



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA



WILSON SILVA FALCO AFONSO

**ANÁLISE COMPUTACIONAL DE IMAGENS HISTOLÓGICAS DE
LESÕES DE LÁBIO: APLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO DA
QUEILITE ACTÍNICA E CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS**

Uberlândia

2022

WILSON SILVA FALCO AFONSO

**ANÁLISE COMPUTACIONAL DE IMAGENS HISTOLÓGICAS DE
LESÕES DE LÁBIO: APLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO DA
QUEILITE ACTÍNICA E CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado a Faculdade de Odontologia
da UFU, como requisito parcial para
obtenção do título de Graduado em
Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Adriano Mota Loyola
Co-orientadora: Anaíra Ribeiro Guedes
Fonseca Costa

Uberlândia

2022

SUMÁRIO

RESUMO.....	04
1 INTRODUÇÃO	05
2 OBJETIVO GERAL.....	07
2.1 Objetivos específicos.....	07
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	07
3.1. Seleção da amostra.....	07
3.2. Banco de imagens.....	07
3.3 Extração de características.....	08
3.4 Seleção de características.....	08
3.5 Classificação das imagens.....	09
3.6 Análise estatística.....	09
4 RESULTADOS	09
5 DISCUSSÃO.....	12
6 CONCLUSÃO.....	14
7 REFERÊNCIAS	14

RESUMO

O uso de sistemas operacionais para auxílio em diagnóstico vem ganhando diversas aplicações nos últimos anos. Através de algoritmos computacionais são extraídas informações de cortes histológicos, sendo possível a quantificação dos mesmos com aplicação em diagnóstico e prognóstico. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um método computacional capaz de classificar imagens de mucosa normal de lábio (TNL), queilite actínica (QA) e carcinoma de células escamosas de lábio (CCEL), verificando a aplicabilidade deste método no diagnóstico das lesões de lábio. Regiões de interesse (ROIs) foram obtidas de lâminas histológicas e submetidas ao processo de extração de características, dentre elas as entropias de Shannon, Renyi e Tsallis, índice de Moran, energia, contraste, correlação e homogeneidade. A seleção de vetores com as melhores características foi realizada pelo algoritmo ReliefF, enquanto a classificação das imagens foi realizada através dos métodos de Random Forests, Logistic Regression, e Multilayer Perceptron. Foram incluídas 5 amostras de tecido normal de lábio (TNL), 19 casos de QA e 20 de CCEL, dos quais se obteve 56, 312 e 352 ROIs, respectivamente. Notou-se uma elevação nos valores das escalas de entropia de Shannon e de entropia de Kapur, contraste e homogeneidade durante o processo de carcinogênese de lábio. As entropias de Renyi, Tsallis e Shannon e o índice de Moran foram significativas apenas ao se comparar TNL e QA com o CCEL, sendo maiores no câncer. Apenas no descritor energia os valores diminuíram do TNL para CCEL. Na classificação binária entre TNL e QA, o classificador com melhor desempenho foi MuP utilizando 16 características (AUC=0.84). Para as demais classificações binárias, o melhor desempenho foi identificado no classificador MuP com 12 características (AUC=0.89). Quando as três classes foram analisadas simultaneamente, o maior valor foi observado para MuP com 16 características (AUC=0.83). Conclui-se que a combinação de características não-morfológicas foi eficaz na distinção de imagens histológicas de TNL, QA e CCEL, utilizando principalmente o classificador Multilayer Perceptron. No entanto, se faz necessária a criação de um banco de imagens com amostras de queilite actínica que compreenda diferentes níveis de displasia epitelial para refinamento do algoritmo.

Palavras-chave: carcinoma de células escamosas bucal, lábio, biomarcador tumoral, aprendizado supervisionado de máquina, análise de imagem assistida por computador.

1. INTRODUÇÃO

A queilite actínica (QA) é uma lesão cancerizável, que acomete na maioria das vezes o lábio inferior, geralmente em indivíduos do sexo masculino, de pele clara e a partir da quinta década de vida. A exposição aos raios UV é o fator de risco mais importante na etiologia dessa lesão (LOPES MLD et al., 2015; GOMES JO et al., 2016).

