

Gerson de Sousa Santos Júnior
Orientador: Dr. Flávio Henrique Duarte de Araújo

Análise de Técnicas de Variação de Cor em Imagens Histopatológicas de Mama

Picos - PI
30 de Julho de 2023

Gerson de Sousa Santos Júnior
Orientador: Dr. Flávio Henrique Duarte de Araújo

Análise de Técnicas de Variação de Cor em Imagens Histopatológicas de Mama

Monografia submetida ao Curso de Bacharelado em Sistemas de Informação como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Sistemas de Informação.

Universidade Federal do Piauí
Campus Senador Helvídio Nunes de Barros
Bacharelado em Sistemas de Informação

Picos - PI
30 de Julho de 2023

FICHA CATALOGRÁFICA
Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca José Albano de Macêdo

S237a Santos Júnior, Gerson de Sousa

Análise de técnicas de variação de cor em imagens histopatológicas de mama [recurso eletrônico] / Gerson de Sousa Santos Júnior - 2023.
44 f.

1 Arquivo em PDF

Indexado no catálogo *online* da biblioteca José Albano de Macêdo-CSHNB
Aberto a pesquisadores, com restrições da Biblioteca

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Piauí, Bacharelado em Sistemas de Informação, Picos, 2023.
“Orientador : Prof. Dr. Flávio Henrique Duarte de Araújo”

1. Câncer de mama. 2. Imagens histopatológicas. 3. BreaKHis. 4. Variação de cor. 5. Normalização de cor. I. Araújo, Flávio Henrique Duarte de. II. Título.

CDD 616.994 49

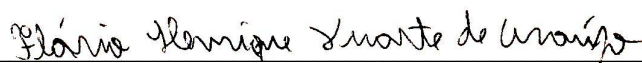
ANÁLISE DE TÉCNICAS DE VARIAÇÃO DE COR EM IMAGENS
HISTOPATOLÓGICAS DE MAMA

GERSON DE SOUSA SANTOS JUNIOR

Monografia APROVADA como exigência parcial para obtenção do grau de Bacharel em
Sistemas de Informação.

Data de Aprovação

Picos – PI, 14 de agosto de 2023



Prof. Flávio Henrique Duarte de Araújo



Prof. Romuere Rodrigues Veloso e Silva



Prof. Thiago José Barbosa Lima

Agradecimentos

Primeiramente, expresso minha gratidão a Deus, que me concedeu a oportunidade de chegar até este momento e realizar este trabalho.

Sou grato aos meus queridos pais, Gerson de Sousa Santos e Iracema Roque da Silva Santos, assim como à minha irmã Francisca Janaina da Silva Santos. Mesmo diante das adversidades, eles estiveram sempre presentes e dedicaram-se incansavelmente para que eu pudesse continuar estudando. Sua constante dedicação e apoio foram fundamentais para o meu crescimento e sucesso acadêmico. Sou profundamente grato por tudo que fizeram por mim.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão ao meu orientador, o professor Dr. Flávio Henrique Duarte de Araújo. Agradeço imensamente por ter aceitado ser meu guia neste trabalho e por ter depositado sua confiança em mim. Seus ensinamentos, correções e orientações foram de importância fundamental para o desenvolvimento do meu trabalho e, principalmente, para o meu crescimento como acadêmico. Sou muito grato por todo o suporte e dedicação que o senhor dedicou ao meu progresso educacional.

Não posso deixar de agradecer aos meus amigos que estiveram ao meu lado durante toda esta jornada, em especial ao Bryan Martins Silva, Pablo Duarte da Silva e Artur Hildegardo de Moura Silva. Sua presença e apoio foram inestimáveis, tornando os desafios mais leves e os momentos de aprendizado mais significativos. Compartilhamos risos, esforços e conquistas, e sou extremamente grato por ter amigos tão dedicados e especiais em minha vida. Juntos, criamos memórias inesquecíveis que levarei para sempre no coração. Obrigado por fazerem parte da minha trajetória acadêmica e pessoal.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à Universidade Federal do Piauí pela oferta de uma educação pública de qualidade.

Charles Chaplin

A persistência é o menor caminho do êxito.

Resumo

O câncer de mama é a neoplasia mais comum em mulheres, resultado da multiplicação anormal de células na mama. A detecção precoce é vital para um tratamento eficaz e melhores chances de cura. O diagnóstico é complexo, envolvendo análise detalhada de padrões celulares. Métodos de aprendizado profundo (do inglês, *Deep Learning* - DL) têm sido empregados para auxiliar patologistas, trazendo vantagens significativas na análise de tecido mamário. Contudo, a variação de cor apresenta um desafio significativo na análise histopatológica, incluindo tecido mamário, devido a disparidades em corantes utilizados, protocolos de preparação de amostras e qualidade de equipamentos de imagem. Este estudo apresenta um método automatizado para detectar metástases em imagens histopatológicas de mama. A pesquisa explora a combinação de técnicas de normalização de cor e espaço de cor. A abordagem avalia cinco arquiteturas pré-treinadas com dados do conjunto *ImageNet*, refinadas por ajuste fino, e submetidas a métodos de ajuste de cores. O método consiste em três etapas, começando pela aquisição de imagens do conjunto de dados *BreaKHis*. Na segunda fase, cinco arquiteturas do *Keras Applications* foram escolhidas. Essas redes foram previamente treinadas com o conjunto de dados *ImageNet* e passaram por ajuste fino para melhor se adequar ao problema. A terceira fase do método trata da variação de cor e se subdivide em duas partes. A primeira parte inclui a utilização de espaços de cor distintos, enquanto a segunda parte se concentra na normalização de cor. O modelo mais bem-sucedido foi o *DenseNet-121*, pré-treinado com *ImageNet*, e foi aprimorado através do ajuste fino com o conjunto de dados específico. Avaliamos essa abordagem em um conjunto público de 9.109 imagens histopatológicas de tecido mamário, alcançando uma acurácia de 0,9469 e uma AUC de 0,9818. Esses resultados demonstram a habilidade do método em identificar células tumorais, sugerindo seu potencial para auxiliar patologistas no diagnóstico mais preciso e eficiente do câncer de mama.

Palavras-chaves: Câncer de mama. Imagens histopatológicas. Ajuste fino. Normalização de cor. Variação de cor. BreaKHis.

Abstract

Breast cancer is the most common neoplasm in women, resulting from the abnormal multiplication of cells in the breast. Early detection is vital for effective treatment and better chances of cure. Diagnosis is complex, involving detailed analysis of cellular patterns. Deep Learning (DL) methods have been employed to assist pathologists, bringing significant advantages in the analysis of breast tissue. However, color variation presents a significant challenge in histopathological analysis, including breast tissue, due to disparities in dyes used, sample preparation protocols, and quality of imaging equipment. This study presents an automated method to detect metastases in histopathological images of the breast. The research explores the combination of color normalization and color space techniques. The approach evaluates five pre-trained architectures with data from the ImageNet set, refined by Fine-tune, and submitted to color adjustment methods. The method consists of three steps, starting with the acquisition of images from the BreakHis dataset. In the second phase, five Keras Applications architectures were chosen. These networks were previously trained with the ImageNet dataset and fine-tuned to better fit the problem. The third phase of the method deals with color variation and is divided into two parts. The first part includes using distinct color spaces, while the second part focuses on color normalization. The most successful model was the DenseNet-121, which was pre-trained with ImageNet and improved through fine-tuning with the specific dataset. We evaluated this approach on a public set of 9,109 histopathological images of breast tissue, achieving an accuracy of 0.9469 and an AUC of 0.9818. These results demonstrate the ability of the method to identify tumor cells, suggesting its potential to assist pathologists in the more accurate and efficient diagnosis of breast cancer.

Keywords: Breast cancer. Histopathological images. Fine tuning. Color normalization. Color variation. BreakHis.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Anatomia do tecido mamário feminino em condições normais. Adaptado de Society (2019) por oncoguia (2020a).	18
Figura 2 – Anatomia do tecido mamário feminino em condições de células anormais no duto. Adaptado de Society (2019) por oncoguia (2020a).	20
Figura 3 – Processo de coleta da amostra do tecido para BLS. Adaptado de Society (2019) por oncoguia (2020a).	21
Figura 4 – Representação de uma CNN com entrada, camadas de convolução, camadas de pooling, camadas totalmente conectadas e saída. Adaptado de Camacho (2018).	23
Figura 5 – Visão geral do método proposto. Elaborado pelo autor.	30
Figura 6 – Uma lâmina de tumor maligno de mama (corada com H&E) observada em diferentes fatores de aumento: (a) 40X, (b) 100X, (c) 200X e (d) 400X. Adaptado de (SPANHOL et al., 2015).	31
Figura 7 – Espaços de cores. Elaborado pelo autor	39

Lista de tabelas

Tabela 1	– Algumas características das arquiteturas Xception, VGG-16, VGG-19, ResNet-50, DenseNet-121. Fonte - <i>Keras Applications</i>	24
Tabela 2	– Uma síntese dos trabalhos relacionados ao tópico de pesquisa, ordenados por ano de publicação.	27
Tabela 3	– Aqui estão as referências para a interpretação do coeficiente Kappa de Cohen, conforme estabelecido por Landis e Koch (1977).	35
Tabela 4	– Os resultados obtidos no conjunto de dados do <i>BreaKHis</i> são apresentados abaixo. Destaco em negrito o desempenho mais significativo alcançado por essa estratégia.	37
Tabela 5	– Resultados obtidos utilizando os cinco espaços de cores. Os resultados estão apresentados abaixo, com destaque em negrito para indicar o melhor desempenho obtido em cada uma das estratégias	38
Tabela 6	– Resultados obtidos com a normalização de cor. Os resultados destacados em negrito indicam o melhor desempenho alcançado nesta estratégia.	40
Tabela 7	– Comparações com trabalhos relacionados	40

Lista de abreviaturas e siglas

ANN	<i>Artificial Neural Networks</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BLS	Biópsia do Linfonodo Sentinela
<i>BreaKHis</i>	<i>Breast Cancer Histopathological Database</i>
CAD	<i>Computer-Aided Diagnosis</i>
CNN	<i>Convolutional Neural Networks</i>
DenseNet	<i>Dense Convolutional Network</i>
DL	<i>Deep Learning</i>
FC	<i>Fully Connected</i>
FN	Falsos Negativos
FP	Falsos Positivos
H&E	Hematoxilina e Eosina
ILSVRC	<i>ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge</i>
MIL	<i>Multi Instance Learning</i>
PFTAS	<i>Parameter Free Threshold Adjacency Statistics</i>
ResNet	<i>Deep Residual Learning for Image Recognition</i>
SVD	<i>Singular Value Decomposition</i>
SVM	<i>Support Vector Machines</i>
VGG	<i>Visual Geometry Group</i>
VN	Verdadeiros Negativos
VP	Verdadeiros Positivos
WSI	<i>Whole Slide Imaging</i>
Xception	<i>eXtreme Inception</i>

Lista de símbolos

Σ	Somatório
\cdot	Ponto de multiplicação
$=$	Igualdade

Sumário

1	Introdução	14
1.1	Objetivos	15
1.1.1	Objetivo geral	15
1.1.2	Objetivos específicos	15
2	Referencial Teórico	17
2.1	Tecido mamário	17
2.2	Câncer de mama	18
2.3	Análise histopatológica	19
2.4	Variação de cor em imagens histopatológicas	22
2.5	Redes neurais convolucionais	22
2.5.1	Arquiteturas de CNNs	23
2.5.1.1	<i>Arquitetura Xception</i>	24
2.5.1.2	<i>Arquitetura VGG-16 e VGG-19</i>	24
2.5.1.3	<i>Arquitetura ResNet-50</i>	25
2.5.1.4	<i>Arquitetura DenseNet-121</i>	25
3	Trabalhos Relacionados	26
3.1	Considerações	27
4	Método proposto	29
4.1	Aquisição das imagens	29
4.2	Seleção de arquitetura e técnica de treinamento	29
4.3	Tratamento da variação de cor	31
4.3.1	<i>Normalização de cor</i>	31
4.3.2	<i>Espaços de cor</i>	32
4.4	Validação de resultados	33
4.4.1	<i>Métricas de avaliação</i>	33
4.4.2	<i>Configurações do ambiente de testes</i>	36
5	Resultados	37
5.1	Redes pré-treinadas com ajuste fino	37
5.2	Espaço de cor	38
5.3	Normalização de cor	38
5.4	Comparações dos resultados com trabalhos relacionados	40
6	Conclusão	41

Referências 42

1 Introdução

Existem cerca de 9,2 milhões de casos de neoplasias registrados em mulheres. Dentre esses casos, o câncer de mama é o mais prevalente, representando mais de 2,2 milhões de casos, o que corresponde a aproximadamente 24,5% do total (CANCER, 2020). O Instituto Nacional de Câncer (INCA) afirma que, embora raro, o câncer de mama também pode ocorrer em homens, abrangendo 1% do total de casos da doença (INCA, 2022). As chances de cura para pacientes com câncer de mama em estágio inicial e não metastático variam entre 70% a 80% (HARBECK *et al.*, 2019).

