | <i>One-Class Classifiers</i> |
| OCSVM | <i>One-Class Support Vector Machine</i> |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PDF | <i>Probability Distribution Function</i> |
| PET | <i>Positrons Emission Tomography</i> |
| PIB | Produto Interno Bruto |
| PNN | <i>Probabilistic Neural Networks</i> |
| PSO | <i>Particle Swarm Optimization</i> |
| RFS | <i>Robust Feature Statistics</i> |
| RN | Nódulos Regenerativos |
| ROI | <i>Region Of Interest</i> |
| SBFS | <i>Sequential Backward Feature Selection</i> |
| SFFS | <i>Sequential Forward Feature Selection</i> |
| SVM | <i>Support Vectors Machine</i> |
| TEM | <i>Texture Energy Measures</i> |
| US | Ultrassonografia |

Sumário

| | |
|--|----|
| Resumo..... | 6 |
| Abstract..... | 7 |
| Lista de Figuras..... | 8 |
| Lista de Tabelas..... | 14 |
| Lista de Abreviaturas..... | 16 |
| Sumário..... | 17 |
| 1 Introdução..... | 20 |
| 1.1 Hipótese..... | 24 |
| 1.2 Requisitos para execução..... | 27 |
| 1.3 Objetivo..... | 28 |
| 1.3.1 Metas:..... | 28 |
| 1.3.2 Metodologias:..... | 28 |
| 1.4 Disposição do trabalho..... | 29 |
| 2 Lesões hepáticas focais..... | 30 |
| 2.1 Estatísticas do câncer hepático..... | 30 |
| 2.2 Lesões primárias – tumores benignos no fígado..... | 31 |
| 2.2.1 Adenoma hepatocelular e adenomatoses..... | 32 |
| 2.2.2 Hiperplasia nodular focal..... | 33 |
| 2.2.3 Hemangiomas..... | 33 |
| 2.3 Lesões primárias – tumores malignos no fígado..... | 34 |
| 2.3.1 Carcinomas fibrolamelares..... | 34 |
| 2.3.2 Carcinomas hepatocelulares..... | 35 |
| 2.4 Detecção, identificação e diagnóstico de lesões hepáticas..... | 38 |
| 2.4.1 Adenoma hepatocelular..... | 39 |
| 2.4.2 Hiperplasia nodular focal..... | 40 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.4.3 | Hemangiomas | 40 |
| 2.4.4 | Carcinomas fibrolamelares..... | 41 |
| 2.4.5 | Carcinomas hepatocelulares..... | 42 |
| 3 | Fundamentação teórica | 44 |
| 3.1 | Tomografia computadorizada..... | 44 |
| 3.2 | Descritores de atributos em imagens médicas..... | 48 |
| 3.2.1 | Estatísticas de primeira ordem (FOS)..... | 49 |
| 3.2.2 | Descritores de textura de Haralick (HAR) | 50 |
| 3.2.3 | Medidas de energia de textura de Laws (TEM)..... | 53 |
| 3.3 | Algoritmos evolucionários | 55 |
| 3.3.1 | Algoritmos genéticos..... | 56 |
| 3.3.2 | Evolução diferencial | 59 |
| 3.4 | Inteligência de enxame | 60 |
| 3.4.1 | Otimização por enxame de partículas (PSO)..... | 61 |
| 3.5 | Redes neurais artificiais | 65 |
| 3.5.1 | Autoencoders..... | 67 |
| 3.6 | Máquina de vetores de suporte..... | 69 |
| 3.7 | Classificadores de uma classe..... | 71 |
| 3.7.1 | Máquinas de vetores de suporte de uma classe | 74 |
| 4 | Métodos em sistemas CAD..... | 76 |
| 4.1 | Segmentação | 77 |
| 4.2 | Detecção | 79 |
| 4.3 | Extração de atributos | 82 |
| 4.4 | Classificação | 84 |
| 4.5 | Sistemas CAD consolidados | 86 |
| 5 | Modelo para identificação de CHC inicial..... | 90 |
| 5.1 | Materiais..... | 92 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 5.1.1 | Coleta de dados | 92 |
| 5.1.2 | Bancos de imagens..... | 93 |
| 5.2 | Metodologia para identificação automática do fígado | 98 |
| 5.2.1 | Lançamento de sementes por Evolução Diferencial | 99 |
| 5.3 | Metodologia de segmentação 3D..... | 104 |
| 5.3.1 | Caracterização e segmentação do fígado..... | 105 |
| 5.4 | Técnica de seleção de atributos para caracterização de CHC inicial..... | 107 |
| 5.4.1 | Metodologia para seleção de atributos..... | 109 |
| 5.5 | Detecção Automática de Carcinoma Hepatocelular inicial | 117 |
| 5.5.1 | Modelo para caracterização do CHC inicial | 117 |
| 5.5.2 | Otimização da busca por lesões | 118 |
| 5.5.3 | Procedimento experimental..... | 121 |
| 6 | Resultados e Discussão..... | 128 |
| 6.1 | Identificação automática do fígado..... | 128 |
| 6.2 | Segmentação 3D automática do fígado | 131 |
| 6.3 | Seleção de atributos de CHC inicial | 136 |
| 6.4 | Detecção automática..... | 140 |
| 7 | Conclusão | 163 |
| 7.1 | Contribuições científicas | 164 |
| 7.2 | Trabalhos futuros | 165 |
| | Referências | 166 |

1 Introdução

O câncer, em seus diversos tipos, atinge cerca de 14 milhões de pessoas anualmente, sendo responsável por 8,8 milhões de mortes em 2015, de acordo com estatísticas levantadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (STEWART et al., 2014). Essa doença atinge, também, a economia mundial, gerando um custo aproximado de 1,16 trilhão de dólares (2010) anualmente, cerca de 2% de todo o Produto Interno Bruto (PIB) dos países do mundo (STEWART et al., 2014).

A OMS reconhece a importância da prevenção, detecção precoce e tratamento de todos os tipos de câncer, pois evitaria a morte de cerca de 2,4 a 3,7 milhões de pessoas (STEWART et al., 2014). Desta forma, o desenvolvimento técnico e científico é incentivado e reconhecido como fator responsável pela redução da mortalidade e dos custos econômicos decorrentes do câncer.

O câncer de fígado é o sexto tipo de câncer com maior incidência na população mundial, sendo relatados 782 mil novos casos segundo relatório da OMS (STEWART et al., 2014). Devido à taxa de mortalidade de 746 mil indivíduos por ano, o câncer de fígado é o segundo tipo de câncer mais mortal no mundo (STEWART et al., 2014).

As metástases, tumores secundários, são o tipo mais comum de lesão no fígado, atingindo aproximadamente 90% dos pacientes. Porém, como metástases são clinicamente estratificadas em relação ao órgão de origem, o carcinoma hepatocelular (CHC) é considerado o principal tipo de câncer do fígado, com cerca de 80% de prevalência entre todos os novos casos de lesões hepáticas primárias (HAYAT, 2008; STEWART et al., 2014). O CHC é considerado o quinto tipo mais comum de malignidade no mundo, sendo, também, o terceiro tipo de câncer responsável por toda a mortalidade devido às essas patologias (LENCIONI et al., 2006).

De acordo com estudos realizados pela *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), assim como por diretrizes publicadas pela Associação Americana para Estudo de Doenças do Fígado (AASLD - *American Association for Study of Liver Disease*) e pela Associação Europeia para Estudo do Fígado (EASL - *European Association for the Study of the Liver*), o resultado dos tratamentos para CHC está altamente correlacionado com o tempo de diagnóstico e com o estágio da lesão (BRUIX; SHERMAN, 2011). A detecção do CHC em estágio inicial, seguido do tratamento por ressecção, transplante ou ablação por rádio frequência, é responsável por cerca de 30 a 40% de resultados curativos. O tempo de sobrevida mediano ultrapassa 60 meses quando realizada a detecção precoce, i. e., em estágio inicial, com a taxa de sobrevida em cinco anos entre 40 a 70%. Por outro lado, em casos de detecção tardia, nos quais a lesão está além do estágio inicial, o tempo de sobrevivência mediano é reduzido para 20, 11 e 3 meses nos estágios intermediário, avançado e terminal, respectivamente (BRUIX; SHERMAN, 2011).

Assim, devido à importância da detecção precoce de CHC, as associações internacionais recomendam o rastreamento de pacientes cirróticos, o principal grupo de risco para CHC, por meio da utilização de ultrassonografia (US) convencional. Entretanto, o uso de US convencional é restrito ao rastreamento de pacientes, sendo necessários métodos de imagem temporalmente dinâmicos com uso de contraste injetável intravenoso, como a Tomografia Computadorizada (CT - *Computed Tomography*) e a Ressonância Magnética Nuclear (MRI - *Magnetic Resonance Imaging*), para o diagnóstico do CHC (BRUIX; SHERMAN, 2011).

Embora o diagnóstico de CHC clássico seja bem consolidado por meio de CT e MRI, a detecção e o diagnóstico diferencial de CHC inicial são difíceis devido às dimensões da lesão e similaridade com nódulos regenerativos e displásicos (KUDO, 2013; LENCIONI et al., 2006). Além da dificuldade intrínseca na diferenciação de CHC inicial, a diferenciação difícil de outras lesões hepáticas aumenta a complexidade no diagnóstico precoce.

A introdução de novos meios de contraste, como o gadolínio (Gd-EOB) em exames de MRI, permitiu o avanço no diagnóstico do CHC inicial (KUDO, 2013). Entretanto, apenas a Sociedade Japonesa de Hepatologia (JHS - *Japanese Hepatology Society*) definiu diretrizes para a rastreamento e diagnóstico do CHC inicial por meio de Gd-EOB MRI (KUDO, 2013; KUDO et al., 2011).

As principais associações internacionais, como a BCLC, AASLD e EASL, definem em suas diretrizes o CHC inicial como uma lesão em estágio inicial de estadiamento (BRUIX; SHERMAN, 2011; KUDO, 2013; MITCHELL et al., 2015). Essa definição clínica considera o CHC inicial como uma lesão hipervascularizada de tamanho inferior a 2 cm ou inferior a 3 cm quando detectada três ou menos lesões focais. Por outro lado, a JHS utiliza uma definição patológica baseada no estágio de carcinogênese do nódulo (KUDO, 2013; KUDO et al., 2011). De acordo com essa definição, por ser considerada uma lesão hipovascularizada pela JHS, não é possível diferenciar o CHC inicial em CT. Desta forma, a utilização da Gd-EOB MRI para o rastreamento e diagnóstico diferencial de CHC inicial, em sua definição patológica, e nódulos displásicos é fundamental de acordo com as diretrizes da JHS (KUDO, 2013; KUDO et al., 2011).

Embora haja divergência quanto a definição do CHC inicial, a abordagem clínica preconizada pelas entidades AASLD, EASL e LI-RADS (*Liver Imaging Reporting and Data System*) (BRUIX; SHERMAN, 2011; MITCHELL et al., 2015) apresentou um aumento na sobrevida de pacientes diagnosticados e tratados com o CHC inicial (ARII et al., 2000; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER; EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER, 2012; LLOVET; BRUIX, 2008). A definição proposta pelas associações ocidentais permitiu a utilização de CT, assim como MRI, para o rastreamento e diagnóstico do CHC inicial, apresentando bons resultados em casos de estadiamento inicial e determinando a importância da detecção do CHC inicial.

Devido à complexidade e dificuldade para o diagnóstico de lesões hepáticas, pesquisas científicas na área de Diagnóstico Auxiliado por Computador (CAD - *Computer Aided Diagnosis*) buscam o desenvolvimento de sistemas automatizados capazes de detectar e classificar diversos tipos de tumores hepáticos em imagens de CT (GLETSOS et al., 2003; MOUGIAKAKOU et al., 2007; QUATREHOMME et al., 2013; XU; SUZUKI, 2011). Em sua maioria, os sistemas CAD para fígado são baseados nas etapas de segmentação do tecido hepático, detecção de lesões e extração de Regiões de Interesse (ROI - *Region Of Interest*), extração de atributos e, finalmente, classificação da região em uma das classes previamente definidas.

Entre os sistemas CAD para fígado (CHI et al., 2013; KUMAR; MONI; RAJEESH, 2013; WEIMIN HUANG et al., 2014; ZHU et al., 2015), foi observada a predominância de métodos para detecção de lesões por meio de algoritmos de aprendizado de máquina e visão computacional, em conjunto com métodos estatísticos, de segmentação e atributos de imagens, conforme serão detalhados no Capítulo 4. Entre os trabalhos citados, alguns focaram na automação da detecção de lesões, sem necessariamente classificar a região de interesse detectada. Por exemplo, Zhu et al. e Huang et al. (WEIMIN HUANG et al., 2014; ZHU et al., 2015) utilizaram *Extreme Learning Machine* (ELM) para a detecção e segmentação de tumores de fígado em Tomografia Computadorizada (CT - *Computed Tomography*) com uma classe (*one-class*) e duas classes (*two-classes*) no treinamento do classificador, apresentando de 3,45 até 27 falso-positivos para sensibilidade máxima do sistema. Ruskó e Perényi (RUSKÓ; PERÉNYI, 2014) propuseram um método automático para detecção de lesões no fígado em CT por meio de atributos geométricos em múltiplos níveis, apresentado resultados satisfatórios quando o fígado foi segmentado manualmente, porém ruins quando utilizado um algoritmo de segmentação automática devido à presença de lesões nas extremidades do órgão.

Por outro lado, os principais trabalhos da literatura em classificação de lesões hepáticas (DUDA; KRETOWSKI; BEZY-WENDLING, 2006; MOUGIAKAKOU et al., 2007; QUATREHOMME et al., 2013) focam no desenvolvimento e aplicação de métodos de aprendizado de máquina em sistemas CAD, diferenciando regiões de interesse entre múltiplas classes. Estes métodos são baseados na segmentação automática do tecido hepático por crescimento de região, subtração temporal, expansão morfológica ou técnicas Fuzzy. Posteriormente, regiões de interesse são detectadas por métodos como *Alternative Fuzzy C Means* (AFCM) (KUMAR; MONI; RAJEESH, 2013), *k-means* ou *watershed*, nas quais atributos de intensidade e, principalmente, de textura são extraídos. A partir desses atributos, sistemas de classificação bem consolidados, como Redes Neurais Artificiais (ANN - *Artificial Neural Networks*) e Máquina de Vetores de Suporte (SVM - *Support Vector Machines*), são treinados para o reconhecimento do padrão das lesões utilizadas como exemplos.

Como exemplo de trabalho na área, Kumar et al. (KUMAR; MONI; RAJEESH, 2013) segmentaram o fígado por meio de um algoritmo de crescimento de região e introduziram a segmentação de lesões hepáticas por meio de AFCM. Atributos de intensidade, *wavelet* e *contourlet* foram extraídos e utilizados para o treinamento de uma Rede Neural Probabilística, resultando em taxas de 96.7% de acurácia para classificação de CHC em relação aos hemangiomas, indicando um bom resultado para a detecção de malignidade. Uma descrição detalhada sobre os principais artigos supracitados será apresentada no Capítulo 4, sendo discutidos os métodos aplicados para detecção de regiões suspeitas e sistemas CAD completos.

1.1 HIPÓTESE

Inicialmente, a revisão bibliográfica na área de lesões hepáticas focais apontou a importância na detecção, diagnóstico e tratamento precoce dos diversos tipos de cânceres no fígado. O carcinoma hepatocelular, sendo a principal causa de morte devido às doenças hepáticas, recebe maior parte da atenção das associações internacionais sobre doenças no fígado. O principal objetivo dessas associações é a definição de novos meios para possibilitar a detecção e diagnóstico do CHC em fase inicial, uma vez que há um aumento significativo na sobrevivência dos pacientes e maior eficácia de tratamentos curativos. Assim, o CHC inicial torna-se o objeto de interesse nesta tese.

Com base na literatura científica encontrada, observou-se a eficácia e importância de sistemas CAD para auxiliar na detecção de lesões hepáticas em CT. O principal objetivo de sistemas CAD é fornecer uma segunda opinião ao radiologista, auxiliando, por exemplo, no diagnóstico diferencial por meio da classificação do objeto de interesse entre classes conhecidas e bem definidas. Embora esse tipo de sistema CAD seja altamente relevante, a principal lacuna em relação ao CHC inicial é a dificuldade na detecção precoce devido às suas características clínicas. Assim, uma vez que as metodologias empregadas em diversos trabalhos científicos têm demonstrado resultados promissores, somado à importância da detecção do CHC inicial em grupos de rastreamento para o aumento da taxa de sobrevivência, foi investigado nesta tese o desenvolvimento de um sistema CAD com foco na detecção do CHC inicial em CT.

Por meio da revisão do estado-da-arte, abordado no Capítulo 4, ficou evidente a falta de trabalhos diretamente associados com o CHC inicial na área de sistemas CAD. Essa lacuna na literatura pode estar relacionada com as características intrínsecas do CHC inicial, conforme exposto na Seção 2.4, como sua pequena dimensão e semelhança aos nódulos regenerativos e displásicos. Porém, conforme será detalhado no Capítulo 4, sistemas CAD para fígado existem e apresentam resultados satisfatórios na diferenciação ou detecção de lesões com diagnóstico complexo, mesmo que sem o foco em CHC inicial.

Em um dos principais trabalhos correlatos com esta tese, Zhu et al. (2015), conforme detalhado no Capítulo 4, introduziram o uso de redes neurais *autoencoder* para criação de um modelo para caracterizar o parênquima hepático. Posteriormente, esse modelo foi utilizado para a detecção de possíveis lesões no fígado em CT por meio da avaliação do erro na reconstrução de ROIs (ZHU et al., 2015). Ou seja, os autores propuseram o uso de detectores de novidade por meio de um classificador de uma classe (TAX, 2001) baseado em *autoencoders*.

Porém, uma vez que esse método formou um modelo para a classificar o parênquima hepático, não há, necessariamente, a detecção de uma ROI que represente uma lesão, mas sim uma ROI que é distinta do padrão aprendido. Uma transposição direta da proposta de Zhu et al. (2015) para a detecção de CHC inicial, ou seja, modelar o CHC inicial em vez do parênquima hepático, embora factível, exigiria uma grande quantidade de exemplos durante o treinamento de tal classificador. Essa exigência é uma característica comum entre diversos classificadores de uma classe (TAX, 2001), porém, pode ser amenizada por meio da redução do espaço de características ou, para um conjunto finito de exemplos, do uso da estimativa de densidade (*density estimation*) dos dados (SCHÖLKOPF et al., 2001).

Ainda que o uso de *autoencoders* seja limitado por esses aspectos, os classificadores de uma classe para detecção de ROIs, conforme apontado por Zhu et al. (2015) (ZHU et al., 2015), surgem como opções interessantes para a detecção de CHCs iniciais, uma vez que a pouca quantidade de exemplos representativos disponíveis dificulta consideravelmente sua detecção por métodos mais tradicionais. Assim, conforme detalhado no Capítulo 3.7, a máquina de vetores de suporte de uma classe (OCSVM – *One-Class Support Vector Machines*) foi identificada como uma potencial alternativa aos *autoencoders*, uma vez que esse modelo é capaz de generalizar uma classe utilizando uma quantidade reduzida de exemplos representativos.

Desta forma, hipotetizou-se, inicialmente, que o êxito na criação de um modelo para detecção do CHC inicial por meio de OCSVM permitirá a detecção de ROIs similares à lesão, portanto, auxiliando radiologistas no diagnóstico precoce. Entretanto, considerando a dimensionalidade e extensão de um exame de CT, que pode conter até 3 fases dinâmicas com o uso de contraste injetável, uma busca sequencial pela lesão torna-se complexa. Além disso, a aquisição das imagens em diferentes instantes de tempo pode resultar no desalinhamento de ROIs entre fases de contraste devido à movimentação do paciente, o que exigiria uma busca desassociando as fases do exame de CT, tendo como consequência um aumento ainda maior da dimensionalidade do problema.

No trabalho de Dehmeshki et al. (2007), o uso de uma meta-heurística associada a um modelo morfológico demonstrou a capacidade de algoritmos de otimização na busca de lesões pulmonares (DEHMESHKI et al., 2007). Conforme será abordado no Capítulo 3, as meta-heurísticas de otimização, como Algoritmos Evolucionários (EA – *Evolutionary Algorithms*) ou Inteligência de Enxame (SI – *Swarm Intelligence*), fornecem um potente meio de otimização de problemas complexos por meio da interação entre possíveis soluções. Desta forma, considerando o problema inerente da busca por lesões em exames de CT, o uso de uma meta-heurística permitirá a busca por ROIs em um espaço de busca complexo, desassociando parcialmente as fases de contraste.

Assim, foi levantada a hipótese que o uso de um modelo de uma classe, que caracteriza o CHC inicial como função objetivo (aptidão) de uma meta-heurística, permitirá a otimização e melhoria do desempenho dos processos de busca e a detecção das lesões em exames de CT. Essa hipótese é a principal contribuição desta tese. Hipóteses secundárias serão definidas nos capítulos seguintes como solução para problemas específicos encontrados no estado-da-arte.

1.2 REQUISITOS PARA EXECUÇÃO

Para responder a hipótese deste trabalho foi necessário, primeiramente, a coleta de bons exemplos de CHC inicial em exames de CT, conforme abordado no Capítulo 5.1. Posteriormente, foi preciso analisar os requisitos básicos para o desenvolvimento e aplicação das metodologias propostas, como a necessidade de identificar automaticamente as fatias contendo o fígado em exames de CT e, posteriormente, segmentar o órgão. Estes dois requisitos foram abordados no desenvolvimento deste trabalho conforme Capítulos 5.2 e 5.3, no qual o estado-da-arte é discutido e novas metodologias foram propostas para resolução de cada lacuna encontrada, como o lançamento de sementes para identificação do fígado e a segmentação do órgão por crescimento de região.

Foi fundamental compreender e superar algumas limitações das metodologias propostas neste trabalho. Entre as limitações previamente identificadas, a principal está relacionada com os classificadores de uma classe, uma vez que, dada a baixa quantidade de exemplos representativos disponíveis, é essencial o uso de um excelente conjunto de atributos para modelar o CHC inicial de forma concisa. Caso um conjunto ruim de atributos ou exemplos seja utilizado, pode haver sobreposição da fronteira de decisão fechada com objetos de classes desconhecidas (*outliers*), resultando em erros de classificação.

Assim, para obtenção de um conjunto relevante de atributos, foi necessária a utilização de técnicas de seleção de atributos. Uma nova técnica para seleção de atributos utilizando a métrica de Mahalanobis foi proposta neste trabalho, conforme apresentada no Capítulo 5.4. Essa técnica permitiu a construção de um modelo mais robusto, uma vez avaliadas as sobreposições entre dados intraclasse e extraclasse no espaço de atributos selecionados.

1.3 OBJETIVO

Com base no levantamento das lacunas presentes na área de sistemas CAD para fígado, este trabalho teve como principal objetivo a detecção automática de CHC inicial por meio de OCSVM para auxiliar radiologistas no diagnóstico precoce. Assim, metas foram definidas para alcançar tal objetivo.

1.3.1 METAS:

- Definição de um modelo para detectar o CHC inicial com base na caracterização da lesão.
- Otimização da busca por CHC inicial em exames de CT com múltiplas fases de contraste.

1.3.2 METODOLOGIAS:

- Segmentar o tecido hepático em imagens de CT para utilização como referência, reduzindo o espaço de busca durante a detecção automática do CHC inicial.
- Definir descritores de atributos robustos para construção de um modelo para caracterizar o CHC inicial por meio da seleção de atributos para classificadores de fronteira de decisão fechada.
- Definir uma meta-heurística de otimização para buscar por regiões de interesse utilizando um modelo que caracteriza o CHC inicial como função objetivo.
- Avaliar o desempenho do sistema de detecção automática por meio de validação cruzada.

1.4 DISPOSIÇÃO DO TRABALHO

Este trabalho foi subdividido em 11 capítulos, como descritos a seguir, incluindo esta introdução.

1. Introdução – contextualização, definição da lacuna em pesquisas científicas, estado-da-arte, justificativa, objetivo e hipótese.
2. Lesões hepáticas focais – histopatologia, diagnóstico diferencial, diretrizes e tratamentos.
3. Fundamentação teórica – conceitos sobre tomografia computadorizada, descritores de atributos em imagens médicas, meta-heurísticas de otimização, redes neurais artificiais e classificadores de uma classe.
4. Métodos em sistemas CAD – segmentação do fígado, detecção de regiões de interesse, classificadores, focos de sistemas CAD e métodos consolidados.
5. Modelo para identificação de CHC inicial
 - 5.1 Materiais – coleta de dados, bancos de imagens, características dos exames e lesões.
 - 5.2 Metodologia para identificação automática do fígado – evolução diferencial e análise de exames completos.
 - 5.3 Metodologia para segmentação 3D do fígado – modelo para caracterizar o parênquima hepático, crescimento de região e máscaras de segmentação.
 - 5.4 Técnica de seleção de atributos para detecção de CHC inicial – algoritmos genéticos, função multiobjetivo, métrica de Mahalanobis e procedimento experimental.
 - 5.5 Detecção automática de carcinoma hepatocelular inicial – construção de modelo para detecção de CHC inicial, otimização da busca por lesões, procedimento experimental e avaliação dos resultados.
6. Resultados e discussão – apresentação dos resultados para todas metodologias introduzidas, assim como a discussão crítica dos resultados.
7. Conclusões – conclusão sobre as hipóteses, contribuições científicas e considerações finais.

2 Lesões hepáticas focais

As patologias hepáticas consistem em alterações fisiológicas ou anatômicas que interferem no funcionamento normal do tecido hepático primário, ou parênquima hepático (FERREL; KAKAR, 2011). Entre os principais tipos de patologia hepática estão as infecções virais, como hepatites agudas, doenças autoimunes, degenerescência gordurosa, como a esteatose hepática, regenerações patológicas, como cirroses crônicas, e lesões de crescimento desordenados, os cânceres, entre outras (FERREL; KAKAR, 2011).

Este capítulo abordará tumores hepáticos focais, tratados aqui como massas diferenciadas do parênquima hepático de natureza benigna ou maligna, em que são apresentadas a histologia, fatores de risco e o diagnóstico diferencial em relação ao CHC.

2.1 ESTATÍSTICAS DO CÂNCER HEPÁTICO

Segundo relatório da OMS em 2014 sobre estatísticas de diferentes tipos de câncer, o câncer hepático é apenas o sexto tipo no *ranking* de incidência na população mundial, com, aproximadamente, 782 mil novos casos confirmados (STEWART et al., 2014). No entanto, a taxa de mortalidade de indivíduos com câncer hepático é de, aproximadamente, 746 mil por ano, sendo considerado o segundo tipo de câncer mais mortal no mundo com uma taxa de 95,4% de mortes por novas incidências na população (STEWART et al., 2014).

Entre todos os tipos de lesões malignas no fígado, as metástases hepáticas, lesões secundárias, representam 90% dos casos de câncer hepático (FERREL; KAKAR, 2011; HAYAT, 2008). Isto é devido às diversas funções exercidas pelo órgão, como o recebimento de fluxo sanguíneo de todo o corpo para filtração (FERREL; KAKAR, 2011). Embora tratamentos modernos, como cirurgias e quimioterapias, aumentem a sobrevivência de pacientes com metástases no fígado, a taxa de sobrevivência dos pacientes em cinco anos é de apenas 23% a 45% (HAYAT, 2008). Entre as lesões primárias, utilizadas pela OMS para levantamento estatístico, o CHC é o tipo mais recorrente de lesão, com cerca de 80% de prevalência entre todos os novos casos (FERREL; KAKAR, 2011; HAYAT, 2008). O CHC é considerado o quinto tipo mais comum de malignidade no mundo, sendo, também, o terceiro tipo de câncer responsável por toda a mortalidade deste tipo de patologia (FERREL; KAKAR, 2011).

Estudos recentes (SINGAL; PILLAI; TIRO, 2014) demonstram estatisticamente a importância do acompanhamento clínico de pacientes cirróticos ou infectados pelos vírus da hepatite B e C, que estão entre os principais possíveis precursores do CHC. O acompanhamento aumenta significativamente a chance de detecção de lesões hepáticas pequenas, em estágio inicial, que por sua vez permite a aplicação de tratamentos curativos (BRUIX; SHERMAN, 2011; MCEVOY et al., 2013), com redução da mortalidade por câncer de fígado no primeiro e segundo ano após detecção.

2.2 LESÕES PRIMÁRIAS – TUMORES BENIGNOS NO FÍGADO

Os tumores hepáticos benignos, assim como as metástases, são diferenciados dependendo de sua origem celular. É possível, então, subdividir as lesões oriundas de hepatócitos, colangiócitos e células mesênquimais. Dentre as principais lesões oriundas de hepatócitos estão os adenomas hepatocelulares, hiperplasias nodulares focais e adenomatoses. Colangiócitos, ou células biliares, dão origem a adenomas colangiocelulares e cisto-adenomas do ducto biliar.

Já as lesões em células mesênquimais, apesar de possuírem um grande número de diferenciações, são mais raras, com exceção dos hemangiomas, considerados os principais desta categoria (LENCIONI et al., 2006). Além dos tumores benignos citados, também existem pseudotumores que, apesar de não serem massas, confundem os especialistas na diferenciação e diagnóstico tanto com tumores benignos quanto malignos. Geralmente os pseudotumores são apenas acúmulos de tecido adiposo advindo de esteatoses (LENCIONI et al., 2006).

É possível separar as lesões de acordo com o estado do fígado, saudável (ou gorduroso) ou não-saudável (ou cirrótico). Em maioria, os tumores benignos são encontrados em fígados saudáveis e, apesar disso, causam confusão na diferenciação com tumores malignos, que também podem se encontrar em fígados saudáveis ou gordurosos. Já a presença de tumores benignos em fígados cirróticos se resume aos hemangiomas que, apesar de benignos, são fatores de confusão com os CHC (FERREL; KAKAR, 2011; LENCIONI et al., 2006).

2.2.1 ADENOMA HEPATOCELULAR E ADENOMATOSSES

Os adenomas hepatocelulares são tumores benignos, com crescimento anormal e incontrolado de hepatócitos morfológicamente normais em um fígado geralmente saudável, enquanto o agrupamento de adenomas é considerado uma adenomatose (FERREL; KAKAR, 2011; LENCIONI et al., 2006). O tamanho dos tumores varia de 1 a 30 cm, sendo os vasos que irrigam os tumores geralmente pequenos, finos, mas em grande quantidade, tornando os adenomas hipervascularizados (LENCIONI et al., 2006).

O surgimento de adenomas em mulheres é geralmente correlacionado com o consumo de contraceptivos orais, enquanto em homens, embora mais raro, correlacionado ao uso de hormônios anabolizantes (FERREL; KAKAR, 2011; LENCIONI et al., 2006; TORBENSON et al., 2002). O abuso de hormônios, como os anabolizantes, pode levar à variação das características histológicas do tumor, tornando os hepatócitos, antes normais, em atípicos e desfavorecendo a diferenciação dos adenomas em relação aos carcinomas.

2.2.2 HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

A hiperplasia nodular focal é um tumor benigno e, assim como os adenomas, é encontrado principalmente em mulheres devido ao consumo de contraceptivos orais (FERREL; KAKAR, 2011; LENCIONI et al., 2006). Os tumores se apresentam geralmente em uma única massa, bem definida, sem encapsulamento fibroso, mas com uma cicatriz central que atravessa a lesão e termina no parênquima hepático, uma característica peculiar da hiperplasia nodular. Os tumores são formados por um processo regenerativo policlonal de hepatócitos ao redor do vaso sanguíneo (FERREL; KAKAR, 2011; LENCIONI et al., 2006).

A disposição dos hepatócitos, com características normais, é nodular delimitada por tecido fibroso, que origina a cicatriz central. Esta formação histológica define a hiperplasia nodular focal típica, porém é comum a definição de tumores atípicos devido às pequenas variações, como a ausência da cicatriz central durante o diagnóstico por imagem. Assim, a diferenciação das lesões pode ser dificultada por sua similaridade imagiológica nas diversas técnicas utilizadas atualmente (LENCIONI et al., 2006).

2.2.3 HEMANGIOMAS

Entre todos os tumores que afetam o mesênquima hepático, os hemangiomas se destacam por serem os tumores benignos mais comuns (FERREL; KAKAR, 2011). Os hemangiomas cavernosos são lesões circunscritas composta por canais vasculares, formados principalmente por tecido fibroso, e alinhados pelo endotélio. Estas lesões são geralmente pequenas, atingindo em torno de 4 cm em seu ápice, solitárias e não existem casos de transformações malignas. Entretanto, algumas lesões, conhecidas como hemangiomas gigantes, podem crescer além da normalidade, principalmente durante a gestação e consumo de hormônios, e causar sintomas clínicos como hemorragias, tornando necessária a ressecção (FERREL; KAKAR, 2011; LENCIONI et al., 2006).

2.3 LESÕES PRIMÁRIAS – TUMORES MALIGNOS NO FÍGADO

Assim como os tumores benignos, os tumores malignos no fígado podem ser diferenciados de acordo com sua origem celular e o estado de saúde do órgão. De acordo com o estado de saúde, os carcinomas hepatocelulares são a principal preocupação clínica em fígados saudáveis, mas ainda mais em fígados cirróticos, nos quais os CHCs são predominantes (FERREL; KAKAR, 2011; LENCIONI et al., 2006).

Em fígados saudáveis ou gordurosos, pode-se diferenciar os tumores em hepatocelulares, colangiocelulares e mesênquimais. Além dos carcinomas hepatocelulares, são oriundos dos hepatócitos os carcinomas fibrolamelares e hepatoblastomas. Derivando dos colangiócitos, existem os colangiocarcinomas e cistoadenocarcinomas. Já no tecido mesenquimal hepático, hemangioendotelioma epitelial, angiosarcoma e linfoma hepático primário (FERREL; KAKAR, 2011; LENCIONI et al., 2006).

2.3.1 CARCINOMAS FIBROLAMELARES

O carcinoma fibrolamelar, um tipo especial de CHC, é caracterizado por células tumorais dispostas em cordões e envoltas por tecido fibroso avascular. A lamela fibrosa, característica deste tipo de lesão, tende a formar uma cicatriz central que irradia em direção à periferia da lesão (FERREL; KAKAR, 2011). Este tipo de lesão é raro, porém mais comum em pacientes jovens e sem relações diretas com vírus ou outras doenças hepáticas. O carcinoma é diferenciado pelo seu grande tamanho, por ser solitário e lobular, enquanto sua taxa de sobrevivência, em cinco anos, tende a 30% em contraste com taxas de apenas 5% para o CHC (EL-SERAG; DAVILA, 2004).

2.3.2 CARCINOMAS HEPATOCELULARES

Os carcinomas hepatocelulares são neoplasmas malignos primários do fígado, sendo formados a partir do crescimento desordenado e irrestrito de hepatócitos devido à mudanças externas do meio e histológicas (FERREL; KAKAR, 2011). Este tipo de tumor possui diversas variações e pode se originar em fígados com características distintas, como saudáveis, cerca de 5% (LENCIONI et al., 2006), ou cirróticos. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de CHC estão associados a patologias do fígado, como, por exemplo, cirrose, infecção viral crônica pela hepatite B ou C e desordens metabólicas, e exposição a substâncias carcinogênicas, como aflatoxina, álcool e tabaco (FERREL; KAKAR, 2011; HAYAT, 2008; STEWART et al., 2014).

Em fígados cirróticos, a hepatocarcinogênese acontece devido à constante morte celular e regeneração dos hepatócitos, no qual lesões pré-cancerígenas são formadas por focos ou nódulos displásicos (LENCIONI et al., 2006). Em infecções crônicas por hepatite B, a hepatocarcinogênese pode acontecer tanto em fígado cirrótico, devido à morte e regeneração celular, quanto em fígado não-cirrótico, a partir da alteração do genoma celular devido à interferência viral e, ainda, às proteínas transativadoras genéticas. Já nas infecções por hepatite C, devido às características não-carcinogênicas do vírus, o desenvolvimento de CHC é restrito as infecções seguidas de cirrose hepática (BRUIX; SHERMAN, 2011). Por fim, os outros fatores de risco destacados anteriormente representam influência direta de substâncias carcinogênicas sob o funcionamento dos hepatócitos, podendo, desta forma, desenvolver CHC em fígados saudáveis.

Os CHCs podem ser classificados conforme aspectos morfológicos, histológicos, padrão de crescimento e nível de diferenciação celular. Morfologicamente, os CHCs possuem três classes principais: nodulares, massivos ou difusos. De acordo com os padrões de crescimento, pode-se classificar a evolução dos CHCs como infiltrativos, expansivos ou multinodulares. Também, a OMS determinou classes com base histológica em trabecular, ácino, compacta e endurecida (*scirrhous*) (STEWART et al., 2014). Em relação ao nível de diferenciação celular, os CHCs podem ser classificados como bem, moderadamente ou pouco diferenciados (FERREL; KAKAR, 2011; LENCIONI et al., 2006). Também, existem CHCs atípicos ou de tipos especiais que, apesar de pertencerem a algumas classes citadas anteriormente, se diferenciam em outros aspectos.

Embora estas lesões existam e sejam fator de confusão clínica durante o diagnóstico, o objetivo de especialistas é diagnosticar CHCs em estágios iniciais que, por meio do tratamento correto, possam aumentar a sobrevida dos pacientes. Assim, como a maioria dos casos de CHCs são encontrados devido às doenças crônicas, como a cirrose hepática, protocolos de rastreamento para esse grupo de pacientes foram estabelecidos por diversas entidades, como a BCLC, EASL e AASLD, para identificação precoce de lesões, diagnóstico e tratamento (BRUIX; SHERMAN, 2011; MCEVOY et al., 2013).

2.3.2.1 LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS – FOCOS E NÓDULOS DISPLÁSICOS

Devido às características regenerativas do tecido hepático, pode-se identificar diversos nódulos no fígado compostos por hepatócitos ou, ainda, por neoplasias com características histológicas de hepatócitos. Quando estas novas células apresentam mudanças genômicas e epigenéticas, caracterizando displasia, tornando as mesmas mais aptas a sobreviver em relação aos hepatócitos normais, existe o crescimento expansivo desta população caracterizando a formação de focos ou nódulos displásicos. Geralmente essas lesões são encontradas em fígados cirróticos devido ao processo regenerativo constante e em grandes quantidades, uma vez que o processo de hepatocarcinogênese pode ser considerado multifocal.

Os nódulos displásicos podem ser classificados em lesões de baixo grau, para nódulos com baixo nível de atipicidade citológica, ou alto grau, para lesões citologicamente atípicas, porém sem características diretamente relacionadas com CHC. Elas se diferem dos nódulos regenerativos cirróticos em tamanho, inferiores a 1,5 cm, cor e textura, quando observados durante a biópsia. De acordo com a literatura (LENCIONI et al., 2005), está bem consolidado que esse tipo de lesão evolui para CHCs com o tempo e, dependendo do tamanho da lesão, é possível sua identificação em exames imagiológicos.

2.3.2.2 CARCINOMAS HEPATOCELULARES INICIAIS

Os carcinomas hepatocelulares iniciais são um tipo de CHC pequeno (i. e., menor do que três centímetros) bem diferenciado e do tipo nodular, mas com as bordas não bem definidas. Estas lesões são compostas por células neoplásicas pequenas com características de hepatócitos, dispostas histologicamente em ácino ou formação pseudoglandular. A lesão possui um trato portal e conjunto de artérias não-pareadas, similarmente aos nódulos displásicos, mas se diferenciam devido à presença de invasão estromal. É bem consolidada a evolução dos CHCs iniciais para CHCs clássicos, o que aumenta a importância na detecção deste tipo de lesão precocemente.

2.3.2.3 CARCINOMAS HEPATOCELULARES CLÁSSICOS

Os carcinomas hepatocelulares clássicos, ou apenas CHCs, se diferenciam, independentemente de seu tamanho, dos CHCs iniciais e nódulos displásicos por serem do tipo nodular bem definidos e pela ausência de tratos portais. Apesar da importância no entendimento histopatológico das lesões benignas e malignas no fígado para o diagnóstico por meio de biópsia, o principal tipo de lesão, o CHC, é considerado uma exceção à regra ao diagnóstico padrão quando em fígado cirrótico, uma vez que, de acordo com especialistas (FERREL; KAKAR, 2011), a observação do padrão radiológico é o suficiente para diagnosticar e tratar o paciente.

Assim, o uso de biópsia para prova de diagnóstico não é recomendado para lesões com dimensões superiores a 2 ou a 1 cm de diâmetro, que apresentem padrões imagiológicos de CHC em ao menos um ou dois métodos de imagens médicas, respectivamente (BRUIX; SHERMAN, 2011). Lesões com diâmetros inferiores a 1 cm devem ser acompanhadas em intervalos regulares por ultrassonografia, enquanto as lesões superiores a esse diâmetro, mas sem características representativas de CHC, necessitam biópsia para confirmação do diagnóstico (BRUIX; SHERMAN, 2011).

2.4 DETECÇÃO, IDENTIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DE LESÕES HEPÁTICAS

A detecção, identificação e diagnóstico de lesões hepáticas pode ser realizada por um conjunto diverso de métodos de imagens médicas, como US, tomografia por emissão de pósitrons (PET - *Positrons Emission Tomography*), CT e MRI, assim como por biomarcadores, como a alfafetoproteína (AFP), ou por meio de técnicas invasivas, como a biópsia guiada, apenas como último recurso para diagnóstico.

Apesar da grande quantidade de recursos, o uso de cada método citado é altamente dependente do tipo de lesão a ser detectado pois, como discutido anteriormente nas Seções 2.2 e 2.3, existem variações histopatológicas e citológicas entre cada tipo, resultando em padrões distintos para diferentes métodos de detecção. Devido à isso, associações que estudam doenças hepáticas, como a AASLD e a EASL, desenvolveram diretrizes com objetivo de padronizar o uso de métodos para o diagnóstico das diversas lesões hepáticas (BRUIX; SHERMAN, 2011; MCEVOY et al., 2013).

Assim, são apresentados nesta seção, para as principais lesões discutidas anteriormente, os padrões para detecção, identificação e diagnóstico das lesões em CT em 4-fases de contraste e, ainda, o diagnóstico diferencial em relação aos CHCs.

2.4.1 ADENOMA HEPATOCELULAR

Os adenomas hepatocelulares, em exames CT de 4-fases, são observados isoatenuantes durante a fase sem contraste, em que, caso existam complicações hemorrágicas ou necroses, uma região heterogênea hipoatenuante pode estar presente. Devido às alimentações arteriais subcapsulares, a lesão se apresenta hiperatenuante durante a fase arterial, mas com saída rápida de contraste devido à vascularidade lateral, tornando a lesão hipoatenuante durante as fases portal e equilíbrio. A Figura 2.1 mostra este padrão para CT de 4-fases.

Figura 2.1 Exemplo em CT de adenoma hepatocelular demarcado por um asterisco na fase sem contraste (A). A fase arterial (B) apresenta uma hiperatenuação da lesão, enquanto as fases portal (C) e equilíbrio (D) apresentam uma hipoatenuação.



Imagem modificada de (LENCIONI et al., 2006).

Devido à sua hipervascularidade, os adenomas hepatocelulares podem possuir similaridades e dificultar o diagnóstico diferencial em relação à alguns casos de CHCs. No caso de CHCs multifocais, devido à presença de encapsulamento parcial e gordura interna, a diferenciação é quase impossível (HAYAT, 2008). Já nos casos de CHC difuso, que morfologicamente se assemelham aos adenomas, o diagnóstico é auxiliado pela verificação de doenças hepáticas crônicas. Para os CHCs clássicos e iniciais o diagnóstico diferencial é bom.

2.4.2 HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

A hiperplasia nodular focal (FNH - *Focal Nodular Hyperplasia*) é geralmente diagnosticada por meio de CT de 4-fases e MRI, sendo a US convencional utilizado como método de detecção, mesmo que não intencional, durante exame abdominal. Em exames de CT, a FNH pode ser identificada na fase sem contraste em casos de fígado gorduroso, uma vez que a lesão se apresenta hiperatenuante em relação ao parênquima. Para casos de fígado não gordurosos, a identificação sem contraste é dificultada devido à característica isoatenuante da lesão, porém, em lesões com cicatriz central, é possível identificar a presença da FNH devido à hipoatenuação central (LENCIONI et al., 2006; TIFERES; D'LPPOLITO, 2008).

Quando observadas as fases com contraste, a identificação e diagnóstico da FNH acontece devido à característica de hiperatenuação homogênea da lesão na fase arterial, com a cicatriz central, caso presente, hipoatenuante, e de hiperatenuação da cicatriz central na fase de equilíbrio. Por sua vez, a fase portal pode apresentar a lesão isoatenuante, com a cicatriz central ainda hipoatenuante. Este padrão é demonstrado na Figura 2.2.

Figura 2.2 Exemplo em CT de FNH demarcada pela seta na fase arterial (a). Observa-se a hiperatenuação homogênea da lesão com a cicatriz central hipoatenuante na fase arterial (A), enquanto toda lesão está hipoatenuante na fase portal (B).

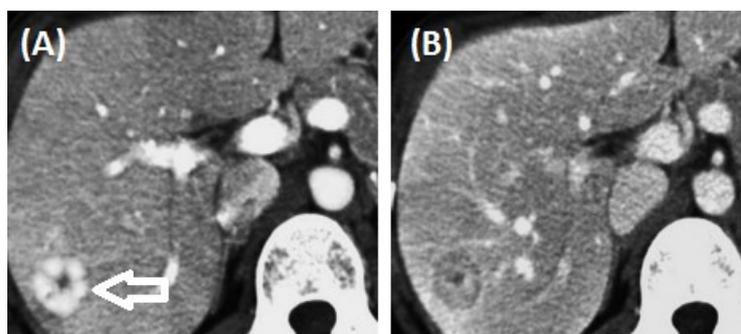


Imagem modificada de (LENCIONI et al., 2006).

2.4.3 HEMANGIOMAS

Os hemangiomas são facilmente caracterizados tanto nos exames de US, CT e MRI. Nos exames de CT de 4-fases os hemangiomas apresentam um padrão bem definido, nas quais as lesões são hipoatenuantes na fase sem contraste e hiperatenuantes nas fases arterial e portal, podendo ainda apresentar uma hiperatenuação adjacente a lesão na fase arterial indicando uma irrigação em *shunt* arterioportal. Este padrão está exemplificado na Figura 2.3.

Figura 2.3 Exemplo em CT de hemangioma demarcado pela seta na fase sem contraste (A) em que apresenta um padrão hipoatenuante em relação ao parênquima hepático. Já nas fases arterial (B) e portal (C), o hemangioma apresenta um padrão hiperatenuante em relação ao parênquima hepático.



Imagem modificada de (LENCIONI et al., 2006).

Conforme padrões definidos na literatura, o diagnóstico diferencial dos hemangiomas em relação a algumas malignidades é simples. Entretanto, é altamente recomendado que não exista nenhuma dúvida quanto ao diagnóstico, pois casos de falso-positivos resultam na negligência de uma lesão possivelmente maligna. Assim, como último recurso, a biópsia guiada por agulha deve ser realizada para absoluta certeza do diagnóstico.

2.4.4 CARCINOMAS FIBROLAMELARES

Em exames de CT de 4-fases, os carcinomas fibrolamelares apresentam características bem definidas nas fases sem contraste, arterial e portal. Antes da injeção do contraste, o carcinoma massivo é hipoatenuante em relação ao parênquima hepático, apresentando no centro calcificações hiperatenuantes. Durante a fase arterial a lesão possui um padrão hiperatenuante heterogêneo, em que é possível observar uma cicatriz central hipoatenuante. Já na fase portal, apesar da lesão apresentar um padrão isoatenuante, é possível observar a lamela fibrosa hipoatenuante irradiando do centro em direção à periferia do carcinoma.

O diagnóstico diferencial de carcinomas fibrolamelares em relação aos CHCs que acometem fígados saudáveis é dificultado devido ao tamanho dos CHCs durante o diagnóstico tardio, tornando a lesão com aparência lobulada e heterogênea. A capacidade de diferenciação entre as lesões é, geralmente, graças à presença de calcificações centrais nos carcinomas fibrolamelares, conforme exemplo da Figura 2.4, e características epidemiológicas, como a idade média dos pacientes.

Figura 2.4 Exemplo em CT de CHC massivo (A) em comparação com um carcinoma fibrolamelar (B) na fase sem contraste. Neste exemplo é possível observar a presença de calcificações no carcinoma fibrolamelar, conforme seta isolada (B).

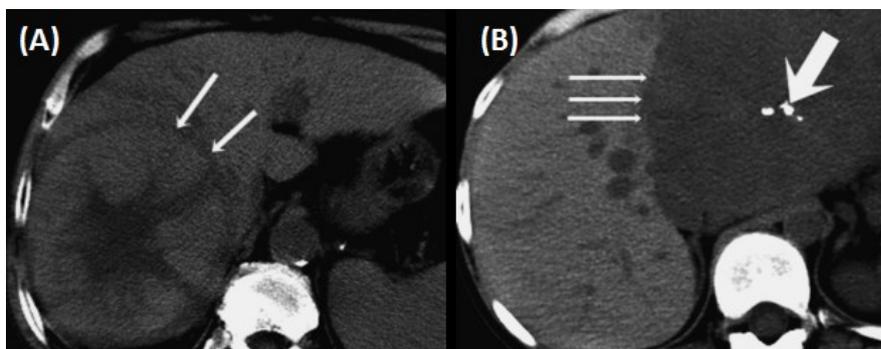


Imagem modificada de (LENCIONI et al., 2006).