A evolução da queilite actínica é lenta, o que faz com que os pacientes atribuam ao processo de envelhecimento e negligenciem a procura de um profissional, fazendo com que a lesão atinja um estágio mais avançado, podendo levar a malignização do quadro. (KAUGARS et al., 2010; DE SANTANA SARMENTO, 2014). É estimado que a transformação maligna da QA gira em torno de 10 a 30% de todos os casos (LOPES MLD et al., 2015). Além disso, a literatura atual revela que 95% dos casos de carcinoma epidermóide oral foram originados da queilite actínica (ARIOTTI et al., 2015; GOMES et al., 2016).

O carcinoma de células escamosas é o tipo histológico de tumor mais comum nos cânceres de lábio, seguido pelo carcinoma basocelular. (HOLME et al., 2000; WASSBERG et al., 2001). A apresentação clínica do câncer de lábio é geralmente a de uma lesão exofítica e crostosa com invasão variável no músculo subjacente (relacionada ao tamanho do tumor primário). O lábio adjacente frequentemente mostra características de dano actínico do sol, como mudança de cor, adelgaçamento da mucosa e várias áreas associadas de leucoplasia. (WOLF et al., 2012)

Os métodos de identificação dessa doença vêm sendo aprimorados, porém esse tipo de lesão ainda apresenta 50% de chance de sobrevivência em 5 anos após diagnóstico (INCA, 2017). Isso mostra a necessidade de métodos mais precisos no diagnóstico e prognóstico dessa doença, além de mais análises de suas bases moleculares, características e quais lesões correm risco de malignização. (MCGREGOR et al., 2002; KUMAR; ASTER; ABBAS, 2010).

Com a ajuda de sistemas computacionais de auxílio ao diagnóstico, o diagnóstico histopatológico ganha maiores aplicações, proporcionando análise quantitativa em grande número de dados histológicos, como imagens e sinais, e em padrões e características que apenas o ser humano sozinho não é capaz de perceber (GONZALEZ; WOODS, 2010; KRISHNAN et al., 2010; BELSARE; MUSHRIF, 2012; BOROVEC, 2013).

O uso de microscópios de luz nos últimos anos, equipados com câmeras digitais, ajudam de forma eficaz os especialistas na avaliação de lâminas de tecido histológico. As imagens digitais extraídas por meio desses equipamentos permitem, como um ponto inicial,

o desenvolvimento de algoritmos computacionais para processamento digital das amostras, o que possibilita fornecer uma ferramenta completa para os sistemas computacionais de apoio ao diagnóstico (SERTEL et al., 2010). Mais recentemente, tornou-se possível a digitalização de lâminas histológicas com escaners em diferentes níveis de magnificação, o que confere maior padronização e reprodutibilidade na captura de fotomicrografias com aplicação em pesquisa. Isso possibilitou a adoção de abordagens computacionais para avaliar imagens histológicas com o mínimo de interferência humana através do uso de algoritmos capazes de classificar diferentes tipos de doenças.

Neste contexto, técnicas de *machine learning* baseadas em aprendizado supervisionado são uma opção para o desenvolvimento destes algoritmos. Neste caso, grupos de imagens são previamente rotuladas por pesquisadores com o objetivo de treinar o sistema na distinção das classes estudadas. Em seguida, na fase de testes, o algoritmo irá classificar um grupo desconhecido de imagens para avaliar a sua capacidade de classificá-las com base em descritores de características das imagens previamente selecionados (NASTESKI, 2017).

A textura é uma das características utilizadas na identificação de objetos em regiões de interesse e se refere à distribuição espacial e estatística de tons de cinza na imagem (HARALICK et al., 1973). Dentre os vários descritores relacionados à textura, a entropia, reflete a não-uniformidade e a complexidade da textura da imagem ao analisar a aleatoriedade da distribuição dos tons de cinza; o contraste diz respeito à nitidez e avalia a variação local dos tons de cinza; a energia avalia a distribuição destes tons na imagem e, portanto, a sua uniformidade, sendo maior quando a maior parte dos pixels tem a mesma intensidade; a correlação reflete a consistência da textura da imagem, verificando a relação do tom de cinza de um pixel com a sua vizinhança; e a homogeneidade, por último, diz respeito à uniformidade dos pixels, verificando a presença de transições locais na escala de cinza (HARALICK et al., 1973; ZHAO et al., 2014). Existem poucos trabalhos na literatura abordando o uso destas características na classificações de lesões bucais pré-malignas e malignas (RAHMAN et al., 2017; KRISHNAN et al., 2011; 2018; DAS et al., 2018; PANIGRAHI & SWARNKAR, 2020; ALABI et al., 2021), porém nenhuma relacionada à carcinogênese actínica no lábio.

