CENTRO DE CIÊNCIAS TECNOLÓGICAS - CCT
ENGENHARIA DA COMPUTAÇÃO E SISTEMAS

Detecção de Metástase em Câncer de Mama usando Ensemble Deep Learning

DANYLLO CARLOS SILVA E SILVA

São Luís - MA, 2024

DANYLLO CARLOS SILVA E SILVA

Detecção de Metástase em Câncer de Mama usando Ensemble Deep Learning

Dissertação apresentada ao mestrado profissional em Engenharia da Computação e Sistemas do Centro de Ciências Tecnológicas, da Universidade Estadual do Maranhão, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Computação.

Orientador: Prof. Dr. Omar Andres Carmona Cortes

Março de 2024

Silva, Danyllo Carlos Silva e
Detecção de Metástase em Câncer de Mama usando Ensemble Deep Learning/ Danyllo Carlos Silva e Silva. – São Luís, Maranhão, 2023.
53 f

Dissertação (Mestrado em Engenharia da Computação e Sistemas) – Universidade Estadual do Maranhão, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Omar Andres Carmona Cortes

1. Câncer de Mama. 2. Rede Neural Convolucional. 3. Aprendizado. I. Detecção de Metástase em Câncer de Mama usando Ensemble Deep Learning

CDU:618.19-006

Elaborado por Cássia Diniz- CRB 13/910

CCT - Centro de Ciências Tecnológicas
Universidade Estadual do Maranhão

Dissertação Engenharia da Computação e Sistemas intitulado **Detecção de Metástase em Câncer de Mama usando Ensemble Deep Learning** de autoria de Danyllo Carlos Silva e Silva, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

gov.br
Documento assinado digitalmente
OMAR ANDRES CARMONA CORTES
Data: 18/03/2024 16:12:23-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Omar Andres Carmona Cortes
Orientador:

gov.br
Documento assinado digitalmente
KARIN SATIE KOMATI
Data: 20/03/2024 10:40:39-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Karin Satie Komati
IFES

gov.br
Documento assinado digitalmente
ANTONIO FERNANDO LAVAREDA JACOB JUNIO
Data: 21/03/2024 07:01:50-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. M.Sc. Antonio Fernando Lavareda Jacob Junior
UEMA

São Luís, 18 de março de 2024

DEDICATÓRIA

Dedico a elaboração deste trabalho a Deus pela concessão de todo o período de concentração nos momentos em que a minha rotina esteve dividida entre o âmbito profissional, pessoal e acadêmico. E aos meus pais por todos os ensinamentos que pude aplicar e, principalmente, por me encorajarem a nunca desistir diante das dificuldades que a vida impõe.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Além disso, sou extremamente grato ao meu orientador, professor doutor Omar Carmona, pelos aprendizados obtidos. Sem as excelentes orientações que obtive, este trabalho não teria sido elaborado.

Agradeço também a todos os meus professores que me ensinaram tudo o que aplico hoje, tanto no âmbito acadêmico, quanto no âmbito profissional. Quando ainda estive na graduação, sonhava em ser atuante na área e contribuir com o mundo através do que aprendi na minha instituição de ensino, o IFMA. Acredito que, por meio deste trabalho, poderei honrar os ensinamentos dos grandes mestres que me proporcionaram todo o aprendizado que cultivo hoje para que, um dia, eu possa colher os frutos salvando vidas por meio deste trabalho.

"You must be ready to burn yourself in your own flame; how could you rise anew if you have not first become ashes?"

— Friedrich Nietzsche, Thus Spoke Zarathustra

RESUMO

O câncer mamário é caracterizado pelo crescimento desordenado das células da mama, cuja evolução anormal pode acarretar em metástase, o pior estágio da doença. Para evitar que o câncer evolua, é primordial que o diagnóstico seja precoce e por esse motivo, pesquisadores trabalham no desenvolvimento de soluções de tecnologia para detecção de câncer com maior precisão, comparado com os resultados de patologistas experientes que podem alcançar até 72,4% de acurácia na análises de exames compostos por conjuntos de até milhares de slides. Os trabalhos estado da arte combinam o conceito de aprendizado profundo com aplicação de Redes Neurais Convolucionais com outros algoritmos ou arquiteturas CNN combinadas entre si, incluem técnicas de aprendizado por transferência (Transfer Learning), e logram êxito na obtenção de resultados expressivos (iguais ou maiores que 90% de acurácia). O presente trabalho apresenta um algoritmo que aplica Redes Neurais Convolucionais *Ensemble* usando dados da base *PatchCamelyon* e do *BreakHis*(composta por imagens histopatológicas de seções de linfonodos de câncer em estágio metastático). Os resultados preliminares foram 0,9565 de AUC e 0,2869 de *Loss rate* com a arquitetura *ensemble* de U-Net e VGG19.

