



UNIVERSIDADE FEDERAL UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE FÍSICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FÍSICA MÉDICA

Antônio Donizete Silva Delfino

**Proposta de segmentação de imagens histológicas de tumores da cavidade
oral: Um estudo da implementação de redes neurais na análise de tumores**

Uberlândia
2023

Antônio Donizete Silva Delfino

**Proposta de segmentação de imagens histológicas de tumores da cavidade
oral: Um estudo da implementação de redes neurais na análise de tumores**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Física Médica do Instituto de Física da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para a obtenção do título de bacharel em Física Médica.
Orientador: Dr. Bruno Augusto Nassif Travençolo

Uberlândia
2023

Antônio Donizete Silva Delfino

Proposta de segmentação de imagens histológicas de tumores da cavidade oral: Um estudo da implementação de redes neurais na análise de tumores

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de bacharel em Física Médica e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Física Médica.

Uberlândia, 10 de Janeiro de 2023.

Banca Examinadora:

Prof. Bruno Augusto Nassif Travençolo, Dr.
Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Diego Merigue da Cunha, Dr.
Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Gerson Ferreira Junior, Dr.
Universidade Federal de Uberlândia

Dedico este trabalho à minha família e amigos que me
acompanharam juntos nestes anos de dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, em especial, à minha mãe, Eliet Monteiro da Silva, meu pai, Antônio Donizete Delfino e minha avó, Nair Odete da Silva, por todo seu apoio e suporte nestes anos de graduação.

Aos amigos que sempre me acompanharam nestes últimos anos, por todos os momentos que passamos e por me tornarem uma pessoa melhor. Em especial à Fabrícia, minha dupla da faculdade e apoio para todo momento e à Ana Luiza, Júlia, Maicon e Moara, por sempre me ouvirem, confiar em mim, me ajudar e estarem lá desde o começo, sem todos vocês não teria sido possível chegar aqui.

A todos os membros PET Física Médica de 2020 à 2022, por sua amizade e companheirismo.

Ao meu orientador Bruno Augusto Nassif Travençolo, por seus conhecimentos, oportunidade, dedicação e ensinamentos, eles me tornaram um profissional acadêmico muito melhor.

Ao professor e tutor, enquanto fui membro, do PET Física Médica, Diego Merigue da Cunha, por todo seu apoio e disposição como exímio profissional.

Aos meus professores, especialmente aqueles do Instituto de Física, por todos os conhecimentos fornecidos e por terem me ensinado a como pensar e questionar melhor.

À Universidade Federal de Uberlândia pela oportunidade, espaço e apoio fornecido.

À coordenação do curso de Física Médica, por toda a ajuda oportunidade fornecida.

"Tentamos provar que estamos errados o mais rápido possível, porque somente assim podemos realizar progresso". Richard Feynman, 1964.

RESUMO

A segmentação de imagens é uma importante ferramenta na análise, identificação e diagnóstico de tumores com imagens. Imagens histológicas de lâmina inteira (*Whole Slide Image* – WSI) são utilizadas no diagnóstico de tumores da cavidade oral, no entanto essas imagens costumam ser de grande tamanho, dificultando e atrasando os trabalhos de análise, que são realizados visualmente por especialistas. Tecnologias envolvendo redes neurais artificiais tem sido implementadas para realizar a segmentação de regiões de interesse em imagens histológicas a fim de auxiliar e acelerar processos diagnósticos. No entanto, poucos trabalhos são realizados nesta área, envolvendo a análise de tumores da cavidade oral, com algumas técnicas apenas recentemente propostas. Este trabalho tem como objetivo estudar algumas metodologias que visam implementar o uso de redes neurais artificiais para a segmentação de regiões tumorais em imagens histológicas de lâmina inteira da cavidade oral e reproduzir alguns resultados, na segmentação, de uma nova metodologia proposta no trabalho (SANTOS, D. F.D. dos; FARIA, P. R. de; TRAVENÇOLO, B. A. N.; NASCIMENTO, M. Z. do. Automated detection of tumor regions from oral histological whole slide images using fully convolutional neural networks. *Biomedical Signal Processing and Control*, v. 69, 2021.) e disponibilizada abertamente. Foram encontrados alguns problemas de compatibilidades de pacotes computacionais devido a utilização de um sistema operacional diferente do utilizado no desenvolvimento do sistema, que puderam ser contornados obtendo então a segmentação de diversas imagens histológicas da cavidade oral, com uma correta localização de diversas regiões tumorais.

Palavras-chave: Segmentação de tumores da cavidade oral; Redes neurais convolucionais; Imagens histológicas de lâmina inteira.

ABSTRACT

Image segmentation is an important tool in the analysis, identification and diagnosis of tumors with images. Whole Slide Images (WSI) are used in the diagnosis of tumors of the oral cavity, however these images tend to be constituted of massive size and dimensions, making difficult and delaying the analysis works that are performed visually by experts. Technologies involving artificial neural networks have been integrated to perform the segmentation of regions of interest in histological images in order to help and accelerate the diagnostic processes. However, few works are carried out in this area, involving the analysis of oral cavity tumors, with some techniques only recently proposed. This work aims to study some methodologies that aim to implement the use of artificial neural networks for the segmentation of tumor regions in Whole Slide Images of the oral cavity and to reproduce some results, in the segmentation, of a new methodology proposed in the work (SANTOS, D. F.D. dos; FARIA, P. R. de; TRAVENÇOLO, B. A. N.; NASCIMENTO, M. Z. do. Automated detection of tumor regions from oral histological whole slide images using fully convolutional neural networks. *Biomedical Signal Processing and Control*, v. 69, 2021.) and made openly available. Some computational package compatibility problems were found due to the use of an operating system different from the one used in the development of the system, which could be circumvented and then it was obtained the segmentation of different histological images of the oral cavity, with a correct location of different tumor regions.

Keywords: Segmentation of oral cavity tumors; Convolutional neural networks; Whole Slide Images.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – A Cavidade Oral e suas estruturas fundamentais. | 15 |
| Figura 2 – Exemplo de histologia de lâmina inteira (WSI). A imagem original possui dimensões 35.862 x 35.195 pixels | 17 |
| Figura 3 – Arquitetura da rede U-net. | 20 |
| Figura 4 – Segmentação para classificação de células. | 24 |
| Figura 5 – Exemplos do Cojunto de dados ORCA. | 27 |
| Figura 6 – Sistema sendo utilizado e resultados obtidos | 30 |
| Figura 7 – Primeira etapa de processamento com o modelo. | 31 |
| Figura 8 – WSI ORCA e resultados da segmentação obtida. | 33 |
| Figura 9 – WSI ORCA e resultados da segmentação obtida. | 34 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------|----------------------------------|
| ANN | Rede Neural Artificial |
| CNN | Rede Neural Convolutacional |
| FCN | Rede Totalmente Convolutacional |
| GPU | Unidade de Processamento Gráfico |
| IA | Inteligência Artificial |
| ORCA | ORal Cancer Annotated dataset |
| WSI | Imagens de Lâmina Inteira |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 12 |
| 1.1 | OBJETIVOS | 13 |
| 1.1.1 | Objetivo Geral | 13 |
| 1.1.2 | Objetivos Específicos | 13 |
| 2 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E TRABALHOS RELACI- ONADOS | 15 |
| 2.1 | CAVIDADE ORAL | 15 |
| 2.2 | IMAGENS HISTOLÓGICAS | 15 |
| 2.2.1 | Imagens de lâmina inteira (<i>Whole-Slide Images</i>) | 16 |
| 2.2.2 | Segmentação de imagens | 16 |
| 2.3 | INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL | 17 |
| 2.3.1 | Redes Neurais Artificiais | 18 |
| 2.3.2 | Neurônio Artificial | 18 |
| 2.3.3 | Aprendizado de máquinas | 18 |
| 2.3.4 | Visão computacional | 19 |
| 2.3.4.1 | <i>Redes Neurais Convolucionais</i> | 19 |
| 2.3.4.2 | <i>Redes Totalmente Convolucionais</i> | 19 |
| 2.3.4.3 | <i>U-net</i> | 20 |
| 2.3.5 | Conjunto de dados | 21 |
| 2.3.6 | Inferência | 21 |
| 2.3.7 | Pacotes, bibliotecas e plataformas | 21 |
| 2.3.7.1 | <i>Pytorch</i> | 22 |
| 2.3.7.2 | <i>OpenSlide e OpenSlide-Python</i> | 22 |
| 2.3.7.3 | <i>Albumentations</i> | 22 |
| 2.3.7.4 | <i>HistomicsTK</i> | 23 |
| 2.4 | ABORDAGENS PARA A SEGMENTAÇÃO DE HISTOLOGIAS DE TUMORES DA CAVIDADE ORAL | 23 |
| 2.4.1 | Uso de CNNs para a segmentação e classificação | 23 |
| 2.4.2 | Uso de FCNs para a segmentação | 24 |
| 3 | METODOLOGIA | 26 |
| 3.1 | MATERIAIS PARA ANÁLISE E IMPLEMENTAÇÃO | 26 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÕES | 28 |
| 4.1 | GUIA PARA INSTALAÇÃO E UTILIZAÇÃO DO SISTEMA | 28 |
| 4.2 | PRODUÇÃO DE SEGMENTAÇÕES COM CONJUNTO DE DADOS | 31 |
| 5 | CONCLUSÃO | 35 |
| 5.1 | TRABALHOS FUTUROS | 35 |
| | REFERÊNCIAS | 36 |

| | |
|---|----|
| ANEXO A – Guia para instalação e utilização | 40 |
|---|----|

1 INTRODUÇÃO

O termo tumor se refere ao crescimento excessivo de uma massa de tecido que não apresenta função condizente com seu entorno, podendo ser classificado como benigno ou maligno. Tumores benignos desenvolvem em geral em ritmo lento, de forma organizada e com limites bem definidos que não se espalham para tecidos adjacentes, no entanto ao crescerem podem comprimir seus entornos, deslocar tecidos e requerer uma intervenção médica. Enquanto isso tumores malignos, denominados cânceres, constituem tecidos com crescimento muito mais acelerado, capazes de invadir regiões adjacentes e causar metástases, assim não apresentam limites delimitados e são capazes de levar a morte do hospedeiro (INCA, 2011). No Brasil segundo dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) foram reportados cerca 704.000 novos casos de cânceres entre homens e mulheres em 2019, com um total de 232.040 óbitos registrados, sendo a segunda maior causa de óbitos anuais no país (INCA, 2022a).