2.4.5 CARCINOMAS HEPATOCELULARES

O carcinoma hepatocelular, principal lesão maligna do fígado, pode ter diagnóstico confirmado por meio de exames não invasivos por métodos de imagens médicas quando possuir padrões bem definidos em US e CT ou MRI, sendo o uso de biópsia não recomendado para lesões com diâmetro superior a 1 cm (BRUIX; SHERMAN, 2011; MCEVOY et al., 2013). O CHC desenvolvido pode ser diagnosticado graças à neovascularidade da lesão, no qual o suprimento de sangue predominantemente por artérias é a sua principal característica. Assim, para o diagnóstico diferencial de CHC por métodos de imagens, como US, CT e MRI, é necessária a injeção de contraste intravenoso para realce da vascularização (BRUIX; SHERMAN, 2011).

A utilização de CT em 4-fases de contraste intravenoso, i. e., fase sem contraste, arterial, portal e equilíbrio, permite a observação do suprimento sanguíneo recebido por lesões hepáticas. Os CHCs pequenos bem definidos, por serem lesões hipervascularizadas, apresentam um padrão de realce na fase arterial seguido de um extravasamento rápido de contraste na fase portal venosa, conhecido como *washout*, devido ao pequeno espaço intracelular da lesão. Entretanto, este padrão pode ser reproduzido por nódulos displásicos (DN) de alto grau, quando hipervascularizado, e dificultar o diagnóstico diferencial em relação ao CHC pequeno (LENCIONI et al., 2006).

Os CHCs iniciais, por não apresentarem suprimento venoso bem desenvolvido, podem apresentar padrões distintos dos CHCs bem definidos, na qual a lesão aparece isoatenuante ou hipoatenuante durante a fase arterial de contraste. Essas características se confundem com os padrões apresentados por nódulos regenerativos (RN) e DN que, por serem lesões com alimentação venosa predominante do trato portal, recebem o fluxo de contraste arterial lentamente (BRUIX; SHERMAN, 2011; LENCIONI et al., 2006). Entretanto, as fases portal e equilíbrio são importantes, pois, devido à menor vascularização deste tipo de tumor, realçam a lesão em relação ao parênquima hepático.

Por fim, na fase sem contraste os CHCs clássicos podem apresentar um padrão hipoatenuante em relação ao parênquima hepático, enquanto os CHCs pequenos e iniciais não conseguem ser detectados nesta fase. Apesar dos avanços tecnológicos em ferramentas de diagnóstico por imagem, agentes de contraste específicos e biomarcadores, o padrão ouro no diagnóstico de CHC continua nos exames imagiológicos por meio do uso de contraste intravenoso devido às boas taxas de acerto no seu diagnóstico diferencial. Um exemplo de CHC clássico é mostrado na Figura 2.5.

Figura 2.5 Exemplo em CT de CHC clássico, na qual a lesão não é visível na fase sem contraste (A), conforme demarcada pela seta (A e B). Na fase arterial (B) a lesão se torna hiperatenuante, seguido pelo *washout* na fase portal (C) tornando a lesão hipoatenuante, assim como na fase equilíbrio (D).

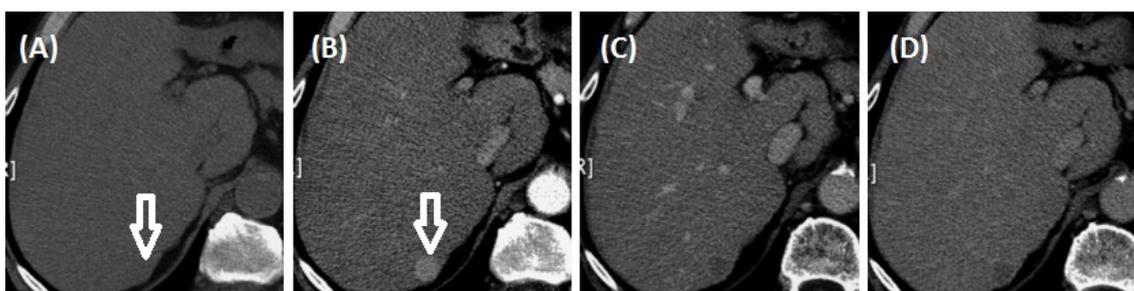


Imagem modificada de (LENCIONI et al., 2006).

3 Fundamentação teórica

Este capítulo introduz, resumidamente, conceitos fundamentais para o entendimento e acompanhamento do restante deste trabalho. Aqui serão apresentados os conceitos de Tomografia Computadorizada, descritores de atributos em imagens médicas, algoritmos genéticos, evolução diferencial, otimização por enxame de partículas, redes neurais artificiais, máquina de vetores de suporte e classificadores de uma classe.

3.1 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Hounsfield (1973) descreveu inicialmente a tecnologia base para a Tomografia Computadorizada (CT - *Computed Tomography*) como a aquisição de séries de projeções de incidências unidimensionais de raios X, obtidas em diferentes ângulos, de modo a reconstruir uma projeção bidimensional que represente a estrutura interna de um objeto (HOUNSFIELD, 1973). Porém, os princípios matemáticos que basearam o desenvolvimento tecnológico datam de 1924 e 1963 por Radon e Cormack (PROKOP; SCHAEFER-PROKOP; GALANSKI, 2011). O princípio básico desta tecnologia se baseia na rotação de uma fonte de raios X diametralmente oposta a um detector de raios X.

A partir deste princípio foram projetados diversos equipamentos com o objetivo de gerar melhores imagens em um menor tempo e com menor dose de radiação possível (PROKOP; SCHAEFER-PROKOP; GALANSKI, 2011). A principal variação entre os equipamentos está no modo de obtenção das imagens, no qual quatro gerações principais foram definidas com base na tecnologia envolvendo o par fonte-detector em CT (BRONZINO; PETERSON, 2014; BUZUG, 2008; PROKOP; SCHAEFER-PROKOP; GALANSKI, 2011; SMITH; WEBB, 2010).

A Figura 3.1 ilustra os modos de operação das quatro gerações, a qual na primeira geração de CT o feixe de raios X é colimado por uma abertura *pinhole* (i. e., um orifício) e contém apenas um detector de raios X, sendo o movimento do par fonte-detector de translação e rotação. A segunda geração de CT possui um movimento de aquisição do par fonte-detector igual ao da primeira geração, sendo apenas o colimador da fonte ajustado para uma abertura em leque. A terceira geração de CT é composta por feixes de raios X em leque de grande abertura e por uma fileira de múltiplos detectores em arco, de tal forma que o movimento do par fonte-detector é apenas rotacional. Por fim, a quarta geração de CT é composta por múltiplos detectores formando um círculo em 360°, sendo apenas necessária a movimentação da fonte de feixes de raios X, similarmente à terceira geração, porém observado inversamente pelos detectores, formando um leque inverso.

Figura 3.1 Ilustração das quatro gerações de CT, sendo a primeira geração (A) caracterizada pela incidência em paralelo dos feixes de raios X. A segunda geração (B), similar à primeira geração, porém com feixe em leque de pequena abertura. A terceira geração (C) é caracterizada pelos detectores em arco. A quarta geração (D) é caracterizada pelo conjunto circular de detectores.

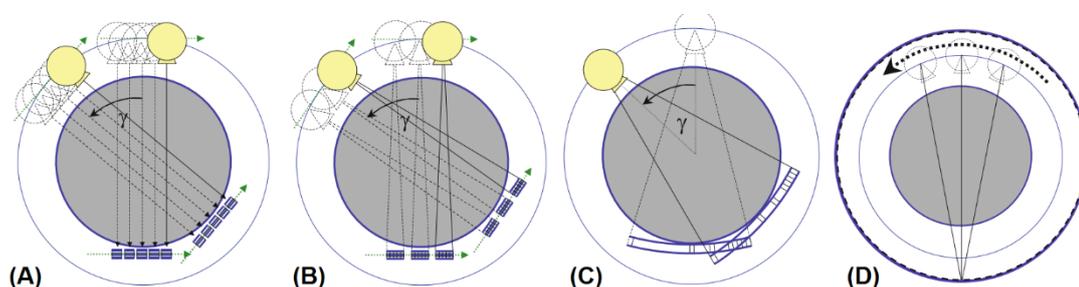
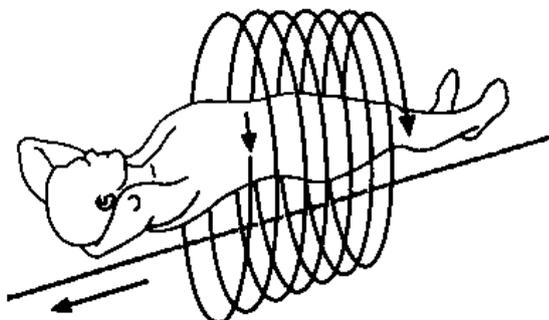


Imagem modificada de (BUZUG, 2008).

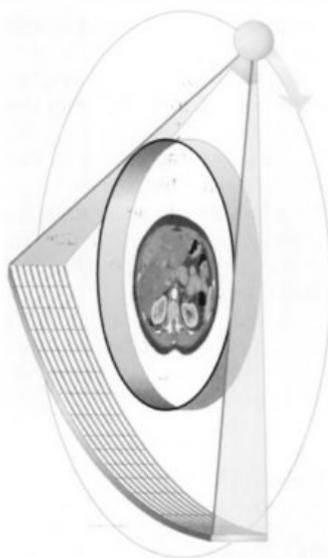
Em 1989, com base na terceira e quarta gerações, uma nova modalidade de CT conhecida como tomografia computadorizada helicoidal (*spiral-CT* ou *helical-CT*) foi desenvolvida (PROKOP; SCHAEFER-PROKOP; GALANSKI, 2011; SMITH; WEBB, 2010). Essa nova modalidade introduziu a aquisição contínua de sinais durante o movimento do par fonte-detector em relação a mesa de suporte ao paciente. Desta forma, o sinal é obtido em movimento helicoidal relativo ao paciente, conforme Figura 3.2, em vez de movimento radial discreto, portanto, reduzindo o tempo necessário para a aquisição de imagens volumétricas em CT.

Figura 3.3 Ilustração do movimento do par fonte-detector em relação ao paciente durante um exame de CT helicoidal.



Com base na terceira geração de CT, a tomografia foi aperfeiçoada por meio da utilização de múltiplas fileiras de detectores em paralelo no eixo axial, modalidade conhecida como Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores (BRONZINO; PETERSON, 2014; PROKOP; SCHAEFER-PROKOP; GALANSKI, 2011). Esse exame é similar aos exames da terceira geração de CT, podendo ser em movimento helicoidal ou apenas circular. Diferentemente da terceira geração, a colimação dos raios X forma um feixe de modo a incidir sobre toda a superfície de múltiplas fileiras de detectores, conforme Figura 3.4.

Figura 3.5 Ilustração da incidência de raios X sobre o conjunto de fileiras de detectores em um exame de CT. Imagem modificada de (PROKOP; SCHAEFER-PROKOP; GALANSKI, 2011).



Geralmente, os equipamentos de CT modernos podem possuir de 2 a 320 fileiras de detectores (SMITH; WEBB, 2010). Assim, esta modalidade permitiu exames mais rápidos, com fatias mais finas e a criação de imagens isotrópicas, i. e., as fatias podem ser reconstruídas em qualquer plano (BUZUG, 2008; PROKOP; SCHAEFER-PROKOP; GALANSKI, 2011).

Uma vez que a modalidade de CT com múltiplas fileiras de detectores pode realizar a aquisição em movimento helicoidal, a velocidade do exame é substancialmente maior graças a maior quantidade de detectores. Portanto, o tempo de escaneamento de grandes volumes é menor, o que reduz artefatos de movimentos, pois permite o paciente controlar a respiração durante o tempo de exame. A capacidade de realizar exames com a utilização de contraste injetável para observação dinâmica temporal do fluxo sanguíneo foi outro avanço possível graças a modalidade de CT com múltiplas fileiras de detectores. O exame utilizando o agente de contraste baseado em iodo é, geralmente, realizado em quatro fases temporais, sendo essas as fases sem contraste, arterial, portal venosa e equilíbrio.

O CT em 4-fases se tornou assim um exame de grande importância para a avaliação da vascularização de tecidos e identificação de patologias (BRUIX; SHERMAN, 2011; MARCHAL et al., 2005) como, por exemplo, lesões hepáticas hipervascularizadas, conforme ilustrado na Figura 3.6.

Figura 3.6 Gráfico dos níveis de intensidade (HU) do fígado e de um tumor hipervascular nas diferentes fases de imagens em um exame de CT em 4-fases.

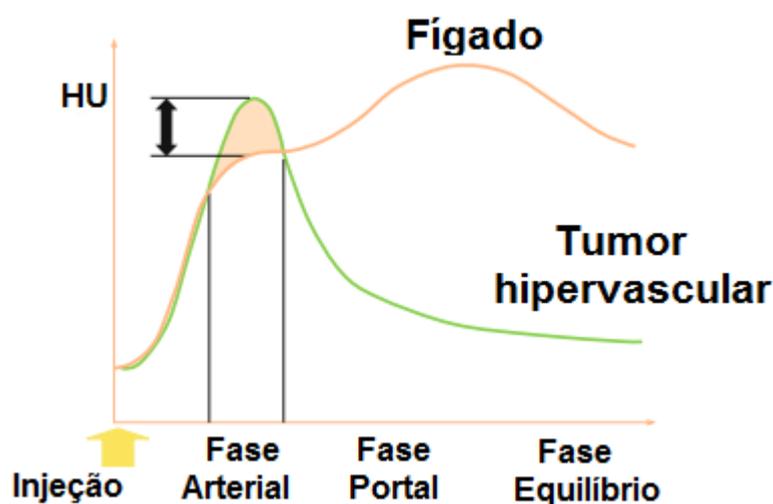


Imagem modificada de (MARCHAL et al., 2005).

Em exames de CT, a quantidade de imagens reconstruídas por rotação do par fonte-detector é dependente do número de fileiras disponível no sistema, sendo a dimensão de cada imagem relativa ao número de detectores em uma fileira, e a resolução espacial dependente do tamanho de cada detector (SMITH; WEBB, 2010). Já em relação ao tipo de detector, a resolução de contraste da imagem é de, geralmente, 12 bits, resultando em 4096 tons de cinza. Porém, a representação do valor de pixels em uma imagem de CT segue o número de CT_0 , conforme Equação 3.1, em vez de valores referentes às densidades óticas proporcionais às atenuações da radiação por diferentes tecidos. Esta representação numérica é conhecida como a Unidade de Hounsfield (HU), na qual o coeficiente de atenuação do tecido é normalizado em relação ao coeficiente de atenuação da água, conforme Equação 3.1. Assim, a escala de Unidades de Hounsfield tem a água com valor igual a zero, enquanto o ar representa o mínimo da escala, com valor -1000 HU, e o osso denso o máximo da escala, com valor 3000 HU em imagens de 12 bits (SMITH; WEBB, 2010).

$$CT_0 = 1000 \frac{\mu_0 - \mu_{\text{água}}}{\mu_{\text{água}}} \quad 3.1$$

onde:

μ_0 – coeficiente de atenuação do tecido.

$\mu_{\text{água}}$ – coeficiente de atenuação da água.

3.2 DESCRITORES DE ATRIBUTOS EM IMAGENS MÉDICAS

Para caracterização de padrões de cor e textura em imagens é necessário o estudo de descritores de atributos (NIXON; AGUADO, 2012). Diversos métodos de extração de atributos foram propostos na literatura científica, mas, para a área de sistemas CAD para fígado em CT, os métodos mais comuns na literatura recente são as estatísticas de primeira ordem, descritores de textura de Haralick e medidas de energia de textura de Laws, conforme Seção 4.3.

3.2.1 ESTATÍSTICAS DE PRIMEIRA ORDEM (FOS)

A extração de atributos pelo cálculo das estatísticas de primeira ordem (FOS - *First Order Statistics*) baseia-se em utilizar cálculos estatísticos para extrair informações da função de distribuição de probabilidade (PDF - *Probability Distribution Function*) ou histograma de uma imagem. As estatísticas de primeira ordem representam medidas pontuais, ou seja, sem levar em consideração a disposição espacial ou em qualquer outra dimensionalidade (ordem) além da intensidade de pixel. Assim, estes atributos descrevem informações de intensidade de pixel (I) de uma imagem a partir da probabilidade de ocorrência desta mesma intensidade ($P(I)$). As principais estatísticas utilizadas estão descritas nas Equações 3.2 até 3.7.

- i. Média (μ): valor médio de intensidade da imagem.

$$\mu = \sum P(I) \cdot I \quad 3.2$$

- ii. Variância (σ^2): variação nos tons de cinza da imagem estimando o contraste.

$$\sigma^2 = \sum (I - \mu)^2 P(I) \quad 3.3$$

- iii. Skewness (μ_3): medida direcionada de assimetria dos tons da imagem.

$$\mu_3 = \sum (I - \mu)^3 P(I) \quad 3.4$$

- iv. Kurtosis (μ_4): medida indireta de uniformidade de distribuição de intensidade.

$$\mu_4 = \sum (I - \mu)^4 P(I) \quad 3.5$$

- v. Energia (E): medida indireta da homogeneidade da distribuição de intensidade.

$$E = \sum P(I)^2 \quad 3.6$$

- vi. Entropia (H): medida indireta da desordem ou aleatoriedade da distribuição de intensidades

$$H = -\sum P(I) \log_2 P(I) \quad 3.7$$

onde:

$P(I)$ – função de densidade de probabilidade da intensidade de pixel (I).

3.2.2 DESCRITORES DE TEXTURA DE HARALICK (HAR)

Os descritores de textura apresentados por Haralick et al. (1973) (HARALICK; SHANMUGAM; DINSTEIN, 1973) são medidas estatísticas baseadas na matriz de coocorrência entre níveis de cinza (GLCM - *Gray Level Co-occurrence Matrix*). A GLCM mede a frequência da dependência espacial entre duas intensidades (a, b), ou seja, estima uma distribuição de probabilidade conjunta considerando o ângulo (θ) e distância (r) entre dois pontos ($F(j, k)$ e $F(m, n)$), conforme Equação 3.8.

$$P(a, b; j, k, r, \theta) \approx P_R[F(j, k) = a, F(m, n) = b] \quad 3.8$$

onde:

P – distribuição de probabilidade conjunta.

a, b – intensidades de pixel.

j, k, m, n – coordenadas de pixels na imagem.

r – distância entre as coordenadas de pixels na imagem.

θ – ângulo de avaliação da probabilidade conjunta de ocorrência.

Usualmente, a GLCM é calculada em quatro direções angulares distintas, 0° , 45° , 90° e 135° . Por outro lado, a distância é dependente da aplicação à qual o uso de GLCM está direcionado, sendo geralmente igual a um para imagens de dimensão reduzida e regiões de interesse. Haralick propôs um conjunto de 14 descritores de textura, no qual cada descreve uma informação distinta de uma imagem, sendo eles segundo momento angular (f_1), contraste (f_2), correlação (f_3), variância (f_4), momento inverso da diferença (f_5), soma da média (f_6), soma da variância (f_7), soma da entropia (f_8), entropia (f_9), diferença da variância (f_{10}), diferença da entropia (f_{11}), medida da informação de correlação I (f_{12}) e II (f_{13}) e coeficiente de correlação máximo (f_{14}), conforme Equações 3.9 a 3.22.

- i. Segundo momento angular (f_1): medida de energia que indica a homogeneidade da coocorrência de intensidades.

$$f_1 = \sum_i \sum_j [p(i, j)]^2 \quad 3.9$$

- ii. Contraste (f_2): medida direta do contraste ou variação na intensidade da imagem.

$$f_2 = \sum_{n=0}^{N_g-1} n^2 \left\{ \sum_{\substack{i=1 \\ |i-j|=n}}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j) \right\} \quad 3.10$$

- iii. Correlação (f_3): dependência ou associação da coocorrência de intensidades.

$$f_3 = \frac{\sum_i \sum_j (ij) p(i, j) - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y} \quad 3.11$$

- iv. Variância (f_4): variação na quantidade de coocorrência entre intensidades.

$$f_4 = \sum_i \sum_j (i - \mu)^2 p(i, j) \quad 3.12$$

- v. Momento inverso da diferença (f_5): estimativa de homogeneidade local.

$$f_5 = \sum_i \sum_j \frac{1}{1 + (i - j)^2} p(i, j) \quad 3.13$$

- vi. Soma - média (f_6): média de coocorrência entre intensidades.

$$f_6 = \sum_{i=2}^{2N_g} i p_{x+y}(i) \quad 3.14$$

- vii. Soma - variância (f_7): variação de coocorrência entre intensidades.

$$f_7 = \sum_{i=2}^{2N_g} (i - f_6)^2 p_{x+y}(i) \quad 3.15$$

- viii. Soma - entropia (f_8): intensidade de desordem de coocorrência entre intensidades.

$$f_8 = - \sum_{i=2}^{2N_g} p_{x+y}(i) \log(p_{x+y}(i)) \quad 3.16$$

- ix. Entropia (f_9): medida indireta de desordem de coocorrência entre intensidades.

$$f_9 = - \sum_i \sum_j p(i, j) \log(p(i, j)) \quad 3.17$$

- x. Diferença - variância (f_{10}): variação de coocorrência entre intensidades.

$$f_{10} = \sum_{i=2}^{2N_g} (i - f_8)^2 p_{x-y}(i) \quad 3.18$$

- xi. Diferença - entropia (f_{11}): intensidade de desordem de coocorrência entre intensidades.

$$f_{11} = - \sum_{i=0}^{N_g-1} p_{x-y}(i) \log(p_{x-y}(i)) \quad 3.19$$

- xii. Medida da informação de correlação I (f_{12}): correlação entre coocorrência de intensidades independentes.

$$f_{12} = \frac{HXY - HXY1}{\max(HX, HY)} \quad 3.20$$

- xiii. Medida da informação de correlação II (f_{13}): similaridade entre coocorrência de intensidades independentes.

$$f_{13} = \sqrt{1 - \exp[-2.0(HXY2 - HXY)]} \quad 3.21$$

- xiv. Coeficiente de correlação máximo (f_{14}): medida indireta de heterogeneidade de coocorrência de intensidades.

$$f_{14} = \sqrt{h(Q)} \quad 3.22$$

onde:

$p(i, j)$ – probabilidade conjunta entre as intensidades i e j .

N_g – nível máximo de intensidade.

μ – média.

σ – desvio padrão.

H – entropia dos pares de informação.

$h(Q)$ – o segundo maior autovalor de Q , conforme Equação 3.23:

$$Q(i, j) = \sum_k \frac{p(i, k)p(j, k)}{p_x(i)p_y(k)} \quad 3.23$$

3.2.3 MEDIDAS DE ENERGIA DE TEXTURA DE LAWS (TEM)

As medidas de energia da textura (TEM - *Texture Energy Measures*) propostas por Laws são medidas estatísticas de uma imagem filtrada por meio da convolução de vetores, ou máscara de momento central, nomeados como conjuntos de forma de onda de malha aberta (LAWS - *Lattice Aperture Waveform Sets*) (LAWS, 1980a, 1980b). Inicialmente, três vetores de dimensão 1x3 são definidos representando filtros de nível (L3), borda (E3) e ponto (S3), conforme Equações 3.24 a 3.26.

- i. Filtro de nível (L3):

$$L3 = [1 \quad 2 \quad 1] \quad 3.24$$

- ii. Filtro de borda (E3):

$$E3 = [-1 \quad 0 \quad 1] \quad 3.25$$

- iii. Filtro de ponto (S3):

$$S3 = [-1 \quad 2 \quad -1] \quad 3.26$$

A convolução cruzada entre os vetores 1x3 produz cinco vetores principais de dimensão 1x5, representando filtros de nível (L5), borda (E5), ponto (S5), onda (W5) e ondulação (R5), conforme Equações 3.27 a 3.31.

- i. Filtro de nível (L5):

$$L5 = [1 \quad 4 \quad 6 \quad 4 \quad 1] \quad 3.27$$

- ii. Filtro de borda (E5):

$$E5 = [-1 \quad -2 \quad 0 \quad 2 \quad 1] \quad 3.28$$

- iii. Filtro de ponto (S5):

$$S5 = [-1 \quad 0 \quad 2 \quad 0 \quad -1] \quad 3.29$$

- iv. Filtro de onda (W5):

$$W5 = [-1 \quad 2 \quad 0 \quad -2 \quad 1] \quad 3.30$$

- v. Filtro de ondulação (R5):

$$R5 = [1 \quad -4 \quad 6 \quad -4 \quad 1] \quad 3.31$$

A convolução cruzada entre os vetores de 1x3 com os vetores de 1x5 produz seis vetores principais de dimensão 1x7, representando filtros de nível (L7), borda (E7), ponto (S7), onda (W7), ondulação (R7) e oscilação (O7), conforme Equações 3.32 a 3.37.

i. Filtro de nível (L7):

$$L7 = [1 \quad 6 \quad 15 \quad 20 \quad 15 \quad 6 \quad 1] \quad 3.32$$

ii. Filtro de borda (E7):

$$E7 = [-1 \quad -4 \quad -5 \quad 0 \quad 5 \quad 4 \quad 1] \quad 3.33$$

iii. Filtro de ponto (S7):

$$S7 = [-1 \quad -2 \quad 1 \quad 4 \quad 1 \quad -2 \quad -1] \quad 3.34$$

iv. Filtro de onda (W7):

$$W7 = [-1 \quad 0 \quad 3 \quad 0 \quad -3 \quad 0 \quad 1] \quad 3.35$$

v. Filtro de ondulação (R7):

$$R7 = [1 \quad -2 \quad -1 \quad 4 \quad -1 \quad -2 \quad 1] \quad 3.36$$

vi. Filtro de oscilação (O7):

$$O7 = [-1 \quad 6 \quad -15 \quad 20 \quad -15 \quad 6 \quad -1] \quad 3.37$$

Desta forma, estes conjuntos de vetores são utilizados para realizar a filtragem de textura por meio da convolução da mesma com as linhas e colunas da matriz imagem. Uma otimização desta operação consiste em obter máscaras para filtragem por meio da convolução entre o conjunto de vetores com sua transposta (i. e., $LAW S_n * LAW S_n^T$, onde n é a dimensão do conjunto), resultando em n^2 máscaras. Assim, a filtragem é realizada pela convolução direta entre as máscaras de soma zero (LAWS, 1980b) com a matriz imagem.

De acordo com a proposta de Laws (LAWS, 1980b), a medida de energia da textura pode ser simplificada por meio do cálculo do desvio padrão de uma janela de tamanho mínimo 15x15, pois esta medida, para máscaras de soma zero, equivale ao cálculo de energia da textura. Porém, o uso de um janelamento de dimensão fixa foi proposto para algoritmos de segmentação de textura, enquanto a medida de energia da textura para uma janela de mesma dimensão do objeto em análise resulta em uma medida quantitativa de textura.

3.3 ALGORITMOS EVOLUCIONÁRIOS

De maneira resumida, a teoria da evolução propõe que os indivíduos mais aptos ao meio possuem maior probabilidade de sobreviver e, conseqüentemente, reproduzir em maior quantidade, tornando-os dominantes. A base dos algoritmos evolucionários é exatamente esta premissa de Darwin, nos quais os indivíduos são, na realidade, soluções para um problema que serve de analogia ao meio no qual se encontram os indivíduos. A medida da qualidade da solução, ou indivíduo, é justamente a resposta dela em relação ao ambiente, que é calculada por meio de uma função de aptidão.

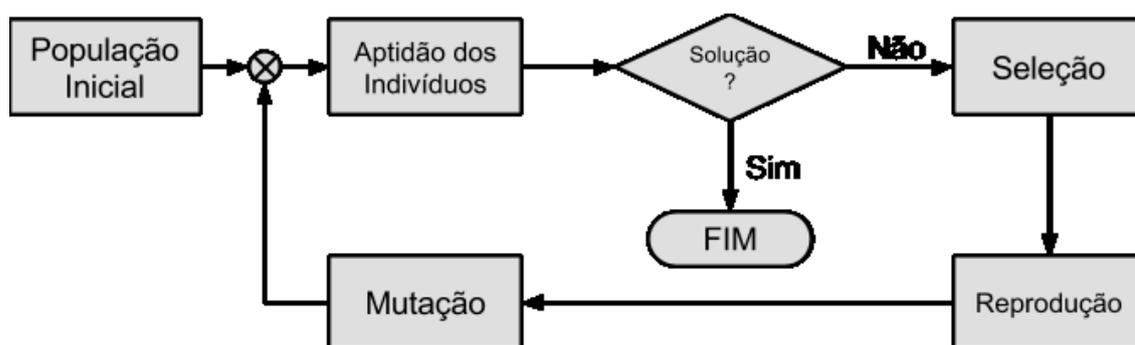
A função de aptidão representa um modelo do problema, ou do meio no qual se encontra o indivíduo, sendo, portanto, essencial para o algoritmo evolucionário. A qualidade da modelagem do problema e, portanto, da função de aptidão, é o principal fator para a heurística do algoritmo evolucionário encontrar a melhor solução, geralmente mínimo ou máximo global da função de aptidão. Esta função é comum a todos os algoritmos evolucionários, sendo que os algoritmos se diferenciam pela metodologia de evolução, considerando os operadores de seleção, cruzamento e mutação de indivíduos.

Entre os algoritmos mais bem consolidados estão os algoritmos genéticos e de evolução diferencial. Os conceitos fundamentais e as principais metodologias dos algoritmos genéticos e evolução diferencial estão apresentados a seguir.

3.3.1 ALGORITMOS GENÉTICOS

Os algoritmos genéticos são um tipo de meta-heurística de otimização que se baseiam nas replicações de genes (DNA e RNA) em que ocorrem trocas entre cadeias genéticas e mutações, gerando novas cadeias genéticas (LINDEN, 2008). A lógica utilizada no desenvolvimento de algoritmos genéticos é ilustrada pela Figura 3.7, na qual a população inicial é submetida a um processo evolucionário que consiste em selecionar pares para reprodução baseado na aptidão dos indivíduos que, por sua vez, geram novos indivíduos a partir da informação genética dos pais, que podem sofrer ou não mutações. A cada ciclo, uma nova geração é criada, no qual apenas os indivíduos mais aptos sobrevivem e, novamente, são submetidos ao processo evolucionário.

Figura 3.7 Diagrama de blocos de um algoritmo evolucionário.



3.3.1.1 POPULAÇÃO

A população é um grupo de indivíduos que são, inicialmente, gerados aleatoriamente, respeitando as características iniciais do algoritmo, como tamanho inicial da população e morfologia do sequenciamento genético (cromossomos) dos indivíduos. Originalmente, os indivíduos consistem de representações binárias lineares. Porém, diversos tipos de representações dos indivíduos existem, como representações em vetores de números reais ou estruturas de árvores, permitindo a otimização de diferentes tipos de problemas. Nesta tese, os algoritmos genéticos são utilizados para a seleção de atributos que caracterizam o CHC inicial, assim a representação binária linear é o foco.

3.3.1.2 SELEÇÃO DE INDIVÍDUOS

A etapa de seleção de indivíduos consiste em, a partir da aptidão dos indivíduos da população e conforme diferentes técnicas, selecionar indivíduos que estarão aptos à reprodução e geração de indivíduos para uma nova geração. As principais técnicas para tal processo são exemplificadas a seguir.

- **Roleta** – A técnica de seleção de indivíduos pela roleta consiste em calcular a probabilidade de um indivíduo, de acordo com sua aptidão, ser selecionado para reprodução e em distribuir tais indivíduos em uma roleta virtual, resultando em uma seleção proporcional à aptidão. Por meio da geração de um número aleatório, dentro da faixa de números da roleta virtual, os indivíduos são selecionados, sendo que o indivíduo com melhor aptidão tem maior probabilidade de seleção.
- **Torneio** – A técnica denominada de torneio consiste em selecionar um número fixo de indivíduos da população e realizar disputas diretas entre eles, no qual o indivíduo com melhor aptidão será selecionado para reprodução.

3.3.1.3 REPRODUÇÃO

A etapa de reprodução consiste em gerar novos indivíduos a partir dos indivíduos selecionados na etapa anterior. A ocorrência ou não da reprodução entre indivíduos selecionados, por sua vez, é dependente de uma probabilidade definida como probabilidade de reprodução. Caso não haja reprodução os indivíduos selecionados são passados entre gerações. Alguns operadores de reprodução consolidados são definidos a seguir.

- **Crossover de um-ponto** – o *crossover* de um-ponto é um operador de reprodução que replica o funcionamento biológico na reprodução de cadeias de DNA. Ele consiste em, a partir de um ponto aleatoriamente selecionado, trocar partes do cromossomo de cada indivíduo, gerando dois novos indivíduos.

- *Crossover* de combinação parcial – o *crossover* de combinação parcial foi desenvolvido para realizar o *crossover* entre indivíduos de uma população que se diferem apenas no ordenamento dos cromossomos. Desta forma, todos os indivíduos possuem os mesmos cromossomos, mas com ordenamento diferente. Este operador consiste em realizar um *crossover* de dois-pontos e em seguida, de maneira a evitar indivíduos inválidos, os cromossomos resultantes são comparados entre si, sendo que cromossomos repetidos são trocados por outro até que não haja repetições.
- *Crossover* uniforme (*Scattered Crossover*) – o *crossover* uniforme consiste em realizar a troca de genes entre um par de indivíduos de acordo com uma probabilidade definida no algoritmo. Desta forma, cada gene possui a mesma probabilidade de ser recombinação e, de maneira geral, o cromossomo resultante possuirá uma distribuição aproximadamente uniforme de genes trocados entre os pais.

3.3.1.4 MUTAÇÃO

A etapa de mutação é também baseada em um processo natural ocorrido durante a reprodução de cadeias de DNA, que consiste na troca aleatória de genes em um indivíduo durante o processo de reprodução. Assim como a reprodução, a mutação é dependente de uma probabilidade definida como probabilidade de mutação, a qual é relativamente pequena quando comparado com a de reprodução. Existem diversos operadores de mutação, como o operador de mutação por troca de posição, realocação, reordenação e aleatórios, sendo que o uso de cada operador é dependente da aplicação do problema e do tipo de cromossomo dos indivíduos.

3.3.1.5 GERAÇÕES

As gerações são populações que descendem de um grupo de indivíduos previamente selecionados para a reprodução. Em geral, o número de gerações em um algoritmo evolucionário é definido pela condição de parada do algoritmo ou pelo usuário. Existem diferentes formas de relação dos indivíduos entre gerações, como a substituição ou o elitismo, conforme descritos a seguir.

- Substituição – este método é utilizado em algoritmos evolucionários e difere da realidade natural, sendo que, a cada nova geração, todos os indivíduos da geração passada são eliminados do processo. Entretanto, este processo pode eliminar bons indivíduos que, devido à probabilidade, não se reproduziram ou geraram descendentes ruins, resultando na subotimização do processo.
- Elitismo – de modo a evitar a eliminação de indivíduos altamente aptos ao meio (problema), o uso do elitismo é conveniente. O elitismo consiste em conservar os n -indivíduos mais aptos de uma geração em uma geração futura, de modo que seus genes não sejam eliminados devido às probabilidades de falha na evolução.

3.3.2 EVOLUÇÃO DIFERENCIAL

O algoritmo de evolução diferencial consiste em uma função estocástica para minimização de problemas numéricos baseando-se no conceito de populações, de forma análoga aos algoritmos genéticos. Embora sua implementação seja mais simples, quando comparado aos algoritmos genéticos, a evolução diferencial é robusta e veloz na busca de soluções para problemas numéricos multidimensionais.

A premissa base do algoritmo é a movimentação diferencial de cada indivíduo em relação à indivíduos aleatórios (STORN; PRICE, 1997). De tal forma, cada indivíduo da geração atual, denominados indivíduos alvo (T), é cruzado com um indivíduo mutante (m^T). O indivíduo mutante é gerado por meio da soma de um indivíduo base (b) com a diferença ponderada (F – fator de mutação) entre dois indivíduos diferenciais (d' e d''), todos selecionados aleatoriamente, ou seja, $m_i^T = b_i + F(d'_i - d''_i)$. O cruzamento entre o indivíduo alvo e o mutante resulta em um indivíduo de teste (y^T) por meio do operador de cruzamento definido na Equação 3.38, onde CR é a taxa de cruzamento (*Crossover Rate*), r um número decimal aleatório, e o subscrito i o índice do gene do cromossomo. Finalmente, para cada indivíduo da geração atual, é feita a comparação entre a aptidão do indivíduo alvo (T) e do indivíduo teste (y^T), sendo que o indivíduo com melhor aptidão sobrevive e é passado para a próxima geração.

$$y_i^T = \begin{cases} b_i + F(d'_i - d''_i) & , r_i < CR \\ T_i & , r_i \geq CR \end{cases} \quad 3.38$$

Observa-se que, diferentemente dos algoritmos genéticos, o algoritmo de evolução diferencial clássico possui os operadores de mutação e cruzamento bem definidos. Dentre as características de otimização numérica do algoritmo, a simplicidade e coerência dos operadores evolucionários permitem o algoritmo responder de maneira rápida e robusta.

3.4 INTELIGÊNCIA DE ENXAME

A inteligência de enxame (SI – Swarm Intelligence), composta por meta-heurísticas baseadas no comportamento encontrado na natureza, é uma outra vertente da área de inteligência computacional (HASSANIEN; EMARY, 2016; KENNEDY; EBERHART, 1995). Diferentemente das meta-heurísticas de algoritmos evolucionários, a SI não possui operadores de mutação ou cruzamento, uma vez que a população inicial, ou enxame, é mantida durante todo o processo de otimização, variando apenas sua posição no hiperespaço de busca. Por outro lado, algoritmos de SI possuem interação entre os agentes da população que afetam o comportamento global dos indivíduos e, portanto, da otimização, assim formando uma pseudo-inteligência de enxame (HASSANIEN; EMARY, 2016).

O algoritmo de otimização por enxame de partículas (PSO – *Particle Swarm Optimization*) (KENNEDY; EBERHART, 1995) é uma das principais meta-heurísticas de SI. Diversas outras meta-heurísticas foram também propostas tendo como base o comportamento de colônias de formigas, abelhas ou morcegos (HASSANIEN; EMARY, 2016). Embora os diversos algoritmos possuam diferenças em relação à técnica de otimização, neste trabalho, foca-se no algoritmo de PSO, por ser uma meta-heurística de otimização numérica com capacidade de evitar o travamento em soluções subótimas.

3.4.1 OTIMIZAÇÃO POR ENXAME DE PARTÍCULAS (PSO)

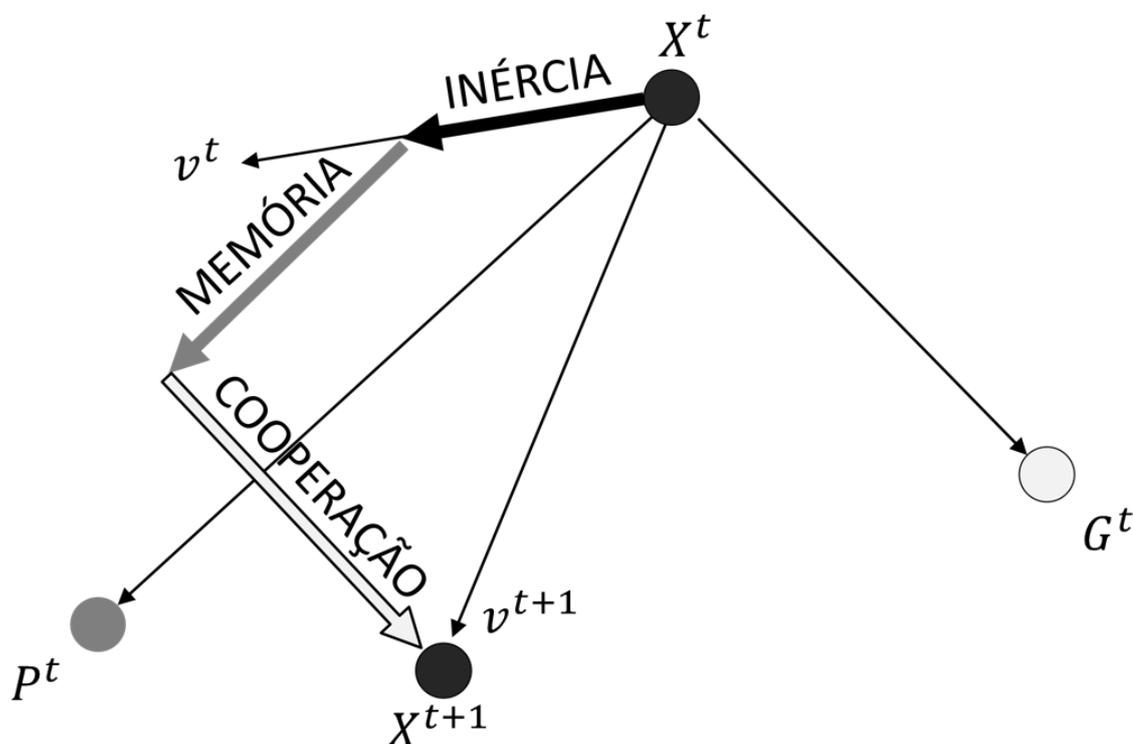
O algoritmo de otimização por enxame de partículas foi introduzido por Kennedy e Eberhart (1995) com base na metáfora do comportamento de um bando de pássaros em busca de um milharal, conhecido como *Bird Flocking* (KENNEDY; EBERHART, 1995). Além da metáfora baseada na natureza, os autores tiveram como motivação a modelagem do comportamento social dos humanos, onde os aspectos sociais não se colidem. Assim, com base na não-colisão, os autores definiram o enxame como partículas, de modo que a interação entre os agentes da população seja apenas por comunicação (KENNEDY; EBERHART, 1995).

A comunicação entre partículas se refere à autoconsciência e consciência global do enxame, ou seja, as partículas conhecem sua melhor posição e a posição da melhor partícula no enxame de acordo com a função a ser otimizada (função de aptidão). Esse é o principal ponto que difere o PSO de outros algoritmos de otimização baseados na evolução de uma população. Assim, o objetivo do enxame durante a otimização é comunicar a posição e aptidão das partículas, afetando individualmente a velocidade e direção de modo que as partículas busquem o ótimo global.

De modo a evitar que todos indivíduos converjam rapidamente em direção à melhor partícula conhecida, encerrando abruptamente a busca no espaço de otimização, os autores definiram uma metodologia que pondera o movimento de cada partícula (v_d^{t+1}) de acordo com sua autoconsciência (P), consciência global (G) e velocidade instantânea (v_d^t). Assim, foram definidas três variáveis para ponderar cada aspecto da partícula, sendo elas a memória (ϕ_p), que pondera o desejo da partícula em retornar à sua melhor posição conhecida (P), a cooperação (ϕ_g), que pondera a influência da melhor posição conhecida do enxame (G), e a inércia (ω), que pondera a velocidade instantânea da partícula.

A Figura 3.8 exemplifica o cálculo e efeito das variáveis para ponderar a velocidade da partícula, ilustrando o comportamento bidimensional de uma partícula do enxame na iteração t . Nesta figura, no instante de tempo t , uma partícula na posição X^t se encontra em movimento a uma velocidade constante v^t . Dada a memória da melhor posição conhecida pela partícula (P^t) e a cooperação da melhor partícula vizinha (G^t), o movimento resultante da partícula v^{t+1} é ponderado pelos fatores de inércia, memória e cooperação, que resultam em um vetor de deslocamento da partícula no próximo instante de tempo para a posição X^{t+1} .

Figura 3.8 Comportamento de uma partícula no espaço bidimensional. Inércia, memória e cooperação desempenham um papel fundamental para a atualização da posição de cada partícula, evitando uma convergência precoce.



A partir desses parâmetros, o algoritmo de PSO modela o comportamento do enxame por meio da atualização da velocidade de cada partícula, de acordo com a Equação 3.39, onde X é a posição atual da partícula, t é a iteração atual do algoritmo, d a dimensão do espaço de busca e r um valor aleatório. A atualização da velocidade da partícula, por sua vez, resulta na atualização da direção e posição final de cada agente do enxame ao final de cada iteração. De modo similar aos algoritmos evolucionários, o PSO realiza a busca iterativamente até que uma condição de parada ou o ótimo da função de aptidão, caso conhecido, seja alcançado.

$$v_d^{t+1} = \omega v_d^t + \phi_p r_p (P_d - X_d) + \phi_g r_g (G_d - X_d) \quad 3.39$$

onde:

v – velocidade da partícula.

X – posição espacial da partícula.

P – melhor posição conhecida pela partícula.

G – melhor posição conhecida pelas partículas vizinhas.

ϕ_p, ϕ_g, ω – fatores de memória, cooperação e inércia.

r_p, r_g – número decimal aleatório.

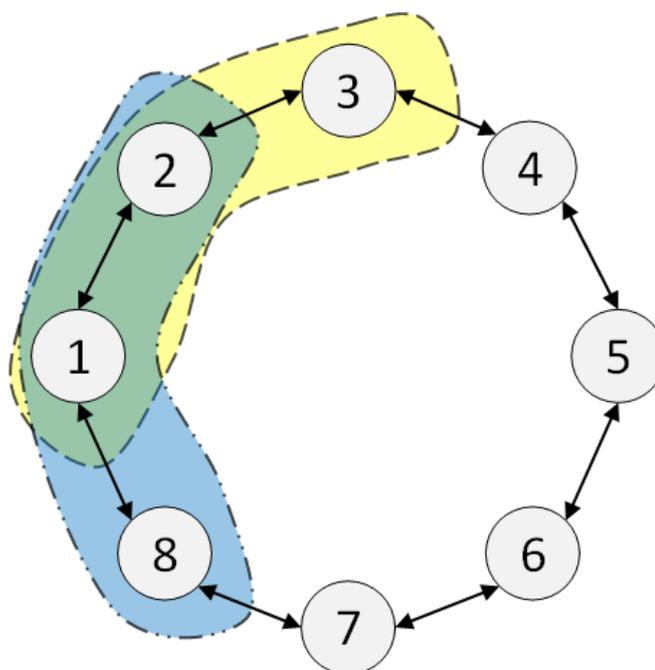
3.4.1.1 TOPOLOGIAS DE COMUNICAÇÃO EM PSO

O algoritmo originalmente proposto por Kennedy e Eberhart (1995) é considerado um PSO de otimização global (gbest PSO) devido à topologia de comunicação entre as partículas do enxame (KENNEDY; EBERHART, 1995; MEDINA; PULIDO; RAMÍREZ-TORRES, 2009). Nele, cada partícula tem contato direto com todas as outras, podendo comunicar sua posição e aptidão ao enxame, assim como ser informada da posição da melhor partícula global. Embora a otimização global seja efetiva na solução de problemas não-lineares, o algoritmo somente é capaz de encontrar uma única solução. Portanto, para problemas de múltiplas soluções, a topologia totalmente conectada (*Fully Connected Topoly*) se restringe a uma única solução que pode ser um ponto de ótimo local (MEDINA; PULIDO; RAMÍREZ-TORRES, 2009).

De modo a permitir que o algoritmo de PSO possa realizar a otimização de problemas não-lineares de múltiplas soluções (ótimos locais – lbest PSO), diversos pesquisadores investigam diferentes topologias que restringem a comunicação entre partículas de modo a realizar uma busca por ótimos locais (JIN'NO; SANO; SAITO, 2015; MARUYAMA; SAITO, 2013; MEDINA; PULIDO; RAMÍREZ-TORRES, 2009; SANO et al., 2012). Embora tais topologias aumentem o número de iterações necessárias durante o processo de otimização, a restrição na comunicação entre partículas permite o enxame criar subgrupos de busca que expandem a probabilidade de detecção de múltiplos ótimos em uma dada função. Assim, topologias em anel, malha, estrela, hierárquica ou chaveada permitem a otimização de funções de múltiplas soluções por meio da segmentação do enxame. Neste tópico focou-se apenas na topologia em anel, que mais se assemelha à topologia totalmente conectada e permite o agrupamento natural de partículas (XIAODONG LI; LI, 2010).

A topologia de comunicação em anel é uma das mais simples e robustas para o PSO de otimização local (JIN'NO; SANO; SAITO, 2015; MEDINA; PULIDO; RAMÍREZ-TORRES, 2009; XIAODONG LI; LI, 2010). Essa topologia consiste em conectar apenas os k -vizinhos diretos de uma partícula, conforme ilustrado na Figura 3.9, onde k pode variar de um até o total de partículas únicas ($N - 1$) do enxame, sendo que para $k = N - 1$ a topologia se torna totalmente conectada. Desta forma, em vez de conhecer a posição do melhor indivíduo do enxame (G), como descrito na Equação 3.39, cada partícula tem conhecimento apenas da memória de seus vizinhos conectados, ou seja, da posição do melhor indivíduo local (L). Portanto, o comportamento de cada partícula é definido localmente, sendo que a propagação de ótimos locais e globais é dependente da intersecção indireta entre vizinhos, conforme ilustrado na Figura 3.9, atrasando a convergência das partículas em relação à topologia totalmente conectada (XIAODONG LI; LI, 2010).

Figura 3.9 Ilustração da topologia em anel com $k = 2$, ou seja, cada partícula se conecta com seus dois vizinhos mais próximos. A linha pontilhada representa a formação de um subgrupo, o qual busca por uma otimização local. Os subgrupos podem se intersecar, permitindo assim a transferência de ótimos locais ou globais para as outras partículas, como por exemplo a comunicação indireta entre as partículas 3 e 8 por meio de vizinhos indiretamente comuns (partícula 1 e 2).



3.5 REDES NEURAIS ARTIFICIAIS

As redes neurais artificiais (ANN - *Artificial Neural Networks*) tiveram início com as pesquisas de McCulloch e Pitts (1943) para modelar um neurônio biológico em um sistema computacional (DA SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010; PATTERSON, 1996). O modelo proposto ficou amplamente conhecido como neurônio de McCulloch-Pitts, no qual o neurônio artificial pode receber um conjunto de estímulos excitatórios (x_n) como entrada, porém, qualquer estímulo inibitório irá impedir o funcionamento desse neurônio.