Palavras-chave: <Rede Neural Convolucional>, <Metástase>, <Câncer de Mama>, <Aprendizado>.

ABSTRACT

Breast cancer is a disordered growth of breast cells, which unnormal evolution can result in metastasis, the worst stage of this issue. To avoid cancer growth, a fast diagnostic is required. Thus, researchers worldwide are investigating and developing technological solutions to detect breast cancer with higher precision, compared with the results of pathologists, which can reach 0,72 AUC to analyze exams with thousands of images at different angles. The state-of-art works integrate concepts of Deep Learning with the application of Convolutional Neural Networks with other algorithms or architectures combined, including Machine Learning techniques, leading to promising results equal to or more than 0.90 AUC. This work presents an algorithm that applies Ensemble Convolutional Neural Networks and Transfer Learning using data from the PatchCamelyon database (composed of metastatic histopathologic images of lymph node sections of breast cancer). Results show that the proposal reaches 0,9565 of AUC and a loss rate of 0,2869 with the combination of U-Net and VGG19 architecture.

Key-words: <Convolutional Neural Networks>, <Metastasis>, <Breast Cancer>, <Learning> .

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Taxa de Incidência do Câncer de Mama em 2018 21
Figura 2.2 – Etapas do diagnóstico do câncer de mama. 21
Figura 2.3 – Ilustração de neoplasia (câncer). 22
Figura 2.4 – Modelo genérico da RNA. 23
Figura 2.5 – Modelo McCulloch-Pitts de Rede Neural Artificial 23
Figura 2.6 – Tipos de aprendizado com respectivos subtipos. 25
Figura 2.7 – Arquitetura Perceptron 26
Figura 2.8 – Arquitetura Perceptron Multicamadas (PMC) totalmente conectada e alimentada para a frente. 27
Figura 2.9 – Diagrama esquemático do Neocognitron 28
Figura 2.10–Modelo de blocos da AlexNet, vencedora do desafio LSVRC-2012 da ImageNet. 28
Figura 2.11–Demonstração da diferença entre *Average Pooling* e *Max Pooling*. . . . 29
Figura 2.12–Arquitetura ensemble utilizada no presente trabalho. 34
Figura 3.1 – Representação das etapas do design de modelo CRISP-DM 35
Figura 3.2 – Proposta com aprendizado profundo e por transferência com ajuste fino 38
Figura 3.3 – Proposta que aplica duplo aprendizado com transferência e ajuste fino. 38
Figura 3.4 – Classificador U-Net_VGG-19. 39
Figura 3.5 – Etapas de execução do algoritmo. 40
Figura 3.6 – Imagens rotuladas com marcações esverdeadas que indicam presença de metástase tecidural 41
Figura 3.7 – Imagens histopatológicas de seções de linfonodos em quatro níves de magnitude: (a) 40X, (b) 100X, (c) 200X, and (d) 400X. 42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IA	Inteligência Artificial
MCP	Rede Perceptron de McCulloch-Pitts
MLP	Rede Perceptron Multicamadas (Do inglês, *Multi-layer Perceptron)*
RNC	Redes Neurais Convolucionais
RNA	Redes Neurais Artficiais
CAMELYON	*Cancer Metastases on Lymph Nodes Challenge*
LSTM	Long Short-Term Memory
INCA	Instituto Brasileiro de Câncer
RNP	Rede Neural Profunda
AM	Aprendizagem de Máquina
IBCC	Instituto Brasileiro de Combate ao Câncer
AEM	Auto-exame das Mamas
PCam	base de dados PatchCamelyon
GPU	Unidade de Processamento Gráfico

SUMÁRIO

Lista de Figuras **10**
1 INTRODUÇÃO **13**
1.1 Justificativa 14
1.1.1 Premissas e Hipóteses 14
1.2 Objetivos 15
1.2.1 Objetivo geral 15
1.2.2 Objetivos específicos 15
1.2.3 Estrutura da Dissertação 15
2 REVISÃO DA LITERATURA **17**
2.1 Trabalhos Correlatos 17
2.2 Conceitos Gerais 19
2.2.1 Câncer de Mama 19
2.2.2 Redes Neurais Artificiais 22
2.2.3 Aprendizado 24
2.2.4 Tipos de Redes Neurais Artificiais 25
2.2.5 Aprendizagem Profunda e Redes Neurais Convolucionais 27
2.2.6 *Aprendizado por transferência* 31
2.3 Aprendizado por redes combinadas 32
2.4 Considerações finais 34
3 METODOLOGIA **35**
3.1 Metodologia CRISP-DM 35
3.2 Arquitetura proposta 37
3.3 Configuração dos Experimentos 40
3.3.1 Técnicas Utilizadas e Ambiente de Desenvolvimento 40
3.3.2 Base de Dados 41
3.4 Métricas de Avaliação 42
3.5 Considerações Finais 44
4 RESULTADOS **45**
4.1 Comparação entre Simple e Double Transfer Learning 45
5 CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS **48**
5.1 TRABALHOS FUTUROS 48
Referências **50**