Na cavidade oral, comumente chamada somente de boca, podem ocorrer uma série de diferentes tipos de tumores, sendo os mais comuns os tumores de: lábio, língua, gengiva, boca, palato, parótida, glândulas salivares, amígdala e orofaringe (INCA, 2019). Esses tumores consistem da sexta maior incidência de novos cânceres e a nona maior causa de óbitos, por câncer, entre homens no país (INCA, 2022c). No entanto dentre os casos de tumores de cabeça e pescoço diagnosticados, que incluem os da cavidade oral, cerca de 48% são detectados tardiamente, já em estágios avançados, possivelmente espalhado por tecidos e com metástase a distância, reduzindo significativamente as chances de recuperação (INCA, 2022b). Mesmo que estas estimativas possam ser consideradas altas, elas ainda são conservadoras, uma vez que muitos casos não são registrados devido à falta de acesso à saúde e à dificuldade de diagnóstico (INCA, 2019). A descoberta tardia de cânceres da cavidade oral se deve em grande parte a complicações em se realizar diagnóstico preciso. O diagnóstico ou a confirmação do tipo de carcinoma ocorre, em muitos casos, por meio da análise de imagens histológicas extraída por meio de biópsias com histologias de lâmina inteira (do inglês *Whole Slide Image* - WSI) (BIOSCIENCE, 2022), exames estes relativamente caros e pouco acessíveis se comparados com outros meios de detecção e acompanhamento de tumores. Além disso, a análise das imagens obtidas na biópsia não é uma tarefa trivial, requisitando de um grande tempo de trabalho de profissionais treinados, uma vez que as imagens de lâmina inteira utilizadas para análise podem ter tamanhos da ordem de gigapixel, misturando diferentes tecidos saudáveis com possíveis tumores localizados, requisitando tempo e atenção dos profissionais envolvidos. Assim estudar metodologias de acelerar e/ou auxiliar o processo de diagnóstico de tumores da cavidade oral torna-se imperativo para a saúde pública.

Inteligência Artificial (IA) se refere as áreas na ciência da computação em conjunto de matemática, estatística, engenharia, entre outros, que estudam maneiras de implementar

um comportamento inteligente em sistemas computacionais (DOBREV, 2005). Isto envolve, mas não está limitado, à habilidade de extrair informações de um conjunto de dados e às aplicar em dados novos antes não vistos. Destaca-se a capacidade de modelos, a base de inteligência artificial, extrair informações complexas de imagens, utilizando como base as chamadas de redes neurais artificiais convolucionais (CNNs), em que sua aplicação na área médica apresenta grandes resultados no auxílio com diagnósticos e tomadas de decisões, além de potenciais tendo sido amplamente estudados (LOBO, 2017).

A introdução de mecanismos baseados em visão computacional na medicina tem proporcionado importantes resultados em rotinas de diagnóstico e acompanhamento médico. Imagens histológicas são um alvo importante para este tipo de análise, devido a sua importância desde pesquisas ao diagnóstico médico. Destaca-se a implementação de processos de segmentação neste tipo de análise, conceito no qual regiões de interesse de uma imagem são definidas, delimitadas e separadas para análise (HUANG, 2022). Aplicar o uso de IA no auxílio da análise de tumores em imagens histológicas de lâmina inteira, tem sido um alvo recorrente de pesquisas na área (SRINIDHI; CIGA; MARTEL, 2021). No entanto técnicas de segmentação de WSIs, especificamente da cavidade oral tem sido pouco exploradas, com implementações utilizando majoritariamente versões do sistema operacional *Linux*. Para estes estudos, além do desenvolvimento e testes de sistemas é necessário um acompanhamento das técnicas, avaliando perspectivas de suas implementação em novas pesquisas e casos práticos, considerando que além de sistemas *Linux*, são utilizados por médicos, patologistas e outros especialistas, sistemas operacionais como o *Windows*, sendo sua troca, sem comprometer a segurança de suas operações, relativamente difícil, é de grande importância para essas rotinas avaliar a implementação prática nestes sistemas operacionais.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo estudar as práticas de segmentação para a análise de imagens histológicas de tumores da cavidade oral com redes neurais convolucionais e reproduzir alguns dos resultados de segmentação utilizando um modelo treinado.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Estudar conceitos e tecnologias envolvidos no processo de segmentação de imagens histológicas da cavidade oral, com redes neurais artificiais;
- Avaliar a viabilidade para a implementação de um sistema de segmentação desenvolvido para uma distribuição *Linux* em um sistema *Windows*;

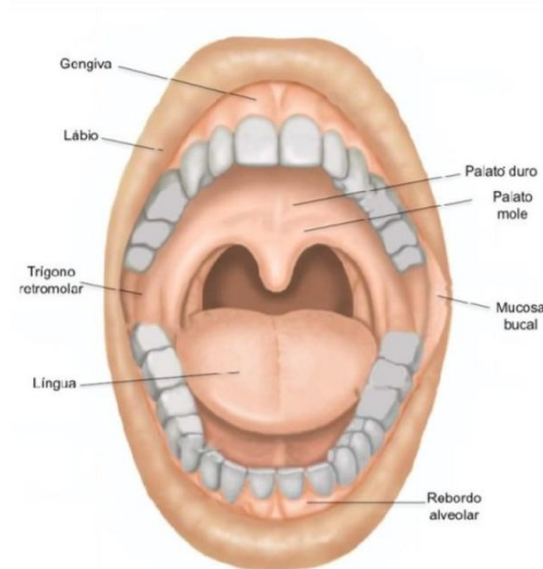
- Construir um roteiro que possa ser seguido para a implementação de um sistema de redes neurais em imagens histológicas de lâmina inteira;
- Aplicar um modelo de segmentação, treinado com redes neurais artificiais, em um conjunto de dados de imagens histológicas de lâmina inteira.
- Avaliar complexidade de uso e produção de resultados do modelo testado.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E TRABALHOS RELACIONADOS

2.1 CAVIDADE ORAL

A cavidade oral, Figura 1, também chamada de boca, consiste da primeira parte do sistema digestivo e está situada entre os lábios e a faringe, sendo composta, mas não limitada, pelos dentes, gengivas, língua e palatos, é responsável pela degustação, mastigação e deglutição dos alimentos. Suas extensões são: superiormente entre os lábios e o palato, inferiormente entre os lábios e as papilas circunvaladas na língua e lateralmente pelas bochechas (DÂNGELO; FATTINI, 2011). Algumas estruturas e extensões da cavidade oral, podem ser observados na Figura 1.

Figura 1 – A Cavidade Oral e suas estruturas fundamentais.



Fonte: Disponível em: <https://incariopreto.com.br/cancer-da-cavidade-oral/>.

Por se tratar de um sistema bastante complexo e composto de várias extensões teciduais, a cavidade oral está sujeita a várias doenças, entre elas diversos tipos de tumores e cânceres. Alguns dos tumores com maior probabilidade de se desenvolverem na cavidade oral incluem: o carcinoma de células escamosas, que podem aparecer nos lábios, língua e palato mole, os linfomas, que com origem nos gânglios linfáticos podem se espalhar para a cavidade oral e os melanomas, tipo de câncer de pele que pode ocorrer nos lábios e algumas outras regiões da boca (INCA, 2011).

2.2 IMAGENS HISTOLÓGICAS

Imagens histológicas consistem de imagens microscópicas ampliadas de tecidos biológicos, órgãos e células, que são utilizadas em pesquisas e diagnósticos médicos. Essas

imagens são produzidas por um processo que envolve a coleta, preparação de amostras de tecido, o uso de microscópios especiais e de técnicas de coloração, fornecendo uma ferramenta inestimável para a compreensão de estruturas e funções de tecidos biológicos (KIERSZENBAUM; TRES, 2021).

Essas imagens são valiosas no diagnóstico de uma série de doenças, incluindo o câncer. Ao observar essas imagens, patologistas podem identificar estruturas anormais no tecido que podem ser indicativas de câncer, bem como permitem distinguir entre tumores benignos e malignos. Além disso, é possível fornecer informações sobre o grau e estágio do tumor, um dos principais fatores para determinar os melhores caminhos de tratamentos (INCA, 2021).

Para realizar o diagnóstico e/ou correta classificação de um tumor na cavidade oral, pode-se fazer uso de uma biópsia, processo em que uma parte do tecido da região suspeita é extraída para ser analisada por um profissional. Durante esta etapa o especialista realiza uma análise visual das imagens obtidas enquanto classifica regiões de acordo com as células e tecidos observados. As imagens analisadas apresentam células e tecidos distintos, mas que possuem poucas diferenças entre si, exigindo que a análise seja minuciosa para um diagnóstico adequado.