2. OBJETIVO GERAL

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um método computacional capaz de classificar imagens de queilite actínica e carcinoma de células escamosas de lábio, visando verificar a aplicabilidade deste método no diagnóstico das lesões neoplásicas e pré-neoplásicas de lábio.

2.1. Objetivos específicos

- Extrair e quantificar as características texturais das imagens histológicas de TNL, QA e CCEL por meio de descritores não-morfológicos;
- Comparar os valores obtidos para cada descritor entre os três grupos de lesão;
- Selecionar o conjunto de características (vetor) que melhor descrevem os grupos;
- Avaliar o desempenho de diferentes algoritmos de classificação (Random Forests, Logistic Regression e Multilayer Perceptron) na separação das três classes.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Seleção da amostra

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CAAE #60858016.1.0000.5152). Foram selecionados por amostragem de conveniência casos de queilite actínica, carcinoma de células escamosas de lábio e mucosa de lábio normal a partir do arquivo de lâminas histológicas do Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Federal de Uberlândia. Dados clinicopatológicos, como idade, sexo, cor, local da lesão e diagnóstico histopatológico foram coletados da ficha de requerimento de exame anatomopatológico. Foram excluídos desta pesquisa pacientes cujas fichas se encontraram incompletas e cujo bloco parafinado apresentou material insuficiente para análise. As lâminas foram seccionadas em cortes de 3µm e coradas em hematoxilina e eosina em tempo único. Um patologista experiente ficou responsável por revisar os diagnósticos com base nos critérios da Organização Mundial da Saúde. As lesões de queilite actínica foram classificadas segundo o grau de displasia (leve, moderada e severa), com base no nível de acometimento do epitélio afetado.

3.2 Banco de imagens

As lâminas coradas em hematoxilina e eosina foram digitalizadas em aumento de 40X com auxílio do Aperio AT2 Slide Scanner (Leica Biosystems, Nussloch, Alemanha). Fotomicrografias medindo 200x200 pixels foram capturadas no *software* QuPath para a criação de um banco de imagens. Dez regiões de interesse (ROI) foram capturadas a partir das amostras selecionadas. As ROIs foram obtidas tendo como ponto de referência a camada basal do epitélio, sem envolver o tecido conjuntivo da mucosa e áreas superficiais de queratinização.

3.3 Extração de características

A extração das características das imagens foi realizada utilizando o *software* MatLab (MathWorks Inc., Massachusetts, EUA). Descritores não-morfológicos baseados em entropia foram utilizados para a extração de características relacionadas à textura da imagem a partir de histograma de intensidade de pixels e matriz de co-ocorrência. Um histograma em escala de cinza foi obtido a partir da matriz contendo os três canais de cores RGB das imagens, a partir do qual foram calculados dados relacionados à textura, como a média da intensidade dos pixels, desvio padrão, variância, obliquidade e uniformidade. Diferentes tipos de entropia foram mensurados a partir deste histograma para quantificar a distribuição dos pixels nas ROIs como um todo, a saber: entropias de Kapur, Renyl, Tsallis e Shannon, contraste, correlação, energia, homogeneidade e índice de Moran. Janelas móveis e multidimensionais de 3x3, 5x5, 7x7, 9x9, 11x11 e 15x15 pixels também foram utilizadas para a extração da entropia de Shannon das imagens, obtendo-se a textura das camadas epiteliais em diferentes níveis de detalhe.

3.4 Seleção de características

Considerando os grupos de imagens em estudo, mucosa normal de lábio, queilite actínica e carcinoma de células escamosas de lábio, as características extraídas anteriormente foram selecionadas para constituir um vetor com a melhor capacidade de definição destes grupos, tendo como objetivo aprimorar a capacidade de classificação das imagens. Grupos de treino e de teste foram definidos a partir da técnica de amostragem *r-fold Cross validation*. O algoritmo ReliefF foi utilizado nesta etapa para determinar quais os melhores atributos a serem utilizados na etapa de classificação a partir de um filtro com técnica de ordenação que considera a dependência e sinergia entre as características analisadas.