A análise histopatológica é um método de diagnóstico fundamental para a identificação e tratamento precoce de lesões malignas, conforme destacado por (XUE *et al.*, 2021). Esse método envolve a avaliação microscópica de tecidos biológicos para detectar anomalias celulares e identificar a presença de doenças, incluindo o câncer. Esse método é realizado pelo patologista, que analisa as lâminas inteiras produzidas a partir da coloração de amostras de tecido com corantes como hematoxilina e eosina (KOMURA; ISHIKAWA, 2018).

A análise visual de grandes quantidades de imagens pode levar a fadiga e erros de interpretação por parte dos profissionais, o que pode comprometer a acurácia do diagnóstico. Por essa razão, a automação da análise histopatológica através de técnicas de processamento de imagens e aprendizado de máquina tem se mostrado uma solução promissora para melhorar a eficiência e precisão dos diagnósticos. A análise histopatológica pode se tornar ainda mais desafiadora em casos de anaplasia, um processo pelo qual as células benignas se transformam em malignas, resultando em células pouco diferenciadas ou indiferenciadas. Esse processo também está associado a um alto grau de pleomorfismo celular, que é caracterizado por variações significativas na forma e tamanho das células e seus núcleos, tornando a análise dos tecidos ainda mais difícil (CREASY *et al.*, 2018).

A análise histopatológica em conjunto com a patologia digital tem permitido que lâminas sejam escaneadas e suas imagens possam ser visualizadas na tela de um computador. Esse avanço tecnológico tornou as análises mais precisas e vantajosas para os pacientes em comparação com os métodos tradicionais de diagnóstico patológico (BEJNORDI *et al.*, 2017). Com o passar dos anos, técnicas de visão computacional e aprendizado de máquina foram inicialmente utilizadas para aperfeiçoar as análises histopatológicas. Posteriormente, essas abordagens foram substituídas por métodos baseados em aprendizado profundo, também conhecido como DL. Essas técnicas têm sido utilizadas para desenvolver métodos automáticos de identificação e classificação de doenças, incluindo o câncer de mama, em imagens histopatológicas (SHEIKH; LEE; CHO, 2020).

As técnicas baseadas em DL enfrentam desafios frequentes na análise de imagens histopatológicas devido à variação de cores. Essa variação pode tornar a análise das lâminas

mais difícil, uma vez que as amostras podem ter sido coletadas, preparadas e armazenadas de forma diferente, além de outras variáveis que também influenciam. Essas discrepâncias na coloração podem afetar a aparência das imagens histopatológicas e, conseqüentemente, comprometer a precisão dos modelos de DL (ZARELLA et al., 2017). Por causa dessa variação, abordagens que se baseiam exclusivamente em Redes Neurais Convolucionais (*Convolutional Neural Networks* - CNN), treinadas com imagens específicas de uma determinada coloração, podem não apresentar o desempenho esperado ao lidar com imagens que possuam outras variações de coloração. A sensibilidade das CNNs à cor e textura das imagens faz com que pequenas variações tenham um impacto significativo em sua capacidade de generalização. Portanto, é fundamental desenvolver técnicas mais robustas capazes de lidar com a diversidade de cores nas imagens histopatológicas (TELLEZ et al., 2019).

Este estudo tem como objetivo classificar imagens histopatológicas de linfonodo mamário por meio de técnicas de aprendizado de máquina. Para isso, foram avaliadas diferentes arquiteturas de CNNs, além de métodos de ajuste de cores que consideram as variações de espaços de cor e normalização de cor. A contribuição do estudo foi a combinação de várias técnicas com o propósito de avaliar qual delas melhor abordaria o problema da variação de cor no dataset *BreakHis*.

1.1 Objetivos

Este estudo visa agilizar a análise histopatológica de tecidos por meio de imagens digitais do tecido mamário. Com esse propósito em mente, foram estabelecidos um objetivo geral e objetivos específicos nas Subseções seguintes.

1.1.1 Objetivo geral

O objetivo principal deste trabalho consiste em conduzir um estudo e avaliação de um método de detecção automática de metástase em imagens histopatológicas do tecido mamário.

1.1.2 Objetivos específicos

Com o intuito de realizar este estudo, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- Procurar base de imagens publicas disponíveis na literatura que possibilitem a realização do trabalho;
- Realizar um levantamento do estado da arte, buscando trabalhos que fazem a classificação da base adquirida;

- Identificação de arquiteturas de CNNs mais utilizadas na tarefa de classificação de imagens histopatológicas;
- Avaliação de diferentes técnicas de normalização de cores.

2 Referencial Teórico

As imagens histopatológicas são geradas a partir de lâminas contendo amostras de tecidos que são manchadas com corantes, sendo o mais comum o corante H&E (hematoxilina e eosina). Esses corantes desempenham um papel crucial na identificação das características das células nos tecidos. A hematoxilina, uma substância básica, cora o núcleo das células, que é predominantemente ácido. Essa coloração azulada proporcionada pela hematoxilina destaca as estruturas nucleares nas células, permitindo uma melhor visualização e análise das características nucleares. Por outro lado, a eosina, uma substância ácida, cora o citoplasma das células, que é predominantemente básico. Essa coloração rosada ou avermelhada fornecida pela eosina destaca as características do citoplasma das células, como sua estrutura e densidade.

A combinação dos corantes hematoxilina e eosina na técnica H&E é amplamente utilizada em histopatologia, pois proporciona uma diferenciação contrastante entre o núcleo e o citoplasma das células. Essa diferenciação ajuda os patologistas a identificarem anormalidades celulares, como células cancerígenas, e a analisarem a morfologia dos tecidos. É importante que os corantes utilizados estejam em boas condições para garantir que as características essenciais das células sejam preservadas e que a identificação de células cancerígenas seja precisa. Alterações ou deterioração dos corantes podem comprometer a qualidade das imagens histopatológicas e dificultar a interpretação dos patologistas.

Esta seção visa apresentar conceitos fundamentais que são essenciais para compreender este trabalho. Serão abordados conceitos como tecido mamário, câncer de mama, análise histopatológica e variação de cor em imagens histopatológicas.

2.1 Tecido mamário

As mamas são órgãos emparelhados e estão localizadas na parte superior do tórax, acima do músculo peitoral maior. Elas se estendem verticalmente desde a segunda até a sexta costela. O tecido glandular das mamas é composto por aproximadamente 15 a 20 lobos. (ONCOGUIA, 2020). As glândulas mamárias, classificadas como exócrinas (secretoras), estão presentes em ambos os sexos de todos os mamíferos. No entanto, a produção de leite ocorre principalmente nas fêmeas. Na espécie humana, devido aos baixos níveis do hormônio estradiol nos homens, o depósito de gordura é limitado, resultando no desenvolvimento restrito das mamas à região da papila e aréola. (SANTOS, 2017). A mama feminina é composta por lobos, que são glândulas responsáveis pela produção de leite. Além disso, há ductos, que são pequenos tubos que transportam o leite dos lobos até o mamilo. O estroma é outro componente da mama, sendo constituído por tecido adiposo e tecido conjuntivo que envolvem os ductos e lobos, além de conter vasos sanguíneos e

vasos linfáticos. (ONCOGUIA, 2020). A Figura 1 apresenta a anatomia do tecido mamário feminino, considerado neste estudo, em condições normais.

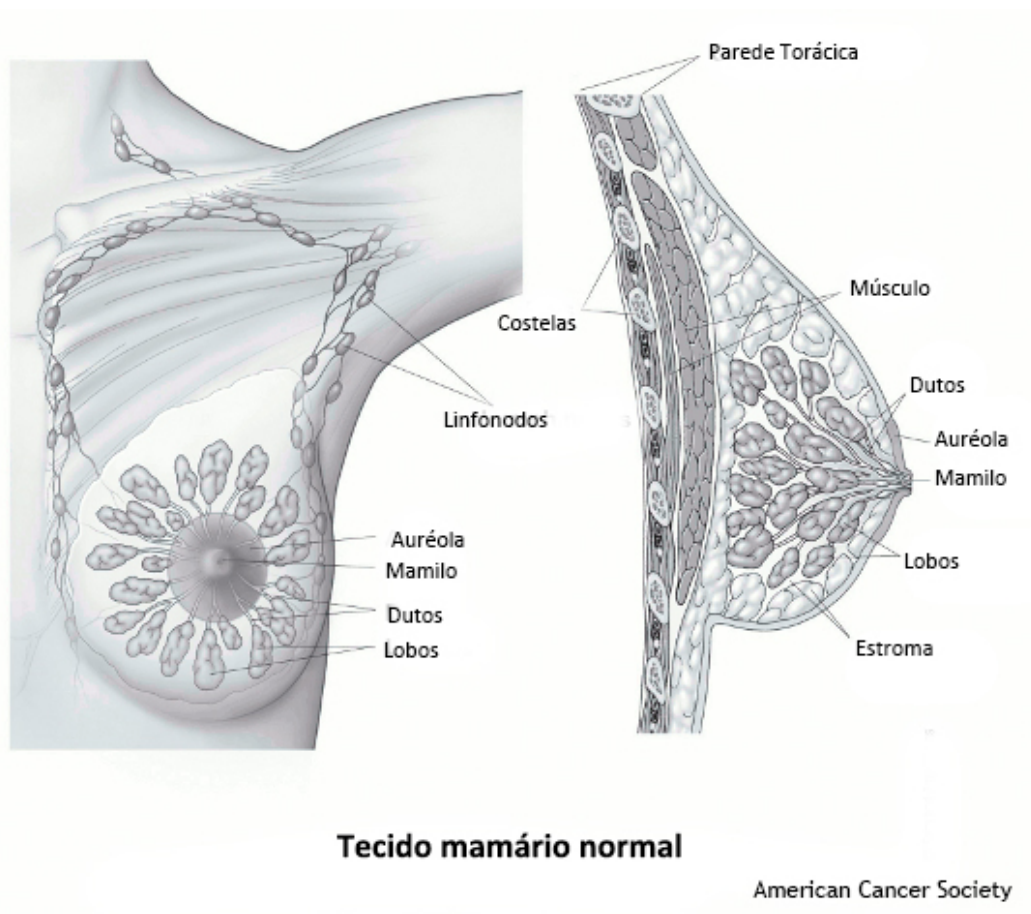


Figura 1 – Anatomia do tecido mamário feminino em condições normais. Adaptado de Society (2019) por oncoguia (2020a).

2.2 Câncer de mama

Entre os anos de 2016 e 2020, estima-se que tenham existido aproximadamente 7,8 milhões de mulheres vivas diagnosticadas com câncer de mama. Somente em 2020, o câncer de mama foi responsável por cerca de 685 mil mortes em todo o mundo, tornando-se o câncer mais comum globalmente (WHO, 2021). Entre as décadas de 1930 e 1970, houve poucas mudanças na taxa de mortalidade por câncer de mama. No entanto, a melhoria na sobrevivência começou a ser observada na década de 1980 em países que implementaram programas de detecção precoce, combinados com abordagens variadas de tratamento para eliminar doenças invasivas (WHO, 2021). O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum em mulheres em todo o mundo e também representa a forma mais prevalente de malignidade. Ele é classificado como um carcinoma, que se origina no epitélio, e corresponde a cerca de 90% de todos os cânceres humanos, incluindo cânceres de pulmão, mama, próstata, entre outros. (MARIEB; HOEHN, 2009).

Existem numerosos tipos distintos de câncer de mama, sendo que a maioria deles tem origem nas células que revestem os ductos mamários. Essa forma é conhecida como carcinoma ductal. Alguns casos têm início nas células que revestem os lobos mamários, sendo denominados carcinoma lobular. Além disso, existe uma parcela reduzida de casos que se inicia em outros tecidos mamários. Essa variedade de câncer de mama inclui sarcomas e carcinomas inflamatórios. Cada tipo de câncer de mama apresenta características únicas em relação ao seu comportamento, opções de tratamento e prognóstico (ONCOGUIA, 2020). O tipo de câncer de mama é determinado pelas células específicas da mama que são afetadas. A maioria dos cânceres de mama é classificada como carcinomas. Os tipos mais comuns, como o carcinoma ductal in situ (CDIS) e o carcinoma invasivo, são adenocarcinomas, pois se originam das células glandulares nos ductos de leite ou nos lóbulos mamários. Existem outros tipos de câncer que podem se desenvolver na mama, como angiossarcoma ou sarcoma, no entanto, eles não são considerados câncer de mama, uma vez que surgem de células diferentes das da mama. (SOCIETY, 2021).