2.2.1 Imagens de lâmina inteira (*Whole-Slide Images*)

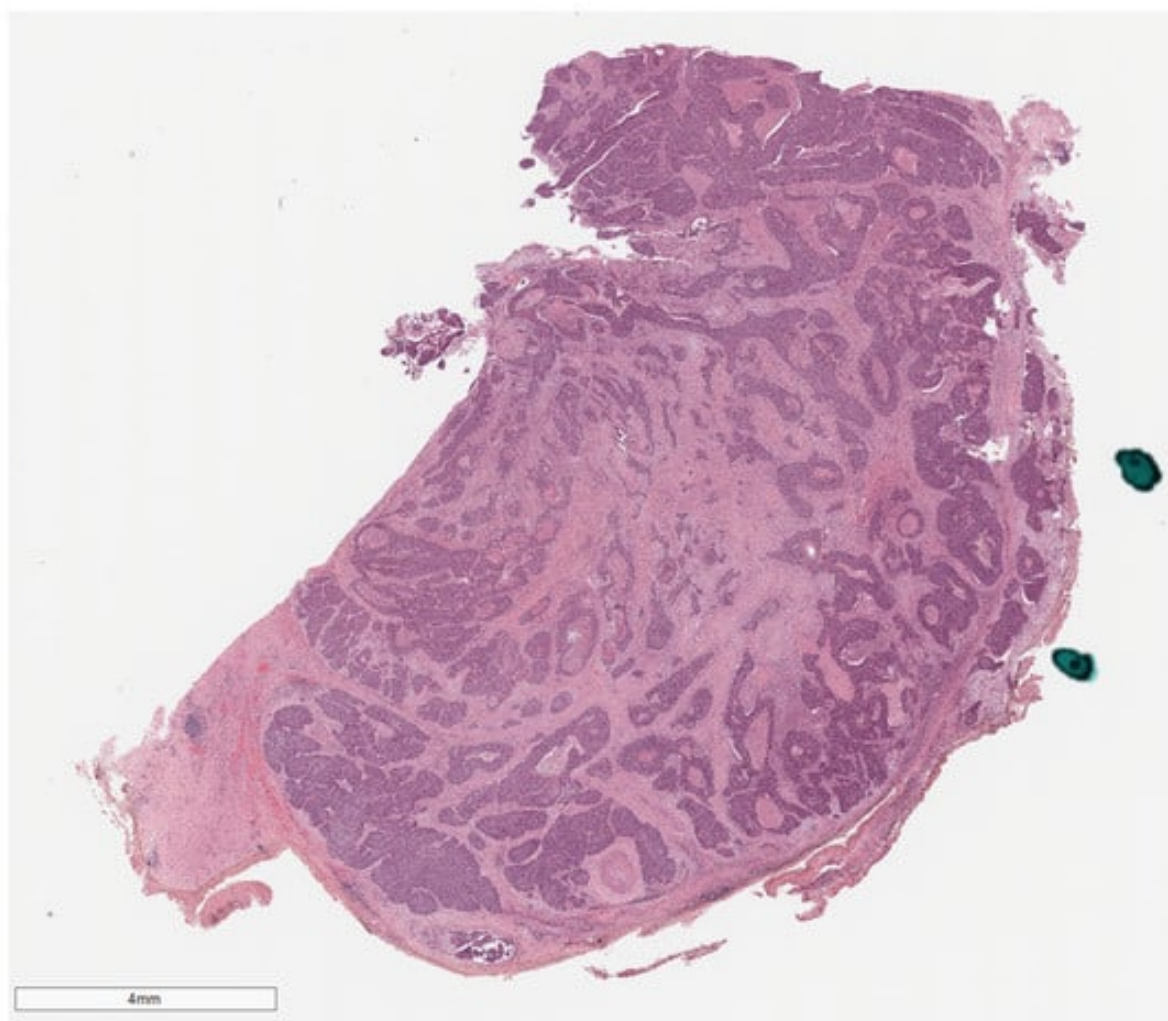
Imagem de lâmina inteira, ou *Whole Slide Images* (WSI), consiste de uma técnica de imagens histológicas digitais utilizada para capturar imagens de alta resolução de uma lâmina inteira. Trata-se de uma ferramenta poderosa no diagnóstico e monitoramento preciso de doenças, como câncer, que necessita da análise de uma grande região para determinar certas características de um provável tumor (INCA, 2021). Logo, ao usar as WSIs, os patologistas podem identificar e caracterizar, com grande precisão, alterações teciduais associadas à doença, tendo seu redor como contexto (BIOSCIENCE, 2022).

A captura das WSI é realizada por meio da digitalização de uma lâmina de vidro, contendo uma amostra de tecido, com um dispositivo de imagem microscópica, podendo ser um microscópio digital ou uma câmera de alta resolução. O dispositivo captura centenas ou milhares de imagens da amostra de tecido, que são combinadas em uma única lâmina digital, como a observada na Figura 2. Esta lâmina digital é a que será então visualizada e manipulada em uma tela de computador por um profissional, permitindo um exame mais abrangente da amostra de tecido analisado do que com um microscópio tradicional.

2.2.2 Segmentação de imagens

O conceito de segmentar uma imagem consiste da prática de separar regiões desta imagem seguindo algum critério. Em imagens biomédicas costuma-se desejar separar regiões de interesse nas imagens para serem apresentadas, de maneiras mais eficazes e práticas para os sistemas e/ou profissionais que irão analisá-las.

Figura 2 – Exemplo de histologia de lâmina inteira (WSI). A imagem original possui dimensões 35.862 x 35.195 pixels



Fonte: (MARTINO *et al.*, 2019).

Em histologias de tumores da cavidade oral, deseja-se segmentar as regiões que apresentem tecidos tumorais, para que possam ser mostradas diretamente para o profissional que irá realizar a análise e dos conteúdos observados.

2.3 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A Inteligência Artificial (IA) é um campo da ciência da computação, com enfoques na matemática, estatística e engenharia que trabalha no desenvolvimento e criação de sistemas inteligentes que possam ser capazes de simular aspectos da inteligência humana. Esse campo abrange uma grande variedade de tecnologias como aprendizado de máquinas, aprendizado profundo, processamento de linguagem natural, visão computacional, robótica e diversos outros (DOBREV, 2005). É um campo em rápida evolução que teve um tremendo

crescimento nas últimas décadas devido a avanços e otimizações em hardwares e softwares que permitiram a aplicação de IAs em uma quantidade muito maior de sistemas e ramos.

2.3.1 Redes Neurais Artificiais

Redes Neurais Artificiais ou, *Artificial Neural Networks* (ANNs), consistem de sistemas matemáticos computacionais que adquirem informações a respeito de uma tarefa por meio de múltiplas repetições e correções desta tarefa. Seu nome advém de inspirações nas estruturas e conexões neurais presentes em seres vivos para projetar sua arquitetura (**redesneurais**).

Uma ANNs é composta por uma série de neurônios artificiais quem em conjunto formam o que são chamadas de camadas, ou *layers*, o conjunto de todas as camadas e etapas intermediárias é o que recebe o nome de Rede Neural Artificial (ANN).

2.3.2 Neurônio Artificial

Neurônios artificiais são um tipo de unidade computacional que foi modelada a partir inspirações nos neurônios biológicos encontrados no cérebro humano, sendo utilizados para construir redes neurais artificiais. O neurônio artificial recebe um ou mais valores de entrada (*inputs*) (tais como um números, imagens ou textos) e executa uma série de operações matemáticas para produzir um valor de saída (*output*). As operações matemáticas realizadas por um neurônio artificial incluem somar as entradas, aplicar uma função (denominada função de ativação) e enviar a saída para outros neurônios (CHANDRA, 2018).

2.3.3 Aprendizado de máquinas

Dentre os subconjuntos da IA, aprendizado de máquinas constitui no desenvolvimento e criação de sistemas de computador que podem aprender com dados sem programação explícita, sendo utilizado para identificar padrões, prever resultados e tomar decisões (**redesneurais**). Destacam-se as subdivisões (BISHOP, 2006):

- **Aprendizado Supervisionado:** Neste tipo de aprendizado são utilizados dados com rótulos referentes as informações que se deseja extrair. Os sistemas irão efetuar ajustes com base na comparação de seus resultados com os rótulos fornecidos.
- **Aprendizado Não Supervisionado:** Neste tipo de aprendizado os dados fornecidos não apresentam rótulos, devendo aos sistemas inferir informações com base em padrões apresentados pelos dados.

2.3.4 Visão computacional

A visão computacional, ou *computer vision*, se concentra em estudar como permitir que sistemas computacionais compreendam imagens e vídeos, sendo utilizado em tarefas como reconhecimento de objetos. A visão computacional não está limitada a uma implementação específica no ramo da IA, mas sim a toda gama de estudos e aplicações que envolvam a habilidade de enxergar, podendo implementar diferentes métodos de aprendizado de máquinas por exemplo (HUANG, 2022).

2.3.4.1 Redes Neurais Convolucionais

Uma rede neural convolucional, ou *Convolutional Neural Network* (CNN), é um tipo de rede neural muito utilizada no aprendizado de máquinas para o reconhecimento de imagens, processamento de linguagem e outras tarefas de visão computacional. Uma CNN é composta por várias camadas, denominadas convolucionais, caracterizada por uma operação matemática de convolução realizada. Convolução é a operação matemática que representa a sobreposição de duas funções conforme uma se desloca sobre a outra (HIRSCHMAN; WIDDER, 2005). Para redes neurais é denotado:

$$F_n = W_n * X_{n-1} \quad (1)$$

onde:

- n índice;
- W_n representam os filtros da camada convolucional, de índice n ;
- X_{n-1} representam os valores de entrada (*input*), no índice $n - 1$;
- $*$ representa a operação de convolução.

2.3.4.2 Redes Totalmente Convolucionais

Redes Totalmente Convolucionais ou, *Fully convolutional Networks* (FCNs), são um tipo de CNN projetadas para processar dados de qualquer tamanho de entrada (*input*) e gerar uma saída (*output*) do mesmo tamanho, ao contrário das CNNs tradicionais que requerem *inputs* de tamanho fixo e produzem *outputs* de tamanho fixo. Assim as FCNs são projetadas para funcionar com qualquer tamanho de dados (SHELHAMER; LONG; DARRELL, 2016).

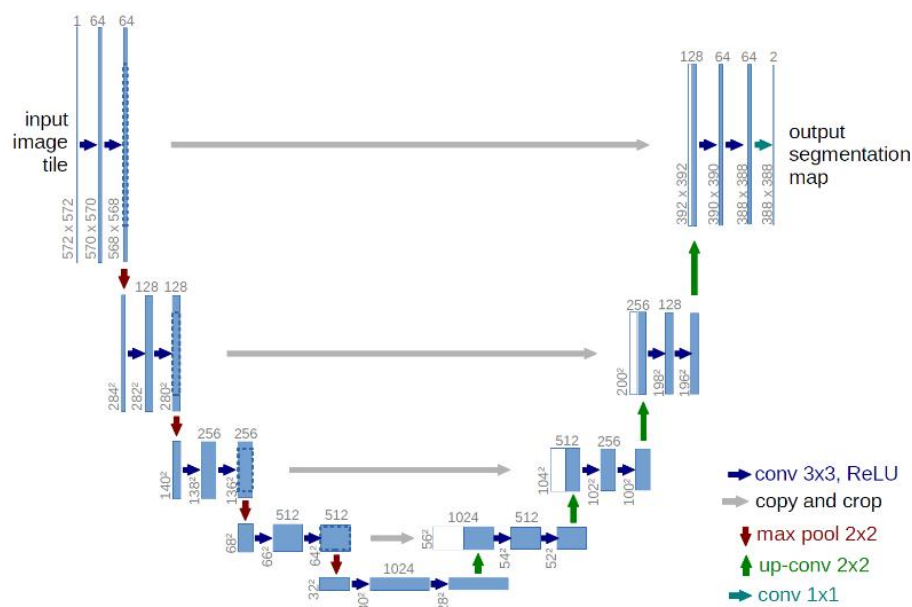
Em comparação com as CNNs tradicionais, as FCNs apresentam alguns benefícios para tarefas de segmentação de imagem, principalmente quando há a possibilidade de utilizar imagens com tamanhos variados, uma vez que podem ser adequadas para qualquer tamanho de dados de entrada e para casos em que a eficiência se torna um fator muito relevante.