Cada estímulo recebido pode ser atenuado ou amplificado por um peso (w_n), sendo que o estímulo neuronal total (X) é composto pela somatória dos estímulos individuais ponderados por cada peso, i. e., $X = \sum w_n x_n$. A partir do estímulo neuronal total, o neurônio responderá de acordo com sua função de ativação ($f(X)$), que, para o modelo de McCulloch-Pitts, é representado por uma função degrau binária, também chamada de modelo do tudo-ou-nada, que possui um limiar (T) para ativação e resposta ao estímulo (y') conforme Equação 3.40 (DA SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010; PATTERSON, 1996).

$$f(X) = y' = \begin{cases} y' = \text{falso}, & \sum w_n x_n < T \\ y' = \text{verd.}, & \sum w_n x_n \geq T \end{cases} \quad 3.40$$

Este modelo de neurônio artificial é capaz de resolver diversos problemas linearmente separáveis, porém o ajuste de seus parâmetros, como os pesos (w_n) e limiar (T), deve ser realizado empiricamente. O modelo possui limitações intrínsecas, como a necessidade de pesos de valores idênticos, sinapses totalmente inibitórias e neurônios com saída apenas binária, limitando a capacidade de solução de problemas complexos. Devido à estas limitações, Rosenblatt (1959) propôs um novo modelo, conhecido como Perceptron, que superava as limitações impostas pelo modelo de McCulloch-Pitts (DA SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010; PATTERSON, 1996). Além de resolver as limitações apontadas anteriormente, o Perceptron introduziu o conceito de ajustes automáticos de pesos por meio do treinamento supervisionado, um tipo de ANN que utiliza o conhecimento prévio das classes de exemplos para ajustar os pesos da própria ANN (DA SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010; PATTERSON, 1996). Também, foi introduzido o conceito de entrada de viés (*bias* em inglês) do neurônio, que tem o objetivo de substituir o limiar (T) ajustável (DA SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010).

Embora o Perceptron tenha resolvido as limitações do neurônio de McCulloch-Pitts, a solução de problemas ainda se limitava à linearidade, ou seja, problemas não-linearmente separáveis não possuem solução por meio de apenas um Perceptron (DA SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010; PATTERSON, 1996). Ainda que problemas não-lineares possam ser resolvidos por meio de uma rede de neurônios Perceptron, a necessidade de múltiplos neurônios em camadas distintas impunha sérias limitações ao algoritmo de ajuste de pesos proposto por Rosenblatt. Essa lacuna foi exposta por Minsky e Papert (1969) (NIEVERGELT, 1969), levando a uma época conhecida como “a era negra das redes neurais”.

Finalmente, Hinton, Rumelhart e Williams (1986) (RUMELHART; HINTON; WILLIAMS, 1988) propuseram um modelo de treinamento conhecido como retropropagação do erro (*error backpropagation*) capaz de solucionar os problemas do treinamento em multicamadas de neurônios. Assim, surgiram as redes neurais Perceptron multicamadas (MLP-NN – *Multilayer Perceptron Neural Network*), nos quais os neurônios podem possuir funções de ativação não-lineares e responder em valores contínuos.

O algoritmo *backpropagation* é baseado em uma busca heurística pelo menor erro na saída da rede neural por meio do gradiente descendente (RUMELHART; HINTON; WILLIAMS, 1988). O treinamento da MLP-NN utilizando *backpropagation* consiste em apresentar e propagar (*feedforward*) um exemplo na entrada da rede até a saída, armazenando os resultados de saída dos neurônios em cada camada. Posteriormente, o erro na camada de saída é medido em relação ao valor esperado (objetivo), sendo o mesmo retropropagado por todas as camadas da rede. A partir da retropropagação do erro, o gradiente descendente é calculado, indicando como cada peso deve ser atualizado. Este processo é repetido para todos os exemplos conhecidos, até que se obtenha um erro mínimo na saída ou, então, se atinja o limite de épocas de treinamento (DA SILVA; SPATTI; FLAUZINO, 2010; PATTERSON, 1996; RUMELHART; HINTON; WILLIAMS, 1988).

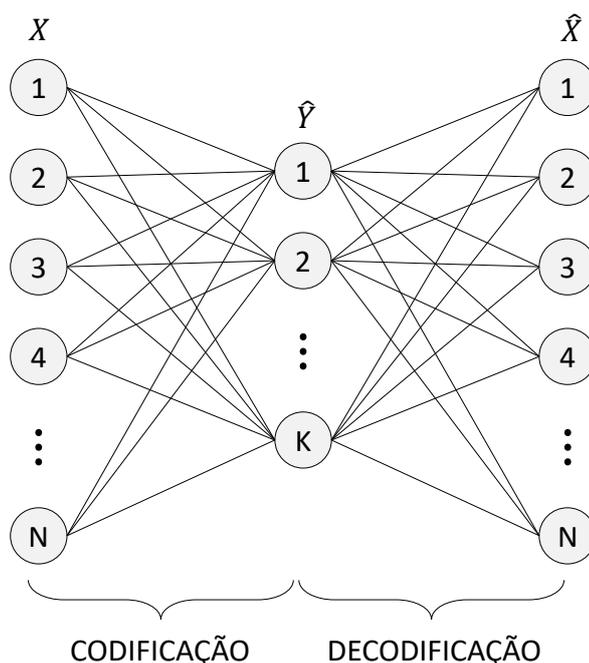
Assim, a MLP-NN irá aprender e generalizar as entradas classificando-as de acordo com o treinamento realizado. Assim, esse modelo de rede é capaz de solucionar problemas não-lineares e generalizar classificações por meio da separação não-linear entre classes, criando uma fronteira de decisão aberta entre classes e servindo como um dos modelos mais robustos de aprendizado de máquina.

3.5.1 AUTOENCODERS

Além dos modelos de ANN que utilizam treinamento supervisionado para solução de problemas, como o MLP-NN, outros modelos foram criados com o objetivo de realizar regressão, agrupamento, e identificar representação de atributos para conjuntos de dados. Os *autoencoders* são redes não-supervisionadas que têm como objetivo a reconstrução dos dados da entrada por meio da minimização do erro na saída da própria rede neural. Desta forma, os *autoencoders* se caracterizam como um método de aprendizado de máquina que tenta replicar um dada entrada (X) na saída da rede por meio da retropropagação do erro entre a entrada e a saída (\hat{X}).

A topologia do *autoencoder* consiste em uma camada de entrada seguida de, pelo menos, uma camada escondida e uma camada de saída com o mesmo número de neurônios da entrada, conforme ilustrado pela Figura 3.10. A camada escondida geralmente possui um número de neurônios (K) inferior às demais camadas, formando uma topologia em forma de borboleta (*Butterfly Topology*). Entretanto, ainda é possível utilizar um número superior de neurônios, porém sendo necessária a implementação de regularização ou esparsidade na função de custo do *autoencoder*. As conexões entre a camada de entrada e escondida são responsáveis por codificar os dados de entrada (X) em uma representação em outro espaço dimensional (\hat{Y}). Por outro lado, as conexões entre a camada escondida e a saída do *autoencoder* realizam a decodificação dos dados, reconstruindo X em \hat{X} .

Figura 3.10 Topologia de uma rede neural artificial do tipo *autoencoder*. Nesta topologia, as conexões da camada de entrada são responsáveis pela codificação da informação (X) em outra dimensionalidade (\hat{Y}), enquanto as conexões na camada de saída realizam a decodificação, tentando reconstruir a entrada original (\hat{X}).



Esse processo de codificação dos dados, quando realizada por meio de neurônios com função de ativação linear, se assemelha à Análise de Componentes Principais (PCA – *Principal Component Analysis*). Assim, o *autoencoder* reconstrói uma dada classe aprendendo representações de atributos capazes de modelá-la, podendo ser definido como um seletor ou extrator de atributos. Por meio da medida do erro no processo de reconstrução, os *autoencoders* são também definidos como classificadores de uma classe. Esse método de classificação é possível a partir da pressuposição que as representações de atributos aprendidos pelo classificador não sejam capazes de reconstruir uma classe desconhecida (que não foi apresentada durante treinamento), ou seja, reconstruindo a entrada com um erro superior ao da classe conhecida.

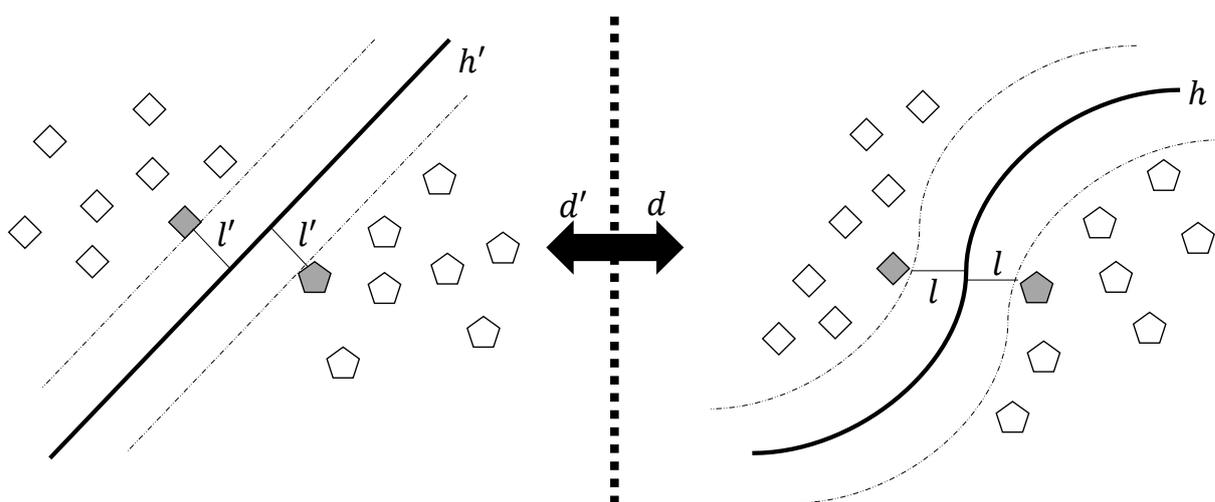
Embora haja a possibilidade de classificar uma única classe, detectando classes desconhecidas por meio do *autoencoder* (LENG et al., 2015), o elevado número de conexões entre neurônios, em adição ao treinamento por retropropagação do erro, exige uma grande quantidade de exemplos representativos da classe de interesse. Caso apenas exemplos pouco representativos estejam disponíveis, é esperado que o *autoencoder* não aprenda representações de atributos suficientemente relevantes para diferenciar a classe de exemplos desconhecidos de outras classes ou, até mesmo, da própria classe (*underfitting* e *overfitting*).

3.6 MÁQUINA DE VETORES DE SUPORTE

As máquinas de vetores de suporte (SVM – *Support Vector Machines*) tiveram como início o algoritmo de retrato generalizado (*Generalized Portrait Algorithm*) proposto por Vapnik e Lerner (1963) para o reconhecimento de padrões por meio de um hiperplano para separação linear entre duas classes (VAPNIK; LERNER, 1963). Posteriormente, a SVM foi aprimorada para a separação não-linear entre duas classes por meio da utilização de funções *kernel*, como uma função de base radial (RBF – *Radial Basis Function*), que substituem o produto escalar (*dot product*) no algoritmo original, método esse conhecido como truque de *kernel* (*kernel trick*) (CORTES; VAPNIK, 1995).

De maneira sucinta, a SVM é um algoritmo de aprendizado de máquina que busca um hiperplano ótimo que separa duas classes por meio maximização da distância entre vetores de suporte (exemplos utilizados como suporte à construção de retas paralelas entre as classes) e o hiperplano criado (STEINWART; CHRISTMANN, 2008), conforme ilustrado pela Figura 3.11. Originalmente, a SVM linear busca vetores de suporte que separam ao máximo duas classes em um espaço dimensional d por meio de um hiperplano em um espaço dimensional inferior ($d - 1$) (STEINWART; CHRISTMANN, 2008; VAPNIK; LERNER, 1963). A partir da introdução de *kernels* em SVM, a busca por vetores de suporte passou a extrapolar o espaço dimensional original d , realizando a transformação não-linear dos dados por meio de *kernels* e elevando a dimensão na busca por um hiperplano ($d' > d$) (CORTES; VAPNIK, 1995). Embora haja transformação dos dados na busca por vetores de suporte, a solução da SVM é no espaço dimensional original (d), transformando o hiperplano encontrado em uma fronteira de decisão não-linear (CORTES; VAPNIK, 1995; STEINWART; CHRISTMANN, 2008), conforme ilustrado na Figura 3.11.

Figura 3.11 Ilustração da criação de um hiperplano ótimo que separa duas classes por meio da seleção de vetores de suporte (formas geométricas na cor cinza). No lado esquerdo, considerando um espaço de dados em uma dimensão d' , pode-se observar a definição de um hiperplano h' que separa linearmente duas classes à uma distância l' por meio da seleção de dados como vetores de suporte. No lado direito, considerando o espaço de dados d como o espaço original, observa-se a transformação não-linear dos dados e da fronteira de decisão h' em h por meio de um dado *kernel*.



Além do uso de SVM para a separação ou classificação de duas classes conhecidas, outros usos como regressão de dados, classificação de múltiplas classes, seleção de atributos, e detecção de novas classes podem ser explorados (STEINWART; CHRISTMANN, 2008).

3.7 CLASSIFICADORES DE UMA CLASSE

Os classificadores de uma classe (OCC - *One-Class Classifiers*) foram apresentados por Moya e Hush (1995) (MOYA, M. AND HUSH, 1996) com o objetivo de formar uma fronteira de decisão fechada hiperelipsoidal para cada classe apresentada. O uso de OCCs é interessante em casos nos quais a quantidade de exemplos de uma classe é limitada ou não se tem conhecimento de todas as possibilidades de classes.

Por exemplo, sistemas de alto risco, como em usinas nucleares, que geralmente possuem informações de exemplos apenas sobre o funcionamento correto do sistema, no qual o mal funcionamento resultaria na destruição das informações (TAX, 2001). Nestas circunstâncias, um classificador de fronteira aberta não poderia identificar uma anomalia pois o mesmo não possuiria uma fronteira separando características de funcionamento normal de anormal, uma vez que não se conhece as características anormais.

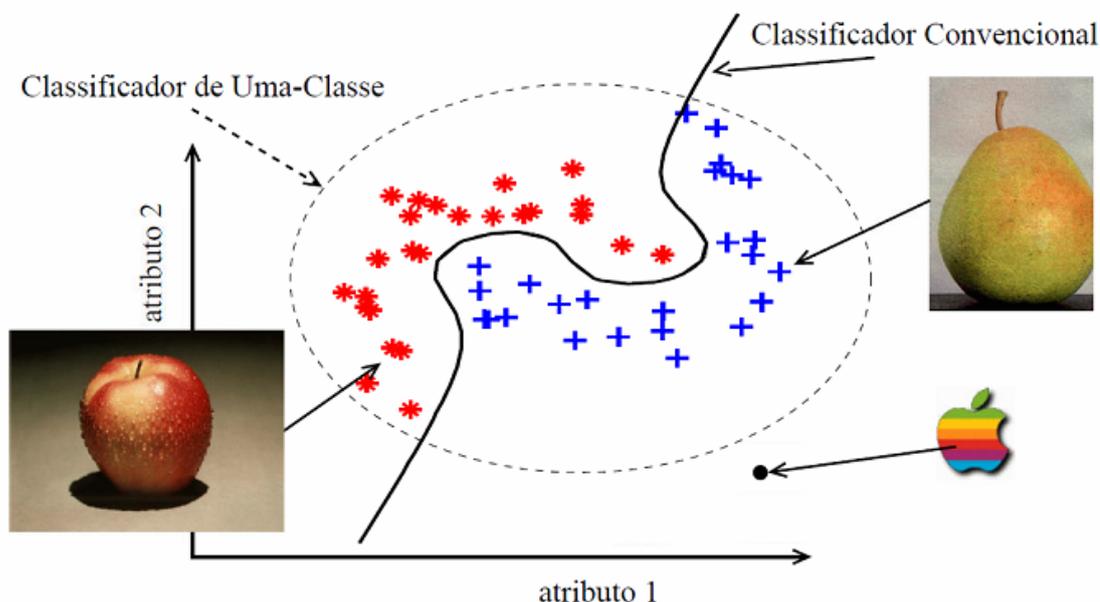
Da mesma forma, a falta de conhecimento de todas as classes em um dado problema, como em sistemas de classificação para auxílio ao diagnóstico, exigiria mecanismos de fronteira de decisão fechada. Por exemplo, no caso de sistemas de apoio ao diagnóstico, a presença de doenças raras, anomalias ou o desconhecimento de alguma classe resultaria em uma falha de classificação caso se utilize classificadores de fronteira aberta, que responderiam apenas de acordo com as classes conhecidas.

Moya e Hush propuseram a generalização de uma classe sem utilizar quaisquer atributos necessários para definir um padrão de classes desconhecidas no conjunto de treinamento (MOYA, M. AND HUSH, 1996). Os autores levantaram três tipos de generalizações necessárias para um classificador ser considerado um classificador de uma classe: generalização intraclasse, i. e., ser capaz de reconhecer novos padrões de objetos da mesma classe; generalização entre classes, i. e., distinguir padrões de diferentes classes; generalização extraclasse, i. e., distinguir padrões da classe em relação à padrões sem classe.

Baseado na proposta dos classificadores de uma classe, descritores de dados ou detectores de novidade (MOYA, M. AND HUSH, 1996; TAX, 2001), Tax propôs um conjunto de funções e modelos para a classificação com fronteira fechada. Nestes modelos, os objetos pertencentes à classe são definidos como objetivos (*targets*), enquanto quaisquer outros exemplos são considerados *outliers*. Por meio do treinamento dos modelos, utilizando os *targets*, uma fronteira fechada pode ser formada descrevendo a classe apresentada. Os *outliers*, quando disponíveis, podem ser utilizados para auxiliar na construção de um modelo que defina os *targets*, pois permitem ao algoritmo a correção da hiperelipsoide e o ajuste fino do modelo. Entre os modelos apresentados por Tax (TAX, 2001), estão os OCC baseados na distribuição gaussiana, no qual curvas gaussianas são otimizadas para fechar a fronteira da classe, em SVM, em que são necessários *outliers* para completar a fronteira fechada, e, também, OCC baseados em métodos estatísticos, como a distribuição de Parzen.

Conforme destacado, a motivação para o uso de OCC parte da inabilidade enfrentada pelos classificadores convencionais, em que fronteiras de decisões criadas são abertas e, portanto, incapazes de classificar exemplos de classes desconhecidas como, de fato, desconhecidas. A Figura 3.12 ilustra a fronteira de decisão criada por um classificador de uma classe e por um classificador convencional, no qual um exemplo de uma classe desconhecida é erroneamente classificado pelo classificador convencional.

Figura 3.12 Ilustração das fronteiras de decisão de um classificador de uma classe e de um classificador convencional.



Modificado de (TAX, 2001).

Neste exemplo o classificador convencional é treinado para diferenciar peras (+) e maçãs (*) em um espaço bidimensional (i. e., dois atributos). A fronteira de decisão criada pelo classificador convencional é capaz de separar, na totalidade, os exemplos. Porém, caso um exemplo de uma classe desconhecida (●) seja apresentado ao classificador ele será classificado como peras ou maçãs, dependendo em qual lado da fronteira o mesmo se encontra. Ou seja, a fronteira de decisão do classificador convencional, por ser aberta, impossibilita a correta determinação de exemplos desconhecidos. Por outro lado, a fronteira de decisão criada pelo classificador de uma classe, treinado para identificar frutas reais, é fechada em torno dos exemplos. Assim, este método seria capaz de classificar exemplos de classes desconhecidas, referidos como *outliers*.

Embora estes classificadores sejam capazes de construir uma fronteira fechada representando as características de uma classe, eles são altamente dependentes da qualidade das características selecionadas. Em casos no qual o conjunto de atributos utilizado não representa a distribuição da classe, uma fronteira fechada pobre será montada, não permitindo diferenciar a classe de outros objetos desconhecidos. Assim, é de extrema importância o conhecimento específico dos descritores de atributos que melhor caracterizam a classe *target*. Esse aspecto será abordado em mais detalhes no Capítulo 5.4.

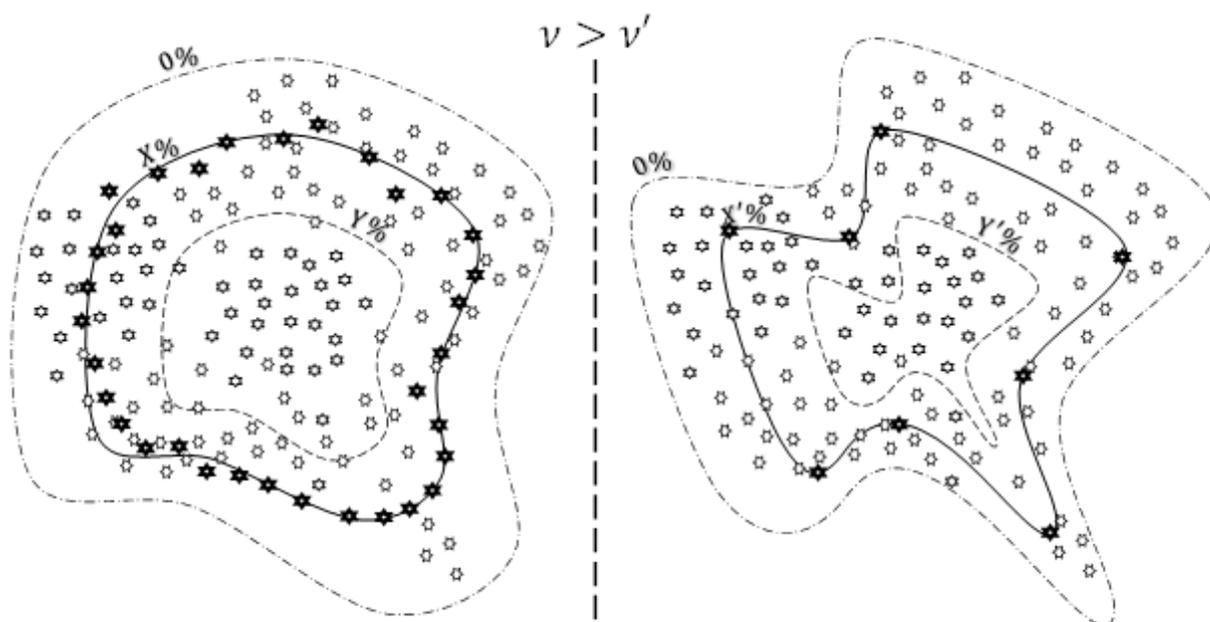
3.7.1 MÁQUINAS DE VETORES DE SUPORTE DE UMA CLASSE

As máquinas de vetores de suporte de uma classe (OCSVM – *One-Class Support Vector Machines*) foram introduzidas originalmente por Tax (1999) com a denominação de *Support Vector Domain Description* (SVDD) (TAX; DUIN, 1999), com base no trabalho de Schölkopf et al. (1997) sobre o aprendizado utilizando vetores de suporte (SCHÖLKOPF, 1997). Para descrever um conjunto de dados de apenas uma classe, o trabalho de Tax (1999) teve como foco gerar uma fronteira de decisão hiperesférica por meio de um *kernel* ponderado por uma constante de *trade-off* (C) (TAX; DUIN, 1999).

Posteriormente, Schölkopf et al. (2000, 2001) descreveram a OCSVM por meio de um *kernel* gaussiano (RBF), introduzindo parâmetros para controlar o total de vetores de suporte selecionados (ν) e para a quantidade de exemplos rejeitados pela fronteira de decisão (*outlier fraction*) (SCHÖLKOPF et al., 2001, 2000). Neste caso, ν representa o limite superior da fração de dados fora da fronteira de decisão (i. e., *outliers*) e o limite inferior da fração de dados selecionados como vetores de suporte (SCHÖLKOPF et al., 2001).

De maneira sucinta, a OCSVM define uma fronteira de decisão fechada em torno dos dados utilizando os próprios exemplos como vetores de suporte. A definição da fração de *outliers* (FO) influenciará na quantidade de exemplos que devem ser rejeitados pela fronteira de decisão. Por outro lado, o parâmetro ν define a quantidade de exemplos utilizados como vetores de suporte, resultando em uma fronteira de decisão sinuosa, quando definido um parâmetro pequeno (i. e., poucos vetores de suporte definem a fronteira), ou uma fronteira suave para valores elevados de ν (i. e., vários vetores de suporte definem a fronteira). A Figura 3.13 ilustra o efeito dos parâmetros e o funcionamento da OCSVM.

Figura 3.13 Ilustração das fronteiras de decisão fechadas geradas para um conjunto qualquer de dados. No lado esquerdo, para um valor de ν grande, foi criada uma fronteira suave (linha cheia) que utiliza muitos vetores de suporte (pontos preenchidos), deixando $X\%$ dos dados fora do modelo. Já no lado direito, uma fronteira de decisão sinuosa (linha cheia) foi criada devido ao valor pequeno de ν' . As linhas pontilhadas representam outras fronteiras de decisão para outras frações de *outliers*.



4 Métodos em sistemas CAD

Os sistemas CAD fazem parte de uma vasta área de pesquisas científicas em imagens médicas. Os CADs foram impulsionados na década de 1980 pelo laboratório *Kurt Rossmann Laboratories for Radiologic Image Research*, no departamento de radiologia da Universidade de Chicago (DOI, 2008). Estes sistemas propunham oferecer aos radiologistas uma segunda opinião durante o diagnóstico de imagens médicas.

Os sistemas CAD desenvolvidos até o momento, podem ser discriminados em três tipos básicos: manuais, semiautomáticos e automáticos (DOI, 2008; KUMAR; DEVAPAL, 2014). Os sistemas CAD manuais são, entre os três tipos, os mais simples computacionalmente, pois dependem de uma seleção manual do radiologista de uma ROI suspeita que será, então, avaliada pelo sistema. Desta forma, os sistemas manuais são altamente dependentes do radiologista, incluindo sua experiência e habilidade.

Os sistemas semiautomáticos, de maneira distinta aos manuais, são dependentes do radiologista apenas para iniciar o processo de identificação de possíveis ROIs e, posteriormente, selecionar as ROIs definidas pelo próprio algoritmo. Geralmente, os sistemas semiautomáticos são baseados na seleção de exemplos de tecido normal pelo radiologista, necessário para o sistema aprender o padrão do tecido de interesse e, posteriormente, discriminar regiões diferentes deste padrão. Por fim, os sistemas CAD automáticos são totalmente independentes do radiologista, sendo capazes de identificar o tecido de interesse, detectar ROIs e classificá-las entre os grupos conhecidos.

Em diversas modalidades de imagens médicas, como a mamografia, radiografias de pulmão e vertebras, entre outras, os sistemas CAD receberam a atenção dos pesquisadores e métodos para o seu desenvolvimento foram definidos (DOI, 2008). Assim, a literatura científica na área de CAD para fígado em CT é bastante abrangente (CHEN et al., 1998; DUDA; KRĘTOWSKI; BÉZY-WENDLING, 2013; HEIMANN et al., 2009; KUMAR; MONI; RAJEESH, 2013; OKUMURA et al., 2006; QUATREHOMME et al., 2013; RATHORE et al., 2011; RUSKÓ; PERÉNYI, 2014; TAJIMA et al., 2007; ZHU et al., 2015), com diversos artigos relacionados à segmentação, detecção, extração de atributos e classificação do parênquima hepático e lesões. Porém, entre os sistemas CAD descritos na literatura, há pouco foco em CHC inicial devido às dificuldades intrínsecas verificadas neste tipo de lesão e a grande similaridade da lesão, neste estágio, com outras estruturas e lesões, que podem comprometer a detecção da região de interesse, dificultando o processo de classificação e resultando em um aumento de casos falso-negativos (FN) e falso-positivos (FP).

Nos sistemas CAD automáticos, as etapas de segmentação, detecção, extração de atributos e classificação são consideradas fundamentais para o desenvolvimento de ferramentas capazes de fornecer informações relevantes ao radiologista. Nas próximas seções deste capítulo serão abordados, por meio de uma revisão do estado-da-arte, os algoritmos propostos para sistemas CAD de fígado em imagens de CT.

4.1 SEGMENTAÇÃO

A segmentação do parênquima hepático em imagens de CT é considerada uma tarefa complexa devido às características do tecido. Nesta modalidade de imagens, o parênquima hepático possui intensidade e textura semelhantes aos tecidos adjacentes e, devido à proximidade entre os tecidos na cavidade abdominal, as bordas dos tecidos são atenuadas, impedindo a delimitação precisa do parênquima hepático. Além disso, o parênquima hepático apresenta uma descontinuidade, quando analisado o plano transversal nas fatias de CT, entre o lobo esquerdo e direito devido ao ligamento falciforme.

Na literatura, diversas técnicas de segmentação hepática automática foram apresentadas, sendo estas baseadas desde simples algoritmos de limiarização (LI et al., 2012; ZIDAN et al., 2012) até algoritmos de aprendizado de máquina (CAGNONI et al., 1999; GHOSH; MITCHELL, 2006). Assim, as técnicas de segmentação de fígado em CT são divididas em técnicas semiautomáticas e automáticas, nas quais as técnicas semiautomáticas são dependentes, até certo ponto, de uma entrada manual do radiologista. Para técnicas semiautomáticas, a interferência do radiologista pode ser inicial, por meio da seleção de exemplos de tecido, sementes ou características, ou final, por meio da correção da segmentação realizada pela técnica. Por outro lado, as técnicas automáticas não dependem da entrada do radiologista, sendo capazes de definir todas as informações necessárias para segmentação. Por exemplo, Zhuo et al. (ZHUO et al., 2014) propuseram, em um recente trabalho sobre segmentação em CT, a combinação de algoritmos de crescimento de região com atributos estatísticos robustos (RFS - *Robust Feature Statistics*), formando assim um algoritmo de segmentação localmente adaptativo baseado em RFS.

Entre os métodos de segmentação hepática automática mais consolidados, são evidenciados algoritmos comumente utilizados como base, como o crescimento de região (ANASTÁCIO et al., 2016; KUMAR; MONI; RAJEESH, 2011a; OLIVEIRA; FEITOSA; CORREIA, 2011) por meio de sementes posicionadas sobre o tecido, técnicas de segmentação por limiarização do histograma (LI et al., 2012; ZIDAN et al., 2012) seguido de transformações morfológicas (LIM; JEONG; HO, 2006), e técnicas de ajuste de atlas morfológicos por meio de transformação afim (HEIMANN et al., 2009). Apesar da diversidade de técnicas de segmentação automáticas, a complexidade da segmentação do tecido hepático em CT pode resultar em erros de extravasamento da segmentação, i. e., quando a segmentação avança em tecidos adjacentes, ou erros de segmentação incompleta, i. e., quando parte do tecido não é considerado na totalidade (MHARIB et al., 2012). Em sistemas CAD para fígado, o erro de extravasamento provoca falso-positivos (FP) quando outro tecido é classificado como lesão hepática, e o erro de segmentação incompleta provoca falso-negativos (FN) quando uma lesão se encontra na região não segmentada.

Apesar de ambos os erros serem indesejados, o erro de FP devido ao extravasamento pode ser facilmente ignorado pelo radiologista, pois o simples fato da lesão se encontrar fora do tecido hepático já a descaracteriza. Por outro lado, o erro de FN ocasionado pela má segmentação é extremamente grave, conforme ilustrado na Figura 4.1, uma vez que, por exemplo, os CHCs iniciais podem ser encontrados em regiões próximas a borda do fígado e são conhecidos por evoluírem para carcinomas clássicos (BRUIX; SHERMAN, 2011). Assim, o desempenho da etapa de segmentação do tecido hepático se torna extremamente importante para a obtenção de bons resultados em sistemas CAD para o fígado, principalmente em relação a detecção e diagnóstico de CHC inicial.

Figura 4.1 Segmentação automática do fígado em CT, na qual a fronteira em vermelho representa o resultado da segmentação.



Modificado de (MASSOPTIER; CASCIARO, 2008).

4.2 DETECÇÃO

Os algoritmos de detecção podem ser diretamente relacionados à segmentação do tecido de interesse, por meio da segmentação seguida de um método de detecção, ou independentes da segmentação, no qual o algoritmo de detecção é responsável por encontrar regiões de interesse automaticamente sem prévio conhecimento da região do tecido.

A detecção automática pode ser realizada por meio de algoritmos pré-definidos que utilizam informações brutas ou técnicas de aprendizado de máquina. Os algoritmos pré-definidos são baseados no processamento da imagem por meio de métodos matemáticos, estatísticos e de filtragem (CHI et al., 2013; RUSKÓ; PERÉNYI, 2014; VOLDERS et al., 2013; XU; SUZUKI, 2011). Já os algoritmos de inteligência artificial utilizam técnicas de aprendizado de máquina, heurísticas de otimização ou agrupamento de dados (CAGNONI et al., 1999; GHOSH; MITCHELL, 2006; LI et al., 2012; OLIVEIRA; FEITOSA; CORREIA, 2011; ZHUO et al., 2014).

Okumura et al. (2006) propuseram o uso de subtrações dinâmicas e temporais em imagens de CT em 4-fases para detecção de lesões focais pequenas (OKUMURA et al., 2006). Após o alinhamento entre as fases do exame, foi realizada a subtração direta entre a fase arterial e sem contraste e, também, a subtração entre a fase equilíbrio, portal e arterial, resultando em imagens de subtração dinâmica e temporal, respectivamente. Tajima et al. (2007) propuseram a detecção de CHC clássico por meio da subtração temporal entre as fases equilíbrio e arterial, seguido da filtragem espacial pelos filtros de Sobel e logarítmico (TAJIMA et al., 2007).

Em outro trabalho utilizando algoritmos determinísticos, Kim et al. (2009) propuseram o cálculo da fração de realce arterial (AEF - *Arterial Enhancement Fraction*) por meio da relação entre as taxas de atenuação nas fases arterial e portal (KIM et al., 2009). A partir do AEF os autores montaram um mapa de cor indicativo da irrigação sanguínea nas diferentes partes do fígado, em que regiões realçadas são detectadas como lesões e apresentadas ao radiologista.

Os algoritmos determinísticos apresentam bons resultados para a detecção de lesões hepáticas em CT. Porém, estas técnicas são altamente dependentes do alinhamento espacial entre todas as fases e, também, são pouco sensíveis às lesões com baixo contraste produzido pela pequena variação de atenuação entre a lesão e os tecidos adjacentes. Desta forma, outras pesquisas buscam a utilização de descritores de atributos que forneçam maiores informações sobre o tecido, no qual, por meio de algoritmos de aprendizado de máquina, padrões são reconhecidos e utilizados para a detecção de lesões.

Entre os algoritmos baseados em aprendizado de máquina para técnicas de detecção de lesões, tem-se, como exemplos recentes, algoritmos baseados em *clustering* e redes neurais profundas (DNN - *Deep Neural Networks*). Massoptier e Casciaro (2008) propuseram a detecção automática de tumores hepáticos em imagens de CT por meio de *k-means* de modo a separar a região previamente segmentada do fígado em tecido normal e patológico, na qual foi utilizada como atributo a decomposição da imagem por *wavelet* de Haar (MASSOPTIER; CASCIARO, 2008). Por outro lado, Kumar et al. (2011) utilizaram uma técnica alternativa de *clustering* por *Fuzzy C means*, na qual a métrica euclidiana foi substituída por uma métrica exponencialmente ponderada (KUMAR; MONI; RAJEESH, 2011b).

Em um trabalho correlato à esta tese, Zhu et al. (2015) utilizaram *Extreme Learning Machine* (ELM) baseada em conjuntos de dados e atributos (DFEN-ELM - *Data and Features mixed Ensemble based Extreme Learning Machine*) para detecção automática de lesões hepáticas, conforme ilustrado pela Figura 4.2. Os autores realizaram o treinamento da DFEN-ELM com uma e duas classes, em que utilizou-se exemplos de parênquima hepático normal em uma classe e exemplos de lesão, além do tecido normal, em duas classes (ZHU et al., 2015).

Já Dehmeshki et al. (2007) utilizaram um algoritmo genético de correspondência de modelo (GATM - *Genetic Algorithm Template-Matching*) com o objetivo de detectar automaticamente nódulos pulmonares em CT. Embora este trabalho não esteja diretamente relacionado com lesões hepáticas, os bons resultados do GATM como um detector automático podem ser testados para detecção de CHC inicial (DEHMESHKI et al., 2007).

Figura 4.2 Exemplo de algoritmo automático para detecção de lesões hepáticas em CT, nos quais os retângulos amarelos apresentam lesões corretamente identificadas, e os retângulos vermelhos apresentam regiões incorretamente identificadas como lesões.

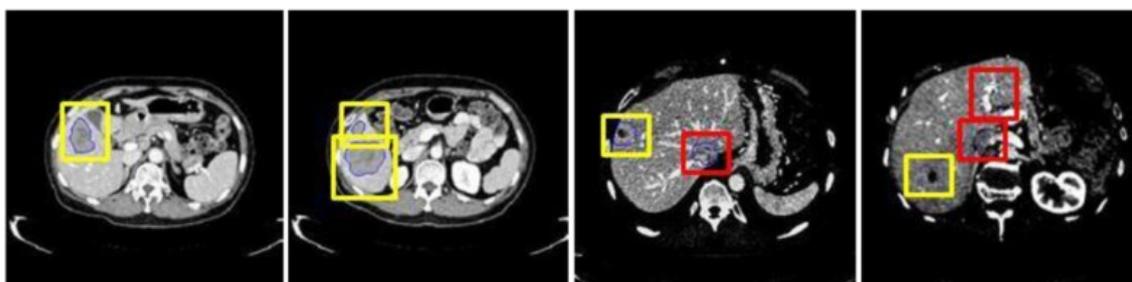


Imagem modificada de (ZHU et al., 2015).

4.3 EXTRAÇÃO DE ATRIBUTOS

A extração de atributos é considerada uma etapa fundamental para muitos sistemas CAD (DOI, 2008), pois é nesta etapa em que são observados quais atributos são importantes para, posteriormente, classificar regiões de interesse. Para a área de processamento de imagens, existem diversos descritores de imagens que buscam extrair quantitativamente informações de regiões de interesse como intensidade, textura e morfologia. A decisão sobre quais tipos de descritores devem ser utilizados em sistemas CAD é baseada sempre nas informações mais relevantes apresentadas pelos objetos de interesse.

Em sistemas CAD para a distinção entre classes de objetos semelhantes, são escolhidos apenas os descritores de imagens que efetivamente separam classes conhecidas, sem a preocupação em diferenciar classes desconhecidas. Por outro lado, em sistemas para classificação de uma classe ou detecção de novos objetos, a escolha de descritores que generalizem a classe conhecida é extremamente importante (TAX, 2001; THOMPSON et al., 2002).

Na literatura científica, sistemas CAD para classificação de tumores hepáticos em CT utilizam, principalmente, descritores de textura e, em certos casos, de intensidade (DUDA; KRĘTOWSKI; BÉZY-WENDLING, 2013; QUATREHOMME et al., 2013; YE et al., 2009; ZHU et al., 2015), sendo as características morfológicas de pequena relevância para o diagnóstico diferencial em lesões focais. Entre os métodos de extração de atributos mais recorrentes em CAD para fígado estão os descritores de textura de Haralick (HARALICK; SHANMUGAM; DINSTEIN, 1973) e medidas de energia de textura de Laws (LAWS, 1980b), ambos gerando conjuntos de atributos que descrevem quantitativamente a textura das regiões de interesse.

Embora a textura das lesões, em exames de CT em 4-fases, represente o padrão de infiltração do contraste no tecido hepático, os padrões de atenuação de raios X durante o exame também são relevantes. Entre os métodos presentes na literatura, as estatísticas de primeira ordem (FOS - *First Order Statistics*) são geralmente os atributos selecionados para descreverem o padrão de atenuação de raios X de lesões hepáticas. Alguns trabalhos científicos (YE et al., 2009) calculam a variação temporal de todos os atributos extraídos de maneira a mensurar quantitativamente o padrão dinâmico de fluxo de contraste nas imagens.

Além dos métodos de extração de atributos consolidados na literatura de CAD para fígado, diversos autores propõem novos descritores de atributos e, também, a utilização de outros métodos matemáticos e estatísticos para extração de informações das regiões de interesse (BILELLO et al., 2004; DUDA; KRĘTOWSKI; BÉZY-WENDLING, 2013; KUMAR; MONI; RAJEESH, 2013). Por exemplo, Kumar et al. (2011), em sua proposta de um sistema CAD para diagnóstico de tumores hepáticos em CT, compararam atributos extraídos por meio de decomposição por *contourlet* em relação à atributos extraídos após decomposição por *wavelet* (KUMAR; MONI; RAJEESH, 2011b).

Em geral, os trabalhos sobre CAD para fígado utilizam uma grande quantidade de atributos extraídos das imagens. Apesar da combinação entre alguns atributos distintos permitir melhor separação entre classes, efeito conhecido como atributos interativos (HALL; XUE, 2014; ZENG et al., 2015; ZHAO; LIU, 2007), uma alta dimensionalidade do conjunto afeta negativamente métricas e classificadores consolidados em sistemas CAD. Este efeito é conhecido como a maldição da dimensionalidade – “a diferença relativa entre dados decresce exponencialmente, quanto maior for a dimensão de um subconjunto” (VERVERIDIS; KOTROPOULOS, 2009). Para minimizar tal efeito, é necessário utilizar um conjunto de atributos pequeno e que componha apenas o essencial para a classificação correta entre classes.

Apesar da necessidade de redução da dimensionalidade, a decisão sobre conjuntos de atributos relevantes é uma tarefa difícil para ser realizada previamente à extração. Assim, técnicas de seleção de atributos são descritas na literatura (CHANDRASHEKAR; SAHIN, 2014; CHEN; CHEN, 2015; HALL; XUE, 2014; KUMAR, 2014; SIEDLECKI; SKLANSKY, 1989) com o objetivo de reduzir a dimensionalidade dos dados após a extração dos atributos e, também, diminuir os efeitos da maldição da dimensionalidade. Entretanto, ainda que estas técnicas estejam disponíveis na literatura, observa-se que poucas propostas de CAD para o fígado utilizam, de fato, técnicas de seleção de atributos antes da classificação e avaliação dos sistemas.

Como exemplos, Gletsos et al. (2003) e Mougiakakou et al. (2007) utilizaram algoritmos genéticos (GA - *Genetic Algorithms*) para a seleção de atributos com base na métrica de Mahalanobis, a qual foi utilizada como função de aptidão do GA. Porém, embora a combinação da métrica de Mahalanobis com GA funcione como uma técnica de seleção de atributos, esta métrica é sujeita à maldição da dimensionalidade e é afetada negativamente, influenciando os resultados (VERVERIDIS; KOTROPOULOS, 2009). Esta temática será abordada em maiores detalhes no Capítulo 5.4.

4.4 CLASSIFICAÇÃO

A classificação é, usualmente, a última etapa dos sistemas CAD (DOI, 2008), sendo responsável pelo resultado final do sistema e, portanto, pela segunda opinião fornecida ao radiologista. A escolha do método de classificação é baseada, de acordo com a literatura, na capacidade de generalização das classes, de modo que, mesmo quando exposto a exemplos ainda não avaliados pelo método, este seja capaz de classificar corretamente o objeto detectado.

Entre os classificadores consolidados, os sistemas CAD para fígado, descritos na literatura atual, utilizam principalmente ANN e SVM. Estes classificadores são reconhecidos pela boa capacidade de generalização em problemas não-lineares e separação entre classes, quando tratando de sistemas CAD com objetivo de diferenciação entre tumores semelhantes.

Como exemplo, Kumar et al. (2011) utilizaram redes neurais probabilísticas (PNN - *Probabilistic Neural Networks*) para classificar entre CHC e hemangiomas, duas lesões bastante semelhantes em alguns casos de tumores hepáticos, obtendo resultados de cerca de 95% de acerto (KUMAR; MONI; RAJEESH, 2011b). Em outro exemplo de sistemas CAD para classificação, Quatrehomme et al. (2013) avaliaram o uso de múltiplas fases de imagem utilizando SVM e árvores de decisão multivariadas para a classificação entre parênquima hepático normal, CHC clássico e colangiocarcinoma (QUATREHOMME et al., 2013).

Embora os estudos na literatura sobre classificação apresentem bons resultados, os classificadores são treinados apresentando apenas as classes que irão, de fato, diferenciar. Para ANN e SVM de duas ou mais classes, os classificadores criam uma fronteira de decisão aberta, i. e., apenas separam as classes por meio de um hiperplano. Portanto, conforme já destacado, essa fronteira aberta torna o classificador sujeito a erros quando exemplos de classes desconhecidas são apresentados.

Com objetivo de criar uma fronteira de decisão fechada, Moya e Hush (1995) apresentaram a ideia de classificadores de uma classe (OCC – *One-Class Classifiers*) (MOYA, M. AND HUSH, 1996). Esses classificadores são baseados em métodos capazes de modelar um conjunto de dados, permitindo a classificação da classe apresentada ao classificador assim como a detecção de classes que não são conhecidas. A partir da proposta de OCC (TAX, 2001), Tax apresentou diversos métodos para a classificação em fronteira de decisão fechada. Apesar de tais classificadores serem pouco utilizados na literatura de CAD, eles podem possuir grande potencial para a classificação robusta e detecção de novas classes em sistemas CAD para o fígado, por exemplo.

Embora ainda não presentes diretamente nos classificadores em sistemas CAD para fígado, um exemplo de OCC foi apresentado por Zhu et al. (2015) na utilização de *autoencoders* para construção de um modelo que caracteriza o parênquima hepático e, posteriormente, detecção de lesões hepáticas em CT utilizando o modelo DFEN-ELM (ZHU et al., 2015). Os bons resultados obtidos por este trabalho demonstram o potencial de tais estratégias como métodos de classificação.

4.5 SISTEMAS CAD CONSOLIDADOS

Chen et al. (1998) desenvolveram um sistema automático para a classificação entre CHC e hemangiomas em imagens de fígado em CT (CHEN et al., 1998). De modo distinto dos trabalhos da época, os autores propuseram o uso de uma metodologia conhecida como *detect-before-extract* (DBE) para a segmentação do fígado. A primeira etapa do algoritmo DBE detecta possíveis fronteiras do fígado por meio da binarização da imagem por meio de atributos definidos pelo modelo de movimento Browniano fracionário (FBM - *Fractional Brownian Motion*). Após a detecção do primeiro esboço de fronteira, a segunda etapa do algoritmo refina e interpola a fronteira por meio de um modelo ativo deformável.

Posteriormente, uma PNN foi treinada utilizando a resposta do FBM e atributos de textura de Haralick extraídos de exemplos de CHC e hemangiomas, sendo tal classificador utilizado para classificar regiões da imagem por meio de varredura com janela de tamanho fixo. O trabalho apresentou taxas de 15% de FN e 20% de FP, o que se caracteriza em um resultado promissor para a diferenciação de lesões extremamente semelhantes. Apesar do objetivo ser a separação entre classes, o resultado do classificador não atingiu níveis desejados, provavelmente devido ao método de varredura de janela fixa. No entanto, a segmentação automática pelo método DBE se destaca na literatura como uma importante contribuição de Chen et al. (CHEN et al., 1998).

Em um trabalho focado no design e otimização de ANN, Gletsos et al. (2003) propuseram o uso de redes neurais artificiais em cascata para a classificação de lesões hepáticas em CT sem contraste (GLETSOS et al., 2003). A ANN inicial é responsável por discriminar parênquima hepático normal de patológico, enquanto a segunda ANN discrimina cistos de outras doenças e, por fim, a última ANN classifica a lesão em hemangioma ou CHC. Após a extração de 48 atributos de textura de Haralick, cada ANN da cascata foi submetida aos três algoritmos de seleção de atributos: seleção sequencial direta, seleção sequencial flutuante direta e algoritmos genéticos (GA), no qual o algoritmo de seleção de atributos com melhor resultado foi GA utilizando a função de aptidão baseada na métrica de Mahalanobis.

Apesar dos bons resultados apresentados neste trabalho (GLETSOS et al., 2003), a maior contribuição foi a investigação de métodos para otimização de ANN, nos quais os autores buscaram reduzir a dimensionalidade e melhorar a classificação do sistema por meio de técnicas de seleção de atributos. Entretanto, a técnica de seleção baseado na métrica de Mahalanobis, ainda que a melhor entre os experimentos realizados, está sujeita à maldição da dimensionalidade.

Ainda assim, a técnica proposta por Gletsos et al. (GLETSOS et al., 2003) foi utilizada como base por Mougiakakou et al. (2007) no trabalho proposto sobre classificação de lesões focais em CT sem contraste utilizando conjunto de classificadores (*Ensemble Classifiers*) (MOUGIAKAKOU et al., 2007). Neste trabalho, os autores extraíram cinco conjuntos de atributos a partir de estatísticas de primeira ordem, matriz de dependência espacial, diferença de tons de cinza, medidas de energia de textura de Laws e FBM. A técnica de seleção de atributo, conforme Gletsos et al. (GLETSOS et al., 2003), foi empregado em cada conjunto separadamente, sendo os atributos selecionados utilizados para treinar diferentes esquemas de classificação contendo redes Perceptron de múltiplas camadas (MLP-NN), PNN e *K-Nearest Neighbor* (KNN), na qual a decisão final é dada pela votação majoritária dos resultados entre classificadores. Os esquemas de classificação foram avaliados pela acurácia na validação-cruzada, no qual o conjunto baseado em MLP-NN com atributos selecionados por GA apresentou os melhores resultados (MOUGIAKAKOU et al., 2007).