3.5 Classificação das imagens

Com base nos atributos selecionados na etapa anterior, as imagens obtidas foram rotuladas e classificadas em grupos utilizando três classificadores: *Random Forests*, que se baseia em árvores de decisão, regressão logística; *Multilayer Perceptron*, uma rede neural em quatro camadas utilizada para classificação binária a partir do algoritmo de aprendizado *back propagation*; e o *Logistic Regression* que faz a predição de valores por variáveis contínuas ou binárias. Os *softwares* utilizados nesta etapa foram MatLab (MathWorks Inc., Massachusetts, EUA) e WEKA (Universidade de Waikato, Waikato, Nova Zelândia).

3.6 Análise estatística

Os dados quantitativos referentes às características extraídas das imagens foram tabulados e descritos na forma de média \pm desvio padrão ou mediana (variação). O teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Diferenças nos valores dos descritores não-morfológicos entre os grupos de lesões e entre as amostras de CCEL separadas conforme grau de diferenciação tumoral foram verificadas com o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. A estatística inferencial foi executada no *software* GraphPad Prism (San Diego, Califórnia, EUA), tendo como parâmetros alfa a 5% e 80% de poder de teste. O desempenho dos classificadores propostos foi avaliado por meio de área abaixo da curva ROC no *software* WEKA (Universidade de Waikato, Waikato, Nova Zelândia).

4. RESULTADOS

Um total de 33 pacientes foram diagnosticados com queilite actínica e 27 com carcinoma de células escamosas de lábio no período de 1978 a 2018, dentre os quais foram considerados elegíveis 19 casos do primeiro e 20 do segundo. Ainda, foram incluídas neste estudo cinco de nove amostras de tecido de lábio normal identificadas durante o mesmo período. A Tabela 1 descreve os dados demográficos e clinicopatológicos dos pacientes selecionados. Em geral, observou-se que a maioria consistiu de homens brancos com menos de 60 anos de idade. A maior parte dos casos de QA foi classificada como displasia leve, enquanto houve um número ligeiramente maior de CCEL bem diferenciado em comparação com os casos moderadamente e pobremente diferenciados.

Tabela 1. Características demográficas e clinicopatológicas das amostras.

Características	n	Classes, n (%)			Total
		TLN	QA	CCEL	
		5	19	20	44
Sexo	Masculino	1 (20%)	16 (84,2%)	17 (85%)	34 (77,2%)
	Feminino	4 (80%)	3 (15,7%)	3 (15%)	10 (22,7%)
Idade	Média ± DP	49 ± 15.7	49.5 ± 12.5	60.5 ± 17.1	53.3±15.1
	Variação	28-68	23-73	38-100	28-100
	≤60 anos	5 (100%)	17 (89,4%)	10 (50%)	32 (72,7%)
	>60 anos	0 (0%)	2 (10,5%)	7 (35%)	9 (20,4%)
	NI	0	0	3 (15%)	3 (6,8%)
Cor	Branca	2 (40%)	11 (57,8%)	13 (65%)	26 (59%)
	Parda	0 (0%)	5 (26,3%)	1 (5%)	6 (13,6%)
	Indígena	0 (0%)	1 (5,2%)	0 (0%)	1 (2,7%)
	NI	3 (60%)	3 (15,7%)	5 (30%)	11 (25%)
Displasia	Leve	-	17 (89,4%)	-	17 (89,4%)
	Mod./Intensa	-	2 (10,5%)	-	2 (10,5%)
Diferenciação	BD	-	-	11 (55%)	11 (55%)
	MD/PD	-	-	9 (45%)	9 (45%)

TLN: tecido de lábio normal; QA: queilite actínica; CCEL: carcinoma de células escamosas de lábio; Mod.: displasia moderada; BD: bem diferenciado; MD/PD: moderadamente/pobremente diferenciado.

A partir das amostras selecionadas, foram obtidas 56 regiões de interesse de tecido normal de lábio, 312 de queilite actínica e 352 de carcinoma de células escamosas de lábio (Figura 1). Os valores de mediana (variação) para cada característica analisada estão descritos na Tabela 2.