É importante ressaltar que a grande maioria das mulheres diagnosticadas com CDIS em estágio inicial da doença tem altas chances de cura. O CDIS é caracterizado pelo crescimento anormal de células nas camadas internas dos ductos mamários, sem invasão para outros tecidos circundantes. Geralmente, esse estágio é considerado pré-invasivo, e o tratamento adequado, como cirurgia e radioterapia, pode resultar em excelentes taxas de cura. O acompanhamento médico regular e o cumprimento das recomendações de cuidados pós-tratamento são essenciais para a prevenção de recidivas e a manutenção da saúde a longo prazo. (ONCOGUIA, 2020b). A Figura 2 apresenta a anatomia do tecido mamário feminino, considerado neste estudo, em condições de células anormais.

2.3 Análise histopatológica

A análise histopatológica, considerada o método padrão para exames de tecido, envolve o estudo minucioso de sinais de doenças por meio de análise microscópica de tecidos, com o objetivo de detectar possíveis alterações ou lesões. Essa análise tem como finalidade primordial fornecer informações ao clínico sobre a gravidade de um problema no paciente do qual a amostra foi retirada, além de sugerir ou confirmar a causa subjacente do problema. Durante esse processo, seções de tecido são coletadas, processadas e fixadas em lâminas de vidro. Em seguida, são aplicados um ou mais corantes distintos para identificar estruturas, células, tecidos e outros elementos relevantes. Os corantes desempenham um papel fundamental na coloração das amostras, sendo o hematoxilina e eosina o mais comumente utilizado, realçando o citoplasma das células em rosa e o núcleo em azul (PARAMITHA et al., 2017). Este último procedimento permite a visualização através de microscópio de diferentes componentes do tecido (GURCAN et al., 2009).

As amostras utilizadas na análise histopatológica do tecido mamário são obtidas por

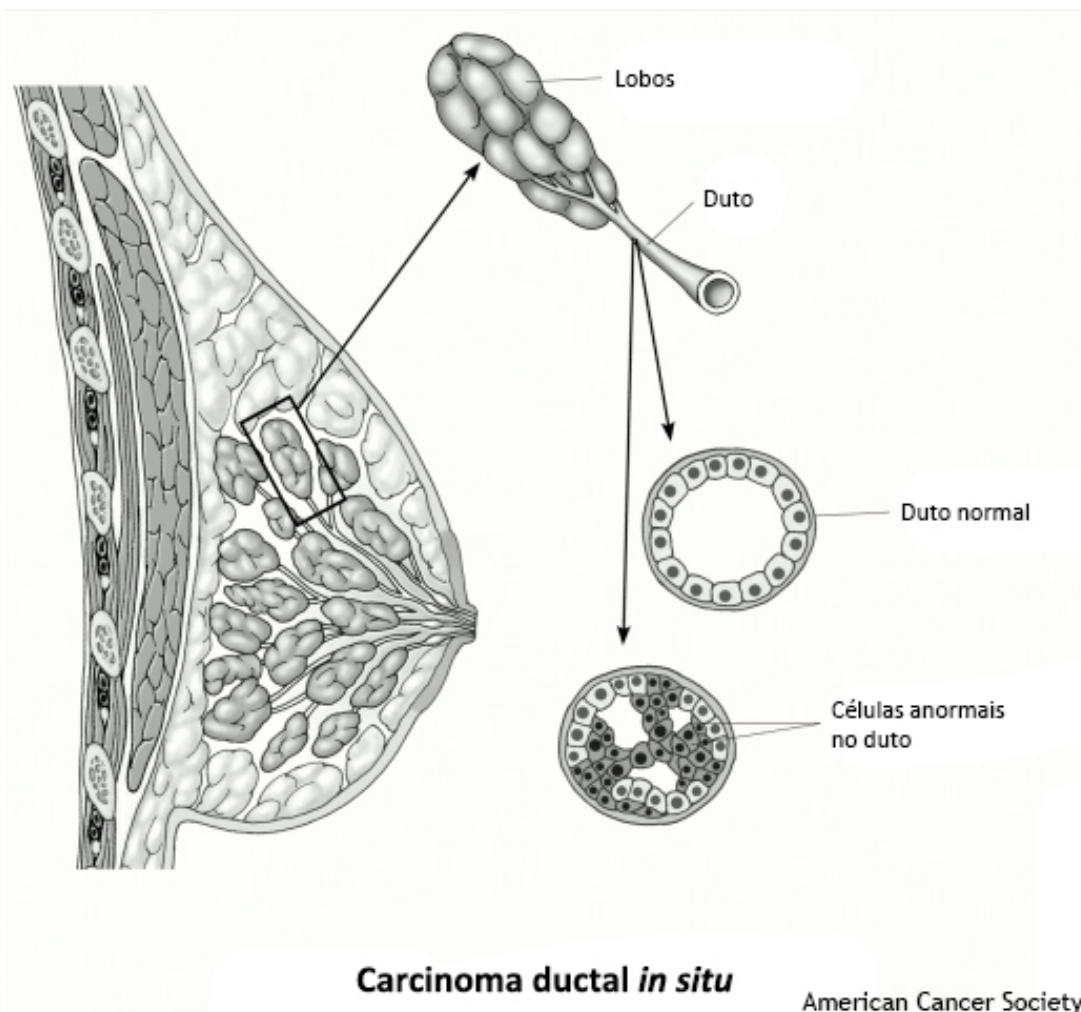


Figura 2 – Anatomia do tecido mamário feminino em condições de células anormais no duto. Adaptado de Society (2019) por oncoguia (2020a).

meio da Biópsia do Linfonodo Sentinela (BLS). Esse procedimento consiste em identificar o primeiro linfonodo comprometido pela injeção de um fármaco contendo um marcador na mama da paciente. Após a remoção desse linfonodo, a amostra é encaminhada à equipe de patologia para congelamento e análise do material. Essa análise desempenha um papel crucial, pois permite preservar os linfonodos axilares restantes em casos negativos da doença, evitando a necessidade de dissecação desnecessária dessas estruturas (ONCOGUIA, 2020a). A Figura 3 ilustra um exemplo do processo de coleta da amostra do tecido para BLS.

A análise das amostras de tecido costumava ser realizada por patologistas especialistas utilizando microscópios, o que era um processo demorado e sujeito a erros humanos. No entanto, essa prática está sendo substituída pela digitalização das lâminas de vidro em imagens histopatológicas por meio de um digitalizador de imagens conhecido como Varreduras de Lâmina Inteira (do inglês, *Whole Slide Imaging* - WSI). No contexto em que a análise de diagnóstico do câncer a partir de imagens histopatológicas envolve uma grande quantidade de dados e proporções significativas, a tarefa de realizar diagnósticos

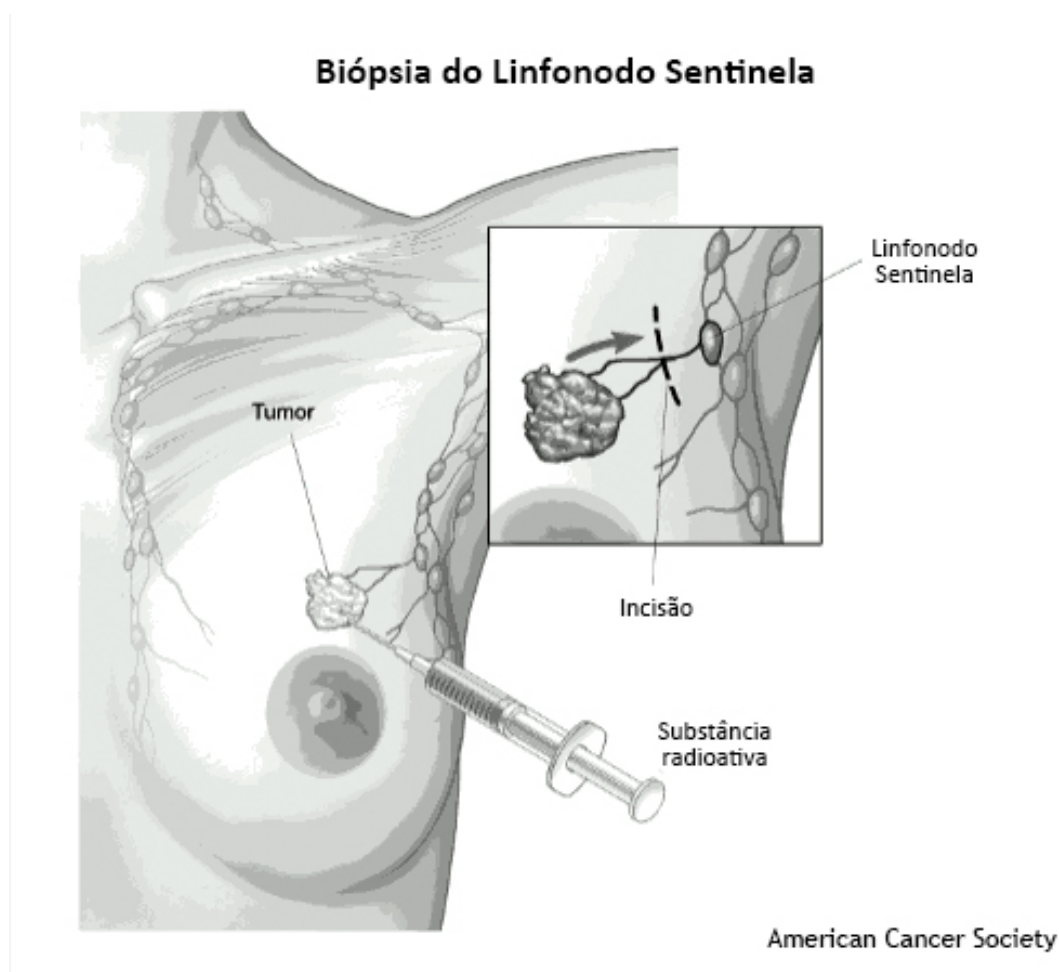


Figura 3 – Processo de coleta da amostra do tecido para BLS. Adaptado de [Society \(2019\)](#) por [oncoguia \(2020a\)](#).

requer um investimento considerável de tempo por parte de patologistas experientes. No entanto, surge o Diagnóstico Assistido por Computador (do inglês, *Computer Aided Diagnosis - CAD*), que se torna uma ferramenta poderosa capaz de fornecer uma análise mais confiável, eficiente e consistente a partir das imagens histopatológicas ([KONG; LI; ZHANG, 2020](#)).

O CAD utiliza algoritmos e técnicas de aprendizado de máquina para automatizar o processo de análise e diagnóstico. Ele é projetado para auxiliar os patologistas, fornecendo informações ou percepções/intuições valiosos que podem melhorar a precisão diagnóstica. Ao combinar o conhecimento e a experiência humana com o poder de processamento dos computadores, o CAD pode identificar padrões sutis e características relevantes nas imagens histopatológicas que podem passar despercebidas pelos olhos humanos. Isso possibilita uma análise mais objetiva e aprimorada, permitindo um suporte mais eficiente no diagnóstico do câncer. Dessa forma, o Diagnóstico Assistido por Computador representa uma importante evolução no campo da patologia, oferecendo um potencial significativo para melhorar a precisão e a eficiência dos diagnósticos a partir das imagens histopatológicas ([KONG; LI; ZHANG, 2020](#)).

2.4 Variação de cor em imagens histopatológicas

A análise histopatológica digital possibilita que os computadores sejam capazes de identificar padrões em imagens histopatológicas, contribuindo para auxiliar na tomada de decisões diagnósticas. Uma etapa fundamental desse processo é a análise qualitativa das imagens, na qual descritores numéricos extraídos de uma imagem de referência revelam, por meio de dados de treinamento, apenas as diferenças verdadeiras entre as informações histológicas transmitidas pelas imagens. No entanto, devido a inconsistências na preparação, é comum que as imagens de amostras de biópsia coradas com os mesmos tipos de corantes químicos apresentem cores diferentes. Para mitigar esse efeito, alguns estudos recorreram à conversão das imagens para escala de cinza. No entanto, essa conversão pode levar à perda de informações relevantes das imagens, resultando em resultados insatisfatórios (LI; PLATANIOTIS, 2015). Nesta pesquisa, o objetivo é reduzir esse efeito por meio do ajuste de cores, utilizando técnicas como a normalização de cores e a exploração de diferentes modelos de cores para identificar aquele que seja menos sensível às variações. Dessa forma, pretende-se minimizar a perda de informações e melhorar a consistência nas análises histopatológicas digitais.

