



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE INFORMÁTICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA  
COMPUTAÇÃO EM REDE (UFG/UFMS)

DANIEL VITOR DE LUCENA

**Classificação de Tecidos Epiteliais  
Tumorais Empregando Imagens  
Hiperespectrais e Infravermelho de  
Ondas Curtas**

GOIÂNIA  
2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE INFORMÁTICA

## **TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES**

### **E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### **1. Identificação do material bibliográfico**

Dissertação       Tese

#### **2. Nome completo do autor**

Daniel Vitor de Lucena

#### **3. Título do trabalho**

Classificação de Tecidos Epiteliais Tumerais Empregando Imagens Hiperespectrais e Infravermelho de Ondas Curtas

#### **4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)**

Concorda com a liberação total do documento  SIM       NÃO<sup>1</sup>

**[1]** Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

**a)** consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

**b)** novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Anderson Da Silva Soares, Professor do Magistério Superior**, em 08/09/2021, às 07:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **DANIEL VITOR DE LUCENA, Discente**, em 09/09/2021, às 13:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2329958** e o código CRC **7157E9EB**.

---

DANIEL VITOR DE LUCENA

# **Classificação de Tecidos Epiteliais Tumorais Empregando Imagens Hiperespectrais e Infravermelho de Ondas Curtas**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação em rede (UFG/UFMS) do Instituto de Informática da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciência da Computação.

**Área de concentração:** Ciência da Computação.

**Orientador:** Prof. Dr. Anderson da Silva Soares

**Co-Orientador:** Prof. Dr. Clarimar José Coelho

GOIÂNIA  
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do  
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Lucena, Daniel Vitor de  
Classificação de Tecidos Epiteliais Tumorais Empregando Imagens  
Hiperespectrais e Infravermelho de Ondas Curtas [manuscrito] /  
Daniel Vitor de Lucena. - 2021.  
88 f.

Orientador: Prof. Dr. Anderson da Silva Soares; co-orientador Dr.  
Clarimar José Coelho.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de  
Informática (INF), Programa de Pós-Graduação em Ciência da  
Computação em rede (UFG/UFMS), Goiânia, 2021.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, lista de figuras, lista de  
tabelas.

1. Espectroscopia de Infravermelho de Ondas Curtas. 2.  
Imagem Hiperespectral. 3. Aprendizagem de Máquina. 4.  
Aprendizagem Profunda. 5. Nevo displásico e Melanoma. I. Soares,  
Anderson da Silva, orient. II. Título.

CDU 004



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE INFORMÁTICA

**ATA DE DEFESA DE TESE**

Ata nº **03** da sessão de Defesa de Tese de **Daniel Vitor de Lucena**, que confere o título de Doutor em Ciência da Computação, na área de concentração em Ciência da Computação.

Aos quatro dias do mês de agosto de dois mil e vinte e um, a partir das catorze horas, via sistema de webconferência da RNP, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada “**Classificação de Tecidos Epiteliais Tumorais Empregando Imagens Hiperespectrais e Infravermelho de Ondas Curtas**”. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor Anderson da Silva Soares (INF/UFG) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professor Doutor Fabrizzio Alphonsus Alves de Melo Nunes Soares (INF-UFG), membro titular interno; Professor Doutor Aldo André Díaz Salazar (INF-UFG), membro titular externo; Professor Doutor Gustavo Teodoro Laureano (INF-UFG), membro titular externo; Professora Doutora Isabela Jubé Wastowski (UEG), membro titular externo e Professor Doutor Clarimar José Coelho (PUC/GO), co-orientador do aluno. A realização da banca ocorreu por meio de videoconferência, em atendimento à recomendação de suspensão das atividades presenciais na UFG emitida pelo Comitê UFG para o Gerenciamento da Crise COVID-19, bem como à recomendação de isolamento social da Organização Mundial de Saúde e do Ministério da Saúde para enfrentamento da emergência de saúde pública decorrente do novo coronavírus. Durante a arguição os membros da banca não fizeram sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese, tendo sido o candidato **aprovado** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor Anderson da Silva Soares, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos quatro dias do mês de agosto de dois mil e vinte e um.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Anderson Da Silva Soares, Professor do Magistério Superior**, em 04/08/2021, às 18:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Jube Wastowski, Usuário Externo**, em 04/08/2021, às 18:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Teodoro Laureano, Professor do Magistério Superior**, em 04/08/2021, às 18:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabrizio Alphonsus Alves De Melo Nunes Soares, Professor do Magistério Superior**, em 04/08/2021, às 18:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aldo Andre Diaz Salazar, Professor do Magistério Superior**, em 04/08/2021, às 18:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **CLARIMAR JOSÉ COELHO, Usuário Externo**, em 04/08/2021, às 18:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **DANIEL VITOR DE LUCENA, Discente**, em 04/08/2021, às 18:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2223079** e o código CRC **EBC863A8**.

**Referência:** Processo nº 23070.038021/2021-11

SEI nº 2223079

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador(a).

### **Daniel Vitor de Lucena**

Mestre em Ciências da Computação pela Universidade Federal de Goiás, Especialista em Qualidade e Gestão de Software pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Bacharel em Engenharia de Computação pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Experiência acadêmica em Computação Evolutiva e Análise Multivariada, atuando principalmente nos seguintes temas: detecção de *outlier*, inferência estatística, seleção de variáveis, otimização multiobjetivo, análise de agrupamento, classificação e regressão. Experiência profissional e acadêmica em Inteligência Artificial aplicada à Saúde. Experiência profissional engenharia de software com atuações em gerência de projetos e processos. Atualmente integra o corpo docente do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás (IFG).

Dedico esse trabalho primeiramente aos meus orientadores, Anderson da Silva Soares e Clarimar José Coelho, por mais esse voto de confiança e total apoio no decorrer do doutoramento. Dedico também aos meus pais Marcondes e Maria Honória, a minha irmã Ana Luiza, a minha esposa Luane de Castro, as minhas filhas Luíza e Clara, ao bebezinho que está para chegar e aos meus amigos, por todo carinho e compreensão nos diversos momentos em que estive ausente para a realização deste trabalho. Todos foram muito importantes neste momento da minha vida.

---

## Agradecimentos

---

Agradeço ao Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia de Goiás (IFG) por permitir o afastamento das atividades docente durante parte curso de doutorado. Agradeço a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) pela bolsa de auxílio ao doutorado. Agradeço aos meus orientadores Anderson Soares e Clarimar Coelho pelos ensinamentos diversos, paciência e amizade. Agradeço meus amigos de primeira hora, Gustavo Laureano pelo treinamento da estação SisuCHEMA e auxílio nos primeiros passos deste trabalho, Arlindo Filho pela parceria em diversas etapas deste trabalho, desde a digitalização das amostras até sugestão de construção do nosso *toolbox*. Ao amigo e colega de trabalho Igor Savioli por todos os ensinamentos em química que contribuíram fortemente para a compreensão de pontos importantes no trabalho. A Isabela Wastowski por apresentar o problema e fornecer as amostras utilizadas neste trabalho, além de todo o suporte na validação dos resultados produzidos. Ao médico Marcos Carilli por fornecer as amostras e por toda a disponibilidade. Ao colegas dos grupos de seminários de reconhecimento de padrões e computação evolutiva da UFG e aos colegas do grupo de seminários em computação científica da PUC-GO pelas dicas e contribuições importantes. Ao meu grande amigo Alberto Lenine pelo suporte e revisão nas traduções de artigos para o idioma inglês. Ao nobre amigo Jonathan Araújo pelos esclarecimentos acerca das diversas técnicas de exames de imagem e finalmente ao meu primo Célio Rezende e seus contatos espirituais que, sem dúvida, forneceram informações verdadeiramente esclarecedores para a compreensão de detalhes na aplicação de técnicas de espectroscopia e suas respectivas restrições.

A todos vocês meu muito obrigado.



"A ignorância suplica confiança mais frequentemente do que o conhecimento: são aqueles que sabem pouco, e não os que sabem muito, que afirmam tão positivamente que esse ou aquele problema nunca serão resolvidos pela ciência."

**Charles Darwin,**  
*The Descent of Man and Selection in Relation to Sex, 1871.*

---

## Resumo

---

de Lucena, Daniel Vitor. **Classificação de Tecidos Epiteliais Tumorais Empregando Imagens Hiperespectrais e Infravermelho de Ondas Curtas**. GOIÂNIA, 2021. 88p. Tese de Doutorado Relatório de Graduação. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação em rede (UFG/UFMS) , Instituto de Informática, Universidade Federal de Goiás.

Imagem hiperespectral (HSI) é um novo conceito de diagnóstico de doenças por análise de imagens. Embora existam muitas abordagens para a análise de imagens HSI, a classificação das informações espaciais para a classificação do tumor ainda é limitada. Nesta tese é proposta a construção de um novo método de análise e classificação de objetos presentes em HSI baseado em técnicas de aprendizado de máquina para entender o comportamento vibracional molecular de tecido epitelial humano sadio e tumoral por meio de espectroscopia de infravermelho de ondas curtas (SWIR). No estudo experimental são analisadas amostras de Melanoma, Nevo Displásico e Pele Saudável. Os resultados mostram que o tecido epitelial humano é sensível ao SWIR a ponto de possibilitar a diferenciação entre tecidos saudáveis e tumorais. Conclui-se que o HSI-SWIR pode ser utilizado para construir novos métodos de classificação tumoral.

### **Palavras-chave**

Espectroscopia de Infravermelho de Ondas Curtas, Imagem Hiperespectral, Aprendizagem de Máquina, Aprendizagem Profunda, Nevo displásico e Melanoma.

---

## Abstract

---

de Lucena, Daniel Vitor. <**Tumoral Epithelial Tissues Classification using Hyperspectral Imaging and Short Wave Infrared**>. GOIÂNIA, 2021. 88p. PhD. Thesis Relatório de Graduação. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação em rede (UFG/UFMS) , Instituto de Informática, Universidade Federal de Goiás.

Hyperspectral Imaging (HSI) is a new concept of disease diagnosis by image analysis. Although there are many approaches for HSI image analysis, the classification of spatial informations to tumor classification is still limited. In this thesis is proposed the building of a new method of analysis and classification of present objects in HSI based on techniques of machine learning to understand the molecular vibrational behavior of healthy and tumoral human epithelial tissue by means of short-wave infrared (SWIR) spectroscopy. In the experimental study is analyzed samples of Melanoma, Dysplastic Nevus and healthy skin. Results show that human epithelial tissue is sensitive to SWIR to the point of making possible the differentiation between healthy and tumor tissues. It can be concluded that HSI-SWIR can be used to build new methods for tumor classification.

### Keywords

Short-Wave InfraRed, Hyperspectral Imaging, Machine Learning, Deep Learning, Skin Lesions, Dysplastic Nevus and Melanoma.

---

## Lista de Símbolos

---

$a$  - Pseudo-absorbância

$\mathbf{a}$  - Autovetor

$d$  - Distância euclidiana

$D^2$  - Distâncias quadrática entre dois pontos

$\mathbf{D}$  - Matriz de distâncias euclidiana

$\gamma$  - Rótulo da classe

$\gamma()$  - Função que associa o rótulo correto da classe

$\mathbf{H}$  - Imagem Hiperespectral

$\mathbf{h}$  - Pixel-vetor

$i$  - Referência a uma respectiva linha em uma matriz ou item em um vetor ou conjunto

$I$  - Matriz identidade

$j$  - Referência a uma respectiva coluna em uma matriz

$k$  - Número de camadas espectrais em uma imagem hiperespectral

$L$  - Mapa de rótulos

$\lambda$  - Comprimento de onda ou autovalor

$\mu$  - Valor médio de uma variável

$\mu$  - Vetor de médias

$n$  - Número de linhas em uma matriz ou itens em um vetor ou conjunto

$\rho$  - Número de colunas em uma matriz

$P$  - Ponto  $n$ -dimensional

$P^*$  - Caminho ótimo em um grafo

$\psi$  - Algoritmo de extração de características em um vetor

$Q$  - Ponto  $n$ -dimensional

$\rho$  - Matriz de correlação

$s^*$  - Nó pertencente ao caminho ótimo de um grafo

$\tilde{s}$  - Vetor de características da amostra  $s$

$\sigma^2$  - Variância de uma variável

$\Sigma$  - Matriz de covariância

$\mathbf{V}$  - Sub-hipercubo espectral  $\in \mathbf{H}$

$w$  - Distância unitária do pixel-vetor adjacente do pixel-vetor corrente em uma HSI

$x$  - Eixo horizontal de coordenadas do plano cartesiano ou valor escalar

$\mathbf{x}$  - Vetor de características

$\mathbf{X}$  - Matriz de dados aleatórios

$y$  - Eixo vertical de coordenadas do plano cartesiano

$\mathbf{y}$  - Componente principal

$\mathbf{Y}$  - Matriz de componentes principais

$\mathbf{Z}$  - Matriz de dados rotulada

---

## Lista de Abreviaturas e Siglas

---

A - Âncora

AG - *angiography*

BPMN - *Business Process Model and Notation*

C1 - Conjunto de Amostras de Melanoma

C2 - Conjunto de Amostras de Nevo Displásico

C3 - Conjunto de Amostras de Pele Saulável

CAD - *Computer-aided diagnosis*

CDL - *Contextual Deep Learning*

CNN - *Convolutional Neural Networks*

CT - *Computed Tomography*

DAPV - Discriminação e Agrupamento de Pixels-Vetores

DBF - *Deep Belief Network*

DL - *Deep Learning*

ELM - *Epiluminescence Microscopy*

FT-Raman - *Fourier Transform Raman*

FNC - *Fully Convolutional Networks*

FPN - *Feature Pyramid Network*

HSC - *Hyperspectral Camera*

HSI - *Hyperspectral Imaging*

HSIAnet - *Hyperspectral Image Analysis Network*

KFDA - *Kernel Fisher Discriminant Analysis*

KM - *Kernel Methods*

KS - *Kennard-Stone*

LR - *Logistic Regression*

ML - Melanoma

MR - *Magnetic Resonance*

MRI - *Magnetic Resonance Imaging*

MST - *Minimum-Spanning Tree*

NASA - *National Aeronautics and Space Administration*

NIR - *Near Infrared*

ND - Nevo Displásico  
NMED - *nuclear medicine*  
OPF - *Optimum-Path Forest*  
PC - *Principal Components*  
PCA - *Principal Component Analysis*  
PET - *Positron-Emission Tomography*  
PLS - *Partial Least Squares*  
PS - Pele Saudável  
PV - Pixel-Vetor  
PVs - Pixels-Vetores  
RBM - *Restricted Boltzmann Machine*  
ReLU - *Rectified Linear Unit*  
RGB - *Red, Green and Blue*  
RGF - *Rolling Guidance Filter*  
R-VCANet - *Vertex Component Analysis Network*  
SVM - *Support Vector Machine*  
SWIR - *Short-Wave Infrared*  
TC - *Computed Tomography*  
TCPV - Treinamento e Classificação sobre Pixels-Vetores  
TCRPV - Treinamento e Classificação por Região de Pixels-Vetores  
TES - Tecido Epitelial Saudável  
US - *ultrasonography*  
UV-VIS - *Ultraviolet-Visible*

---

# Sumário

---

Lista de Figuras	<b>19</b>
Lista de Tabelas	<b>21</b>
<b>1</b> Introdução	<b>22</b>
<b>2</b> Definição do Problema	<b>28</b>
2.1 Contexto	28
2.2 Solução Proposta	30
2.2.1 Imagem Hiperespectral (HSI)	31
2.2.2 Espectroscopia de Infra-Vermelho de Ondas Curtas (SWIR)	32
2.2.3 Aquisição de HSI	32
2.2.4 Classificador de Lesões Epiteliais	33
2.3 Amostras	34
2.4 Hipóteses	35
<b>3</b> Procedimentos metodológicos	<b>39</b>
3.1 Digitalização de Amostras	39
3.2 Discriminação e Agrupamento de Pixels-Vetores (DAPV)	40
3.3 Treinamento e Classificação sobre Pixels-Vetores (TCPV)	45
3.4 Treinamento e Classificação por Região de Pixels-Vetores (TCRPV)	49
3.4.1 Anotação	50
3.4.2 Treinamento	50
3.4.3 Detecção	52
<b>4</b> Resultados	<b>53</b>
4.1 Resultados da Digitalização das amostras	53
4.2 Validação da Hipótese 1 - Sensibilidade do Tecido Epitelial ao SWIR	55
4.3 Validação da Hipóteses 2 - Dissimilaridade entre amostras de ML, ND e PS empregando DAPV e TCPV	60
4.4 Validação da Hipóteses 2 - Dissimilaridade entre os amostras de ML, ND e PS empregando TCRPV	65
4.4.1 Anotação	65
4.4.2 Treinamento	66
4.4.3 Detecção	68
<b>5</b> Conclusão	<b>70</b>
5.1 Conclusões Gerais	70
5.2 Sugestão de Trabalhos Futuros	71

Referências Bibliográficas	73
A Parecer do Comitê de Ética	84

---

## Lista de Figuras

---

2.1	Exemplos de Nevo Displásico. Adaptado de Rezzé <i>et al.</i> [91].	29
2.2	Corte com espessura de 3 $\mu m$ de tecido epitelial da região bucal contendo melanoma. Imagem digitalizada no laboratório de patologia da faculdade de odontologia da Universidade Federal de Goiás em março de 2016.	30
2.3	Representação da estrutura de camadas de uma HSI, da disposição espacial de <i>pixels</i> -vetores e seus respectivos sinais espectrais. Adaptado de Akbari <i>et al.</i> [2].	31
2.4	HSC para digitalização de amostras com SWIR [101].	33
2.5	Amostra pele com Melanoma fixada em lâmina de vidro.	34
2.6	Lâminas de referência da localização do Melanoma na amostra de pele.	35
2.7	Organização hierárquica das hipóteses e respectivas classes do problema.	36
2.8	Exemplo de estágios de evolução do Melanoma. Adaptado de [56].	37
3.1	Processo de digitalização de amostras.	39
3.2	Digitalização de amostras na estação SisuCHEMA.	40
3.3	Processo de aprendizagem não supervisionado para discriminação e agrupamento dos sinais espectrais de cada tipo de tecido epitelial por similaridade.	41
3.4	Transformação da HSI em matriz bidimensional.	42
3.5	Processo supervisionado para treinamento de algoritmos para a classificação de novas amostras de tecido epitelial.	46
3.6	Fase de treinamento. (a) Grafo ponderado completo para um conjunto de treinamento. (b) Floresta de caminho ótimo resultante para os protótipos dados (nós circulados). Adaptado de [87].	47
3.7	Fase de classificação. (a) Teste de uma nova amostra (quadrado cinza). (b) Classificação da amostra no caminho ótimo do protótipo na qual é mais fortemente conectada. Adaptado de [87].	48
3.8	Atividades do procedimento metodológico RetinaNet for HSI com fluxo de execução e respectivas entradas e saídas.	50
3.9	A arquitetura de rede RetinaNet. Adaptado de [72].	51
4.1	Representação bidimensional das HSI do conjunto de amostras C1 (Melanoma) disposta em lâmina.	53
4.2	Representação bidimensional das HSI do conjunto de amostras C2 (Nevo displásico) disposta em lâmina.	54
4.3	Representação bidimensional das HSI do conjunto de amostras C3 (Pele Saudável) disposta em lâmina.	54

4.4	Agrupamentos gerados pela atividade 4. <i>Gerar agrupamentos</i> no experimento E03. a) Agrupamento referente aos tecidos epiteliais, b) Agrupamento correspondente ao fundo da bandeja da HSC.	57
4.5	Sinais espectrais dos centroides de cada agrupamento do experimento E03.	57
4.6	Dissimilaridade entre o tecido epitelial e fundo da bandeja da HSC revestida de borracha. a) Amostra de pele saudável (PS-04), b) Amostra de Nevo displásico (ND-13) e c) Amostra de Melanoma (ML-10).	58
4.7	Interferência da atividade 2. <i>Centrar os dados na média</i> na separação de pixels-vetores de borracha e tecido epitelial na HSI ND-10.	59
4.8	Lâminas preparadas para microscópio com a referências da localização das regiões predominadas por Melanoma	61
4.9	Agrupamentos gerados a partir dos pixels-vetores de ML, ND e PS do conjunto DTR-3 por meio do procedimento DAPV.	62
4.10	Sinais espectrais dos centroides de cada agrupamento do experimento E09.	62
4.11	Sinais espectrais dos centroides de cada tipo de amostra do conjunto DTR-4.	63
4.12	Resultado da classificação do experimento E10. Classificador OPF treinado com o conjunto DTR-4.	64
4.13	Interface para anotação de regiões em imagens do <i>software</i> VIA.	66
4.14	Arquivo com as coordenadas e rótulos de cada imagem para início da etapa de treinamento.	66
4.15	Treinamento da RetinaNet.	67
4.16	Classificação das amostras de Melanoma [29].	68
4.17	Classificação das amostras de Nevos Displásicos [29].	69

---

## Lista de Tabelas

---

4.1	Dados de Treinamento para Validação da Hipótese 1.	55
4.2	Configuração dos experimentos para validação Sensibilidade do Tecido Epitelial ao SWIR.	56
4.3	Quantidade de pixels-vetores por agrupamento em cada experimento.	56
4.4	Dados de Treinamento para Validação da Hipótese 2 por DAPV e TCPV.	60
4.5	Configuração dos experimentos para validação dissimilaridade entre amostras de ML, ND e PS	61
4.6	Dados de treinamento para validação da Hipótese 2 por TCRPV.	65

---

## Introdução

---

A Imagiologia médica é a denominação dos métodos usados para criar representações visuais do corpo humano para análise clínica, como, diagnosticar, monitorar e tratar condições médicas [46]. Também conhecida como exame por imagem, a Imagiologia surgiu com o propósito de revelar estruturas internas do corpo escondidas pela pele e os ossos de modo não invasivo. Sua primeira modalidade empregou raios-X para obtenção de imagem, sendo a imagem resultante chamada radiografia, com resultados iniciais datados de 1885 [53]. Posteriormente, surgiram novas modalidades como a angiografia (*Angiography*, AG), a medicina nuclear (*Nuclear Medicine*, NMED), a Ultrassonografia (*Ultrasonography*, US), a Tomografia Computadorizada (*Computed Tomography*, TC), Ressonância Magnética (*Magnetic Resonance*, MR), Tomografia por Emissão de Pósitrons (*Positron-Emission Tomography*, PET), dentre outras [12, 46]. Nas décadas de 40 e 50, a interpretação das imagens médicas eram realizadas diretamente por médicos especialistas [12, 53]. Em muitos casos, a interpretação da imagem era prejudicada por ruídos na imagem como manchas e sinais de deterioração do artefato e pela subjetividade inerente do julgamento do especialista [12, 15].

Com a representação da imagem médica na forma digital, técnicas matemáticas puderam ser implementadas para aprimorar a qualidade da imagem [12]. Uma imagem digital é definida como uma matriz bidimensional de  $n$  linhas e  $p$  colunas onde cada elemento dessa matriz, denominado *pixel*, representa a distribuição espacial da intensidade de um sinal contínuo real quantizada para um número finito de níveis [12]. Os exames por imagens supracitados, raios-X, AG, TC, PET e NMED, possuem em comum o propósito de investigar doenças invasivas, internas do corpo humano. Esses exames limitam-se em revelar características morfológicas da estrutura analisada, incluindo PET que utiliza a glicose marcada com um átomo de flúor radioativo para detectar os tumores por meio metabólico [53, 67].

Por oferecer um grande potencial para o diagnóstico de doenças não-invasivas, orientações cirúrgicas [75] e, em especial, no diagnóstico de tumores [5, 2, 3, 21, 31, 35, 37, 62, 73, 77, 76, 81, 85, 84, 95, 96, 47], emerge no contexto da imagiologia médica, uma nova tecnologia denominada Imagem Hiperspectral (*HyperSpectral Imaging*, HSI).

A HSI foi utilizada nas últimas duas décadas em aplicações médicas [1, 11, 18, 63, 79, 109, 94]. Com essa tecnologia, a luz é irradiada sobre a estrutura não homogênea do tecido biológico e, à medida que se propaga através do tecido, sofre absorção principalmente na hemoglobina, melanina e água [77]. Logo, supõe-se que as características de absorção, fluorescência e dispersão do tecido mudam durante a progressão da doença. Portanto, a luz refletida do tecido armazenada pela HSI em diferentes comprimentos de onda oferece dados sobre centenas de faixas de frequência com alta resolução espacial e espectral com informações diagnósticas quantitativas sobre a patologia do tecido [83, 24, 77].

Desenvolvida pela administração nacional de aeronáutica e espaço (*National Aeronautics and Space Administration*, NASA) para estudos espaciais e terrestres [42], a HSI representa um conjunto de dados tridimensionais chamado hipercubo, com duas dimensões espaciais e uma dimensão espectral. A dimensão espectral da HSI é formada a partir da sobreposição de  $k$  imagens digitais, onde cada imagem corresponde à distribuição espacial da intensidade de um sinal em um determinado comprimento de onda  $\lambda$ . Portanto, cada *pixel* da HSI pode ser representado na forma de um vetor  $k$ -dimensional, conhecido como vetor espectral ou *pixel*-vetor, onde  $k$  é o número de bandas espectrais contínuas da HSI [59, 40, 104, 68, 32, 24, 108]. Logo, a estrutura da HSI pode fornecer informações sobre centenas de bandas de frequência com alta resolução espacial e espectral [83, 24].