Kumar et al. (2013), com o objetivo de classificar lesões hepáticas malignas e benignas em imagens de CT, avaliaram o uso de atributos estatísticos a partir da decomposição em *contourlet* em relação a atributos estatísticos de primeira ordem (FOS), atributos de textura de Haralick e atributos estatísticos a partir da decomposição de *wavelet* no desenvolvimento de um sistema CAD automático (KUMAR; MONI; RAJEESH, 2013). O diferencial da proposta no sistema CAD foi, no geral, a segmentação automática de tumores por AFCM (*Alternative Fuzzy C Means*) e a proposta de utilizar atributos baseados em *contourlet*. Para avaliar o sistema, Kumar et al. treinaram quatro PNN utilizando a combinação de *contourlet* com FOS e Haralick, e a combinação de *wavelet* com FOS e Haralick. A avaliação mostrou um melhor resultado para a combinação de *contourlet* e Haralick, atingindo sensibilidade de 96,7% e especificidade de 97,3%, demonstrando que a decomposição em *contourlet* é boa para o problema apresentado (KUMAR; MONI; RAJEESH, 2013).

Kim et al. (2009), em um trabalho focado apenas no auxílio a detecção de CHC, avaliaram um mapeamento quantitativo e colorido em imagens de CT multifásico baseado em AEF (*Arterial Enhancement Fraction*) proposto pelos próprios autores (KIM et al., 2009). O AEF é calculado pela razão do incremento na atenuação da imagem na fase arterial em relação ao incremento na atenuação da fase portal, nos quais os autores observaram que o valor médio de AEF do CHC é significativamente maior em relação ao parênquima hepático. O estudo demonstrou que a sensibilidade na detecção de CHC pelo radiologista aumentou de 71,7% para 88,8% quando utilizado o mapa de cores baseado em AEF (KIM et al., 2009).

Embora o objetivo do trabalho tenha sido atingido, a utilização do mapeamento quantitativo é dependente, principalmente, do alinhamento das imagens na fase arterial e portal. Mesmo que existam técnicas para correção espacial das imagens, as mesmas podem causar distorções de intensidade nas imagens, o que poderia criar um nível indesejado de falso-positivos e, portanto, precisa ser investigado. Contudo, caso as imagens sejam adquiridas com alinhamento bem definido, a técnica demonstra excelentes resultados para a detecção de CHC inicial e lesões focais pequenas que podem apresentar padrões isoatenuantes em relação ao parênquima hepático, conforme ilustrado na Figura 4.3.

Figura 4.3 Lesão focal pequena destacada na fase arterial (A) e fase portal (B), realçada por meio de mapeamento de cor por AEF (C).

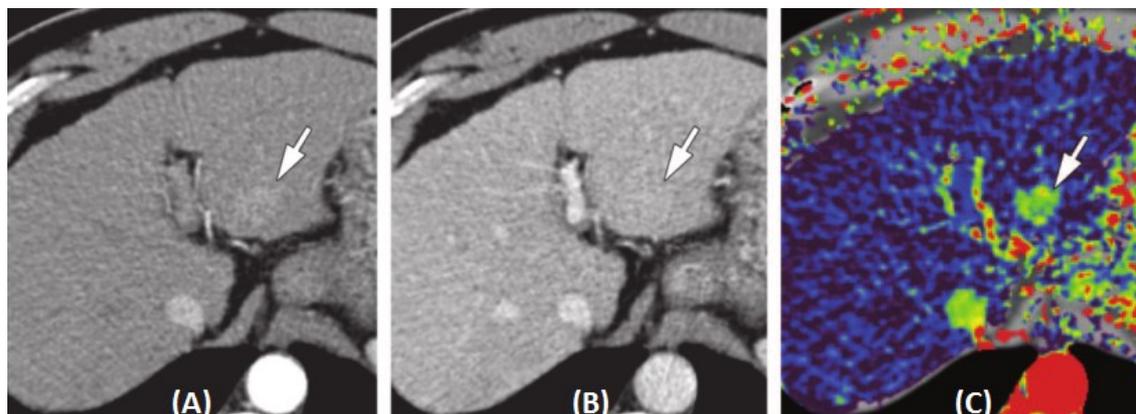


Imagem modificada de (KIM et al., 2009).

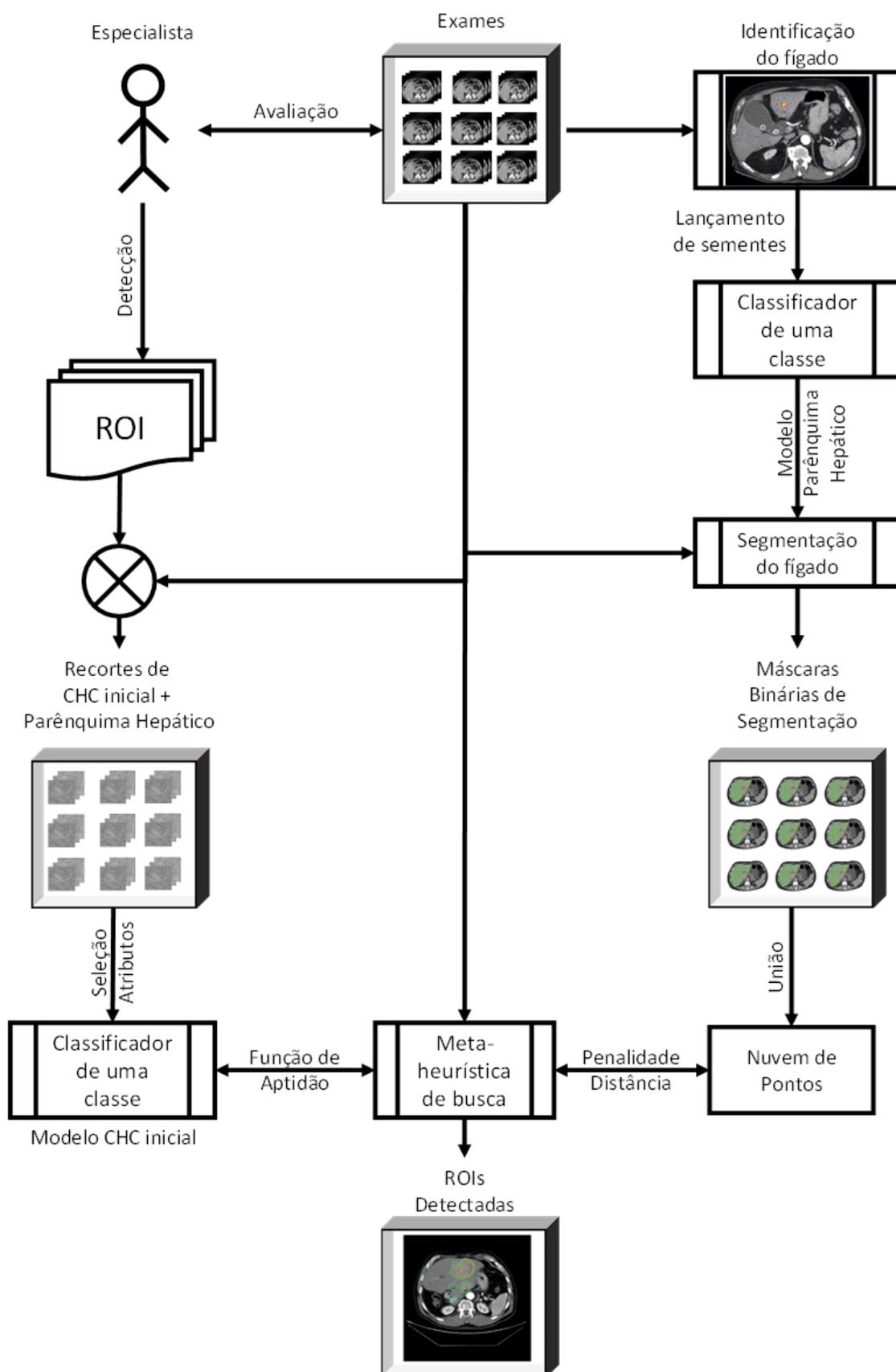
Ainda com o objetivo de detectar lesões hepáticas em CT, Zhu et al. (2015) propuseram um conjunto de ELM baseado em dados e atributos (DFEN-ELM) (ZHU et al., 2015). Os autores utilizaram *autoencoders*, conforme Seção 3.5.1, treinadas por ELM como base comparativa ao método proposto. A avaliação do sistema se deu por meio do treinamento de ambos classificadores utilizando apenas exemplos de parênquima hepático sem lesão. Este treinamento foi responsável pela criação de um hiperplano próximo às características do tecido no espaço de atributos, em que quanto mais longe do hiperplano, maior a probabilidade do tecido ser considerado como lesão. A avaliação demonstrou, então, uma melhor performance do método proposto com média de 3,45 FP (0 FN) e 1,45 FP (0,18 FN) por paciente, em contraste com 5,27 FP (0 FN) e 1,45 FP (0,18 FN) por paciente do método utilizando *autoencoders* (ZHU et al., 2015).

Por meio da análise do estado-da-arte na área de sistemas CAD para fígado, assim como da literatura científica abrangendo diversas áreas, pôde-se identificar a necessidade de sistemas capazes de detectar e classificar CHC iniciais para, então, aumentar a probabilidade de tratamento curativo dos pacientes almejando diminuir a mortalidade devido ao câncer no fígado. Esta revisão permitiu identificar as tendências na literatura, no qual o uso de técnicas de aprendizado de máquina, em conjunto com bons atributos, se mostra promissor. Porém, ainda é de grande preocupação o uso de classificadores de fronteira de decisão aberta, nos quais não é possível detectar novas classes ou classes desconhecidas ao classificador. Uma alternativa plausível para solução desta lacuna são os classificadores de uma classe, que foram abordados em detalhes nas seções anteriores.

5 Modelo para identificação de CHC inicial

O diagrama ilustrado na Figura 5.1 apresenta a metodologia completa utilizada nesta tese, incluindo os requisitos para execução conforme abordados nos capítulos anteriores. Resumidamente, um banco de imagens contendo exames de CT laudados foi avaliado por um especialista (Seção 5.1), sendo as regiões de interesse de CHC inicial e parênquima hepático sem lesão recortadas conforme Seção 5.1.2.3. Por meio dos algoritmos de identificação automática do fígado (Seção 5.2) e segmentação 3D automática (Seção 5.3), os exames foram processados para a obtenção das máscaras de segmentação utilizadas como restrição na função de aptidão durante o processo de detecção automática. Por sua vez, as ROI recortadas foram utilizadas para o processo de seleção de atributos (Seção 5.4) e, finalmente, para a construção de um modelo que caracteriza o CHC inicial por EOCSVM na Seção 5.5.

Figura 5.1 Diagrama ilustrando todos os passos da metodologia desta tese. Cada etapa é detalhada nos próximos capítulos.



5.1 MATERIAIS

Os exames de CT utilizados neste trabalho foram coletados de bases de dados locais e remotas (nenhum participante foi recrutado para realização de exames de CT). Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia – CEP-UFU 64894317.0.0000.5152.

5.1.1 COLETA DE DADOS

A coleta de dados desta pesquisa foi realizada estritamente por meio da transferência, para um disco rígido seguro, de exames de CT previamente realizados. O principal critério de busca por exames foi o diagnóstico, de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID) em sua décima edição (CID-10), do carcinoma de células hepáticas (CID-10 C22.0). Então, foi realizada a busca por bancos de dados acessíveis contendo exames de CT e o diagnóstico de carcinoma de células hepáticas, sendo encontrado o banco de imagens, disponibilizado pelo *The Cancer Imaging Archive* (TCIA) (CLARK et al., 2013), *The Cancer Genome Atlas Liver Hepatocellular Carcinoma* (TCGA-LIHC) (ERICKSON et al., 2016) pertencente ao projeto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) do *National Cancer Institute* e *National Human Genome Research Institute*, instituições do *National Institutes of Health* (NIH). Este banco contém diversos exames de US, CT e MRI diagnosticados com CHC e correlatos com o banco de informações genômicas TCGA, sendo atualizado constantemente com novos exames.

A detecção, validação e confirmação de CHC inicial, para todos os exames, foi realizada por meio de um radiologista experiente em conjunto do diagnóstico e prontuário anonimizados (quando disponível). O plano de triagem e seleção consistiu na busca por exames de CT com ao menos 2-fases de contraste e com o diagnóstico de CHC inicial por um radiologista experiente. Os exames foram selecionados anonimamente e os dados (arquivos de imagens) foram anonimizados para remoção de qualquer informação que possa identificar o paciente, não havendo discriminação por sexo, idade ou quaisquer outras características inerentes aos participantes da pesquisa.

5.1.2 BANCOS DE IMAGENS

Nesta tese foram utilizados dois bancos de imagens contendo exames de CT. O primeiro banco de imagens pertence ao HCU-UFU e consiste em um sistema PACS com acesso por meio de credenciais e autorização da diretoria do HCU-UFU e do responsável pelo setor de radiologia do hospital. Para o acesso aos exames foi utilizado apenas os números de prontuários selecionados pelo setor de estatística do HCU-UFU com base no CID-10 C22.0, os quais foram entregues anonimizados aos pesquisadores e ao radiologista responsável. Inicialmente, foram disponibilizados 30 exames com o diagnóstico em CHC. Um segundo pacote de imagens foi obtido a partir do banco de imagens TCGA-LIHC. No período em que o TCIA foi acessado, estavam disponíveis 73 exames de CT com o diagnóstico de CHC.

5.1.2.1 CARACTERÍSTICAS DOS EXAMES

Em conformidade com os critérios descritos anteriormente, dentre o conjunto de exames triados, foram selecionados 26 exames diagnosticados com CHC inicial, conforme descritos na Tabela 5.1, sendo 5 exames do banco local (HCU-UFU), 21 do banco remoto (TCGA-LIHC), e dois exames de acompanhamento (FU – *Follow-Up*) dos exames A1EA e A4NE que não estão inclusos na Tabela 5.1. A Tabela 5.1 apresenta as informações de cada conjunto de exames, nomeados de acordo com um código definido para o banco local (hccDB) e para o banco remoto (de acordo com (ERICKSON et al., 2016)).

Tabela 5.1 Informações sobre os exames dos pacientes identificados com ao menos uma lesão com estadiamento inicial. O número de séries representa o total de volumes abdominais completos, sem distinção de fase de contraste injetável. A sincronização (Sinc.) indica quais exames possuem o fígado alinhado corretamente entre fases de contraste, exceto quando sem contraste (S/C.).

| Paciente | Equipamento | | | Exame | | | | | | | |
|---------------|-------------|-------------|---------------|-----------------|--------|----------------|--------------------|------|-------|-----|------|
| | | | | Características | | | Fases de contraste | | | | |
| Identificação | Marca | Tensão (kV) | Corrente (mA) | Ano | Séries | Espessura (mm) | Sinc. | Art. | Port. | Eq. | S/C. |
| hccDB03 | Toshiba | 120 | 70 | 2015 | 6 | 3 | | ✓ | ✓ | | ✓ |
| hccDB04 | Toshiba | 120 | 125 | 2015 | 9 | 2 | | ✓ | | ✓ | ✓ |
| hccDB09 | Toshiba | 120 | 500 | 2015 | 10 | 2 | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| hccDB16 | Toshiba | 120 | 90 | 2014 | 9 | 2 | | ✓ | ✓ | | ✓ |
| hccDB19 | Toshiba | 120 | 260 | 2014 | 7 | 3 | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| A113 | Siemens | 120 | 402 | 1998 | 6 | 3 | | ✓ | ✓ | ✓ | |
| A115 | GE | 120 | 380 | 1996 | 3 | 5 | | ✓ | ✓ | | ✓ |
| A115B | GE | 120 | 380 | 1996 | 4 | 5 | | ✓ | ✓ | | |
| A11D | Siemens | 120 | 389 | 2000 | 4 | 3 | | ✓ | ✓ | | |
| A11DB | Siemens | 120 | 389 | 2000 | 4 | 3 | | ✓ | ✓ | | |
| A1EA | GE | 120 | 440 | 1996 | 2 | 2,5 | | ✓ | ✓ | | |
| A1ED | GE | 120 | 290 | 1996 | 4 | 2,5 | | ✓ | ✓ | | |
| A1EH | Siemens | 120 | 325 | 2001 | 5 | 3 | | ✓ | ✓ | | |
| A25Y | GE | 120 | 359 | 2000 | 6 | 3,8 | | ✓ | ✓ | | ✓ |
| A3A4 | GE | 120 | 200 | 1991 | 2 | 7 | | ✓ | ✓ | | |
| A3CG | GE | 120 | 625 | 2004 | 7 | 2,5 | | ✓ | ✓ | | ✓ |
| A3CH | Siemens | 120 | 285 | 2004 | 7 | 3 | | ✓ | ✓ | | ✓ |
| A3CK | Siemens | 120 | 334 | 2005 | 5 | 3 | | ✓ | ✓ | | |
| A3KF | GE | 120 | 180 | 2002 | 11 | 5 | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| A4NE | Siemens | 120 | 338 | 2004 | 6 | 3 | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| A4NJ | Siemens | 120 | 477 | 2005 | 9 | 3 | | ✓ | ✓ | ✓ | |
| A4NK | GE | 120 | 360 | 1996 | 3 | 2,5 | | ✓ | ✓ | | ✓ |
| A4NKB | GE | 120 | 360 | 1997 | 3 | 2,5 | | ✓ | ✓ | | |
| A4NKC | GE | 120 | 360 | 1997 | 3 | 3 | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| AAUZ | GE | 120 | 400 | 2005 | 8 | 2,5 | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| AAV6 | Toshiba | 120 | 399 | 2006 | 5 | 5 | | ✓ | ✓ | | |

5.1.2.2 CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES

Por meio da avaliação por um radiologista experiente, todos os CHCs iniciais foram identificados, demarcados e anotados para posterior recorte das imagens. Dentre todos exames de CT, conforme Tabela 5.1, 68 lesões foram classificadas como CHC inicial pelo radiologista, de acordo com prontuário e diagnóstico previamente estabelecido. A Tabela 5.2 apresenta as características de cada lesão anotada, detalhando seu diâmetro, área e número de fatias em que está presente. Embora tenham sido demarcados 368 exemplos contendo CHC inicial, este valor contempla regiões de fronteira da lesão, sendo alguns descartados durante recorte.

Tabela 5.2 Informações sobre todas as 68 lesões identificadas pelo especialista, incluindo a média e desvio padrão para todas lesões ($\mu \pm \sigma$). O número de fatias representa o total de fatias em que era possível a visualização de qualquer parte da lesão, o que incluiu bordas de dimensões reduzidas.

| Lesão | Características | | | | | |
|-------|-----------------|----------|-----------------|------|------|--------|
| | # | Diâmetro | | Área | | Fatias |
| | cm | #px | cm ² | Área | #px | # |
| 1 | 3,5 | 40 | 9,109 | | 1491 | 4 |
| 2 | 1,29 | 15 | 1,632 | | 267 | 1 |
| 3 | 2,33 | 39 | 3,6 | | 1063 | 13 |
| 4 | 2,85 | 50 | 6,47 | | 1912 | 14 |
| 5 | 1,82 | 32 | 2,306 | | 680 | 7 |
| 6 | 4,73 | 60 | 15,53 | | 2354 | 24 |
| 7 | 1,98 | 32 | 2,723 | | 628 | 13 |
| 8 | 1,36 | 22 | 0,993 | | 228 | 6 |
| 9 | 3,5 | 52 | 8,24 | | 1895 | 17 |
| 10 | 2,54 | 35 | 4,409 | | 781 | 7 |
| 11 | 2,06 | 28 | 2,604 | | 462 | 4 |
| 12 | 1,84 | 26 | 2,454 | | 431 | 4 |
| 13 | 2,17 | 29 | 2,966 | | 528 | 3 |
| 14 | 2,17 | 29 | 3,708 | | 656 | 6 |
| 15 | 2,54 | 33 | 4,426 | | 780 | 7 |
| 16 | 2,81 | 44 | 5,493 | | 1404 | 4 |
| 17 | 2,93 | 38 | 5,214 | | 943 | 3 |
| 18 | 1,88 | 24 | 1,763 | | 261 | 1 |
| 19 | 3,09 | 37 | 6,146 | | 915 | 3 |
| 20 | 2,22 | 27 | 3,466 | | 518 | 2 |
| 21 | 2,61 | 32 | 4,272 | | 639 | 3 |
| 22 | 2,27 | 28 | 4,298 | | 636 | 3 |
| 23 | 2,22 | 29 | 4,129 | | 609 | 3 |
| 24 | 1,64 | 20 | 2,645 | | 397 | 3 |
| 25 | 1,93 | 27 | 2,554 | | 380 | 3 |
| 26 | 2,08 | 27 | 3,114 | | 468 | 2 |
| 27 | 2,23 | 30 | 2,807 | | 511 | 4 |
| 28 | 2,75 | 36 | 4,871 | | 876 | 5 |
| 29 | 2,62 | 35 | 4,367 | | 795 | 4 |
| 30 | 1,79 | 26 | 1,89 | | 343 | 3 |
| 31 | 1,92 | 26 | 2,4 | | 436 | 3 |
| 32 | 1,4 | 18 | 1,302 | | 237 | 3 |
| 33 | 1,79 | 25 | 1,995 | | 361 | 3 |
| 34 | 1,84 | 25 | 2,275 | | 414 | 4 |
| 35 | 3,54 | 41 | 7,298 | | 984 | 11 |
| 36 | 3,89 | 37 | 8,691 | | 1576 | 11 |
| 37 | 1,97 | 28 | 2,164 | | 394 | 4 |
| 38 | 2,98 | 43 | 5,074 | | 1024 | 3 |
| 39 | 2,53 | 36 | 3,919 | | 793 | 2 |
| 40 | 2,69 | 40 | 3,891 | | 784 | 3 |
| 41 | 4,06 | 57 | 10,14 | | 2052 | 4 |
| 42 | 2,9 | 41 | 5,686 | | 1148 | 2 |
| 43 | 3,64 | 53 | 9,048 | | 1833 | 3 |
| 44 | 2,9 | 45 | 5,862 | | 1193 | 4 |
| 45 | 3,15 | 44 | 6,498 | | 1320 | 3 |
| 46 | 2,69 | 40 | 4,844 | | 982 | 3 |
| 47 | 4,02 | 56 | 10,78 | | 2182 | 3 |
| 48 | 1,93 | 31 | 2,072 | | 447 | 2 |
| 49 | 2,31 | 29 | 3,01 | | 544 | 6 |
| 50 | 2,35 | 29 | 3,046 | | 494 | 5 |
| 51 | 2,12 | 25 | 2,827 | | 379 | 5 |
| 52 | 2,81 | 39 | 4,833 | | 976 | 8 |
| 53 | 1,78 | 26 | 2,606 | | 527 | 5 |

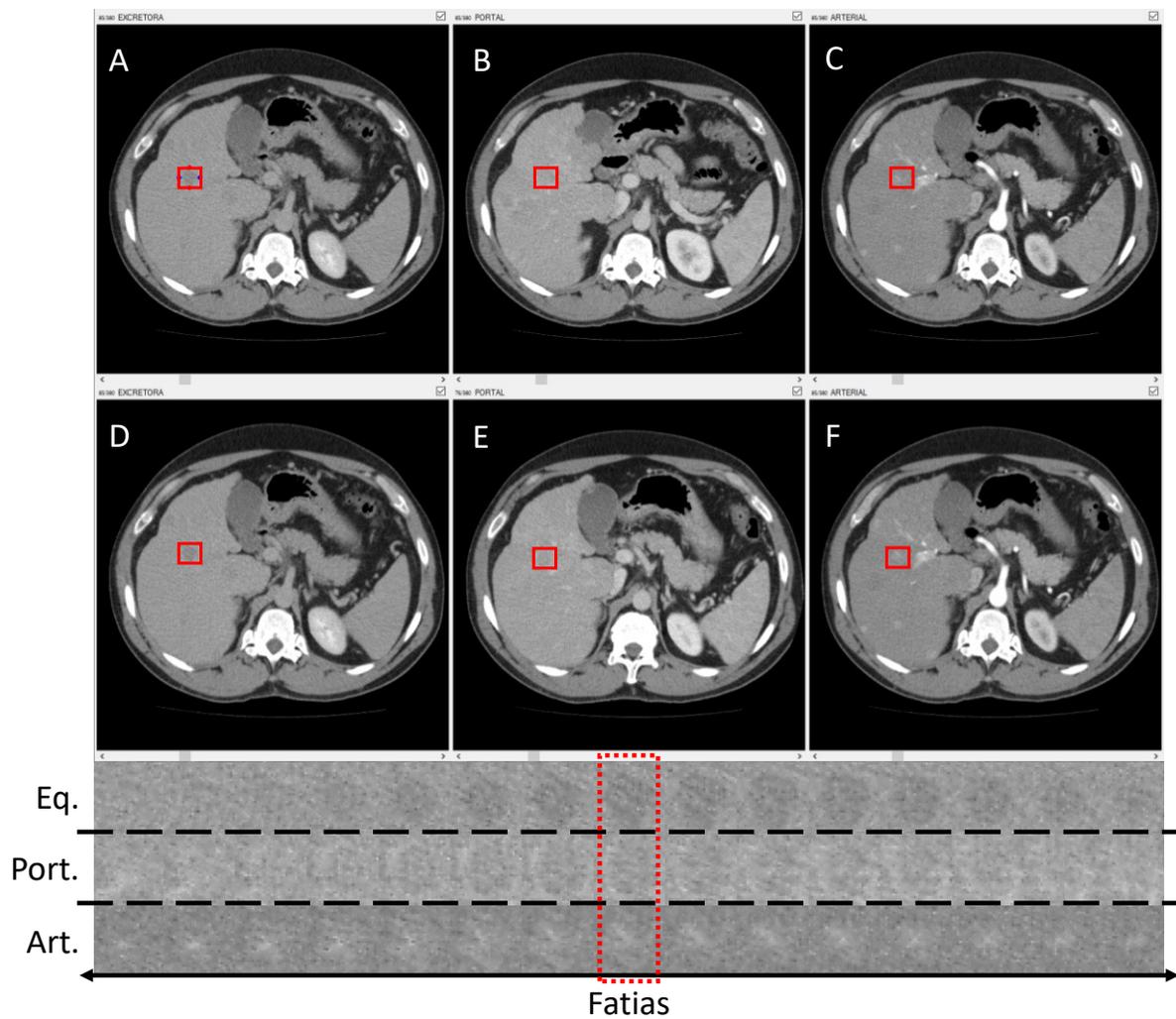
| | | | | | |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| 54 | 1,9 | 28 | 2,77 | 560 | 4 |
| 55 | 1,7 | 26 | 2,369 | 478 | 5 |
| 56 | 1,49 | 22 | 1,793 | 362 | 5 |
| 57 | 1,86 | 27 | 3,1 | 625 | 6 |
| 58 | 1,53 | 22 | 1,893 | 378 | 3 |
| 59 | 1,66 | 23 | 1,992 | 403 | 5 |
| 60 | 2,73 | 39 | 5,951 | 1202 | 9 |
| 61 | 2,32 | 32 | 3,479 | 707 | 6 |
| 62 | 3,1 | 45 | 6,157 | 1246 | 8 |
| 63 | 1,39 | 26 | 1,731 | 555 | 6 |
| 64 | 3,23 | 46 | 8,319 | 1514 | 10 |
| 65 | 2,2 | 34 | 3,925 | 982 | 7 |
| 66 | 3,01 | 46 | 7,023 | 1592 | 7 |
| 67 | 1,95 | 32 | 3,371 | 762 | 7 |
| 68 | 2,85 | 32 | 6,611 | 769 | 4 |
| $\mu \pm \sigma$ | $2,44 \pm 0,71$ | $33,76 \pm 9,72$ | $4,39 \pm 2,60$ | $839,2 \pm 505,5$ | $5,41 \pm 3,91$ |

5.1.2.3 RECORTE DAS LESÕES

Para o recorte de todas as lesões anotadas pelo especialista, foi necessária uma ferramenta capaz de desassociar a seleção de ROIs entre as fases. Isso se tornou evidente devido à quantidade de exames com fases dessincronizadas, conforme Tabela 5.1. Embora diversas ferramentas para o recorte de imagens médicas estejam disponíveis, como o 3D Slicer (PIEPER; HALLE; KIKINIS, 2004), elas não permitiram o recorte de ROIs em CT simultaneamente de maneira desassociada, ou seja, variando a posição espacial da ROI separadamente para cada fase de contraste.

Assim, para recortar as lesões nos exames com fases dessincronizadas, uma ferramenta foi desenvolvida para recortar exemplos de exames médicos com múltiplas fases ou variantes no tempo (THOMAZ et al., 2015b). Esta ferramenta permite a abertura de múltiplos exames simultaneamente, selecionando quais exames estão associados durante a demarcação de uma ROI. A ROI é selecionada manualmente, sendo adicionada em todos os exames associados. Para a correção da defasagem espacial entre os exames, o usuário movimenta manualmente a ROI de maneira desassociada. A Figura 5.2 ilustra a seleção de uma ROI em um exame com fases defasadas.

Figura 5.2 Exemplo de exame com três fases de contraste não sincronizadas A, B e C, representando as fases de equilíbrio, portal e arterial, respectivamente. O especialista seleciona a ROI em uma das três fases (e. g., fase A) e a ROI é replicada nas demais fases (B e C). Devido à falta de sincronia, o especialista deve realinhar as ROI em cada fase, resultando em uma ROI sincronizada entre fases (D, E e F). O retângulo vermelho realça a lesão visualizada em D, E, e F.



5.2 METODOLOGIA PARA IDENTIFICAÇÃO AUTOMÁTICA DO FÍGADO

Uma das etapas essenciais para sistemas CAD é a identificação do órgão de interesse, assim como sua segmentação, para servir de padrão ou referência às etapas posteriores. Entre artigos publicados na literatura, Mharib et al. e Heimann et al. (HEIMANN et al., 2009; MHARIB et al., 2012) revisaram diferentes métodos utilizados para segmentação do fígado em CT. O algoritmo de crescimento de região é um dos principais e mais simples algoritmos identificados para a segmentação hepática (ANASTÁCIO et al., 2016). Uma das etapas preliminares à segmentação é a identificação do órgão nas imagens, geralmente realizado por algoritmos determinísticos (ANASTÁCIO et al., 2016). Embora estes algoritmos identifiquem a região onde se localiza o órgão de interesse, eles não selecionam, necessariamente, a região mais apta da imagem devido às suas características determinísticas.

De maneira a se identificar automaticamente todas as fatias contendo fígado e, ainda, selecionar bons exemplos do parênquima hepático para posterior segmentação, utilizou-se, neste trabalho, algoritmos não-determinísticos para a otimização do processo de lançamento de sementes em CT. Para isso, levantou-se a hipótese que a minimização do erro entre as características imagiológicas de candidatos a sementes e características do fígado em exames de CT, por meio de uma meta-heurística de otimização, resultará em um novo método de identificação do fígado e no lançamento de melhores sementes.

Assim, esta seção tem como objetivo descrever o mecanismo de lançamento de sementes no fígado em imagens de CT por meio de um algoritmo de Evolução Diferencial (DE) utilizando como medida de aptidão para cada indivíduo as características do órgão nas imagens. Destaca-se que, os métodos apresentados nesta seção foram objeto de publicação recente em periódico científico internacional (THOMAZ et al., 2015a).

5.2.1 LANÇAMENTO DE SEMENTES POR EVOLUÇÃO DIFERENCIAL

Nesta tese será utilizado um algoritmo DE do tipo *DE/rand/1/bin*, conforme descrito por Storn e Price (1997) (STORN; PRICE, 1997) e destacado na Seção 3.3.2, nos quais os indivíduos representam sementes e seus cromossomos equivalem às posições espaciais nas imagens. Este algoritmo foi escolhido devido às suas características evolucionárias, as quais permite a solução de problemas complexos por meio da busca contínua do ambiente em detrimento da exploração de possíveis resultados. A população foi definida empiricamente com 50 indivíduos iniciais, sendo todos considerados possíveis sementes após a conclusão do algoritmo.

Entre as diversas etapas dos algoritmos evolucionários, o desenvolvimento de uma função para o cálculo da aptidão dos indivíduos é considerado o aspecto mais importante. Por ser o fator determinante para evolução, a função de aptidão deve ser baseada no conhecimento específico sobre o problema a ser abordado: identificar corretamente o fígado em exames de CT, fornecendo um bom ponto de semente que possibilite, posteriormente, a segmentação do órgão. Assim, algumas características do fígado em exames de CT foram investigadas para a construção de uma função de aptidão apropriada.

5.2.1.1 EVOLUÇÃO DIFERENCIAL – FUNÇÃO DE APTIDÃO

A identificação do fígado por especialistas é realizada por meio da visualização qualitativa de toda a imagem, sendo possível evidenciar algumas características observadas pelo radiologista, como a intensidade, textura, morfologia e localização do objeto de interesse. Em exames de CT, a intensidade dos pixels permite a distinção de tecidos moles em relação aos ossos e ar, já a textura da imagem, morfologia e localização do órgão permitem a diferenciação entre tecidos moles. Assim, estas características foram investigadas e utilizadas como base para o desenvolvimento da função de aptidão nesta seção.

Para realizar a medida da característica de intensidade da região ($I_{m\u00e9dio}$), foi calculado o valor m\u00e9dio de uma regi\u00e3o de semeio (S) com raio igual a dez pixels, i. e., uma ROI na qual a semente \u00e9 o ponto central. Uma vez que a intensidade do f\u00edgado em CT, de acordo com a unidade de Hounsfield (HU), varia de 40 at\u00e9 60 HU e 90 at\u00e9 110 HU para exames sem e com contraste intravenoso (HAYAT, 2008), respectivamente, o valor de intensidade \u00e9 normalizado de acordo com a m\u00e9dia de HU na faixa de 40 at\u00e9 110 HU, i. e., 75 HU, como demonstrado pela Equa\u00e7\u00e3o 5.1.

$$I_{m\u00e9dio} = \left| \frac{\bar{S}}{75} - 1 \right| \quad 5.1$$

onde:

\bar{S} – valor m\u00e9dio de uma regi\u00e3o de semeio.

Para diferenciar tecidos moles nos exames de CT, em vez de descritores de textura, foram investigados alguns atributos baseados no desvio padr\u00e3o (DP) como um indicativo de varia\u00e7\u00e3o de contraste. Por meio do c\u00e1lculo do DP de uma regi\u00e3o de raio (r) crescente (DP_c) a partir do candidato \u00e0 semente, foi observado empiricamente que a maioria dos pixels pertencentes ao f\u00edgado possu\u00edam DP cont\u00ednuo de 15 HU. Assim, a partir do padr\u00e3o observado, foram utilizadas nesta proposta algumas medidas estat\u00edsticas sobre o DP_c nomeadas de atributos de contraste (C_f), sendo elas a m\u00e9dia normalizada ($\overline{DP_c}$), desvio padr\u00e3o (σ_{DP_c}) e a dispers\u00e3o, como demonstrado na Equa\u00e7\u00e3o 5.2, 5.3 e 5.4.

$$C_{m\u00e9dia} = \left| \frac{\overline{DP_c}}{15} - 1 \right| \quad 5.2$$

$$C_{DP} = \left| \frac{\sigma_{DP_c} + \overline{DP_c}}{\overline{DP_c}} - 1 \right| \quad 5.3$$

$$C_{disp} = \left| 1 - \frac{\min DP_c}{\max DP_c} \right| \quad 5.4$$

onde:

$\overline{DP_c}$ – m\u00e9dia dos desvios padr\u00e3o de uma regi\u00e3o crescente.

σ_{DP_c} – desvio padr\u00e3o dos desvios padr\u00e3o de uma regi\u00e3o crescente.

Outra característica importante para identificação do fígado em imagens médicas é o seu posicionamento dentro do corpo humano – anatomicamente localizado, majoritariamente, no lado esquerdo da imagem no plano transversal, entre o segundo e terceiro quadrante (90° até 220°). Assim, o coeficiente angular (μ) entre o candidato a semente e o centro da imagem ($Img_{x,y}^{centro}$) é calculado. Quando o valor do coeficiente angular não está entre o segundo e terceiro quadrante, o candidato a semente (s) é penalizado, como demonstrado na Equação 5.5.

$$Pos = \begin{cases} 0, & \text{se } \mu = \frac{s_y - Img_y^{centro}}{s_x - Img_x^{centro}} \leq \tan(220^\circ) \\ 1, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad 5.5$$

onde:

s_x, s_y – coordenadas da semente na imagem.

μ – coeficiente angular da semente em relação ao centro da imagem.

Embora a morfologia do fígado seja uma das características intrinsecamente analisadas pelos especialistas, ela é estritamente dependente, para sistemas computadorizados, da própria identificação e segmentação do fígado, tornando-se inviável para esta metodologia. Entretanto, ainda é possível utilizar a morfologia do fígado para auxiliar no lançamento de sementes por meio de múltiplas fatias em um exame de CT. De acordo com sua morfologia, o fígado é um tecido contínuo, portanto é esperado que boas sementes em exames de CT estejam próximas de sementes adjacentes no plano transversal. Com base nisso, uma característica morfológica plausível é a distância entre sementes em fatias adjacentes ($Dist_s$). Assim, nesta metodologia, a métrica do táxi (L_1) é utilizada para calcular a distância normalizada em um raio de 10 pixels entre sementes, conforme Equação 5.6.

$$Dist_s = \frac{|s_x - s_x^n| + |s_y - s_y^n|}{10} \quad 5.6$$

onde:

s^n – semente central em uma fatia adjacente.

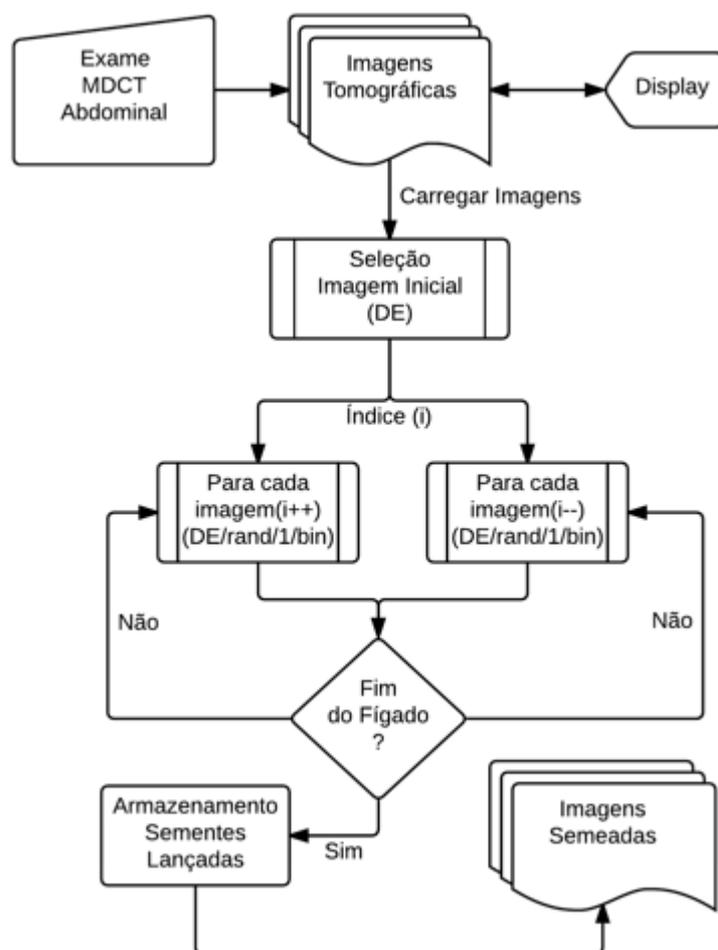
Por meio dos atributos apresentados nas Equações 5.1 até 5.6, a função de aptidão (f) para o algoritmo DE foi definida, conforme Equação 5.7, pela somatória de todos os atributos normalizados. Uma vez que os atributos são normalizados em relação à valores empíricos esperados, o indivíduo mais apto possui o menor valor de aptidão, conforme Equação 5.7. Assim, a otimização por DE foi utilizada para minimizar o erro dos candidatos a sementes para cada imagem.

$$f = I_{média} + C_f + Pos + Dist_s \quad 5.7$$

5.2.1.2 METODOLOGIA PARA ANÁLISE DE EXAME COMPLETO

Uma vez que o objetivo do algoritmo é identificar o fígado e, posteriormente, permitir a segmentação do tecido, torna-se necessário analisar todas as fatias de um exame em CT. Assim, uma metodologia foi definida para selecionar automaticamente uma imagem inicial para análise e, também, uma condição de parada do algoritmo quando identificada a ausência do fígado na imagem. O algoritmo proposto está ilustrado no diagrama de blocos da Figura 5.3.

Figura 5.3 Diagrama de blocos ilustrando a metodologia para análise de todas as fatias de um exame em CT.



O método definido para selecionar a imagem inicial para análise consiste em realizar a otimização por DE com uma condição de parada quando a diferença entre a aptidão (f) da melhor e pior semente for menor que um, i. e., $f_{pior} - f_{melhor} < 1$. Uma vez que o fígado tem maior probabilidade de estar localizado na primeira metade do exame de CT abdominal, foram analisadas as imagens localizadas em 10%, 20%, 30%, 40% e 50% do número total de imagens no exame. Assim, a fatia inicial selecionada é, portanto, a imagem com a melhor semente lançada, i. e., com o indivíduo mais apto.

Após a seleção da fatia inicial, o exame é analisado sequencialmente a partir da fatia inicial (i) em direção à última fatia (i++) e, também, em direção à primeira fatia do exame (i--). Como condição de parada, o algoritmo é interrompido quando a melhor semente de uma fatia possui aptidão maior que o total de características presentes na função de aptidão, i. e., $f_s > 4$, sendo a fatia anteriormente analisada considerada a borda superior ou inferior do fígado. Ao término do processo definido no algoritmo de análise do exame por meio do lançamento de sementes, todos os resultados são armazenados para avaliação de performance do algoritmo.

5.3 METODOLOGIA DE SEGMENTAÇÃO 3D

Neste trabalho, um algoritmo baseado no crescimento de região foi utilizado para realizar a segmentação de todo o volume hepático em CT. De maneira sucinta, os algoritmos de segmentação por crescimento de região varrem a imagem a partir de uma semente inicial, nos quais os pixels vizinhos são incluídos ou excluídos do processo de crescimento de acordo com um critério de inclusão definido no algoritmo. Este critério pode ser definido por uma distribuição Gaussiana da região onde a semente foi lançada, ou ainda, para obtenção de melhores resultados, uma distribuição *t location-scale* (THOMAZ et al., 2016).

Embora estes critérios estatísticos atinjam bons resultados para a segmentação bidimensional (ANASTÁCIO et al., 2016; THOMAZ et al., 2016), este tipo de segmentação é incapaz de segmentar ambos lobos direito e esquerdo em certas fatias. Por outro lado, para a segmentação tridimensional os critérios estatísticos apresentam resultados insatisfatórios (THOMAZ et al., 2016, 2017). Tais resultados forneceram pistas de que o uso estrito de valores de intensidade (HU) não fornece informações suficientes para a segmentação do fígado em CT.

Uma abordagem simples para melhorar a segmentação tridimensional seria, então, a inclusão de outros atributos além da intensidade (HU). Porém, devido ao aumento na dimensionalidade da informação, a criação de uma fronteira de decisão se torna essencial. Portanto, foi levantada a hipótese de que um classificador de uma classe como critério de inclusão do algoritmo de crescimento de região permite a segmentação tridimensional do fígado em CT. Assim, esta seção tem como objetivo descrever o processo de segmentação hepática tridimensional por meio de classificadores de uma classe, com objetivo de manter a simplicidade dos algoritmos de segmentação por crescimento de região.

5.3.1 CARACTERIZAÇÃO E SEGMENTAÇÃO DO FÍGADO

Para a segmentação hepática tridimensional por meio do algoritmo de crescimento de região, conforme hipótese levantada anteriormente, foram utilizadas as sementes lançadas pelo algoritmo de identificação automática do fígado (Seção 5.2) como, além de pontos de partida para a segmentação, centroides para extração de exemplos de parênquima hepático para o posterior treinamento de um OCC. Assim, regiões de 7x7 pixels ao redor de cada semente foram utilizadas para extrair três atributos conforme apresentados na Seção 5.2.1.1, sendo eles a média de intensidade, média de contraste e o desvio padrão de contraste, Equações 5.1, 5.2 e 5.3, respectivamente.

Considerando que tais atributos foram capazes de realizar a identificação do parênquima hepático (THOMAZ et al., 2015a), foi assumido que, similarmente, existe um conjunto de dados que define o tecido hepático em CT. Portanto, para a modelar o fígado e posteriormente segmentá-lo, esses dados foram utilizados para o treinamento de uma SVM de uma classe (OCSVM).

Conforme apresentado anteriormente, o treinamento de OCSVM é dependente, além de um bom conjunto de atributos, da definição de dois hiperparâmetros, a fração de *outliers* e o parâmetro de *tradeoff* (ν). A fração de *outliers* determina a quantidade dos exemplos de treinamento que deverão classificados como *outliers* (i. e., classificados como não pertencentes à classe). Então, de maneira abstrata, pode-se assumir que a fração de *outliers* determina qual o nível de confiança na classificação correta de novos exemplos.

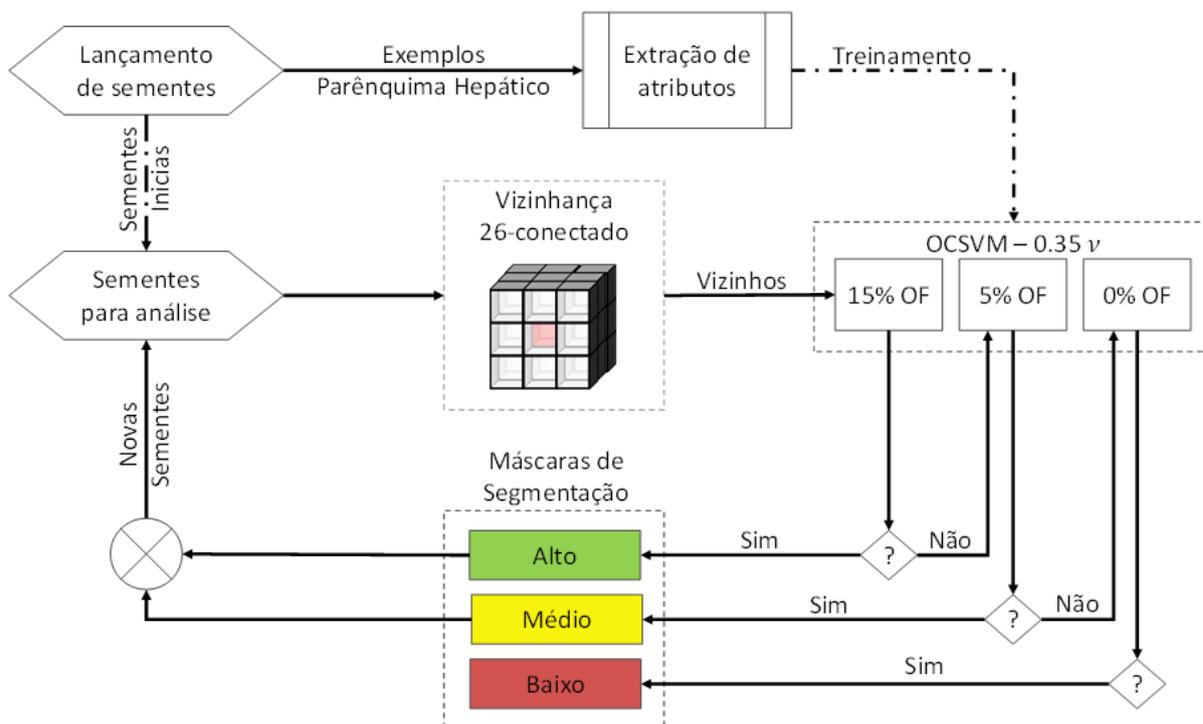
Com o objetivo de evitar que erros de segmentação se espalhem na segmentação tridimensional, foram treinados três OCSVM com diferentes frações de *outliers*: 15%, 5% e 0%. Ou seja, foram construídos três modelos que utilizam 85%, 95% e 100% dos dados, definindo um alto, médio e baixo nível de confiança na classificação do parênquima hepático, respectivamente.

Neste método, o classificador com alto nível de confiança fornece a primeira resposta para um dado vizinho avaliado, sendo esse, caso classificado positivamente, considerado como um novo ponto de semente. Caso contrário, o classificador de médio nível é utilizado como o mesmo objetivo do anterior. Finalmente, caso o vizinho não seja classificado positivamente, o classificador de baixo nível de confiança é utilizado apenas para sua inclusão na máscara de segmentação, sem definir qualquer nova semente. Então, o último classificador é a fronteira de crescimento do algoritmo. Assim, por meio da definição de três modelos com diferentes frações de *outliers*, e de uma hierarquia no crescimento de região, é possível discriminar a segmentação do tecido hepático e prevenir o crescimento irrestrito em regiões de fronteira.

Distintamente, o parâmetro ν foi definido como uma constante de 0.35, conforme baseado nos resultados apresentados no estudo piloto (THOMAZ et al., 2017). Isso determina que, durante treinamento, a OCSVM selecione um número inferior de vetores de suporte, formando uma fronteira de decisão suave, conforme detalhado na Seção 3.7.1. Desta forma, o critério de inclusão deste algoritmo de segmentação por crescimento de região prioriza evitar falso-positivos, i. e., erros de extravasamento da segmentação.

Com o critério de inclusão definido e uma hierarquia de segmentação estabelecida, o algoritmo de segmentação por crescimento de região avalia todos os vizinhos (em vizinhança de 26-conectado) para cada semente lançada (Seção 5.2). Para aproveitar a discriminação resultante do treinamento de três OCSVM com diferentes frações de *outliers*, a segmentação resulta em três matrizes distintas, representando o alto, médio e baixo nível de confiança. A Figura 5.4 ilustra a metodologia apresentada neste capítulo.