2.3.4.3 U-net

Consiste de uma arquitetura de rede neural convolucional (CNN), desenvolvida pelo Departamento de Ciências Computacionais da Universidade de Freiburg, para ser usada como uma ferramenta para tarefas de segmentação de imagens. Foi projetada originalmente para segmentação de imagens biomédicas, no entanto seu uso foi adaptado para uma variedade de aplicações (RONNEBERGER; FISCHER; BROX, 2015).

Seu nome advém de sua estrutura, descrita em formato da letra U, que é organizada em uma série de camadas convolucionais em conjunto com séries de camadas de expansões e compressões de dados, que ao fim extraem dados de regiões de imagens e podem produzir uma segmentação.

Figura 3 – Arquitetura da rede U-net.



Fonte: (RONNEBERGER; FISCHER; BROX, 2015).

A Figura 3 ilustra a arquitetura da U-net, nessa imagem cada retângulo azul corresponde a um mapa de múltiplos canais da imagem e dos resultados das operações aplicadas na rede. Essas operações são descritas a seguir:

- *input image tile*: imagem que a rede neural irá receber;
- *output segmentation map*: segmentação final providenciada pela rede;
- *conv 3×3, ReLU*: camada convolucional de tamanho 3, com função de ativação ReLU, definida como:

$$f(x) = \max(0, x) \quad (2)$$

onde *max* toma o valor máximo entre seus termos;

- *copy and crop*: etapa de corte e redimensionamento da imagem;
- *max pool 2×2*: camada de compressão de dimensão 2;
- *conv 1×1*: camada convolucional de dimensão 1.

A utilização da função de ativação ReLU, foi definida pelos autores da arquitetura U-net ((RONNEBERGER; FISCHER; BROX, 2015)), sendo sua presença necessária para garantir que a rede converge para um resultado adequado durante seu treinamento, no entanto sua escolha específica não é explicitada.

2.3.5 Conjunto de dados

Conjunto de dados ou *data-sets*, são conjuntos de dados organizado seguindo um ou mais critérios, geralmente envolvendo alguma propriedade em comum entre si. No meio de IA, conjuntos de dados são utilizados para extrair informações e construir modelos capazes de realizares predições, sendo comumente divididos em (DOBREV, 2005):

- **Conjunto de Dados de Treinamento:** São utilizados para extrair características e ajustar parâmetros em modelos de Inteligência Artificial;
- **Conjunto de Dados de Validação:** São utilizados durante o treinamento, para verificar a presença de vieses no treinamento, mas não contribuem para o ajuste de parâmetros;
- **Conjunto de Dados de Teste:** Uma vez construído um modelo, ele pode ser utilizado para realizar predições em um conjunto de dados que não fizeram parte de seu treinamento, esses dados recebem o nome de dados de teste. Geralmente são utilizados para analisar a performance e resultados de um modelo.

2.3.6 Inferência

Em aplicações de IA, inferência constitui o ato de aplicar um modelo treinado de ANN para realizar uma tarefa com novos dados (CERONI, 2022). No processo de inferência, um modelo deve ser aplicado a dados com algum grau de semelhança com aqueles que compuseram seu treinamento, para que se possa obter resultados satisfatórios e garantir compatibilidade no uso.

2.3.7 Pacotes, bibliotecas e plataformas

Bibliotecas, pacotes e estruturas consistem de coleções de código que podem ser utilizadas para simplificar o desenvolvimento e fornecer um conjunto comum de ferramentas para uso de um desenvolvedor de softwares (GOODE *et al.*, 2021).

- **Pacotes ou (*Packages*):** alguns arquivos de códigos que podem ser usados para simplificar no desenvolvimento de software, fornecendo funcionalidades

mais específicas. Os pacotes em geral podem, ou não, ser detalhadamente documentados.

- **Bibliotecas ou *Libraries*:** são coleções de códigos que fornecem um conjunto de funções para serem usadas, podendo ser implementadas para acelerar o desenvolvimento e/ou aproveitar códigos existentes. Costumam ser escritas em uma linguagem de programação específica, podendo cumprir diversas tarefas ao redor de seu tema, além de geralmente serem bem documentadas.
- **Plataformas de desenvolvimento ou *frameworks*:** Os *frameworks*, escritos normalmente para uma linguagem específica, constituem de um conjunto de pacotes, escritos com determinadas bibliotecas, que fornecem à desenvolvedores uma série de ferramentas para uso e implementação de uma tarefa de forma mais rápida, fácil e eficiente. Os *frameworks* em geral são bem documentados e possuem um conjunto de instruções para o seu uso.

2.3.7.1 Pytorch

Consiste de uma plataforma de desenvolvimento (*framework*), de código aberto, desenvolvido pela *The Linux Foundation*, para o uso de aprendizado de máquinas com a linguagem de programação *Python* (KETKAR; MOOLAYIL, 2021). Destaca-se pela sua facilidade de uso, aplicação em modelos de visão computacional e suporte para uma grande gama de recursos, como o uso de unidades de processamento gráfico, ou *graphics processing units* (GPUs), para acelerar o desenvolvimento de modelos de Inteligência Artificial.

2.3.7.2 OpenSlide e OpenSlide-Python

OpenSlide trata-se de uma biblioteca em linguagem de programação C, que provê uma interface simples para leitura de imagens histológicas de lâmina inteira (WSI). Enquanto *openslide-python* é a interface em Python para a biblioteca *OpenSlide*. Sua criação se deve pois, imagens de lâmina inteira (WSIs) podem chegar a dezenas de *gigabytes* de tamanho, tornando sua visualização e interação uma tarefa não trivial, tarefa essas as quais *OpenSlide* e *OpenSlide-Python* se propõe resolver. Assim a biblioteca *OpenSlide* lê pedaços das imagens, de maneira otimizada de acordo com o que é requisitado (HALICEK; LITTLE *et al.*, 2013), permitindo a análise de WSIs em uma gama maior de computadores e sistemas.

2.3.7.3 Alumentations

Durante o treinamento de um modelo de Inteligência Artificial, é necessário evitar vieses que possam aparecer devido a forma como os dados são apresentados aos modelos. Para isso, é comum gerar variações, por meio de filtros, edições e distorções dos dados originais e usá-las no treinamento. *Alumentations*, é uma biblioteca em *Python* para

a criação de novas imagens a partir de variações de um conjunto de dados original. Permitindo também aumentar o tamanho do conjunto de dados, em caso de poucos disponíveis (BUSLAEV *et al.*, 2020).

2.3.7.4 *HistomicsTK*

É um pacote em *Python* desenvolvido para análise digital de imagens de lâmina inteira. Constitui de um conjunto de ferramentas para serem utilizadas na visualização, gerenciamento e análise imagens histológicas utilizadas em estudos patológicos e diagnósticos, permitindo compatibilidade com marcações e análise de resultados em imagens WSI.

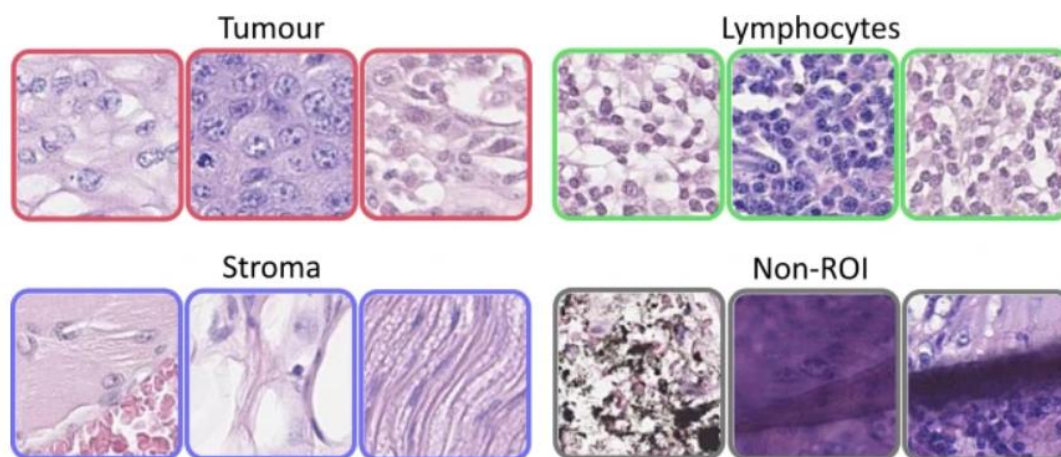
2.4 ABORDAGENS PARA A SEGMENTAÇÃO DE HISTOLOGIAS DE TUMORES DA CAVIDADE ORAL

2.4.1 Uso de CNNs para a segmentação e classificação

Os esforços na implementação de ANNs para análise de imagens histológicas de tumores da cavidade oral, se concentram, em maior parte na implementação de visão computacional com auxílio de CNNs em para localizar e classificar determinadas características nestas imagens e em seguida as reconstruir com base nas informações obtidas (SHABAN; KHURRAM *et al.*, 2019) (HALICEK; LITTLE *et al.*, 2019) (DAS *et al.*, 2015). Para realizar tal tarefa, as WSI da cavidade oral são divididas em regiões muito diminutas, na ordem de uma dezena à uma centena de pixels em cada dimensão, ao passo de alcançarem o tamanho de pequenos agrupamentos de células ou mesmo células individuais. As imagens são então classificadas, com o uso de CNNs, como tumorais ou não, em seguida as WSI são reconstruídas segmentando as regiões tumorais com base nas classificações obtidas. Exmplos de regiões e como devem ser classificas estão apresentados na Figura 4.

Para aplicar esta metodologia adequadamente, a segmentação das WSIs deve ser feita em tamanhos suficientemente pequenos. Para chegar ao ponto em que a classificação de células se torna viável, são necessárias centenas de milhares de segmentações das imagens originais afim de obter resultados adequados no treinamento das redes e posteriormente em validações e testes (SHABAN; KHURRAM *et al.*, 2019). Isto se deve pois estas imagens como a apresentada na Figura 2, comportam de resoluções enormes, com cada célula ocupando uma fração minúscula de sua área. Devido a isto, esta implementação requer a utilização de múltiplas placas de vídeo, ou outros dispositivos de alto processamento, de mais alto nível e custo, para treinar e obter resultados com uma performance em tempo razoável, em dois estudos avaliados, foram utilizadas duas GPUs NVIDIA TitanX 12GB (SHABAN; KHURRAM *et al.*, 2019) e oito GPUs Titan-XP NVIDIA (HALICEK; LITTLE *et al.*, 2019).