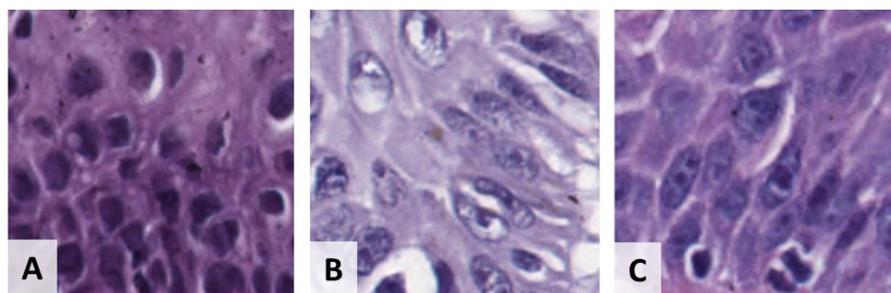


Figura 1. Regiões de interesse (ROIs) obtidas de (A) tecido de lábio normal, (B) queilite actínica e (C) carcinoma de células escamosas. Hematoxilina e eosina, aumento de 40x.

De modo geral, é possível observar uma elevação significativa nos valores de entropias obtidas por meio de janelas deslizantes multidimensionais, de entropia de Kapur, de contraste e de homogeneidade durante o processo de carcinogênese de lábio. As entropias de Renyl, Tsallis e Shannon e o índice de Moran, por sua vez, apresentaram valores estatisticamente diferentes apenas ao se comparar TLN e QA com o CCEL, sendo significativamente maiores no câncer, com exceção da entropia de Kapur. Apenas nos descritores de energia e homogeneidade os valores diminuíram do TLN para CCEL.

Tabela 2. Características não-morfológicas de amostras de TLN, QA e CCEL.

Descritor	Classes			<i>p</i> -valor
	mediana (variação)			
	TLN	QA	CCEL	
Entropia 3x3	2.73 (0.32) ^a	2.79 (0.41) ^b	2.80 (0.32) ^c	<0.01*
Entropia 5x5	3.81 (0.55) ^a	3.91 (0.71) ^b	3.94 (0.57) ^c	<0.01*
Entropia 7x7	4.43 (0.72) ^a	4.53 (0.96) ^b	4.61 (1.22) ^c	<0.01*
Entropia 9x9	4.84 (0.84) ^a	4.95 (1.18) ^b	5.05 (1.42) ^c	<0.01*
Entropia 11x11	5.11 (0.94) ^a	5.24 (1.35) ^b	5.36 (1.53) ^c	<0.01*
Entropia 13x13	5.33 (1.01) ^a	5.45 (1.48) ^b	5.60 (1.62) ^c	<0.01*
Entropia 15x15	5.48 (1.06) ^a	5.61 (1.58) ^b	5.79 (1.67) ^c	<0.01*
Kapur	0.24 (0.32) ^a	0.29 (0.41) ^b	0.25 (0.41) ^c	<0.01*
Renyl	7.14 (1.14) ^a	7.17 (1.15) ^a	7.30 (1.07) ^b	<0.01*
Tsallis	1.73 (0.31) ^a	1.73 (0.32) ^a	1.78 (0.33) ^b	<0.01*
Shannon	4.92 (1.25) ^a	4.94 (1.3) ^a	5.14 (1.34) ^b	<0.01*
Índice de Moran	6.64 (1.38) ^a	6.62 (1.64) ^a	6.91 (1.68) ^b	<0.01*
Contraste	0.15 (0.19) ^a	0.18 (0.31) ^b	0.18 (0.23) ^c	<0.01*
Correlação	0.88 (0.21) ^a	0.88 (0.23) ^a	0.91 (0.12) ^b	<0.01*
Energia	0.27 (0.34) ^a	0.26 (0.43) ^a	0.21 (0.35) ^b	<0.01*
Homogeneidade	0.92 (0.08) ^a	0.91 (0.14) ^b	0.91 (0.10) ^c	<0.01*

TLN: tecido de lábio normal; QA: queilite actínica; CCEL: carcinoma de células escamosas de lábio; Teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn, $p < 0,05$; *estatisticamente significativo.

Quanto ao desempenho dos classificadores, a Tabela 3 traz os valores de área abaixo da curva ROC obtidos após a seleção de 12 ou 16 características pelo algoritmo ReliefF, seguida de classificação realizada pelos algoritmos Logistic Regression (LoG), Multilayer Perceptron (MuP), Random Forests (RaF) e multiclasse.