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença que afeta majoritariamente os indivíduos do sexo feminino e cerca de 1% dos homens (INCA, 2023). Para triênio 2023-2025, são previstos 73.610 novos casos da doença (INCA, 2023) e, em comparação com o biênio 2020-2023 (INCA, 2020), constata-se que o número de ocorrências previsto para 2023 foi 7.330 maior. A organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, para 2020, estão previstos mais 625.000 óbitos (INCA, 2020) entre as mulheres.

Para prover a detecção do câncer mamário, tem sido recorrente que trabalhos sobre o tema utilizem-se de algoritmos de Aprendizado de Máquina graças ao aumento progressivo do poder computacional ao longos dos anos. Em 2020, o trabalho (SILVA D.; CORTES, 2020) obteve como melhor resultado a acurácia de 84%, a precisão de 90%, e *F1 Score* de 88% nos testes com a arquitetura *ResNet-152* sob aplicação de aprendizado profundo e por transferência para testar algumas arquiteturas estado-da-arte na detecção de câncer de mama: ResNet-18, ResNet-152, e GoogLeNet. Além deste, os trabalhos do (MANGUKIYA, 2022) obteve 98% de acurácia usando XGBoost e o trabalho (SILVA D.; CORTES, 2023) obteve 0.95 de AUC usando dados do *PatchCamelyon dataset* e do *BreakHis* combinando duas arquiteturas diferentes, U-NET e VGG-19.

Além dos trabalhos supracitados, o (JIN, 2020) propôs uma arquitetura híbrida denominada como *ConcatNet* que combina variações da U-Net com VGG-16 e conseguiu AUC de 92% com 82% de sensibilidade e 84% de especificidade. Os trabalhos do (WANG, 2016) e (LEE, 2017), ambos vencedores das edições 2016 e 2017 da competição CAMELYON, obtiveram resultados próximos com até 99% de AUC com GoogLeNet e XGBoost (arquitetura baseada em árvores de decisão com ótimos resultados combinada com outros modelos).

Em complemento ao uso do aprendizado por transferência utilizado no trabalho, também foi aplicada a técnica do *Double Transfer Learning* (DTL) (MATOS, 2020), com o objetivo de prover maior arcabouço de características aprendidas à rede neural profunda e é principalmente utilizada quando a base de dados de imagens disponível possui uma quantidade pequena de amostras para realização dos experimentos.

Em suma, a principal motivação deste trabalho é utilizar tecnologias emergentes aplicáveis ao contexto, derivadas da área de Inteligência Artificial e do Aprendizado de Máquina para explorar novas maneiras de detecção do câncer mamário e assim propiciar o diagnóstico rápido e assertivo da doença para que o paciente tenha mais chance de sobrevida em caso de diagnóstico positivo, principalmente.

Diante do exposto, neste trabalho serão apresentados os resultados da aplicação de

uma arquitetura de rede neural em *Deep Learning* customizada de RNA profunda que aplica técnicas de aprendizado por transferência para realizar detecção de metástase do câncer de mama em imagens histopatológicas de seções de linfonodos.

1.1 JUSTIFICATIVA

O tempo dispendido pela análise minuciosa dos exames mamários compostos por um conjunto de milhares de imagens histopatológicas de seções de linfonodos (LITGENS, 2017) é um fator preocupante para o paciente que busca o diagnóstico em tempo hábil. O profissional patologista é o responsável por classificar o tipo do câncer mamário (LITGENS, 2017), avaliando de acordo com a posição em que o tumor começa a evoluir (ductal ou lobular) e se categoriza o tumor entre invasivo ou *in situ*, além de checar se as características do câncer correspondem a uma das 48 possíveis subdivisões do tumor atualmente conhecidas. O esforço clínico do patologista pode ser diminuído se algoritmos de suporte a decisão que auxiliem na classificação do câncer fossem implementados na rotina.