Em geral, uma HSI é obtida por meio da aplicação de técnicas de espectroscopia. A espectroscopia estuda o comportamento da matéria a partir da radiação eletromagnética [10]. Em aplicações médicas, a espectroscopia é empregada para compreender a composição química molecular dos tecidos do corpo humano e o seu respectivo comportamento eletrônico, vibracional, rotacional ou de ressonância, conforme a técnica e a região espectral explorada [10]. Técnicas de espectroscopia como raio-X (*X-ray*), ultravioleta-visível (*Ultraviolet-Visible*, UV-VIS), infravermelho próximo (*Near Infrared*, NIR), Raman e fluorescência têm sido utilizadas no auxílio ao diagnóstico de tumores [75]. Todavia, a região espectral que compreende ao infravermelho de ondas curtas (*Short-Wave Infrared*, SWIR) ainda é pouco explorada, em especial, na análise de tecido epitelial saudável e tumoral. Portanto, investigar o comportamento desses tecidos empregando SWIR pode revelar assinaturas espectrais ainda não conhecidas, visto que a luz interage com a matéria de maneira única em cada comprimento de onda [10, 48]. Assim, tornar conhecidas as assinaturas espectrais na região do SWIR permitirá a construção de novos métodos de apoio ao diagnóstico.

Uma propriedade desejável em métodos de apoio a diagnóstico é o bom desempenho na habilidade de discriminação e classificação das amostras. Discriminação e classificação são técnicas da aprendizagem de máquina que consistem respectivamente em separar diferentes objetos ou observações em grupos distintos conforme suas características e incluir novos objetos ou observações em grupos previamente definidos, denominado

classes, considerando a similaridade entre o objeto e o referido grupo [57]. No contexto da classificação espectral HSI, cada espectro é uma observação. Assim, uma imagem HSI fornece para cada amostra um conjunto de observações (espectros) espacialmente distribuídos. Essa propriedade permite que a análise de HSI tenha uma maior precisão na discriminação e classificação de objetos em uma imagem. Outro ganho é possibilitar um maior detalhamento das classes espectrais presentes em uma amostra [89]. Contudo, vários problemas críticos podem dificultar essa análise, tais como: 1) maldição de dimensionalidade, ocasionada pelo elevado número de bandas espectrais, 2) o limitado número de amostras rotuladas para treinamento de métodos, conhecido como efeito Hughes e 3) grande variabilidade espacial de assinaturas espectrais [49] [27]. Logo, os principais desafios das aplicações que utilizam HSI como fonte de dados são: 1) discriminar e classificar as substâncias ou materiais que constituem cada *pixel*-vetor [24] e 2) reduzir a dimensão volumétrica dos dados, mantendo a informação de interesse [49].

Muitos métodos foram desenvolvidos com a finalidade analisar HSI. Porém, mesmo com essa diversidade de métodos, é limitada a exploração das informações espaciais da HSI para a classificação de tumores. Ding *et al.* [32] categorizou os métodos para análise de HSI quanto a abordagem utilizada na classificação. São eles a) os métodos baseados em procedimentos com pré-processamento de dados e os b) métodos baseados em aprendizagem profunda (*Deep Learning*, DL).

Os métodos baseados em procedimentos com pré-processamento para análise de HSI foram elaborados a partir de adaptações de técnicas tradicionais de análise de dados. No primeiro momento, métodos de transformação de dados e seleção de bandas espectrais foram empregados para tratar o problema da alta dimensionalidade das HSI [25]. Neste contexto, as técnicas análise de componentes principais (*Principal Component Analysis*, PCA) e mínimos quadrados parciais (*Partial Least Squares*, PLS) são geralmente utilizadas na extração de características espectrais [9, 45, 44] e máquinas de vetores de suporte (*Support Vector Machine*, SVM) na classificação espectral [82]. Posteriormente, com a percepção da importância das informações espaciais na classificação em HSI, novos métodos denominados espectro-espaciais, foram propostos considerando as dimensões  $x$ ,  $y$  e  $\lambda$  no processamento. Os métodos de classificação espacial-espectral proporcionam vantagens significativas em termos de melhoria do desempenho da classificação espectral [13] [27]. Assim, técnicas como a transformada wavelet (*Wavelet Transform*, WT) empregada na compressão e redução da dimensionalidade espectral e espacial [16, 58, 71] e os métodos baseados em núcleo (*Kernel Methods*, KM), como *Kernel PCA e análise discriminante em núcleo de Fisher* (*Kernel Fisher Discriminant Analysis*, KFDA), na exploração de características não lineares [43, 32, 19] foram amplamente utilizadas. No contexto do diagnóstico de tumores, os métodos baseados em procedimentos manuais para classificação de HSI ainda são os mais utilizados.

No contexto de aprendizado de máquina, o desempenho de técnicas baseadas em aprendizagem profunda em problemas de reconhecimento visual [69] motivou o surgimento de diversas estruturas fundamentadas nesse conceito como AlexNet [64], VGGNet [98], GoogLeNet [103], Fast R-CNN [41, 90], ResNet [50]. Os resultados alcançados por essas técnicas são comparáveis a cognição humana na classificação de imagens tradicionais, tanto no padrão vermelho, verde e azul (*Red, Green and Blue*, RGB) como também em escala de cinza [93, 34]. Esses resultados inspiraram a aplicação dessa abordagem na classificação de HSI. Chen *et al.* [27] em 2014 introduziu o conceito de uso da aprendizagem profunda em classificação de HSI. A proposta implementou uma estrutura híbrida composta por PCA e um dos modelos de aprendizagem profunda, denominada redes neurais convolucionais (*Convolutional Neural Networks*, CNN), com um algoritmo de aprendizado não supervisionado para extração de características espectrais e regressão logística (*Logistic Regression*, LR) como classificador.

Trabalhos recentes tem contribuído significativamente para a melhoria da classificação de HSI empregando aprendizagem profunda. Hu *et al.* [51] modelaram uma arquitetura CNN com cinco camadas entre camadas convolutivas utilizando elementos básicos de CNN inserindo cada *pixel*-vetor com pesos compartilhados na camada de entrada.

Ma, Geng e Wang [78] propuseram uma arquitetura CNN, denotada aprendizagem profunda contextual (*Contextual Deep Learning*, CDL) que recebe como entrada cada *pixel*-vetor e seus pixels-vetores vizinhos. Essa abordagem permite a extração de informações espectral e espacial promovendo um ajuste fino na classificação. Chen, Zhao e Jia [28] apresentaram em 2015, uma nova arquitetura empregando redes de crença profunda (*Deep Belief Network*, DBF) e Máquina Restrita de Boltzmann (*Restricted Boltzmann Machine*, RBM) para a extração de características espectrais e PCA para extração espacial. Os autores propuseram um vetor espectral-espacial empilhado como entrada da rede. Em 2016, Chen *et al.* [26] apresentaram uma nova rede denotada 3-D-CNN que emprega várias camadas convolutivas e de agrupamento com regularização combinada para extração de características espectrais e espaciais da HSI.

Pan, Shi e Xu [83] implementaram um novo modelo de DL simplificado, baseado em filtro de orientação rotativa (*Rolling Guidance Filter*, RGF) e rede de análise de componentes de vértices (*Vertex Component Analysis Network*, R-VCANet), para treinamento de uma rede quando a quantidade de amostras é limitada para o treinamento. Ding *et al.* [32] desenvolveu um modelo adaptativo empregando CNN baseada em método de classificação HSI em que os *kernels* convolucionais podem ser aprendidos automaticamente a partir dos dados por meio do agrupamento (*cluster*), mesmo sem conhecer o número de agrupamentos. Semelhante à proposta de Chen *et al.* [27], Li, Zhang e Shen [70] propuseram uma estrutura de rede neural convolucional 3D, denominada 3D-CNN,

como método de análise dos dados da HSI, porém, sem qualquer pré-processamento ou pós-processamento, de modo a extrair os recursos combinados espectral-espacial profundamente e efetivamente.

Os trabalhos mais recentes que utilizam HSI no diagnóstico de tumores e empregam o conceito de aprendizagem profunda para classificação da HSI são propostos por Halicek *et al.* [47] para classificação de câncer de tireoide e por Manni *et al.* [80] para classificação de câncer de cólon. Halicek *et al.* apresentou uma CNN tradicional com 6 camadas convolutivas para classificar carcinoma de células escamosas excisadas, câncer de tireoide e amostras normais de tecido de cabeça e pescoço de 50 (cinquenta) pacientes com acurácia de 80% [47]. Manni *et al.* propôs a detecção automatizada do câncer de cólon em seis espécimes *ex-vivo*, empregando uma abordagem de classificação baseada na junção espectro-espacia com acurácia de 82%. Embora os trabalhos de Halicek *et al.* e Manni *et al.* reforcem a tendência de utilização de HSI e DL em aplicações médicas, essa abordagem é pouco explorada no contexto de diagnóstico de tumores. Outra característica importante em ambos os trabalhos é utilização de espectroscopia de Infravermelho Próximo (*Near infrared*, NIR). Nenhum trabalho empregando SWIR, como proposto nesta tese, foi encontrado.

Nota-se que os esforços tem se concentrado na tentativa de melhorar a acurácia dos classificadores de HSI baseados em aprendizagem profunda. No entanto, a utilização de espectroscopia SWIR empregando HSI como fonte de dados para classificação de lesões epiteliais permanecem em aberto. No contexto do diagnóstico de melanoma, suspeita-se que o tecido epitelial com a lesão melanoma tenha um comportamento vibracional molecular diferente do tecido epitelial saudável quando irradiadas por SWIR. Portanto, a detecção dessas possíveis variações vibracionais pode fornecer interpretações distintas e permitir a construção de métodos para classificação de lesões epiteliais fundamentados na abordagem. Diante dessa hipótese, este trabalho propõe:

1. empregar espectroscopia na faixa SWIR como técnica de aquisição de HSI em tecidos epiteliais tumorais;
2. analisar amostras de tecido epitelial saudável, nevo displásico e melanoma;
3. elaborar um método para a construção de classificadores de lesões epiteliais que contemple desde os procedimentos para aquisição da HSI até o treinamento do classificador;
4. definir a primeira *baseline* de classificação de tecidos epiteliais tumorais a partir de HSI e SWIR;

O novo método proposto é fundamentado em aprendizagem profunda e inspirado nos trabalhos de Chen *et al.* [27], Chen, Lin e Jia [78] e Li, Zhang e Shen [70]. Sugere-se adaptar uma arquitetura de rede neural mais recente, denominada RetinaNet [72], que

emprega os conceitos de camadas convolucionais e detecção de objetos em imagem RGB para operar com HSI. O objetivo com essa abordagem é obter um classificador capaz de extrair padrões espectro-espaciais dos diferentes tecidos epiteliais e realizar a detecção dessas lesões tumorais em novas HSI.

As contribuições do trabalho são: a) um novo método para detecção de tumores epiteliais por meio de HSI na faixa SWIR e b) obtenção de padrões espectro-espaciais das amostras de melanoma, nevo displásico e tecido saudável. Os resultados apresentados na seção 4.4 desta tese foram publicados no artigo “*Detection of Tumoral Epithelial Lesions Using Hyperspectral Imaging and Deep Learning*” de Lucena *et al.* [29].

## Definição do Problema

---

Este capítulo apresenta a formalização do problema de classificação de tecidos tumorais investigado nesta tese. A Seção 2.1 estabelece o contexto do problema. É apresentada uma breve explanação sobre o câncer de pele do tipo Melanoma, o atual cenário acerca do diagnóstico dessa doença e as oportunidades de melhorias que motivaram esse trabalho. Na Seção 2.2 é apresentada a solução proposta. São elencadas as tecnologias utilizadas no arranjo tecnológico para a investigação do problema e descritos os fundamentos que motivaram a sua adoção como parte da solução. A Seção 2.3 relaciona e descreve as amostras analisadas nos experimentos e por fim, na Seção 2.4 são apresentadas as hipóteses do problema e a organização hierárquica entre as hipóteses.

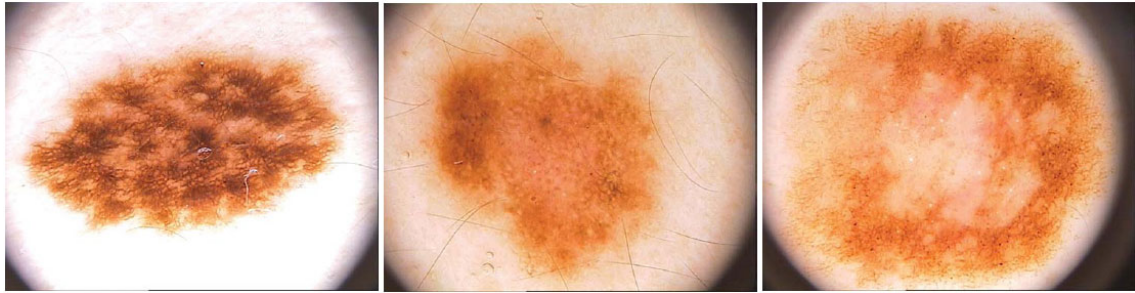
### 2.1 Contexto

O câncer de pele é o tipo de tumor maligno mais diagnosticado em todo o mundo [52] [99]. Essa patologia se apresenta geralmente de duas maneiras: a) melanoma, oriundo das células da pele que produzem pigmento, chamado melanócitos e b) o não melanoma.

Apesar de menos frequente do que os outros tumores, o melanoma é o tipo mais agressivo de câncer de pele devido a alta possibilidade de metástase e alta mortalidade. Atualmente, o melanoma corresponde a aproximadamente 3% dos casos de câncer de pele e 74% das mortes [38, 6, 30, 52, 100, 23]. Em 2015, estimou-se que só nos estados unidos 73.870 novos casos de melanoma seriam diagnosticados com 9.940 mortes [97]. Estimou-se que em 2017, ocorreram 87.110 diagnósticos da doença com cerca de 9.730 mortes [100]. No Brasil, essa estimativa é de 5.670 novos casos diagnosticados e 1.547 mortes [52].

O principal fator de risco para o câncer de pele é a exposição excessiva à radiação solar. A idade, o sexo e a susceptibilidade individual também são importantes no desenvolvimento desse tipo de câncer. Cerca de 20% a 30% dos melanomas estão associados à presença de nevo melanocítico prévio, isto é, nevo que possui o pigmento melanina na sua composição. Além disso, pessoas com histórico familiar de melanoma ou melanoma prévio também possuem aumento no risco de desenvolver esse câncer [8, 100].

O nevo displásico, um nevo melanocítico benigno, é considerado um fator importante associado com o aumento de risco de desenvolvimento do melanoma cutâneo, podendo serem essas lesões precursoras do melanoma cutâneo [17, 91]. Um nevo displásico pode ser definido na literatura por vários nomes, dentre eles, nevo B-K, nevo de Clark, nevo atípico e nevo com desordem arquitetural. Nevos displásicos possuem bordas mal definidas e irregulares, com cores variadas e componentes maculares ou papulosos, conforme ilustrado nos exemplos da Figura 2.1 [91].



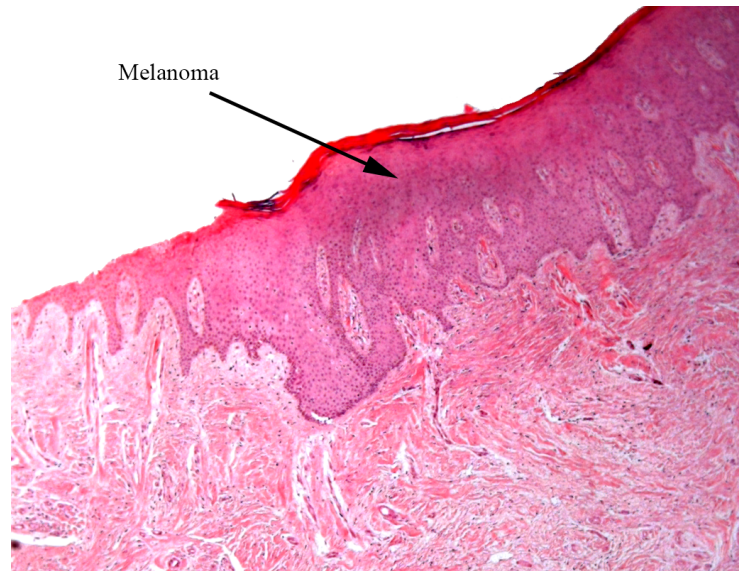
**Figura 2.1:** *Exemplos de Nevo Displásico. Adaptado de Rezzé et al. [91].*

Para ampliar as chances de sobrevivência do paciente com melanoma, é fundamental um diagnóstico precoce. Quando detectado em estágios iniciais, as chances de cura da doença são altas, entretanto, o diagnóstico tardio torna o tratamento ineficaz [38]. Contudo, o método tradicional de detecção de câncer de pele inicia-se com inspeção visual. Se identificada alguma mancha suspeita, fundamentada em indícios, o médico analisará características como o tamanho, a forma, a cor e a textura, além de questionamentos acerca da mancha [99]. Juntamente com a inspeção visual, alguns dermatologistas aplicam uma técnica chamada dermatoscopia, também conhecida como microscopia de epiluminescência (*Epiluminescence Microscopy*, ELM). Essa técnica utiliza o dermatoscópio, um microscópio de superfície com uma fonte de luz que é mantido próximo a pele para uma visualização mais detalhada das lesões [20, 55].

A dermatoscopia permite a visualização de características subsuperficiais presentes em lesões cutâneas que não são evidentes a olho nu, no entanto, persistem obstáculos diagnósticos significativos. A abundante existência de nevos e outras lesões pigmentadas benignas que são potenciais precursores ou simuladores de melanoma limita o valor preditivo positivo de lesões [92]. Logo, essas lesões são clinicamente selecionadas por profissionais de saúde para serem submetidas a exames complementares como exame de sangue e biópsias de pele [92, 99]. O diagnóstico patológico do melanoma às vezes é desafiador, a falta de diagnósticos moleculares definitivos e fatores de estratificação prognóstica, contribui para um risco significativo de sobrediagnóstico [92].

A Figura 2.2 ilustra uma amostra de melanoma da região bucal disposta em lâmina, com corte de 3  $\mu\text{m}$  espessura. Essa amostra foi digitalizada utilizando um

microscópio modelo AxioCam MR3 com lente de aproximação de 5x. Na Figura 2.2, as células tumorais de melanoma estão destacadas com coloração mais escura indicada pela seta.



**Figura 2.2:** Corte com espessura de 3  $\mu\text{m}$  de tecido epitelial da região bucal contendo melanoma. Imagem digitalizada no laboratório de patologia da faculdade de odontologia da Universidade Federal de Goiás em março de 2016.

A subjetividade é inerente nas avaliações visuais que dependem fortemente da experiência do médico. Algumas lesões de pele podem ser difíceis de detectar, portanto, para minimizar possíveis falhas na inspeção visual, cada vez mais é usado o diagnóstico automático empregando o processamento e análise de imagem [65]. Diferentes técnicas de diagnóstico que resultam em imagens tem sido rapidamente desenvolvidas, por exemplo, imagem de ressonância magnética (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI), tomografia computadorizada (*Computed Tomography*, CT), ultra-sonografia, imagem nuclear, *doppler*, raio-X, microscopia ótica e confocal [4] [99, 66].

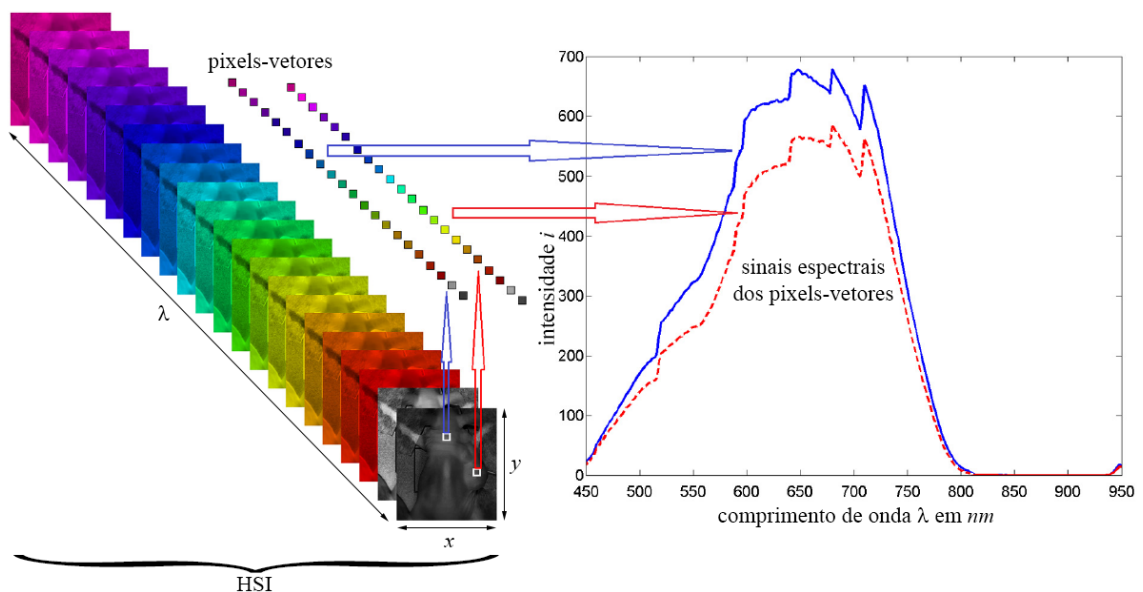
## 2.2 Solução Proposta

Para superar as dificuldades inerentes a inspeção visual realizada manualmente pelo médico, o uso de um método automatizado para auxiliar na tarefa de identificação de manchas suspeitas pode ampliar a eficácia da inspeção e reduzir a subjetividade do exame. Neste sentido, como uma alternativa à inspeção manual por dermatoscopia, é proposto a inspeção automatizada por inteligência computacional utilizando HSI obtida por SWIR.

### 2.2.1 Imagem Hiperespectral (HSI)

No contexto da imagiologia médica, HSI é uma tecnologia emergente que fornece, além de dados como tamanho e forma, informações da composição química da matéria analisada a partir de um conjunto de sinais espectrais espacialmente dispostos, onde cada sinal espectral, corresponde a interação eletromagnética da luz com a matéria analisada numa porção específica da amostra [75]. Logo, a inspeção automatizada empregando HSI amplia as chances de identificar uma mancha suspeita de tecido tumoral mesmo quando a mancha for muito pequena e sua forma, cor e textura, insuficientes para o identificação precisa por dermatoscopia.

Uma HSI é composta por  $\lambda$  imagens bidimensionais construídas a partir dos valores medidos em um determinado comprimento de onda. As bandas espectrais em uma HSI são contínuas. Essa característica permite a HSI fornecer centenas de bandas de dados com alta resolução espacial e espectral [83, 24]. A Figura 2.3 exemplifica a organização das  $\lambda$  imagens bidimensionais em uma HSI e a disposição espacial do espectro dentro da imagem.



**Figura 2.3:** Representação da estrutura de camadas de uma HSI, da disposição espacial de pixels-vetores e seus respectivos sinais espectrais. Adaptado de Akbari et al. [2].

O conjunto de quadros multicoloridos organizados de forma sequencial representam o hiperplano. Cada quadro corresponde a uma imagem bidimensional de um comprimento de onda específico dentro da faixa espectral do hiperplano. As setas verticais indicam dois conjuntos distintos de *pixels* selecionados a partir de uma mesma referência espacial em todas as imagens. Cada conjunto compõe o que denomina-se *pixel-vetor* (PV). As setas horizontais indicam as representações espectrais de dois *pixels-vetores* da HSI no plano

cartesiano, onde o eixo  $\lambda$  corresponde aos comprimentos de onda da HSI e o eixo  $i$  corresponde a intensidade de luz medida.

### 2.2.2 Espectroscopia de Infra-Vermelho de Ondas Curtas (SWIR)

A construção de uma HSI é geralmente realizada empregando um determinado método de espectroscopia. Cada técnica espectroscópica atua em uma determinada região do espectro da onda de luz. Uma região ainda pouco explorada em aplicações médicas, em especial, no diagnóstico de tumores é o SWIR. O SWIR compreende os comprimentos de onda entre  $1000nm$  e  $3000nm$  [107]. A matéria quando irradiada por ondas eletromagnéticas na região do SWIR, fornece um comportamento vibracional molecular cuja intensidade é determinada pela absorção energética em um determinado comprimento de onda [10, 48].

Suponha uma HSI, conforme ilustrado na Figura 2.3, obtida por meio de espectroscopia SWIR a partir de uma amostra de tecido epitelial, conforme ilustrado na Figura 2.2, onde os valores medidos em cada comprimento de onda correspondam a absorção energética em decorrência da vibração molecular desse tecido. Cada *pixel*-vetor dessa HSI, corresponderá a vibração molecular do tecido naquele local específico. Assim, a vibração molecular contida em um *pixel*-vetor qualquer da HSI poderá ser representado com um sinal espectral, conforme mostrado na Figura 2.3, onde no plano cartesiano, o eixo  $\lambda$  corresponde aos comprimentos de onda na região do SWIR e o eixo  $i$  corresponde ao valor da intensidade medida no respectivo comprimento de onda do eixo  $\lambda$ .