Tabela 3. Desempenho dos classificadores na distinção dos diferentes

Classes	Classificador					
	LoG		MuP		RaF	
	12	16	12	16	12	16
TNL vs. QA	0.77	0.78	0.81	0.84	0.79	0.81
TNL vs. CCEL	0.87	0.88	0.89	0.88	0.86	0.88
QA vs. CCEL	0.86	0.88	0.89	0.89	0.87	0.88
Multiclasse	0.78	0.80	0.82	0.83	0.80	0.81

TLN: tecido de lábio normal; QA: queilite actínica; CCEL: carcinoma de células escamosas de lábio; LoG: Logistic Regression; MuP: Multilayer Perceptron; RaF: Random Forests.

Na classificação binária entre TNL e QA, o classificador com melhor desempenho foi MuP utilizando 16 características selecionadas pelo algoritmo ReliefF (AUC=0.84). Para as demais classificações binárias, o melhor desempenho foi identificado no classificador MuP com 12 características (AUC=0.89). Quando as três classes foram analisadas simultaneamente, o maior valor de AUC foi observado para MuP com 16 características (AUC=0.83).

5. DISCUSSÃO

O uso de métodos computacionais para a classificação de imagens histológicas tem sido alvo recente de pesquisa, embora com grande variação das técnicas utilizadas. Em geral, este tipo de análise ocorre em três etapas, iniciando com a extração de características das imagens histológicas, seguida de seleção dos vetores contendo as características que melhor definem os grupos estudados, e, finalmente, pela seleção de um classificador capaz de aplicar estes vetores com maior acurácia, sensibilidade e especificidade na distinção das classes de interesse.

Neste contexto, existem poucos trabalhos publicados na literatura internacional desenvolvendo algoritmos de classificação supervisionada para a distinção de imagens histológicas de desordens orais potencialmente malignas e carcinoma de células escamosas bucal (RAHMAN *et al.*, 2017; KRISHNAN *et al.*, 2011; 2018; DAS *et al.*, 2018; PANIGRAHI & SWARNKAR, 2020; ALABI *et al.*, 2021). Até o momento, este é o primeiro trabalho realizado com lesões de lábio.

Rahman *et al.* (2017) utilizaram o classificador Linear Support Vector Machine para diferenciar imagens histológicas de epitélio normal e carcinoma de células escamosas bucal

com base em descritores de textura obtidos de matrix de co-ocorrência e histograma em escala de cinza, dentre eles entropia, energia, contraste e homogeneidade, alcançando-se uma acurácia de 100%. Estes autores encontraram valores de energia e contraste menores para imagens de carcinoma em comparação com o tecido normal, enquanto que, para entropia e homogeneidade, os valores foram maiores no tumor maligno. Tais resultados se assemelham em parte aos que foram aqui descritos, tendo em vista que o contraste foi maior no carcinoma de lábio em comparação com a mucosa normal, enquanto a homogeneidade, por sua vez, foi menor.

Krishnan *et al.* (2011) extraíram 71 características texturais de imagens histológicas de fibrose submucosa oral com e sem displasia após segmentação da camada basal, usando o classificador Support Vector Machine. Neste estudo, os autores obtiveram maior acurácia (88,4%) combinando as características extraídas com os descritores bior3.1 wavelet coefficients, Local Binary Patter e Gabor wavelet features. Similarmente aos resultados aqui descritos, os autores relataram que a combinação de características eleva o desempenho do classificador em comparação ao uso individual dos descritores.

Em outro trabalho envolvendo os mesmos grupos de lesões, Krishnan *et al.* (2018) testaram a extração de características de textura em imagens histológicas usando os descritores High Order Spectra, Local Binary Pattern, e Laws Texture Energy, aplicando, em seguida, os classificadores Decision Trees, Sugeno Fuzzy, Gaussian Mixture Model, K-Nearest Neighbor, e Radial Basis Probalistic Neural Network. Os autores identificaram que as amostras de fibrose submucosa oral com displasia apresentaram maiores valores para as características texturais estudadas, o que seria reflexo de uma maior diversidade de células no epitélio pré-neoplásico, em diversos estágios de diferenciação e com diferentes níveis de absorção do corante, produzindo variações na textura da imagem. Além disso, neste estudo, o classificador Sugeno Fuzzy obteve a maior acurácia, sensibilidade e especificidade (95,7%, 94,7% e 98,8%) na classificação destas desordens orais potencialmente malignas.