Figura 4 – Segmentação para classificação de células. Exemplos de regiões que devem ser segmentadas e as classificações que devem receber. *Tumour* células tumorais, *Lymphocytes* linfócidos, *stroma* tecido estromal, *Non-ROI* regiões de não interesse



Fonte: (SHABAN; KHURRAM *et al.*, 2019).

2.4.2 Uso de FCNs para a segmentação

Uma outra aproximação para a segmentação de WSI da cavidade oral é utilizar FCNs para realizar a segmentação e determinação das regiões nas imagens e tomando proveito das otimizações computacionais que este tipo de ANN pode providenciar. Dentre as principais vantagens estão, o uso de imagens e segmentações com tamanhos mais variados, podendo adaptar de acordo com necessidade dos dados e a otimização que estes sistemas podem providenciar. O uso destes modelos com imagens histológicas de tumores são estudados em outros tecidos como o de mama (SRINIDHI; CIGA; MARTEL, 2021), no entanto para tumores da cavidade oral, pouquíssimos trabalhos tem sido realizados na área, com o trabalho (SANTOS *et al.*, 2021) alegando ser o primeiro a utilizar estes meios e produzir resultados.

Nesta abordagem, as imagens são divididas em pedaços de tamanho 640 x 640 pixels, significativamente maiores que os meios mencionados na seção 2.4.1, aplicando o modelo de FCN a cada um desses pedaços. O modelo será treinado para obter uma probabilidade para cada pixel de representar um tumor, obtendo assim um mapa de probabilidade para a imagem toda de quais regiões são mais prováveis de apresentarem tumores. A segmentação pode então ser obtida determinando um valor de probabilidade satisfatório, para um dado grupo de imagens (SANTOS *et al.*, 2021), que será usado como limiar para classificar como tumores ou não tumores, não necessitando assim de reconstruir a imagem, apenas do mapa de probabilidade. Os valores do limiar são escolhidos a critério da equipe de avaliação das imagens, uma vez que tentativas de sistematizar a escolha podem apresentar problemas e vieses, comprometendo a qualidade dos resultados.

Com esta metodologia (SANTOS *et al.*, 2021) obtive resultados robustos nas tarefas de segmentar regiões tumorais em imagens de lâmina inteira de amostras da cavidade oral utilizando um conjunto de dados próprio e bons resultados mesmo com conjunto de dados de testes de desempenhos com outras fontes. Os resultados foram obtidos mesmo utilizando um processador gráfico (GPU) de desempenho significativamente inferior (uma *NVIDIA GTX 1050Ti*) aos utilizados com técnicas envolvendo CNNs.

3 METODOLOGIA

Nesta seção serão apresentados os materiais, equipamentos e procedimentos que serão utilizados. Inicialmente será avaliada a instalação e uso do sistema proposto, em seguida a produção de alguns resultados.

3.1 MATERIAIS PARA ANÁLISE E IMPLEMENTAÇÃO

Tendo em vista os modelos e meios pesquisados, serão realizados alguns testes com os modelos de uma rede neural para a segmentação de WSIs da cavidade oral, disponibilizada publicamente, a fim de averiguar sua facilidade de implementação e produção de dados. Foram escolhidas os modelos e sistemas, pioneiros no uso de FCNs na segmentação de WSI da cavidade oral, desenvolvidos por (SANTOS *et al.*, 2021) na linguagem de programação *Python*. Para isso serão utilizados:

- A linguagem de programação **Python**, com a distribuição “Anaconda”, disponível em <https://www.anaconda.com/>;
- A interface de criação e visualização *Jupyter Notebook*;
- O código fonte e modelos treinados por Dai F. D. dos Santos, disponibilizados em https://github.com/dalifreire/tumor_regions_segmentation;
- Imagens de treinamento e referência do conjunto de dados ORCA (*Oral Cancer Annotated dataset*), disponibilizados publicamente em <https://sites.google.com/unibas.it/orca/download>.

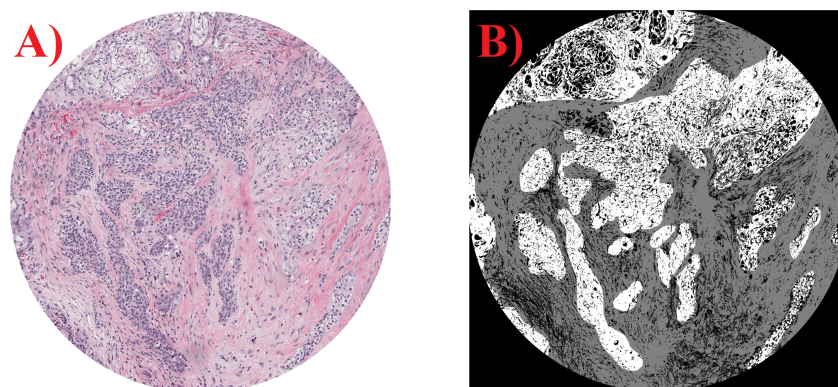
Os sistemas e modelos foram desenvolvidos utilizando o sistema operacional *Ubuntu* 20.04, enquanto os testes realizados neste trabalho foram realizados utilizando o sistema operacional *Windows* 10, afim de avaliar questões quanto a compatibilidade e incompatibilidade presentes, no intuito de estudar a facilidade e implementação dos modelos em uma gama maior sistemas de computadores.

Em posse do código fonte, modelos treinados e conjunto de dados, seguindo a documentação fornecida por cada um, foi realizada a instalação dos pacotes necessários para os utilizar. Avaliando a disponibilidade desses sistemas e pacotes, bem como a clareza e precisão da documentação fornecida para sua instalação e uso. Os caminhos seguidos para a instalação e implementação do sistema serão apresentados de tal forma que possam ser utilizados como um roteiro a ser seguido.

Uma vez em posse de todos os conteúdos instalados, foram executados os códigos de inferência utilizando o conjunto de dados ORCA, como teste, para as imagens, observando se é possível obter resultados semelhantes aos obtidos no treinamento dos modelos, enquanto são descritas as etapas para a obtenção destes resultados e otimização deles. O conjunto de dados ORCA foi escolhido pois, seu conteúdo representa imagens histológicas da cavidade oral, sendo seu caráter de uso aberto, ainda mais, as imagens histológicas

apresentam além de sua versão original como adquiridas (Figura 5 (A)) e uma versão na qual foi marcado manualmente as regiões tumorais (Figura 5 (B)), podendo então ser utilizada para treinamento de um sistema, ou como neste trabalho para comparação e averiguação de resultados.

Figura 5 – Exemplos do Conjunto de dados ORCA. As imagens representam os dois tipos de versões que são fornecidas pelo conjunto de dados ORCA. A imagem (A) representa a versão original, como as histologias foram digitalizadas, enquanto a imagem (B) representa em branco as regiões tumorais demarcadas pelos autores do conjunto de dados, em cinza aparecem as regiões não tumorais



Fonte: Adaptado de (MARTINO *et al.*, 2019).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Esta seção está dividida em duas etapas: a primeira demonstra como foi realizada a instalação e adaptação do sistema de segmentação. A segunda ilustra o resultado do uso do sistema ao ser usado para segmentar uma base de imagens.

4.1 GUIA PARA INSTALAÇÃO E UTILIZAÇÃO DO SISTEMA

Inicialmente, foi realizado o *download* do código fonte e de todos os arquivos disponibilizados em https://github.com/dalifreire/tumor_regions_segmentation. Este download pode ser realizado pela opção de pasta compacta oferecida pelo site *github*, uma vez realizado o *download* é necessário realizar a descompactação de todos os arquivos, observou-se que o ideal é fazer esta descompactação em um diretório (ou pasta) bem no início do disco utilizado, isto é *C:/coloque-a-descompactação-aqui*, por exemplo, para evitar problemas que foram encontrados, em que o sistema não localizava alguns pacotes e arquivos próprios.

De acordo com a documentação exigida na página dos códigos, para a implementação do modelo é necessário utilizar o *Python* versão 3.8 ou superior e adicionalmente instalar as seguintes bibliotecas, pacotes e plataformas: *PyTorch*, *openslide-python*, *albu-mentations*, *HistomicsTK* e *Jupyter Notebooks*.

Inicialmente alguns problemas relativos a instalação de todos os pacotes necessários tiveram que ser contornados. A seguir são relatadas como ocorreu o processo de instalação e as dificuldades encontradas:

- a) Foi realizada a instalação da distribuição *Python*, Anaconda. Por ela já foi obtido o *Python* versão 3.9 atualizado e a interface *Jupyter Notebooks*. Disponível através do *download* direto em <https://www.anaconda.com/products/distribution#Downloads>;
- b) A plataforma *Pytorch* foi instalada utilizando o *prompt* de comando da distribuição Anaconda e o comando adequado para o computador utilizado, disponibilizado em <https://pytorch.org/get-started/locally/>;
- c) A biblioteca *openslide-pyton*, requer a instalação prévia do pacote base *openslide*. No entanto, sua versão mais recente apresentou incompatibilidade com o sistema operacional *Windows 10*, suportando apenas os sistemas operacionais baseados em *linux* e *MacOs*, quando instalado diretamente com o Anaconda. Para contornar essa incompatibilidade efetuou-se o *download* de uma versão antiga, mas compatível com o *Windows 10*, a versão v20171122, sem atualizações recentes, mas funcional. A instalação foi realizada seguindo os passos fornecidos em <https://openslide.org/> e utilizando o repositório de pacotes e versões, disponível em <https://anaconda.org/>. Logo em seguida foi possível, por meio do *prompt* de comando do Anaconda, instalar o pacote *openslide-python* v1.2.0,

com o as linhas de comando disponibilizadas em <https://anaconda.org/> para a versão escolhida do *openslide-python*;

- d) A biblioteca *alumentations* teve sua instalação utilizando o comando disponível em seu repositório: <https://github.com/alumentations-team/alumentations#installation>, na seção *Installation*, na versão 1.2.0. Esta biblioteca não deve ser utilizada aqui para realizar testes de inferência com os modelos, no entanto seu uso pode se mostrar necessário e poderoso em casos onde se deseja treinar novos modelos;
- e) O pacote *HistomicsTK* foi instalado utilizando o passo a passo detalhado, para *Windows*, providenciado em seu repositório disponível em: <https://github.com/DigitalSlideArchive/HistomicsTK> para instalar o *HistomicsTK version 1.2.1*. Durante sua instalação foram encontradas incompatibilidades com algumas versões do *openslide* testadas, antes de encontrar a v20171122 utilizada, onde apenas parte do pacote era instalado. Em caso de atualizações no *HistomicsTK* que levem a incompatibilidade com a versão v20171122 do *openslide*, poder ser viável, instalar uma versão anterior do *HistomicsTK*, ou verificar se houve a disponibilização do *openslide* mais recente para o *windows*.