Os tecidos epiteliais, saudável e tumoral, sob a radiação com SWIR, podem fornecer intensidades de absorção energética diferente em um ou mais comprimentos de onda devido a variações químicas entre os tecidos. Logo, a existência de alguma diferença mensurável entre os sinais espectrais dos diferentes tipos de tecidos epiteliais, pode determinar a viabilidade da construção de novos métodos de diagnósticos de tumores empregando HSI e SWIR. Portanto, esta tese propõe investigar os possíveis padrões oriundos do comportamento vibracional de tecidos epiteliais de melanoma, nevos displásicos e pele saudável sob radiação SWIR e empregar HSI obtida por SWIR como um método alternativo a inspeção visual manual por dermatoscopia para identificação de tecido epitelial tumoral.

### 2.2.3 Aquisição de HSI

A aquisição de HSI é realizada por um equipamento denominado câmera hiperespectral (*Hyperspectral Camera*, HSC). Nesta tese, as imagens hiperespectrais das amostras de pele foram obtidas utilizando a estação de trabalho SisuCHEMA SWIR mostrada na Figura 2.4. O SisuCHEMA é um analisador de imagens químicas de alta veloci-

dade e performance. A HSC dessa estação de trabalho combina espectroscopia de infravermelho próximo (*Near-InfraRed*, *NIR*) com imagens de alta resolução espectral com 256 bandas espectrais [101].



**Figura 2.4:** HSC para digitalização de amostras com SWIR [101].

A aquisição da imagem ocorre capturando uma linha de cada vez. A amostra é disposta em uma bandeja que se movimenta durante a digitalização. Cada linha possui um campo de visão com 320 pixels. O tamanho de cada pixel pode variar entre 24 a 600  $\mu\text{m}$  conforme a lente utilizada. O número de linhas depende do comprimento de varredura selecionado, sendo 300  $\text{mm}$  o comprimento máximo. O alcance espectral compreende os comprimentos de onda entre 900 e 2500 $\text{nm}$ , sendo o intervalo entre 900 e 1700  $\text{nm}$  com resolução espectral de 10  $\text{nm}$  na região *NIR* e o intervalo entre 1000 e 2500  $\text{nm}$  com resolução espectral de 6  $\text{nm}$  na região *SWIR*. Os dados de imagem são calibrados automaticamente para a refletância, entretanto, o software da HSC fornece também um valor estimado da absorbância, calculada a partir da intensidade da refletância medida. A absorbância calculada é denotada, pseudo-absorbância [101].

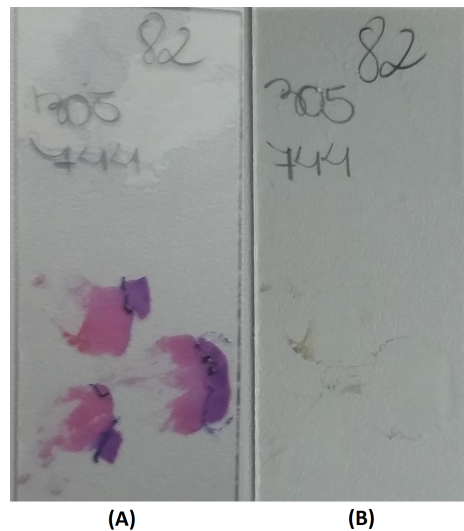
## 2.2.4 Classificador de Lesões Epiteliais

Para a tarefa de identificar e classificar os padrões vibracionais presentes nos *pixels*-vetores HSI são propostas três abordagens: A) Aprendizado não supervisionado empregando conceitos de agrupamento por similaridade de *pixel*-vetor, B) Aprendizado supervisionado empregando métodos clássicos de aprendizagem de máquina (*Machine Learning*) para treinamento e classificação de *pixels*-vetores e c) Aprendizado supervisionado empregando o conceito de aprendizagem profunda (*Deep Learning*, DP) para a classificação de HSI. O detalhamento de cada uma dessas abordagens, incluindo a seleção dos métodos e respectivos fundamentos serão apresentados no Capítulo 3.

## 2.3 Amostras

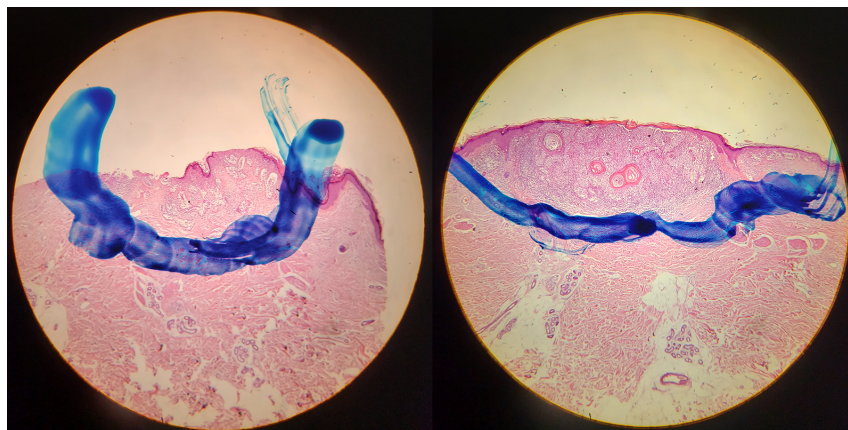
Todas as amostras utilizadas nos experimentos são de tecido epitelial humano. Elas foram retiradas de pacientes por meio de procedimentos laboratoriais realizados por médicos e organizadas conforme a patologia. Deste modo, foram definidos os seguintes conjuntos de amostras: C1) Melanoma (ML), contendo 12 (doze) amostras com espessura de  $3\ \mu\text{m}$  divididas em 34 (trinta e quatro) partes, C2) Nevos Displásicos (ND), composto por 18 (dezoito) amostras com espessura de  $20\ \mu\text{m}$  divididas em 72 partes e C3) Pele Saudável (PS) que possui 5 (cinco) amostras com espessura de  $20\ \mu\text{m}$  divididas em 17 (dezessete) partes. Essas amostras foram fixadas em lâminas de vidro, sem a adição de corantes e sem a sobreposição da amostra por lamínula.

Para cada amostra foram realizados 2 (dois) cortes subsequentes, sendo um corte preparado para a digitalização e o outro preparado para visualização em microscópio, com o propósito de servir como referência da localização do tumor na amostra. Na Figura 2.5 são mostradas duas lâminas referente a uma mesma amostra de pele com Melanoma, sendo (A) preparada para visualização em microscópio e (B) preparada para a digitalização com espectroscopia SWIR e obtenção da respectiva HSI.



**Figura 2.5:** Amostra pele com Melanoma fixada em lâmina de vidro.

A Figura 2.6 mostra a visão por microscópio da marcação da localização do melanoma em duas lâminas de referência. Na cor rosa está a amostra de pele contendo melanoma e a região contornada pela cor azul é onde está localizado o tumor.



**Figura 2.6:** Lâminas de referência da localização do Melanoma na amostra de pele.

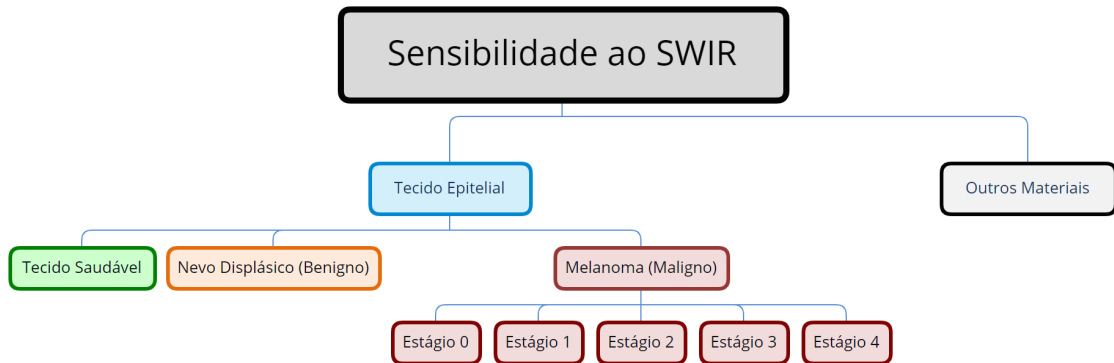
## 2.4 Hipóteses

O problema em diagnosticar tumores epiteliais, em especial o melanoma, por meio de espectroscopia SWIR empregando HSI é organizado em 4 hipóteses:

1. **Hipótese 1** - O tecido epitelial humano é sensível ao SWIR;
2. **Hipótese 2** - É possível classificar os tecidos epiteliais em saudável, tumoral benigno e tumoral maligno por meio da dissimilaridade de seus respectivos sinais espectrais;
3. **Hipótese 3** - É possível determinar o estágio evolutivo do melanoma a partir da relação espacial dos melanócitos anormais e as diferentes camadas epiteliais por meio da dissimilaridade dos sinais espectrais de cada camada epitelial e dos melanócitos anormais.

Existe uma relação de hierarquia entre as hipóteses. Essa hierarquia foi estabelecida a partir da suposta proximidade entre as classes amostrais considerando o respectivo perfil de substâncias químicas da classe amostral. Denomina-se perfil de substâncias químicas, o conjunto de substâncias presentes em uma amostra que geram vários sinais. Esses sinais são chamados de perfil espectral ou assinatura espectral [7]. A partir da Hipótese 1, cada nova hipótese trata-se da subdivisão de uma das classes da hipótese anterior. Assim, quanto maior a profundidade da hipótese no organograma, ilustrado na Figura 2.7, supostamente maior é a similaridade entre as classes do respectivo nível hierárquico. Portanto, a validação de cada hipótese será progressiva e sua investigação dependerá da validação da hipótese anterior. Para todas as hipóteses, a validação dependerá da existência de diferença significativa no comportamento vibracional entre as classes do problema sob radiação com SWIR e se o equipamento utilizado possuir o nível de precisão necessário para perceber essa diferença. A Figura 2.7 ilustra uma organograma hierárquico entre as

hipóteses, onde em cada nível hierárquico, tem-se as classes do problema a ser analisadas na respectiva hipótese.



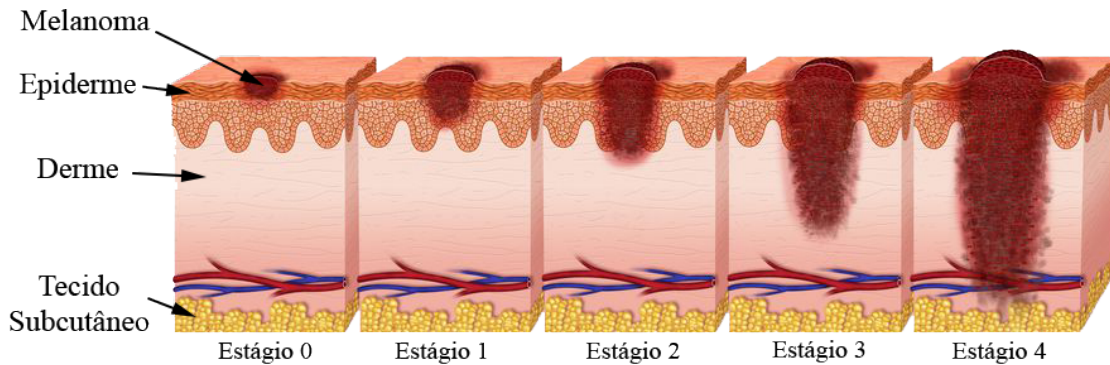
**Figura 2.7:** Organização hierárquica das hipóteses e respectivas classes do problema.

Pode-se assumir que a Hipótese 1 é verdadeira, visto que trabalhos anteriores já mostraram que o tecido epitelial humano é sensível ao SWIR. Wilson et al. [105, 106] combinou SWIR com outras técnicas utilizando imagem multi-espectral para avaliar constituintes do tecido epitelial como água, lipídios e colágeno. Steiner et al.[102], empregou SWIR e imagem multi-espectral em reconhecimento biométrico da face com o propósito de distinguir tecido epitelial da face de máscaras construídas de plástico, papel e resina. Portanto, no que tange a Hipótese 1, o escopo desse trabalho estenderá o que já foi mostrado Wilson et al. [105, 106] e Steiner et al. [102] ampliando a faixa do SWIR já estudada e utilizando HSI ao invés de imagem multi-espectral. Outra modificação é a alteração de contexto da aplicação do SWIR, que neste trabalho foi a detecção de tumores epiteliais.

A verificação da Hipótese 2 tem o propósito de investigar se existe diferença de padrões no comportamento vibracional sob a radiação com SWIR entre amostras de pele saudável e de pele tumoral relacionadas na Seção 2.3. Apesar das amostras de pele possuírem um mesmo perfil de substâncias químicas, a concentração de uma ou mais substâncias desse perfil pode ser diferente entre os tecidos saudável, tumoral benigno e tumoral maligno. A investigação da Hipótese 2 tem por objetivo verificar se a diferença entre os diferentes tipos de epiteliais, saudável, benigno e maligno, pode também ser percebida sob radiação com SWIR. Em 2008, Cartaxo conseguiu diferenciar o nevo celular pigmentado do melanoma cutâneo por meio da espectroscopia de transformada de Fourier Raman (*Fourier Transform Raman, FT-Raman*) [22]. Mesmo sendo FT-Raman uma técnica de espectroscopia diferente da proposta nesta tese, foi mostrado que existe uma diferença química entre os tipos de tumores. Isso fortalece a motivação para a

investigação com SWIR. Se confirmada essa hipótese, é dado o primeiro passo rumo ao desenvolvimento de novos métodos de diagnósticos por meio de HSI e SWIR.

A Hipótese 3 está relacionada ao estágio evolutivo do melanoma. Para a validação dessa hipótese, além da classificação das classes envolvidas no problema, é incluída a análise da correlação espacial entre essas classes. O melanoma possui 5 estágios de evolução [54], que são definidos pela profundidade de penetração dos melanócitos anormais nas camadas epiteliais, conforme mostrado na Figura 2.8:



**Figura 2.8:** Exemplo de estágios de evolução do Melanoma. Adaptado de [56].

No Estágio 0, os melanócitos anormais são encontrados somente na epiderme, camada mais externa da pele, podendo se espalhar para o próximo tecido normal e tornar-se câncer. No Estágio 1, o tumor tem entre  $1\text{mm}$  e  $2\text{mm}$  de espessura, podendo conter ulceração (ruptura na pele). A espessura da pele é diferente em diferentes partes do corpo. No Estágio 2, o melanoma possui algumas variantes conforma a presença ou não de ulceração. Assim, o tumor pode ter entre  $1\text{mm}$  e  $4\text{mm}$  de espessura com ulceração ou a partir de  $2\text{mm}$  de espessura sem ulceração e sem atingir gânglios linfáticos ou mais de  $4\text{mm}$  de espessura, com ulceração, mas também sem atingir gânglios linfáticos. No Estágio 3, o tumor pode possuir qualquer espessura, com ou sem ulceração e o câncer já pode ter atingido um ou mais gânglios linfáticos, ou os linfonodos com câncer podem estar unidos ou o câncer pode estar em um vaso linfático entre o tumor primário e os gânglios linfáticos próximos ou até tumores muito pequenos podem ser encontrados dentro ou abaixo da pele, a não mais de  $2\text{cm}$  do tumor primário. No Estágio 4, também conhecido como melanoma metastático, o câncer se espalhou para outros locais do corpo [54].

A validação da Hipótese 3 é a tarefa mais desafiadora deste estudo, e somente será possível se as premissas anteriores forem todas verdadeiras. O desafio é estabelecer uma relação espacial entre as diferentes camadas epiteliais e a penetração das células tumorais do melanoma. Considerando cada camada epitelial como uma classe e as células tumorais do melanoma como outra classe, pode-se dizer que tem-se um problema com

4 classes. Percebe-se pela Figura 2.8 que em todos os estágios do melanoma, tem-se a presença das 4 classes na mesma imagem, entretanto, o que determinam o estágio evolutivo da doença é a correlação espacial entre elas, deste modo, a correlação espacial entre as classes determina interpretações semânticas diferentes. Portanto, este cenário requer um método capaz de realizar a classificação das diferentes camadas epiteliais e também os melanócitos anormais e extrair o significado semântico da imagem a partir da correlação espacial entre esses elementos.

## Procedimentos metodológicos

Neste Capítulo serão apresentados os procedimentos metodológicos e ferramentas utilizadas na investigação de cada hipótese discutidas na Seção 2.4.

### 3.1 Digitalização de Amostras

A digitalização de amostras tem como objetivo gerar imagens hiperespectrais por espectroscopia SWIR para cada amostra. Esse procedimento é simples e consiste em três atividades: 1 - Configurar HSC, 2 - Obter HSI da amostra e 3 - Eliminar comprimentos de onda. As imagens resultantes desse procedimento são as entradas para os procedimentos 3.4.1, 3.4.2 e 3.4.3. A Figura 3.1 ilustra o processo modelado em *Business Process Model and Notation* (BPMN) referente ao processo de digitalização.

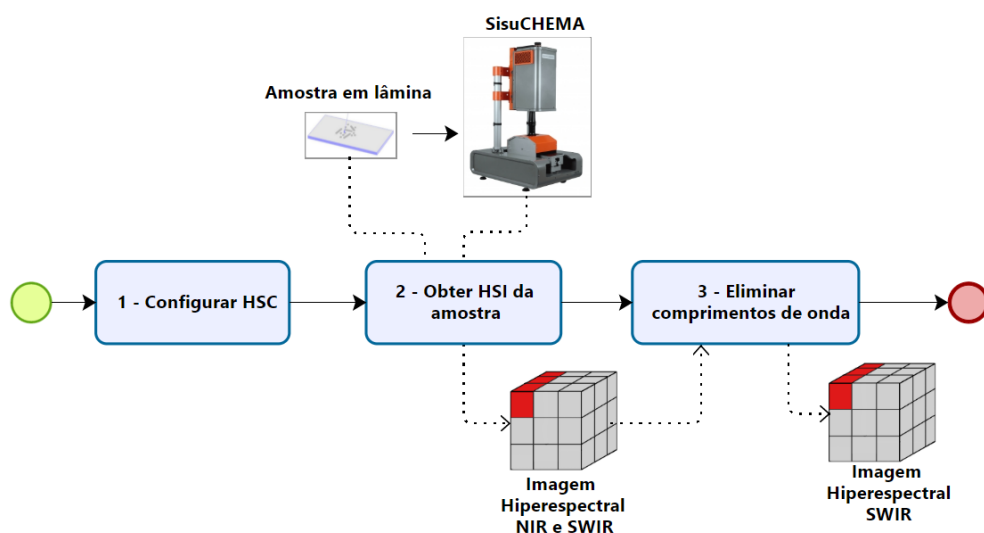
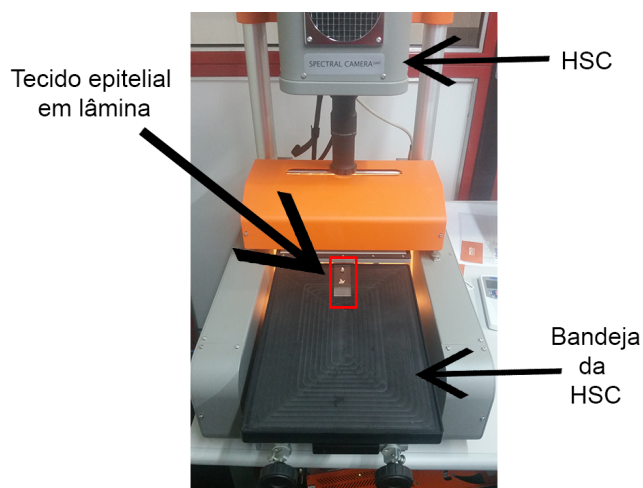


Figura 3.1: Processo de digitalização de amostras.

A primeira atividade denominada *Configurar HSC* consiste nos seguintes passos: a) selecionar a lente a ser usada para aquisição da HSI, b) organizar a amostra na bandeja de leitura, c) ajustar a distância do sensor à amostra, d) ajustar o foco da lente, e) ajustar

os parâmetros de tempo de exposição do sensor durante a aquisição e, por fim, f) definir a velocidade de movimentação da bandeja durante a digitalização.

Após a configuração da HSC é realizada a atividade denominada *Obter HSI da amostra*, executada a partir de um simples comando na estação SisuCHEMA. A Figura 3.2 mostra duas amostras de tecido epitelial dispostas em lâmina já sobre a bandeja da HSC configurada e pronta para iniciar a digitalização. Conforme informado na Subseção 2.2.3, cada HSI gerada pelo SisuCHEMA possui 256 bandas espectrais que combinam NIR e SWIR.



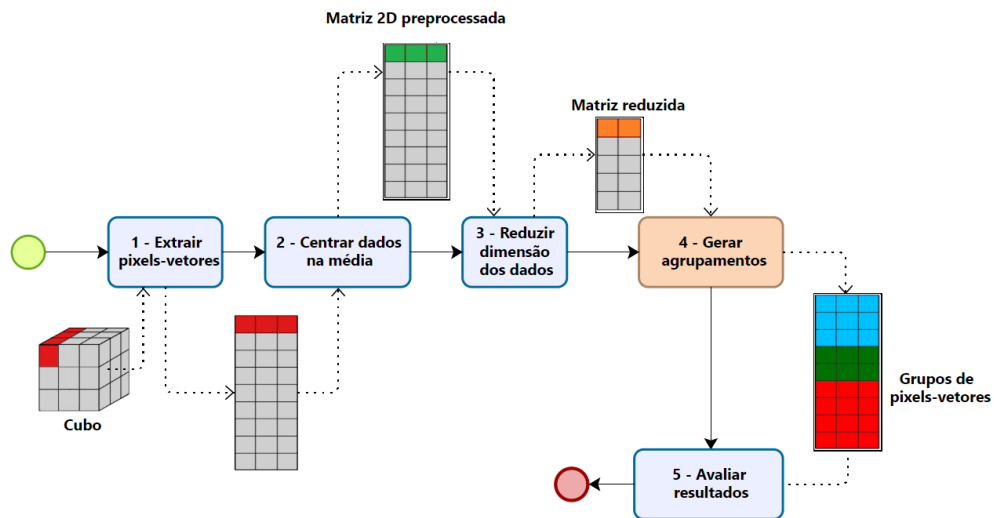
**Figura 3.2:** Digitalização de amostras na estação SisuCHEMA.

Como o escopo deste trabalho compreende somente a região SWIR, a terceira atividade descrita na Figura 3.1 denominada *Eliminar comprimentos de onda*, tem por objetivo remover os comprimentos de ondas que estão fora da região de interesse. Logo, as 15 primeiras camadas da HSI que correspondem aos comprimentos de onda na região NIR no intervalo entre 900 e 1000  $nm$  são removidas. Por recomendação do fabricante, também são removidas as duas últimas camadas da HSI que correspondem a comprimentos de onda que estão além do limite de 2500 $nm$ , e assim, estão além do limite da capacidade do sensor, logo, propenso a ruídos. Assim, tanto as 15 primeiras camadas e as duas últimas são eliminadas da HSI original. O resultado desta atividade é uma HSI contendo somente os comprimentos de onda dentro da região do SWIR entre 1000 $nm$  e 2500 $nm$ .

### 3.2 Discriminação e Agrupamento de Pixels-Vetores (DAPV)

O procedimento *Discriminação e Agrupamento de Pixels-Vetores* (DAPV) tem como propósito separar os sinais espectrais e rearranja-los conforme sua similaridade.

O objetivo é verificar se as propriedades intrínsecas dos dados permitem diferenciar o tecido tumoral do tecido saudável, conforme Hipótese 2, e também os diferentes tipos de tumores conforme previsto na Hipótese 3. Este procedimento emprega o conceito de aprendizagem não supervisionada. A aprendizagem não supervisionada tem o propósito de descobrir grupos de amostras similares e agrupa-las, sem utilizar valores-alvo ou rótulos de referência [14]. O processo ilustrado na Figura 3.3 detalha a sequência de atividades executada neste procedimento.



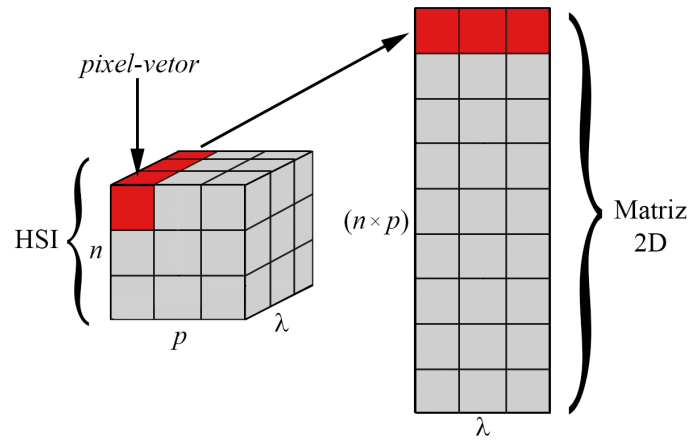
**Figura 3.3:** Processo de aprendizagem não supervisionada para discriminação e agrupamento dos sinais espectrais de cada tipo de tecido epitelial por similaridade.

A primeira atividade, *Extrair espectros*, transforma a matriz tridimensional, obtida pelo procedimento *Digitalização de Amostras*, descrito na Seção 3.1, em uma matriz bidimensional. Essa transformação consiste em reorganizar os pixels-vetores da HSI de modo que cada pixel-vetor torne-se uma linha da nova matriz e a absorvância medida em cada comprimento de onda será respectivamente uma coluna. Após a transformação, cada pixel-vetor pode ser melhor definido como um sinal espectral. A representação matemática dessa transformação pode ser expressa por

$$\mathbf{HSI}_{(n \times p \times \lambda)} \rightarrow \mathbf{X}_{((n \times p) \times \lambda)} \quad (3-1)$$

onde  $\mathbf{HSI}$  é o hiper-cubo de ordem  $(n \times p \times \lambda)$ ,  $n$  é o número de linhas,  $p$  é o número de colunas,  $\lambda$  é número de comprimentos de ondas e  $\mathbf{X}$  é a matriz resultante de ordem  $((n \times p) \times \lambda)$ . A transformação realizada nesta atividade é reversível, pois não compromete a HSI original. Portanto, a informação espacial contida na HSI é totalmente preservada. Assim, ao término da execução completa do procedimento é possível saber a posição espacial de um determinado espectro na HSI. Neste procedimento, a localização espacial

do espectro só é utilizada no instante da visualização do resultado final. A Figura 3.4 ilustra essa transformação.