2.5 Redes neurais convolucionais

As CNNs são uma classe dominante de Redes Neurais Artificiais (do inglês, *Artificial Neural Networks* - ANN), especialmente nas tarefas relacionadas à visão computacional. Elas têm despertado grande interesse em uma ampla variedade de domínios. As CNNs são projetadas para processar dados com estrutura de grade, como imagens, e são altamente eficazes na extração de recursos e reconhecimento de padrões em dados visuais complexos. Seu sucesso em tarefas como classificação de imagens, detecção de objetos e segmentação tem impulsionado sua aplicação em diversas áreas, incluindo medicina, automação industrial, veículos autônomos, entre outras. A capacidade das CNNs de aprender representações hierárquicas e capturar características discriminativas tem contribuído para sua popularidade e sucesso em uma ampla gama de problemas relacionados à visão computacional. Essas redes utilizam a retropropagação do erro para aprendizado, empregando diversos blocos em sua estrutura. Alguns desses blocos incluem camadas de convolução, camadas de subamostragem (também conhecidas como pooling) e camadas totalmente conectadas (*fully connected* - FC). Esses blocos permitem que as CNNs aprendam automaticamente e de forma adaptativa as hierarquias espaciais de características (YAMASHITA et al., 2018). Na Figura 4 é apresentado um exemplo de uma CNN, que é composta por diferentes elementos, como mostrado a seguir:

1. Entrada: É a camada inicial da CNN onde os dados de entrada, como imagens, são inseridos.

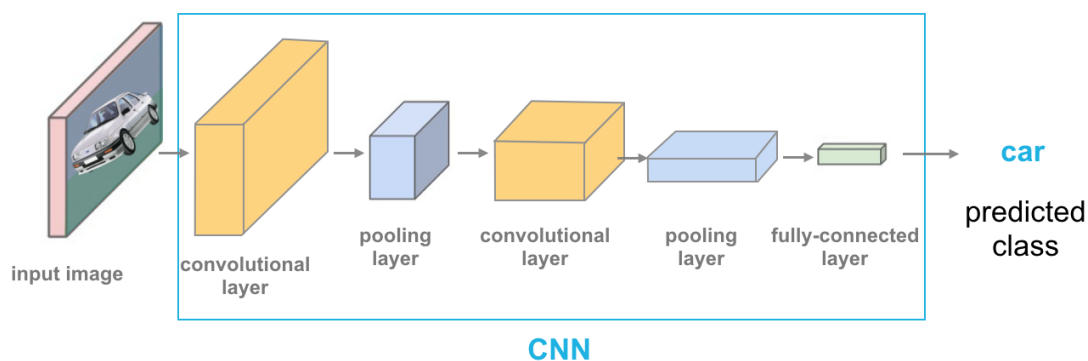


Figura 4 – Representação de uma CNN com entrada, camadas de convolução, camadas de pooling, camadas totalmente conectadas e saída. Adaptado de [Camacho \(2018\)](#).

2. Camadas de Convolução: Essas camadas aplicam filtros convolucionais nas regiões da imagem para extrair características relevantes. Cada camada possui vários filtros que aprendem diferentes padrões.
3. Camadas de Pooling: Após a convolução, as camadas de pooling reduzem a dimensionalidade dos mapas de características. Isso é feito por meio de operações como o max pooling, que seleciona o valor máximo em cada região, ou o average pooling, que calcula a média dos valores.
4. Camadas Totalmente Conectadas: Após a etapa de convolução e pooling, as camadas totalmente conectadas combinam as informações de alta ordem das características extraídas em uma representação final. Essas camadas são semelhantes às encontradas em redes neurais tradicionais e ajudam a realizar tarefas de classificação ou detecção.
5. Saída: A camada de saída é onde são geradas as previsões ou resultados finais da CNN, dependendo da tarefa em questão.

Essa estrutura em camadas permite que a CNN aprenda padrões complexos e representações abstratas dos dados de entrada, tornando-a eficaz em tarefas de visão computacional, como classificação de imagens, detecção de objetos, segmentação, entre outras.

2.5.1 Arquiteturas de CNNs

As CNNs têm recebido notável destaque desde a edição de 2012 da competição ILSVRC (*ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge*). Nesse evento, a arquitetura de CNN desenvolvida por Alex Krizhevsky, conhecida como *AlexNet*, sagrou-se vencedora com uma vantagem significativa em relação aos demais participantes, consolidando-se como um marco no campo da visão computacional ([LIU; DENG, 2015](#)). Desde então, as edições subsequentes da competição têm apresentado novos modelos de CNNs como os

campeões. No contexto deste trabalho, foram selecionadas cinco arquiteturas que possuem características distintas e oferecem a possibilidade de desenvolvimento de aplicações em diversos cenários. Todas as redes foram pré-treinadas na base de dados *ImageNet* e foram escolhidas com base no seu desempenho no desafio ILSVRC, conforme a Tabela 1.

Tabela 1 – Algumas características das arquiteturas Xception, VGG-16, VGG-19, ResNet-50, DenseNet-121. Fonte - *Keras Applications*

Arquitetura	Tamanho	Acurácia (<i>ImageNet</i>)	Parâmetros	Profundidade
Xception	88 MB	95.5	22.9M	81
VGG-16	528 MB	90.1	138.4M	16
VGG-19	549 MB	90.0	143.7M	19
ResNet-50	98 MB	92.1	25.6M	107
DenseNet-121	33 MB	92.3	8.1M	242

2.5.1.1 Arquitetura Xception

A arquitetura *Xception* (*Extreme Inception*) é uma versão avançada da *Inception Network*, desenvolvida por François Chollet. Ela utiliza operações de convolução em separado (*depthwise separable convolution*) ao invés das convoluções convencionais. Essa abordagem separa a convolução em duas partes: convolução em separado (*depthwise convolution*) em cada canal de entrada, e convolução ponto a ponto (*pointwise convolution*) para combinar os resultados. Isso reduz parâmetros, cálculos e riscos de overfitting, tornando a rede mais eficiente e eficaz em tarefas de visão computacional. Em resumo, a *Xception* estende a ideia da *Inception*, incorporando convolução em separado para aprimorar redes neurais convolucionais (CHOLLET, 2017).

2.5.1.2 Arquitetura VGG-16 e VGG-19

A VGG-16 e a VGG-19 são CNNs amplamente usadas em visão computacional, especialmente em classificação de imagens. Criadas pelo *Visual Geometry Group* (VGG) da Universidade de Oxford em 2014, essas arquiteturas são semelhantes, diferindo no número de camadas: a VGG-16 tem 16 camadas e a VGG-19 tem 19. Ambas consistem em camadas convolucionais seguidas por pooling, e depois camadas densas para classificação. A VGG se destaca pela simplicidade e profundidade, usando filtros de convolução pequenos (3x3) em todas as camadas para capturar padrões complexos nas imagens. Isso resulta em mais parâmetros, mas também em uma maior capacidade de aprendizado (MORID; BORJALI; FIOL, 2021).

2.5.1.3 Arquitetura ResNet-50

A *ResNet-50* é uma CNN desenvolvida pela *Microsoft Research* em 2015. Pertencente à família de redes *ResNet* (*Residual Network*), é notável por abordar o problema de queda de desempenho à medida que as redes ficam mais profundas. Composta por 50 camadas, incluindo convolucionais, pooling, totalmente conectadas e de ativação, sua inovação chave são os blocos residuais. Esses blocos permitem que a rede aprenda atalhos entre camadas convolucionais, lidando com a degradação de desempenho. Eles consistem em sequências de camadas convolucionais seguidas por uma soma com a entrada original, permitindo à rede aprender diferenças (resíduos) entre entrada e saída desejada, facilitando o treinamento de redes profundas (MORID; BORJALI; FIOLE, 2021).

2.5.1.4 Arquitetura DenseNet-121

A *DenseNet-121* é uma CNN desenvolvida pela equipe da Universidade Cornell em 2016. Ela faz parte da família de redes *DenseNet*, conhecida por sua conexão densa entre as camadas. A *DenseNet-121* tem 121 camadas e utiliza essa conexão densa, onde cada camada se conecta diretamente a todas as camadas seguintes. Isso facilita o fluxo de informações e a propagação de gradientes no treinamento, evitando problemas em redes profundas. Essa estrutura também promove a reutilização de recursos, melhorando a eficiência de parâmetros. Essa arquitetura utiliza blocos densos com camadas convolucionais, normalização de lotes, ativações não-lineares, pooling e camadas totalmente conectadas para classificação. Foi treinada e avaliada em diversos conjuntos de dados, incluindo o desafio *ImageNet*, obtendo resultados competitivos (MORID; BORJALI; FIOLE, 2021).

3 Trabalhos Relacionados

No artigo de [Spanhol et al. \(2015\)](#), é apresentado o conjunto de dados *BreaKHis*, que utiliza a metodologia de classificação automática de imagens em duas classes: benignas e malignas. Essa classificação é realizada por meio do método Estatísticas de Adjacência de Limiar Livre de Parâmetros (do inglês, *Parameter Free Threshold Adjacency Statistics - PFTAS*) e da técnica de Máquina de Vetor de Suporte (do inglês, *Support Vector Machines - SVM*). No ano seguinte, [Spanhol et al. \(2016\)](#) propuseram uma melhoria para o trabalho realizado por [Spanhol et al. \(2015\)](#). Eles utilizaram a rede neural convolucional *AlexNet*, projetada por [Krizhevsky, Sutskever e Hinton \(2012\)](#), para a classificação automática das imagens da base de dados *BreaKHis*, também em duas classes: benignas e malignas.

No estudo de [Araújo et al. \(2017\)](#), os pesquisadores apresentaram um método para a classificação de imagens histológicas de câncer de mama coradas com H&E, utilizando uma CNN. A arquitetura da rede foi cuidadosamente projetada com um total de 13 camadas, permitindo a classificação em quatro categorias: tecido normal, lesão benigna, carcinoma invasivo (responsável por 80% dos casos de câncer de mama) e carcinoma in situ. Além disso, a rede também foi capaz de realizar uma classificação binária, identificando se a imagem pertencia à categoria carcinoma ou não carcinoma. O conjunto de dados de treinamento utilizado na pesquisa era composto por 249 imagens, devidamente balanceadas nas quatro classes mencionadas. Para melhorar a generalização e qualidade dos dados, as imagens foram normalizadas utilizando o método proposto por [Macenko et al. \(2009\)](#). Os resultados do estudo mostraram que a CNN proposta alcançou uma sensibilidade geral de 74,1% na detecção do carcinoma invasivo. Além disso, os atributos extraídos da CNN foram utilizados para treinar um classificador SVM, obtendo precisões de 77,8% para as quatro classes e 83,3% na classificação carcinoma versus não carcinoma. A sensibilidade do método proposto para a identificação do câncer foi ainda mais elevada, chegando a 95,6%.

[Dabeer, Khan e Islam \(2019\)](#) apresentaram um estudo que propõe o uso de uma CNN para a classificação de imagens histológicas coradas com H&E, a fim de detectar o câncer de mama. Os pesquisadores selecionaram a base de dados *BreaKHis*, composta por 2.480 imagens benignas e 5.429 malignas, coletadas no Brasil pelo P&D Lab, durante o período de janeiro a dezembro de 2014. A arquitetura da rede é composta por três camadas convolucionais e três camadas de pooling. O processo de classificação ocorre através de três camadas totalmente conectadas. Na fase de validação, a rede demonstrou uma acurácia de 93,45%. Os testes realizados com imagens de diferentes resoluções histopatológicas mostraram que a rede é insensível à variação de resolução. Na etapa de testes, o método proposto alcançou uma impressionante acurácia de classificação de 99,86%. Os autores enfatizam que este método, de baixo custo de implementação, pode ser utilizado para a

detecção precoce do câncer de mama, potencialmente aumentando a taxa de sobrevivência entre pacientes diagnosticados com essa doença.