Figura 5.4 Diagrama do algoritmo de segmentação hepática 3D por meio de crescimento de região e OCSVM. O algoritmo de lançamento de sementes (Seção 5.2.1) fornece exemplos para o treinamento dos três OCSVM, assim como sementes iniciais para o crescimento de região. A hierarquia na classificação da vizinhança 26-conectado resulta em três máscaras de segmentação em diferentes níveis de confiança.



5.4 TÉCNICA DE SELEÇÃO DE ATRIBUTOS PARA CARACTERIZAÇÃO DE CHC INICIAL

Conforme discutido anteriormente, a classificação de objetos de interesse por meio de classificadores de fronteira de decisão fechada, como a OCSVM, exige um conjunto robusto de atributos. Desta forma, como requisito para a execução desta tese, apresenta-se nesta seção uma nova técnica para a seleção de atributos baseada na métrica de Mahalanobis por meio de algoritmos genéticos multiobjetivo (GA multiobjetivo). Nesta tese, o uso de GA para seleção de atributos está relacionado a capacidade de otimização de uma população de indivíduos que consistem de uma representação binária linear de atributos selecionados.

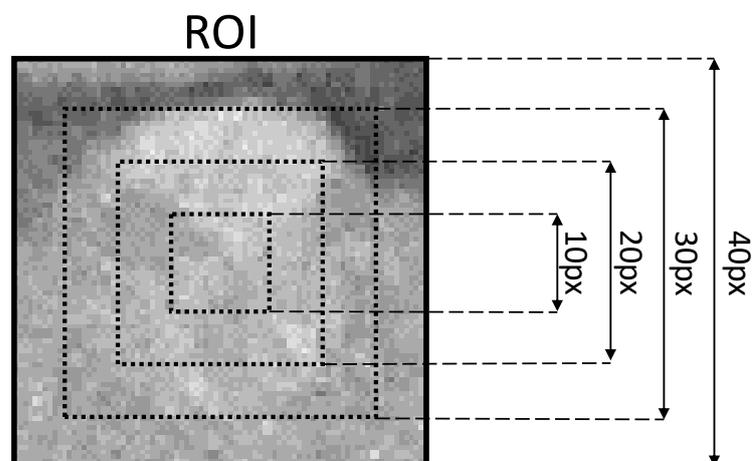
Em um artigo científico recentemente publicado como resultado deste trabalho, foi introduzida e comparada a técnica de seleção de atributos apresentada nesta seção com o objetivo de caracterizar o CHC inicial por meio de OCSVM (THOMAZ et al., 2018). Nesse artigo, exemplos de CHC inicial e parênquima hepático sem lesão em três fases de contraste injetável foram utilizados para a seleção de atributos. Os resultados apresentaram uma melhora na classificação de CHC inicial por meio de OCSVM, além de exporem a importância dos atributos de intensidade e de Haralick na fase arterial e dos atributos temporais entre a fase arterial e de *washout* (portal ou equilíbrio). Assim, nesta seção, apresentaremos a metodologia para seleção de atributos de intensidade e Haralick, utilizando apenas exemplos nas fases arterial e *washout* (portal ou equilíbrio).

Com base nos achados descritos em (THOMAZ et al., 2018), foi levantada a hipótese de que, uma vez que a métrica de Mahalanobis é inversamente ponderada pela dimensionalidade do espaço de atributos, a adição de informação da própria dimensionalidade na métrica pode, de fato, levar à uma solução irrestrita. Para tal, um algoritmo de otimização multiobjetivo foi introduzido para minimizar a dimensionalidade do espaço de atributos enquanto maximiza a distância de Mahalanobis entre grupos. Como resultado, os efeitos da maldição da dimensionalidade foram reduzidos e um algoritmo de seleção de atributos sem restrições foi desenvolvido. Por meio da comparação do desempenho geral do algoritmo proposto com outras abordagens, foi confirmado, conforme publicação (THOMAZ et al., 2018), que este método é capaz de realizar a seleção de atributos sem restrições e melhorar o desempenho da classificação de CHC inicial.

5.4.1 METODOLOGIA PARA SELEÇÃO DE ATRIBUTOS

Nenhuma técnica de pré-processamento foi aplicada aos dados coletados. Os atributos extraídos antes da etapa de seleção são medidos para cada exemplo e em cada fase de contraste (i. e., arterial, portal e equilíbrio). Inicialmente, como descrito em (THOMAZ et al., 2018), foi extraído um conjunto de atributos baseado nos descritores de intensidade e textura mais comumente utilizados em sistemas CAD para classificação de lesões hepáticas em CT (KUMAR; MONI; RAJEESH, 2013; MOUGIAKAKOU et al., 2007; QUATREHOMME et al., 2013; YE et al., 2009; ZHU et al., 2015), sendo eles: Estatísticas de Primeira Ordem (FOS – *First Order Statistics*), descritores de textura de Haralick (HAR – *Haralick Textural Descriptors*), e medidas de energia de textura de Law (TEM - *Law's Texture Energy Measures*). Entretanto, conforme apresentado em (THOMAZ et al., 2018), apenas os descritores de FOS e HAR nas fases arterial e portal são relevantes e, portanto, serão utilizados nesta tese. Além disso, uma vez que a inserção de um parâmetro no sistema de detecção proposto para determinar o dimensionamento da ROI de lesão elevaria a complexidade da busca, foram recortadas regiões de tamanho fixo de 40 por 40 pixels, definido de acordo com a mediana das lesões apresentadas na Seção 5.1.2.2, além de sub-regiões de 30x30, 20x20 e 10x10 concêntricas (Figura 5.5). Assim, espera-se simplificar o sistema de detecção de lesões, mantendo informações relevantes independentemente da dimensão da lesão.

Figura 5.5 Regiões de interesse concêntricas de dimensões 40x40, 30x30, 20x20 e 10x10 pixels.



Em adição aos atributos extraídos em cada fase de contraste, também foram extraídos atributos temporais que descrevem a intensidade de um atributo (F) em uma fase (P_B) em relação à outra fase (P_A), de acordo com a Equação 5.8 e conforme recomendado por Bruix e Sherman, e Silverman e Skzlaruk (BRUIX; SHERMAN, 2011; SILVERMAN; SZKLARUK, 2005).

$$F(P_A \gg P_B) = \frac{F(P_B) - F(P_A)}{F(P_A)} \quad 5.8$$

5.4.1.1 SELEÇÃO DE ATRIBUTOS

Para a seleção de atributos, foi utilizado GA para definir o melhor subconjunto de atributos (F) por meio da otimização de uma função de aptidão. Essa estratégia foi inicialmente proposta por Siedlecki and Skalansky (SIEDLECKI; SKLANSKY, 1989) em problemas de seleção de atributos em alta dimensionalidade. Na proposta original, os cromossomos (indivíduos) são sequências binárias que representam um vetor de atributos selecionados e a função de aptidão (classificador estatístico ou de aprendizado de máquina) é a medida de qualidade para cada cromossomo, sendo responsável por avaliar o subconjunto de atributos selecionados. Entretanto, embora capaz de selecionar atributos, o GA é altamente dependente de uma boa função de aptidão para determinar o melhor subconjunto de atributos (SIEDLECKI; SKLANSKY, 1989). Assim, esta seção apresenta uma nova função de aptidão multiobjetiva que melhora o desempenho de sistemas CAD para detecção de CHC inicial.

5.4.1.1.1 FUNÇÃO DE APTIDÃO MULTIOBJETIVO BASEADA EM MAHALANOBIS

A métrica de Mahalanobis (MAHALANOBIS, 1936) pode ser utilizada para descrever a separação entre classes em um espaço de atributos multidimensional por meio da medida, conforme Equação 5.9, da distância relativa (d) de um ponto (x) à um conjunto (μ) de dados considerando sua distribuição (Σ) em um dado espaço de atributos.

$$d(x) = \sqrt{(x - \mu)^T \Sigma^{-1} (x - \mu)} \quad 5.9$$

Para realizar a seleção irrestrita de atributos por meio da métrica de Mahalanobis e evitar a maldição da dimensionalidade, foi definida uma função de aptidão multiobjetivo baseado na distância de Mahalanobis e na dimensionalidade do espaço de atributos. Para medir a separação entre classes, foram calculadas as distâncias quadráticas de Mahalanobis (d^2) entre o ponto mediano (c) da classe de interesse (T_C) e o conjunto de exemplos na classe de *outliers* (O_C), e vice-versa, para cada atributo no espaço de atributos selecionados (F). O número de atributos selecionados por cada cromossomo avaliado foi utilizado como medida da dimensionalidade do espaço de atributos.

Uma vez que o principal objetivo desta função de aptidão multiobjetivo é maximizar a distância entre T_C e O_C , a aptidão foi medida como a distância mediana de Mahalanobis entre classes para cada atributo, conforme Equação 5.10. Por outro lado, o segundo objetivo desta função é minimizar o número de atributos selecionados por cada cromossomo. Para uma função multiobjetivo, o GA não resultará em apenas um único e ótimo cromossomo, mas em um conjunto de cromossomos conhecido como *Pareto Front*, o qual otimiza ambas distância e dimensionalidade. Portanto, foi selecionado como resultado o cromossomo individual no *Pareto Front* que maximiza a distância entre classes, mesmo que tal cromossomo não seja capaz de otimizar a dimensionalidade.

$$M(F) = Md\{d_F^2(\tilde{c}_T, O_C), d_F^2(\tilde{c}_O, T_C)\} \quad 5.10$$

onde:

\tilde{c}_T, \tilde{c}_O – mediana dos conjuntos de *targets* e *outliers*.

5.4.1.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Para avaliar o desempenho da função de aptidão multiobjetivo baseada em Mahalanobis proposta, o conjunto de atributos selecionados pelo método foram utilizados para treinar e testar um classificador. O desempenho do classificador é comparado contra outro classificador utilizando todos os atributos disponíveis, i. e., sem seleção de atributos. Testes contra três outros classificadores baseados na seleção de atributos por Mahalanobis com restrições (GLETSOS et al., 2003; MOUGIAKAKOU et al., 2007), Guassian Data Descriptor, e Welch's *t-test* foram originalmente realizados (THOMAZ et al., 2018). Os resultados apontaram que não há diferença estatística significativa entre Mahalanobis multiobjetivo e Welch's *t-test*, porém houve melhora significativa em relação aos outros modelos. Portanto, nos quatro passos a seguir, apresenta-se o procedimento experimental executado para realizar a seleção de atributos por meio da função multiobjetivo introduzida como estratégia para melhorar o desempenho de classificadores de uma classe para classificação de CHC.

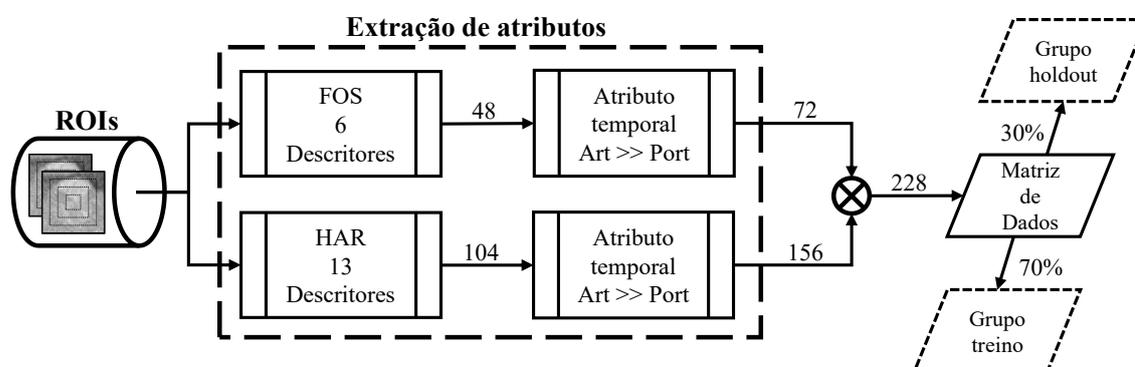
I. ETAPA 1 – EXTRAÇÃO DE ATRIBUTOS E SEPARAÇÃO DE DADOS

Neste primeiro passo foi definida a sequência de extração de atributos, resultando na padronização do vetor de atributos (cromossomo) e permitindo a discriminação dos atributos selecionados nos passos seguintes. A sequência de padronização consiste em agrupar atributos de acordo com o método de extração (FOS e HAR), posteriormente por descritores de atributos e por fase de contraste, e, finalmente, por dimensão da ROI (40x40, 30x30, 20x20 e 10x10, respectivamente).

Com base na sequência padronizada, foram extraídos atributos de cada fase de contraste para cada ROI (n-amostras). Inicialmente, 6 descritores de FOS (Seção 3.2.1) e 13 de HAR (Seção 3.2.2) foram utilizados para extração de atributos nas duas fases de contraste para cada das quatro dimensões de ROI, resultando em 48 e 104 atributos para cada respectivo método de extração. Após isso, foi medido o atributo temporal (Equação 5.8) para cada atributo extraído, resultando, finalmente, em 72 (FOS) e 156 (HAR) atributos, um total de 228 atributos.

Todos os atributos foram armazenados em uma matriz de dados (n-amostras por 228 atributos) sendo ordenados em *targets* (CHC inicial) e *outliers* (parênquima hepático sem lesão). Para evitar diferentes magnitudes entre os atributos, foi realizada a padronização dos atributos do grupo *target* por meio de *Z-score*, sendo os atributos do grupo *outlier* escalonados de acordo com os parâmetros de padronização. Para evitar qualquer viés na etapa final de avaliação (etapa 4), os dados foram aleatoriamente divididos em dois subconjuntos com classes uniformemente distribuídas (*targets* e *outliers*) uma única vez para validação em *holdout*, sendo 70% dos dados utilizados para treinamento e 30% para testes. Embora as classes *target* e *outlier* tenham sido agrupadas na matriz de dados, é de suma importância notar que, para classificadores de uma classe, apenas a classe *target* foi utilizada para o treinamento do modelo (TAX, 2001). Esta etapa de extração de atributos e separação de dados está ilustrada na Figura 5.6.

Figura 5.6 Extração de atributos e separação de dados. Um total de 228 atributos foram extraídos de cada exemplo de ROI disponível para ambas classes (*target* e *outlier*) e armazenados em uma matriz de dados. Os dados foram divididos em grupo de treino e *holdout* para o posterior treinamento do classificador e avaliação dos atributos selecionados.



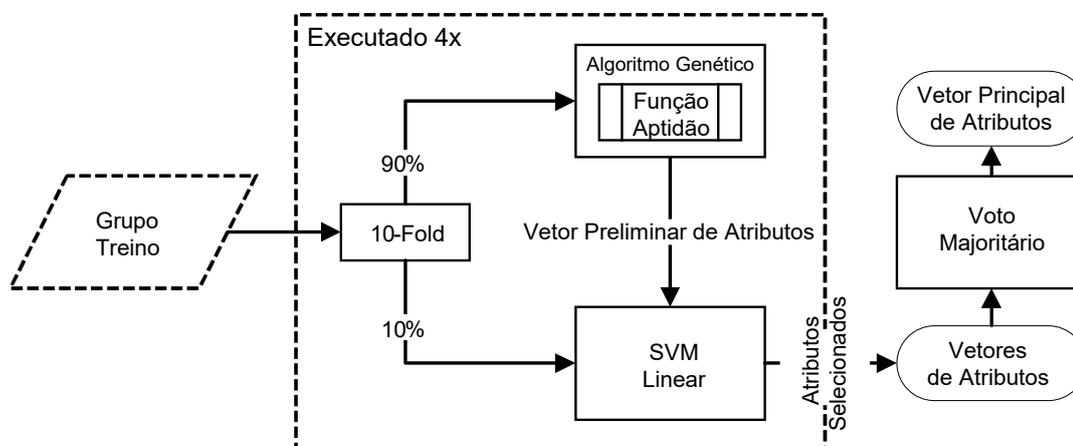
II. ETAPA 2 – SELEÇÃO DE ATRIBUTOS POR GA

Após a preparação da matriz de dados, conforme descrito na etapa 1, a próxima, e principal etapa deste procedimento experimental foi a seleção de atributos. Nesta etapa, o grupo de treinamento (70% da matriz de dados, conforme ilustrado na Figura 5.6) foi utilizado para a seleção de atributos por meio de GA com a função multiobjetivo proposta nesta tese. Os parâmetros evolucionários foram fixados como: 200 indivíduos, 5.000 gerações, operador de mutação uniforme, operador de recombinação (*crossover*) dispersa (*scattered*), seleção estocástica e condição de parada após 500 gerações invariantes.

Uma vez que GA é um método não-determinístico, ele está propenso à seleção de diferentes conjuntos de atributos à cada vez em que é executado. Assim, para mensurar essa variabilidade e reduzir os possíveis efeitos no resultado final deste método, uma validação cruzada 10-fold foi realizada e o desempenho dos atributos selecionados por cada *fold* (vetor preliminar de atributos) foi avaliado por uma SVM convencional, de duas classes. O objetivo desta SVM era verificar, preliminarmente, se o subconjunto selecionado separava linearmente *targets* de *outliers*. Portanto, a SVM foi treinado com um *kernel* linear e uma constante de regularização (C) unitária. Por outro lado, o parâmetro de escala do *kernel* (*kernel scale parameter* – γ) foi estimado por meio de uma heurística de subamostragem que calcula menor distância mediana entre grupos aleatoriamente selecionados do conjunto de treinamento (CHIH-WEI HSU, CHIH-CHUNG CHANG, 2003; JAAKKOLA; DIEKHANS; HAUSSLER, 1999). Para cada iteração da validação cruzada, foram considerados conjuntos aceitáveis de atributos quando a acurácia do modelo foi superior à 70%. Consequentemente, para as 10 iterações da validação 10-fold, este procedimento pode resultar em até 10 vetores preliminares de atributos. Para aumentar o número de vetores, esta etapa foi rodada quatro vezes, resultando, então, em até 40 vetores preliminares de atributos.

Uma vez que o grupo de treinamento foi dividido aleatoriamente múltiplas vezes durante a validação cruzada, este procedimento experimental permitiu reduzir a probabilidade de viés na seleção de atributos devido à especialização (*overfitting*) da função multiobjetivo. Além disso, por meio da realização de uma votação majoritária (*majority vote*) entre todos os vetores preliminares de atributos, foi possível reduzir a variabilidade do GA e prover o melhor subconjunto de atributos (vetor principal de atributos) para a função multiobjetivo introduzida (YANG et al., 2012). Esta etapa está ilustrada pelo diagrama da Figura 5.7.

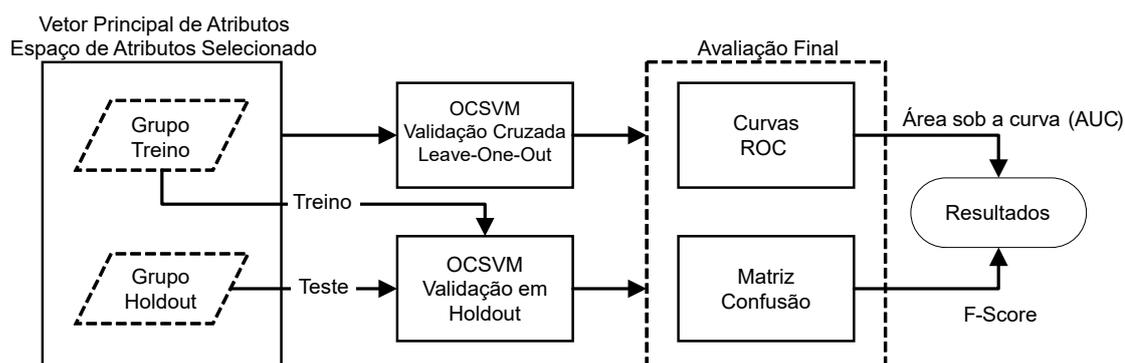
Figura 5.7 Diagrama do funcionamento do algoritmo de seleção de atributos baseado em GA. A validação cruzada (10-fold) é executada quatro vezes, resultando em até 40 vetores preliminares de atributos.



III. ETAPA 3 – AVALIAÇÃO DO VETOR PRINCIPAL DE ATRIBUTOS POR MEIO DE CLASSIFICADORES DE UMA CLASSE

Para avaliar se o método de seleção irrestrita de atributos melhora o desempenho na classificação de CHC inicial foi fundamental avaliar se um classificador é capaz de generalizar a classe por meio dos atributos selecionados e, também, se os atributos selecionados representam corretamente a classe *target*. Para realizar essa tarefa foram utilizadas duas OCSVM, conforme ilustrado pela Figura 5.8.

Figura 5.8 Algoritmo utilizado para avaliar cada vetor principal de atributos por meio da medida de desempenho de dois classificadores OCSVM.



Ambos classificadores OCSVM utilizaram uma função de base radial (RBF – *Radial Basis Function*) como *kernel* com uma constante de regularização (C) unitária, sendo treinados utilizando apenas a classe *target* – um esquema de classificação de uma classe (TAX; DUIN, 1999). O parâmetro de escala do *kernel* (γ), o parâmetro Nu (ν – valores pequenos implicam em menos vetores de suporte e uma fronteira de decisão mais suave) e a fração de *outliers* (fração de *targets* rejeitados) foram otimizados por um algoritmo de otimização de hiperparâmetros Bayesiano (SNOEK; LAROCHELLE; ADAMS, 2012). A otimização Bayesiana buscou por valores de γ entre 0,001 até 100, ν entre 0,15 e 0,85, e fração de *outliers* entre 0% e 5% do total de exemplos analisados. A acurácia da primeira OCSVM (topo da Figura 5.8) foi utilizada como a função objetivo para otimização dos hiperparâmetros.

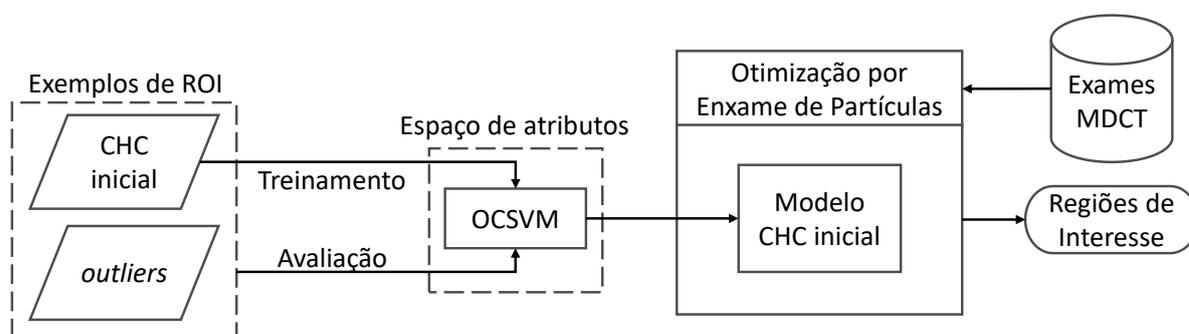
A primeira OCSVM (Figura 5.8 – topo) foi utilizada para verificar se os modelos generalizados pelo classificador puderam modelar a classe *target* baseado nos atributos selecionados. O desempenho deste classificador foi avaliado por uma validação cruzada do tipo *leave-one-out* (LOO). Os exemplos da classe *target* utilizando os atributos selecionados foram utilizados para treinamento; a etapa de testes da validação foi realizada utilizando os atributos selecionados de ambas classes (*target* e *outlier*).

O segundo classificador (Figura 5.8 – base) foi utilizado para testar se os atributos selecionados circundam adequadamente a classe *target*. Os atributos selecionados dos exemplos da classe *target* foram utilizados para o treinamento; a etapa de testes da validação foi realizada utilizando os atributos selecionados de ambas classes do grupo de *holdout* (Figura 5.8) da primeira etapa desta metodologia. O desempenho desta OCSVM foi avaliado por meio da validação em *holdout*. Com o propósito de comparação, como descrito anteriormente, ambos classificadores também foram treinados utilizando todos os atributos extraídos na etapa 1, i. e., sem nenhuma seleção de atributos. Finalmente, para cada classificador, foram construídas as curvas de Característica de Operação do Receptor (ROC – *Receiver Operating Characteristics curve*) e calculadas as taxas gerais de falso-negativos e falso-positivos, a área sob a curva (AUC) ROC (METZ, 1978) e F-Score (SOKOLOVA; JAPKOWICZ; SZPAKOWICZ, 2006). A AUC e F-Score foram utilizadas como o resultado final para a comparação e avaliação do desempenho do método apresentado.

5.5 DETECÇÃO AUTOMÁTICA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR INICIAL

Considerando o cumprimento dos requisitos para execução desta tese, conforme abordado nos capítulos anteriores, este capítulo apresenta a metodologia adotada para a detecção automática do CHC inicial em exames de CT com múltiplas fases de contraste. Dentre os métodos abordados, destacam-se, neste capítulo, a construção de modelos para detecção de CHC inicial por OCSVM e a otimização da busca por lesões por meio de PSO, conforme ilustrado na Figura 5.9.

Figura 5.9 Diagrama do algoritmo central desta tese. Os exemplos de ROI são utilizados para o treinamento (CHC inicial) e avaliação (CHC inicial e *outliers*). O modelo gerado é utilizado como função objetivo de um algoritmo de otimização por enxame de partículas (PSO), o qual detectará as regiões de interesse que possuam maior similaridade com o modelo.



5.5.1 MODELO PARA CARACTERIZAÇÃO DO CHC INICIAL

A primeira etapa deste processo, conforme ilustrado pela Figura 5.9, consiste em modelar o CHC inicial por meio de uma máquina de vetores de suporte de uma classe (OCSVM), formando uma fronteira de decisão fechada conforme descrito na Seção 3.7. Para tal, utilizou-se exemplos de CHC inicial como *targets*, e outros, como regiões de parênquima hepático sem lesão, como *outliers*, para o treinamento da OCSVM.

Dado que a etapa de seleção de atributos pode resultar em conjuntos de atributos ligeiramente distintos e, portanto, em modelos com fronteiras de decisão diferentes, foi construído um modelo para cada conjunto único de atributos formando assim um conjunto de OCSVM (*ensemble* OCSVM – EOCSVM). Desta forma, agregando respostas de modelos distintos, espera-se a construção de um modelo mais robusto para a detecção do CHC inicial.

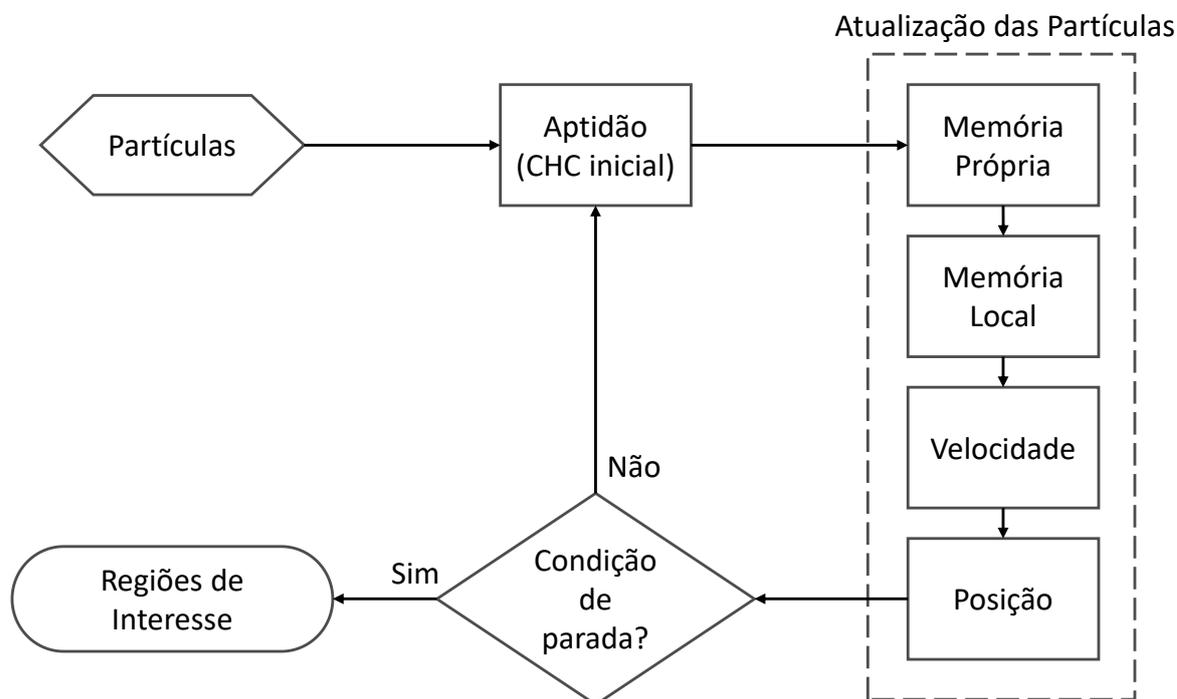
Porém, uma vez que a resposta de cada modelo é dependente de seus hiperparâmetros, torna-se ainda essencial uniformizar as respostas dos modelos do EOCSVM. Para isso, por meio de um algoritmo de otimização Bayesiano (SNOEK; LAROCHELLE; ADAMS, 2012), definiu-se simultaneamente a escala do *kernel* (γ), parâmetro ν e fração de *outliers* para todos os modelos, de acordo com o desempenho geral do EOCSVM durante validação cruzada *leave-one-out*. Espera-se assim a construção de um EOCSVM otimizado e com resposta uniforme para classificação de CHC inicial.

5.5.2 OTIMIZAÇÃO DA BUSCA POR LESÕES

A partir do modelo para detecção de CHC inicial, a segunda etapa metodológica consistiu na busca, propriamente dita, por ROIs de prováveis lesões. Para permitir a detecção de múltiplas regiões, o algoritmo de busca foi baseado na heurística de otimização local (*lbest*) por enxame de partículas (PSO), conforme descrito na Seção 3.4, utilizando como função de aptidão o conjunto de respostas do EOCSVM, conforme Figura 5.9. Nesta etapa, o uso de uma otimização baseada em inteligência de enxame é essencial para permitir a exploração de possíveis soluções (*exploitation*) ao mesmo tempo que permite refinar a busca (*exploration*) a medida que o enxame se concentra em possíveis soluções.

O diagrama ilustrado pela Figura 5.10 apresenta a meta-heurística para busca de regiões de interesse baseado em PSO. Inicialmente, o algoritmo gera um conjunto de partículas aleatórias, em que cada partícula representa o centroide de uma ROI. A partir dessa população inicial, o algoritmo entra no processo de otimização, conforme descrito na Seção 3.4 e de acordo com o diagrama da Figura 5.10. Nesta etapa, as partículas são submetidas à função de aptidão, sendo mensurada a similaridade de cada partícula (ROI) em relação ao modelo para detecção de CHC inicial previamente construído. Uma vez que as partículas possuem memória, a localização e aptidão das partículas é armazenada e propagada de acordo com uma topologia de vizinhança. Cada partícula armazena a sua melhor posição e a melhor posição de sua vizinhança. Utilizando destas informações, as partículas atualizam sua velocidade e, portanto, sua posição, reiniciando o processo de otimização.

Figura 5.10 Diagrama de blocos detalhando o algoritmo de detecção automática de ROI por meio da busca não-determinística por PSO.



O objetivo do PSO *lbest*, nesta etapa, é minimizar a aptidão das partículas do enxame de acordo com a posição espacial de cada partícula no exame de CT. Desta forma, os parâmetros para otimização neste algoritmo são as coordenadas espaciais da partícula de acordo com os eixos transversal (x^p), sagital (y^p) e craniocaudal (z^p) em cada fase de contraste, i. e., x_A^p, y_A^p, z_A^p e x_W^p, y_W^p, z_W^p para a fase arterial e de *washout*, respectivamente. Dado que as fases de contraste não estão, necessariamente, sincronizadas (Tabela 5.1 da Seção 5.1.2.1), essas coordenadas são variáveis independentes no processo de busca por lesões e, portanto, as partículas se movimentam livremente pelo espaço de busca tornando este problema de otimização hexadimensional.

Ainda que não haja, necessariamente, sincronia entre fases, as coordenadas de cada partícula são inicializadas aleatoriamente, porém a variabilidade das coordenadas em cada eixo é limitada em 5% entre as fases. De tal modo, torna-se possível iniciar a busca com baixa variabilidade, i. e., com partículas contendo coordenadas entre fases aproximadamente sincronizadas, ao mesmo tempo em que se mantém a liberdade de movimentação das partículas durante as iterações.

5.5.2.1 FUNÇÃO DE APTIDÃO

Com base nos modelos internos do EOCSVM, a função de aptidão para a detecção de CHC inicial consistiu na somatória das respostas dos modelos concordantes com a classificação majoritária. Ou seja, conforme descrito na Equação 5.11, soma-se apenas as respostas (m) do subconjunto de modelos (M) que classificaram uma dada partícula ($\mathbf{p} = \{x_A^p, y_A^p, z_A^p, x_W^p, y_W^p, z_W^p\}$) em consenso com a classificação (c) da maioria simples, i. e. mediana (\widetilde{c}_E), do EOCSVM (E). Porém, uma vez que a resposta dos modelos para a classe *target* será sempre positiva (Equação 5.12) e o objetivo do PSO é minimizar a função de aptidão, toma-se o negativo da somatória das respostas como função de aptidão (Equação 5.11). Assim, quanto mais negativo o valor de aptidão encontrado, melhor é a posição da partícula e maior a confiança do EOCSVM na classificação em CHC inicial.

$$f(\mathbf{p}) = - \sum_{i=1}^{\#M} m_i(\mathbf{p}); \forall m \in \{M \subseteq E\}: c_m(\mathbf{p}) \equiv \widetilde{c}_E(\mathbf{p}) \quad 5.11$$

$$m(\mathbf{p}) = \begin{cases} > 0, & \text{se } target \\ \leq 0, & \text{se } outlier \end{cases} \quad 5.12$$

onde:

$\#M$ – número de modelos do subconjunto M .

E – conjunto de modelos compondo um EOCSVM.

$m(p)$ – resposta do modelo para uma partícula p .

\widetilde{c}_E – classe majoritária da classificação por meio dos modelos do conjunto E .

5.5.2.2 RESTRIÇÕES APLICADAS

Com o objetivo de estreitar a busca por ROI no algoritmo de PSO, a segmentação hepática foi utilizada como referência para reduzir o espaço de busca e atrair as partículas para onde há tecido hepático. Para isso, foram impostas restrições à função de aptidão baseando-se na distância entre a partícula e tecido segmentado.

Uma vez que a segmentação do fígado em CT é altamente complexa, foi adicionada à restrição, conforme Equação 5.13, uma margem de 40 pixels de distância (Equação 5.14) entre a partícula e a região segmentada bidimensional (\mathbf{S}), para evitar casos de falso-negativos devido à erros de segmentação.

Caso a distância seja inferior à margem imposta, a aptidão da partícula é calculada conforme Equação 5.11, caso contrário, a aptidão torna-se a própria distância (Equação 5.14). Além de estreitar a busca, essa restrição diminui o custo computacional do PSO, pois restringe às partículas válidas a avaliação pelo EOCSVM.

$$f(\mathbf{p}) = \begin{cases} f(\mathbf{p}), & \text{se } d(\mathbf{p}, \mathbf{S}) < 40 \\ d(\mathbf{p}, \mathbf{S}), & \text{caso contrário} \end{cases} \quad 5.13$$

$$d(\mathbf{p}, \mathbf{S}) = \inf \left\{ \sqrt{\sum_{i=1}^{\#p} (p_i - s_i)^2} \mid \mathbf{s} \in \mathbf{S} \right\} \quad 5.14$$

onde:

$\#p$ – cardinalidade da partícula p .

s – ponto da máscara de segmentação S .

Por outro lado, para evitar que as partículas sejam abruptamente paradas quando se deslocam ou ultrapassam os limites das coordenadas do exame (\mathbf{X}), foi adicionada uma restrição que torna nula a aptidão da partícula, porém, permitindo a continuidade do movimento (Equação 5.15). Assim, por meio dessas restrições, as partículas se movimentam livremente à medida que aproximam do tecido hepático.

$$f(\mathbf{p}) = \begin{cases} f(\mathbf{p}), & \text{se } \mathbf{p} \in \mathbf{X} \\ \emptyset, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad 5.15$$

5.5.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

A partir dos métodos apresentados, foi definido um procedimento experimental para avaliação do sistema automático de detecção de CHC inicial proposto, assim como para comprovar as hipóteses levantadas nesta tese.

Conforme ilustrado na Figura 5.1, o procedimento experimental consistiu na validação cruzada da etapa final do sistema, ou seja, do modelo que caracteriza o CHC inicial e da busca de lesões por meio de PSO. Para isso, foi utilizado um esquema de validação em *leave-one-out*, no qual o exame a ser avaliado pela etapa de busca é removido da etapa de construção do modelo para detecção do CHC inicial. Este procedimento tem o objetivo de evitar viés ou *overfitting* na camada de classificação. Portanto, a Seção 5.5.1 constrói um modelo de EOCSVM distinto para cada exame.

Conforme descrito na Seção 5.5.1, os hiperparâmetros dos modelos internos ao EOCSVM foram determinados por meio de uma otimização Bayesiana. De modo a avaliar e comparar as respostas do sistema de detecção em razão de diferentes modelos, utilizou-se três métricas de desempenho como função objetivo, resultando em três conjuntos de hiperparâmetros e, portanto, três EOCSVM distintos para cada exame. As medidas de desempenho utilizadas consistiram do F-Score, taxa de falso-negativos (taxa de FN) e taxa de falso-positivos (taxa de FP), após validação cruzada *leave-one-out*. Para o F-Score, o objetivo da otimização Bayesiana foi maximizar o desempenho do conjunto de modelos, enquanto para o FN e FP buscou-se minimizar as taxas de erro em detrimento de FP e FN, respectivamente.

Por outro lado, para permitir uma comparação entre os três tipos de EOCSVM, os parâmetros dos algoritmos de otimização Bayesiana e PSO (Seção 5.5.2) foram fixados para todos os modelos e exames. Desta forma, o algoritmo Bayesiano realizou a otimização dos modelos por 30 iterações com 4 sementes iniciais, sendo a faixa de valores para os hiperparâmetros entre 0,01 e 100 para γ , 0,01 e 0,99 para ν , e entre 0% e 99% de fração de *outliers*.

Para a busca automática por CHC inicial por meio do *lbest* PSO, foi utilizada uma topologia em anel e conexão com dois vizinhos, i. e. $k = 2$, conforme ilustrado na Figura 3.9 (Seção 3.4). O algoritmo realizou a busca por 100 iterações com um enxame de 200 partículas, totalizando, portanto, 20.000 ROI avaliadas. Assim, de acordo com este procedimento experimental, cada exame avaliado resulta em três EOCSVM com 20.000 regiões cada.

5.5.3.1 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

Para a extração de medidas quantitativas de desempenho, e dado o volume de informações resultantes em cada análise, foi realizado o processamento dos resultados, transformando e agrupando as ROIs avaliadas em mapas de resposta do EOCSVM (mapas de aptidão). Além disso, mapas de aptidão foram utilizados para a construção de curvas de nível sobre as fatias do exame, fornecendo meios para a melhor visualização e interpretação dos resultados.

I. ETAPA 1 – REMOÇÃO DE PARTÍCULAS DA CLASSE OUTLIER

A primeira etapa do processamento dos resultados consiste na eliminação de todas as partículas classificadas como *outlier* pelo EOCSVM, i. e., partículas cuja a aptidão é maior ou igual a zero. Desta forma, o conjunto de prováveis lesões \mathbf{P} de um dado exame \mathbf{X} consiste de todas as partículas \mathbf{p} para as quais sua aptidão $f(\mathbf{p})$ é menor que zero, conforme definido na Equação 5.16.

$$\mathbf{P} = \{\mathbf{p} \in \mathbf{X} \mid f(\mathbf{p}) < 0\} \quad 5.16$$

II. ETAPA 2 – EXPANSÃO DA PARTÍCULA

Conforme definido na Seção 5.5.2, cada partícula consiste do centroide de uma ROI rígida de dimensão 40x40 pixels. Embora essa rigidez fosse necessária para avaliação individual de cada região pelo EOCSVM, a análise das aptidões de um conjunto de partículas pode tornar-se confusa, i. e., partículas próximas resultariam na sobreposição de ROI rígidas e dificultaria a avaliação dos resultados.

Assim, após a definição do conjunto de prováveis lesões \mathbf{P} , uma expansão radial bidimensional da aptidão de cada partícula $f(\mathbf{p})$ foi realizada para suavizar as possíveis sobreposições, criando um conjunto \mathbf{G} de ROIs suaves e definindo um mapa de aptidão cumulativo. Conforme descrito na Equação 5.17, esta expansão se deu pela função $g(\mathbf{p}, \mathbf{D})$ que consiste na aptidão $f(\mathbf{p})$ ponderada pela distância até a partícula, i. e., a aptidão é atenuada à medida que se afasta do centroide, onde \mathbf{D} é o conjunto de pontos \mathbf{d} do exame \mathbf{X} que estão contidos em um disco de raio $r = 20$ e centro \mathbf{p} .

$$\mathbf{G}_p = g(\mathbf{p}, \mathbf{D}) = f(\mathbf{p}) \left(1 - \frac{\|\mathbf{p} - \mathbf{d}\|}{r} \right); \quad 5.17$$

$$\forall \mathbf{d} \in \{\mathbf{D} \subseteq \mathbf{X}\} : \sum_{i=1}^{\#p} (d_i - p_i)^2 \leq r^2$$

onde:

$\#p$ – cardinalidade da partícula p .

De tal modo, conforme Equação 5.18 e onde:

$\#G$ – cardinalidade do conjunto de regiões de interesses expandidas.

Figura 5.11, o mapa de aptidão cumulativo F consiste da somatória das ROIs pertencentes ao conjunto G em uma dada fatia do exame X . Por meio dessa expansão e do mapa de aptidão, espera-se que regiões com maior quantidade de partículas e boa aptidão sejam realçadas (região amarela da onde:

$\#G$ – cardinalidade do conjunto de regiões de interesses expandidas.

Figura 5.11) em relação às regiões com poucas partículas ou partículas muito próximas às fronteiras de decisão do EOCSVM (região destacada da onde:

$\#G$ – cardinalidade do conjunto de regiões de interesses expandidas.

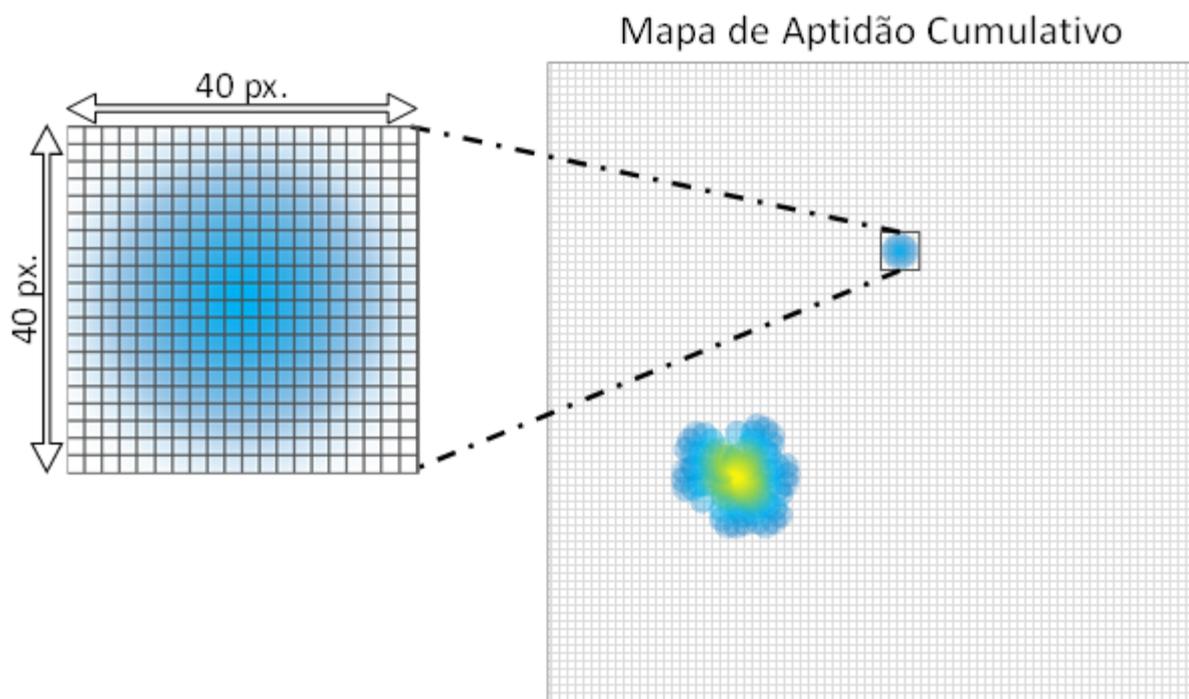
Figura 5.11).

$$\mathbf{F} = \sum_{i=1}^{\#G} \mathbf{G}_i \quad 5.18$$

onde:

$\#G$ – cardinalidade do conjunto de regiões de interesses expandidas.

Figura 5.11 Mapa de aptidão cumulativo F das partículas de uma fatia qualquer de um exame X . A região destacada apresenta uma ROI onde apenas uma partícula foi expandida. Por outro lado, a região não destacada apresenta a somação de diversas partículas expandidas. Considerando uma escala de cor contínua, e dado que a cor amarela apresenta melhor aptidão que a cor azul, nota-se o realce da região com múltiplas partículas.



III. ETAPA 3 – AVALIAÇÃO DO MAPA DE APTIDÃO

A partir da função de densidade de probabilidade dos mapas de aptidão para todas fatias de um exame X , espera-se que, devido à ponderação da aptidão (Equação 5.17), a maioria dos valores estejam concentrados próximos a zero. Por outro lado, espera-se que as aptidões mais significativas, devido à soma cumulativa das ROIs expandidas (Equação 5.18), estejam dispersas em direção ao mínimo do conjunto de mapas, portanto, representando regiões com maior probabilidade de conter o CHC inicial. Assumindo que o inverso da função de densidade de probabilidade do conjunto de valores contido nos mapas representa a confiança na classificação do CHC inicial, pode-se avaliar os mapas de aptidão por meio dos percentis dessa distribuição, e. g., o 1º percentil equivaleria a um intervalo de 99% de confiança na classificação. Portanto, foram avaliadas as regiões resultantes do 1º, 5º, 10º, 15º, e assim sucessivamente, até o 100º percentil.

Inicialmente, a partir do cálculo dos percentis, um mapa binário foi construído para cada intervalo entre percentis (i.e., entre o mínimo e o 1º percentil, entre o 1º e 5º percentil, e assim sucessivamente). De modo a se evitar casos de falso-positivos devido à uma ROI pequena, a conectividade dos pixels foi avaliada por meio de vizinhança 8-conectada, sendo as regiões compostas por menos que 400 pontos extrapoladas para o intervalo de aptidão seguinte, i. e., atualiza-se o mapa de aptidão para penalizar a aptidão de microrregiões. Esse processo se repete até que todas as microrregiões sejam unidas com regiões em intervalos de percentil superior. Assim, uma ROI pequena sempre será rebaixada em relação aos intervalos de confiança, sem, necessariamente, ser removida dos passos seguintes.

Após essa etapa, para cada percentil, todos os mapas de aptidão de um mesmo exame X são processados por meio da avaliação de conectividade em vizinhança 26-conectada, resultando na composição de regiões tridimensionais de acordo com o percentil utilizado (R_{P_i}), conforme Equação 5.19, onde r são os elementos de uma região com aptidão inferior ao percentil P_i . A avaliação tridimensional baseada nos percentis foi crucial, uma vez que permitiu determinar, por meio da taxa de detecção em cada intervalo de confiança, o desempenho do sistema conforme descrito a seguir.

$$R_{P_i} = \{r \in F_X | f(r) < P_i\} \quad 5.19$$

IV. ETAPA 4 – MEDIDAS DE DESEMPENHO

Para medir o desempenho do sistema desenvolvido, o conjunto de lesões de cada exame (L_X) foi comparado ao conjunto de regiões para cada valor de percentil (R_{P_i}). Para todas as lesões contidas no conjunto, as taxas de verdadeiro-positivos (TVP) foram computadas conforme Equação 5.20, onde L_{P_i} representa o subconjunto de lesões ($L_{P_i} \subseteq L_X$) que também pertencem a R_{P_i} . A partir da Equação 5.20, as taxas de falso-negativos (TFN) foram calculadas como $TFN_{P_i} = 1 - TVP_{P_i}$.

$$TVP_{P_i} = \frac{\#L_{P_i}}{\#L_X}; \forall l \in L_{P_i} | l \in R_{P_i} \because (L_{P_i} \subseteq L_X) \subset R_{P_i} \quad 5.20$$

Por outro lado, as taxas de verdadeiro-negativos (TVN) e de falso-positivos (TFP) não podem ser facilmente estimadas, uma vez que as regiões de verdadeiro-negativos (R_{VN}) representam todo exame exceto as regiões de lesões (L_X) e, portanto, não existem no conjunto avaliado, i.e., $R_{VN} = \{\forall r | r \in X \wedge r \notin L_X\}$ e $\{r \in R_{P_i} | r \geq 0\} = \emptyset$, respectivamente. Porém, de modo a contornar isso, calcula-se a quantidade de regiões falso-positivas (FP) como sendo o número de regiões em R_{P_i} que não contém CHC inicial, conforme descrito pela Equação 5.21.

$$FP_{P_i} = \#\{\forall r | r \in R_{P_i} \wedge r \notin L_{P_i}\} \quad 5.21$$

onde:

r – região pertencente ao conjunto de regiões avaliadas.