**Figura 3.4:** Transformação da HSI em matriz bidimensional.

Em seguida, na atividade *Centrar os dados na média*, calcula-se a média das intensidades para cada comprimento de onda e subtrai-se cada intensidade do respectivo valor médio [36].

Esse cálculo tem o propósito de minimizar problemas relacionados a distribuição inadequada dos dados, isto é, pontos mais distantes do centro dos dados tenham maior influência que os mais próximos. Mesmo que todas as absorbâncias de cada comprimento de onda na HSI estejam na mesma escala, a possível diferença de variância entre os comprimentos de onda pode incorrer neste problema. O cálculo para centrar os dados na média é definido por

$$x'_{ij} = x_{ij} - \bar{x}_j \quad (3-2)$$

onde  $x_{ij}$  é o valor da intensidade medida,  $x'_{ij}$  é o valor da intensidade centrado na média e  $\bar{x}_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_{ij}$  é a média do  $j$ -ésimo comprimento de onda [36]. Embora essa atividade esteja prevista no procedimento DAPV, sua execução não é obrigatória e dependerá da necessidade a partir dos dados.

A atividade *Reduzir dimensão dos dados*, tem como objetivos minimizar sobreposições de informação que por ventura existam nos diferentes comprimentos de onda e simplificar o modelo matemático por meio redução de dados. Um método que pode atender esses objetivos é a Análise de Componentes Principais (*Principal Components Analysis*, PCA).

A PCA é uma técnica estatística que consistem em explicar a estrutura variância e covariância de um conjunto de variáveis através de combinações lineares dessas variáveis [57]. A PCA transforma uma matriz  $\mathbf{X}' = [\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_p]$  de  $n$  registros por  $p$  variáveis possivelmente correlacionadas em uma nova matriz de eixos não correlacionados e

com variâncias ordenadas  $\mathbf{Y}' = [\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_p]$ . Esse novo conjunto de eixos é chamado componentes principais (*Principal Components*, PC) [57]. Embora sejam necessários todos os  $p$  componentes de  $\mathbf{Y}$  para explicar 100% da variabilidade de  $\mathbf{X}$ , é possível que, com apenas um número reduzido de  $k$  componentes de  $\mathbf{Y}$ , tenha quase tanta informação como nas  $p$  variáveis de  $\mathbf{X}$  [57]. Os PCs dependem apenas da matriz de covariância  $\Sigma$  ou da matriz de correlação  $\rho$  de  $[\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_p]$ , e não requerem uma suposição normal multivariada para seu desenvolvimento [57]. No contexto deste trabalho, foi utilizado o cálculo dos PCs por meio da matriz de covariância  $\Sigma$ .

Data uma matriz aleatória  $\mathbf{X}' = [\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_p]$ , os passos para calcular os componentes principais são:

1. calcular o respectivo vetor de médias;
2. calcular a matriz de covariâncias;
3. calcular os autovalores e autovetores a partir da matriz de covariâncias;
4. calcular a nova matriz de eixos combinando por meio do produto dos autovetores e a matriz de dados originais  $\mathbf{X}'$ ;
5. Ordenar os componentes pelo autovetor com o maior autovalor.

A média da  $k$ -ésima variável de  $\mathbf{X}$  pode ser calculada conforme a Equação (3-3):

$$\bar{\mu}_k = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_{ik} \quad k = 1, 2, \dots, p \quad (3-3)$$

onde  $n$  é o número de registros,  $p$  o número de variáveis. Logo, o vetor de médias  $\bar{\boldsymbol{\mu}}$  de  $\mathbf{X}$  é expresso por  $\bar{\boldsymbol{\mu}}' = [\bar{\mu}_1, \bar{\mu}_2, \dots, \bar{\mu}_p]$ .

A variância de cada variável, denotada por  $\sigma^2$ , pode ser calculada por

$$\text{Var}(\mathbf{x}_k) = \sigma_k^2 = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (x_{jk} - \bar{\mu}_k)^2 \quad k = 1, 2, \dots, p \quad (3-4)$$

onde  $n$  é o número de registros e  $\bar{\mu}_k$  é a média da  $k$ -ésima variável de  $\mathbf{X}$  [57]. A covariância entre duas variáveis de  $\mathbf{X}$  pode ser calculada por

$$\text{Cov}(\mathbf{x}_k, \mathbf{x}_i) = \sigma_{ki} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (x_{jk} - \bar{\mu}_k)(x_{ji} - \bar{\mu}_i) \quad k, i = 1, 2, \dots, p \quad (3-5)$$

onde  $n$  é o número de registros e  $\bar{\mu}_k$  e  $\bar{\mu}_i$  são as médias das  $k$ -ésima e  $i$ -ésima variáveis de  $\mathbf{X}$  respectivamente [57]. Portanto, a matriz de covariâncias  $\Sigma$  de  $\mathbf{X}' = [\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_p]$  terá a seguinte estrutura:

$$\Sigma = \begin{bmatrix} \text{Var}(\mathbf{x}_1) & \text{Cov}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) & \text{Cov}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_3) & \cdots & \text{Cov}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_p) \\ \text{Cov}(\mathbf{x}_2, \mathbf{x}_1) & \text{Var}(\mathbf{x}_2) & \text{Cov}(\mathbf{x}_2, \mathbf{x}_3) & \cdots & \text{Cov}(\mathbf{x}_2, \mathbf{x}_p) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \text{Cov}(\mathbf{x}_p, \mathbf{x}_1) & \text{Cov}(\mathbf{x}_p, \mathbf{x}_2) & \text{Cov}(\mathbf{x}_p, \mathbf{x}_3) & \cdots & \text{Var}(\mathbf{x}_p) \end{bmatrix} \quad (3-6)$$

Uma matriz quadrada  $\mathbf{X}$  de ordem  $k$  é dita possuir um autovalor  $\lambda$  com o correspondente autovetor  $\mathbf{a} \neq 0$  se satisfizer a condição  $\mathbf{X}\mathbf{a} = \lambda\mathbf{a}$ . Os autovalores de  $\mathbf{X}$  podem ser calculados por

$$|\mathbf{X} - \lambda\mathbf{I}| = 0 \quad (3-7)$$

onde  $\mathbf{I}$  é a identidade da matriz [57]. Os autovetores  $\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2, \dots, \mathbf{a}_k$  correspondentes aos autovalores são soluções normalizadas das equações  $\mathbf{X}\mathbf{a}_i = \lambda_i\mathbf{a}_i$  para  $i = 1, 2, \dots, k$ .

Portanto, a partir da matriz de covariâncias  $\Sigma$  e dos respectivos pares de autovalores e autovetores  $[(\lambda_1, \mathbf{a}_1), (\lambda_2, \mathbf{a}_2), \dots, (\lambda_p, \mathbf{a}_p)]$  associados a  $\Sigma$  em que  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_p \geq 0$ , considere as combinações lineares [57]:

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_1 &= \mathbf{a}'_1\mathbf{X} = a_{11}\mathbf{x}_1 + a_{12}\mathbf{x}_2 + \dots + a_{1p}\mathbf{x}_p \\ \mathbf{y}_2 &= \mathbf{a}'_2\mathbf{X} = a_{21}\mathbf{x}_1 + a_{22}\mathbf{x}_2 + \dots + a_{2p}\mathbf{x}_p \\ &\vdots \\ \mathbf{y}_p &= \mathbf{a}'_p\mathbf{X} = a_{p1}\mathbf{x}_1 + a_{p2}\mathbf{x}_2 + \dots + a_{pp}\mathbf{x}_p \end{aligned} \quad (3-8)$$

Aplicando a Equação (3-4) e a Equação (3-5) aos vetores resultantes  $\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_p$ , obtém-se respectivamente

$$\text{Var}(\mathbf{y}_i) = \sigma_i^2 = \mathbf{a}'_i\Sigma\mathbf{a}_i \quad i = 1, 2, \dots, p \quad (3-9)$$

$$\text{Cov}(\mathbf{y}_i, \mathbf{y}_k) = \sigma_{ik} = \mathbf{a}'_i\Sigma\mathbf{a}_k \quad i, k = 1, 2, \dots, p \quad (3-10)$$

Logo, as variâncias calculadas pela Equação (3-9) são as maiores possíveis, portanto, os vetores resultantes das combinações lineares não correlacionadas obtidos na Equação (3-8) são os componentes principais. O primeiro componente principal  $\mathbf{y}_1$  é a combinação linear que possui a maior variância. Assim pode-se definir a ordem dos componentes do seguinte modo [57]:

- a ) Primeiro componente principal = combinação linear  $\mathbf{a}'_1\mathbf{X}$  que maximiza  $\text{Var}(\mathbf{a}'_1\mathbf{X})$  sujeito a  $\mathbf{a}'_1\mathbf{a}_1 = 1$ .

- b ) O  $i$ -ésimo componente principal = combinação linear  $\mathbf{a}'_i \mathbf{X}$  que maximiza  $\text{Var}(\mathbf{a}'_i \mathbf{X})$  sujeito a  $\mathbf{a}'_i \mathbf{a}_i = 1$  e  $\text{Cov}(\mathbf{a}'_i \mathbf{X}, \mathbf{a}'_k \mathbf{X}) = 0$  para  $k < i$ .

A próxima atividade, denominada *Gerar agrupamentos*, tem como objetivo verificar se os sinais espectrais dos diferentes tipos de tumores e pele saudável possuem dissimilaridade suficiente para se aglomerarem em agrupamentos separados. Como o número de classes de amostras é conhecido, um método que contempla as necessidades da atividade é o *K-means*. O *K-means* é um método não hierárquico que atribui a cada item o rótulo do agrupamento com o centroide mais próximo. Centroide é a denominação do ponto médio do agrupamento [57]. No contexto desse trabalho, cada item a ser atribuído a um rótulo é um sinal espectral da matriz obtida pela transformação da HSI. Cada sinal espectral da matriz 2D gerada pela atividade *Extrair espectros* é também um pixel-vetor localizado na HSI original.

O algoritmo do método *K-means* é definido em quatro passos [57]:

1. Particione os itens em  $K$  agrupamentos iniciais a partir de centroides aleatórios;
2. Para cada item, atribua o rótulo do centroide mais próximo. Geralmente usa-se a distância euclidiana, definida na Equação (3-11) a seguir. Pode-se utilizar o método de cálculo que melhor se adapte ao contexto do problema.
3. Recalcule o centroide para o agrupamento que recebe o novo item e para o agrupamento de onde foi retirado o item.
4. Repita os passos 2 e 3 até que não haja mais reatribuições.

Considere dois pontos  $n$ -dimensionais,  $P = (p_1, p_2, \dots, p_n)$  e  $Q = (q_1, q_2, \dots, q_n)$ , a distância euclidiana pode ser calculada por

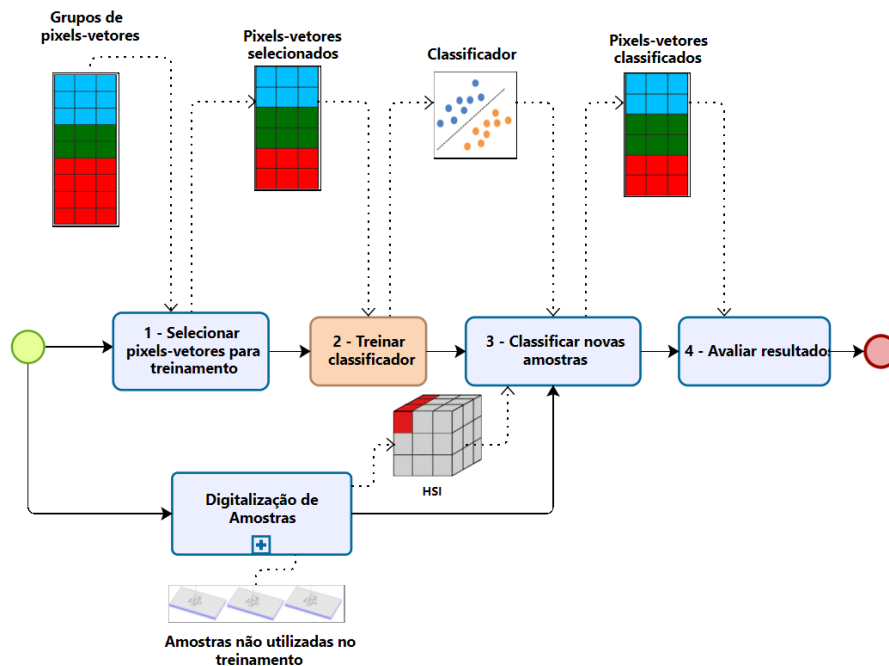
$$d = \sqrt{(p_1 - q_1)^2 + (p_2 - q_2)^2 + \dots + (p_n - q_n)^2} \quad (3-11)$$

A última atividade deste procedimento, denominada *Avaliar resultados*, trata-se de uma inspeção não automatizada nos resultados, confrontando o conhecimento acerca das amostras com a saída do procedimento. Essa inspeção será discutida no Capítulo 4.

### 3.3 Treinamento e Classificação sobre Pixels-Vetores (TCPV)

O procedimento denominado *Treinamento e Classificação sobre Pixels-Vetores* (TCPV), tem o propósito de verificar se os grupos gerados pelo procedimento DAPV, definido na Seção 3.2, são eficazes para o treinamento de classificadores. Diferente do procedimento DAPV, definido na Seção 3.2, este emprega o conceito de aprendizagem

supervisionada. A aprendizagem supervisionada são aplicações em problemas de regressão ou classificação que utiliza dados de treinamento com seus respectivos valores-alvo [14]. Logo, espera-se que os grupos gerados no procedimento DAPV tenham a confiabilidade necessária para o treinamento de classificadores. Os sinais espectrais que não participaram do processo de treinamento do classificador, serão utilizados na etapa de validação. A Figura 3.5 ilustra a sequência de atividades de treinamento e validação do modelo de classificação.



**Figura 3.5:** *Processo supervisionado para treinamento de algoritmos para a classificação de novas amostras de tecido epitelial.*

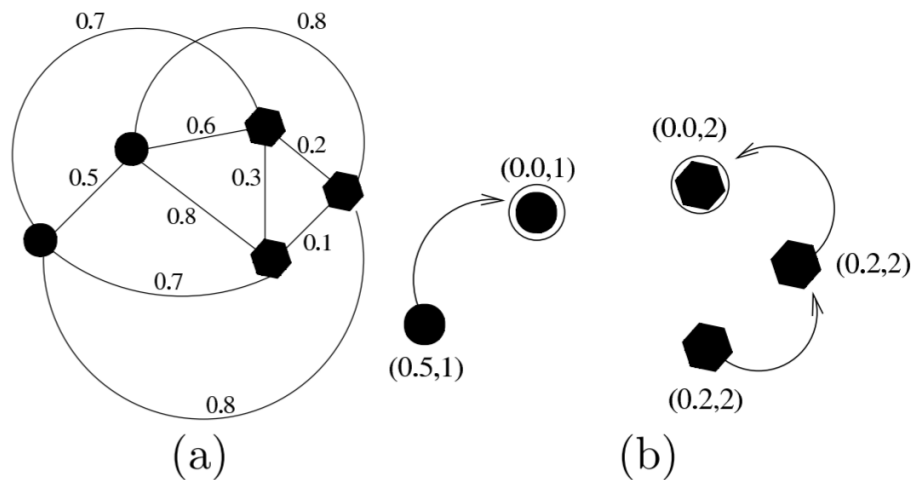
Na atividade 1 *Selecionar espectros para treinamento* (Figura 3.5), fornece um subconjunto dos sinais espectrais mais representativos de cada agrupamento. O método de seleção de amostras *Kennard-Stone* (KS) foi empregado nesta atividade [60].

O algoritmo KS seleciona um subconjunto de amostras a partir das distâncias entre elas e do respectivo valor médio amostral. Seja  $n$  o número de amostras e  $k$  o número de amostras a serem selecionadas, para  $k \leq n$ . A primeira amostra selecionada, denominada  $\mathbf{x}_1$ , é um vetor de características que possui a maior distância em relação ao valor médio amostral. A partir da seleção de  $\mathbf{x}_j$ , a  $i$ -ésima amostra selecionada, para  $i = 2, 3, \dots, k$ , será a com maior distância quadrática em relação ao subconjunto já selecionado [60]. A Equação (3-12) mostra como é calculada a distância quadrática entre as  $i$ -ésima e  $j$ -ésima amostra.

$$D_{ij}^2 = \|x_i - x_j\|^2 = \sum_{k=1}^n (x_{ik} - x_{jk})^2 \quad (3-12)$$

Na atividade 2 *Treinar classificador* (Figura 3.5), são construídos os modelos matemáticos preditivos de cada classe espectral a partir dos sinais espectrais selecionados na atividade atividade 1 *Selecionar espectros*. Assim, para a construção dos modelos preditivos, foi utilizado o algoritmo Floresta de Caminhos Ótimos (*Optimum-Path Forest, OPF*). O OPF é um classificador para aprendizagem supervisionada e não supervisionada fundamentado na teoria dos grafos [86] [87] [88]. No contexto deste trabalho, será utilizada a versão supervisionada do OPF com relação de adjacências grafo completo.

Seja  $\mathbf{Z}$  uma matriz de dados  $\gamma$ -rotulada e  $\mathbf{Z}_1$  e  $\mathbf{Z}_2$  os conjuntos de treinamento e teste, respectivamente, com  $|\mathbf{Z}_1|$  e  $|\mathbf{Z}_2|$  amostras e  $\gamma(s)$  uma função que associa o rótulo correto  $i, i = 1, 2, \dots, c$  da classe  $i$  a qualquer amostra  $s \in \mathbf{Z}_1 \cup \mathbf{Z}_2$ , o treinamento do OPF inicia-se a partir da construção de um grafo completo  $G = (\mathbf{Z}_1, \mathbf{A})$ , cujos nós são as amostras em  $\mathbf{Z}_1$ , onde qualquer par de amostras define um arco em  $\mathbf{A}$ , onde  $\mathbf{A} = \mathbf{Z}_1 \times \mathbf{Z}_1$ , conforme ilustrado na Figura 3.6(a) [86].



**Figura 3.6:** Fase de treinamento. (a) Grafo ponderado completo para um conjunto de treinamento. (b) Floresta de caminho ótimo resultante para os protótipos dados (nós circulados). Adaptado de [87].

O próximo passo é encontrar o conjunto de amostras mais representativas de cada classe do conjunto de treinamento. Cada uma dessas amostras é denominada protótipo da classe. Os protótipos são escolhidos como sendo os elementos pertencentes às regiões de fronteira entre as classes [86]. Um método sugerido pelo autor para selecionar os protótipos é calcular a árvore geradora mínima (*Minimum-Spanning Tree, MST*) a partir do grafo completo e selecionar os nós de intersecção entre classes. Essa abordagem não é a única maneira de selecionar protótipos, porém, não é objetivo deste estudo, explorar

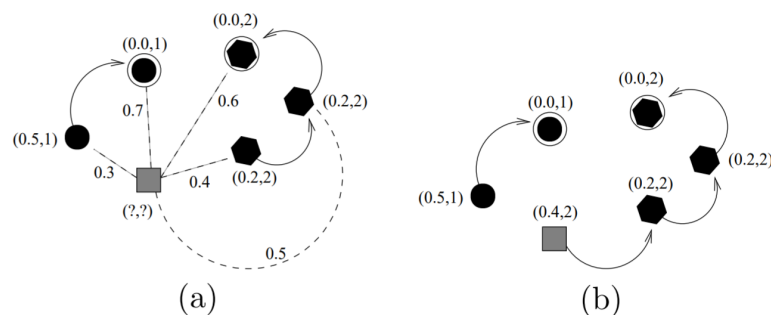
outros métodos para esse propósito. Portanto, este será o método utilizado neste trabalho para seleção dos protótipos na fase de treinamento do OPF.

Seja  $\mathbf{S} \in \mathbf{Z}_1$  um conjunto de protótipos de todas as classes e  $\psi$  um algoritmo que extrai  $n$  atributos de qualquer amostra  $\mathbf{s} \in \mathbf{Z}_1 \cup \mathbf{Z}_2$  e retorna um vetor de atributos  $\tilde{\mathbf{s}} = \psi(\mathbf{s})$ , onde  $\tilde{\mathbf{s}} \in \mathcal{R}^n$ . A distância  $d(\mathbf{s}, \mathbf{t})$  entre duas amostras,  $\mathbf{s}$  e  $\mathbf{t}$ , é dada pela distância entre seus vetores de atributos  $\tilde{\mathbf{s}}$  e  $\tilde{\mathbf{t}}$  [86]. Pode-se utilizar qualquer métrica de distância. Neste trabalho, será adotada a distância euclidiana.

Após a seleção dos protótipos, é iniciado um processo de competição entre os protótipos disputando as outras amostras, oferecendo-lhes o caminhos de menor custo e seus respectivos rótulos. Ao final deste processo, obtém-se um conjunto de treinamento particionado em árvores de caminhos ótimos, sendo que a união das mesmas, constituem uma floresta de caminhos ótimos. A Figura 3.6(b) ilustra a floresta de caminhos ótimos resultante para dois protótipos (nós circulados). As entradas  $(x, y)$  sobre os nós são, respectivamente, o custo e o rótulo das amostras. Os arcos direcionados indicam os nós predecessores no caminho ótimo [86] [87].

No contexto desse trabalho, cada amostra é composta por um conjunto de vetores denominados pixels-vetores. Em linhas gerais, uma amostra pode conter pixels-vetores uma ou mais classes. Logo, o protótipo de uma classe é definido pelo pixel-vetor que melhor a representa o seu conjunto e não necessariamente todos os pixels-vetores da amostra.

Na atividade 3, *Classificar novas amostras* (Figura 3.5), os modelos preditivos construídos na atividade 2 *Treinar classificador* serão utilizados para classificar novas amostras que não participaram da etapa de treinamento. Esta atividade corresponde a fase de classificação do algoritmo OPF. Nesta fase, para qualquer amostra  $\mathbf{t} \in \mathbf{Z}_2$ , considera-se todos os arcos conectando  $\mathbf{t}$  com amostras  $\mathbf{s} \in \mathbf{Z}_1$ , de modo a simular  $\mathbf{t}$  parte do grafo original, conforme ilustrado na Figura 3.7(a), onde a amostra  $\mathbf{t}$  é representada por um quadrado cinza.



**Figura 3.7:** Fase de classificação. (a) Teste de uma nova amostra (quadrado cinza). (b) Classificação da amostra no caminho ótimo do protótipo na qual é mais fortemente conectada. Adaptado de [87].

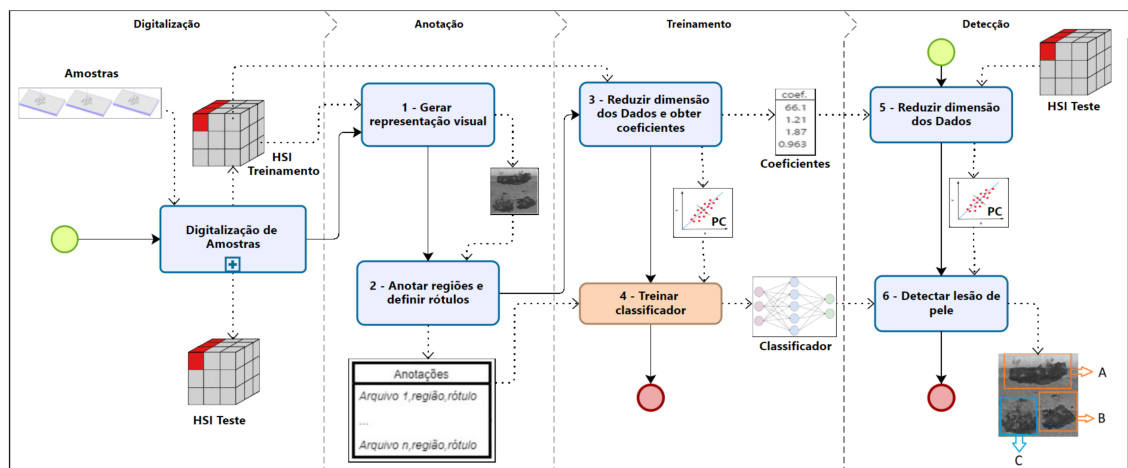
Considerando todos os possíveis caminhos entre  $\mathbf{S}$  e  $\mathbf{t}$ , deseja-se encontrar o caminho ótimo  $P^*(\mathbf{t})$  de  $\mathbf{S}$  até  $\mathbf{t}$  de seu protótipo  $R(\mathbf{t}) \in \mathbf{S}$  mais fortemente conexo. Este caminho pode ser identificado incrementalmente, avaliando o valor do custo ótimo  $C(t)$  [87], calculado por

$$C(t) = \min\{\max\{C(s), d(s, t)\}\}, \forall s \in Z_1 \quad (3-13)$$

Seja  $\mathbf{s}^* \in Z_1$  o nó que satisfaz a Equação (3-13) no caminho ótimo  $P^*(\mathbf{t})$  e  $L(\mathbf{s}^*) = \gamma(R(\mathbf{t}))$ , onde  $L$  é o mapa de rótulos, a classificação simplesmente associa  $L(\mathbf{s}^*)$  como classe de  $\mathbf{t}$ , conforme ilustrado na Figura 3.7(b). É importante destacar que, conforme mostrado na Figura 3.7(a), embora a amostra a ser classificada esteja mais próxima de um elemento da classe bola, a mesma é classificada como sendo da classe quadrado, ilustrado na Figura 3.7(b). Essa característica demonstra que o classificador OPF utilizam a força de conectividade entre as amostras para a classificação dos dados [86] [87].