No estudo conduzido por [Senan et al. \(2021\)](#), os autores apresentam uma abordagem que utiliza CNN pré-treinada chamada AlexNet, que foi treinada com o conjunto de dados *ImageNet*. Eles aplicaram transferência de conhecimento ao utilizar essa rede para extrair características de imagens histopatológicas do conjunto de dados *BreaKHis*. Em seguida, eles realizaram a classificação das imagens em duas classes: tumores benignos e malignos. Essa abordagem permitiu aos pesquisadores aproveitar o conhecimento prévio aprendido pela rede AlexNet em uma tarefa relacionada para melhorar a precisão da classificação das imagens histopatológicas de tumores da mama.

No estudo realizado por [Freitas et al. \(2022\)](#), foi enfatizado que o uso de técnicas supervisionadas, como o Aprendizado de Várias Instâncias (do inglês, *Multi Instance Learning* - MIL), pode desempenhar um papel significativo no treinamento de redes neurais convolucionais, especialmente quando há uma limitação de dados rotulados disponíveis. O Aprendizado de Várias Instâncias é uma abordagem que permite classificar conjuntos de instâncias (bolsas) em vez de instâncias individuais. Essa técnica é particularmente útil quando o conjunto de dados possui apenas rótulos de nível de bolsa (ou seja, apenas a classe geral da bolsa é conhecida), em vez de rótulos para cada instância dentro da bolsa. Essa abordagem permite aproveitar melhor os dados disponíveis e treinar redes neurais convolucionais com um dataset rotulado menor, o que pode ser valioso em cenários em que a rotulagem manual de instâncias individuais é dispendiosa ou difícil de obter.

Os estudos mencionados na literatura adotaram variadas abordagens para a classificação. As técnicas são exploradas por esses trabalhos são apresentados na Tabela 2. A minha abordagem no trabalho difere na forma como utilizei as redes neurais e técnicas para analisar não apenas a classificação, mas também o desempenho em relação ao problema da variação de cor.

Tabela 2 – Uma síntese dos trabalhos relacionados ao tópico de pesquisa, ordenados por ano de publicação.

Trabalhos	Métodos	Dataset
Spanhol et al. (2015) e Spanhol et al. (2016)	Classificação automática das imagens, benignas e malignas.	BreaKHis
Araújo et al. (2017)	Normalização de cor (MACENKO et al., 2009)	BreaKHis
Dabeer, Khan e Islam (2019)	Arquitetura de aprendizado profundo	BreaKHis
Senan et al. (2021)	Uso da CNN AlexNet	BreaKHis
Freitas et al. (2022)	Aprendizado de várias instâncias	BreaKHis
Este trabalho	Problemática da variação de cor	BreaKHis

3.1 Considerações

Apesar da aplicação de diversos métodos, ainda existem lacunas que justificam a constante necessidade de desenvolvimento e aprimoramento dessas abordagens. A seguir,

apresentam-se as seguintes observações:

- (a) É importante ressaltar que o desempenho do sistema proposto por Araújo et al. (2017) foi comparado com trabalhos relacionados, como o estudo de Spanhol et al. (2016). O método apresentou resultados similares ou até superiores, mesmo tendo sido treinado com um conjunto de dados menor e com uma quantidade maior de classes a serem classificadas. Esses resultados destacam a eficácia e a promessa do método proposto para auxiliar na detecção de câncer de mama em imagens histológicas coradas com H&E.
- (b) Ao contrário do trabalho realizado por Li, Wu e Wu (2019), que se concentra na classificação multiclasse de imagens de histologia da mama em quatro categorias distintas, este trabalho adota uma abordagem diferente. Aqui, estamos realizando a classificação binária das imagens do conjunto de dados de (SPANHOL et al., 2015). O objetivo é distinguir entre imagens que representam a presença de câncer e aquelas que exibem normalidade. Portanto, enquanto o estudo mencionado lida com a tarefa de classificação multiclasse em quatro categorias diferentes, este trabalho se concentra exclusivamente na classificação binária entre câncer e normalidade.

4 Método proposto

Propõe-se um método para a detecção automática de metástase em imagens histopatológicas de tecido mamário, levando em consideração a problemática da variação de cores nas imagens. A construção desse método envolve quatro etapas principais: aquisição de imagens, seleção de arquitetura e técnica de treinamento, tratamento da variação de cor e classificação. Cada uma dessas etapas desempenha a análise e seleção de dados ou técnicas de pré-processamento e treinamento que servirão como base para a etapa seguinte. Na etapa de seleção de arquitetura e técnica de treinamento, serão investigadas diversas arquiteturas, variando desde as mais simples até as mais profundas. No tratamento da variação de cor, serão exploradas técnicas de normalização de cores e serão realizados estudos em diferentes espaços de cores. A Figura 5 mostra uma síntese do método proposto.

4.1 Aquisição das imagens

A base de dados de Classificação por Imagem Histopatológica do Câncer de Mama *BreaKHis* (SPANHOL et al., 2015) é composta por 7,909 imagens microscópicas de tecido tumoral de mama. Essas imagens foram coletadas de 82 pacientes e abrangem diferentes fatores de aumento, incluindo 40X, 100X, 200X e 400X, conforme a Figura 6. O conjunto de dados é composto por 2.480 amostras benignas e 5.429 malignas, todas com dimensões de 700X460 pixels e formato PNG. Cada imagem possui três canais de cores (RGB) e 8 bits em cada canal (SPANHOL et al., 2015). Essa base de dados foi desenvolvida em colaboração com o Laboratório de P&D – Anatomia Patológica e Citopatologia, localizado no Paraná Brasil.

4.2 Seleção de arquitetura e técnica de treinamento

Foi realizada uma pesquisa na literatura para identificar arquiteturas e técnicas de treinamento de CNN adequadas para essa finalidade, Com o objetivo de selecionar um modelo e uma técnica de treinamento para conduzir a pesquisa sobre os efeitos da variação de cor nas imagens em questão, é necessário considerar cuidadosamente as arquiteturas disponíveis. Com base na pesquisa realizada, foram estabelecidas duas técnicas de treinamento (redes pré-treinadas e ajuste fino) e cinco arquiteturas (*Xception*, VGG-16, VGG-19, *ResNet-50*, *DenseNet-121*). Essas arquiteturas foram escolhidas com base em sua performance no desafio *ImageNet*, levando em consideração seu desempenho em classificação de imagens.

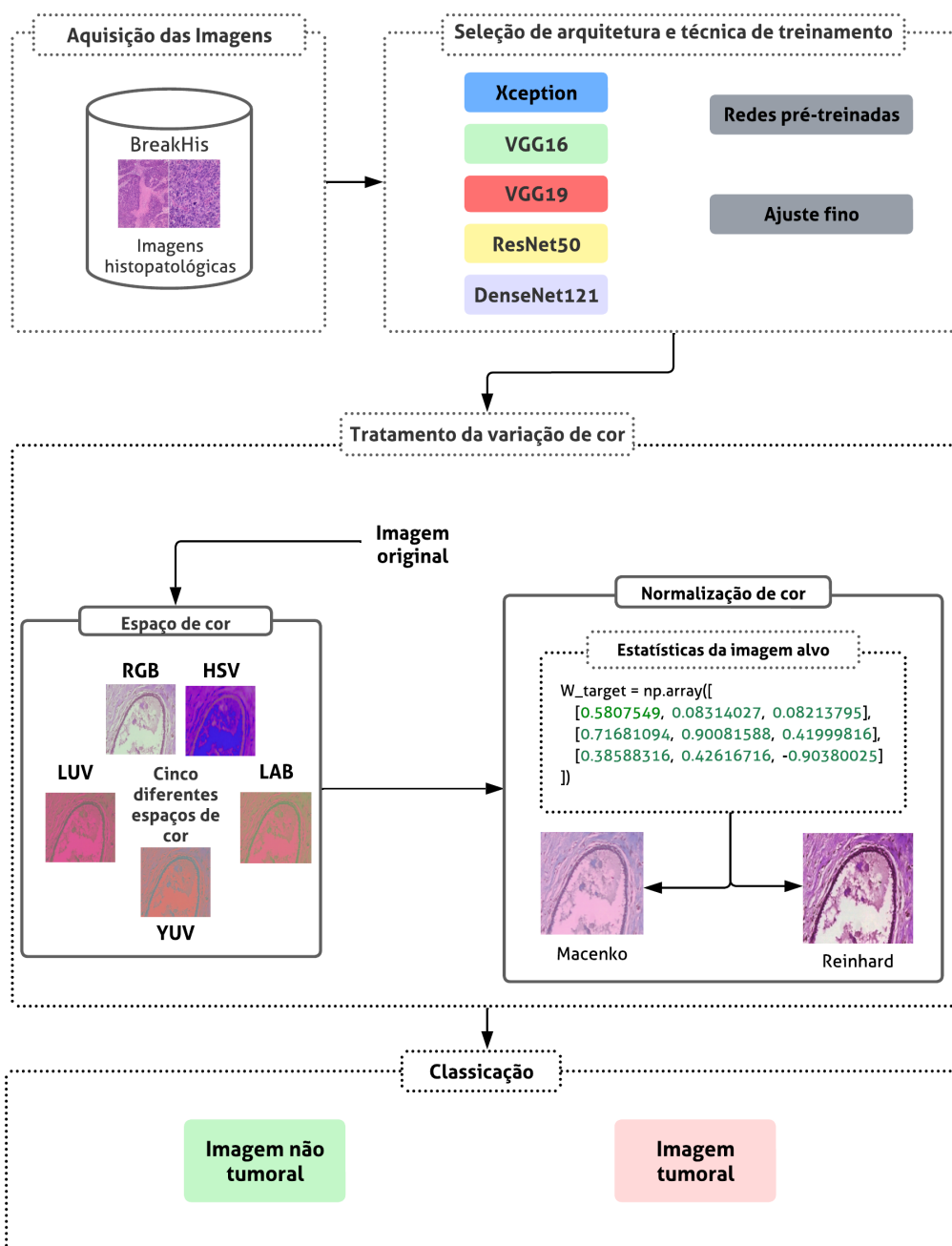


Figura 5 – Visão geral do método proposto. Elaborado pelo autor.

As redes pré-treinadas fornecem uma maneira eficiente e eficaz de aproveitar o conhecimento adquirido por outros pesquisadores e podem ser uma abordagem poderosa para resolver tarefas de aprendizado de máquina de forma mais rápida e precisa. O ajuste fino (do inglês, *fine-tuning*) é uma abordagem eficaz para aproveitar modelos pré-treinados e adaptá-los para resolver tarefas específicas. Ele combina as vantagens da transferência de conhecimento, economia de recursos e rápida construção de modelos especializados para melhorar o desempenho geral do modelo em tarefas de aprendizado de máquina e visão computacional.

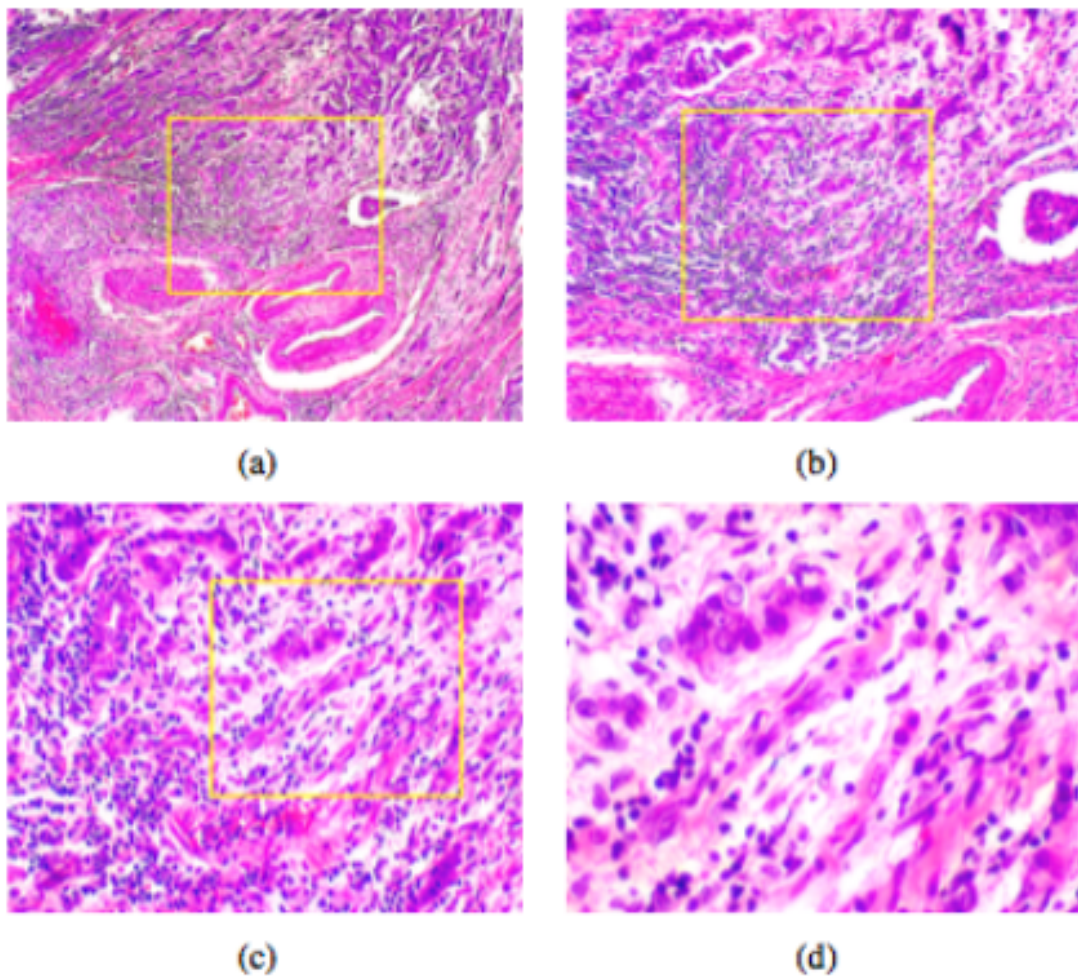


Figura 6 – Uma lâmina de tumor maligno de mama (corada com H&E) observada em diferentes fatores de aumento: (a) 40X, (b) 100X, (c) 200X e (d) 400X. Adaptado de (SPANHOL et al., 2015).