Com uma abordagem um pouco diferente, Das *et al.* (2018) desenvolveram um algoritmo computacional com 96.8% de acurácia na detecção de pérolas de queratina em amostras de carcinoma de células escamosas bucal utilizando o descritor Gabor wavelet e o classificador Random Forests. Para isso, foi realizada segmentação das regiões de interesse em duas etapas, na qual a primeira foi realizada para distinguir os constituintes normais do epitélio e, na segunda etapa, a detecção das pérolas de queratina, utilizando a rede de convolução neural deep convolutional neural network (CNN).

O algoritmo de classificação supervisionada deste trabalho obteve valores de área abaixo da curva ROC menores quando comparados aos estudos citados anteriormente, cuja

acurácia variou entre 88-100%. Isto pode ser explicado, em parte, devido ao reduzido número de regiões de interesse obtidas de tecido normal de lábio em comparação com as demais classes. Além disso, a maior parte das queilites actínicas apresentaram apenas displasia leve, sendo morfológicamente mais semelhantes ao epitélio de revestimento da semimucosa labial. Por este motivo, alguns descritores falharam individualmente em distinguir adequadamente estas duas classes, reduzindo o desempenho geral dos classificadores. Considerando que as queilites actínicas são submetidas a biópsia e análise histopatológica com menos frequência quando comparados às leucoplasias, por exemplo, a criação de um banco de imagens mais robusto se faz necessária para o aperfeiçoamento do algoritmo computacional aqui desenvolvido.

6. CONCLUSÃO

A combinação de características não-morfológicas baseadas em entropia, selecionadas pelo algoritmo RelieF, foi eficaz na distinção de imagens histológicas de tecido normal de lábio, queilite actínica e carcinoma de células escamosas de lábio utilizando diferentes classificadores, em destaque o Multilayer Perceptron. No entanto, para maior refinamento deste algoritmo de classificação supervisionada, é necessária a criação de um banco de imagens com amostras de queilite actínica que compreenda diferentes níveis de displasia epitelial. A partir disso, novos estudos podem tornar possível a implementação desse método como complemento ao diagnóstico anatomopatológico, por exemplo.

7. REFERÊNCIAS

ABBEY, L. M.; KAUGARS, G. E.; GUNSOLLEY, J. C., et al. Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, Elsevier, v. 80, n. 2, p. 188-191, 1995.

ALABI, RO; ALMANGUSH, A; ELMUSRATI, M., et al. Deep Machine Learning for Oral Cancer: From Precise Diagnosis to Precision Medicine. *Front Oral Health*. 2022;2:794248. Published 2022 Jan 11. doi:10.3389/froh.2021.794248

ARIOTTI, C.; WAGNER, V. P.; SALVADORI G., et al. VEGFR1 and VEGFR2 in lip carcinogenesis and its association with microvessel density. *Tumor Biol*. 2015;36(9):7285-7292. doi:10.1007/s13277-015-3454-7

BELSARE, A.; MUSHRIF, M. Histopathological image analysis using image processing techniques: An overview. *Signal & Image Processing, Academy & Industry Research Collaboration Center (AIRCC)*, v. 3, n. 4, p. 23, 2012.

BOROVEC, J. Fully automatic segmentation of stained histological cuts. In: International Student Conference on Electrical Engineering. [S.l.: s.n.], 2013. v. 17, p. 1Ú7.

DAS, D. K., BOSE, S., MAITI, A. K., et al. (2018). Automatic identification of clinically relevant regions from oral tissue histological images for oral squamous cell carcinoma diagnosis. *Tissue and Cell*, 53, 111–119. doi:10.1016/j.tice.2018.06.004

DE SANTANA SARMENTO, D. J.; DA COSTA MIGUEL M. C.; QUEIROZ L. M., et al. Actinic cheilitis: clinicopathologic profile and association with degree of dysplasia. *Int J Dermatol*. 2014; 53(4): 466-72.; published online December 10, 2013. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12332>.

GOMES, J. O.; DE VASCONCELOS CARVALHO M.; FONSECA F.P., et al. CD1a+ and CD83+ Langerhans cells are reduced in lower lip squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2016;45(6):433-439. doi:10.1111/jop.12389

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. *Processamento Digital de Imagens*. [S.l.]: Pearson Prentice Hall, 2010.