### 3.4 Treinamento e Classificação por Região de Pixels-Vetores (TCRPV)

Os procedimentos apresentados nas Seções 3.2 e 3.3 utilizam como fonte de padrões dos diferentes tipos de tecido epitelial o pixel-vetor individualmente, isto é, utiliza-se somente a dimensão espectral da HSI para distinguir os diferentes tipos de tecido. Entretanto, pode haver algum padrão relevante na disposição espacial dos pixels-vetores que contribua para distinguir os diferentes tipos de tecido. Essa hipótese merece atenção visto que as amostras são compostas por pixels-vetores heterogêneos. Portanto, com o propósito de investigar tanto os padrões espectrais dos pixels-vetores como a possível correção espectral entre eles, foi definido o procedimento denominado *Treinamento e Classificação por região pixels-vetores*. Esse procedimento é composto por 4 (quatro) etapas: A) Digitalização de amostra, já descrito na Seção 3.1, B) Anotação, C) Treinamento e D) Detecção. São ilustradas na Figura 3.8, as atividades dos procedimentos Anotação, Treinamento e Detecção representadas por retângulos enumerados na cor cinza e o fluxo de execução das atividades com suas respectivas entradas e saídas por setas na cor preta.



**Figura 3.8:** Atividades do procedimento metodológico RetinaNet for HSI com fluxo de execução e respectivas entradas e saídas.

### 3.4.1 Anotação

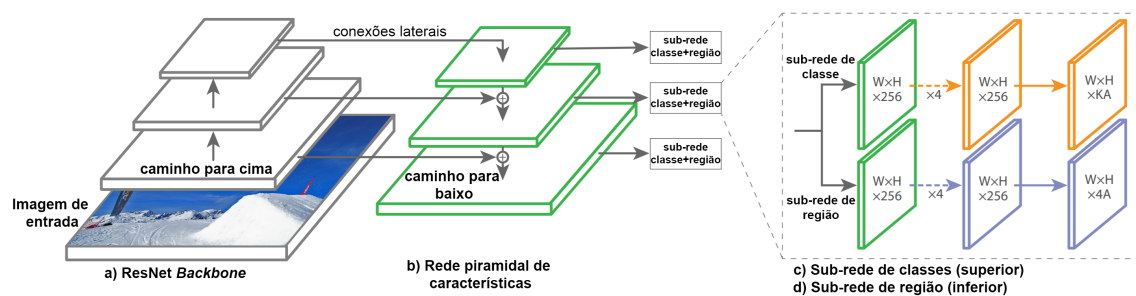
A anotação de imagens hiperespectrais é dividida em duas atividades. A primeira atividade, *1. Gerar representação visual*, consiste em transformar uma das camadas da HSI em uma imagem visível bidimensional. Esta representação visual permite ao analista visualizar o resultado da aquisição da HSI e identificar a posição da amostra dentro da imagem. A atividade seguinte, *2. Anotar regiões e rótulos*, corresponde a definição de quais as regiões de interesse e seu respectivo rótulo a partir da representação visual da HSI. A definição de uma região se dá por meio da seleção de dois pixels na imagem bidimensional de modo a permitir a construção de um retângulo. Esse retângulo é propriamente a região de interesse, isto é, o conjunto de pixels-vetores referente a um tipo de amostra de tecido epitelial. Portanto, esse conjunto de pixels-vetores definido na atividade *2. Anotar regiões e rótulos* será a referência para o treinamento do classificador na etapa de Treinamento.

### 3.4.2 Treinamento

A construção do classificador começa com a redução da dimensão espectral de cada HSI, realizada na atividade *3. Reduzir dimensão dos dados e obter coeficientes*. Essa atividade minimiza as sobreposições de informações que por ventura existam nos diferentes comprimentos de onda e simplifica o modelo matemático por meio da redução de dados. Para esse objetivo foi utilizada a PCA, descrita na Seção 3.2. Na atividade *4. Treinar rede neural*, as HSI com dimensão espectral reduzida são utilizadas no treinamento de uma rede neural construída a partir de uma implementação da RetinaNet utilizando

os frameworks TensorFlow e Keras [39]. Uma pequena adaptação foi realizada na implementação original para permitir o treinamento a partir de imagens com  $n$  camadas.

A RetinaNet é uma rede única e unificada composta de uma rede de *backbone* e duas sub-redes de tarefas específicas [72]. O *backbone* é responsável por calcular um mapa de recurso convolucional sobre uma imagem de entrada inteira e é uma rede convolucional autônoma. A primeira sub-rede realiza a classificação convolucional do objeto na saída do *backbone* enquanto a segunda sub-rede realiza a regressão da região delimitadora convolucional, denotado caixa de âncora (*Anchor Boxes*, AB) [72]. A Figura 3.9 ilustra cada componente da arquitetura da RetinaNet.



**Figura 3.9:** A arquitetura de rede RetinaNet. Adaptado de [72].

O primeiro elemento da RetinaNet corresponde a um estágio que usa um *backbone* de rede piramidal de características (*Feature Pyramid Network*, FPN). A FPN aumenta uma rede convolucional padrão com um caminho de cima para baixo e conexões laterais para que a rede construa de forma eficiente uma pirâmide de características rica em várias escalas a partir de uma imagem de entrada de resolução única [72], identificado na Figura 3.9 a). Na Figura 3.9 b) tem-se a FPN onde cada nível da pirâmide pode ser usado para detectar objetos em uma escala diferente, assim, a FPN melhora as previsões multi-escala de redes totalmente convolucionais (*Fully Convolutional Networks*, FCN) [74, 72]. Cada nível da FPN anexa-se duas sub-redes, sendo uma para classificar as regiões de referência, Figura 3.9 c) e uma para regressar de regiões de referência a regiões de objetos reais Figura 3.9d) [72].

A sub-rede de classificação prevê a probabilidade de presença de objeto em cada posição espacial para cada uma das AB e classes de objetos  $K$ . Esta sub-rede é um pequeno FCN conectado a cada nível da FPN onde os parâmetros desta sub-rede são compartilhados em todos os níveis da pirâmide. A partir de um mapa de características de entrada com canais de um determinado nível de pirâmide, a sub-rede aplica uma sequência composta por quatro camadas *conv*  $3 \times 3$  com filtros, seguida por ativações *ReLU*, seguidas por uma camada *conv*  $3 \times 3$  com filtros compostos por classe do objeto ( $K$ ) e Âncoras ( $A$ ), denotado filtros  $KA$ . Finalmente, as ativações sigmóides são anexadas para produzir as previsões binárias  $KA$  por localização espacial [72].

Em paralelo com a sub-rede de classificação de objeto, outra sub-rede FCN é anexada a cada nível da pirâmide com o propósito de regredir o deslocamento de cada âncora para um objeto real próximo, se houver. O modelo da sub-rede de regressão de região é idêntico ao da sub-rede de classificação, exceto que termina em saídas lineares 4 A, onde cada saída corresponde a uma coordenada da localização espacial do objeto [72]. Para cada uma das âncoras por localização espacial, 4 saídas prevêm o deslocamento relativo entre a referência e a região real. Embora as sub-redes de classificação de objetos e regressão de região compartilhem uma estrutura comum, usam parâmetros separados [72].

Um componente importante em uma rede neural é a escolha do otimizador que ajudará a minimizar a função de perda. A função de perda é uma função matemática dependente dos parâmetros aprendíveis internos da rede neural. Para essa tarefa, foi utilizado o otimizador *Adaptive Moment Estimation* (ADAM). O ADAM é um método para otimização estocástica eficiente que requer apenas gradientes de primeira ordem com pouco requisito de memória. O método calcula as taxas de aprendizagem adaptativa individual para diferentes parâmetros de estimativas dos gradientes de primeiro e segundo momentos [61].

A justificativa para escolha dessa abordagem está na heterogeneidade dos pixels-vetores presente em uma única HSI e na diferença de tamanho das regiões de interesse na HSI que possuem os pixels-vetores de interesse. Como a principal referência para identificar previamente o tipo de amostra é a inspeção visual por microscópio, a tarefa de rotular os pixels-vetores da HSI torna-se difícil em virtude da diferença na precisão e escala das imagens. Assim, rotular a imagem inteira ou uma região da imagem que agrupa foi a maneira adotada neste procedimento.

### 3.4.3 Detecção

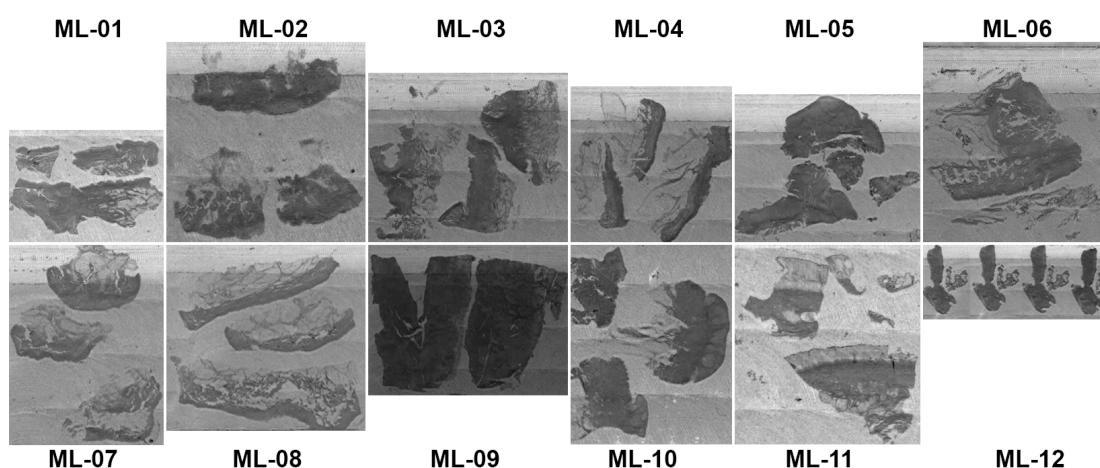
A Detecção é o procedimento final da metodologia com o propósito de avaliar a rede treinada por meio da detecção de objetos e respectiva classificação sob novas HSI. A primeira atividade, 5. *Reduzir dimensão de dados*, consistem em colocar cada nova HSI no mesmo espaço dimensional das amostras utilizadas no treinamento, utilizando para tal, os coeficientes obtidos na atividade 3. *Reduzir dimensão dos dados e obter coeficientes* do fase Treinamento Seção (3.4.2). Por fim, cada imagem é submetida ao classificador treinado que fará a detecção das lesões de pele e produzirá uma representação visual bidimensional da HSI, equivalente a atividade 1. *Gerar representação visual* do procedimento Anotação, porém, com a respectiva demarcação da região onde está presente a lesão e seu respectivo rótulo.

## Resultados

Neste Capítulo serão apresentados e discutidos os resultados da execução dos procedimentos metodológicos para definidos no Capítulo 3 empregando a solução proposta definida na Seção 2.2 para a validação das Hipóteses 1 e 2 elencadas na Seção 2.4.

### 4.1 Resultados da Digitalização das amostras

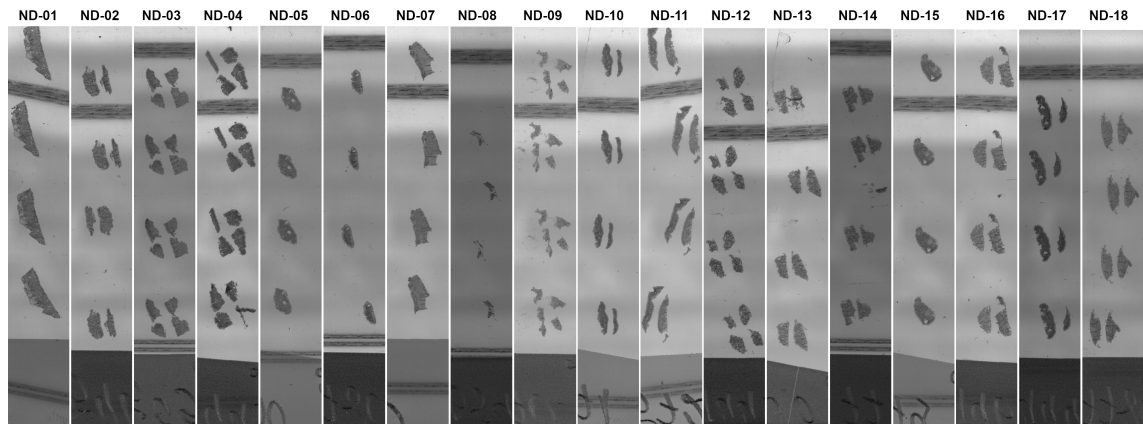
Nesta Seção são apresentados os resultados da execução do procedimento *Digitalização das amostras* descrito na Seção 3.1 utilizando as amostras dos conjuntos C1, C2 e C3 definidos na Seção 2.3. Para todas as amostras digitalizadas foi gerada uma representação visual bidimensional da respectiva HSI, construída a partir conversão das medidas de intensidades da pseudo-absorbância no comprimento de onda  $\lambda$  1320nm em valores inteiros da escala de cinza dentro da faixa 0-255. É mostrado na Figura 4.1 as representações visuais das amostras do conjunto C1, onde cada amostra é identificada pelas siglas ML-01, ML-02, ... , ML-12.



**Figura 4.1:** Representação bidimensional das HSI do conjunto de amostras C1 (Melanoma) disposta em lâmina.

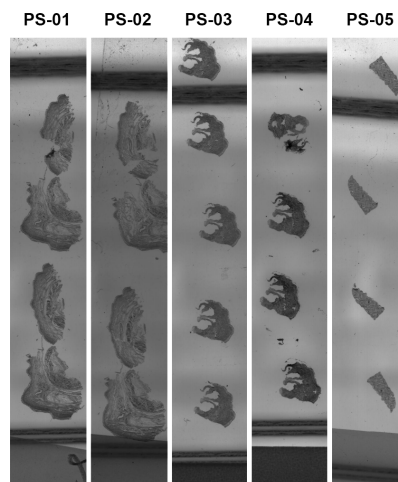
As amostras de Nevos Displásicos (C2) e Pele Saudável (C3) também foram submetidos ao mesmo procedimento de digitalização e produziram resultados semelhan-

tes conforme mostrado respectivamente nas Figuras 4.2 e 4.3.



**Figura 4.2:** Representação bidimensional das HSI do conjunto de amostras C2 (Nevo displásico) disposta em lâmina.

A Figura 4.2 exibe as 18 (dezoito) amostras de nevo displásico do conjunto C2 onde cada lâmina é identificada pelas siglas ND-01, ND-02, ... , ND-18. Na Figura 4.3 são mostradas as 5 (cinco) amostras de pele saudável do conjunto C3 onde cada lâmina é identificada pelas siglas PS-01, PS-02, ... , PS-18.



**Figura 4.3:** Representação bidimensional das HSI do conjunto de amostras C3 (Pele Saudável) disposta em lâmina.

## 4.2 Validação da Hipótese 1 - Sensibilidade do Tecido Epitelial ao SWIR

A Hipótese 1, definida na Seção 2.4 e refere-se a sensibilidade do tecido epitelial humano sob radiação SWIR. Conforme citado e discutido na Seção 2.4, essa sensibilidade já foi mostrada por Wilson *et al.* [105][106] e Steiner *et al.* [102], porém em contexto, regiões do SWIR e precisões diferentes do apresentado nesta tese. Assim, essa Seção tem o propósito de apresentar resultados que avançam ao apresentado por Wilson *et al.* e Steiner *et al.*. Em especial, mostra-se: a) os avanços na precisão do dado adquirido a partir do uso HSI como estrutura de dados e b) a ampliação dos tipos de tecidos epiteliais analisados, incluindo tecidos epiteliais tumorais.

Para a investigação da Hipótese 1, foram realizados experimentos empregando o procedimento DAPV, definido na Seção 3.2. O propósito dos experimentos é detectar amostra de tecido epitelial presente na HSI e segmentar seus respectivos pixels-vetores por meio de agrupamento por similaridade, removendo assim, dados sem informação relevante. Foram usadas amostras dos conjuntos de amostras C1, C2 e C3 separados em amostras de treinamento e teste. A Tabela 4.1 exibe a definição dos dados de treinamento (DTR) com a seleção das amostras e o respectivo quantitativo de pixels-vetores presentes nas HSI conforme o tipo da amostra.

**Tabela 4.1:** *Dados de Treinamento para Validação da Hipótese 1.*

DTR	Amostras	Pixels-Vetores			
		ML	ND	PS	Total
DTR-1	ML01, ND01 e PS01	134.400	118.400	230.400	483.200
DTR-2	ML01, ML02, ML03, ML04, ML05, ML06, ND01, ND02, ND03, ND04, ND05, PS01, PS02, PS03	1.275.520	480.000	516.800	2.272.320

Cada linha da Tabela 4.1 corresponde a uma configuração dos dados de treinamento. A coluna DTR identifica o conjunto, a coluna Amostras relaciona as HSIs que compõem o DTR, as colunas ML, ND e PS correspondem ao somatórios de todos os pixels-vetores presentes nas respectivas HSIs conforme o tipo da amostra e a coluna total informa o quantitativo total de pixels vetores presente no DTR.

Foram realizados 8 experimentos alternando os DTR, números de PCs e executando ou não o cálculo de centrar os dados na média. A Tabela 4.2 exibe a configuração de cada um dos experimentos onde a primeira coluna identifica o experimento realizado, a segunda coluna apresenta a relação de amostras utilizadas em cada experimento para geração dos agrupamentos, a terceira define a quantidade de PCs utilizados na geração dos agrupamentos e a última coluna mostra se a atividade 2. *Centrar os dados na média*

foi executada. O número de agrupamentos solicitados,  $n = 2$ , foi o único valor fixo em todos os experimentos.

**Tabela 4.2:** *Configuração dos experimentos para validação Sensibilidade do Tecido Epitelial ao SWIR.*

Experimento	Dados de Treinamento	Nº de PCs	Centrado na Média
E01	DTR-1	1	Sim
E02	DTR-2	1	Sim
E03	DTR-1	1	Não
E04	DTR-2	1	Não
E05	DTR-1	2	Sim
E06	DTR-2	2	Sim
E07	DTR-1	2	Não
E08	DTR-2	2	Não

Em todas as HSI analisadas, os agrupamentos referentes aos dados da amostra possuem um número muito menor de pixels-vetores quando comparado com os agrupamentos dos dados de fundo da HSC revestida de borracha. Essa diferença pode ser observada na Tabela 4.3 que exibe para cada experimento realizado, os valores quantitativos de pixels-vetores por cada agrupamento.

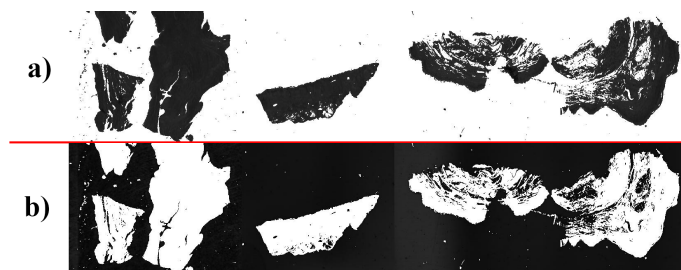
**Tabela 4.3:** *Quantidade de pixels-vetores por agrupamento em cada experimento.*

Experimento	DTR	PV Fundo da HSC	PV Tecido Epitelial
E01	DRT-1	335558	147642
E02	DRT-2	1611877	660443
E03	DRT-1	335565	147635
E04	DRT-2	1612214	660106
E05	DRT-1	335577	147623
E06	DRT-2	1611305	661015
E07	DRT-1	335577	147623
E08	DRT-2	1611327	660993

Outro dado relevante é o percentual da variância explicada pelos PCs em cada experimento, sendo 98% para o conjunto de dados de treinamento DTR-1 e 97% para o conjunto de dados de treinamento DTR-2.

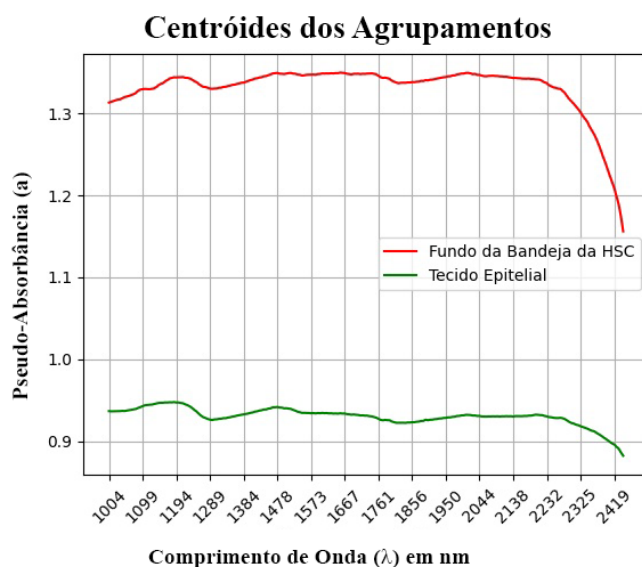
Por não haver até este momento da pesquisa, qualquer rótulo que identifique de forma isolada cada um dos pixels-vetores e permita uma avaliação dos agrupamentos de forma automatizada, a primeira avaliação dos resultados de cada experimento ocorreu de maneira visual. Assim, para cada experimento, foi gerada uma representação visual bidimensional dos agrupamentos resultantes nas mesmas dimensões das HSIs de treinamento

e, posteriormente, observado se houve uma separação da amostra de pele com o fundo da bandeja. A Figura 4.4 exibe os agrupamentos gerados pela atividade 4. *Gerar agrupamentos* no experimento E03. Em escala de cinza estão os pixels correspondente a cada agrupamento. A Figura 4.4 a) exibe a representação visual dos pixels-vetores predominantemente referente aos tecidos epiteliais das amostras de treinamento e a Figura 4.4 b) correspondente a representação visual dos pixels-vetores predominantemente referente ao fundo da bandeja da HSC.



**Figura 4.4:** Agrupamentos gerados pela atividade 4. *Gerar agrupamentos* no experimento E03. a) Agrupamento referente aos tecidos epiteliais, b) Agrupamento correspondente ao fundo da bandeja da HSC.

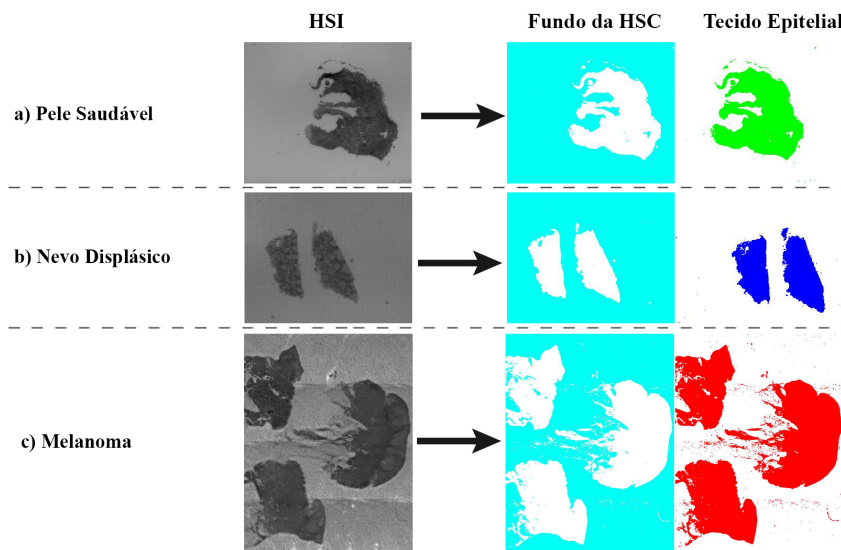
Os sinais espectrais dos centroides ilustrado na Figura 4.5, refere-se aos centróides dos agrupamentos mostrado na Figura 4.4. O eixo (a) apresenta a intensidade de quantidade de radiação absorvida calculada a partir da reflectância, denotada pseudo-absorbância. O eixo ( $\lambda$ ) apresenta os comprimentos de onda em *nm* nos quais foram aferidas medições. Portanto, cada sinal exibido na imagem ilustra a intensidade de absorbância do respectivo material em cada comprimento de onda medido.



**Figura 4.5:** Sinais espectrais dos centroides de cada agrupamento do experimento E03.

Considerando toda a faixa espectral analisada, o tecido epitelial possui menor absorvância em relação a borracha do fundo da bandeja da HSC. Embora os sinais possam semelhança, pode-se observar entre os comprimentos de onda  $1004nm$  até aproximadamente  $1194nm$  que a absorvância dos tecidos epiteliais é sutilmente mais constante em relação a borracha. Há uma variação significativa na intensidade a partir do comprimento de onda  $2232nm$ , em especial no sinal referente ao centroide da borracha. Possivelmente essa pequena variação pode ser algum ruído instrumental.