Embora seja possível definir o número de casos de FP , este valor é dependente do valor de percentil P_i e pode não trazer informações relevantes sobre o desempenho do sistema. Como forma de prover mais veracidade às medidas de desempenho realizadas, o ponto de máxima sensibilidade (ρ_X) para cada exame foi calculado, i. e., o menor P_i no qual TVP foi máximo, conforme Equação 5.22. Esta medida permite correlacionar a quantidade de erros ao detectar o máximo possível de lesões e, assim, estimar a \widehat{TFP} em razão do total de lesões ou exames.

$$\rho_X = \inf\{\exists P_i | TVP_{P_i} = \max TVP\} \quad 5.22$$

Uma vez que o número de regiões FP é dependente de P_i , o aumento do intervalo do percentil implica, necessariamente, no crescimento das regiões, podendo resultar na junção de regiões FP com outras regiões FP ou lesões L_{P_i} . Assim, os valores de FP_{P_i} podem oscilar sem, necessariamente, seguirem uma tendência de crescimento. Para evitar essa característica e confrontar a sensibilidade do sistema, a especificidade foi estimada pelo cálculo do volume de regiões falso-positivas (VFP) ainda não avaliadas em um dado percentil (VVP – Volume Verdadeiro Positivo), i.e., o número de *voxels* (v) pertencentes à F_X que não pertencem à FP_{P_i} nem à L_X (Equação 5.23).

$$\widehat{TVN}_{P_i} = \frac{\#\{\forall v | v \in R_{P_{100}} \wedge v \notin FP_{P_i} \wedge v \notin L_X\}}{\#\{\forall v | v \in R_{P_{100}} \wedge v \notin L_X\}} \quad 5.23$$

A medida de VFP desassocia os casos de falso-positivos da medida de valores absolutos de regiões, permitindo observar o *tradeoff* entre sensibilidade e especificidade do sistema por meio de uma curva de Características de Operação do Receptor (ROC – *Receiver Operator Characteristics*). A partir disso, torna-se possível medir a área abaixo da curva (AUC – *Area Under the Curve*) ROC, resultando em uma métrica objetiva para a comparação dos sistemas de detecção.

V. ETAPA 5 – VISUALIZAÇÃO DAS ROIS

Por fim, após o processamento de todas as partículas resultantes do processo de detecção, têm-se um conjunto de mapas de aptidão cumulativo $\{F_X\}$ e, para cada mapa, um conjunto de percentis $P_i(F_X)$ que definem indiretamente intervalos de confiança. Dado que o ponto de máxima sensibilidade ρ_X representa o limite superior de um subconjunto de regiões, incluindo regiões falso-positivas, contendo todas lesões detectadas ($R_L = \{R_{P_i} | P_0 \leq P_i < \rho_X\}$), foi definido um método de visualização das ROIs por meio da construção de curvas de nível para cada R_L sobre as fatias do exame. Desta forma, apenas as regiões mais relevantes são exibidas para auxiliar o diagnóstico pelo especialista.

6 Resultados e Discussão

Este capítulo apresenta e discute os resultados obtidos a partir da utilização do modelo proposto nesta tese, ilustrado pela Figura 5.1 (Seção 5.5.3), para detecção automática de CHC inicial em CT. A apresentação dos resultados se dará em tópicos, conforme a sequência das técnicas apresentadas no Capítulo 5.

6.1 IDENTIFICAÇÃO AUTOMÁTICA DO FÍGADO

A avaliação da performance do algoritmo de lançamento de sementes consistiu da medida do número de falso-positivos e falso-negativos na identificação do fígado nas fatias. Os falso-positivos foram considerados quando uma semente foi lançada fora do fígado, enquanto os falso-negativos foram considerados quando o lançamento foi interrompido antes do término do lançamento das sementes em todas fatias do exame que continham fígado.

O algoritmo proposto avaliou todos os 28 exames disponíveis para este, conforme apresentado na Tabela 5.1 – Seção 5.1.2.1. O algoritmo DE do tipo *DE/rand/1/bin* teve os parâmetros fixados em 0,5 e em 0,9 para o fator de mutação e taxa de cruzamento, respectivamente.

Após a identificação de todas as fatias nos exames pelo algoritmo, os resultados foram avaliados visualmente levando em consideração a localização conhecida do fígado nas fatias. A Tabela 6.1 apresenta os resultados para cada exame, na qual são mostrados, da esquerda para a direita, os resultados para a fase de contraste arterial e *washout* (portal ou equilíbrio), que consistem do número total de fatias que contém fígado, taxa de fatias não identificadas (FN), taxa de fatias identificadas incorretamente (FP), e a taxa de acerto do algoritmo.

Tabela 6.1 Resultados da identificação automática do fígado em CT nas fases arterial e *washout* (portal ou equilíbrio). Os valores realçados em azul representam os resultados ideais para cada categoria.

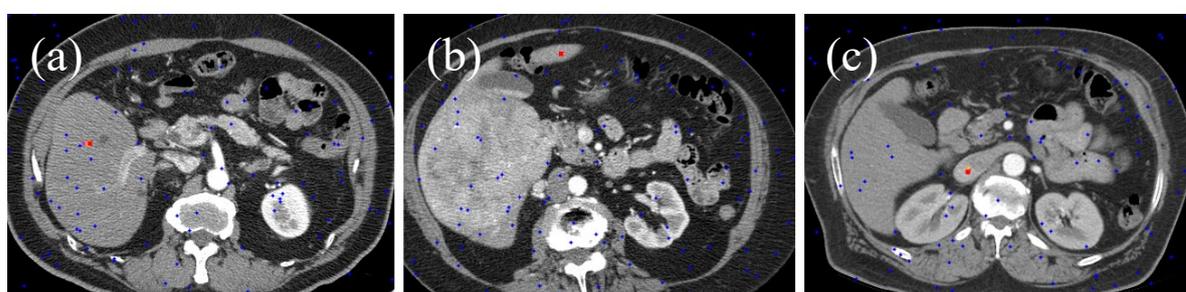
| Paciente | Fases do exame | | | | | | | | |
|--------------|----------------|--------------|--------------|---------------|-------------|--------------|--------------|---------------|-----------|
| | Identificação | #Fatias | Arterial | | | #Fatias | Washout | | |
| | | | FN(%) | FP(%) | Acerto(%) | | FN(%) | FP(%) | Acerto(%) |
| hccDB03 | 23 | 17,39% | 0,00% | 82,61% | 23 | 17,39% | 0,00% | 82,61% | |
| hccDB04 | 138 | 0,72% | 0,00% | 99,28% | 179 | 0,00% | 0,00% | 100,00% | |
| hccDB09 | 165 | 4,85% | 3,03% | 92,12% | 159 | 6,92% | 0,00% | 93,08% | |
| hccDB16 | 216 | 11,57% | 0,00% | 88,43% | 216 | 0,00% | 1,39% | 98,61% | |
| hccDB19 | 55 | 20,00% | 0,00% | 80,00% | 56 | 3,57% | 0,00% | 96,43% | |
| A113 | 67 | 2,99% | 0,00% | 97,01% | 67 | 4,48% | 0,00% | 95,52% | |
| A115 | 23 | 0,00% | 0,00% | 100,00% | 24 | 0,00% | 4,17% | 95,83% | |
| A115B | 42 | 2,38% | 0,00% | 97,62% | 41 | 2,44% | 0,00% | 97,56% | |
| A11D | 48 | 2,08% | 0,00% | 97,92% | 48 | 0,00% | 2,08% | 97,92% | |
| A11DB | 54 | 0,00% | 1,85% | 98,15% | 53 | 0,00% | 0,00% | 100,00% | |
| A1EA | 66 | 51,52% | 0,00% | 48,48% | 66 | 57,58% | 0,00% | 42,42% | |
| A1ED | 64 | 4,69% | 0,00% | 95,31% | 64 | 4,69% | 0,00% | 95,31% | |
| A1EH | 79 | 2,53% | 0,00% | 97,47% | 77 | 0,00% | 0,00% | 100,00% | |
| A25Y | 72 | 5,56% | 1,39% | 93,06% | 74 | 0,00% | 0,00% | 100,00% | |
| A3A4 | 37 | 8,11% | 0,00% | 91,89% | 38 | 0,00% | 0,00% | 100,00% | |
| A3CG | 68 | 2,94% | 13,24% | 83,82% | 69 | 8,70% | 0,00% | 91,30% | |
| A3CH | 77 | 0,00% | 0,00% | 100,00% | 78 | 2,56% | 0,00% | 97,44% | |
| A3CK | 37 | 0,00% | 0,00% | 100,00% | 37 | 0,00% | 0,00% | 100,00% | |
| A3KF | 24 | 0,00% | 16,67% | 83,33% | 26 | 11,54% | 11,54% | 76,92% | |
| A4NE | 35 | 11,43% | 0,00% | 88,57% | 49 | 2,04% | 0,00% | 97,96% | |
| A4NJ | 46 | 0,00% | 0,00% | 100,00% | 45 | 6,67% | 0,00% | 93,33% | |
| A4NK | 67 | 34,33% | 0,00% | 65,67% | 67 | 46,27% | 0,00% | 53,73% | |
| A4NKB | 56 | 1,79% | 0,00% | 98,21% | 55 | 14,55% | 5,45% | 80,00% | |
| A4NKC | 57 | 3,51% | 0,00% | 96,49% | 57 | 1,75% | 0,00% | 98,25% | |
| AAUZ | 81 | 2,47% | 0,00% | 97,53% | 80 | 3,75% | 0,00% | 96,25% | |
| AAV6 | 40 | 35,00% | 0,00% | 65,00% | 40 | 32,50% | 0,00% | 67,50% | |
| A1EAFU | 34 | 8,82% | 0,00% | 91,18% | 34 | 29,41% | 0,00% | 70,59% | |
| A4NEFU | 44 | 4,55% | 0,00% | 95,45% | 43 | 2,33% | 0,00% | 97,67% | |
| Total | 1815 | 8,54% | 1,29% | 90,16% | 1865 | 9,25% | 0,88% | 89,87% | |

No geral, o algoritmo de identificação automática de fígado em CT resultou em taxas de acerto de 90,16% e 89,87% para identificação do fígado nas fases arterial e *washout*, respectivamente. No total, foram corretamente identificadas 3.353 fatias, dentre 3.680, contendo fígado nos exames utilizados. Estes resultados superaram os resultados de um estudo preliminar de avaliação do algoritmo, descritos em (THOMAZ et al., 2015a), o qual obteve taxa de acerto média de 82,37% para 10 exames sem CHC inicial.

Embora a taxa média de erro seja aproximadamente 10% para ambas as fases de contraste, a maioria dos exames obtiveram desempenho superior, conforme indicado pela taxa de acerto mediana – aproximadamente, 95,38% e 96,34% para as fases arterial e *washout*, respectivamente. Conforme os resultados da Tabela 6.1, os exames A1EA, A4NK, e AAV6 foram os principais responsáveis pela queda no desempenho médio do algoritmo.

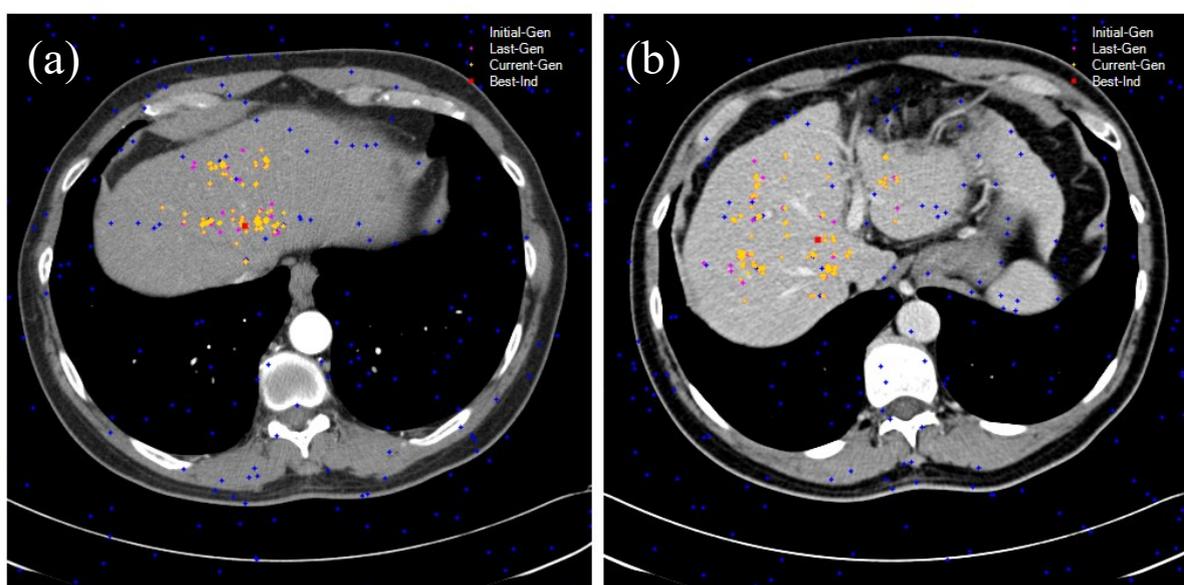
Por meio da análise das fatias nas quais o algoritmo foi interrompido, conforme Figura 6.1, foi possível identificar as possíveis causas que resultaram em erros para esses exames. Para o exame A1EA, observou-se o aumento da aptidão da melhor partícula acima do limiar de parada do algoritmo devido à medida de contraste utilizada. Por outro lado, para o exame A4NK, observou-se que as sementes ficaram presas no lobo esquerdo devido a uma lesão hepática contida em todo o lobo direito. Por fim, para o exame AAV6, observou-se que o algoritmo de evolução diferencial foi interrompido quando as sementes evoluíram em direção a veia porta hepática.

Figura 6.1 Fatias nas quais o algoritmo de identificação automática foi interrompido para os exames (a) A1EA, (b) A4NK, e (c) AAV6. O ponto vermelho representa a semente com melhor aptidão, enquanto os pontos azuis representam os indivíduos da primeira geração.



Por outro lado, o algoritmo obteve desempenho máximo para o exame A3CK, sendo que todas as 37 fatias contendo fígado foram corretamente identificadas. A Figura 6.2 ilustra o resultado para o exame A3CK, no qual as fatias apresentadas representam o ponto inicial do algoritmo para cada fase de contraste.

Figura 6.2 Fatias iniciais nas fases (a) arterial e (b) portal para o algoritmo de identificação automática do fígado em CT. O ponto em vermelho representa a semente com melhor aptidão, enquanto os pontos amarelos as sementes da atual geração, os rosas da geração anterior, e os azuis da geração inicial.



6.2 SEGMENTAÇÃO 3D AUTOMÁTICA DO FÍGADO

A segmentação automática do fígado foi avaliada por meio das máscaras de segmentação geradas para cada um dos três modelos de OCSVM criados. Entretanto, uma vez que o padrão-ouro para a segmentação não está disponível para os exames utilizados, foram realizadas estimativas das taxas de regiões segmentadas contendo fígado, não contendo fígado (FP), e do volume de regiões erroneamente segmentadas em relação às corretamente segmentadas (volume de FP).

Para isso, assumiu-se que a região com área de segmentação próxima do valor da área de segmentação média, entre as fatias de um exame, representa o centro de massa da segmentação. A partir disso, avaliou-se as regiões de cada fatia por meio da conectividade em 8-conectado. As regiões que intersectam a região de centro de massa foram consideradas verdadeiro-positivos (VP), enquanto as regiões desconectadas foram consideradas falso-positivos (FP). A Tabela 6.2 apresenta os resultados dessa avaliação para cada exame nas fases arterial e *washout* (portal ou equilíbrio).

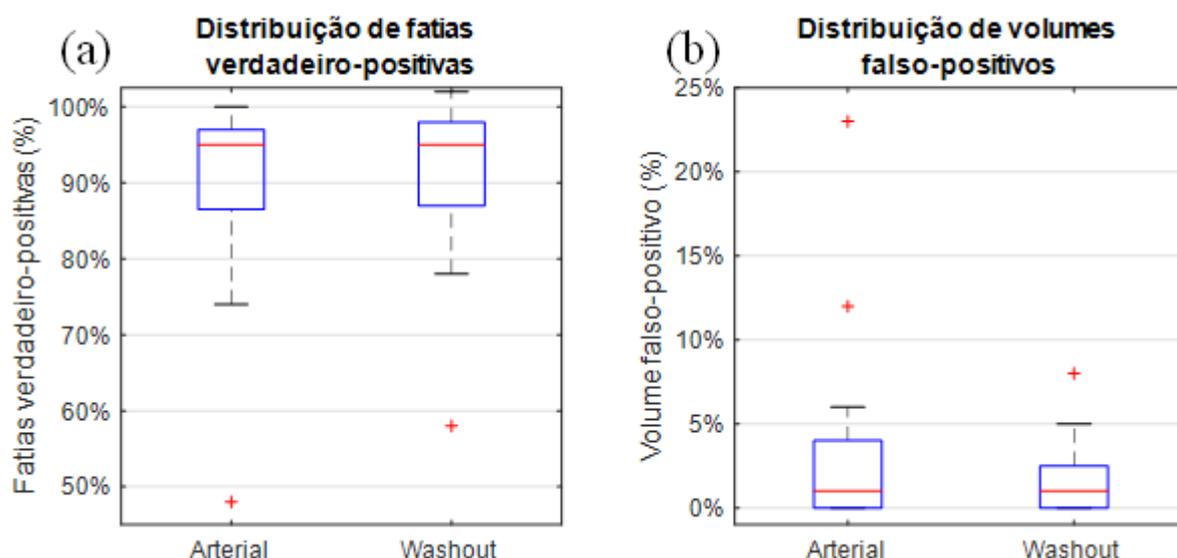
No geral, o algoritmo de segmentação automática resultou em 90,2% e 91,2% das fatias corretamente segmentadas nas fases arterial e *washout*, respectivamente. Por outro lado, em 25,3% (arterial) e 26,5% (*washout*) das fatias observou-se extravasamento da segmentação. Porém, embora as fatias que apresentam extravasamento representem um quarto das fatias que contém fígado, a estimativa do volume de regiões falso-positivas representa apenas 2,6% e 1,7% do volume total de fígado segmentado nas fases arterial e *washout*, respectivamente. Estes resultados foram superiores aos experimentos preliminares para a segmentação hepática bidimensional e tridimensional por *location-scale* (THOMAZ et al., 2016) e, também, em relação ao estudo de caso utilizando a metodologia avaliada nesta seção (THOMAZ et al., 2017).

Tabela 6.2 Resultados estimados da segmentação 3D automática do fígado em CT nas fases arterial e *washout* (portal ou equilíbrio). Os valores realçados em azul representam os resultados ideais para cada categoria.

| Paciente | Exame | | | | | | | | | |
|----------------|-------|---------|--------------|--------------|--------------|---------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | ID | #Fatias | Arterial | | | #Fatias | <i>Washout</i> | | | |
| #Regiões FP | | | Volume FP(%) | Fatias FP(%) | Fatias VP(%) | | #Regiões FP | Volume FP(%) | Fatias FP(%) | Fatias VP(%) |
| hccDB03 | 23 | 19 | 1,1% | 52,2% | 95,7% | 23 | 6 | 0,7% | 26,1% | 91,3% |
| hccDB04 | 138 | 11 | 0,0% | 8,0% | 92,8% | 179 | 218 | 8,2% | 54,2% | 86,6% |
| hccDB09 | 165 | 137 | 5,4% | 37,6% | 76,4% | 159 | 42 | 3,6% | 25,2% | 57,9% |
| hccDB16 | 216 | 279 | 23,3% | 69,9% | 84,3% | 216 | 178 | 3,4% | 57,9% | *100% |
| hccDB19 | 55 | 79 | 4,5% | 67,3% | 96,4% | 56 | 11 | 0,7% | 17,9% | 82,1% |
| A113 | 67 | 28 | 1,3% | 37,3% | 80,6% | 67 | 14 | 0,5% | 20,9% | 79,1% |
| A115 | 23 | 2 | 0,0% | 8,7% | 91,3% | 24 | 7 | 0,1% | 29,2% | 91,7% |
| A115B | 42 | 5 | 0,2% | 9,5% | 95,2% | 41 | 3 | 0,1% | 7,3% | 97,6% |
| A11D | 48 | 9 | 1,4% | 18,8% | 93,8% | 48 | 13 | 0,4% | 22,9% | 95,8% |
| A11DB | 54 | 9 | 0,2% | 14,8% | 98,1% | 53 | 26 | 2,2% | 39,6% | 100,0% |
| A1EA | 66 | 18 | 4,5% | 27,3% | 74,2% | 66 | 10 | 2,4% | 15,2% | 78,8% |
| A1ED | 64 | 19 | 0,3% | 25,0% | 92,2% | 64 | 9 | 0,7% | 14,1% | 95,3% |
| A1EH | 79 | 7 | 0,1% | 8,9% | 97,5% | 77 | 27 | 0,2% | 29,9% | 97,4% |
| A25Y | 72 | 48 | 6,0% | 52,8% | 100,0% | 74 | 29 | 3,3% | 23,0% | 98,6% |
| A3A4 | 37 | 3 | 0,1% | 8,1% | 97,3% | 38 | 17 | 2,2% | 42,1% | 97,4% |
| A3CG | 68 | 12 | 0,6% | 13,2% | 92,6% | 69 | 34 | 3,1% | 26,1% | 98,6% |
| A3CH | 77 | 13 | 0,3% | 15,6% | 98,7% | 78 | 9 | 0,1% | 11,5% | 97,4% |
| A3CK | 37 | 7 | 0,1% | 13,5% | 97,3% | 37 | 6 | 0,7% | 10,8% | 94,6% |
| A3KF | 24 | 13 | 1,0% | 45,8% | 95,8% | 26 | 12 | 2,1% | 38,5% | 88,5% |
| A4NE | 35 | 1 | 0,0% | 2,9% | 97,1% | 49 | 10 | 0,1% | 18,4% | 93,9% |
| A4NJ | 46 | 3 | 0,0% | 6,5% | 97,8% | 45 | 6 | 0,2% | 13,3% | 97,8% |
| A4NK | 67 | 33 | 12,0% | 35,8% | 47,8% | 67 | 16 | 1,2% | 16,4% | 98,5% |
| A4NKB | 56 | 0 | 0,0% | 0,0% | 94,6% | 55 | 7 | 1,4% | 12,7% | 87,3% |
| A4NKC | 57 | 5 | 0,2% | 8,8% | 94,7% | 57 | 21 | 0,2% | 36,8% | 96,5% |
| AAUZ | 81 | 26 | 0,7% | 28,4% | 95,1% | 80 | 13 | 0,4% | 13,8% | 88,8% |
| AAV6 | 40 | 16 | 5,4% | 35,0% | 80,0% | 40 | 11 | 2,9% | 25,0% | 77,5% |
| A1EAFU | 34 | 19 | 3,3% | 32,4% | 79,4% | 34 | 27 | 4,8% | 58,8% | 82,4% |
| A4NEFU | 44 | 15 | 1,9% | 25,0% | 88,6% | 43 | 21 | 0,6% | 34,9% | 100,0% |
| Média | 64,8 | 29,9 | 2,6% | 25,3% | 90,2% | 66,6 | 28,7 | 1,7% | 26,5% | 91,2% |

Mesmo que não haja diferença estatística no desempenho do algoritmo entre as fases arterial e *washout*, conforme ilustrado pela Figura 6.3, uma diferença sutil nas distribuições está relacionada com o realce do tecido hepático, favorecendo a segmentação na fase de *washout*, pois o parênquima hepático se encontra realçado em relação aos tecidos adjacentes (Figura 3.6).

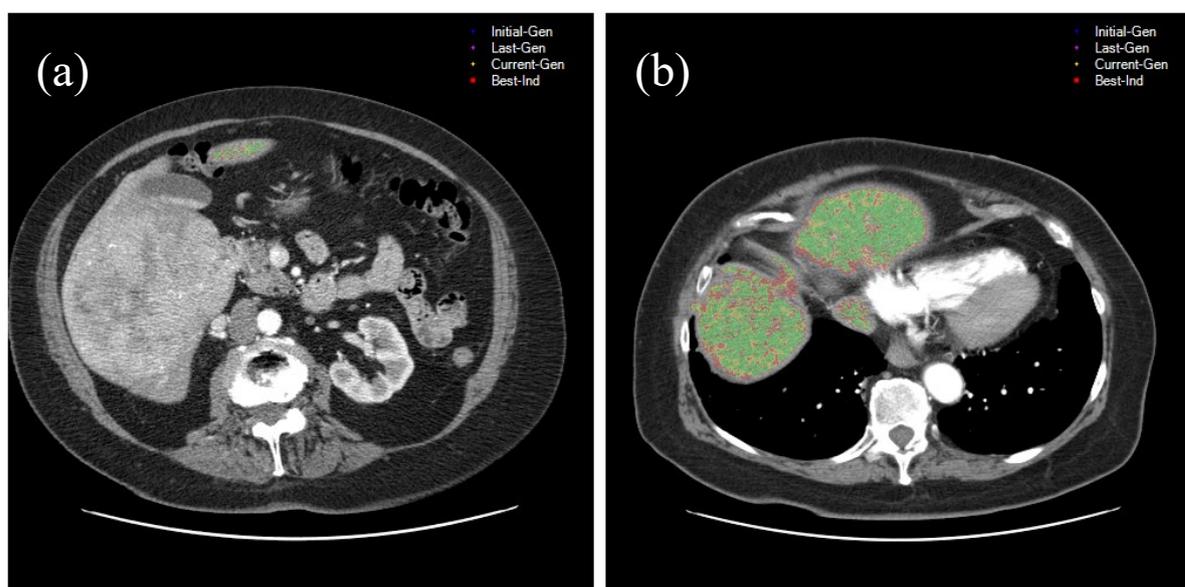
Figura 6.3 Distribuição de (a) fatias verdadeiro-positivas e (b) volumes falso-positivos para todos os exames nas fases arterial e *washout*. O símbolo “+” indica *outliers* nas distribuições das estimativas.



Assim como para o algoritmo de identificação do fígado, alguns exames obtiveram resultados de segmentação significativamente inferiores ao restante das avaliações, conforme ilustrado pela Figura 6.3 como *outliers* (símbolo “+”). Tais valores, considerados *outliers*, se referem às estimativas de fatias verdadeiro-positivas para o exame A4NK (arterial) e hccDB09 (*washout*). Em relação às estimativas de volume falso-positivo, os *outliers* considerados se referem aos exames hccDB16 (arterial), A4NK (arterial), e hccDB04 (*washout*). De modo a compreender os resultados apresentados na Tabela 6.2, todos os exames foram visualmente avaliados. No geral, as estimativas calculadas e apresentadas anteriormente representam bem o resultado visual da segmentação, o que inclui as falhas referentes aos exames supracitados.

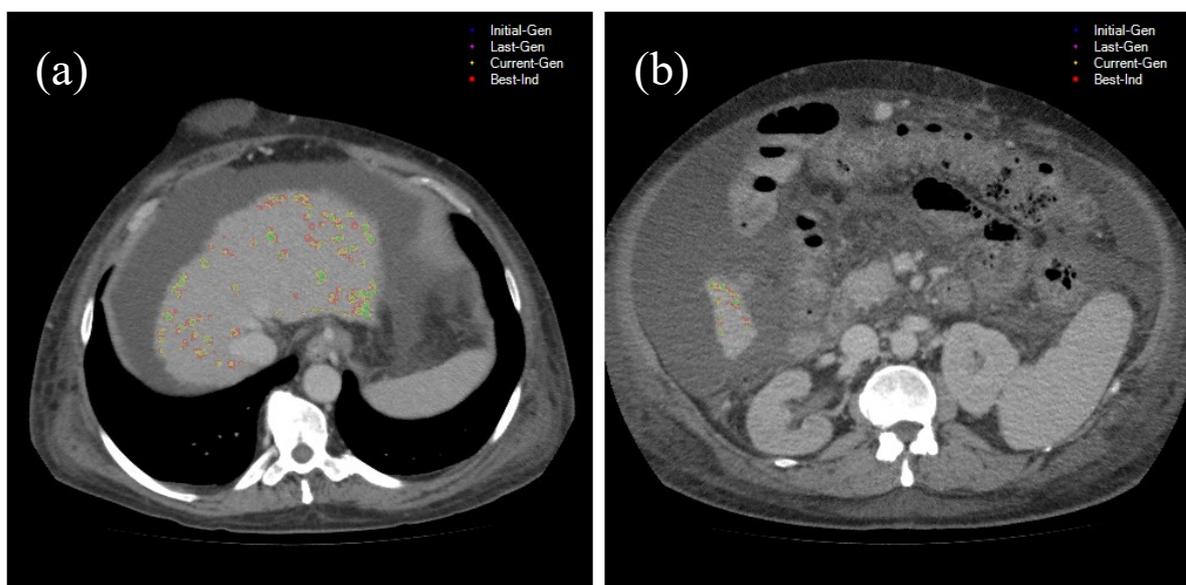
Observando-se a Figura 6.4(a) percebe-se o motivo da baixa taxa de verdadeiro-positivos no exame A4NK – a presença de uma lesão avançada por todo lobo direito do fígado impediu a segmentação de avançar ao restante do órgão, similar ao observado na Figura 6.1(b). Por outro lado, a Figura 6.4(b) exhibe a divisão entre os lobos direito e esquerdo, resultando, conseqüentemente, na separação da segmentação quando avaliada bidimensionalmente, e na inclusão de uma das regiões como falso-positivo. Este efeito na estimativa de volume falso-positivo foi devido à falta do padrão-ouro na avaliação dos resultados, podendo afetar, também, a estimativa de fatias verdadeiro-positivas, como exemplifica o resultado apresentado na Tabela 6.2 para o exame hccDB16 na fase *washout*, no qual fatias contendo somente coração foram segmentadas, aumentando o total de fatias VP para além do valor de fatias contendo fígado .

Figura 6.4 Erro na segmentação do fígado no exame A4NK na fase arterial. A presença de lesão avançada no lobo direito (a) evitou a continuação da segmentação, enquanto a separação entre lobos direito e esquerdo (b) dividiu a segmentação em regiões distintas, provocando erros na avaliação.



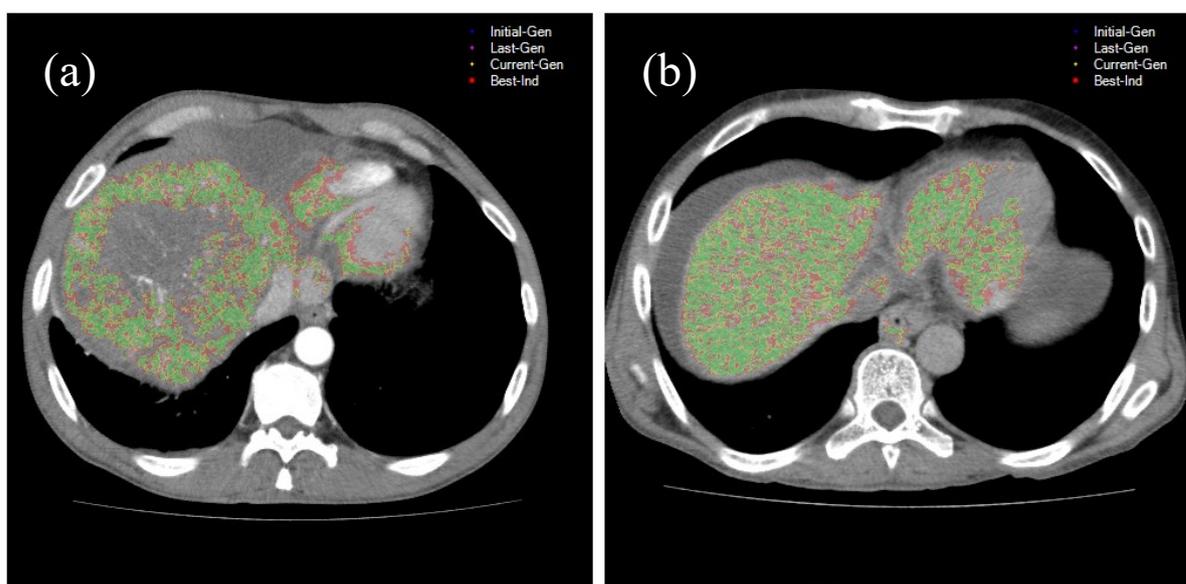
Para o exame hccDB09, após avaliação visual da segmentação, notou-se a parada abrupta do crescimento de região, embora a taxa de acerto na identificação do fígado tenha atingido 93,08%, conforme Tabela 6.1, o que resultou em diversas fatias não-segmentadas. A Figura 6.5 exemplifica a parada abrupta (a) da segmentação, assim como o erro de segmentação (b) ao se aproximar do final do lobo direito.

Figura 6.5 Erros de segmentação do exame hccDB09 na fase *washout*. A interrupção abrupta do crescimento de região (a) resultou na não segmentação de diversas fatias, assim como a interrupção precoce (b) antes do final do lobo direito.



Por fim, a Figura 6.6 apresenta os principais erros de extravasamento da segmentação para o exame hccDB16 (a) e hccDB04 (b), nas fases arterial e *washout*, respectivamente. Os erros ilustrados resultaram em um volume de falso-positivos superior ao normal para o restante dos exames devido à segmentação incorreta do coração.

Figura 6.6 Erros de segmentação para o exame hccDB16 (a) na fase arterial e exame hccDB04 (b) na fase *washout*. O volume segmentado que se encontra à direita das fatias corresponde ao coração.



6.3 SELEÇÃO DE ATRIBUTOS DE CHC INICIAL

A partir dos exames disponíveis 318 ROIs de CHC inicial, provenientes de 68 lesões, foram recortadas nas fases arterial e *washout*. Além das ROIs de CHC, foram recortadas 455 ROIs de parênquima hepático sem lesão, utilizadas como contraexemplo (*outliers*) durante o processo de seleção de atributos. Assim, 773 ROIs (318 *targets* e 455 *outliers*) foram utilizadas com o objetivo de modelar a classe de CHC inicial.

I. ETAPA 1 – EXTRAÇÃO DE ATRIBUTOS E SEPARAÇÃO DE DADOS

Para cada ROI utilizada, 228 atributos foram extraídos e padronizados, sendo 72 atributos de FOS e 158 de HAR, conforme descrito na Seção 3.2. Em sequência, o conjunto de dados foi aleatoriamente dividido, com distribuição uniforme de classes, em grupo de treinamento (70% - 513 ROIs) e grupo *holdout* (30% - 260 ROIs).

II. ETAPA 2 – SELEÇÃO DE ATRIBUTOS POR GA

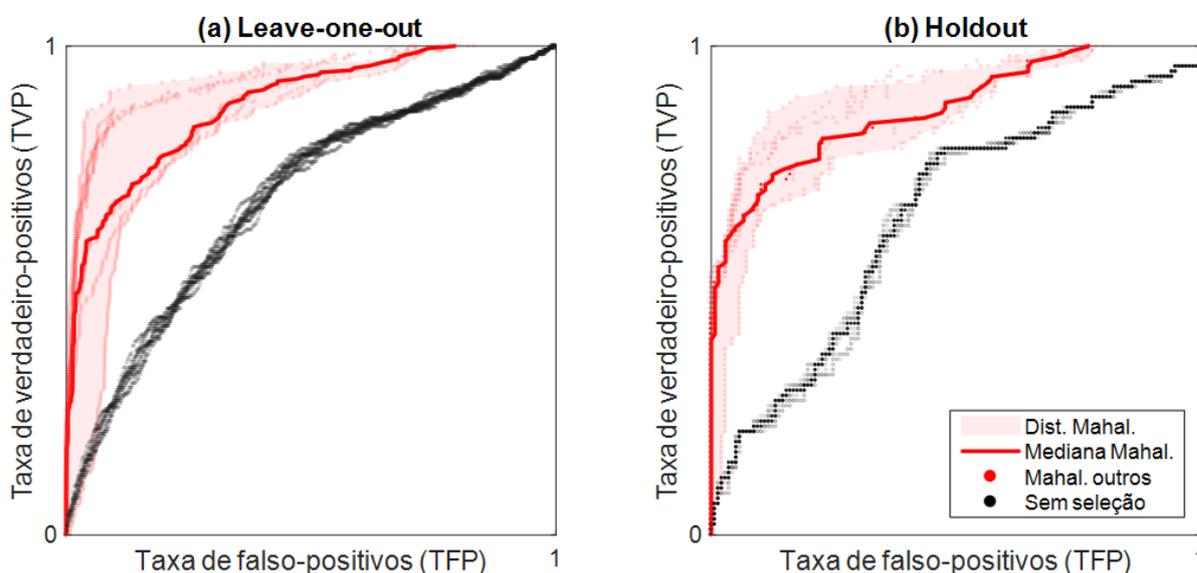
Os 228 atributos extraídos do grupo de treinamento foram utilizados pelo algoritmo de seleção de atributos baseado em GA, sendo a função de aptidão utilizada baseada na métrica de Mahalanobis, conforme descrita na Seção 3.3. Após 40 testes, em uma única avaliação preliminar, a função de aptidão multiobjetivo de Mahalanobis selecionou, em média, 9,12 atributos, implicando em uma redução de dimensionalidade de $96\% \pm 1,19\%$ (média \pm desvio padrão) semelhante ao resultado anteriormente obtido nesta pesquisa (THOMAZ et al., 2018). Em seguida, após o voto majoritário entre os vetores preliminares de atributos, o algoritmo resultou em um vetor principal contendo apenas 3 atributos.

Previamente à avaliação quantitativa dos atributos selecionados, e de modo a evitar qualquer viés devido ao conjunto de treinamento, uma validação cruzada em *10-fold* foi realizada para a primeira etapa, resultando em 10 grupos distintos para treinamento e avaliação em *leave-one-out* e *holdout*. Posteriormente, as etapas 2 e 3 foram repetidas para cada grupo, resultando em dez vetores principais com uma média de 3,8 atributos, i.e., cerca de 98,33% de redução da dimensionalidade. Dentre os 10 vetores principais, os vetores que coincidiam todos os atributos selecionados com outro vetor foram unidos, resultando em somente 5 vetores únicos que foram utilizados para a construção do EOCSVM na seção seguinte.

III. ETAPA 3 – AVALIAÇÃO DO VETOR PRINCIPAL DE ATRIBUTOS POR MEIO DE OCSVM

De acordo com a metodologia apresentada na Figura 5.8 do Capítulo 5.4, cada vetor principal de atributos foi avaliado por meio das validações cruzadas *leave-one-out* e *holdout* no treinamento de uma OCSVM. A Figura 6.7 apresenta as curvas ROC para cada repetição dos testes ao se avaliar o desempenho dos vetores principais de atributos por meio de *leave-one-out* (a) e *holdout* (b) para os modelos com e sem seleção de atributos.

Figura 6.7 Curvas ROC para os testes de validação cruzada por (a) *leave-one-out* e (b) *holdout*. As áreas vermelhas mostram a variabilidade entre as curvas ROC. A linha sólida representa a curva ROC mediana para a seleção baseada em Mahalanobis. Os pontos ilustram as demais curvas ROC para Mahalanobis (vermelho) e sem utilizar técnica de seleção de atributos (preto).



O teste estatístico de Wilcoxon (*Rank Sum*) foi realizado para avaliar as diferenças estatísticas entre o desempenho da OCSVM utilizando todos atributos (i.e., sem seleção prévia) e após a técnica de seleção de atributos baseada em Mahalanobis. As Tabelas 6.3 e 6.4 apresentam os resultados de taxas de FN (TFN), FP (TFP), acurácia, F-Score e AUC para as validações cruzadas *leave-one-out* e *holdout*, respectivamente. Os valores realçados indicam os melhores resultados entre os testes, enquanto os asteriscos indicam diferença estatística (*: $p < 0.05$).

Tabela 6.3 Desempenho dos vetores principais de atributos por validação cruzada *leave-one-out* para a técnica de seleção de atributos baseada em Mahalanobis (M) e sem seleção de atributos (\emptyset).

| Desempenho dos vetores principais de atributos por validação cruzada <i>leave-one-out</i> | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|------|------|------|------|-------------|------|------|-------------|------|-------------|---------|
| #Atributos | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | p-valor |
| | M | 3 | 4 | 3 | 3 | 3 | 4 | 5 | 2 | 4 | 7 | |
| TFN* | M | 0,16 | 0,14 | 0,14 | 0,16 | 0,12 | 0,16 | 0,13 | 0,12 | 0,13 | 0,12 | 0,000 |
| | \emptyset | 0,26 | 0,22 | 0,24 | 0,23 | 0,24 | 0,22 | 0,22 | 0,24 | 0,22 | 0,22 | |
| TFP* | M | 0,28 | 0,10 | 0,32 | 0,32 | 0,33 | 0,09 | 0,11 | 0,37 | 0,14 | 0,08 | 0,000 |
| | \emptyset | 0,48 | 0,49 | 0,49 | 0,48 | 0,48 | 0,48 | 0,48 | 0,48 | 0,49 | 0,48 | |
| Acurácia* | M | 0,78 | 0,88 | 0,77 | 0,76 | 0,78 | 0,87 | 0,88 | 0,76 | 0,87 | 0,90 | 0,000 |
| | \emptyset | 0,63 | 0,64 | 0,64 | 0,65 | 0,64 | 0,65 | 0,65 | 0,64 | 0,64 | 0,65 | |
| F-Score* | M | 0,79 | 0,88 | 0,79 | 0,78 | 0,80 | 0,87 | 0,88 | 0,78 | 0,87 | 0,90 | 0,000 |
| | \emptyset | 0,67 | 0,69 | 0,68 | 0,69 | 0,68 | 0,69 | 0,69 | 0,68 | 0,69 | 0,69 | |
| AUC* | M | 0,88 | 0,93 | 0,87 | 0,82 | 0,88 | 0,93 | 0,93 | 0,86 | 0,93 | 0,94 | 0,000 |
| | \emptyset | 0,68 | 0,68 | 0,68 | 0,69 | 0,68 | 0,69 | 0,68 | 0,68 | 0,68 | 0,68 | |

Tabela 6.4 Desempenho dos vetores principais de atributos por validação cruzada *holdout* para a técnica de seleção de atributos baseada em Mahalanobis (M) e sem seleção de atributos (\emptyset).

| Desempenho dos vetores principais de atributos por validação cruzada <i>holdout</i> | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------------|---------|
| #Atributos | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | p-valor |
| | M | 3 | 4 | 3 | 3 | 3 | 4 | 5 | 2 | 4 | 7 | |
| TFN* | M | 0,19 | 0,21 | 0,19 | 0,22 | 0,19 | 0,22 | 0,18 | 0,22 | 0,19 | 0,17 | 0,002 |
| | \emptyset | 0,26 | 0,32 | 0,22 | 0,33 | 0,29 | 0,33 | 0,20 | 0,37 | 0,25 | 0,20 | |
| TFP* | M | 0,24 | 0,13 | 0,30 | 0,31 | 0,31 | 0,13 | 0,16 | 0,38 | 0,18 | 0,12 | 0,000 |
| | \emptyset | 0,43 | 0,42 | 0,49 | 0,41 | 0,43 | 0,39 | 0,57 | 0,35 | 0,44 | 0,57 | |
| Acurácia* | M | 0,79 | 0,83 | 0,75 | 0,74 | 0,75 | 0,83 | 0,83 | 0,70 | 0,82 | 0,86 | 0,000 |
| | \emptyset | 0,66 | 0,63 | 0,64 | 0,63 | 0,64 | 0,64 | 0,62 | 0,64 | 0,65 | 0,61 | |
| F-Score* | M | 0,79 | 0,82 | 0,77 | 0,75 | 0,76 | 0,82 | 0,83 | 0,72 | 0,82 | 0,85 | 0,000 |
| | \emptyset | 0,68 | 0,65 | 0,69 | 0,65 | 0,66 | 0,65 | 0,68 | 0,64 | 0,68 | 0,67 | |
| AUC* | M | 0,87 | 0,91 | 0,86 | 0,82 | 0,87 | 0,91 | 0,91 | 0,84 | 0,91 | 0,92 | 0,000 |
| | \emptyset | 0,65 | 0,65 | 0,64 | 0,65 | 0,65 | 0,65 | 0,64 | 0,65 | 0,65 | 0,64 | |

De modo a visualizar as diferenças entre os resultados apresentados nas Tabelas 6.3 e 6.4, respectivamente, as Figuras 6.8 e 6.9 apresentam gráficos do tipo *boxplot* para o desempenho da OCSVM utilizando a técnica proposta (Mahal) ou não (Sem Sel.).

Figura 6.8 Distribuição de (a) taxa de FN (TFN), (b) taxa de FP (TFP), (c) AUC, (d) acurácia, (e) F-Score para validação *leave-one-out*.

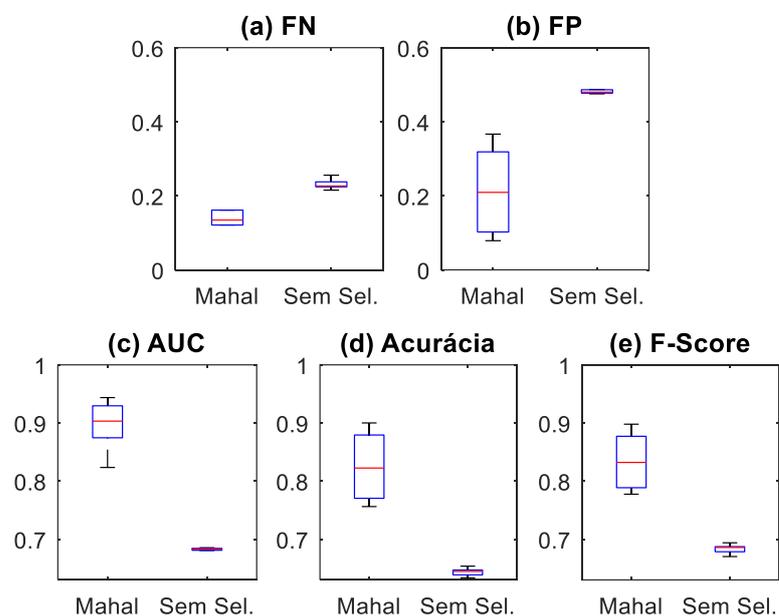
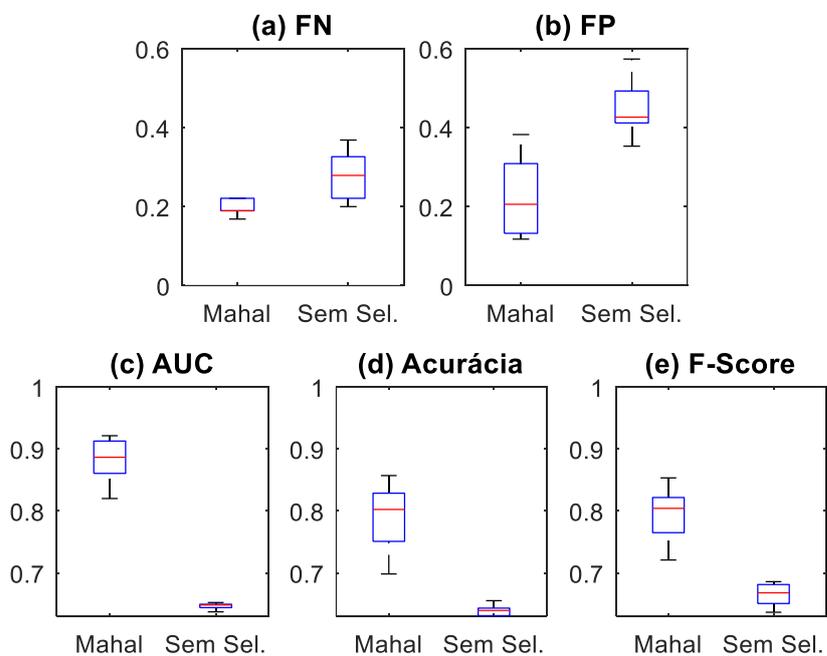


Figura 6.9 Distribuição de (a) taxa de FN (TFN), (b) taxa de FP (TFP), (c) AUC, (d) acurácia, (e) F-Score para validação *holdout*.



A partir de todos os resultados apresentados, fica evidente a importância da seleção de atributos para a definição de um modelo de classificação mais robusto. A técnica implementada resultou em uma melhora de, em média, 78,13% na acurácia dos modelos validados, 76,14% na área abaixo da curva (AUC) ROC, e 82,06% no F-Score.

Esses resultados demonstram que a técnica proposta foi capaz de selecionar atributos relevantes, separando a classe de CHC inicial (*target*) dos *outliers* e, assim, permitiu a criação de um modelo de fronteira de decisão fechada (OCSVM), com taxas de falso-negativos e falso-positivos significativamente inferiores. Estes resultados se destacaram em ambos métodos de validação, *leave-one-out* e *holdout*, conforme evidenciado pelas curvas ROC (Figura 6.7).

6.4 DETECÇÃO AUTOMÁTICA

Três modelos para detecção de CHC inicial foram criados por meio do EOCSVM otimizado de acordo com o F-Score, FN e FP após validação cruzada *leave-one-out*. Uma vez que o algoritmo de seleção de atributos resultou em 5 vetores de atributos distintos, cada EOCSVM consistiu em um conjunto de 5 modelos (OCSVM) treinados com os hiperparâmetros definidos pelo método de otimização Bayesiano.

Para cada exame, os hiperparâmetros γ , ν e FO foram determinados sem a utilização do respectivo exame durante a otimização e avaliação do desempenho do modelo EOCSVM. As Tabelas 6.5, 6.6 e 6.7 apresentam os hiperparâmetros otimizados e o desempenho geral do EOCSVM para cada objetivo de otimização, i.e., F-Score, FN e FP, respectivamente.