HOLME, S. A.; MALINOVSKY, K.; ROBERTS, D. L., Changing trends in nonmelanoma skin cancer in South Wales, 1988–98. *Br J Dermatol* 2000; 143:1224–9.

INCA. Estimativa 2018: Incidência de câncer no brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Ministério da Saúde, 2017.

INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019. p. 38 e 39.

KAUGARS, G. E., PILLION, T., SVIRSKY, J.A., et al. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 88(2): 181-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S1079-2104\(99\)70115-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1079-2104(99)70115-0). PMID:10468463

KRISHNAN, M. M. R., VENKATRAGHAVAN, V., ACHARYA, U. R., et al (2012). Automated oral cancer identification using histopathological images: A hybrid feature extraction paradigm. *Micron*, 43(2-3), 352–364. doi:10.1016/j.micron.2011.09.016

KRISHNAN, M. M. R.; CHAKRABORTY, C.; PAUL, R. R., et al. Hybrid segmentation, characterization and classification of basal cell nuclei from histopathological images of normal oral mucosa and oral submucous fibrosis. *Expert Systems with Applications*, Elsevier, v. 39, n. 1, p. 1062Ú1077, 2012

KUMAR, V.; ASTER, J. C.; ABBAS, A. *Robbins and Cotran Patologia-Bases Patológicas das Doenças*. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2010.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. *Robbins patologia básica*. 9. ed. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2013.

LOPES M. L. D. DE S.; DA SILVA JÚNIOR F.L.; LIMA K. C., ET AL. Clinicopathological profile and management of 161 cases of actinic cheilitis. *An Bras Dermatol*. 2015;90(4):347-350. doi:10.1590/abd1806-4841.20153848

MCGREGOR, F.; MUNTONI, A.; FLEMING, J., et al. Molecular changes associated with oral dysplasia progression and acquisition of immortality. *Cancer Research*, AACR, v. 62, n. 16, p. 4757-4766, 2002

MUTHU RAMA KRISHNAN, M., SHAH, P., CHOUDHARY, A., et al (2011). Textural characterization of histopathological images for oral sub-mucous fibrosis detection. *Tissue and Cell*, 43(5), 318–330. doi:10.1016/j.tice.2011.06.005

NASTESKI, Vladimir. "An overview of the supervised machine learning methods." *Horizons*. b 4 (2017): 51-62.

PANIGRAHI, Santisudha; SWARNKAR, Tripti. Machine learning techniques used for the histopathological image analysis of oral cancer-a review. *The Open Bioinformatics Journal*, v. 13, n. 1, 2020.

RAHMAN, T. Y., MAHANTA, L. B., CHAKRABORTY, C., DAS, A. K., & SARMA, J. D. (2017). Textural pattern classification for oral squamous cell carcinoma. *Journal of Microscopy*, 269(1), 85–93. doi:10.1111/jmi.12611

R. M. Haralick, K. Shanmugam and I. Dinstein, "Textural Features for Image Classification," in *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, vol. SMC-3, no. 6, pp. 610-621, Nov. 1973, doi: 10.1109/TSMC.1973.4309314.

SERTEL, Olcay et al. Computer-aided detection of centroblasts for follicular lymphoma grading using adaptive likelihood-based cell segmentation. *IEEE transactions on biomedical engineering*, v. 57, n. 10, p. 2613-2616, 2010.

SMITH, J.; RATTAY, T.; MCCONKEY, C., et al. Biomarkers in dysplasia of the oral cavity: a systematic review. *Oral oncology*, Elsevier, v. 45, n. 8, p. 647-653, 2009.

SOLOMON, C.; BRECKON, T. Fundamentos de processamento digital de imagens: uma abordagem prática com exemplos em Matlab. [S.l.]: Grupo Gen-LTC, 2000.

WASSBERG, C.; THORN, M.; JOHANSSON A. M., et al. Increasing incidence rates of squamous cell carcinoma of the skin in Sweden. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2001; 81:268–72.

WOLFF, K. D.; FOLLMANN, M., NAST, A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2012;109:829–35

WARNAKULASURIYA, S.; REIBEL, J.; BOUQUOT, J., et al. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, Wiley Online Library, v. 37, n. 3, p. 127-133, 2008.

ZHAO, Qian et al. "Role of the texture features of images in the diagnosis of solitary pulmonary nodules in different sizes." *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu* vol. 26,4 (2014): 451-8. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2014.08.07