Após a avaliação dos agrupamentos gerados pelas amostras de treinamento, DTR-1 e DTR-2, a etapa seguinte foi avaliar o resultado da classificação dos pixels-vetores de todas as HSIs dos conjuntos C1, C2 e C3 que não foram utilizadas não foram utilizadas na geração dos agrupamentos. Detectar e isolar os dados da amostra na HSI pode ser interpretado como um pré-processamento e tem como propósito eliminar os dados que não possuem nenhuma informação relevante para o problema central desta tese, a classificação dos diferentes tecidos epiteliais. A Figura 4.6 exibe o resultado da classificação dos pixels-vetores por meio dos agrupamentos gerados no experimento E03.

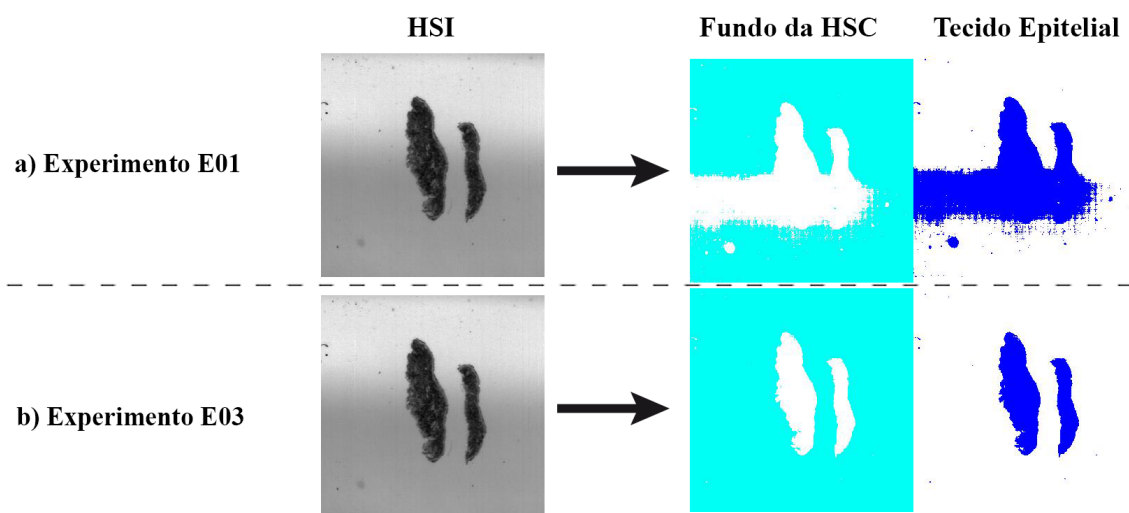


**Figura 4.6:** Dissimilaridade entre o tecido epitelial e fundo da bandeja da HSC revestida de borracha. a) Amostra de pele saudável (PS-04), b) Amostra de Nevo displásico (ND-13) e c) Amostra de Melanoma (ML-10).

Nas HSIs apresentadas na Figura 4.6, estão presentes em cada HSI os pixels-vetores correspondente a amostra de tecido epitelial e os pixels-vetores referente a borracha que reveste o fundo da bandeja da HSC utilizada na aquisição das imagens. A Figura 4.6 a) exibe a representação visual da HSI PS-04 original em escala de cinza, os pixels-vetores do fundo da HSC na cor ciano e cor verde, os pixels vetores correspondente a amostra de pele saudável. De maneira similar, as Figuras 4.6 b) e 4.6 c) ilustram respectivamente, em escala de cinza as HSIs ML-10 e ND-13, em azul os pixels-vetores

da amostra de nevo displásico e em vermelho os pixels-vetores da amostra de melanoma. Essas HSIs foram apresentadas na Seção 4.1

Os resultados de separação dos pixels-vetores do fundo da HSC e da amostra foram satisfatórios tanto nas HSIs de treinamento como nas HSIs de testes. Os resultados visuais e numéricos para os experimentos E04, E07 e E08 foram semelhantes ao apresentado do experimento E03. Para as HSIs analisadas, a adição do PC2 com variância explicada de 0,003% e a inclusão de um número maior de amostras não interferiu significativamente no resultado final. Porém, para os experimentos E01, E02, E05 e E06, a execução da atividade 2. *Centrar os dados na média* implicou em uma piora na separação dos pixels-vetores em algumas HSI. A Figura 4.7 ilustra a diferença na separação de pixels-vetores sob a HSI ND-10 pelos experimentos E01 e E03.



**Figura 4.7:** Interferência da atividade 2. *Centrar os dados na média* na separação de pixels-vetores de borracha e tecido epitelial na HSI ND-10.

Considerando que os resultados visuais semelhantes produzidos entre os experimentos E03, E04, E07 e observando os valores mostrados na Tabela 4.3, conclui-se que o experimento E03 é o mais indicado para o propósito enunciado. Essa indicação é definida porque o experimento E03 utiliza uma quantidade menor de pixels-vetores e não realiza o cálculo de centrar os dados na média.

Os resultados apresentados, mostraram que todas as amostras analisadas são sensíveis ao SWIR, corroborando com trabalhos correlatos. Apesar da translucidez das amostras, o método de discriminação empregado mostrou-se eficaz em isolar os pixels-vetores correspondentes as amostras de tecido epitelial presentes na HSI, mantendo somente os dados de interesse para as futuras análises.

### 4.3 Validação da Hipótese 2 - Dissimilaridade entre amostras de ML, ND e PS empregando DAPV e TCPV

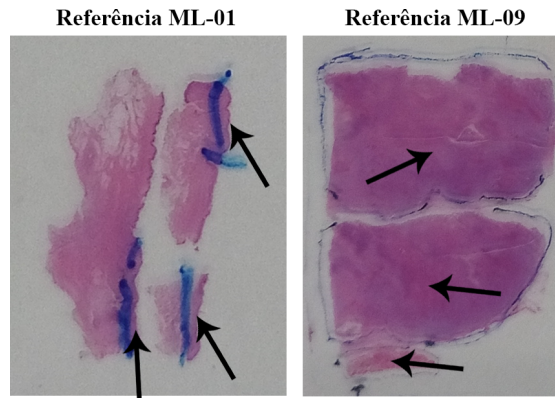
Para a validação da Hipótese 2 que consistem em classificar os tecidos epiteliais em saudável, tumoral benigno e tumoral maligno por meio da dissimilaridade de seus respectivos sinais espectrais, definida na Seção 2.7, os dados de treinamento foram organizados conforme mostrado na Tabela 4.4.

**Tabela 4.4:** *Dados de Treinamento para Validação da Hipótese 2 por DAPV e TCPV.*

DTR	Amostras	Seleção (PV)	Pixels-Vetores			
			ML	ND	PS	Total
DTR-3	ML-09, ND-01 e PS-01	Todos	243,2K	118,4K	230,4K	592K
DTR-4	ML-09, ND-01 e PS-01	KS	500	500	500	1500
DTR-5	ML-01, ML-02, ML-03, ML-04, ML-05, ML-06, ND-01, ND-02, ND-03, ND-04, ND-05, PS-01, PS-02, PS-03	KS	500	500	500	1500

Cada linha da Tabela 4.4 corresponde a uma configuração dos dados de treinamento utilizados na investigação da Hipótese 2. A coluna DTR identifica o conjunto, a coluna Amostras relaciona as HSIs que compõem o DTR, a coluna Seleção de PV indica o método utilizado na atividade 1. *Selecionar espectros para treinamento*, as colunas ML, ND e PS correspondem ao somatórios de todos os pixels-vetores presentes nas respectivas HSIs conforme o tipo da amostra e a coluna total informa o quantitativo total de pixels vetores presente no DTR.

O conjunto DTR-3 utilizou todos os pixel vetores classificados como tecido epitelial a partir do modelo de agrupamento gerado pelo experimento E03. A substituição da amostra ML-01 pela amostra ML-09 na etapa de treinamento para avaliação da Hipótese 2 foi determinada pela maior homogeneidade da amostra ML-09 e proporcionalmente pela maior área com predominância das células tumorais. Essa diferença é mostrada na Figura 4.8.



**Figura 4.8:** Lâminas preparadas para microscópio com a referências da localização das regiões predominadas por Melanoma

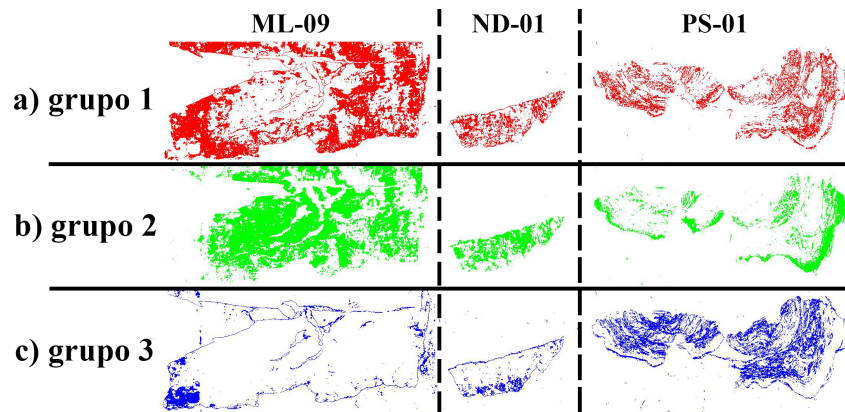
Na referência ML-01, as células tumorais de Melanoma estão localizadas nas pequenas áreas indicadas pelas setas e contornadas por caneta. Já a referência ML-09 indica que as células tumorais de melanoma estão presente em quase a totalidade da amostra. Logo, a amostra ML-09 é mais indicada como referência para o Melanoma se comparada as demais amostras.

Os experimentos propostos para avaliar a Hipótese 2 são apresentados na Tabela 4.5.

**Tabela 4.5:** Configuração dos experimentos para validação dissimilaridade entre amostras de ML, ND e PS

Experimento	Dados de Treinamento	Procedimento
E09	DTR-3	DAPV
E10	DTR-4	TCPV
E11	DTR-5	TCPV

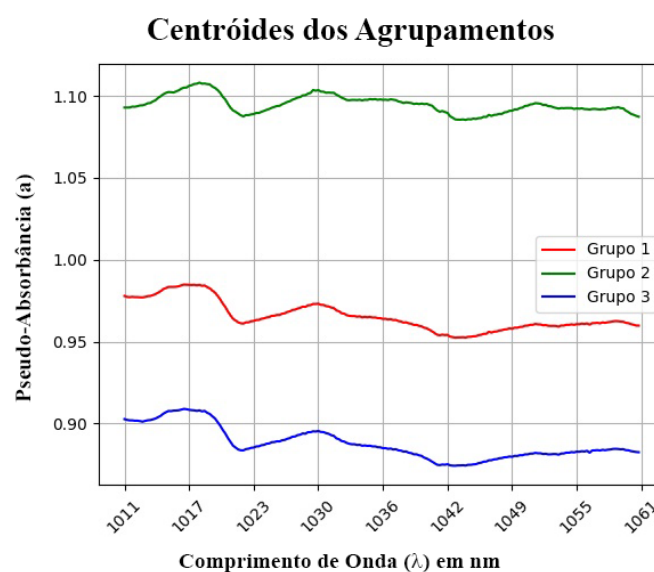
O experimento E09 tem o objetivo de verificar se novos agrupamentos gerados utilizando somente os pixels-vetores correspondente ao agrupamento de tecido epitelial, apresentado na Seção 4.2, terá uma distribuição compatível com o tipo da amostra. A Figura 4.9 mostra o resultado dos agrupamentos gerados pelo experimento E09.



**Figura 4.9:** Agrupamentos gerados a partir dos pixels-vetores de ML, ND e PS do conjunto DTR-3 por meio do procedimento DAPV.

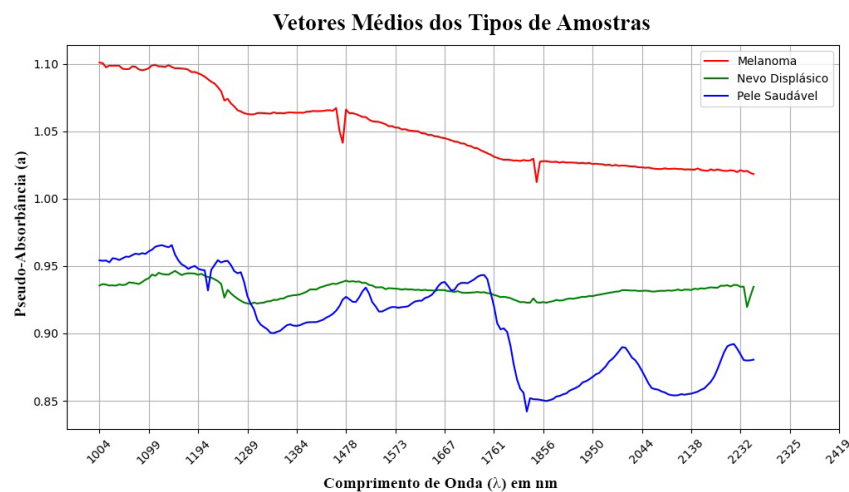
O agrupamento denotado grupo 1, mostrado na Figura 4.9 a) apresentou a maior dispersão de pixels-vetores entre os diferentes tipos de amostra com uma ligeira concentração nas regiões externas da amostra ML-09. O agrupamento denotado grupo 2, mostrado na Figura 4.9 b), apresenta uma maior concentração de pixels-vetores sobre as amostras ML-09 e ND-01 em toda sua extensão e nas regiões externas da amostra PS-01. Já o grupo 3, mostrado na Figura 4.9 c), concentrou-se principalmente sobre a amostra PS-01 e em em pequenas extremidades das amostras ML-09 e ND-01. Esse resultado não permite inferir sobre qual agrupamento corresponde a cada tipo de amostra.

A Figura 4.10 ilustra os sinais dos centróides dos agrupamentos gerados pelo experimento E09. Os sinais espectrais dos centróides apresentam perfil semelhante em toda sua extensão mas diferença de intensidade da absorbância.



**Figura 4.10:** Sinais espectrais dos centróides de cada agrupamento do experimento E09.

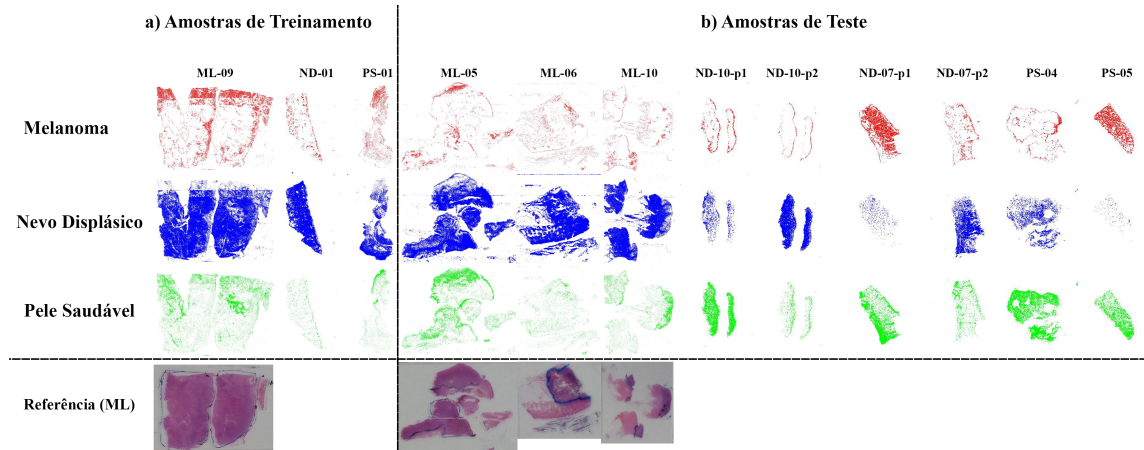
Para os experimentos E10 e E11 foram atribuídos rótulos aos pixels-vetores de cada HSI dos conjuntos DTR-4 e DTR-5 conforme o resultado do agrupamento correspondente a tecidos epiteliais fornecidos pelo experimento E03 e seu respectivo tipo de amostra. Em ambos os experimentos, empregou-se o procedimento TCPV. Na atividade 2. *Treinar classificador* foram fornecidos como dados de entrada 500 pixels-vetores de cada tipo de tecido epitelial, selecionados pelo algoritmo KS na atividade 1. *Selecionar espectros para treinamento*. A Figura 4.11 apresenta os vetores médios de cada tipo de amostra do conjunto DTR-4.



**Figura 4.11:** Sinais espectrais dos centroides de cada tipo de amostra do conjunto DTR-4.

O sinal espectral médio referente ao Melanoma calculado a partir dos pixels-vetores selecionados pelo algoritmo KS, possui maior absorvância se comparado aos sinais espectrais médio do Nevo Displásico e Pele Saudável. O sinal espectral da Pele Saudável permaneceu quase constante, dentro dos limites de  $0.90a$  e  $0.95a$ . A maior oscilação no sinal espectral corresponde ao vetor médio dos pixels-vetores de Nevo Displásico.

Após a seleção dos pixels-vetores para os experimentos E10 e E11, foram realizados treinamentos do classificador OPF. A Figura 4.12 ilustra o resultado do experimento E10. A Figura 4.12 a) mostra a avaliação do classificador sob as amostras de treinamento. A Figura 4.12 b) apresenta o resultado da atividade 3. *Classificar novas amostras* do procedimento TCPV.



**Figura 4.12:** Resultado da classificação do experimento E10. Classificador OPF treinado com o conjunto DTR-4.

Tanto com as amostras de treinamento como também, com as amostras de teste, os resultados do experimento E10 foram insatisfatórios. Os rótulos atribuídos aos pixels-vetores pelo classificador, em sua maioria, não coincidem com o tipo de amostra. Todas as amostras de Melanoma, tiveram seus pixels-vetores classificados como Nevo Displásico. As amostras ML-05, ML-06 e ML-10 são as amostras cuja a referência possui a maior área da amostra comprometida por células tumorais. Em alguns casos, como nas amostras ND-10 e ND-07, partes distintas da mesma amostra e presentes na mesma HSI forneceram resultados distintos. Em ND-10-p1 a predominância dos pixels-vetores recebeu classificação como Pele Saudável, já em ND-10-p2, a predominância dos pixels-vetores recebeu a classificação correta. Em ND-07-p1, o classificador errou atribuindo principalmente rótulos de Melanoma e Pele Saudável a amostra de Nevo Displásico. Na sequência, ND-07-p2 a classificação predominando está correta.

Em todos os experimentos desta Seção, foram utilizados 2 (dois) PCs com variância explicada aproximadamente 97%. Com algumas variações, o experimento E11 produziu resultados semelhantes ao experimento E10. Portanto, Os resultados para a classificação de tecidos epiteliais tumorais empregando os procedimentos DAPV e TCPV para amostras com as características apresentadas na Seção 2.3, não produziram resultados satisfatórios. A suspeita é que, por serem muito finas, a espessura das amostras permitiu a transmitância da luz e a reflectância medida possuía também, a reflectância do fundo da bandeja onde as amostras foram dispostas. Foram implementadas algumas adaptações para digitalizar amostras de pele dispostas em lâminas com cortes finos. Um suporte para a lâmina com cerca de 1cm de altura foi impresso em impressora 3D e utilizado na digitalização. Embora esse dispositivo tenha contribuído para reduzir o efeito do ruído inserido pelo fundo da bandeja por meio do desfoque, não foi suficiente para calibrar a precisão necessária para coletar os sinais com maior intensidade das amostras de pele. Logo, outras adaptações são necessárias para digitalizar amostras de pele dispostas

em lâminas com cortes finos.

## 4.4 Validação da Hipóteses 2 - Dissimilaridade entre os amostras de ML, ND e PS empregando TCRPV

Embora os resultados empregando os procedimentos DAPV e TCPR não produziram resultados satisfatórios para validar a Hipótese 2, uma nova tentativa foi experimentada empregando o conceito de aprendizagem profunda por meio do procedimento TCRPV definido na seção 3.4. A definição dos conjuntos de treinamento e teste sofreram uma pequena alteração de organização. Nos experimentos apresentados até aqui, a organização dos dados foram realizadas considerando o tipo da amostra e a quantidade de pixels-vetores presente em cada HSI. Para o procedimento TCRPV, para cada HSI agora é considerada a quantidade de segmentos da amostra presente na lâmina digitalizada. Portanto, os conjuntos de amostras C1, C2 e C3 foram separados em amostras de treinamento e teste conforme a configuração apresentada na Tabela 4.6.

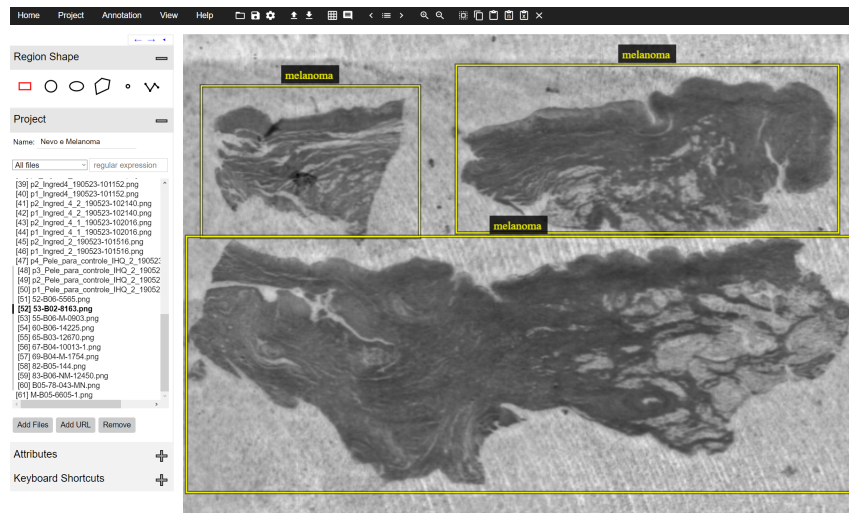
**Tabela 4.6:** *Dados de treinamento para validação da Hipótese 2 por TCRPV.*

Conjunto de Amostras	Amostras	Partes
C1	ML-01, ..., ML-06 (6 amostras)	17 partes
C2	ND-01, ..., ND-08 (8 amostras)	32 partes
C3	PS-01, ..., PS-03 (3 amostras)	9 partes

As HSI e suas respectivas representações visuais utilizadas nas etapas *Anotação*, *Treinamento* e *Detecção* são exatamente os mesmos apresentados na Seção 4.1, portanto, tanto a etapa *Digitalização* como a atividade 1 - *Gerar representação visual* da etapa *Anotação* já foi apresentada nas Seções anteriores deste Capítulo.

### 4.4.1 Anotação

A atividade 2 - *Anotar regiões e definir rótulos* foi executada na ferramenta *VGG Image Annotator* (VIA), versão 2.0.5 [33]. A Figura 4.13 mostra a interface de usuário do software VIA com uma amostra de Melanoma com 3 (três) regiões anotadas. Em escala de cinza, ao centro da Figura 4.13, há uma representação visual de uma HSI referente a uma amostra de Melanoma. Cada retângulo na cor amarela, corresponde a uma região anotada, delimitando o objeto de interesse, no caso, uma amostra de melanoma. No topo de cada retângulo amarelo é apresentado o rótulo da região, isto é, a anotação que define o objeto presente dentro do retângulo e servirá de referência para o classificador na etapa de treinamento.



**Figura 4.13:** Interface para anotação de regiões em imagens do software VIA.

O resultado da atividade 2 - *Anotar regiões e definir rótulos* é um arquivo texto contendo o nome de cada HSI, as respectivas regiões anotadas com o tipo de tecido epitelial (rótulo) e as coordenadas  $(x_1, y_1)$  e  $(x_2, y_2)$  referentes respectivamente ao início e término de cada região. A Figura 4.14 ilustra o conteúdo de um arquivo texto de anotação. Destacado na cor vermelha tem-se a identificação da HSI, em destaque na cor azul tem-se as coordenadas iniciais e finais de cada região seguido do respectivo rótulo, destacado na cor verde.

```

o3_B11_571_2_190523-103247.mat,67,59,192,259,nevo_displastico
o3_B11_572_2_190523-110603.mat,114,54,292,368,nevo_displastico
o3_B11_1146_2_190523-105410.mat,32,55,229,222,nevo_displastico
o3_B11_1377_2_190523-103627.mat,60,59,241,215,nevo_displastico
53-B02-8163.mat,3,28,582,399,melanoma
52-B06-5565.mat,60,36,463,213,melanoma
52-B06-5565.mat,13,355,276,529,melanoma
52-B06-5565.mat,280,322,516,502,melanoma

```

**Figura 4.14:** Arquivo com as coordenadas e rótulos de cada imagem para início da etapa de treinamento.

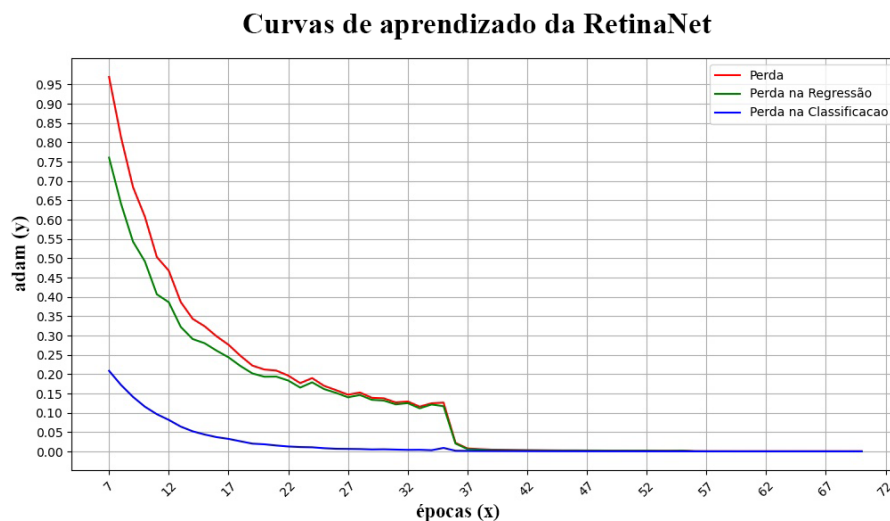
## 4.4.2 Treinamento

Conforme definido na Subseção 3.4.2, a etapa de treinamento do classificador utiliza o conjunto de HSI de treinamento e o arquivo de anotação gerado pela atividade 2 - *Anotar regiões e definir rótulos*. A primeira atividade dessa etapa, 3. *Reduzir dimensão dos dados e obter coeficientes* emprega o método PCA para redução da dimensão espectral de cada HSI. No contexto desta tese, cada HSI em sua estrutura original, com todas as dimensões espectrais e todos os pixels-vetores, pode chegar a aproximadamente 1,2 Gigabytes de tamanho. Logo, reduzir o tamanho do arquivo minimizando a perda de

informação, permite configurar um número maior de exemplos de treinamento usados por iteração.