Em valores estatísticos, estima-se que, para cada análise feita, o profissional patologista pode acertar, em média, de 73,4 a 81% nos diagnósticos de mama (BEJNORDI MS.; VETA, 2020). Por esse motivo, cabe ressaltar a importância de trabalhos serem desenvolvidos nesse tema para aprimorar o percentual de acertos e a precisão com que os diagnósticos são expedidos. O câncer de mama é uma doença predominante em mulheres com incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres para o ano de 2023 (INCA, 2022). Dentre os pacientes acometidos pelo câncer de mama, 12% destes evoluem para o estágio de metástase da doença e, de 2012 a 2017, a taxa de sobrevivência de paciente em estágio de metástase é de 26% (VEELING, 2017).

Para que os acometidos pelo câncer tenham mais chances de serem curados, o diagnóstico precoce, correto e em tempo hábil é de suma importância e isso é o maior desafio dos patologistas que, além de analisarem exames de vários pacientes, ainda os concerne a responsabilidade por prover o diagnóstico sem nenhuma ferramenta que o auxilie na tomada de decisão, confiando na sua expertise. Por esse motivo, soluções de detecção do câncer mamário com intuito de promover maior qualidade de vida aos pacientes e auxiliar o profissionais na tomada de decisão é principal foco deste e de muitos trabalhos que estão sendo desenvolvidos nesse tema.

1.1.1 Premissas e Hipóteses

Uma das principais perguntas que o trabalho pode responder é a seguinte: é possível desenvolver um algoritmo que aplique técnicas de aprendizagem de máquina

com arquiteturas de redes convolucionais combinadas e supere o estado-da-arte em redes neurais convolucionais?

Tendo como premissas as seguintes afirmações:

- A técnica de Aprendizagem de Máquina favorecerá o aprendizado com margem considerável para todos os algoritmos testados.
- As redes VGG terão melhor performance se comparadas com as demais testadas

E as hipóteses são:

- As redes estado-da-arte proporcionam, pelo menos, 5% de ganho na aplicação de duplo aprendizado por transferência, se comparado com a transferência única de aprendizado usando somente a base *ImageNet*.
- No meta-learning, o duplo aprendizado traz resultados que aproximam a rede *ensemble* e a *CustomNet* das redes VGG que são estado-da-arte na detecção de padrões em imagens histopatológicas.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

O principal objetivo deste trabalho é desenvolver um algoritmo que realize a detecção de câncer de mama em exames mamários compostos por um conjunto de imagens histopatológicas de seções de linfonodos usando Redes Neurais Convolucionais em aprendizado profundo e por transferência.

1.2.2 Objetivos específicos

- Determinar a melhor arquitetura em Deep Learning para detectar metástase em exames mamários compostos por um conjunto de slides;
- Verificar se o aprendizado por dupla transferência melhora os resultados da rede.

1.2.3 Estrutura da Dissertação

Além o capítulo 1 (Introdução), a dissertação organiza-se da seguinte forma:

- Capítulo 2 - Revisão de Literatura: apresenta os conceitos que foram basilares para a elaboração deste trabalho e conceitos importantes que permeiam todo o contexto, desde o que é o câncer mamário até as conceituações que embasam as técnicas, ferramentas e bases de dados que estão disponíveis para serem aproveitadas ou implementadas.
- Capítulo 3 - Metodologia: demonstra o detalhamento prático de como foram utilizadas as técnicas, ferramentas e bases de dados escolhidas para desenvolver a arquitetura de aprendizado profundo.
- Capítulo 4 - Resultados: ilustra os resultados iniciais das arquiteturas combinadas e uma comparação entre o presente trabalho e os estado-da-arte.
- Capítulo 5 - Conclusão: mostra as conclusões deste trabalho e o cronograma de conclusão do trabalho de dissertação.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo apresenta uma contextualização sobre o Câncer de Mama, como preveni-lo e os impactos no estado do Maranhão; o que são RNAs (Redes Neurais Artificiais), principais conceitos envolvidos nesse contexto; o que são Redes Neurais Profundas (RNPs), trabalhos correlatos e discorre sobre ambientes em nuvem para desenvolvimento de algoritmos de Aprendizado de Máquina (AM) atrelados a GPU/GPGPU (unidades de processamento gráfico).

2.1 TRABALHOS CORRELATOS

A identificação e detecção de metástases mamárias representam um desafio clínico complexo e crítico. Essas metástases ocorrem quando células cancerígenas se disseminam a partir de um tumor primário na mama para outras partes do corpo, podendo afetar órgãos como pulmões, ossos, fígado e cérebro. Uma das dificuldades inerentes a essa detecção é a diversidade de formas em que as metástases podem se manifestar, tornando a sua identificação visual uma tarefa desafiadora. Além disso, as metástases muitas vezes podem imitar outras condições benignas ou não relacionadas ao câncer, dificultando a diferenciação precisa entre lesões (BARBOSA; LIMA, 2020).