4.3 Tratamento da variação de cor

Para mitigar os efeitos negativos causados pela variação de cor em CNNs, foram exploradas imagens geradas através de duas técnicas de pré-processamento de imagens: normalização de cor e espaços de cor. Essas técnicas visam minimizar a influência da variação de cor, permitindo uma melhor generalização e desempenho das CNNs.

4.3.1 Normalização de cor

Uma forma de reduzir a diferença de cor entre imagens é através do processo de correspondência de histogramas, que pode ser realizado utilizando métodos de normalização de cores. foram utilizadas as técnicas de normalização de cor de Reinhard et al. (2001) e Maccenko et al. (2009), esses métodos são amplamente empregados na comunidade científica para gerar imagens com cores normalizadas. Esse procedimento tem como objetivo alcançar a uniformidade das cores entre as imagens presentes nos conjuntos de treinamento, validação e teste.

Reinhard et al. (2001) propuseram um método que visa alinhar os canais de cores da imagem original com o modelo de cor LAB. Esse método busca estabelecer uma correspondência entre os histogramas de cores, utilizando uma transformação linear que leva em consideração as médias e desvios-padrão de cada canal de cor tanto na imagem de origem quanto no modelo LAB. O objetivo é realizar um ajuste preciso e eficiente dos canais de cores, a fim de obter uma representação visualmente coerente da imagem original no espaço de cores LAB.

Já o método proposto por Macenko et al. (2009) utiliza uma abordagem diferente. Ele se baseia na decomposição de valor singular (do inglês *Singular Value Decomposition* - SVD) para decompor os mapas de densidade de manchas durante o processo de normalização de cores. Essa técnica permite identificar e remover variações indesejadas nos níveis de densidade, resultando em uma normalização mais precisa e eficaz das cores da imagem. Ao aplicar o SVD nos mapas de densidade, o método de Macenko et al. (2009) permite uma melhor equalização e ajuste das cores, garantindo resultados mais consistentes e fidedignos.

Esses métodos requerem uma etapa de treinamento na qual uma imagem alvo é selecionada. A escolha dessa imagem alvo é baseada em uma análise cuidadosa realizada por patologistas, levando em consideração as características das amostras de tecido que compõem a base de imagens. Essa análise minuciosa é fundamental para garantir que a imagem alvo represente adequadamente as propriedades de cor desejadas para o conjunto de imagens em questão. Com base na imagem alvo selecionada, é estabelecido um intervalo de cores no qual todas as imagens serão ajustadas durante o processo de normalização. Esse intervalo define os limites de valores de cor que serão utilizados para mapear e equalizar as cores das imagens, garantindo que todas elas estejam dentro desse intervalo após a normalização. Dessa forma, busca-se obter uma consistência e uniformidade nas cores das imagens, facilitando a comparação e análise posterior das amostras de tecido. Neste estudo, as estatísticas da imagem "TCGA-A2-A3XS-DX1__xmin21421__ymin37486__.png", foram definidas como alvo para as normalizações, com base nos estudos de Amgad et al. (2019) e Yang et al. (2020).

4.3.2 Espaços de cor

Como mencionado anteriormente, as imagens utilizadas neste estudo estão originalmente no espaço de cores RGB. Esse é o espaço de cores mais comumente utilizado em imagens digitais, onde as cores são representadas por combinações de valores nas componentes vermelho (R), verde (G) e azul (B). No entanto, para realizar o alinhamento e a normalização das cores, os métodos propostos por Reinhard et al. (2001) e Macenko et al. (2009) realizam uma conversão das imagens do espaço de cores RGB para o espaço de cores LAB ou outro espaço adequado. Dessa forma, as transformações e técnicas propostas

podem ser aplicadas de maneira mais eficiente e precisa para obter resultados satisfatórios na manipulação das cores das imagens.

Nesta investigação, um conjunto de espaços de cor foi selecionado levando em consideração sua ampla adoção na literatura. Os espaços de cor escolhidos para compor essa análise são HSV, LAB, YUV e LUV.

- O espaço de cor HSV (Matiz, Saturação, Valor) é frequentemente utilizado para representar cores de forma intuitiva, separando a informação de matiz, que define a tonalidade da cor, da informação de saturação e valor, que descrevem a intensidade e a luminosidade, respectivamente.
- O espaço de cor LAB é um espaço de cores perceptualmente uniforme, onde a componente L representa o canal de luminosidade, e as componentes A e B capturam informações de cor e tonalidade.
- O espaço de cor YUV é frequentemente utilizado em aplicações de vídeo e codificação de imagem. A componente Y representa a luminância, enquanto as componentes U e V descrevem as diferenças de cor em relação à luminância.
- O espaço de cor LUV é semelhante ao espaço LAB, onde a componente L representa a luminância e as componentes U e V capturam informações de cor e tonalidade, com uma representação mais uniforme e perceptualmente relevante.

Ao incluir esses espaços de cor na análise, é possível explorar diferentes aspectos e características das cores das imagens, proporcionando uma visão abrangente e enriquecedora do comportamento e das transformações das cores.

4.4 Validação de resultados

Nesta seção, serão apresentados os detalhes que guiam a validação deste estudo, permitindo a reprodução do método proposto. Serão abordadas as métricas de avaliação utilizadas e as configurações do ambiente de testes para esse propósito. As informações serão detalhadas nas subseções a seguir.

4.4.1 Métricas de avaliação

Para avaliar e validar os resultados obtidos neste estudo, foram utilizadas métricas comumente empregadas no estado da arte para a classificação do conjunto de dados *BreaKHis*: acurácia e Área Sob a Curva (do inglês, *Area Under the Curve* - AUC) (ARAÚJO; SANTANA; NETO, 2016). Além das métricas previamente mencionadas, neste estudo também foram utilizadas as métricas coeficiente Kappa de Cohen (Kappa) (KVÅLSETH,

1989), sensibilidade (Sens) e especificidade (Espec) para avaliar e validar os resultados obtidos.

Para o cálculo das métricas mencionadas, são utilizados os seguintes valores:

- (a) Verdadeiros Positivos (VP): Apresenta os casos positivos corretamente preditos;
- (b) Verdadeiros Negativos (VN): Denota os casos negativos corretamente preditos;
- (c) Falsos Positivos (FP): São os casos negativos, preditos erroneamente como positivos;
- (d) Falsos Negativos (FN): Indica os casos positivos preditos incorretamente como negativos.

A acurácia é frequentemente considerada uma das métricas mais simples para avaliar um modelo de classificação, e ela determina a proporção de predições corretas, independentemente de serem positivas ou negativas. Este tipo de métrica é comumente utilizado em problemas com conjuntos de dados balanceados. A acurácia de uma predição pode ser obtida pela Equação 4.1.

$$Acurácia = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}. \quad (4.1)$$

O coeficiente Kappa é uma medida usada para avaliar a concordância entre avaliadores que classificam itens em categorias. Ele considera acordos esperados ao acaso e reais observados, variando de -1 a 1. Valores próximos de 1 indicam concordância perfeita, próximos de 0 indicam acordos ao acaso e negativos mostram concordância pior que o acaso. É útil para avaliar a confiabilidade dos avaliadores e a consistência das classificações em categorias específicas. O cálculo desse coeficiente pode ser realizado a partir da Equação 4.2, em que P_o e P_e são dados, respectivamente, pelas Equações 4.3 e 4.4.

$$Kappa = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}. \quad (4.2)$$

$$P_o = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}. \quad (4.3)$$

$$P_e = \frac{[(VP + FN)(VP + FP)] + [(VN + FN)(VN + FP)]}{(VP + VN + FP + FN)^2}. \quad (4.4)$$

No trabalho de Landis e Koch (1977), é apresentado um método de interpretação do coeficiente Kappa. Embora não haja uma padronização definida para essa métrica, esse método tem sido amplamente utilizado pela comunidade científica. Na Tabela 3, são apresentadas as referências para a interpretação desse método, as quais são divididas em faixas que variam de 0 a 1. Essas faixas indicam o nível de concordância entre os avaliadores na classificação.

Tabela 3 – Aqui estão as referências para a interpretação do coeficiente Kappa de Cohen, conforme estabelecido por [Landis e Koch \(1977\)](#).

Faixa de Valores	Interpretação
0,00 e 0,20	Não há concordância
0,21 e 0,40	Concordância leve
0,41 e 0,60	Concordância razoável
0,61 e 0,80	Concordância quase perfeita
0,81 e 1,00	Concordância perfeita

A sensibilidade é uma medida que avalia a capacidade de um teste em classificar corretamente uma amostra como pertencente à classe positiva. Ela pode ser calculada pela relação entre os VP e o total de casos positivos. Essa definição é mencionada por [Parikh et al. \(2008\)](#) em seu respectivo estudo. A sensibilidade de uma classificação pode ser calculada utilizando a Equação 4.5.

$$Sensibilidade = \frac{VP}{VP + FN}. \quad (4.5)$$

A especificidade é uma medida que avalia a capacidade de um teste em classificar corretamente uma amostra como pertencente à classe negativa. Ela pode ser calculada pela relação entre os falsos positivos (FP) e o total de casos negativos. Essa definição é mencionada por [Parikh et al. \(2008\)](#) em seu respectivo estudo. A especificidade de uma classificação pode ser calculada utilizando a Equação 4.6.

$$Especificidade = \frac{VN}{VN + FP}. \quad (4.6)$$

A Área Sob a Curva (do inglês, *Area Under the Curve* - AUC) é uma métrica usada em aprendizado de máquina e estatística para avaliar o desempenho de modelos de classificação. Ela resume a capacidade global do classificador de distinguir entre amostras positivas e negativas, considerando todas as configurações de limiar. O método do trapézio é um meio simples de calcular a AUC, envolvendo a soma das áreas entre o eixo X e uma linha que conecta pontos de dados adjacentes. Esse cálculo quantifica a capacidade discriminatória do classificador, refletindo a probabilidade de uma classificação correta com base nas avaliações realizadas ([BRADLEY, 1997](#)). A Equação 4.7 descreve o método do trapézio, com "E" sendo a especificidade (taxa de verdadeiros negativos) e "S" sendo a sensibilidade (taxa de verdadeiros positivos).

$$AUC = \sum_{k=1}^k (E_k - E_{K-1}) \cdot (S_k + S_{k-1}) / 2. \quad (4.7)$$

4.4.2 Configurações do ambiente de testes

As informações relativas às configurações do ambiente nos quais os testes de um estudo foram conduzidos são essenciais para permitir sua reprodução. Durante este trabalho, os experimentos foram executados com base nas seguintes especificações de *hardware* e *software* detalhadas abaixo.

Os testes foram conduzidos em uma máquina com uma capacidade total 16GB de memória DDR4, processador AMD Ryzen R5 5600 de arquitetura x64 de frequência mínima de 3.5GHz e máxima de 4.4GHz, além de uma GPU modelo AMD Radeon RX 6600 com 8GB de memória GDDR6. Todos os experimentos foram realizados em um sistema operacional da *Microsoft*, especificamente a edição *Windows 11 Pro*. Os testes foram conduzidos utilizando a linguagem de programação Python e foram aplicadas as seguintes bibliotecas de código aberto no desenvolvimento do método proposto: *Keras*, *TensorFlow-GPU*, *NumPy*, *scikit-learn*, *scikit-image*, *OpenCV-Python*, *Matplotlib* e *HistomicsTK* foram aplicadas no desenvolvimento do método proposto.