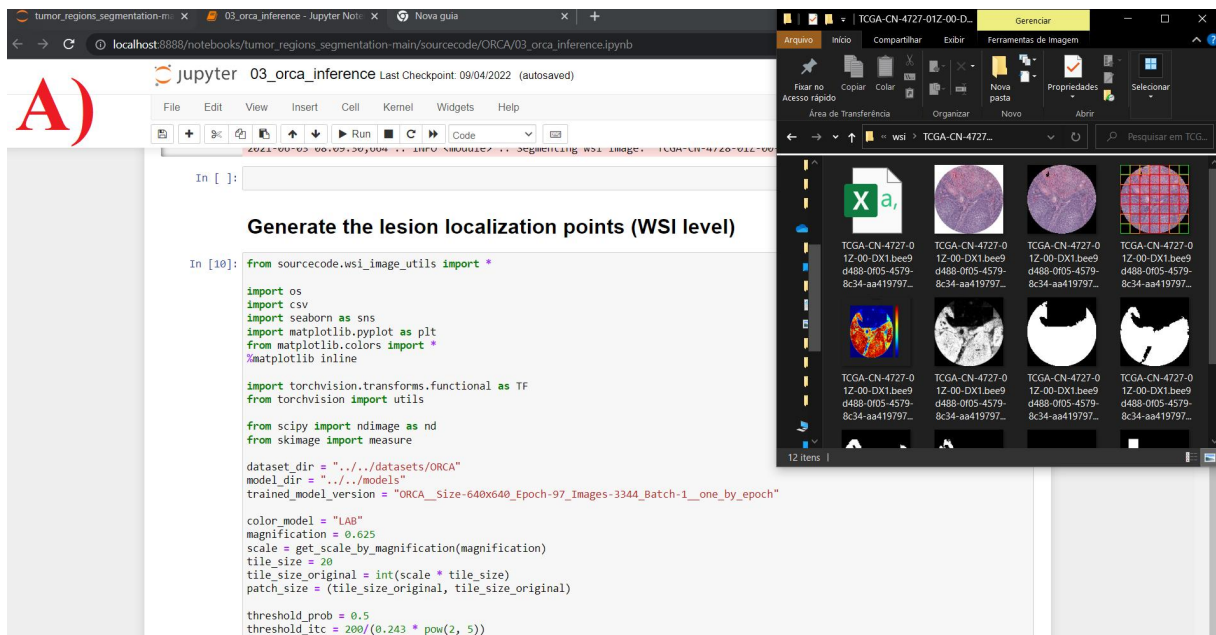
Com o sistema pronto, é necessário realizar o *download* dos modelos pré-treinados, disponibilizados separadamente pelo link na pasta *models* do código baixado. Uma vez baixados os modelos precisam ser colocados na mesma pasta *models* para que possam ser utilizados sem a necessidade de alterações da localização deles nos códigos.

Para o conjunto de dados, foi utilizado o *data-set ORCA*, construído a partir de WSIs da cavidade oral e disponibilizado publicamente pelo endereço <https://sites.google.com/unibas.it/orca/download>. O conjunto de dados fornece duas versões de cada uma de suas imagens, uma versão consiste das imagens histológicas conforme adquiridas e a outra versão se trata das imagens com anotações manuais delimitando as regiões tumorais e não tumorais. As imagens uma vez baixadas devem separadas, as versões histológicas devem ser colocadas colocadas na pasta *datasets/ORCA/testing/tumor/wsi* enquanto as versões com anotações manuais dos tumores devem ser colocadas em *datasets/ORCA/testing/lesion_annotations*. Isto é necessário, também para que não seja preciso alterar as informações das localizações das imagens nos códigos que serão executadas.

A próxima etapa consistiu de, utilizando o *Jupyter Notebook*, abrir o arquivo *orca-inference.py* localizado em *tumor-regions-segmentation/sourcecode/ORCA* e da execução as células "*Execute the trained model (WSI level)*", "*Generate the heatmaps (WSI level)*", "*Generate the lesion localization points (WSI level)*", as células aparecem dispostas como mostrado na Figura 6. Os resultados devem aparecer em uma nova pasta denominada *results* em */datasets/ORCA*, a utilização do sistema com uma das células, junto da pasta com alguns resultados podem ser observados na Figura 6. Para executar uma célula no *Jupyter Notebook* basta aplicar selecionar a célula e, ou clicar no botão *run* ou utilizar o

comando *shift + enter*.

Figura 6 – Sistema sendo utilizado e resultados obtidos. (A) Tela do *Jupyter Notebook* apresentando o código de inferência na célula "*Generate the lesion localization points (WSI level)*" e uma imagem com os processamentos gerados. (B) Indicação que o modelo esta rodando corretamente, ao executar a célula "*Generate the heatmaps (WSI level)*".



B)

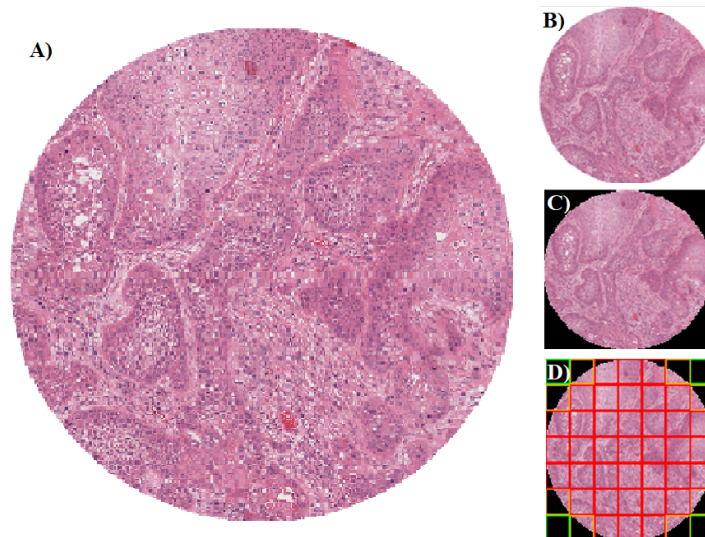
```
2022-07-05 12:58:18,655 :: INFO <cell line: 27> :: Segmenting wsi image: 'TCGA-CN-4723-01Z-00-DX1.13483e7b-9322-4d39-8cd6-91e898bf2ee9_1.png'
2022-07-05 12:58:19,889 :: INFO <cell line: 27> :: '45' tiles identified as ROI after post processing
2022-07-05 12:58:19,890 :: INFO <cell line: 27> :: -
2022-07-05 12:58:20,242 :: INFO <cell line: 27> :: Segmenting wsi image: 'TCGA-CN-4725-01Z-00-DX1.fe518acf-ccb-4be4-b01a-63d66248d6d4_0.png'
2022-07-05 12:58:21,463 :: INFO <cell line: 27> :: '45' tiles identified as ROI after post processing
2022-07-05 12:58:21,464 :: INFO <cell line: 27> :: -
2022-07-05 12:58:21,745 :: INFO <cell line: 27> :: Segmenting wsi image: 'TCGA-CN-4725-01Z-00-DX1.fe518acf-ccb-4be4-b01a-63d66248d6d4_1.png'
2022-07-05 12:58:23,032 :: INFO <cell line: 27> :: '45' tiles identified as ROI after post processing
2022-07-05 12:58:23,033 :: INFO <cell line: 27> :: -
2022-07-05 12:58:23,298 :: INFO <cell line: 27> :: Segmenting wsi image: 'TCGA-CN-4726-01Z-00-DX1.0ddf44ae-1cb7-41f1-8b59-a5a689f5a71c_0.png'
2022-07-05 12:58:24,461 :: INFO <cell line: 27> :: '44' tiles identified as ROI after post processing
2022-07-05 12:58:24,463 :: INFO <cell line: 27> :: -
2022-07-05 12:58:24,698 :: INFO <cell line: 27> :: Segmenting wsi image: 'TCGA-CN-4727-01Z-00-DX1.bee9d488-0f05-4579-8c34-aa419792bb1_0.png'
2022-07-05 12:58:25,925 :: INFO <cell line: 27> :: '45' tiles identified as ROI after post processing
```

Fonte: Autoria própria.

A seguir são detalhadas as operações realizadas em cada uma dessas etapas.

- Execute the trained model (WSI level):** Seleciona as imagens na pasta adequada, realiza um processo de redução de tamanho da imagem, gera uma versão sem as bordas e eliminando regiões sem tecidos na imagem. Divide as regiões selecionadas da imagem em um conjunto de blocos de tamanhos iguais aplicando o modelo treinado. Cada etapa é salva na pasta de resultados, como na Figura 7;
- Generate the heatmaps:** Constrói mapas de calor das imagens, com base nas informações produzidas pelo modelo no item anterior. Probabilidades de tecidos

Figura 7 – Primeira etapa de processamento com o modelo. (A) Imagem original, obtida do Conjunto de Dados *ORCA*. (B) Imagem em escala reduzida. (C) Delimitação de regiões teciduais. (D) Delimitação dos blocos de separação, escala de cores: cores mais quentes indicam maior presença de tecido.



Fonte: Autoria própria.

tumorais são geradas entre 0 e 1, sendo 1 equivalente à 100%. A cada valor é associado uma cor em uma escala, sendo cores mais quentes (tons de vermelho) recebem a probabilidades mais altas. Os arquivos produzidos são gerados nas mesmas pastas do item anterior e podem ser observados em nas Figuras 8 e 9, (C).

- c) ***Generate the lesion localization points (WSI level)***: Produz as segmentações, gerando duas imagens, a primeira uma escala de cinza do mapa de calor produzido no item anterior, Figura 8 (D) e segunda a segmentação final, aplicando um valor de corte para a probabilidade associada ao mapa em escala de cinza anterior. Regiões acima do valor de corte, se tornam brancas, demarcando tumores, enquanto regiões abaixo do valor de corte são indicadas pela cor preta, como pode-se observar na Figura 8 (E).