A configuração utilizada para a RetinaNet consiste no modelo ResNet50 no *backbone*, 250 (duzentas e cinquenta) épocas com 1000 (mil) passos cada, 4 (quatro) HSI de exemplos por iteração e taxa de aprendizagem do otimizador ADAM definida em 0,0001.

A Figura 4.15 exhibe as curvas de aprendizado para o classificador. O eixo (y) corresponde a taxa de perda do otimizador ADAM. Essa taxa corresponde a soma dos erros cometidos para cada exemplo do conjunto de treinamento. Exceto em caso de super ajustamento ao conjunto de treinamento, quando menor o valor da perda, melhor o classificador. O eixo (x) corresponde a época do treinamento. A linha na cor vermelha corresponda e perda geral do classificador, a linha na cor verde corresponde a perda da sub-rede de regressão que define a região onde está contida a amostra de interesse e a linha na cor azul expressa a perda da sub-rede de classificação de determina qual é a amostra presente em uma determinada região.

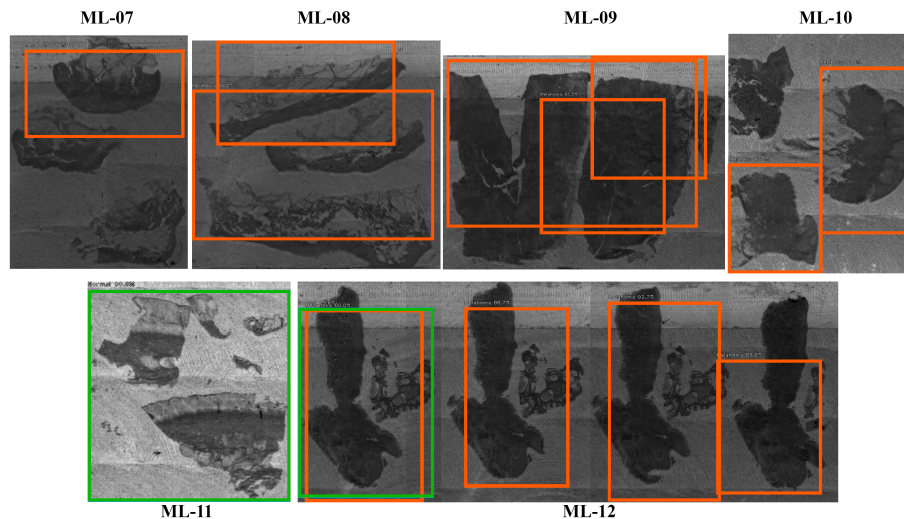


**Figura 4.15:** *Treinamento da RetinaNet.*

Os valores das perdas até a época 6 (seis) eram muito altos por se tratar das primeiras iterações do classificador. Na primeira época a perda foi aproximadamente 0,95 (noventa e cinco) e permanecendo acima de 0,50 (cinquenta) até a época 6. Essas épocas iniciais foram suprimidas da Figura 4.15 por contribuir pouco para o entendimento do processo de treinamento e alterar a escala da imagem. Logo é mostrado na Figura 4.15 o processo de aprendizagem do classificador a partir da época 7 (sete) até a época 70 (setenta). O aprendizado do classificador se estabiliza a partir da época 37 (trinta e sete).

### 4.4.3 Detecção

Após o treinamento do classificador sob os dados de treinamento, foi executado o etapa *Detecção* utilizando as amostras de teste definidas na Tabela 4.6. O resultado referente a classificação das amostras de Melanoma é ilustrado na Figura 4.16. Os retângulos na cor laranja correspondem a região sugerida pelo classificador como contendo Melanoma, na cor azul como região contendo Nevo Displásico e na cor verde a região contendo Pele saudável.



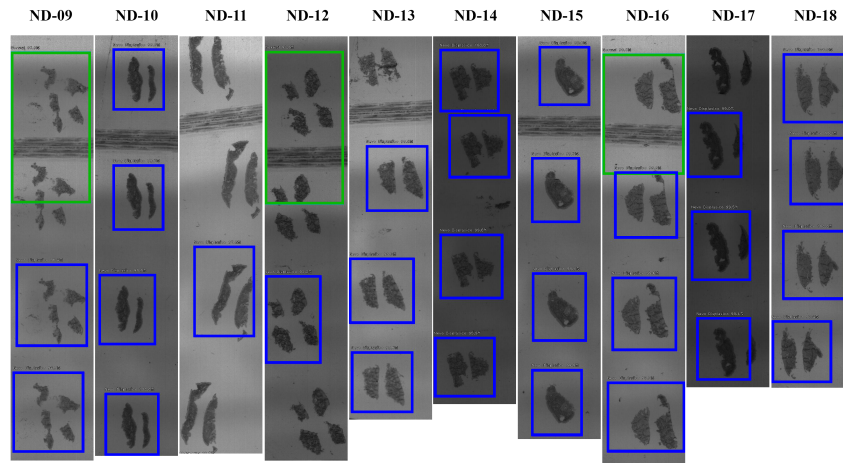
**Figura 4.16:** *Classificação das amostras de Melanoma [29].*

Na HSI ML-07 que possui três partes da mesma amostra, somente uma parte foi detectada como melanoma. Em ML-08 foram sugeridos duas regiões, porém duas de três partes ficaram parcialmente dentro de uma das regiões sugeridas. Na lâmina ML-09 apesar de classificar corretamente a amostra, houve uma sobreposição das regiões sugeridas, apresentando três regiões para duas partes de amostras. Na HSI ML-10, que possui três partes, duas partes foram detectadas corretamente e uma não foi classificada. Em ML-11 apenas uma região foi sugerida e classificada de forma errada como Pele saudável. Por fim em ML-12, três das quatro partes foram classificadas corretamente e em uma das partes houve uma dupla classificação, onde regiões com sobreposição receberam rótulos diferentes, um correto e outro errado.

Para determinar a acurácia do classificador, foi considerado acerto as regiões sugeridas e rotuladas corretamente sobre as partes de cada amostras. A não detecção ou classificação com rótulo divergente foi considerado erro. Portanto, em termos numéricos, os resultados para as amostras de Melanoma correspondem a 11 (onze) acertos, 2 (dois) erros e 3 (três) partes não classificadas. A acurácia do classificador para as amostras de Melanoma foi de 68,8% [29].

O mesmo procedimento de detecção foi utilizado para as amostras de Nevo Displásico. A Figura 4.17 ilustra o resultado do classificador para as dez amostras de

teste  $ND - 09, ND - 10, \dots, ND - 18$ . Cada HSI de Nevo Displásico possui quatro partes de uma mesma amostra. O resultado da classificação é apresentado com a demarcação de um retângulo na cor azul correspondente a sugestão do classificador para a região com presença de Nevo Displásico e, do mesmo modo que na Figura 4.16, o retângulo na cor verde corresponde a região classificada como Pele saudável.



**Figura 4.17:** *Classificação das amostras de Nevos Displásicos [29].*

Em todas as dez HSI de teste pelo menos uma das partes foi corretamente classificada como Nevo Displásico. Das 40 (quarenta) partes analisadas 29 (vinte e nove) foram classificadas corretamente. Nas HSIs ND-09, ND-12 e ND-16 cinco partes foram classificadas erroneamente como Pele Saudável em três regiões sugeridas. Já nas lâminas ND-11, ND-12, ND-13 e ND-16, seis das dezesseis partes presentes não foram classificadas. Empregando o mesmo cálculo para determinar a acurácia do classificador utilizado para as amostras de Melanoma, tem-se para 29 (vinte e nove) acertos, 5 (cinco) erros e 6 (seis) partes não classificadas. Logo, a acurácia para as amostras de Nevos Displásicos foi de 72,5%. É importante destacar que, para as amostras de Nevos Displásicos, as regiões sugeridas pelo classificador foram bem definidas, não apresentando o problema de sobreposição ou cortes em partes das amostras conforme ocorreu com as amostras de melanoma [29].

Os resultados para as amostras de tecido saudável foram inconclusivos em virtude da quantidade insuficiente de amostras disponíveis tanto na etapa de Treinamento como na etapa de Detecção, portanto, não foram apresentadas.

---

## Conclusão

---

Neste capítulo são apresentadas as conclusões a partir dos resultados experimentais e sugestões de trabalhos futuros.

### 5.1 Conclusões Gerais

Foram apresentados três procedimentos metodológicos para a construção de classificadores para identificar tecidos epiteliais tumorais empregando HSI obtida por meio de espectroscopia SWIR. A viabilidade em empregar SWIR corroboraram com estudos prévios e confirmaram a hipótese da sensibilidade do tecido epitelial humano ao SWIR. Essa confirmação fica mais evidente quando utiliza-se HSI como estrutura de dados. Foi mostrado pela construção das representações visuais de cada HSI que a morfologia das imagens coincidem com as formas perceptíveis das amostras dispostas nas lâminas a olho nu.

A execução dos procedimentos propostos para distinção dos tecidos epiteliais tumorais por meio da análise de pixel-vetor sem considerar a dimensão espacial da HSI, não produziram resultados satisfatórios. A suspeita é a translucidez das amostras, visto que as amostras de Melanoma possuem somente com  $3\mu m$  de espessura e as amostras de Nevo Displásico e Pele Saudável possuem apenas  $20\mu m$  de espessura. Logo, os resultados apresentados nesta tese indicam que a HSC SisuCHEMA, em sua configuração original, não possui a precisão necessária para capturar o comportamento vibracional em uma amostra translúcida. A diferença de intensidade da absorbância entre o sinal espectral puro da borracha presente no fundo da HSC e o sinal da composição da borracha com das amostras de tecidos epiteliais, permitiu a discriminação, entretanto, considerando somente a dimensão espectral da HSI, não há diferença significativa entre os pixels-vetores referente das amostras de Melanoma, Nevo Displásico e Pele Saudável que permita a continuidade do estudo na tentativa de promover avanços como segmentar qual a região da amostra foi comprometida pelo Melanoma.

Portanto, para continuar os estudos usando essa mesma HSC, no sentido de verificar com maior efetividade a Hipóteses 2 e permitir a investigação da Hipótese 3,

será necessário coletar novas amostras de tecido epitelial com maior depósito de material, de modo que a espessura evite a translucidez.

Com a execução do procedimento TCRPV que contempla um classificador fundamentado em aprendizagem profunda para a classificação tecidos epiteliais tumorais, foi possível distinguir amostras de Melanoma e Nevos Displásicos por meio dos sinais espectrais e da respectiva disposição espacial entre eles presente na estrutura da HSI. Embora os pixels-vetores dos tecidos epiteliais analisados possuam perfil espectral semelhantes, existem entre as amostras diferenças de intensidades sutis que permitem diferenciá-las. Embora os problemas relatados na Seção 4.3 referente a translucidez das amostras permaneceram também nessa abordagem, a adição da dimensão espacial da HSI forneceu novas informações que permitiram a classificação dos tecidos epiteliais com a acurácia apresentada. Esse resultado é um forte indício de que HSI e SWIR podem ser usados para a construção de novos métodos para a classificação de tumores epiteliais.

É importante destacar que as amostras não são homogêneas, ou seja, nem toda a extensão da amostra possui a patologia. Logo, não se pode afirmar que em toda a extensão da amostra de Melanoma, todos os pixels-vetores possuem a patologia. A localização precisa das células tumorais é mais facilmente determinada pela utilização do microscópio e com o devido preparo da lâmina. Pela diferença de precisão entre o microscópio e o HSC utilizado no estudo, não foi determinar na HSI, quais pixels-vetores correspondem as células tumorais.

As principais dificuldades encontradas estão relacionadas ao processo de aquisição de amostras de Melanoma devido pouca disponibilidade destas amostras e enorme dificuldade de acesso a elas. Tentamos algumas parcerias com hospitais e clínicas porém sem sucesso. As limitações da HSC SisUChema também restringiu a possibilidade de adaptações no processo de aquisição das HSIs.

As principais contribuições dessa tese foram: a) a definição do arranjo tecnológico incluindo técnica de espectroscopia SWIR e estrutura de armazenamento espectral HSI; b) a construção de procedimentos metodológicos para análise de tecidos epiteliais, contemplando toda a jornada desde a aquisição da HSI até a modelagem dos classificadores e execução da classificação das lesões e c) a primeira *baseline* de classificação de tecidos epiteliais tumorais a partir de HSI e SWIR.

## 5.2 Sugestão de Trabalhos Futuros

Sugere-se a continuidade dos estudos com os seguintes trabalhos futuros: 1) obter amostras mais espessas de tecidos tumorais ou adaptar a HSC SisUChema a evitar o problema de translucidez em amostras finas; 2) ampliar o número de amostras e realizar novos os experimentos para confirmar os indicativos apresentados nos resultados;

3) incrementar no procedimento *Treinamento* uma atividade para remover os pixels-vetores que não correspondem a amostra de pele, realizando uma segmentação semântica na amostra que antecede o treinamento da rede neural; 4) incorporar a segmentação semântica como atividade final do procedimento *Detecção* e 5) localizar dentro da amostra os pixels-vetores que melhor correspondem a patologia classificada, 6) aplicar a solução proposta em imagens adquiridas a partir de amostras *in vivo*. A aquisição *in vivo* não foi realizada neste estudos por limitações do HSC disponível.

Ao que corresponde a interpretação semântica, que pode ser definida como a atribuição de um significado a uma HSI a partir das diferentes possibilidades de relacionamento espacial entre duas ou mais classes presentes em uma mesma imagem, suspeita-se que no contexto do diagnóstico de melanoma, a heterogeneidade dos pixels-vetores em cada amostra pode formar diferentes agrupamentos conforme o respectivo perfil químico. Supondo que cada agrupamento de pixels-verotes seja uma classe, a disposição espacial entre as diferentes classes pode fornecer variadas interpretações sobre a amostra analisada. Neste sentido, no contexto do melanoma, o quadro evolutivo da lesão pode ser determinando pela relação espacial dos melanócitos anormais com os demais componentes do tecido epitelial. Assim, mesmo que diferentes imagens possuam as mesmas classes, a disposição espacial delas podem fornecer possuir significados diferentes. Logo, no sentido da interpretação semântica da HSI, as seguintes hipóteses podem ser investigadas:

1. Possibilidade de estabelecer uma relação entre duas ou mais classes por meio da disposição espacial entre elas.
2. A existência de uma relação interclasses contribui para a definição de um padrão semântico.
3. Em um determinado contexto, podem existir diferentes imagens contendo as mesmas classes, porém, com significados diferentes.
4. A presença de uma determinada classe pode implicar na existência de outras.

---

## Referências Bibliográficas

---

- [1] AFROMOWITZ, M. A.; CALLIS, J. B.; HEIMBACH, D. M.; DESOTO, L. A.; NORTON, M. K. **Multispectral imaging of burn wounds: a new clinical instrument for evaluating burn depth.** *IEEE transactions on biomedical engineering*, 35(10):842–850, 1988. 23
- [2] AKBARI, H.; HALIG, L. V.; SCHUSTER, D. M.; OSUNKOYA, A.; MASTER, V.; NIEH, P. T.; CHEN, G. Z.; FEI, B. **Hyperspectral imaging and quantitative analysis for prostate cancer detection.** *Journal of Biomedical Optics*, 17(7):076005–1–076005–10, 2012. 19, 22, 31
- [3] AKBARI, H.; HALIG, L. V.; ZHANG, H.; WANG, D.; CHEN, Z. G.; FEI, B. **Detection of cancer metastasis using a novel macroscopic hyperspectral method.** In: *Proceedings of SPIE*, volume 8317, p. 831711. NIH Public Access, 2012. 22
- [4] AKBARI, H.; KOSUGI, Y.; KOJIMA, K.; TANAKA, N. **Hyperspectral image segmentation and its application in abdominal surgery.** *International Journal of Functional Informatics and Personalised Medicine*, 2(2):201–216, 2009. 30
- [5] AKBARI, H.; UTO, K.; KOSUGI, Y.; KOJIMA, K.; TANAKA, N. **Cancer detection using infrared hyperspectral imaging.** *Cancer science*, 102(4):852–857, 2011. 22
- [6] ALMEIDA, V. L. D.; LEITÃO, A.; REINA, L. D. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L.; LOPES, M. T. P. **Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o dna: uma introdução.** *Quim. Nova*, 28(1):118–129, 2005. 28
- [7] ARAÚJO, H. M.; RODRIGUES, F. F.; COSTA, W. D.; DE FA NONATO, C.; RODRIGUES, F. F.; BOLIGON, A. A.; ATHAYDE, M. L.; COSTA, J. G. **Chemical profile and antioxidant capacity verification of psidium guajava (myrtaceae) fruits at different stages of maturation.** *EXCLI journal*, 14:1020, 2015. 35

- [8] AUTIER, P.; FOR EPIMEL, D.; EORTC MELANOMA COOPERATIVE GROUP, J.-F. **Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk.** *International Journal of Cancer*, 77(4):533–537, 1998. 28
- [9] BAGNASCO, L.; ZOTTI, M.; SITTA, N.; OLIVERI, P. **A pca-based hyperspectral approach to detect infections by mycophilic fungi on dried porcini mushrooms (boletus edulis and allied species).** *Talanta*, 144:1225–1230, 2015. 24
- [10] BALL, D. W. **The basics of spectroscopy**, volume 49. Spie press, 2001. 23, 32
- [11] BAMBERY, K. R.; WOOD, B. R.; QUINN, M. A.; MCNAUGHTON, D. **Fourier transform infrared imaging and unsupervised hierarchical clustering applied to cervical biopsies.** *Australian Journal of Chemistry*, 57(12):1139–1143, 2004. 23
- [12] BANKMAN, I. N.; MORCOVESCU, S. **Handbook of medical imaging. processing and analysis.** *Medical Physics*, 29(1):107–107, 2000. 22
- [13] BIOUCAS-DIAS, J. M.; PLAZA, A.; CAMPS-VALLS, G.; SCHEUNDERS, P.; NASRABADI, N.; CHANUSSOT, J. **Hyperspectral remote sensing data analysis and future challenges.** *IEEE Geoscience and remote sensing magazine*, 1(2):6–36, 2013. 24
- [14] BISHOP, C. M. **Pattern recognition and machine learning.** springer, 2006. 41, 46
- [15] BRODER, J. **Diagnostic Imaging for the Emergency Physician E-Book.** Elsevier Health Sciences, 2011. 22
- [16] BRUCE, L. M.; KOGER, C. H.; LI, J. **Dimensionality reduction of hyperspectral data using discrete wavelet transform feature extraction.** *IEEE Transactions on geoscience and remote sensing*, 40(10):2331–2338, 2002. 24
- [17] BRÁS, S.; GOUVEIA, A. I.; TEIXEIRA, A. I.; OLIVEIRA, A. L.; SOARES ALMEIDA, L. M. **The dysplastic nevus.** *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, 74(3):227–239, Oct. 2016. 29
- [18] CALIN, M. A.; PARASCA, S. V.; SAVASTRU, D.; MANEA, D. **Hyperspectral imaging in the medical field: Present and future.** *Applied Spectroscopy Reviews*, 49(6):435–447, 2014. 23
- [19] CAMPS-VALLS, G.; BRUZZONE, L. **Kernel methods for remote sensing data analysis.** John Wiley & Sons, 2009. 24
- [20] CARLI, P.; DE GIORGI, V.; SOYER, H.; STANTE, M.; MANNONE, F.; GIANNOTTI, B. **Dermatoscopy in the diagnosis of pigmented skin lesions: a new semiology**

- for the dermatologist.** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 14(5):353–369, 2000. 29
- [21] CARRASCO, O.; GOMEZ, R. B.; CHAINANI, A.; ROPER, W. E. **Hyperspectral imaging applied to medical diagnoses and food safety.** In: *Proceedings of SPIE*, volume 5097, p. 215–221, 2003. 22
- [22] CARTAXO, S. B. **Espectroscopia FT-Raman na diferenciação entre Melanoma Cutâneo e Nevo Pigmentado.** Dissertação de mestrado, Universidade Federal de São Paulo, 2008. 36
- [23] CARVALHO, G. C.; ALVES, F. **Principais marcadores moleculares para os cânceres de pele e mama.** *NBC-Periódico Científico do Núcleo de Biociências*, 4(07):11–17, 2014. 28
- [24] CHANG, C.-I. **Hyperspectral imaging: techniques for spectral detection and classification**, volume 1. Springer Science & Business Media, 2003. 23, 24, 31
- [25] CHANG, C.-I.; DU, Q.; SUN, T.-L.; ALTHOUSE, M. L. **A joint band prioritization and band-decorrelation approach to band selection for hyperspectral image classification.** *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 37(6):2631–2641, 1999. 24
- [26] CHEN, Y.; JIANG, H.; LI, C.; JIA, X.; GHAMISI, P. **Deep feature extraction and classification of hyperspectral images based on convolutional neural networks.** *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 54(10):6232–6251, 2016. 25
- [27] CHEN, Y.; LIN, Z.; ZHAO, X.; WANG, G.; GU, Y. **Deep learning-based classification of hyperspectral data.** *IEEE Journal of Selected topics in applied earth observations and remote sensing*, 7(6):2094–2107, 2014. 24, 25, 26
- [28] CHEN, Y.; ZHAO, X.; JIA, X. **Spectral-spatial classification of hyperspectral data based on deep belief network.** *IEEE Journal of Selected Topics in Applied Earth Observations and Remote Sensing*, 8(6):2381–2392, 2015. 25
- [29] DE LUCENA, D. V.; DA SILVA SOARES, A.; COELHO, C. J.; WASTOWSKI, I. J.; GALVÃO FILHO, A. R. **Detection of tumoral epithelial lesions using hyperspectral imaging and deep learning.** In: *International Conference on Computational Science*, p. 599–612. Springer, 2020. 20, 27, 68, 69
- [30] DE MORAES MATHEUS, L. G.; VERRI, B. H. D. M. A. **Aspectos epidemiológicos do melanoma cutâneo.** *Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina*, 1(03), 2015. 28

- [31] DICKER, D. T.; LERNER, J.; VAN BELLE, P.; GUERRY, 4TH, D.; HERLYN, M.; ELDER, D. E.; EL-DEIRY, W. S. **Differentiation of normal skin and melanoma using high resolution hyperspectral imaging.** *Cancer biology & therapy*, 5(8):1033–1038, 2006. 22
- [32] DING, C.; LI, Y.; XIA, Y.; WEI, W.; ZHANG, L.; ZHANG, Y. **Convolutional neural networks based hyperspectral image classification method with adaptive kernels.** *Remote Sensing*, 9(6):618, 2017. 23, 24, 25
- [33] DUTTA, A.; GUPTA, A.; ZISSERMANN, A. **Vgg image annotator (via).** URL: <http://www.robots.ox.ac.uk/~vgg/software/via>, 2016. 65
- [34] ESTEVA, A.; KUPREL, B.; NOVOA, R. A.; KO, J.; SWETTER, S. M.; BLAU, H. M.; THRUN, S. **Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks.** *Nature*, 542(7639):115–118, 2017. 25
- [35] FEI, B.; AKBARI, H.; HALIG, L. V. **Hyperspectral imaging and spectral-spatial classification for cancer detection.** In: *Biomedical Engineering and Informatics (BMEI), 2012 5th International Conference on*, p. 62–64. IEEE, 2012. 22
- [36] FERREIRA, M. M.; ANTUNES, A. M.; MELGO, M. S.; VOLPE, P. L.; OTHERS. **Quimiometria i: calibração multivariada, um tutorial.** *Química Nova*, 22(5):724–731, 1999. 42
- [37] FERRIS, D. G.; LAWHEAD, R. A.; DICKMAN, E. D.; HOLTZAPPLE, N.; MILLER, J. A.; GROGAN, S.; BAMBOT, S.; AGRAWAL, A.; FAUPEL, M. L. **Multimodal hyperspectral imaging for the noninvasive diagnosis of cervical neoplasia.** *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 5(2):65–72, 2001. 22
- [38] FIGUEIREDO, L. C.; CORDEIRO, L. N.; ARRUDA, A. P.; CARVALHO, M. D. F.; RIBEIRO, E. M.; COUTINHO, H. D. M. **Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo.** *Rev Bras de Cancerologia*, 49(3):179–183, 2003. 28, 29
- [39] FIZYR. **Keras implementation of retinanet object detection.** <https://github.com/fizyr/keras-retinanet>, 2019. [Online; last accessed in 18/04/2019]. 51
- [40] GELADI, P.; GRAHN, H. F. **Multivariate and hyperspectral image analysis.** *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, 2008. 23
- [41] GIRSHICK, R. **Fast r-cnn.** In: *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*, p. 1440–1448, 2015. 25