Tabela 6.5 Hiperparâmetros dos modelos EOCSVM otimizados para maximização do F-Score para cada exame.

| Paciente | Hiperparâmetros e desempenho do EOCSVM maximizando o F-Score | | | | | | |
|--------------|--|-----------------|--------|--------|------------|---------|------|
| | Identificação | Hiperparâmetros | | | Desempenho | | |
| | γ | ν | FO | FN | FP | F-Score | AUC |
| hccDB03 | 27,20 | 0,03 | 15% | 15,02% | 6,80% | 0,89 | 0,94 |
| hccDB04 | 52,01 | 0,03 | 10% | 10,06% | 12,72% | 0,89 | 0,94 |
| hccDB09 | 99,81 | 0,03 | 16% | 15,99% | 6,08% | 0,88 | 0,94 |
| hccDB16 | 61,73 | 0,05 | 15% | 14,98% | 7,11% | 0,89 | 0,94 |
| hccDB19 | 96,52 | 0,04 | 15% | 15,02% | 5,60% | 0,89 | 0,95 |
| A113 | 98,16 | 0,03 | 15% | 14,92% | 5,72% | 0,89 | 0,94 |
| A115 | 73,84 | 0,05 | 14% | 14,00% | 7,41% | 0,89 | 0,94 |
| A115B | 99,10 | 0,08 | 14% | 14,05% | 6,44% | 0,89 | 0,95 |
| A11D | 86,92 | 0,03 | 15% | 14,97% | 6,59% | 0,89 | 0,94 |
| A11DB | 48,64 | 0,05 | 14% | 14,01% | 7,54% | 0,89 | 0,94 |
| A1EA | 35,79 | 0,03 | 15% | 14,94% | 7,54% | 0,88 | 0,94 |
| A1ED | 43,64 | 0,03 | 15% | 14,89% | 7,09% | 0,89 | 0,94 |
| A1EH | 57,97 | 0,03 | 13% | 13,06% | 7,72% | 0,89 | 0,95 |
| A25Y | 77,54 | 0,05 | 14% | 14,01% | 7,57% | 0,89 | 0,94 |
| A3A4 | 51,65 | 0,03 | 14% | 13,99% | 6,80% | 0,89 | 0,95 |
| A3CG | 31,87 | 0,03 | 14% | 14,24% | 9,04% | 0,88 | 0,94 |
| A3CH | 28,42 | 0,09 | 11% | 10,86% | 12,52% | 0,88 | 0,94 |
| A3CK | 97,46 | 0,05 | 14% | 14,06% | 7,48% | 0,89 | 0,94 |
| A3KF | 97,37 | 0,05 | 14% | 13,97% | 7,29% | 0,89 | 0,94 |
| A4NE | 77,76 | 0,04 | 15% | 14,87% | 6,51% | 0,89 | 0,94 |
| A4NJ | 59,83 | 0,05 | 16% | 16,24% | 5,59% | 0,88 | 0,94 |
| A4NK | 94,48 | 0,05 | 10% | 10,16% | 12,45% | 0,89 | 0,94 |
| A4NKB | 87,29 | 0,03 | 14% | 13,69% | 5,81% | 0,90 | 0,95 |
| A4NKC | 20,04 | 0,05 | 15% | 15,09% | 3,33% | 0,90 | 0,96 |
| AAUZ | 47,13 | 0,05 | 15% | 15,02% | 6,01% | 0,89 | 0,94 |
| AAV6 | 99,68 | 0,03 | 15% | 14,92% | 6,17% | 0,89 | 0,94 |
| A1EAFU | 59,79 | 0,03 | 15% | 15,09% | 6,64% | 0,89 | 0,94 |
| A4NEFU | 38,48 | 0,03 | 15% | 15,09% | 6,48% | 0,89 | 0,94 |
| Média | 66,08 | 0,042 | 14,18% | 14,19% | 7,29% | 0,89 | 0,94 |

Tabela 6.6 Hiperparâmetros dos modelos EOCSVM otimizados para minimização de FN para cada exame.

| Paciente | Hiperparâmetros e desempenho do EOCSVM minimizando FN | | | | | | |
|--------------|---|-----------------|--------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| | Identificação | Hiperparâmetros | | | Desempenho | | |
| | | γ | ν | FO | FN | FP | F-Score |
| hccDB03 | 98,69 | 0,09 | 4% | 4,47% | 49,45% | 0,78 | 0,93 |
| hccDB04 | 33,71 | 0,03 | 4% | 4,15% | 49,43% | 0,78 | 0,93 |
| hccDB09 | 82,56 | 0,04 | 4% | 4,35% | 49,92% | 0,78 | 0,92 |
| hccDB16 | 39,02 | 0,04 | 5% | 4,32% | 48,61% | 0,78 | 0,92 |
| hccDB19 | 56,63 | 0,03 | 4% | 5,27% | 47,41% | 0,78 | 0,94 |
| A113 | 91,46 | 0,05 | 4% | 3,34% | 45,23% | 0,80 | 0,93 |
| A115 | 36,55 | 0,03 | 5% | 4,33% | 48,77% | 0,78 | 0,93 |
| A115B | 62,07 | 0,05 | 3% | 4,33% | 49,02% | 0,78 | 0,94 |
| A11D | 96,44 | 0,05 | 4% | 5,32% | 48,09% | 0,78 | 0,93 |
| A11DB | 65,68 | 0,08 | 4% | 4,72% | 49,05% | 0,78 | 0,93 |
| A1EA | 17,25 | 0,10 | 5% | 4,33% | 48,86% | 0,78 | 0,92 |
| A1ED | 9,61 | 0,09 | 4% | 5,16% | 43,06% | 0,80 | 0,92 |
| A1EH | 88,75 | 0,05 | 4% | 4,16% | 49,69% | 0,78 | 0,93 |
| A25Y | 45,67 | 0,03 | 5% | 4,40% | 48,07% | 0,79 | 0,93 |
| A3A4 | 90,01 | 0,01 | 4% | 4,60% | 47,89% | 0,79 | 0,93 |
| A3CG | 9,28 | 0,05 | 4% | 4,47% | 47,28% | 0,79 | 0,92 |
| A3CH | 8,33 | 0,05 | 4% | 5,21% | 49,85% | 0,78 | 0,92 |
| A3CK | 9,05 | 0,05 | 4% | 4,11% | 49,69% | 0,78 | 0,92 |
| A3KF | 98,55 | 0,24 | 5% | 4,39% | 48,31% | 0,78 | 0,92 |
| A4NE | 91,28 | 0,03 | 4% | 4,32% | 49,26% | 0,78 | 0,93 |
| A4NJ | 22,65 | 0,05 | 4% | 4,14% | 49,29% | 0,78 | 0,93 |
| A4NK | 88,75 | 0,05 | 4% | 3,71% | 48,00% | 0,79 | 0,93 |
| A4NKB | 13,02 | 0,03 | 4% | 6,20% | 38,81% | 0,81 | 0,93 |
| A4NKC | 7,15 | 0,05 | 3% | 7,11% | 31,23% | 0,83 | 0,93 |
| AAUZ | 90,41 | 0,03 | 6% | 5,23% | 48,27% | 0,78 | 0,93 |
| AAV6 | 65,67 | 0,03 | 7% | 4,23% | 47,95% | 0,79 | 0,93 |
| A1EAFU | 95,93 | 0,04 | 4% | 4,21% | 49,34% | 0,78 | 0,93 |
| A4NEFU | 12,04 | 0,07 | 4% | 4,47% | 49,59% | 0,78 | 0,93 |
| Média | 54,51 | 0,055 | 4,29% | 4,61% | 47,48% | 0,79 | 0,93 |

Tabela 6.7 Hiperparâmetros dos modelos EOCSVM otimizados para minimização de FP para cada exame.

| Paciente | Hiperparâmetros e desempenho do EOCSVM minimizando FP | | | | | | |
|--------------|---|-----------------|---------------|---------------|--------------|-------------|-------------|
| | Identificação | Hiperparâmetros | | | Desempenho | | |
| | | γ | ν | FO | FN | FP | F-Score |
| hccDB03 | 54,75 | 0,02 | 48% | 47,92% | 0,96% | 0,68 | 0,92 |
| hccDB04 | 65,83 | 0,24 | 49% | 49,06% | 1,21% | 0,67 | 0,92 |
| hccDB09 | 31,88 | 0,03 | 49% | 48,98% | 1,02% | 0,67 | 0,93 |
| hccDB16 | 97,36 | 0,04 | 49% | 49,06% | 1,05% | 0,67 | 0,93 |
| hccDB19 | 36,90 | 0,05 | 49% | 49,08% | 0,57% | 0,67 | 0,94 |
| A113 | 94,28 | 0,05 | 50% | 49,90% | 0,89% | 0,66 | 0,93 |
| A115 | 95,28 | 0,10 | 46% | 46,07% | 1,11% | 0,70 | 0,92 |
| A115B | 81,91 | 0,04 | 47% | 47,02% | 0,96% | 0,69 | 0,94 |
| A11D | 96,59 | 0,09 | 50% | 49,94% | 0,89% | 0,66 | 0,93 |
| A11DB | 49,90 | 0,68 | 49% | 49,30% | 1,54% | 0,67 | 0,90 |
| A1EA | 30,59 | 0,02 | 49% | 48,96% | 0,99% | 0,67 | 0,92 |
| A1ED | 96,91 | 0,03 | 50% | 49,84% | 0,90% | 0,66 | 0,93 |
| A1EH | 67,16 | 0,03 | 50% | 49,94% | 0,84% | 0,66 | 0,93 |
| A25Y | 92,36 | 0,04 | 49% | 49,04% | 0,85% | 0,67 | 0,93 |
| A3A4 | 98,03 | 0,24 | 50% | 49,97% | 0,89% | 0,66 | 0,93 |
| A3CG | 53,35 | 0,03 | 49% | 48,93% | 0,90% | 0,67 | 0,93 |
| A3CH | 18,87 | 0,04 | 49% | 49,14% | 0,94% | 0,67 | 0,93 |
| A3CK | 42,59 | 0,05 | 46% | 46,01% | 1,03% | 0,70 | 0,93 |
| A3KF | 72,21 | 0,22 | 48% | 48,00% | 1,22% | 0,68 | 0,92 |
| A4NE | 83,18 | 0,04 | 49% | 48,99% | 0,86% | 0,67 | 0,93 |
| A4NJ | 90,90 | 0,07 | 50% | 49,94% | 0,94% | 0,66 | 0,93 |
| A4NK | 50,21 | 0,04 | 49% | 49,02% | 0,89% | 0,67 | 0,93 |
| A4NKB | 87,34 | 0,02 | 49% | 48,98% | 0,91% | 0,67 | 0,93 |
| A4NKC | 14,42 | 0,03 | 49% | 48,93% | 0,67% | 0,67 | 0,94 |
| AAUZ | 32,19 | 0,03 | 49% | 48,95% | 0,89% | 0,67 | 0,93 |
| AAV6 | 44,85 | 0,02 | 50% | 49,90% | 0,84% | 0,66 | 0,93 |
| A1EAFU | 96,07 | 0,18 | 49% | 49,06% | 1,08% | 0,67 | 0,92 |
| A4NEFU | 38,86 | 0,02 | 47% | 46,98% | 1,05% | 0,69 | 0,92 |
| Média | 64,81 | 0,089 | 48,82% | 48,82% | 0,96% | 0,67 | 0,93 |

Pelos resultados apresentados nas tabelas anteriores, nota-se a similaridade dos hiperparâmetros γ e ν entre os métodos de otimização, assim como do desempenho medido por AUC. Assim, o parâmetro FO foi o principal responsável por diferenciar os modelos construídos, com valor médio de 14,18% para a otimização do F-Score, 4,29% para a otimização de FN, e 48,82% para a otimização de FP.

Dado que a fração de *outliers* determina a proximidade da fronteira de decisão aos dados da classe *target*, era esperado o comportamento apresentado nesses resultados, no qual o parâmetro equilibrava a relação entre FN e FP para cada objetivo. Porém, embora a medida de desempenho por F-Score indique que há confusão na classificação, o desempenho dos modelos de acordo com AUC indica que as fronteiras de decisão estão separando as classes.

Dado que o F-Score é uma generalização da matriz de confusão dos modelos, esta métrica não é capaz de fornecer informações mais profundas sobre o classificador (SOKOLOVA; JAPKOWICZ; SZPAKOWICZ, 2006). Por outro lado, a curva ROC e o AUC podem complementar o F-Score, trazendo medidas diretas da resposta de um classificador por meio da avaliação em diversos limiares (fronteiras de decisão) (METZ, 1978). Assim, por meio da otimização dos hiperparâmetros, foram construídos três tipos de EOCSVM com respostas similares, porém com fronteiras de decisão distintas que priorizam respostas específicas.

Após definição dos hiperparâmetros, cada exame foi submetido ao algoritmo de detecção automática de CHC inicial por PSO, conforme Seção 5.5.2. O modelo EOCSVM de cada exame foi treinado utilizando todos exemplos extraídos dos outros exames, formando um método de validação similar ao *leave-one-out*. Durante 100 iterações do PSO com 200 partículas no enxame, 20.000 ROIs foram avaliadas para cada exame.

No geral, não houve diferença no tempo de execução na busca por CHC inicial nos exames. Este resultado era esperado, uma vez que o número de ROIs avaliadas foi o mesmo independentemente do exame em análise. Porém, embora o número de ROIs seja fixo, houveram variações entre o tempo total para os exames devido à natureza não-determinística do algoritmo e às possíveis partículas com avaliação restringida pela metodologia, conforme detalhado na Seção 5.5.2.2.

Após do processo de busca de lesões pelo PSO, o processamento das partículas foi realizado conforme procedimento definido na Seção 5.5.3. Assim, por meio do processamento das partículas, a Tabela 6.8 apresenta os resultados de detecção para cada lesão considerando todas regiões classificadas (100º percentil), onde “✓” indica que ao menos uma ROI circundou a lesão, e a sensibilidade (taxa de verdadeiro-positivos – TVP) para cada tipo de EOCSVM.

Tabela 6.8 Detecção individual de lesões por meio de PSO e modelos EOCSVM otimizados.

| # Lesão | Detecção | | |
|---------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| | EOCSVM _{F-Score} | EOCSVM _{FN} | EOCSVM _{FP} |
| 1 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 3 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 4 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 5 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 6 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 7 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 8 | | | |
| 9 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 10 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 11 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 12 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 13 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 14 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 15 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 16 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 17 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 18 | | ✓ | |
| 19 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 20 | ✓ | ✓ | |
| 21 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 22 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 23 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 24 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 25 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 26 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 27 | ✓ | | ✓ |
| 28 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 29 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 30 | | ✓ | |
| 31 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 32 | | ✓ | |
| 33 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 34 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 35 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 36 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 37 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 38 | | ✓ | |
| 39 | ✓ | ✓ | |
| 40 | ✓ | ✓ | |
| 41 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 42 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 43 | ✓ | ✓ | |
| 44 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 45 | ✓ | ✓ | |
| 46 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 47 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 48 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 49 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 50 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 51 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 52 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 53 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 54 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 55 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 56 | ✓ | ✓ | ✓ |

| | | | |
|------------|---------------|---------------|---------------|
| 57 | | | ✓ |
| 58 | ✓ | | ✓ |
| 59 | ✓ | | ✓ |
| 60 | ✓ | | ✓ |
| 61 | ✓ | | ✓ |
| 62 | ✓ | | ✓ |
| 63 | | | ✓ |
| 64 | ✓ | | ✓ |
| 65 | ✓ | | ✓ |
| 66 | ✓ | | ✓ |
| 67 | ✓ | | ✓ |
| 68 | ✓ | | ✓ |
| TVP | 89,70% | 97,05% | 82,35% |

No geral, conforme Tabela 6.8, o EOCSVM que priorizou minimizar a taxa de FN obteve a maior taxa de VP, enquanto o modelo que priorizou a taxa de FP obteve a menor sensibilidade. Os resultados para F-Score e FN estão em total conformidade com a otimização aplicada aos modelos. Porém, dado uma taxa de FN média de 48,82% durante otimização dos hiperparâmetros para $EOCSVM_{FP}$ (Tabela 6.7), esperava-se, inicialmente, uma sensibilidade inferior aos 82,35% resultantes. Isto indica que os casos de falso-negativos durante a otimização se encontravam próximos da fronteira de decisão, o que é corroborado pela AUC de 0,93, semelhante aos valores para $EOCSVM_{F-Score}$ e $EOCSVM_{FN}$.

Para expandir as informações referentes à detecção individual das lesões, as Tabelas 6.9, 6.10 e 6.11 apresentam os resultados de detecção no ponto de máxima sensibilidade por exame ρ_X , i.e., o percentil de avaliação que detectou todas lesões possíveis no exame. Além de ρ_X , as tabelas apresentam o número de falso-negativos em ρ_X (FN_{ρ_X}), falso-positivos (FP_{ρ_X}), e o volume relativo das regiões falso-positivas dado pela estimativa da especificidade ($1 - \widehat{TVN}_{\rho_X}$).

Tabela 6.9 Detecção de lesões por meio de PSO nos pontos de máxima sensibilidade dos exames para EOCSVM priorizando F-Score.

| Paciente | EOCSVM _{F-Score} | | | |
|---------------|---------------------------|---------------|---------------|-------------------------------|
| | ρ_x | FN_{ρ_x} | FP_{ρ_x} | $1 - \overline{TVN}_{\rho_x}$ |
| Identificação | | | | |
| hccDB03 | 20 | 0 | 15 | 5,01% |
| hccDB04 | 45 | 0 | 34 | 19,88% |
| hccDB09 | 1 | 0 | 1 | 0,03% |
| hccDB16 | 25 | 1 | 60 | 7,07% |
| hccDB19 | 80 | 0 | 13 | 62,28% |
| A113 | 15 | 0 | 15 | 3,77% |
| A115 | 75 | 1 | 7 | 52,99% |
| A115B | 80 | 1 | 25 | 63,87% |
| A11D | 30 | 1 | 35 | 9,65% |
| A11DB | 70 | 0 | 21 | 49,85% |
| A1EA | 1 | 0 | 5 | 0,04% |
| A1ED | 1 | 0 | 7 | 0,05% |
| A1EH | 35 | 0 | 8 | 14,75% |
| A25Y | 1 | 1 | 2 | 0,09% |
| A3A4 | 45 | 1 | 14 | 21,71% |
| A3CG | 1 | 0 | 1 | 0,02% |
| A3CH | 20 | 0 | 25 | 4,87% |
| A3CK | 1 | 0 | 4 | 0,05% |
| A3KF | 10 | 0 | 11 | 1,43% |
| A4NE | 60 | 0 | 21 | 37,12% |
| A4NJ | 50 | 0 | 28 | 26,68% |
| A4NK | 15 | 0 | 14 | 2,82% |
| A4NKB | 15 | 0 | 16 | 3,31% |
| A4NKC | 55 | 1 | 10 | 28,05% |
| AAUZ | 25 | 0 | 38 | 6,72% |
| AAV6 | 1 | 0 | 5 | 0,10% |
| A1EAFU | 5 | 0 | 13 | 0,52% |
| A4NEFU | 1 | 0 | 3 | 0,07% |
| Média | 27,96 | 0,25 | 16,11 | 15,10% |

Tabela 6.10 Detecção de lesões por meio de PSO nos pontos de máxima sensibilidade dos exames para EOCSVM priorizando FN.

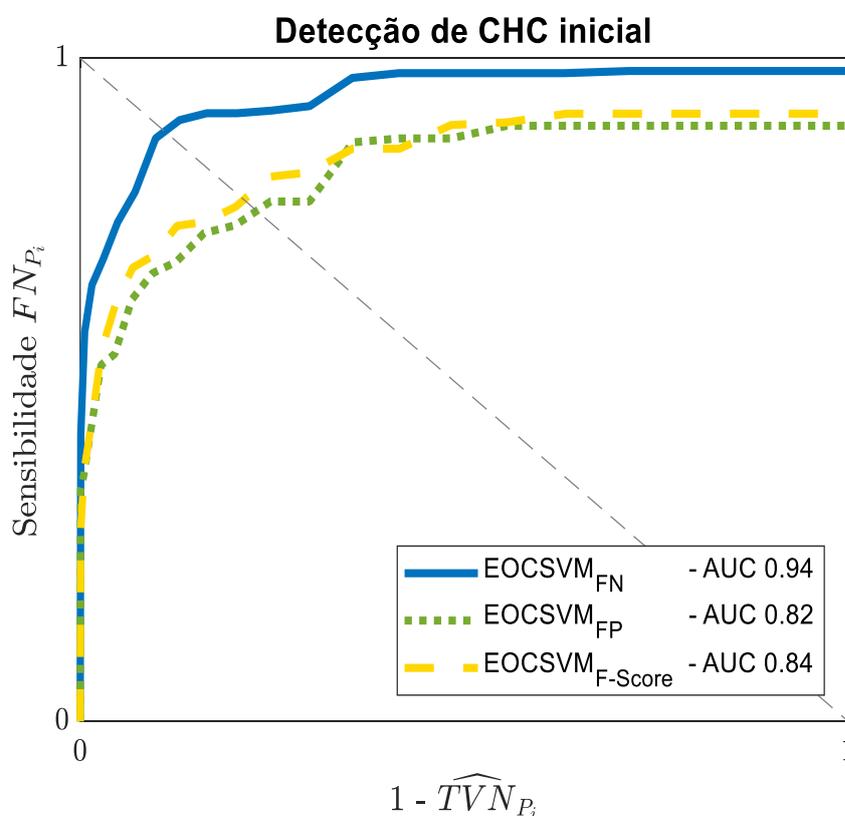
| Paciente | EOCSVM _{FN} | | | |
|----------------------|----------------------|---------------|---------------|-------------------------------|
| | ρ_X | FN_{ρ_X} | FP_{ρ_X} | $1 - \overline{TVN}_{\rho_X}$ |
| Identificação | | | | |
| hccDB03 | 10 | 0 | 16 | 1,94% |
| hccDB04 | 1 | 0 | 6 | 0,08% |
| hccDB09 | 1 | 0 | 1 | 3,62E-05 |
| hccDB16 | 20 | 1 | 86 | 4,76% |
| hccDB19 | 35 | 0 | 11 | 12,75% |
| A113 | 5 | 0 | 26 | 0,63% |
| A115 | 50 | 0 | 8 | 24,85% |
| A115B | 65 | 1 | 25 | 42,76% |
| A11D | 35 | 0 | 12 | 14,02% |
| A11DB | 30 | 0 | 13 | 11,39% |
| A1EA | 1 | 0 | 0 | 0,00% |
| A1ED | 1 | 0 | 7 | 0,07% |
| A1EH | 15 | 0 | 4 | 4,22% |
| A25Y | 1 | 0 | 4 | 0,08% |
| A3A4 | 60 | 0 | 8 | 38,26% |
| A3CG | 1 | 0 | 4 | 0,07% |
| A3CH | 30 | 0 | 37 | 9,51% |
| A3CK | 1 | 0 | 5 | 0,08% |
| A3KF | 1 | 0 | 5 | 0,06% |
| A4NE | 5 | 0 | 7 | 0,68% |
| A4NJ | 25 | 0 | 14 | 7,26% |
| A4NK | 60 | 0 | 33 | 36,78% |
| A4NKB | 20 | 0 | 8 | 6,37% |
| A4NKC | 85 | 0 | 7 | 67,55% |
| AAUZ | 5 | 0 | 27 | 0,54% |
| AAV6 | 1 | 0 | 4 | 1,12E-03 |
| A1EAFU | 1 | 0 | 3 | 0,03% |
| A4NEFU | 1 | 0 | 4 | 0,08% |
| Média | 20,21 | 0,07 | 13,75 | 10,18% |

Tabela 6.11 Detecção de lesões por meio de PSO nos pontos de máxima sensibilidade dos exames para EOCSVM priorizando FP.

| Paciente | EOCSVM _{FP} | | | |
|---------------|----------------------|---------------|---------------|-------------------------------|
| | ρ_x | FN_{ρ_x} | FP_{ρ_x} | $1 - \overline{TVN}_{\rho_x}$ |
| Identificação | | | | |
| hccDB03 | 60 | 0 | 10 | 36,62% |
| hccDB04 | 75 | 0 | 75 | 54,12% |
| hccDB09 | 1 | 0 | 5 | 0,05% |
| hccDB16 | 45 | 1 | 136 | 20,30% |
| hccDB19 | 65 | 0 | 20 | 39,79% |
| A113 | 15 | 0 | 11 | 3,81E-02 |
| A115 | 40 | 2 | 7 | 15,76% |
| A115B | 75 | 1 | 35 | 55,74% |
| A11D | 15 | 1 | 27 | 2,66% |
| A11DB | 60 | 0 | 23 | 37,17% |
| A1EA | 1 | 0 | 1 | 9,38E-05 |
| A1ED | 1 | 0 | 4 | 0,04% |
| A1EH | 50 | 0 | 14 | 26,65% |
| A25Y | 1 | 1 | 3 | 0,07% |
| A3A4 | 40 | 5 | 13 | 17,49% |
| A3CG | 1 | 0 | 2 | 0,02% |
| A3CH | 10 | 0 | 13 | 1,40% |
| A3CK | 1 | 0 | 1 | 0,03% |
| A3KF | 15 | 0 | 8 | 2,95% |
| A4NE | 25 | 0 | 15 | 7,44% |
| A4NJ | 60 | 0 | 23 | 36,51% |
| A4NK | 40 | 0 | 26 | 16,66% |
| A4NKB | 30 | 0 | 21 | 9,83% |
| A4NKC | 35 | 1 | 3 | 12,39% |
| AAUZ | 1 | 0 | 2 | 0,04% |
| AAV6 | 25 | 0 | 24 | 7,17% |
| A1EAFU | 1 | 0 | 2 | 0,04% |
| A4NEFU | 1 | 0 | 4 | 0,06% |
| Média | 28,18 | 0,43 | 18,86 | 14,46% |

Assim como nos demais resultados, o EOCSVM priorizando FN obteve os melhores resultados para todas as medidas de desempenho. Por outro lado, os modelos que priorizaram F-Score e FP obtiveram resultados similares, excluindo o valor médio de regiões FN que foi maior para o modelo FP. De modo a evidenciar as diferenças entre os três tipos de EOCSVM, a Figura 6.10 apresenta as curvas ROC para cada modelo e o valor de AUC resultante.

Figura 6.10 Curvas ROC dos três modelos de EOCSVM. A linha cheia apresenta o modelo que prioriza FN, enquanto a linha pontilhada FP e a tracejada F-Score. A linha tracejada na diagonal representa o ponto de equilíbrio entre sensibilidade e especificidade.



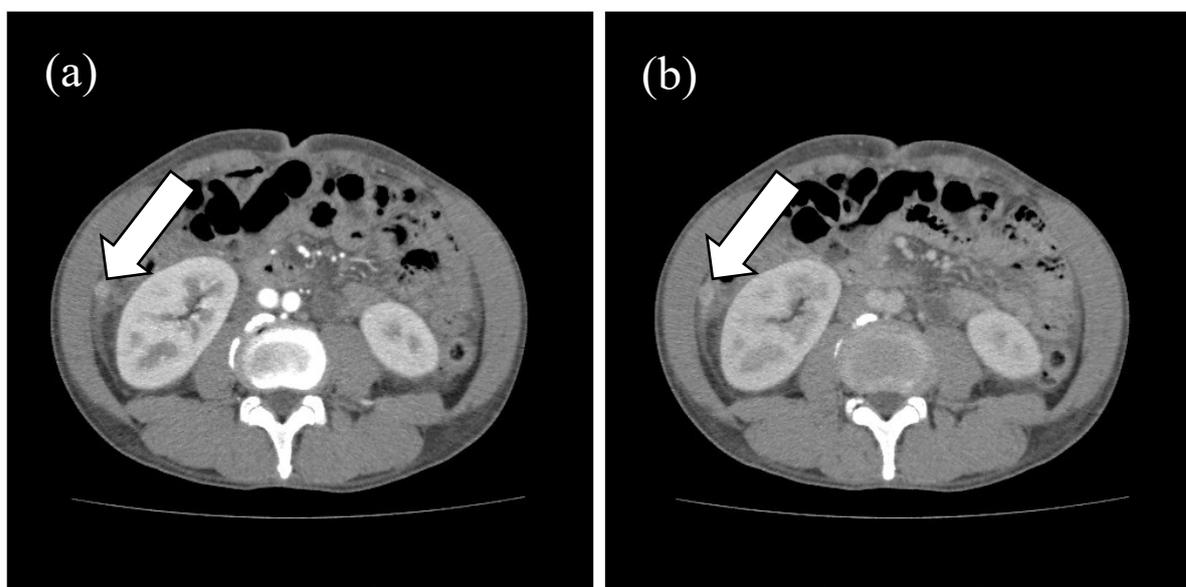
A partir da Figura 6.10, fica evidenciado o desempenho superior do modelo que prioriza FN, atingindo 0,94 de AUC, contra 0,82 e 0,84 para FP e F-Score, respectivamente. Também, destaca-se a semelhança entre os modelos FP e F-Score, os quais apresentam curvas e pontos de equilíbrio extremamente próximos. Como o EOCSVM_{FN} foi o único modelo a atingir um resultado de AUC semelhante à etapa de otimização (Tabela 6.6) e os demais modelos foram otimizados em detrimento de FN, pode ter ocorrido que o método de busca por PSO, em adição ao processamento dos resultados realizado, puniu os modelos que não priorizaram a sensibilidade do sistema. Isso se deve, principalmente, ao fato que modelos com maior sensibilidade possuem fronteiras de decisão maiores e, portanto, a classificação de amostras mais centrais ao modelo resulta em escores de maior magnitude, ainda que em detrimento de classificar erroneamente uma região sem lesão (SCHÖLKOPF et al., 2001).

Assim, uma vez que durante o processamento dos resultados foram realizadas a expansão e somação dos escores das partículas, os escores de lesões resultaram em regiões de magnitude superior em relação às regiões sem lesão. Então, a avaliação dos resultados por meio de percentis tornou tais regiões ainda mais evidentes, eliminando gradativamente regiões erroneamente classificadas.

Em uma avaliação geral, todos modelos obtiveram taxas razoáveis de desempenho, porém o modelo que minimiza casos de falso-negativos se destacou neste trabalho. De modo a entender melhor os resultados, alguns exames foram analisados visualmente, incluindo exames com baixo e alto desempenho, permitindo visualizar as regiões detectadas e caracterizar os tipos de erros.

O primeiro exame analisado foi o hccDB16, uma vez que a lesão 8, conforme Tabela 6.8, foi a única lesão não detectada por nenhum dos modelos aplicados. A Figura 6.11 apresenta a lesão na fase arterial (a) e portal (b). Nota-se que a lesão é pequena e encontra-se no final do fígado, possivelmente resultando na penalização de partículas que se aproximariam da região, sendo esse o provável fator para a não detecção da lesão pelos três modelos.

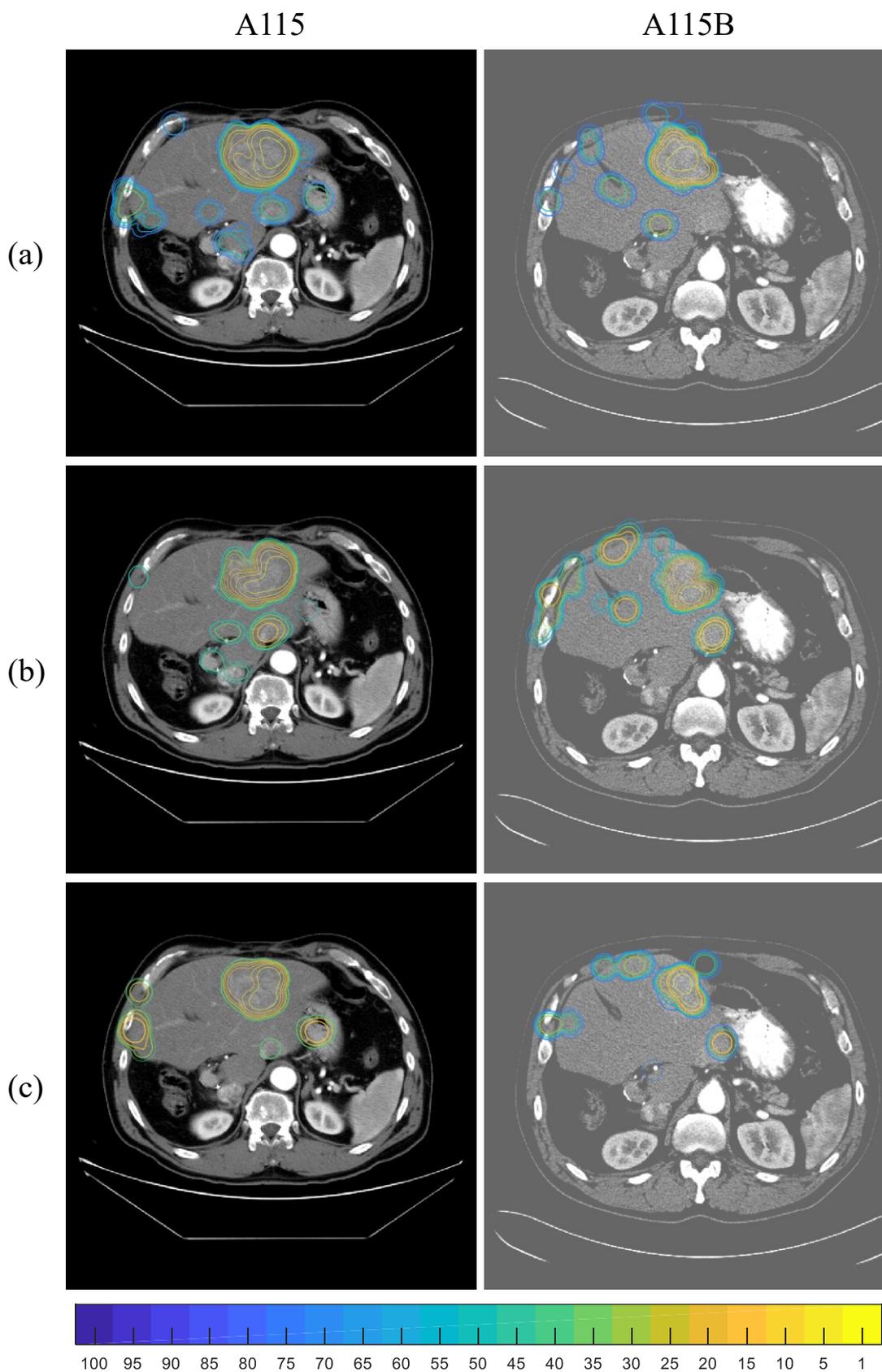
Figura 6.11 Lesão #8 (seta branca) do exame hccDB16 nas fases (a) arterial e (b) portal.



Em sequência, os exames A115 e A115B, pertencentes ao mesmo paciente em diferentes épocas, foram avaliados para compreender o elevado volume percentual de regiões falso-positivas ($1 - \overline{TVN}_{\rho_x}$) para todos os modelos. Nestes exames, o paciente continha uma lesão avançada no fígado, além de algumas lesões focais iniciais utilizadas neste trabalho. Uma vez que apenas as lesões iniciais foram consideradas como regiões positivas, a lesão avançada, embora clinicamente classificada, foi considerada como região negativa pelo algoritmo proposto, portanto, a detecção de uma lesão negativa com grande volume resultou em uma grande região falso-positiva, conforme ilustrado pela Figura 6.12.

Conforme visualizado na Figura 6.12, a lesão avançada que se encontra na parte anterior do fígado foi completamente detectada pelos modelos, sendo percebida como um conjunto de regiões de interesse falso-positivas criadas nas imagens. O volume elevado dessa lesão, dado sua presença em diversas fatias, aumentou a estimativa de FP e resultou na característica anormal para esses exames quando comparado aos demais resultados. É possível identificar na Figura 6.12 outras regiões falso-positivas nesses exames, estando localizadas principalmente sobre o músculo intercostal e vasos sanguíneos no fígado. É importante notar que, embora existam regiões falso-positivas nas imagens, a região falso-positiva com maior confiança na classificação (menor percentil) se encontra na lesão avançada, enquanto outras regiões falso-positivas foram criadas acima do 15º percentil para (b) FN e (c) FP, enquanto para (a) F-Score apenas acima do 30º percentil.

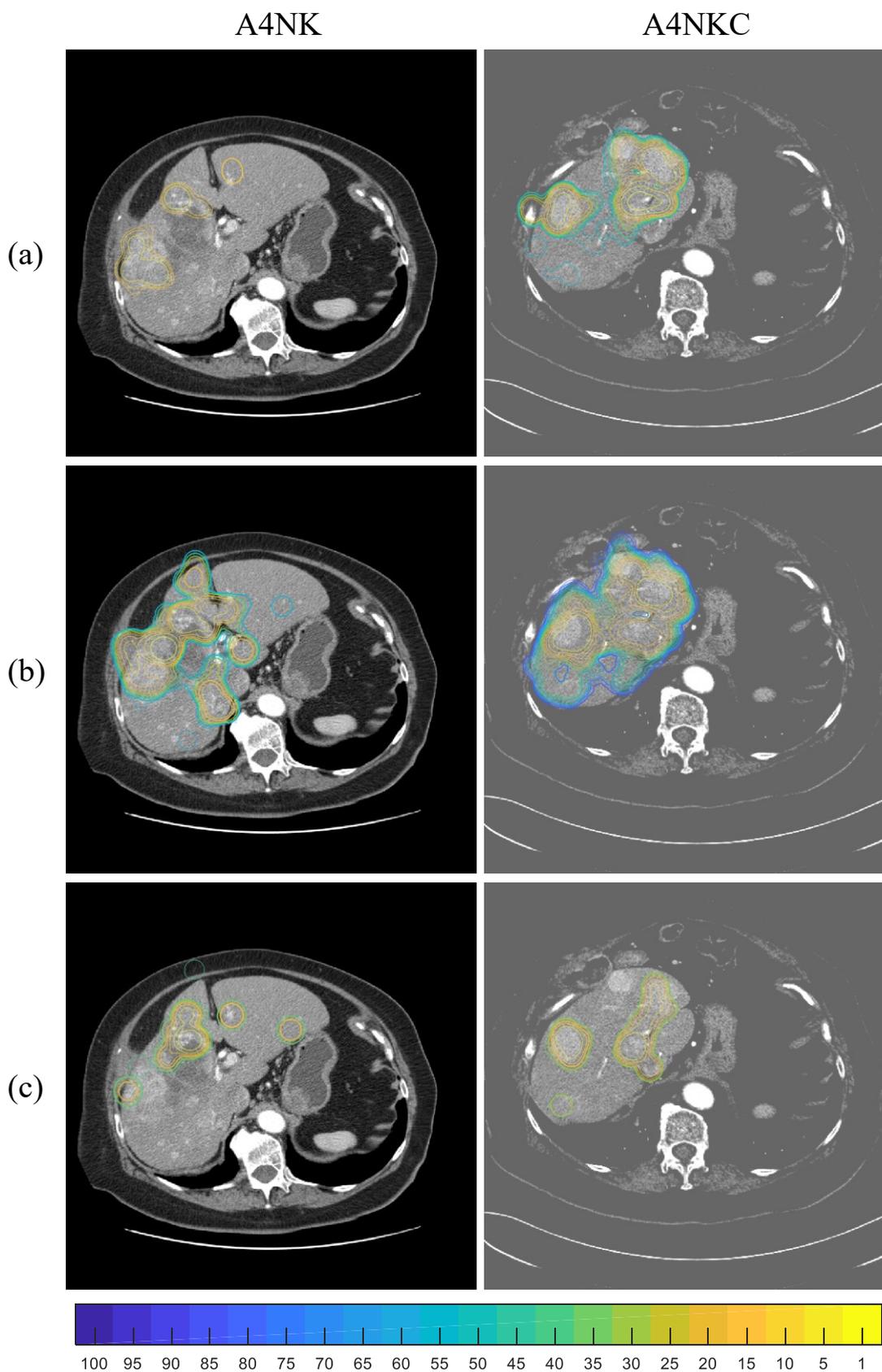
Figura 6.12 Exames A115 (esquerda) e A115B (direita) na fase arterial para os modelos priorizando (a) F-Score, (b) FN e (c) FP. As regiões são discriminadas pelos intervalos de percentil de acordo com a escala de cor na parte inferior da figura, no qual um menor valor de percentil reflete em uma maior confiança na classificação.



Outros exames que resultaram em estimativas elevadas de volume falso-positivo para o $EOCSVM_{FN}$ foram o A4NK e A4NKC, que representam, assim como o A115 e A115B, exames em diferentes épocas do mesmo paciente. A Figura 6.13 apresenta o exame A4NK (esquerda) e A4NKC (direita) na fase arterial, no qual o primeiro exame apresenta uma lesão hepática avançada, com regiões hiperatenuadas devido ao contraste e hipoatenuadas devido à necrose. O exame seguinte (A4NKC) é referente à avaliação após remoção apenas da lesão avançada, no qual novas lesões iniciais surgiram. Dadas as características do modelo que prioriza FN, o volume exacerbado de falso-positivos se deu devido à presença da lesão avançada no primeiro exame, conforme ilustra as regiões falso-positivas da Figura 6.13(b). Por outro lado, devido à característica intrínseca desse modelo de minimizar casos de falso-negativos em detrimento de aceitar regiões falso-positivas, o algoritmo resultou em um ponto de sensibilidade máxima (ρ_X) no 85º percentil, gerando regiões de interesse grandes, conforme Figura 6.13(b) embora com menor confiança na classificação.

Ainda para o exame AN4KC, os modelos que priorizaram F-Score e FP em detrimento de FN, conforme Tabelas 6.9 e 6.11, resultaram em menores volumes de regiões falso-positivas, embora não tenham detectado o CHC inicial (lesão #57) originalmente demarcada pelo radiologista. No geral, embora o equilíbrio entre sensibilidade e especificidade tenha reduzido a estimativa de erros falso-positivos em exames com lesões avançadas ou múltiplas lesões, como por exemplo nos exames A4NK e A4NKC, respectivamente, o modelo priorizando FN obteve melhores resultados tanto para sensibilidade quanto para a especificidade nos demais exames (Tabelas 6.9, 6.10 e 6.11). Isso também foi evidenciado pelas curvas ROC, nas quais o modelo $EOCSVM_{TFN}$ resultou na curva com resposta de subida mais rápida, i.e., e aumentou significativamente a sensibilidade sem resultar no decremento da especificidade, implicando em um maior valor de AUC.

Figura 6.13 Exames A4NK (esquerda) e A4NKC (direita) na fase arterial para os modelos priorizando (a) F-Score, (b) FN e (c) FP. As regiões são discriminadas pelos intervalos de percentil de acordo com a escala de cor na parte inferior da figura, no qual um menor valor de percentil reflete em uma maior confiança na classificação.



Para compreender o melhor desempenho do $EOCSVM_{FN}$ em relação aos demais modelos, foram avaliados visualmente alguns exames com alta confiança na classificação (i.e., $\rho_X = 1^\circ$ percentil) para todos modelos. Assim, foram avaliados os exames hccDB09, A1EA, A25Y, A3CG e A3CK. A principal característica em comum entre esses exames, além do desempenho pelo $EOCSVM_{FN}$, é a presença de apenas uma única lesão, servindo como medida indireta da sensibilidade de detecção do CHC inicial em pacientes durante rastreamento, característica fundamental para um sistema de auxílio ao diagnóstico precoce.

Primeiramente, foi avaliado o exame A1EA para o qual o modelo $EOCSVM_{FN}$ apresentou resultado ótimo, i.e., detectou apenas o CHC inicial sem nenhuma região falso-positiva ($1 - \overline{TP}_{\rho_X} = 0\%$). Das 11 fatias contendo a lesão #35, o modelo em questão detectou o CHC inicial em 9 fatias, sendo que as duas fatias não detectadas apresentavam apenas as bordas da lesão. A Figura 6.14 apresenta todas as fatias da lesão #35 detectadas pelo $EOCSVM_{FN}$ no exame A1EA.

A Figura 6.14 destaca o modo em que a região de interesse varia de acordo com a dimensão e forma da lesão nas diferentes fatias. Tal característica se deve ao processamento das partículas analisadas, que resultou no realce de regiões que atraíram várias partículas, atenuando regiões falso-positivas. Para os demais modelos, embora a lesão tenha sido detectada, 6 regiões falso-positivas foram formadas, sendo uma para o modelo $EOCSVM_{FP}$ e cinco para o $EOCSVM_{F-score}$.

Para o exame hccDB09, o CHC inicial (lesão #6), ilustrado na Figura 6.15 pela fatia central da lesão na fase arterial, foi detectado por todos os modelos. Entretanto, 7 regiões falso-positivas foram detectadas no exame, sendo uma para os modelos (a) $EOCSVM_{F-score}$ e (b) $EOCSVM_{FN}$, e cinco para o modelo (c) $EOCSVM_{FP}$. Por meio da avaliação visual, notou-se que apenas duas regiões falso-positivas estavam, de fato, longe da lesão verdadeiro-positiva detectada pelo radiologista. Isto pode ter ocorrido devido à concentração de partículas em diferentes regiões entre as partículas, uma vez que a lesão foi pouco realçada pelo contraste na fase arterial, conforme observa-se na Figura 6.15. Assim, houve uma descontinuidade entre as regiões classificadas resultando na formação das regiões falso-positivas.

Figura 6.14 Fatias detectadas pelo modelo $EOCSVM_{FN}$ contendo o CHC inicial #35 na fase arterial. As fatias foram ampliadas para melhorar a visualização da lesão e da fronteira da região do 1º percentil.

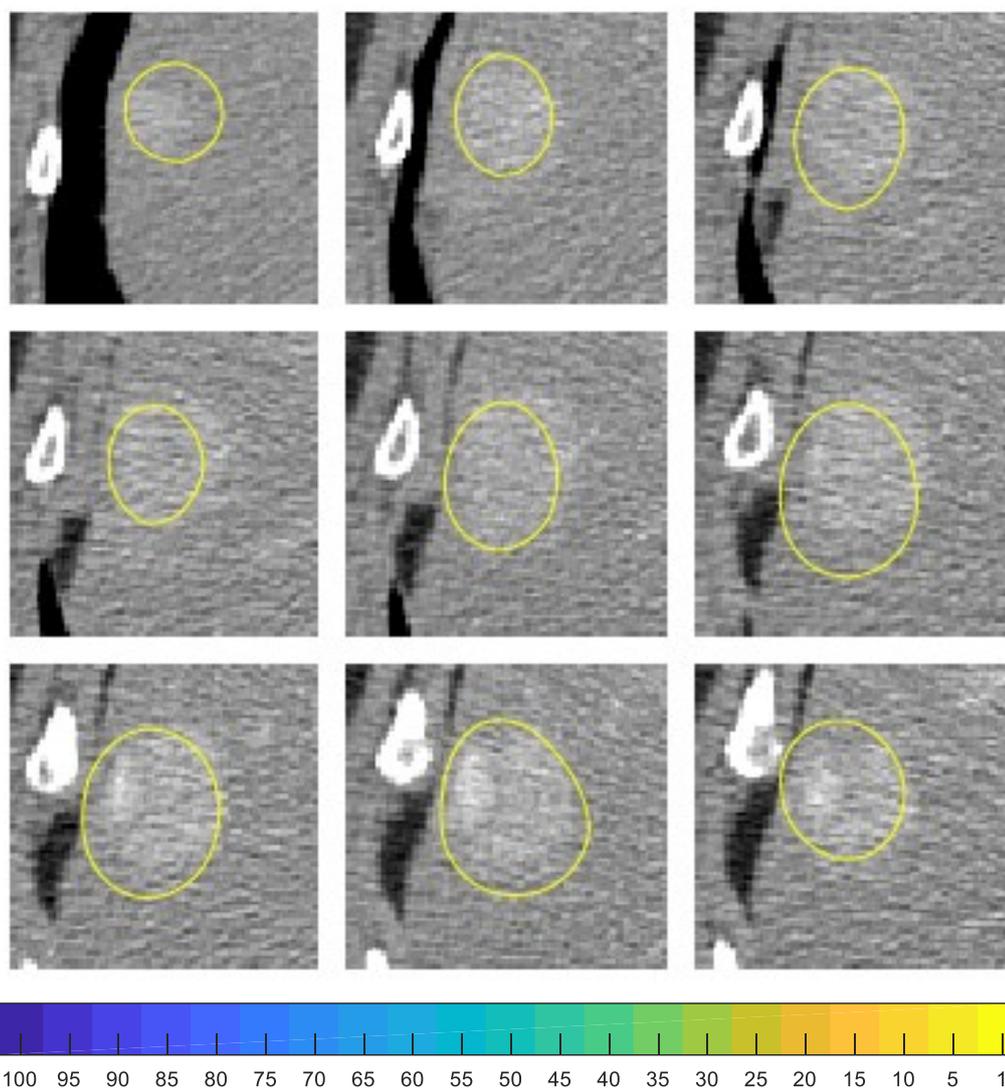
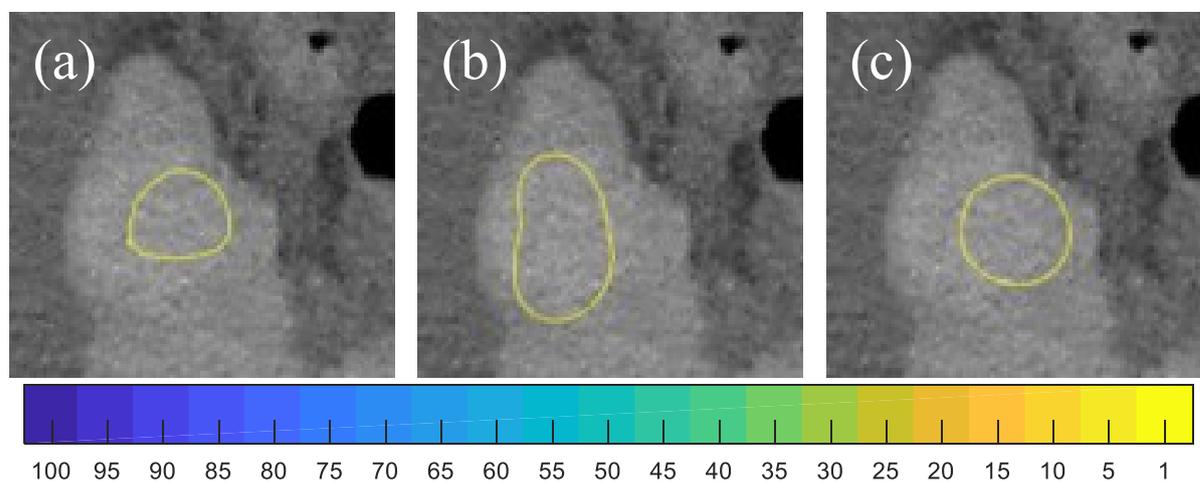
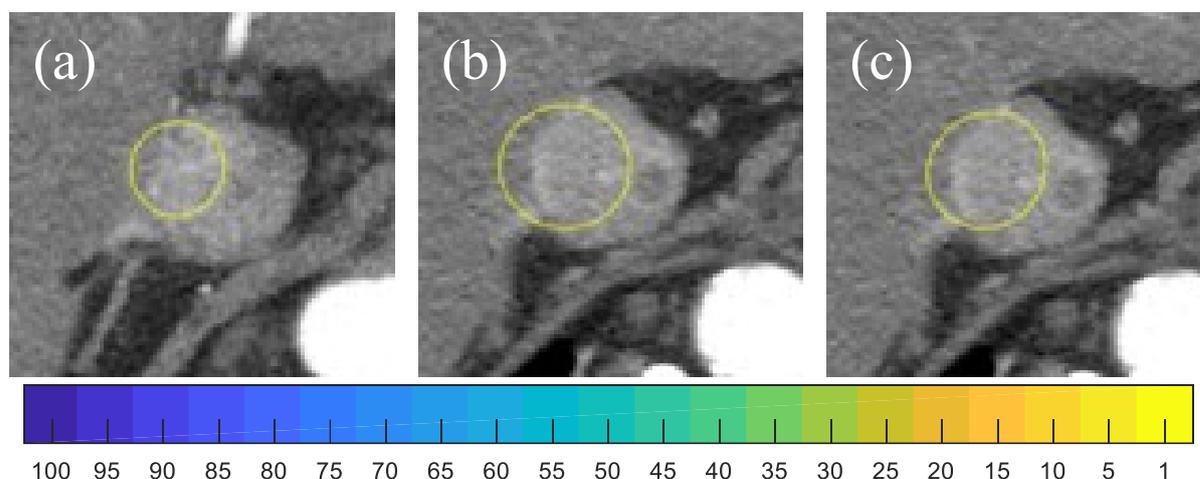


Figura 6.15 Fatias centrais do CHC inicial #6 na fase arterial do exame hccDB09. As regiões apresentadas se referem aos modelos (a) $EOCSVM_{F-Score}$, (b) $EOCSVM_{FN}$ e (c) $EOCSVM_{FP}$.