O passo a passo para a instalação e uso está disponibilizado no Anexo A ao final deste texto.

4.2 PRODUÇÃO DE SEGMENTAÇÕES COM CONJUNTO DE DADOS

A aplicação do modelo no conjunto de dados *ORCA* obteve como resultados as etapas apresentadas na Figura 8 (C), (D) e (E). Comparando as imagens com a Figura 8 (A) e (B) pode-se observar que a maior parte das regiões tumorais demarcadas manualmente

em 8-(B), apresentaram alta probabilidade da presença de tumores em 8-(C) e 8-(D). No entanto diversas regiões não tumorais também apresentaram uma probabilidade alta de conterem tumores, fato explicitado na Figura 8 (E), em que o limiar de probabilidade de 50 %, que foi utilizado para criar a segmentação, contém as regiões que foram demarcadas manualmente em 8-(B), porém com uma certa incidência de falsos positivos.

Para avaliar a possibilidade de correções que possam otimizar as regiões segmentadas, foram realizados ajustes no valor da variável *threshold-prob*, referente ao limiar de probabilidade usado para a segmentação, na célula "*Generate the lesion localization points (WSI level)*" produzindo as Figura 9 (D), (E) e (F).

A comparação entre as Figuras 9 (D), (E) e (F) permite observar que quanto maior o valor do limiar, menor é a região segmentada como tumoral (em branco). Um valor baixo, próximo dos 0,35 (35%) da Figura 9 (D) apresenta diversas regiões segmentadas como tumorais, que não foram marcadas na Figura 9 B), enquanto um valor mais alto, próximo dos 0,75 (75%) da Figura 9 (F) começa segmentar regiões tumorais como não tumorais.

Tendo em vista que os ajustes para a obtenção destas imagens são de relativa facilidade, é possível em uma implementação com dados reais e conseguir produzir diversas segmentações, sendo em caso de divergência de valores entre as regiões segmentadas e reais, sugere-se testar valores distintos no limiar de probabilidade antes de recorrer à métodos mais complexos.

Figura 8 – WSI ORCA e resultados da segmentação obtida. (A) imagem versão histológica proveniente do *dataset* ORCA. (B) imagem versão com anotações manuais proveniente do *dataset* ORCA, sendo: em branco tecidos tumorais, em cinza tecidos não tumorais e em preto não tecidos). (C) mapa de calor, com escala 0 à 1, relativa a probabilidade de cada região apresentar tecido tumorais, tons mais quentes indicam probabilidades mais altas de apresentarem tecidos tumorais. (D) Remapeamento do mapa de calor anterior em escala de cinza. (E) segmentação utilizando um valor de probabilidade 0,5 na escala, para separação das regiões, em branco regiões julgadas com 50% ou mais de probabilidade de serem tumorais, enquanto as regiões em menor probabilidade foram removidas e aparecem em preto.

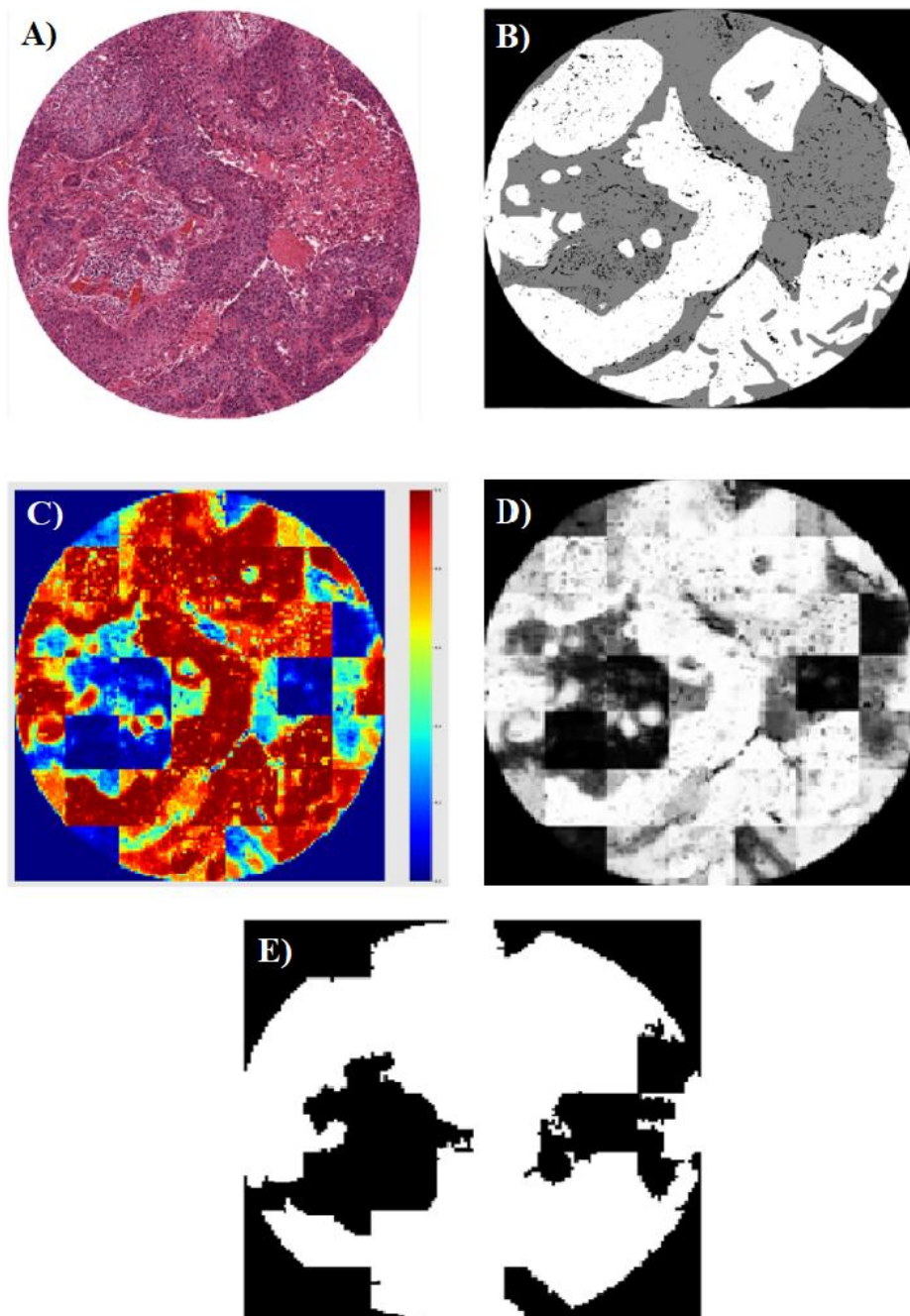
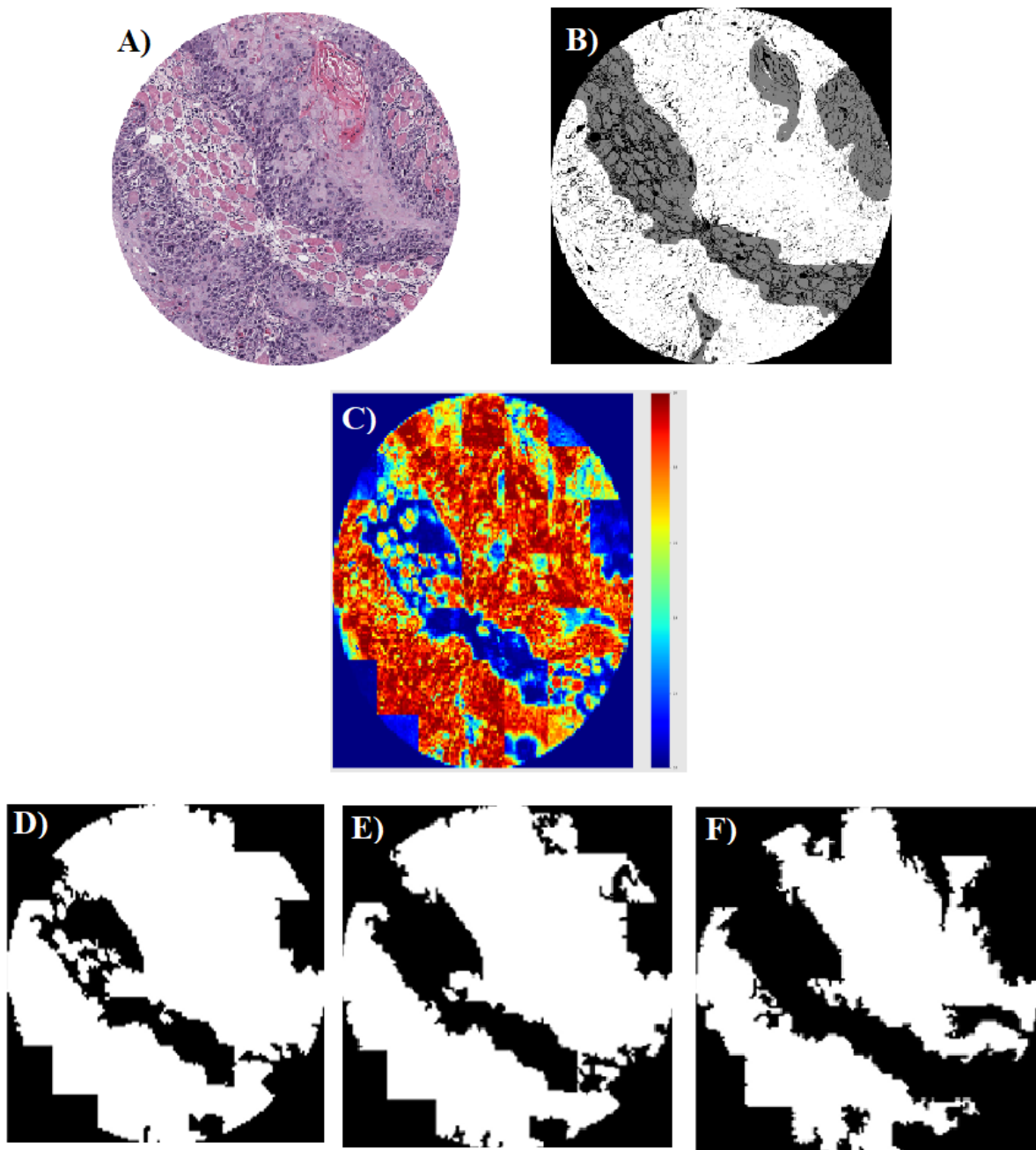


Figura 9 – WSI ORCA e resultados da segmentação obtida. (A) imagem versão histológica proveniente do *dataset* ORCA. (B) imagem versão com anotações manuais proveniente do *dataset* ORCA, sendo: em branco tecidos tumorais, em cinza tecidos não tumorais e em preto não tecidos). (C) mapa de calor, com escala 0 à 1, relativa a probabilidade de cada região apresentar tecido tumorais, tons mais quentes indicam probabilidades mais altas de apresentarem tecidos tumorais. (D) segmentação com limiar de probabilidade 0,35 (35%). (E) segmentação com limiar de probabilidade 0,50 (50%). (F) segmentação com limiar de probabilidade 0,75 (75%).