- [42] GOETZ, A. F. **Three decades of hyperspectral remote sensing of the earth: A personal view.** *Remote Sensing of Environment*, 113:S5–S16, 2009. 23
- [43] GÓMEZ-CHOVA, L.; MUÑOZ-MARÍ, J.; LAPARRA, V.; MALO-LÓPEZ, J.; CAMPS-VALLS, G. **A review of kernel methods in remote sensing data analysis.** In: *Optical Remote Sensing*, p. 171–206. Springer, 2011. 24
- [44] GOWEN, A.; O'DONNELL, C.; TAGHIZADEH, M.; CULLEN, P.; FRIAS, J.; DOWNEY, G. **Hyperspectral imaging combined with principal component analysis for bruise damage detection on white mushrooms (*agaricus bisporus*).** *Journal of Chemometrics*, 22(3-4):259–267, 2008. 24
- [45] GOWEN, A.; O'DONNELL, C.; CULLEN, P.; DOWNEY, G.; FRIAS, J. **Hyperspectral imaging—an emerging process analytical tool for food quality and safety control.** *Trends in Food Science & Technology*, 18(12):590–598, 2007. 24
- [46] HAIDEKKER, M. A. **Medical imaging technology**, 2013. 22
- [47] HALICEK, M.; LU, G.; LITTLE, J. V.; WANG, X.; PATEL, M.; GRIFFITH, C. C.; EL-DEIRY, M. W.; CHEN, A. Y.; FEI, B. **Deep convolutional neural networks for classifying head and neck cancer using hyperspectral imaging.** *Journal of Biomedical Optics*, 22:22 – 22 – 4, 2017. 22, 26
- [48] HANSEN, M. P.; MALCHOW, D. S. **Overview of swir detectors, cameras, and applications.** In: *Proc. SPIE*, volume 6939, p. 69390I, 2008. 23, 32
- [49] HARSANYI, J. C.; CHANG, C. I. **Hyperspectral image classification and dimensionality reduction: an orthogonal subspace projection approach.** *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 32(4):779–785, Jul 1994. 24
- [50] HE, K.; ZHANG, X.; REN, S.; SUN, J. **Deep residual learning for image recognition.** In: *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, p. 770–778, 2016. 25
- [51] HU, W.; HUANG, Y.; WEI, L.; ZHANG, F.; LI, H. **Deep convolutional neural networks for hyperspectral image classification.** *Journal of Sensors*, 2015, 2015. 25
- [52] INCA. **Estimativa 2016: Incidência de câncer no brasil.** <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>, 2015. [Online; last accessed in 25/07/2017]. 28
- [53] INIEWSKI, K. **Medical Imaging.** Wiley Online Library, 2009. 22

- [54] INSTITUTE, N. C. **Melanoma treatment (pdq) – patient version.** [https://www.cancer.gov/types/skin/patient/melanoma-treatment-pdq#section/\\_96](https://www.cancer.gov/types/skin/patient/melanoma-treatment-pdq#section/_96), 2017. [Online; last accessed in 25/09/2017]. 37
- [55] JACQUES, S. L.; RAMELLA-ROMAN, J. C.; LEE, K. **Imaging skin pathology with polarized light.** *Journal of biomedical optics*, 7(3):329–340, 2002. 29
- [56] JAWOREK-KORJAKOWSKA, J. **Computer-aided diagnosis of micro-malignant melanoma lesions applying support vector machines.** In: *BioMed research international*, 2016. 19, 37
- [57] JOHNSON, R. A. & WICHERN, D. W. **Applied Multivariate Statistical Analysis.** Pearson, 6 edition, 2014. 24, 42, 43, 44, 45
- [58] KARAMI, A.; YAZDI, M.; MERCIER, G. **Compression of hyperspectral images using discrete wavelet transform and tucker decomposition.** *IEEE journal of selected topics in applied earth observations and remote sensing*, 5(2):444–450, 2012. 24
- [59] KELLICUT, D. C.; WEISWASSER, J. M.; ARORA, S.; FREEMAN, J. E.; LEW, R. A.; SHUMAN, C.; MANSFIELD, J. R.; SIDAWY, A. N. **Emerging technology: hyperspectral imaging.** *Perspectives in vascular surgery and endovascular therapy*, 16(1):53–57, 2004. 23
- [60] KENNARD, R. W.; STONE, L. A. **Computer aided design of experiments.** *Technometrics*, 11(1):137–148, 1969. 46
- [61] KINGMA, D. P.; BA, J. **Adam: A method for stochastic optimization.** *arXiv preprint arXiv:1412.6980*, 2014. 52
- [62] KIYOTOKI, S.; NISHIKAWA, J.; OKAMOTO, T.; HAMABE, K.; SAITO, M.; GOTO, A.; FUJITA, Y.; HAMAMOTO, Y.; TAKEUCHI, Y.; SATORI, S.; OTHERS. **New method for detection of gastric cancer by hyperspectral imaging: a pilot study.** *Journal of biomedical optics*, 18(2):026010–026010, 2013. 22
- [63] KOH, K. R.; WOOD, T. C.; GOLDIN, R. D.; YANG, G.-Z.; ELSON, D. S. **Visible and near infrared autofluorescence and hyperspectral imaging spectroscopy for the investigation of colorectal lesions and detection of exogenous fluorophores.** In: *Proc. SPIE*, volume 7169, p. 71691E, 2009. 23
- [64] KRIZHEVSKY, A.; SUTSKEVER, I.; HINTON, G. E. **Imagenet classification with deep convolutional neural networks.** In: *Advances in neural information processing systems*, p. 1097–1105, 2012. 25

- [65] KUCHERYAVSKI, S. **Using hard and soft models for classification of medical images.** *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 88(1):100–106, 2007. 30
- [66] KUCHERYAVSKIY, S. **A new approach for discrimination of objects on hyperspectral images.** *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 120:126 – 135, 2013. 30
- [67] KULKARNI, H. R.; BAUM, R. P. **Pet/ct.** *PET Imaging in the Management of Neuroendocrine Tumors, An Issue of PET Clinics, E-Book*, 9(1):83, 2014. 22
- [68] LANDGREBE, D. **Hyperspectral image data analysis.** *IEEE Signal Processing Magazine*, 19(1):17–28, 2002. 23
- [69] LECUN, Y.; BOTTOU, L.; BENGIO, Y.; HAFFNER, P. **Gradient-based learning applied to document recognition.** *Proceedings of the IEEE*, 86(11):2278–2324, 1998. 25
- [70] LI, Y.; ZHANG, H.; SHEN, Q. **Spectral-spatial classification of hyperspectral imagery with 3d convolutional neural network.** *Remote Sensing*, 9(1):67, 2017. 25, 26
- [71] LIM, S.; SOHN, K.; LEE, C. **Compression for hyperspectral images using three dimensional wavelet transform.** In: *Geoscience and Remote Sensing Symposium, 2001. IGARSS'01. IEEE 2001 International*, volume 1, p. 109–111. IEEE, 2001. 24
- [72] LIN, T.-Y.; GOYAL, P.; GIRSHICK, R.; HE, K.; DOLLÁR, P. **Focal loss for dense object detection.** In: *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*, p. 2980–2988, 2017. 19, 26, 51, 52
- [73] LINDSLEY, E. H.; WACHMAN, E. S.; FARKAS, D. L. **The hyperspectral imaging endoscope: a new tool for in vivo cancer detection.** In: *Proceedings of SPIE*, volume 5322, p. 75–82, 2004. 22
- [74] LONG, J.; SHELHAMER, E.; DARRELL, T. **Fully convolutional networks for semantic segmentation**, 2015. 51
- [75] LU, G.; FEI, B. **Medical hyperspectral imaging: a review.** *Journal of Biomedical Optics*, 19(1):010901, 2014. 22, 23, 31
- [76] LU, G.; HALIG, L.; WANG, D.; CHEN, Z. G.; FEI, B. **Spectral-spatial classification using tensor modeling for cancer detection with hyperspectral imaging.** In: *Proceedings of SPIE*, volume 9034, p. 903413. NIH Public Access, 2014. 22

- [77] LU, G.; HALIG, L.; WANG, D.; QIN, X.; CHEN, Z. G.; FEI, B. **Spectral-spatial classification for noninvasive cancer detection using hyperspectral imaging.** *Journal of biomedical optics*, 19(10):106004–106004, 2014. 22, 23
- [78] MA, X.; GENG, J.; WANG, H. **Hyperspectral image classification via contextual deep learning.** *EURASIP Journal on Image and Video Processing*, 2015(1):20, 2015. 25, 26
- [79] MALKOFF, D. B.; OLIVER, W. R. **Hyperspectral imaging applied to forensic medicine.** In: *Proc. SPIE*, p. 0277–786X, 2000. 23
- [80] MANNI, F.; FONOLLÀ, R.; VAN DER SOMMEN, F.; ZINGER, S.; SHAN, C.; KHO, E.; DE KONING, S. B.; RUERS, T.; DE WITH, P. H. **Hyperspectral imaging for colon cancer classification in surgical specimens: towards optical biopsy during image-guided surgery.** In: *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, p. 1169–1173. IEEE, 2020. 26
- [81] MARTIN, M. E.; WABUYELE, M. B.; CHEN, K.; KASILI, P.; PANJEHPOUR, M.; PHAN, M.; OVERHOLT, B.; CUNNINGHAM, G.; WILSON, D.; DENOVO, R. C.; OTHERS. **Development of an advanced hyperspectral imaging (hsi) system with applications for cancer detection.** *Annals of biomedical engineering*, 34(6):1061–1068, 2006. 22
- [82] MELGANI, F.; BRUZZONE, L. **Classification of hyperspectral remote sensing images with support vector machines.** *IEEE Transactions on geoscience and remote sensing*, 42(8):1778–1790, 2004. 24
- [83] PAN, B.; SHI, Z.; XU, X. **R-vcnet: A new deep-learning-based hyperspectral image classification method.** *IEEE Journal of Selected Topics in Applied Earth Observations and Remote Sensing*, 10(5):1975–1986, 2017. 23, 25, 31
- [84] PANASYUK, S. V.; FREEMAN, J. E.; PANASYUK, A. A. **Medical hyperspectral imaging for evaluation of tissue and tumor**, Nov. 27 2012. US Patent 8,320,996. 22
- [85] PANASYUK, S. V.; YANG, S.; FALLER, D. V.; NGO, D.; LEW, R. A.; FREEMAN, J. E.; ROGERS, A. E. **Medical hyperspectral imaging to facilitate residual tumor identification during surgery.** *Cancer biology & therapy*, 6(3):439–446, 2007. 22
- [86] PAPA, J. P. **Classificação supervisionada de padrões utilizando floresta de caminhos ótimos.** *Tese de Doutorado em Ciências da Computação*, 2008. 47, 48, 49

- [87] PAPA, J. P.; FALCÃO, A. X.; SUZUKI, C. T. N. **Supervised pattern classification based on optimum-path forest.** *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 19:120–131, 2009. 19, 47, 48, 49
- [88] PAPA, J. P.; FALCÃO, A. X.; ALBUQUERQUE, V. H. C.; TAVARES, J. M. R. S. **Efficient supervised optimum-path forest classification for large datasets.** *Pattern Recognition*, 45(1):512–520, 2012. 47
- [89] RAJAN, S.; GHOSH, J.; CRAWFORD, M. M. **An active learning approach to hyperspectral data classification.** *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 46(4):1231–1242, 2008. 24
- [90] REN, S.; HE, K.; GIRSHICK, R.; SUN, J. **Faster r-cnn: Towards real-time object detection with region proposal networks.** In: *Advances in neural information processing systems*, p. 91–99, 2015. 25
- [91] REZZE, G. G.; LEON, A.; DUPRAT, J. A. **Nevo displá;sico (nevo atá;pico).** *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85:863 – 871, 12 2010. 19, 29
- [92] SCHADENDORF, D.; FISHER, D. E.; GARBE, C.; GERSHENWALD, J. E.; GROB, J.-J.; HALPERN, A.; HERLYN, M.; MARCHETTI, M. A.; MCARTHUR, G.; RIBAS, A.; OTHERS. **Melanoma.** *Nature reviews Disease primers*, 1(1):1–20, 2015. 29
- [93] SCHMIDHUBER, J. **Deep learning in neural networks: An overview.** *Neural networks*, 61:85–117, 2015. 25
- [94] SCHULTZ, R. A.; NIELSEN, T.; ZAVALETA, J. R.; RUCH, R.; WYATT, R.; GARNER, H. R. **Hyperspectral imaging: a novel approach for microscopic analysis.** *Cytometry Part A*, 43(4):239–247, 2001. 23
- [95] SHAH, S.; BACHRACH, N.; SPEAR, S.; LETBETTER, D.; STONE, R.; DHIR, R.; PRICHARD, J.; BROWN, H.; LAFRAMBOISE, W. **Cutaneous wound analysis using hyperspectral imaging.** *Biotechniques*, 34(2):408–413, 2003. 22
- [96] SIDDIQI, A. M.; LI, H.; FARUQUE, F.; WILLIAMS, W.; LAI, K.; HUGHSON, M.; BIGLER, S.; BEACH, J.; JOHNSON, W. **Use of hyperspectral imaging to distinguish normal, precancerous, and cancerous cells.** *Cancer Cytopathology*, 114(1):13–21, 2008. 22
- [97] SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. **Cancer statistics, 2015.** *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(1):5–29, 2015. 28
- [98] SIMONYAN, K.; ZISSERMAN, A. **Very deep convolutional networks for large-scale image recognition.** *arXiv preprint arXiv:1409.1556*, 2014. 25

- [99] SOCIETY, A. C. **Tests for melanoma skin cancer**. <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>, 2016. [Online; last accessed in 31/07/2017]. 28, 29, 30
- [100] SOCIETY, A. C. **Cancer facts and figures 2017**. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-048738.pdf>, 2017. [Online; last accessed in 25/07/2017]. 28
- [101] SPECIM. **SisuCHEMA - Chemical Imaging Analyzer**. [http://www.specim.fi/downloads/SisuCHEMA\protect\relax\\$\@@underline{\hbox{}}\mathsurround\z@\\$ \relax2\protect\relax\\$\@@underline{\hbox{}}\mathsurround\z@\\$ \relax2015.pdf](http://www.specim.fi/downloads/SisuCHEMA\protect\relax$\@@underline{\hbox{}}\mathsurround\z@$ \relax2\protect\relax$\@@underline{\hbox{}}\mathsurround\z@$ \relax2015.pdf), 2015. [Online; last accessed in 25/07/2017]. 19, 33
- [102] STEINER, H.; SPORRER, S.; KOLB, A.; JUNG, N. **Design of an active multispectral swir camera system for skin detection and face verification**. *Journal of Sensors*, 2016, 2016. 36, 55
- [103] SZEGEDY, C.; LIU, W.; JIA, Y.; SERMANET, P.; REED, S.; ANGUELOV, D.; ERHAN, D.; VANHOUCHE, V.; RABINOVICH, A. **Going deeper with convolutions**. In: *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, p. 1–9, 2015. 25
- [104] VARSHNEY, P. K.; ARORA, M. K. **Advanced image processing techniques for remotely sensed hyperspectral data**. Springer Science & Business Media, 2004. 23
- [105] WILSON, R. H.; NADEAU, K. P.; JAWORSKI, F. B.; ROWLAND, R.; NGUYEN, J. Q. M.; CROUZET, C.; SAAGER, R. B.; CHOI, B.; TROMBERG, B. J.; DURKIN, A. J. **Quantitative short-wave infrared multispectral imaging of *in vivo* tissue optical properties**. *Journal of biomedical optics*, 19(8):086011, 2014. 36, 55
- [106] WILSON, R. H.; NADEAU, K. P.; JAWORSKI, F. B.; TROMBERG, B. J.; DURKIN, A. J. **Review of short-wave infrared spectroscopy and imaging methods for biological tissue characterization**. *Journal of biomedical optics*, 20(3):030901, 2015. 36, 55
- [107] ZEVON, M.; GANAPATHY, V.; KANTAMNENI, H.; MINGOZZI, M.; KIM, P.; ADLER, D.; SHENG, Y.; TAN, M. C.; PIERCE, M.; RIMAN, R. E.; OTHERS. **Cxcr-4 targeted, short wave infrared (swir) emitting nanoprobes for enhanced deep tissue**

- imaging and micrometastatic cancer lesion detection.** *Small*, 11(47):6347–6357, 2015. 32
- [108] ZHANG, L.; ZHANG, L.; DU, B. **Deep learning for remote sensing data: A technical tutorial on the state of the art.** *IEEE Geoscience and Remote Sensing Magazine*, 4(2):22–40, 2016. 23
- [109] ZONIOS, G.; PERELMAN, L. T.; BACKMAN, V.; MANOHARAN, R.; FITZMAURICE, M.; VAN DAM, J.; FELD, M. S. **Diffuse reflectance spectroscopy of human adenomatous colon polyps in vivo.** *Applied Optics*, 38(31):6628–6637, 1999. 23

# Parecer do Comitê de Ética

UEG - UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE GOIÁS



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PADRONIZAÇÃO DE MÉTODOS DE ESPECTROSCOPIA INFRAVERMELHA PARA O DIAGNÓSTICO DE CÂNCERES

**Pesquisador:** Isabela Jubé Wastowski

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 90440818.0.0000.8113

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual de Goiás

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.855.528

#### Apresentação do Projeto:

Esse estudo será retrospectivo, no qual serão avaliadas amostras de carcinoma escamoso e adenocarcinoma de colo de útero, câncer de mama, pâncreas, tireóide, pulmão e melanoma embocadas em parafina e lâminas de citologia oncológica. O material será analisado por equipamento capaz de obter assinaturas hiperespectrais (Plataforma SisuChema) e imagens microscópicas multiespectrais (câmera JAI AD-080GE). Primeiramente, os equipamentos avaliarão as amostras de biópsias (padrão ouro diagnóstico) para que seja gerado modelo matemático que permita classificação das lesões e diferenciação entre tecido normal e doente. Posteriormente, serão avaliadas as lâminas de citologia, no intuito de localizar nesse material assinaturas hiperespectrais semelhantes as encontradas no tecido. Esse estudo não realizará nenhum tipo de coleta. Todo o material já foi coletado para estabelecimento do diagnóstico do paciente como procedimento obrigatório para o seguimento clínico. Todo o material utilizado no estudo será cedido pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

- Padronizar técnicas espectrocópicas para o diagnóstico de alguns tipos de cânceres.

Objetivos específicos:

**Endereço:** BR 153 Quadra Área, Km 99 º Bloco III º Térreo  
**Bairro:** FAZENDA BARREIRO DO MEIO **CEP:** 75.132-903  
**UF:** GO **Município:** ANAPOLIS  
**Telefone:** (62)3328-1434 **E-mail:** cep@ueg.br

UEG - UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 2.855.528

- Obter assinaturas de imagens hiperespectrais em amostras de tecidos parafinados de pacientes apresentando carcinoma escamoso e adenocarcinoma de colo de útero, câncer de mama, pâncreas, tireóide, pulmão e melanoma.
- Obter assinaturas de imagens hiperespectrais em amostras de tecidos considerados saudáveis.
- Padronizar a obtenção de assinaturas hiperespectrais em amostras de biópsias e citologias.
- Correlacionar os resultados obtidos da análise das imagens hiperespectrais aos resultados obtidos pela citologia oncótica e anatomopatologia.
- Otimizar condições experimentais, parâmetros de aquisição e processamento dos dados obtidos com a estação de trabalho SisuCHEMA para a leitura automatizada de lâminas de citologia oncótica.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

O estudo não oferece risco físico, pois não será feito qualquer procedimento invasivo, já que utilizaremos amostras previamente coletadas. Contudo, a necessidade de solicitar, junto ao Serviço de Patologia, a liberação da amostra para o estudo poderá causar algum desconforto emocional ou angústia por trazer a lembrança o momento do diagnóstico. No intuito de minimizar qualquer desconforto, a equipe participante do projeto estará disponível para atender prontamente a sua solicitação pelo material, evitando demora. Os patologistas e a pesquisadora principal também estarão disponíveis para oferecer-lhe suporte durante essa requisição e a qualquer momento da pesquisa. A sua participação irá colaborar não apenas com a produção de dados científicos, mas também com o desenvolvimento de uma nova técnica para o diagnóstico do câncer.

**Benefícios:**

A utilização da análise por espectroscopia das amostras de citologias e biópsias oferece grande potencial para caracterização de assinaturas hiperespectrais o que fornecerá, não apenas informações sobre as diferenças metabólicas entre células doentes e saudáveis, mas também ajudará no diagnóstico diferencial, principalmente, nas condições anteriormente discutidas quando há sobreposição de grupos celulares e falhas na identificação de atípicas possivelmente associadas à malignidade. O método também poderá reduzir os gastos com exames considerados insatisfatórios, pois, ao contrário do esfregaço fino exigido para uma citologia satisfatória, o equipamento é capaz de analisar amostra espessa."

**Endereço:** BR 153 Quadra Área, Km 99 º Bloco III º Térreo  
**Bairro:** FAZENDA BARREIRO DO MEIO      **CEP:** 75.132-903  
**UF:** GO      **Município:** ANAPOLIS  
**Telefone:** (62)3328-1434      **E-mail:** cep@ueg.br

UEG - UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 2.855.528

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O protocolo de pesquisa apresentado mostra uma pesquisa relevante para o diagnóstico de câncer, por meio, da citopatologia. É um estudo que analisará amostras de biópsia, que já foram coletadas e que estão armazenadas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, de pacientes que foram diagnosticados com câncer. Estas serão analisadas por uma outra técnica para a padronização da mesma.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

1. Termo de anuência da Instituição coparticipante (PUC).
2. Termo de anuência da Instituição coparticipante (HCUFG).
3. TCLE
4. Folha de rosto devidamente assinada.
5. Termo de compromisso assinado por todos os pesquisadores.

**Recomendações:**

Sem Recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Os pesquisadores protocolaram uma carta com as respostas para cada pendência e corrigiram todas elas. Apresentaram também o TCLE garantindo todos os direitos dos participantes da pesquisa.

No entanto, antes de iniciar a pesquisa, solicitamos que a pesquisadora faça as seguintes alterações no TCLE:

1. Substitua o termo sujeito da pesquisa por participante da pesquisa em: "1.2 Consentimento da Participação da Pessoa como Sujeito da Pesquisa:";
2. Retire o espaço para preenchimento do CPF/RG do participante, pois o TCLE tem a função recíproca de informar e respeitar a autonomia do participante de pesquisa e não propriamente de se estabelecer vínculo contratual entre as partes.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa/CEP-UEG considera o presente protocolo APROVADO e que o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes. Reiteramos a importância deste Parecer Consubstanciado e lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável deverá encaminhar os Relatórios Parciais (semestralmente) e o Relatório Final de

**Endereço:** BR 153 Quadra Área, Km 99 º Bloco III º Térreo  
**Bairro:** FAZENDA BARREIRO DO MEIO **CEP:** 75.132-903  
**UF:** GO **Município:** ANAPOLIS  
**Telefone:** (62)3328-1434 **E-mail:** cep@ueg.br

UEG - UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 2.855.528

acordo com o disposto na Resolução CNS n. 466/12. Os modelos encontram-se disponíveis na página do CEP-UEG. O prazo para a entrega do Relatório Final é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa, previsto para janeiro de 2021.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1125492.pdf	08/08/2018 15:30:04		Aceito
Outros	Prontuarios.pdf	08/08/2018 15:28:03	Isabela Jubé Wastowski	Aceito
Outros	RESPOSTA.docx	08/08/2018 15:18:40	Isabela Jubé Wastowski	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	08/08/2018 15:14:26	Isabela Jubé Wastowski	Aceito
Folha de Rosto	Rosto.pdf	14/05/2018 14:35:56	Isabela Jubé Wastowski	Aceito
Outros	TermoDeCompromisso.pdf	14/05/2018 14:35:43	Isabela Jubé Wastowski	Aceito
Outros	anuenciaPUC.pdf	14/05/2018 13:57:20	Isabela Jubé Wastowski	Aceito
Outros	AnuenciaUFGHC.pdf	14/05/2018 13:54:58	Isabela Jubé Wastowski	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoespectroscopiaccanceres.pdf	02/05/2018 19:38:12	Isabela Jubé Wastowski	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

ANAPOLIS, 30 de Agosto de 2018

Assinado por:  
Luciana de Souza Ondeí  
(Coordenador)

**Endereço:** BR 153 Quadra Área, Km 99 º Bloco III º Térreo  
**Bairro:** FAZENDA BARREIRO DO MEIO **CEP:** 75.132-903  
**UF:** GO **Município:** ANAPOLIS  
**Telefone:** (62)3328-1434 **E-mail:** cep@ueg.br

UEG - UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 2.855.528

**Endereço:** BR 153 Quadra Área, Km 99 º Bloco III º Térreo  
**Bairro:** FAZENDA BARREIRO DO MEIO **CEP:** 75.132-903  
**UF:** GO **Município:** ANAPOLIS  
**Telefone:** (62)3328-1434 **E-mail:** cep@ueg.br