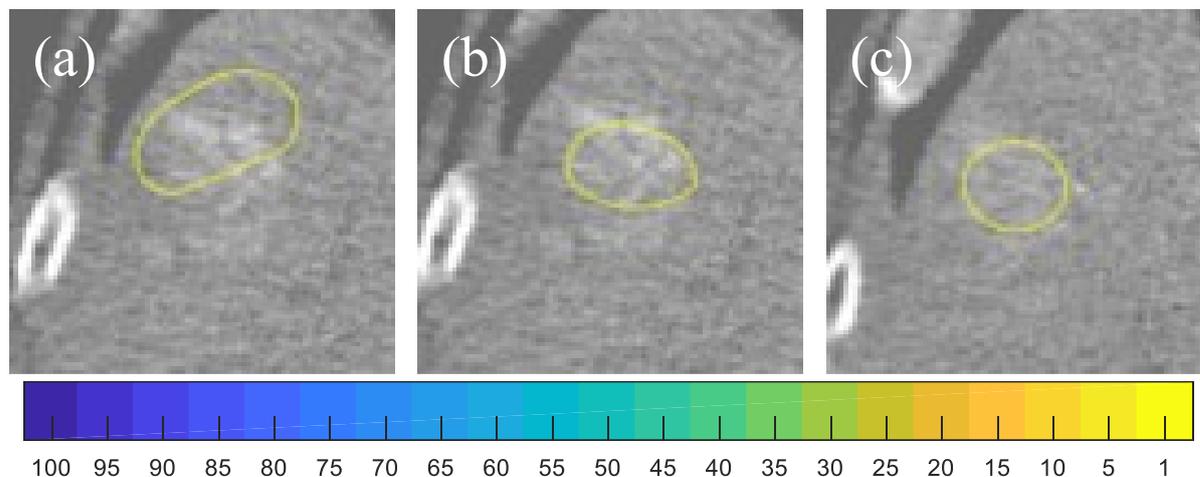
Para o exame A3CG, o CHC inicial (lesão #64) representa um caso atípico de lesão solitária, pois está contida no interior da veia cava inferior, conforme ilustrado na Figura 6.16. Ainda assim, a lesão foi detectada por todos os modelos, embora com maior volume de regiões falso-positivas para o modelo (b) $EOCSVM_{FN}$. Para o modelo (a) $EOCSVM_{F-score}$, este foi o exame com menor volume estimado de regiões falso-positivas, enquanto para o modelo (c) $EOCSVM_{FP}$ o terceiro menor volume.

Figura 6.16 Fatias centrais do CHC inicial #64 no interior da veia cava inferior na fase arterial do exame A3CG. As regiões apresentadas se referem aos modelos (a) $EOCSVM_{F-score}$, (b) $EOCSVM_{FN}$ e (c) $EOCSVM_{FP}$.



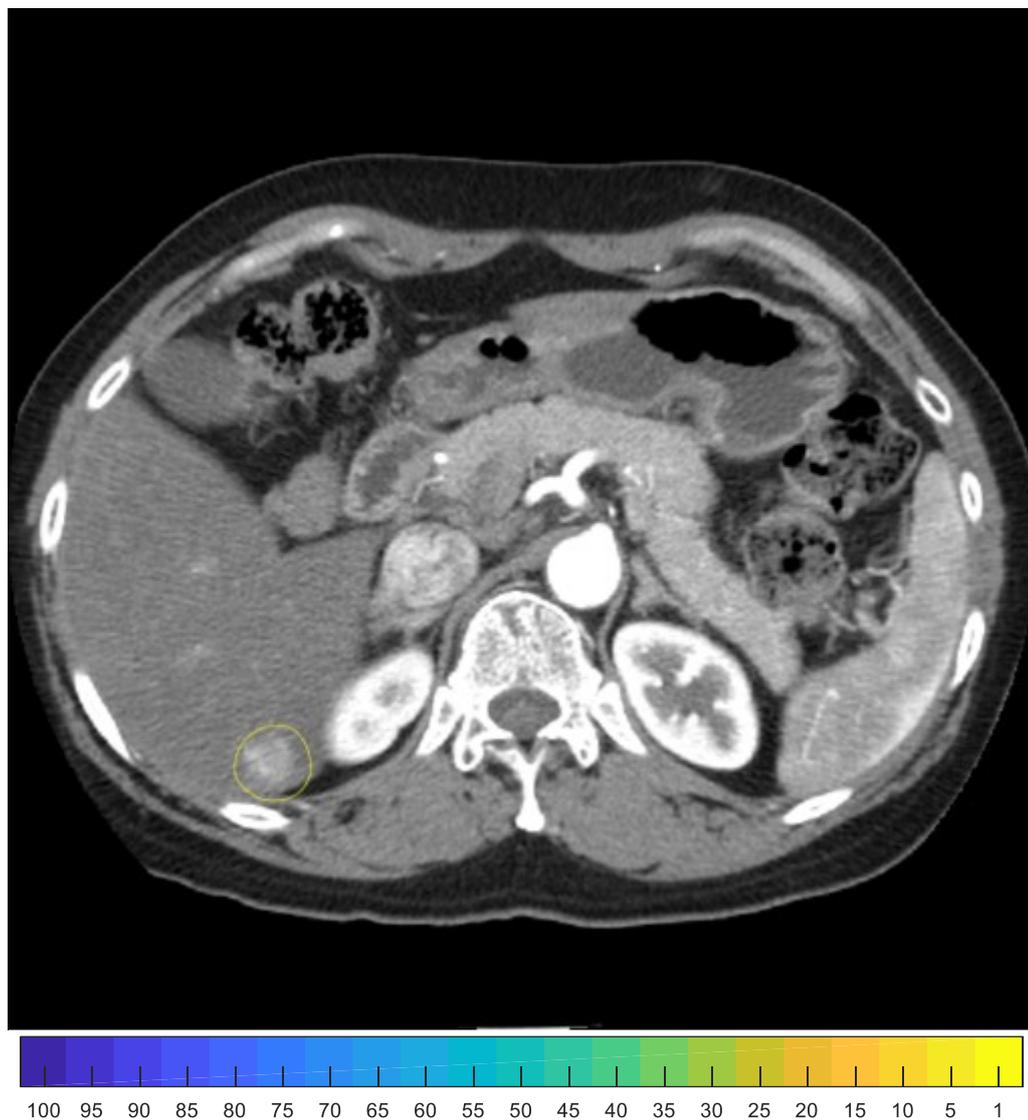
O exame A3CK foi outro exame no qual todos os modelos detectaram corretamente o CHC inicial. Neste caso, o CHC inicial (lesão #66) é uma lesão pouco vascularizada, fazendo-a aparecer pouco realçada na fase arterial, conforme ilustrado pela Figura 6.17. Entretanto, embora de difícil visualização, os modelos (b) $EOCSVM_{FN}$ e (c) $EOCSVM_{FP}$ foram capazes de criar uma região de interesse centralizada na lesão, enquanto o modelo (a) $EOCSVM_{F-score}$ criou uma região ligeiramente espalhada.

Figura 6.17 Fatias centrais do CHC inicial #66 na fase arterial do exame A3CK. As regiões apresentadas se referem aos modelos (a) $EOCSVM_{F-score}$, (b) $EOCSVM_{FN}$ e (c) $EOCSVM_{FP}$.



Por meio dos exames hccDB09, A3CG e A3CK, foi possível visualizar como os três modelos responderam corretamente aos exames com lesões pequenas, focais, e solitárias, similarmente ao esperado em um exame de rastreamento para o grupo de risco de CHC inicial (BRUIX; SHERMAN, 2011; MITCHELL et al., 2015). Entretanto, para contrastar os exames supracitados e demonstrar novamente os resultados superiores para o modelo $EOCSVM_{FN}$, o CHC inicial (lesão #63) do exame A25Y é apresentado na Figura 6.18. Esta lesão, similarmente às apresentadas anteriormente, é pequena, focal e solitária no exame. Entretanto, apenas o modelo $EOCSVM_{FN}$ foi capaz de detectá-la, mantendo ainda uma pequena quantidade de regiões falso-positivas e uma baixa estimativa de volume falso-positivo.

Figura 6.18 Fatia central do CHC inicial #63 na fase arterial do exame A25Y. Neste exame apenas o modelo $EOCSVM_{FN}$ foi capaz de detectar a lesão.

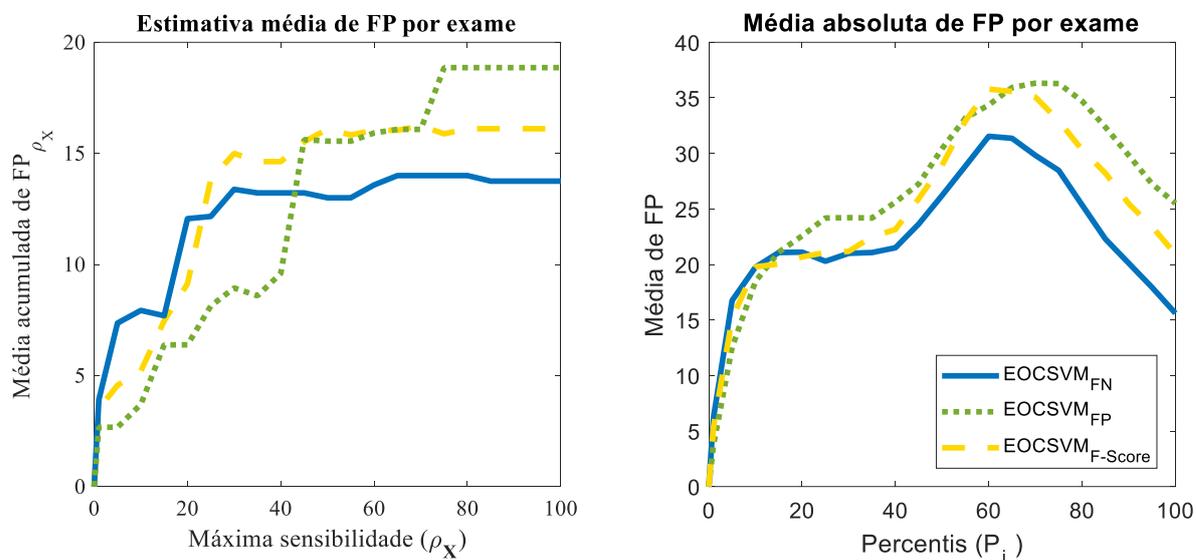


Os resultados apresentados demonstraram que todos os modelos possuem desempenho satisfatórios, principalmente para exames com um número reduzido de lesões e sem lesões avançadas em qualquer fatia, como demonstrado pelo resultado do modelo $EOCSVM_{FN}$ para o exame A1EA. Também, para o modelo $EOCSVM_{FN}$, nota-se melhores resultados para os exames mais recentes, porém esta característica não foi observada para os demais modelos. Traçando um paralelo com o trabalho de Zhu et al. (2015) (ZHU et al., 2015), no qual o parênquima hepático foi modelado para a detecção de anomalias (possíveis lesões) por meio de *autoencoders* com ELM (LENG et al., 2015), o DFEN-ELM obteve uma média de 3,45 falso-positivos por paciente. Neste trabalho, considerando todos os 28 exames disponíveis, a metodologia proposta obteve uma média de 13,75 falso-positivos por paciente para o melhor modelo ($EOCSVM_{FN}$). Entretanto, diferentemente de (ZHU et al., 2015), regiões contendo CHCs avançados, não anotados pelo especialista, ou outros tipos de lesões hepáticas, foram consideradas falso-positivas.

Por outro lado, considerando apenas os 11 exames (13 lesões) nos quais assume-se 99% de confiança na classificação ($\rho_x = P_1$) para o $EOCSVM_{FN}$, foi verificada uma redução na média de falso-positivos para 3,91 casos por paciente, aproximando, assim, dos resultados encontrados por Zhu et al. (ZHU et al., 2015). Assim, este trabalho obteve taxas equiparáveis ao trabalho de Zhu et al. (ZHU et al., 2015), porém com o foco na detecção de um tipo específico de lesão.

A Figura 6.19 apresenta (a) a estimativa média de falso-positivos para cada ponto de máxima sensibilidade do sistema e (b) o valor médio absoluto, i.e., independentemente da taxa de falso-negativos, para todos valores de percentil analisados.

Figura 6.19 Valores médios de FP por exame de acordo com (a) a máxima sensibilidade de cada exame (ρ_x) e (b) os valores absolutos de FP para os percentis independentemente da sensibilidade do sistema.



Por meio da Figura 6.19 (a) é possível visualizar o incremento da média de regiões falso-positivas para os diferentes pontos de sensibilidade máxima, mostrando, inicialmente, a tendência dos modelos $EOCSVM_{FP}$ e $EOCSVM_{F-Score}$ em priorizar uma menor taxa de FP em detrimento da taxa de FN. Por outro lado, a Figura 6.19(b) apresenta, até o 15º percentil, um valor médio de FP semelhante para todos os modelos, sendo as quedas no valor médio, após o 60º percentil, referentes ao acúmulo e união de regiões falso-positivas devido à expansão das partículas, conforme Seção 5.5.3.1.

7 Conclusão

Nesta tese, foi introduzido o uso de *One-Class Support Vector Machines* para a caracterização do CHC inicial e sua posterior detecção por meio de *Particle Swarm Optimization*. Os resultados apresentados permitiram confirmar a hipótese de que o uso de um modelo OCSVM caracterizando o CHC inicial como função de aptidão de um PSO possibilita a detecção de CHC inicial em exames de CT.

Entre os modelos EOCSVM criados, o modelo otimizado para priorizar uma menor taxa de falso-negativos obteve os melhores resultados. Embora este modelo tenha aceito taxas de falso-positivos relativamente altas durante o treinamento, ele resultou no menor volume de falso-positivos durante a avaliação da detecção do CHC inicial, devido às respostas de maior magnitude para regiões contendo verdadeiro-positivos.

Por outro lado, embora fosse esperado que os demais modelos resultassem em menores taxas de falso-positivos, os resultados permitiram concluir que a tentativa de minimização de falso-positivos em detrimento de menores taxa de falso-negativos apenas aproximou a magnitude da resposta dos modelos para as regiões de verdadeiro-positivos e falso-positivos. Esta foi a principal causa da queda no desempenho dos modelos priorizando F-Score e taxa de FP.

No geral, todos os modelos testados neste trabalho obtiveram melhores desempenhos para exames de pacientes com apenas uma lesão e sem outras complicações. Também, a partir da introdução de uma função multiobjetiva baseada em Mahalanobis, foi possível contornar a maldição da dimensionalidade, o que resultou em uma seleção sem restrições de atributos e melhorou a classificação de CHC inicial em relação aos classificadores sem seleção de atributos. Isto mostrou que, de fato, a seleção de atributos adequados foi fundamental para o treinamento dos modelos de caracterização de CHC inicial.

Em relação à busca por lesões nos exames de CT, o uso da meta-heurística baseada em PSO foi fundamental para otimização da busca e avaliação do tecido hepático. A otimização em busca de ótimos-locais (lbest PSO) permitiu a avaliação de múltiplas regiões simultaneamente além de desassociar as fases de contraste nos exames, tornando possível a detecção de CHC inicial em exames com fases de contraste dessincronizadas.

Em complemento, a segmentação 3D do tecido hepático, por meio da criação de um modelo que caracteriza o parênquima hepático, possibilitou a redução do espaço de busca para o PSO. O uso de evolução diferencial para otimização da identificação do fígado em CT, e para o lançamento de múltiplas sementes no exame, permitiu a caracterização do parênquima hepático por meio de OCSVM. Este modelo foi essencial para o bom desempenho do processo de segmentação 3D, obtendo melhores resultados quando comparados aos modelos puramente estatísticos.

7.1 CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS

Nesta tese, foram utilizados diversos conceitos de aprendizado de máquina para auxiliar na detecção de uma importantíssima lesão hepática. Foi demonstrado que é possível realizar a detecção de um tipo específico de lesão por meio da inversão dos modelos de uma classe (detecção de novidade).

Além disso, foi introduzida a utilização de modelos de fronteira de decisão fechada como função de aptidão de um algoritmo de otimização. Além de otimizar o processo de busca por lesões, minimizando o erro do modelo, o uso de meta-heurísticas permitiu desassociar as fases de contraste, simplificando problemas inerentes aos exames de CT devido à dessincronização de fases.

Outra importante contribuição desta tese foi a introdução de uma função de aptidão multiobjetivo por meio da separação entre a métrica de Mahalanobis e a dimensionalidade do espaço de atributos para a seleção de atributos em problemas de uma classe. Em relação à segmentação do fígado em CT, o uso de um modelo de fronteira de decisão fechada como critério de inclusão no algoritmo de crescimento de região foi introduzido. Diferentemente de um critério puramente estatístico, o uso de modelos de uma classe permitiu a criação de uma fronteira de decisão não linear, resultando em uma segmentação volumétrica do fígado com resultados superiores aos métodos previamente testados, assim, provendo uma nova técnica para segmentação em imagens médicas.

Quando comparado ao estado da arte, os métodos introduzidos nesta tese permitiram o desenvolvimento de modelos para a caracterização e, posteriormente, a busca de CHC inicial em exames de CT. Embora os resultados de cada etapa, quando comparados com a literatura, não apresentaram ganhos significativos, os métodos introduzidos nesta tese para solucionar as lacunas identificadas no estado da arte foram fundamentais para avaliar e responder a hipótese levantada.

No geral, todos os modelos desenvolvidos obtiveram taxas de acerto elevadas, sendo o diferencial deste método a busca não determinística que permitiu a detecção de CHC inicial utilizando múltiplas fases de contraste. Portanto, este trabalho contribui cientificamente ao introduzir um novo método de detecção automática de CHC inicial em exames de CT com ao menos duas fases de contraste.

7.2 TRABALHOS FUTUROS

O próximo passo para a continuidade deste trabalho é a validação dos modelos apresentados na prática clínica. Para isto, será necessária a busca por exames de rastreamento com achados iniciais. Por meio da validação na prática clínica será possível iniciar a transladação das contribuições científicas para a aplicação de fato como um sistema CAD.

Para isso, será fundamental para a transladação desta tese o desenvolvimento de uma interface gráfica para utilização clínica dos métodos propostos. Esta interface deverá fornecer todas as informações pertinentes sobre o exame ao especialista, além de permitir a seleção dos intervalos de confiança das regiões para visualização, reduzindo a quantidade de regiões expostas. Finalmente, por meio da transladação desta tese, espera-se auxiliar no diagnóstico precoce do CHC, aumentando a probabilidade de sucesso em tratamentos curativos aos pacientes.

Referências

ANASTÁCIO, R.; THOMAZ, R. L.; MACEDO, T. A. A.; PATROCINIO, A. C. Comparação entre técnicas para segmentação automática de fígado utilizando crescimento de região. **Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde ISSN: 2236-1103**, v. 5, n. 4, p. 1–12, 23 fev. 2016. <https://doi.org/10.18816/r-bits.v5i4.7061>

ARII, S.; YAMAOKA, Y.; FUTAGAWA, S.; INOUE, K.; KOBAYASHI, K.; KOJIRO, M.; MAKUUCHI, M.; NAKAMURA, Y.; OKITA, K.; YAMADA, R. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 32, n. 6, p. 1224–9, 2000. <https://doi.org/10.1053/jhep.2000.20456>

BILELLO, M.; GOKTURK, S. B.; DESSER, T.; NAPEL, S.; JEFFREY, R. B.; BEAULIEU, C. F. Automatic detection and classification of hypodense hepatic lesions on contrast-enhanced venous-phase CT. **Medical physics**, v. 31, n. 9, p. 2584–2593, 2004. <https://doi.org/10.1118/1.1782674>

BRONZINO, J. D.; PETERSON, D. R. **Biomedical Signals, Imaging, and Informatics**. CRC Press, 2014.

BRUIX, J.; SHERMAN, M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. **Hepatology**, v. 53, n. 3, p. 1020–1022, mar. 2011. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>

BUZUG, T. **Computed Tomography: From Photon Statistics to Modern Cone-Beam CT**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-39408-2>

CAGNONI, S.; DOBRZENIECKI, A. B.; POLI, R.; YANCH, J. C. Genetic algorithm-based interactive segmentation of 3D medical images. **Image and Vision Computing**, v. 17, n. 12, p. 881–895, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0262-8856\(98\)00166-8](https://doi.org/10.1016/S0262-8856(98)00166-8)

CHANDRASHEKAR, G.; SAHIN, F. A survey on feature selection methods. **Computers & Electrical Engineering**, v. 40, n. 1, p. 16–28, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.compeleceng.2013.11.024>

CHEN, E. L.; CHUNG, P. C.; CHEN, C. L.; TSAI, H. M.; CHANG, C. I. An automatic diagnostic system for CT liver image classification. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 45, n. 6, p. 783–794, 1998.

<https://doi.org/10.1109/10.678613>

CHEN, G.; CHEN, J. A novel wrapper method for feature selection and its applications. **Neurocomputing**, v. 159, p. 219–226, 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.neucom.2015.01.070>

CHI, Y.; ZHOU, J.; VENKATESH, S. K.; HUANG, S.; TIAN, Q.; HENNEDIGE, T.; LIU, J. Computer-aided focal liver lesion detection. **International journal of computer assisted radiology and surgery**, v. 8, n. 4, p. 511–25, 2013.

<https://doi.org/10.1007/s11548-013-0832-8>

CHIH-WEI HSU, CHIH-CHUNG CHANG, AND C.-J. L. **A Practical Guide to Support Vector Classification** Disponível em: <<http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/papers/guide/guide.pdf>> .

CLARK, K.; VENDT, B.; SMITH, K.; FREYMANN, J.; KIRBY, J.; KOPPEL, P.; MOORE, S.; PHILLIPS, S.; MAFFITT, D.; PRINGLE, M.; TARBOX, L.; PRIOR, F. The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository. **Journal of Digital Imaging**, v. 26, n. 6, p. 1045–1057, 25 dez. 2013.

<https://doi.org/10.1007/s10278-013-9622-7>

CORTES, C.; VAPNIK, V. Support-vector networks. **Machine Learning**, v. 20, n. 3, p. 273–297, set. 1995. <https://doi.org/10.1007/BF00994018>

DA SILVA, I. N.; SPATTI, D. H.; FLAUZINO, R. A. **Redes neurais artificiais para engenharia e ciências aplicadas**.

DEHMESHKI, J.; YE, X.; LIN, X.; VALDIVIESO, M.; AMIN, H. Automated detection of lung nodules in CT images using shape-based genetic algorithm. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 31, n. 6, p. 408–417, 2007.

<https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2007.03.002>

DOI, K. Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential. **Computerized medical imaging and graphics: the official journal of the Computerized Medical Imaging Society**, v. 31, n. 4–5, p. 198–211, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2007.02.002>

DUDA, D.; KRETOWSKI, M.; BEZY-WENDLING, J. Texture characterization for hepatic tumor recognition in multiphase CT. **Biocybernetics and Biomedical Engineering**, v. 26, n. 4, p. 15, 2006.

DUDA, D.; KRĘTOWSKI, M.; BÉZY-WENDLING, J. Computer-Aided Diagnosis of Liver Tumors Based on Multi-Image Texture Analysis of Contrast-Enhanced CT. Selection of the Most Appropriate Texture Features. **Studies in Logic, Grammar and Rhetoric**, v. 35, n. 1, p. 49–70, 1 jan. 2013. <https://doi.org/10.2478/slgr-2013-0039>

EL-SERAG, H. B.; DAVILA, J. A. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. **Hepatology**, v. 39, n. 3, p. 798–803, 2004.

ERICKSON, B. J.; KIRK, S.; LEE, Y.; BATHE, O.; KEARNS, M.; GERDES, C.; RIEGER-CHRIST, K.; LEMMERMAN, J. **Radiology Data from The Cancer Genome Atlas Liver Hepatocellular Carcinoma [TCGA-LIHC] collection**The Cancer Imaging Archive, , 2016. <https://doi.org/10.7937/k9/tcia.2016.immqw8uq>

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER; EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. **Journal of hepatology**, v. 56, n. 4, p. 908–43, abr. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>

FERREL, L. D.; KAKAR, S. **Liver Pathology**.

GHOSH, P.; MITCHELL, M. Segmentation of medical images using a genetic algorithm. **Proceedings of the 8th annual conference on Genetic and evolutionary computation GECCO 06**, p. 1171, 2006. <https://doi.org/10.1145/1143997.1144183>

GLETSOS, M.; MOUGIAKAKOU, S. G.; MATSOPOULOS, G. K.; NIKITA, K. S.; NIKITA, A. S.; KELEKIS, D. A computer-aided diagnostic system to characterize CT focal liver lesions: design and optimization of a neural network classifier. **IEEE transactions on information technology in biomedicine: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, v. 7, n. 3, p. 153–162, 2003. <https://doi.org/10.1109/TITB.2003.813793>

HALL, P.; XUE, J.-H. On selecting interacting features from high-dimensional data. **Computational Statistics & Data Analysis**, v. 71, p. 694–708, mar. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.csda.2012.10.010>

HARALICK, R. M.; SHANMUGAM, K.; DINSTEN, I. H. Textural features for image classification. **Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on**, n. 6, p. 610–621, 1973.

HASSANIEN, A. E.; EMARY, E. **Swarm intelligence: principles, advances, and applications**. CRC Press, 2016.

HAYAT, M. A. **Methods of Cancer Diagnosis, Therapy and Prognosis**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2008. v. 2 <https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8369-3>

HEIMANN, T.; VAN GINNEKEN, B.; STYNER, M. A.; ARZHAIEVA, Y.; AURICH, V.; BAUER, C.; BECK, A.; BECKER, C.; BEICHEL, R.; BEKES, G.; BELLO, F.; BINNIG, G.; BISCHOF, H.; BORNIK, A.; CASHMAN, P.; YING CHI; CORDOVA, A.; DAWANT, B. M.; FIDRICH, M.; FURST, J. D.; FURUKAWA, D.; GRENACHER, L.; HORNEGGER, J.; KAINMULLER, D.; KITNEY, R. I.; KOBATAKE, H.; LAMECKER, H.; LANGE, T.; JEONGJIN LEE; LENNON, B.; RUI LI; SENHU LI; MEINZER, H.-P.; NEMETH, G.; RAICU, D. S.; RAU, A.-M.; VAN RIKXOORT, E. M.; ROUSSON, M.; RUSKO, L.; SADDI, K. A.; SCHMIDT, G.; SEGHERS, D.; SHIMIZU, A.; SLAGMOLEN, P.; SORANTIN, E.; SOZA, G.; SUSOMBOON, R.; WAITE, J. M.; WIMMER, A.; WOLF, I. Comparison and Evaluation of Methods for Liver Segmentation From CT Datasets. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 28, n. 8, p. 1251–1265, ago. 2009. <https://doi.org/10.1109/TMI.2009.2013851>

HOUNSFIELD, G. N. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. **The British Journal of Radiology**, v. 46, n. 552, p. 1016–1022, dez. 1973. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-46-552-1016>

JAAKKOLA, T.; DIEKHANS, M.; HAUSSLER, D. Using the Fisher kernel method to detect remote protein homologies. **International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB)**, p. 149–158, 1999.

JIN'NO, K.; SANO, R.; SAITO, T. Particle swarm optimization with switched topology. **Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE**, v. 6, n. 1, p. 181–193, 2015. <https://doi.org/10.1588/nolta.6.181>

KENNEDY, J.; EBERHART, R. **Particle swarm optimization**. Proceedings of ICNN'95 - International Conference on Neural Networks. **Anais...IEEE**, 1995
Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/document/488968/>>
<https://doi.org/10.1109/ICNN.1995.488968>

KIM, K. W.; LEE, J. M. J. Y.; KLOTZ, E.; PARK, H. S.; LEE, D. H.; KIM, J. Y.; KIM, S. J. S. H.; KIM, S. J. S. H.; LEE, J. M. J. Y.; HAN, J. K.; CHOI, B. I. Quantitative CT color mapping of the arterial enhancement fraction of the liver to detect hepatocellular carcinoma. **Radiology**, v. 250, n. 2, p. 425–434, 2009. <https://doi.org/10.1148/radiol.2501072196>

KUDO, M. Early hepatocellular carcinoma: definition and diagnosis. **Liver cancer**, v. 2, n. 2, p. 69–72, 2013. <https://doi.org/10.1159/000343842>

KUDO, M.; IZUMI, N.; KOKUDO, N.; MATSUI, O.; SAKAMOTO, M.; NAKASHIMA, O.; KOJIRO, M.; MAKUUCHI, M. **Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-based clinical practice guidelines proposed by the Japan society of hepatology (JSH) 2010 updated version**. Digestive Diseases. **Anais...**2011 <https://doi.org/10.1159/000327577>

KUMAR, S. S.; DEVAPAL, D. **Survey on recent CAD system for liver disease diagnosis**. Control, Instrumentation, Communication and Computational Technologies (ICCICCT), 2014 International Conference on. **Anais...**IEEE, 2014

KUMAR, S. S.; MONI, R. S.; RAJEESH, J. Automatic Segmentation of Liver and Tumor for CAD of Liver. **Advances**, v. 2, n. 1, p. 63–70, 2011a. <https://doi.org/10.4304/jait.2.1.63-70>

KUMAR, S. S.; MONI, R. S.; RAJEESH, J. Contourlet Transform based Computer-Aided Diagnosis system for liver tumors on computed tomography images. **2011 International Conference on Signal Processing, Communication, Computing and Networking Technologies**, n. Iccscn, p. 217–222, 2011b. <https://doi.org/10.1109/ICSCCN.2011.6024547>

KUMAR, S. S.; MONI, R. S.; RAJEESH, J. An automatic computer-aided diagnosis system for liver tumours on computed tomography images. **Computers & Electrical Engineering**, v. 39, n. 5, p. 1516–1526, jul. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.compeleceng.2013.02.008>

KUMAR, V. Feature Selection: A literature Review. **The Smart Computing Review**, v. 4, n. 3, 30 jun. 2014. <https://doi.org/10.6029/smarter.2014.03.007>

LAWS, K. I. Rapid Texture Identification. **Proc. SPIE 0238, Image Processing for Missile Guidance**, v. 238, p. 376–381, 1980a. <https://doi.org/10.1117/12.959169>

LAWS, K. I. **Textured image segmentation**. University of Southern California, 1980b. [https://doi.org/10.1016/S0262-8856\(97\)00021-8](https://doi.org/10.1016/S0262-8856(97)00021-8)

LENCIONI, R.; BAERT, A. L.; CIONI, D.; BARTOLOZZI, C. **Focal Liver Lesions: Detection, Characterization, Ablation**. Springer Berlin Heidelberg, 2006.

LENCIONI, R.; CIONI, D.; CROCETTI, L.; FRANCHINI, C.; PINA, C. DELLA; LERA, J.; BARTOLOZZI, C. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. **Radiology**, v. 234, n. 3, p. 961–7, 1 mar. 2005. <https://doi.org/10.1148/radiol.2343040350>

LENG, Q.; QI, H.; MIAO, J.; ZHU, W.; SU, G. One-Class Classification with Extreme Learning Machine. **Mathematical Problems in Engineering**, v. 2015, p. 1–11, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/412957>

LI, B. N.; CHUI, C. K.; CHANG, S.; ONG, S. H. A new unified level set method for semi-automatic liver tumor segmentation on contrast-enhanced CT images. **Expert Systems with Applications**, v. 39, n. 10, p. 9661–9668, ago. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2012.02.095>

LIM, S. J.; JEONG, Y. Y.; HO, Y. S. Automatic liver segmentation for volume measurement in CT Images. **Journal of Visual Communication and Image Representation**, v. 17, n. 4, p. 860–875, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jvcir.2005.07.001>

LINDEN, R. **Algoritmos Genéticos**. BRASPORT, 2008.

LLOVET, J. M.; BRUIX, J. **Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008** **Journal of Hepatology**, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.022>

MAHALANOBIS, P. C. On the generalized distance in statistics. **Proceedings of the National Institute of Sciences (Calcutta)**, v. 2, p. 49–55, 1936.

MARCHAL, G.; VOGL, T. J.; HEIKEN, J. P.; RUBIN, G. D. **Multidetector-Row Computed Tomography: Scanning and Contrast Protocols**. Milano: Springer Milan, 2005. v. 12 <https://doi.org/10.1007/b139071>

MARUYAMA, K.; SAITO, T. **Deterministic Particle Swarm Optimizers with Collision for Discrete Multi-solution Problems**. 2013 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics. **Anais...IEEE**, out. 2013 Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/document/6721984/>> <https://doi.org/10.1109/SMC.2013.231>

MASSOPTIER, L.; CASCIARO, S. A new fully automatic and robust algorithm for fast segmentation of liver tissue and tumors from CT scans. **European Radiology**, v. 18, n. 8, p. 1658–1665, 28 ago. 2008. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-0924-y>

MCEVOY, S. H.; MCCARTHY, C. J.; LAVELLE, L. P.; MORAN, D. E.; CANTWELL, C. P.; SKEHAN, S. J.; GIBNEY, R. G.; MALONE, D. E. Hepatocellular carcinoma: illustrated guide to systematic radiologic diagnosis and staging according to guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. **Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 33, n. 6, p. 1653–68, 2013. <https://doi.org/10.1148/rq.336125104>

MEDINA, A. J. R.; PULIDO, G. T.; RAMÍREZ-TORRES, J. G. A Comparative Study of Neighborhood Topologies for Particle Swarm Optimizers. **IJCCI 2009 - Proceedings of the International Joint Conference on Computational Intelligence**, n. December, p. 152–159, 2009.

METZ, C. E. Basic principles of ROC analysis. **Seminars in nuclear medicine**, v. 8, n. 4, p. 283–298, 1978. [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(78\)80014-2](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(78)80014-2)

MHARIB, A. M.; RAMLI, A. R.; MASHOHOR, S.; MAHMOOD, R. B. Survey on liver CT image segmentation methods. **Artificial Intelligence Review**, v. 37, n. 2, p. 83–95, 2012. [https://doi.org/DOI 10.1007/s10462-011-9220-3](https://doi.org/DOI%2010.1007/s10462-011-9220-3)

MITCHELL, D. G.; BRUIX, J.; SHERMAN, M.; SIRLIN, C. B. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): Summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. **Hepatology**, v. 61, n. 3, p. 1056–1065, 2015. <https://doi.org/10.1002/hep.27304>

MOUGIAKAKOU, S. G.; VALAVANIS, I. K.; NIKITA, A.; NIKITA, K. S. Differential diagnosis of CT focal liver lesions using texture features, feature selection and ensemble driven classifiers. **Artificial Intelligence in Medicine**, v. 41, n. 1, p. 25–37, set. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2007.05.002>

MOYA, M. AND HUSH, D. Network constraints and multi- objective optimization for one-class classification. v. 9, n. 3, p. 463–474, 1996. [https://doi.org/10.1016/0893-6080\(95\)00120-4](https://doi.org/10.1016/0893-6080(95)00120-4)

NIEVERGELT, J. Perceptrons: An Introduction to Computational Geometry. **IEEE Transactions on Computers**, v. C-18, n. 6, p. 572–572, jun. 1969. <https://doi.org/10.1109/T-C.1969.222718>

NIXON, M. S.; AGUADO, A. S. **Feature Extraction & Image Processing for Computer Vision**. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396549-3.00001-X>

OKUMURA, E.; SANADA, S.; SUZUKI, M.; MATSUI, O. A computer-aided temporal and dynamic subtraction technique of the liver for detection of small hepatocellular carcinomas on abdominal CT images. **Physics in Medicine and Biology**, v. 51, n. 19, p. 4759–4771, 7 out. 2006. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/19/003>

OLIVEIRA, D. A.; FEITOSA, R. Q.; CORREIA, M. M. Segmentation of liver, its vessels and lesions from CT images for surgical planning. **BioMedical Engineering OnLine**, v. 10, n. 1, p. 30, 2011. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-10-30>

PATTERSON, D. W. **Artificial Neural Networks: Theory and Applications**. Prentice Hall, 1996.

PIEPER, S.; HALLE, M.; KIKINIS, R. **3D Slicer**. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Macro to Nano. **Anais...IEEE**, 2004 Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/document/1398617/>>
<https://doi.org/10.1109/ISBI.2004.1398617>

PROKOP, M.; SCHAEFER-PROKOP, C. M.; GALANSKI, M. **Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body**. Thieme, 2011.

QUATREHOMME, A.; MILLET, I.; HOA, D.; SUBSOL, G.; PUECH, W. Assessing the Classification of Liver Focal Lesions by Using Multi-phase Computer Tomography Scans. In: **Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)**. v. 7723 LNCSp. 80–91. https://doi.org/10.1007/978-3-642-36678-9_8

RATHORE, S.; IFTIKHAR, M. A.; HUSSAIN, M.; JALIL, A. **Texture analysis for liver segmentation and classification: a survey**. Frontiers of Information Technology (FIT), 2011. **Anais...IEEE**, 2011

RUMELHART, D. E.; HINTON, G. E.; WILLIAMS, R. J. Learning representations by back-propagating errors. **Cognitive modeling**, v. 5, n. 3, p. 1, 1988.

RUSKÓ, L.; PERÉNYI, Á. Automated liver lesion detection in CT images based on multi-level geometric features. **International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery**, v. 9, n. 4, p. 577–593, 5 jul. 2014. <https://doi.org/10.1007/s11548-013-0949-9>

SANO, R.; SHINDO, T.; JIN'NO, K.; SAITO, T. Particle swarm optimization with switched topology and deterministic parameters. **Conference Proceedings - IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics**, n. April, p. 530–535, 2012. <https://doi.org/10.1109/ICSMC.2012.6377779>

SCHÖLKOPF, B. **Support Vector Learning**.

SCHÖLKOPF, B.; PLATT, J. C.; SHAWE-TAYLOR, J.; SMOLA, A. J.; WILLIAMSON, R. C. Estimating the Support of a High-Dimensional Distribution. **Neural Computation**, v. 13, n. 7, p. 1443–1471, jul. 2001. <https://doi.org/10.1162/089976601750264965>

SCHÖLKOPF, B.; SMOLA, A. J.; WILLIAMSON, R. C.; BARTLETT, P. L. New Support Vector Algorithms. **Neural Computation**, v. 12, n. 5, p. 1207–1245, maio 2000. <https://doi.org/10.1162/089976600300015565>

SIEDLECKI, W.; SKLANSKY, J. A note on genetic algorithms for large-scale feature selection. **Pattern Recognition Letters**, v. 10, n. 5, p. 335–347, 1989. [https://doi.org/10.1016/0167-8655\(89\)90037-8](https://doi.org/10.1016/0167-8655(89)90037-8)

SILVERMAN, P. M.; SZKLARUK, J. Controversies in imaging of hepatocellular carcinoma: Multidetector CT (MDCT). **Cancer Imaging**, v. 5, n. 1, p. 178–187, 2005. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2005.0105>

SINGAL, A. G.; PILLAI, A.; TIRO, J. Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 4, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001624>

SMITH, N. B.; WEBB, A. **Introduction to Medical Imaging: Physics, Engineering and Clinical Applications**. Cambridge University Press, 2010.

SNOEK, J.; LAROCHELLE, H.; ADAMS, R. P. Practical Bayesian Optimization of Machine Learning Algorithms. p. 1–12, 2012. <https://doi.org/1206.2944>

SOKOLOVA, M.; JAPKOWICZ, N.; SZPAKOWICZ, S. Beyond Accuracy, F-Score and ROC: A Family of Discriminant Measures for Performance Evaluation. In: p. 1015–1021. https://doi.org/10.1007/11941439_114

STEINWART, I.; CHRISTMANN, A. **Support Vector Machines**. Springer New York, 2008.

STEWART, B. W.; WILD, C. P.; REPORT, W. C.; STEWART, B. W.; WILD, C. P.; REPORT, W. C. World cancer report 2014. **World Health Organization**, p. 1–2, 2014. <https://doi.org/9283204298>

STORN, R.; PRICE, K. Differential evolution - A simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces. **Journal of Global Optimization**, v. 11, n. 4, p. 341–359, 1997. <https://doi.org/Doi.10.1023/A:1008202821328>

TAJIMA, T.; ZHANG, X.; KITAGAWA, T.; KANEMATSU, M.; ZHOU, X.; HARA, T.; FUJITA, H.; YOKOYAMA, R.; KONDO, H.; HOSHI, H.; NAWANO, S.; SHINOZAKI, K. Computer-aided detection (CAD) of hepatocellular carcinoma on multiphase CT images. **Proceedings of SPIE**, v. 6514, p. 65142Q–65142Q–10, 2007. <https://doi.org/10.1117/12.709174>

TAX, D. M. J. **One-class classification**. Technische Universiteit Delft, 2001.

TAX, D. M. J.; DUIN, R. P. W. Data Domain Description using Support Vectors. **European Symposium on Artificial Neural Networks**, n. April, p. 251–256, 1999.

THOMAZ, R. L.; ANASTÁCIO, R.; MACEDO, T. A. A.; PATROCINIO, A. C.; SOARES, A. B. **Non-deterministic optimization using differential evolution algorithm to launch seeds for liver segmentation in MDCT**. IFMBE Proceedings. **Anais...2015a** https://doi.org/10.1007/978-3-319-19387-8_20

THOMAZ, R. L.; BONIN, J. E.; MACEDO, T. A. A.; PATROCINIO, A. C.; SOARES, A. B. **Crop tool for ROI extraction in multiphase and time-varying medical imaging**. Anais do VII Simpósio de Instrumentação e Imagens Médicas (SIIM) / VI Simpósio de Processamento de Sinais da UNICAMP. **Anais...Campinas: 2015b**

THOMAZ, R. L.; CARNEIRO, P. C.; BONIN, J. E.; MACEDO, T. A. A.; PATROCINIO, A. C.; SOARES, A. B. **Liver segmentation from MDCT using region-growing based on t location-scale distribution**. XXV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica. **Anais...Foz do Iguaçu: 2016** Disponível em: <<http://cbeb.org.br/pt/anais-e-certificados>>

THOMAZ, R. L.; CARNEIRO, P. C.; BONIN, J. E.; MACEDO, T. A. A.; PATROCINIO, A. C.; SOARES, A. B. Novel Mahalanobis-based feature selection improves one-class classification of early hepatocellular carcinoma. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 56, n. 5, p. 817–832, 16 maio 2018. <https://doi.org/10.1007/s11517-017-1736-5>

THOMAZ, R. L.; CARNEIRO, P. C.; FREITAS, A. M.; BONIN, J. E.; MACEDO, T. A. A.; PATROCINIO, A. C.; SOARES, A. B. **One-class SVM for 3D region growing segmentation of liver in Computed Tomography**. V Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia | X Simpósio de Engenharia Biomédica. **Anais...2017**

THOMPSON, B. B.; MARKS, R. J.; CHOI, J. J.; EL-SHARKAWI, M. A.; BUNJE, C. Implicit learning in autoencoder novelty assessment. **Proceedings of the 2002 International Joint Conference on Neural Networks. IJCNN'02 (Cat. No.02CH37290)**, p. 2878–2883, 2002. <https://doi.org/10.1109/IJCNN.2002.1007605>

TIFERES, D. A.; D'LPPOLITO, G. Liver neoplasms: imaging characterization. **Radiol Bras**, v. 41, n. 2, p. 119–127, 2008.

TORBENSON, M.; LEE, J.-H.; CHOTI, M.; GAGE, W.; ABRAHAM, S. C.; MONTGOMERY, E.; BOITNOTT, J.; WU, T.-T. Hepatic adenomas: analysis of sex steroid receptor status and the Wnt signaling pathway. **Modern pathology**, v. 15, n. 3, p. 189–196, 2002.

VAPNIK, V.; LERNER, A. Pattern recognition using generalized portrait method. **Automation and remote control**, v. 24, n. 6, p. 774–780, 1963. <https://doi.org/citeulike-article-id:619639>

VERVERIDIS, D.; KOTROPOULOS, C. Information Loss of the Mahalanobis Distance in High Dimensions: Application to Feature Selection. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, v. 31, n. 12, p. 2275–2281, 2009. <https://doi.org/10.1109/TPAMI.2009.84>

VOLDERS, D.; BOLS, A.; HASPELAGH, M.; COENEGRACHTS, K. Model-based iterative reconstruction and adaptive statistical iterative reconstruction techniques in abdominal CT: comparison of image quality in the detection of colorectal liver metastases. **Radiology**, v. 269, n. 2, p. 469–474, 2013. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130002>

WEIMIN HUANG; YONGZHONG YANG; ZHIPING LIN; GUANG-BIN HUANG; JIAYIN ZHOU; YUPING DUAN; WEI XIONG. **Random feature subspace ensemble based Extreme Learning Machine for liver tumor detection and segmentation**. 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. **Anais...IEEE**, ago. 2014 Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=6944667>> <https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6944667>

XIAODONG LI; LI, X. Niching without niching parameters: Particle swarm optimization using a ring topology. **IEEE Transactions on Evolutionary Computation**, v. 14, n. 1, p. 150–169, fev. 2010.
<https://doi.org/10.1109/TEVC.2009.2026270>

XU, J. W.; SUZUKI, K. Computer-aided detection of hepatocellular carcinoma in hepatic CT: False positive reduction with feature selection. **Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging**, p. 1097–1100, 2011.
<https://doi.org/10.1109/ISBI.2011.5872592>

YANG, J.; SINGH, H.; HINES, E. L.; SCHLAGHECKEN, F.; ILIESCU, D. D.; LEESON, M. S.; STOCKS, N. G. Channel selection and classification of electroencephalogram signals: An artificial neural network and genetic algorithm-based approach. **Artificial Intelligence in Medicine**, v. 55, n. 2, p. 117–126, jun. 2012.
<https://doi.org/10.1016/j.artmed.2012.02.001>

YE, J.; SUN, Y.; WANG, S.; GU, L.; QIAN, L.; XU, J. **Multi-Phase CT Image Based Hepatic Lesion Diagnosis by SVM**. 2009 2nd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics. **Anais...IEEE**, 2009 Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=5304774>>
<https://doi.org/10.1109/BMEI.2009.5304774>

ZENG, Z.; ZHANG, H.; ZHANG, R.; YIN, C. A novel feature selection method considering feature interaction. **Pattern Recognition**, Lecture Notes in Computer Science. v. 48, n. 8, p. 2656–2666, ago. 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.patcog.2015.02.025>

ZHAO, Z.; LIU, H. Searching for interacting features. **IJCAI International Joint Conference on Artificial Intelligence**, n. 3, p. 1156–1161, 2007.
<https://doi.org/10.3233/IDA-2009-0364>

ZHU, W.; HUANG, W.; LIN, Z.; YANG, Y.; HUANG, S.; ZHOU, J. Data and feature mixed ensemble based extreme learning machine for medical object detection and segmentation. **Multimedia Tools and Applications**, 2015.
<https://doi.org/10.1007/s11042-015-2582-9>

ZHUO, Z.; ZHAI, W.; LI, X.; LIU, L.; TANG, J. Local adaptive segmentation algorithm for 3-D medical image based on robust feature statistics. **Science China Information Sciences**, v. 57, n. 10, p. 1–12, 31 out. 2014.
<https://doi.org/10.1007/s11432-014-5095-7>

ZIDAN, A.; GHALI, N. I.; HASSANIEN, A. E.; HEFNY, H.; HEMANTH, J. Level set-based CT liver computer aided diagnosis system. **International Journal of Imaging and Robotics**, v. 9, n. 1, p. 26–36, 2012.