Fonte: Autoria própria.

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram estudadas metodologias para a segmentação de imagens histológicas de lâmina inteira com o uso de redes neurais convolucionais. Foi observado que enquanto a maioria das técnicas concentram-se em reconstruir as imagens após a classificação de regiões, uma nova implementação proposta por (SANTOS *et al.*, 2021) obteve resultados importantes, utilizando a aquisição de regiões de probabilidade com FCN e segmentando as imagens com um valor limiar adequado para a probabilidade. Com isso foi avaliado a implementação da metodologia desenvolvida por (SANTOS *et al.*, 2021), disponibilizada publicamente, desenvolvendo um guia de como realizar tal implementação em sistemas *Windows*, para produzir resultados em um conjunto de dados público de histologias da cavidade oral. Com a implementação devidamente realizada foi possível utilizar o modelo disponibilizado para reproduzir os resultados da segmentação de regiões tumorais, observando que para ajustes um pouco mais finos, contando que as imagens fossem condizentes com um modelo treinado, definir um limiar de probabilidade mais otimizado pode melhorar a qualidade das segmentações.

5.1 TRABALHOS FUTUROS

Em trabalhos futuros sugere-se estudar a viabilidade de se realizar o treinamento de novos modelos, com diferentes conjuntos de dados, públicos e privados utilizando o modelo disponibilizado. Possivelmente adaptando o sistema para segmentar outros tipos de histologias tumorais.

REFERÊNCIAS

- BIOSCIENCE, MBF. **Whole Slide Imaging & Analysis**. [S.l.], 2022. Disponível em: <https://www.mfbioscience.com/whole-slide-imaging-analysis>. Acesso em: 4 dez. 2022.
- BISHOP, C. M. **Pattern Recognition and Machine Learning**. 1. ed. Springer-Verlag New York: Springer New York, 2006. P. 738.
- BUSLAEV, A. *et al.* Alumentations: Fast and Flexible Image Augmentations. **Information**, v. 11, n. 2, 2020. ISSN 2078-2489.
- CERONI, R. **A Inteligência Artificial hoje: dados, treinamento e inferência**. [S.l.]. Disponível em: <https://www.ibm.com/blogs/systems/br-pt/2020/01/a-inteligencia-artificial-hoje-dados-treinamento-e-inferencia/>. Acesso em: 4 dez. 2022.
- CHANDRA, A. L. **Perceptron Learning Algorithm: A Graphical Explanation Of Why It Works**. [S.l.], 2018. Disponível em: <https://towardsdatascience.com/perceptron-learning-algorithm-d5db0deab975>. Acesso em: 4 dez. 2022.
- DÂNGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia humana sistêmica e segmentar**. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2011.
- DAS, D. K. *et al.* Automated identification of keratinization and keratin pearl area from in situ oral histological images. **Tissue and Cell**, v. 47, n. 4, p. 349–358, 2015.
- DOBREV, D. A Definition of Artificial Intelligence. **Mathematica Balkanica**, v. 19, New Series, p. 67–74, 2005.
- GOODE, A. *et al.* **Difference Between Python Modules, Packages, Libraries, and Frameworks**. [S.l.], 2021. Disponível em: <https://learnpython.com/blog/python-modules-packages-libraries-frameworks/>. Acesso em: 4 dez. 2022.
- HALICEK, M.; LITTLE, J. V. *et al.* Head and Neck Cancer Detection in Digitized Whole-Slide Histology Using Convolutional Neural Networks. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019.

HALICEK, M.; LITTLE, J. V. *et al.* OpenSlide: A vendor-neutral software foundation for digital pathology. **Journal of Pathology Informatics**, 2013.

HIRSCHMAN, I. I.; WIDDER, D. V. **The Convolution Transform**. 1. ed. Princeton University Press: Dover Publications, 2005. P. 286.

HUANG, T. S. **Computer Vision: Evolution and Promise**. Urbana, IL 61801, U.S.A. Disponível em: <https://cds.cern.ch/record/400313/files/p21.pdf>. Acesso em: 4 dez. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 1. ed. Rio de Janeiro, 2011. P. 128. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf. Acesso em: 4 dez. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Atlas On-line de Mortalidade**. [S.l.], 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em: 4 dez. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Detecção Precoce do Câncer**. 1. ed. Rio de Janeiro, 2021. P. 74. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>. Acesso em: 4 dez. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Diagnóstico precoce do câncer de boca**. 1. ed. Rio de Janeiro, 2022. P. 139. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-diagnostico-precoce-cancer-boca-2022.pdf>. Acesso em: 4 dez. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estatísticas de câncer**. [S.l.], 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: 4 dez. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. 1. ed. Rio de Janeiro, 2019. P. 122. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 4 dez. 2022.

KETKAR, N.; MOOLAYIL, J. **Introduction to PyTorch**. 2. ed. XVII, 306 Seiten: Apress, 2021.

KIERSZENBAUM, A. L.; TRES, L. **Histologia e Biologia celular, Uma introdução à patologia**. 5. ed. [S.l.]: GEN Guanabara Koogan, 2021.

LOBO, L. C. Inteligência Artificial e Medicina. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 41, n. 2, p. 185–193, 2017.

MARTINO, F. *et al.* Deep Learning-Based Pixel-Wise Lesion Segmentation on Oral Squamous Cell Carcinoma Images. **Scientific Reports**, v. 10, n. 22, p. 8285, 2019.

RONNEBERGER, O.; FISCHER, P.; BROX, T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. **Lecture Notes in Computer Science**, p. 234–241, 2015.

SANTOS, D. F.D. dos; FARIA, P. R. de; TRAVENÇOLO, B. A. N.; NASCIMENTO, M. Z. do. Automated detection of tumor regions from oral histological whole slide images using fully convolutional neural networks. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 69, 2021.

SHABAN, M.; KHURRAM, S. A. *et al.* A Novel Digital Score for Abundance of Tumour Infiltrating Lymphocytes Predicts Disease Free Survival in Oral Squamous Cell Carcinoma. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019.

SHELHAMER, E.; LONG, J.; DARRELL, T. Fully Convolutional Networks for Semantic Segmentation, 2016.

SRINIDHI, C. L.; CIGA, O.; MARTEL, A. L. Deep neural network models for computational histopathology: A survey. **Medical Image Analysis**, v. 67, p. 101813, 2021.

Anexos

ANEXO A – Guia para instalação e utilização

Guia para a instalação e utilização do sistema desenvolvido em (SANTOS *et al.*, 2021) em um sistema operacional *Windows*:

- Realizar o *download* do código fonte e arquivos através do endereço https://github.com/dalifreire/tumor_regions_segmentation. O *download* será realizado em uma pasta compactada, faça a extração dos arquivos em uma pasta, recomenda-se que a pasta esteja no início do disco utilizado, assim: *C:/coloque-a-descompactação-aqui*, para instalação no disco C;
- Instalação da linguagem *Python* e a interface *Jupyter Notebooks*: recomenda-se a utilização da distribuição Anaconda, através do endereço <https://www.anaconda.com/products/distribution#Downloads>. Basta escolher a versão adequada para o sistema usado;
- Instalação da plataforma *Pytorch*: utilizando o *prompt* de comando do Anaconda, execute a linha de comando disponibilizada na página <https://pytorch.org/get-started/locally/> para a versão desejada;
- Instalação da biblioteca *openslide-Python*: é necessária a instalação da versão base *openslide* primeiro, para isso recomenda-se a versão v20171122, disponível para sistemas *Windows* através do repositório <https://anaconda.org/>, para evitar incompatibilidades com outras dependências. Em seguida pode-se efetuar a instalação da biblioteca *openslide-Python* v1.2.0, também disponível pelo repositório <https://anaconda.org/>. Em ambos os casos o basta procurar no repositório pela versão desejado pelo nome, abrir a página guia e executar no *prompt* de comando do Anaconda a(s) linha(s) de código fornecidas nessas páginas;
- Instalação da biblioteca *alumentations*:
No endereço <https://github.com/alumentations-team/alumentations#installation>, no tópico de instalação, basta executar a linha de código fornecida no *prompt* de comando do Anaconda;
- Instalação do pacote *HistomicsTK*: através de sua página <https://github.com/DigitalSlideArchive/HistomicsTK> recomenda-se navegar para versões anteriores e realizar os procedimentos de instalação de sua documentação para a versão 1.2.1, para evitar problemas de incompatibilidade com a biblioteca *openslide-Python*
- *Download* dos modelos pré-treinados: para realizar a inferência de alguns resultados é necessário ter modelos já com seus parâmetros treinados, alguns destes modelos são disponibilizados pelos desenvolvedores do sistema, em uma página separada com seu endereço localizado na pasta *models* do código fonte.

Os modelos devem então serem colocados nesta mesma pasta para que possam ser lidos pelo sistema;

- Organização de um conjunto de dados: com um conjunto de dados o qual se deseja operar com o sistema, basta colocar seus arquivos na pasta *dataset*, em uma pasta adequada como treinamento (*training*) ou teste (*test*), para a inferência apenas a pasta de teste é necessária;
- Execução e utilização: com o Jupyter Notebooks aberto, navegar até o código *inference.py* localizado em *tumor-regions-segmentation/sourcecode/ORCA* e executar as células "*Execute the trained model (WSI level)*", "*Generate the heatmaps (WSI level)*", "*Generate the lesion localization points (WSI level)*".

Seguindo corretamente estas etapas, os resultados devem aparecer dentro de uma nova pasta denominada *results* junto a pasta de testes (*test*).