5 Resultados

Neste capítulo, serão apresentados em detalhes os resultados obtidos por meio dos experimentos realizados.

5.1 Redes pré-treinadas com ajuste fino

Na fase inicial do experimento, foram empregadas as arquiteturas *Xception*, VGG-16, VGG-19, *ResNet-50* e *DenseNet-121*, com a utilização das redes pré-treinadas do *ImageNet* e com ajuste fino. O objetivo era avaliar o desempenho dessas arquiteturas específicas no conjunto de dados do *BreaKHis*. Neste experimento, adotou-se o uso de imagens com dimensões de 150x150 pixels com o espaço de cor RGB, foram realizadas com 15 épocas de treinamento e um tamanho de lote (*batch size*) de 16 amostras, otimizador *Adam* com a taxa de aprendizado de 10^{-4} (0,0001) e *dropout* de 50% (0,5). Esses valores foram extraídos dos acordos feitos com os estudos correlatos, especificamente do estudo conduzido por (LUZ et al., 2022) e também de (FERREIRA, 2022). Na Tabela 4 são mostrados os resultados obtidos.

Tabela 4 – Os resultados obtidos no conjunto de dados do *BreaKHis* são apresentados abaixo. Destaco em negrito o desempenho mais significativo alcançado por essa estratégia.

Arquitetura	Acurácia	Kappa	Sens	Espec	AUC
Xception	0,9189	0,8377	0,9049	0,9330	0,9666
VGG-16	0,9000	0,8000	0,8858	0,9144	0,9543
VGG-19	0,8829	0,7657	0,8750	0,8906	0,9438
ResNet-50	0,6601	0,3161	0,6974	0,6376	0,7104
DenseNet-121	0.9469	0.8937	0.9559	0.9388	0.9818

Com base nos resultados obtidos na Tabela 4, fica evidente que a arquitetura DenseNet-121 demonstrou um desempenho superior em comparação com as outras arquiteturas, conforme evidenciado pelas métricas de acurácia, kappa, sensibilidade, especificidade e AUC. Esses resultados podem ser atribuídos à maior profundidade e menor quantidade de parâmetros da arquitetura DenseNet-121 em comparação com as demais. A DenseNet-121 se destaca por sua abordagem única de conexões densas (*dense connections*) entre as camadas. Essa arquitetura foi projetada para abordar alguns desafios comuns em redes neurais, como o desvanecimento do gradiente e o uso eficiente de parâmetros.

5.2 Espaço de cor

Após a etapa anterior, foram conduzidos experimentos utilizando os espaços de cores HSV, LAB, YUV e LUV na arquitetura DenseNet-121 e com os mesmos parâmetros usados no experimento do Capítulo 5.1, a fim de determinar qual espaço de cor proporcionaria melhores resultados para a base de dados. Abaixo estão os resultados obtidos para cada espaço de cor, conforme demonstrado na Tabelas 5, onde o modelo DenseNet-121, inicialmente pré-treinados na base de dados *ImageNet*, foram submetidos a um processo de ajuste fino em cinco diferentes espaços de cores.

Tabela 5 – Resultados obtidos utilizando os cinco espaços de cores. Os resultados estão apresentados abaixo, com destaque em negrito para indicar o melhor desempenho obtido em cada uma das estratégias

Espaço de cor	Acurácia	Kappa	Sens	Espec	AUC
RGB	0,9469	0,8937	0,9559	0,9388	0,9818
HSV	0,9217	0,8435	0,9467	0,8992	0,9687
LAB	0,9102	0,8205	0,9267	0,8948	0,9647
YUV	0,8794	0,7588	0,9060	0,8558	0,9447
LUV	0,9148	0,8296	0,8974	0,9341	0,9671

Com base nos resultados obtidos, pode-se observar que o espaço de cor RGB apresentou melhor desempenho na maioria dos casos. Essa informação sugere que, para o conjunto de dados específico analisado, o uso desse espaço de cor pode ser mais adequado em termos de resultados de classificação. De modo geral, é possível observar que os espaços de cores, que demonstraram um desempenho inferior em relação ao RGB, podem estar relacionados a uma ampla gama de cores que reduz a capacidade de generalização dos modelos treinados neles. A Figura 7 mostra as representações nas respectivas gamas de cores, a fim de proporcionar uma compreensão mais clara..

5.3 Normalização de cor

Conforme abordado no Capítulo 4, foram empregados os métodos propostos por (MACENKO et al., 2009) e (REINHARD et al., 2001) para realizar a equalização de cor das imagens. Esses métodos utilizaram as estatísticas de uma imagem alvo única, com o propósito de harmonizar as cores das imagens dentro de um intervalo predefinido. Foram utilizados no experimento os mesmos parâmetros do Capítulo 5.1, a seguir a Tabela 6 mostra os resultados obtidos com o modelo DenseNet-121, pré-treinado com o conjunto de dados *ImageNet* e utilizando a técnica de ajuste fino no espaço de cor RGB, foram avaliados utilizando imagens geradas através de dois métodos distintos de normalização de cor.

Com base nos resultados apresentados na Tabela 6, é possível observar que a normalização de cor que utiliza o método de Macenko et al. (2009) demonstrou um desempenho

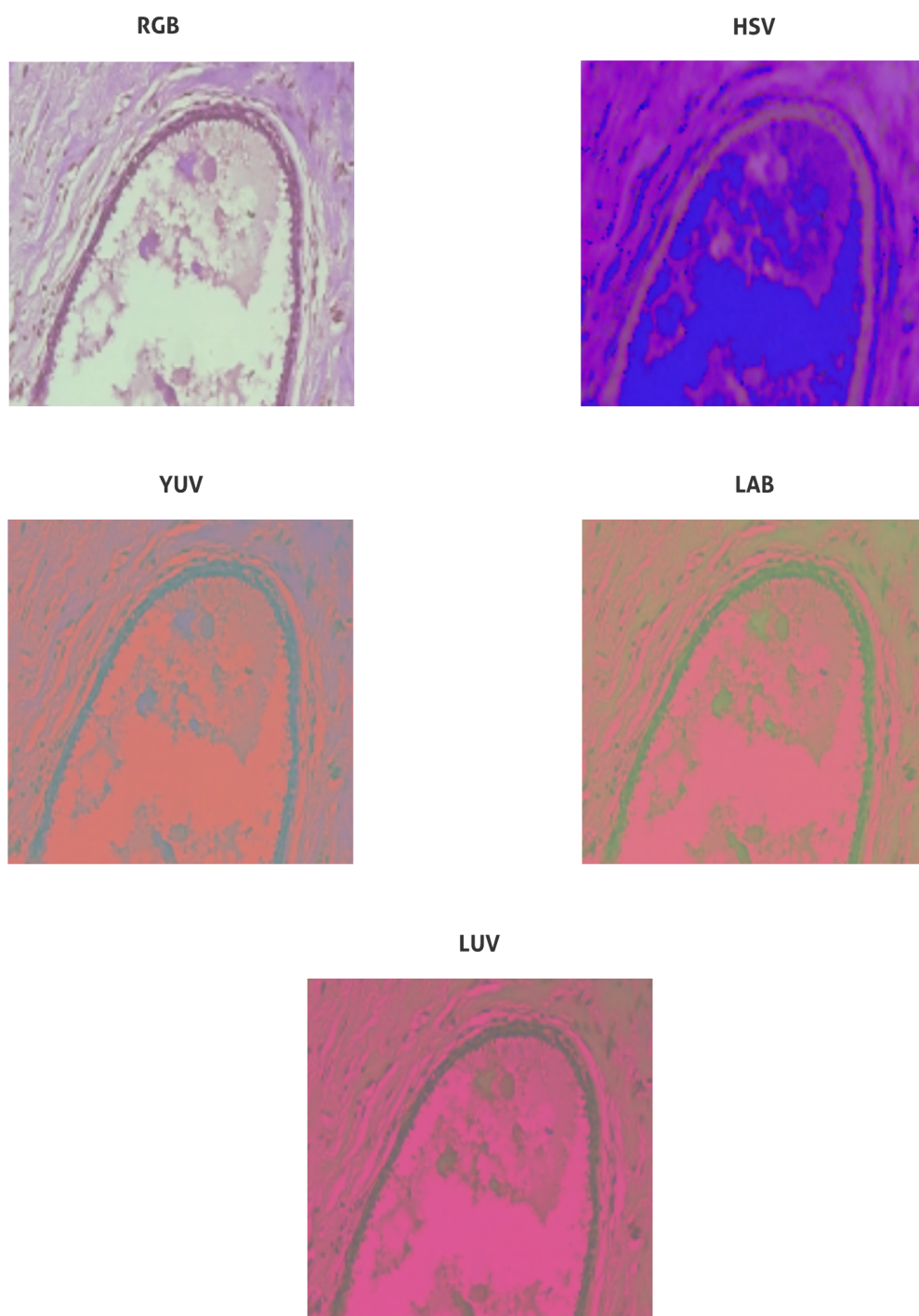


Figura 7 – Espaços de cores. Elaborado pelo autor

superior ao método de [Reinhard et al. \(2001\)](#) em todas as métricas de validação. Os resultados obtidos para acurácia, kappa, sensibilidade, especificidade e AUC foram excelentes. Embora tenha obtido um bom resultado, o desempenho foi inferior ao utilizar o modelo treinado com as imagens sem normalização de cor.

Tabela 6 – Resultados obtidos com a normalização de cor. Os resultados destacados em negrito indicam o melhor desempenho alcançado nesta estratégia.

Normalização de cor	Acurácia	Kappa	Sens	Espec	AUC
Reinhard et al. (2001)	0,8895	0,7790	0,8851	0,8941	0,9511
Macenko et al. (2009)	0,9144	0,8287	0,9178	0,9109	0,9611

5.4 Comparações dos resultados com trabalhos relacionados

Em comparação com os trabalhos relacionados apresentados na Tabela 7, todos eles fundamentados no conjunto de dados *BreaKHis*. É fundamental ressaltar que nosso trabalho alcançou resultados satisfatórios em comparação com os trabalhos relacionados. Esses resultados devem-se ao uso eficaz de redes neurais pré-treinadas no conjunto de dados *ImageNet*, combinado com a técnica de ajuste fino.

Tabela 7 – Comparações com trabalhos relacionados

Trabalhos	Acurácia	Kappa	Sens	Espec	AUC
Spanhol et al. (2015)	0,7560	-	-	-	-
Spanhol et al. (2016)	0,9000	-	-	-	-
Araújo et al. (2017)	0,8330	-	0,9560	-	-
Dabeer, Khan e Islam (2019)	0,9345	-	-	-	-
Senan et al. (2021)	0,9332	-	0,9485	0,9067	0,9848
Freitas et al. (2022)	0,9000	-	0,8900	-	-
Este trabalho	0.9469	0.8937	0.9559	0.9388	0.9818

Ao utilizar redes pré-treinadas no *ImageNet*, pudemos aproveitar os conhecimentos adquiridos durante o treinamento em um grande conjunto de dados de imagens naturais. Essas redes neurais são capazes de aprender características gerais das imagens, como bordas, texturas e formas, o que as torna valiosas como ponto de partida para nosso problema específico de diagnóstico histopatológico.

O ajuste fino permitiu adaptar essas redes pré-treinadas ao nosso conjunto de dados de biópsias, tornando o modelo mais especializado para a tarefa de análise histopatológica. Esse processo de refinamento garantiu que o modelo se concentrasse nas características relevantes das imagens de biópsias e, assim, melhorasse significativamente sua capacidade de reconhecer e classificar as diferentes patologias presentes nos tecidos.

Portanto, a combinação do conhecimento prévio das redes pré-treinadas com o ajuste fino foi determinante para o sucesso e a excelência dos resultados obtidos em nosso trabalho. Essa abordagem provou ser uma estratégia eficaz para melhorar o desempenho do modelo em relação às técnicas tradicionais utilizadas pelos trabalhos anteriores.

6 Conclusão

O principal objetivo deste estudo consistiu em apresentar e examinar uma abordagem para identificar câncer de mama em imagens histopatológicas, empregando CNNs, em conjunto com métodos de normalização e análise de espaço de cores. Ao utilizar CNNs, que são redes especializadas em lidar com dados de imagem, juntamente com técnicas de normalização para otimizar o pré-processamento dos dados e espaço de cor para capturar informações relevantes. A avaliação da solução proposta foi realizada para verificar a sua efetividade na detecção do câncer de mama nessas imagens.

Este estudo evidenciou que, embora o uso de técnicas de normalização e espaço de cor tenha alcançado resultados satisfatórios, não se mostrou vantajoso para a classificação das imagens presentes no conjunto de dados *BreaKHis*. Notadamente, o espaço de cor HSV e a normalização de cor proposta por [Macenko et al. \(2009\)](#) demonstraram resultados bastante próximos aos obtidos pela rede pré-treinada com ajuste fino. O resultado mais significativo obtido nesta pesquisa foi alcançado ao utilizar a rede DenseNet-121, que foi pré-treinada com ajuste fino no espaço de cor RGB.

Para trabalhos futuros, uma possível abordagem seria explorar o uso de outras arquiteturas de CNN para testar as estratégias adotadas neste estudo. Por exemplo, arquiteturas como *InceptionV3* e outras disponíveis na biblioteca *Keras Applications* poderiam ser investigadas. O objetivo seria analisar o desempenho dessas arquiteturas na classificação de imagens histopatológicas e determinar se elas podem oferecer resultados superiores em comparação às abordagens utilizadas anteriormente. Essa exploração permitiria uma comparação mais ampla entre diferentes arquiteturas de CNN e uma melhor compreensão de quais modelos são mais adequados para a tarefa de classificação de imagens histopatológicas de câncer de mama. Além disso, seria interessante explorar outras técnicas complementares, como o uso de técnicas de aumento de dados, visando melhorar ainda mais o desempenho do modelo na detecção e classificação de câncer de mama em imagens histopatológicas.

Referências

- AMGAD, M. et al. Structured crowdsourcing enables convolutional segmentation of histology images. *Bioinformatics*, Oxford University Press, v. 35, n. 18, p. 3461–3467, 2019. Citado na página 32.
- ARAÚJO, F. H.; SANTANA, A. M.; NETO, P. d. A. S. Using machine learning to support healthcare professionals in making preauthorisation decisions. *International journal of medical informatics*, Elsevier, v. 94, p. 1–7, 2016. Citado na página 33.
- ARAÚJO, T. et al. Classification of breast cancer histology images using convolutional neural networks. *PloS one*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 12, n. 6, p. e0177544, 2017. Citado 4 vezes nas páginas 26, 27, 28 e 40.
- BEJNORDI, B. E. et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. *JAMA*, v. 318, n. 22, p. 2199–2210, 12 2017. ISSN 0098-7484. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2017.14585>>. Citado na página 14.
- BRADLEY, A. P. The use of the area under the roc curve in the evaluation of machine learning algorithms. *Pattern recognition*, Elsevier, v. 30, n. 7, p. 1145–1159, 1997. Citado na página 35.
- CAMACHO, C. Convolutional neural networks–machine and deep learning educator. Recuperado de: https://cezannec.github.io/Convolutional_Neural_Networks, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 8 e 23.
- CANCER, I. A. f. R. o. *Global Cancer Observatory*. [S.l.], 2020. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today>>. Acesso em: 23 julho 2022. Citado na página 14.
- CHOLLET, F. Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions. In: *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. [S.l.: s.n.], 2017. p. 1251–1258. Citado na página 24.
- CREASY, D. et al. *Fundamentals of Toxicologic Pathology*. 3. [S.l.]: Elsevier Inc, 2018. Citado na página 14.
- DABEER, S.; KHAN, M. M.; ISLAM, S. Cancer diagnosis in histopathological image: Cnn based approach. *Informatics in Medicine Unlocked*, Elsevier, v. 16, p. 100231, 2019. Citado 3 vezes nas páginas 26, 27 e 40.
- FERREIRA, A. K. L. Detecção de câncer de mama em imagens histopatológicas utilizando cnn com transferência de conhecimento e transferência de cor. 2022. Citado na página 37.
- FREITAS, M. P. et al. Aplicando multiinstance learning (mil) para o diagnóstico de câncer de mama em imagens histopatológicas. In: SBC. *Anais do XXII Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde*. [S.l.], 2022. p. 311–321. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 40.

- GURCAN, M. N. et al. Histopathological image analysis: A review. *IEEE reviews in biomedical engineering*, IEEE, v. 2, p. 147–171, 2009. Citado na página 19.
- HARBECK, N. et al. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, n. 1, p. 66, Sep 2019. ISSN 2056-676X. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>>. Citado na página 14.
- INCA. *Câncer de mama*. [S.l.], 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>>. Acesso em: 23 julho 2022. Citado na página 14.
- KOMURA, D.; ISHIKAWA, S. Machine learning methods for histopathological image analysis. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, v. 16, p. 34–42, 2018. ISSN 2001-0370. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037017300867>>. Citado na página 14.
- KONG, B.; LI, Z.; ZHANG, S. Toward large-scale histopathological image analysis via deep learning. In: *Biomedical Information Technology*. [S.l.]: Elsevier, 2020. p. 397–414. Citado na página 21.
- KRIZHEVSKY, A.; SUTSKEVER, I.; HINTON, G. E. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Advances in neural information processing systems*, v. 25, 2012. Citado na página 26.
- KVÅLSETH, T. O. Note on cohen’s kappa. *Psychological reports*, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 65, n. 1, p. 223–226, 1989. Citado na página 34.
- LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. *biometrics*, JSTOR, p. 159–174, 1977. Citado 3 vezes nas páginas 9, 34 e 35.
- LI, X.; PLATANIOTIS, K. N. A complete color normalization approach to histopathology images using color cues computed from saturation-weighted statistics. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, v. 62, n. 7, p. 1862–1873, 2015. Citado na página 22.
- LI, Y.; WU, J.; WU, Q. Classification of breast cancer histology images using multi-size and discriminative patches based on deep learning. *Ieee Access*, IEEE, v. 7, p. 21400–21408, 2019. Citado na página 28.
- LIU, S.; DENG, W. Very deep convolutional neural network based image classification using small training sample size. In: IEEE. *2015 3rd IAPR Asian conference on pattern recognition (ACPR)*. [S.l.], 2015. p. 730–734. Citado na página 23.
- LUZ, D. S. et al. Automatic detection metastasis in breast histopathological images based on ensemble learning and color adjustment. *Biomedical Signal Processing and Control*, v. 75, p. 103564, 2022. ISSN 1746-8094. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1746809422000866>>. Citado na página 37.
- MACENKO, M. et al. A method for normalizing histology slides for quantitative analysis. In: IEEE. *2009 IEEE international symposium on biomedical imaging: from nano to macro*. [S.l.], 2009. p. 1107–1110. Citado 7 vezes nas páginas 26, 27, 31, 32, 38, 40 e 41.

MARIEB, E. N.; HOEHN, K. *Anatomia e fisiologia*. [S.l.]: Artmed Editora, 2009. Citado na página 18.

MORID, M. A.; BORJALI, A.; FIOL, G. D. A scoping review of transfer learning research on medical image analysis using imagenet. *Computers in biology and medicine*, Elsevier, v. 128, p. 104115, 2021. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 25.

ONCOGUIA. *Biópsia do Linfonodo Sentinela para Câncer de Mama*. [S.l.], 2020. Disponível em: <[ONCOGUIA. *Carcinoma Ductal in Situ*. \[S.l.\], 2020. Disponível em: <\[http://www.oncoguia.org.br/conteudo/carcinoma-ductal-in-situ/6560/34-/
><http://www.oncoguia.org.br/conteudo/carcinoma-ductal-in-situ/6560/34/>. Acesso em: 09 agosto 2022. Citado na página 19.\]\(http://www.oncoguia.org.br/conteudo/carcinoma-ductal-in-situ/6560/34-/\)](http://www.oncoguia.org.br/conteudo/biopsia-do-linfonodo-sentinela-para-cancer-de-mama/1398/265-/:~:text=O%20diagnóstico%20por%20meio%20da,uma%20linfadenectomia%20total%20ou%20radica.>. Acesso em: 18 agosto 2023. Citado 4 vezes nas páginas 8, 18, 20 e 21.</p></div><div data-bbox=)

ONCOGUIA, I. *A Mama*. [S.l.], 2020. Disponível em: <www.oncoguia.org.br/conteudo/a-mama/748/12/>. Acesso em: 07 agosto 2022. Citado 3 vezes nas páginas 17, 18 e 19.

PARAMITHA, D. et al. Monitoring degradation products and metal ions in vivo. In: *Monitoring and evaluation of biomaterials and their performance in vivo*. [S.l.]: Elsevier, 2017. p. 19–44. Citado na página 19.

PARIKH, R. et al. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian journal of ophthalmology*, Wolters Kluwer–Medknow Publications, v. 56, n. 1, p. 45, 2008. Citado na página 35.

REINHARD, E. et al. Color transfer between images. *IEEE Computer graphics and applications*, IEEE, v. 21, n. 5, p. 34–41, 2001. Citado 5 vezes nas páginas 31, 32, 38, 39 e 40.

SANTOS, H. S. dos. *GLÂNDULAS MAMÁRIAS*. [S.l.], 2017. Disponível em: <<https://www.biologianet.com/anatomia-fisiologia-animal/glandulas-mamarias-.htm?~:text=As%20mamas%2C%20constituídas%20por%20tecido,de%20leite%20após%20a%20gesta>>. Acesso em: 08 agosto 2022. Citado na página 17.

SENAN, E. M. et al. Classification of histopathological images for early detection of breast cancer using deep learning. *Journal of Applied Science and Engineering*, Tamkang University Press, v. 24, n. 3, p. 323–329, 2021. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 40.

SHEIKH, T. S.; LEE, Y.; CHO, M. Histopathological classification of breast cancer images using a multi-scale input and multi-feature network. *Cancers*, v. 12, n. 8, 2020. ISSN 2072-6694. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6694/12/8/2031>>. Citado na página 14.

SOCIETY, A. C. *What Is Breast Cancer?* [S.l.], 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>>. Acesso em: 18 agosto 2023. Citado 4 vezes nas páginas 8, 18, 20 e 21.

- SOCIETY, A. C. *What Is Breast Cancer?* [S.l.], 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html#written_by>. Acesso em: 09 agosto 2022. Citado na página 19.
- SPANHOL, F. A. et al. A dataset for breast cancer histopathological image classification. *Ieee transactions on biomedical engineering*, IEEE, v. 63, n. 7, p. 1455–1462, 2015. Citado 7 vezes nas páginas 8, 26, 27, 28, 29, 31 e 40.
- SPANHOL, F. A. et al. Breast cancer histopathological image classification using convolutional neural networks. In: IEEE. *2016 international joint conference on neural networks (IJCNN)*. [S.l.], 2016. p. 2560–2567. Citado 4 vezes nas páginas 26, 27, 28 e 40.
- TELLEZ, D. et al. Quantifying the effects of data augmentation and stain color normalization in convolutional neural networks for computational pathology. *Medical Image Analysis*, v. 58, p. 101544, 2019. ISSN 1361-8415. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841519300799>>. Citado na página 15.
- WHO. *Breast cancer*. [S.l.], 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>>. Acesso em: 08 agosto 2022. Citado na página 18.
- XUE, Y. et al. Selective synthetic augmentation with histogram for improved histopathology image classification. *Medical Image Analysis*, v. 67, p. 101816, 2021. ISSN 1361-8415. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841520301808>>. Citado na página 14.
- YAMASHITA, R. et al. Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. *Insights into imaging*, Springer, v. 9, p. 611–629, 2018. Citado na página 22.
- YANG, X. et al. High expression of mkk3 is associated with worse clinical outcomes in african american breast cancer patients. *Journal of translational medicine*, BioMed Central, v. 18, n. 1, p. 1–19, 2020. Citado na página 32.
- ZARELLA, M. D. et al. An alternative reference space for h&e color normalization. *PloS one*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 12, n. 3, p. e0174489, 2017. Citado na página 15.



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DIGITAL NA BIBLIOTECA
“JOSÉ ALBANO DE MACEDO”**

Identificação do Tipo de Documento

- () Tese
- () Dissertação
- (X) Monografia
- () Artigo

Eu, **Gerson de Sousa Santos Junior**, autorizo com base na Lei Federal nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 e na Lei nº 10.973 de 02 de dezembro de 2004, a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar, gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação **Análise de Técnicas de Variação de Cor em Imagens Histopatológicas de Mama** de minha autoria, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, pela internet a título de divulgação da produção científica gerada pela Universidade.

Picos-PI 22 de Agosto de 2023.

Assinatura