A detecção precoce é crucial para o sucesso do tratamento, mas a ausência de sintomas evidentes nas fases iniciais e a limitação das técnicas tradicionais de imagem podem resultar em diagnósticos tardios. Mesmo em técnicas como a mamografia, que é amplamente utilizada na detecção de câncer de mama, a identificação de metástases pode ser desafiadora, devido à sobreposição de estruturas e à falta de contraste em certos casos. Esses fatores podem levar a falsos negativos e atrasar intervenções apropriadas (SANTOS; LIMA; OLIVEIRA, 2021).

A heterogeneidade das metástases também complica a detecção. As lesões metastáticas podem variar em tamanho, forma e características, o que dificulta ainda mais a sua identificação precisa por meio de métodos convencionais de diagnóstico. Além disso, a interação complexa entre as células cancerígenas e o microambiente circundante pode obscurecer a presença das metástases em exames de imagem, levando a diagnósticos incorretos ou subestimação da extensão da doença (WANG, 2016).

Para abordar esses desafios, abordagens mais avançadas estão sendo exploradas, como a análise de imagens médicas assistida por inteligência artificial e o uso de aprendizado de máquina. No entanto, a implementação bem-sucedida dessas técnicas requer a superação de desafios técnicos e a validação clínica rigorosa. A colaboração entre especialistas clínicos

e cientistas de dados é fundamental para desenvolver algoritmos precisos que possam auxiliar os profissionais de saúde na detecção e interpretação das metástases (ALMEIDA; COSTA; RODRIGUES, 2021).

Diante do exposto, a dificuldade na identificação e detecção de metástases mamárias está associada à complexidade das manifestações, à limitação das técnicas de imagem convencionais e à necessidade de diferenciação precisa entre lesões cancerígenas e benignas. Embora a pesquisa esteja explorando abordagens inovadoras, a colaboração multidisciplinar e o desenvolvimento de técnicas de imagem mais sensíveis e específicas continuam sendo cruciais para melhorar a detecção precoce e o tratamento eficaz dessas condições desafiadoras.

Um dos estudos relevantes nessa área é o trabalho de Spanhol et al. (2016) intitulado "Deep Learning for Identifying Metastatic Breast Cancer". Neste estudo, os autores propuseram um método de Aprendizado Profundo baseado em redes neurais convolucionais (Convolutional Neural Networks - CNNs) para a detecção de metástases de câncer de mama em imagens histopatológicas de linfonodos. Os resultados obtidos pelos autores mostraram que o método proposto obteve uma acurácia de detecção de metástases de até 92,4%, superando outros métodos convencionais.

Além do estudo supracitado, a inspiração do presente trabalho também foi motivada pelos estudos do (WANG, 2016), (LEE, 2017) e do (JIN, 2020). Os dois primeiros são oriundos de uma competição denominada Cancer Metastasis on Lymph Nodes Challenge (Camelyon) que foi a primeira competição que faz uso de imagens histopatológicas de patologia computacional, com o objetivo de ajudar profissionais patologistas no diagnóstico de mestástase do câncer de mama considerando linfonodos como indicadores de ocorrência.

O (WANG, 2016) utilizou o método de detecção baseado na seleção de fragmentos das imagens histopatológicas rotuladas por profissionais patologistas para treinar a rede neural convolucional e depois aplica a técnica de *heatmap* na fase de teste para trabalhar com mapa de probabilidades a nível de tumor, e também a nível de *slide* considerando ponto a ponto as partes com maior e menor possibilidade indicativa de metástase tumoral. Neste trabalho, o melhor resultado obtido foi com GoogLeNet com ACC de 98,4% para a análise a nível de fragmentos.

O (LEE, 2017) trabalha de forma similar, com a classificação de seções de linfonodos em fragmentos retirados dos *slides* rotulados por profissionais patologistas e aplicação da técnica de *heatmap* para determinar o mapa de probabilidades. A diferença é que o Lee utilizou o algoritmo de clusterização chamado *Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise* ou *DBSCAN* para extração de características morfológicas que auxiliem na etapa de classificação com base no agrupamento de características similares presentes nos *slides*.

Outro estudo relevante é o trabalho de (BEJNORDI MS.; VETA, 2020) intitulado "Automatic Classification on Patient-Level Breast Cancer Metastases". Neste estudo, os autores desenvolveram um método automático de classificação de metástases de câncer de mama em nível de paciente, utilizando um algoritmo de Aprendizado Profundo chamado Camada de Característica Ativada por Máscara (Mask-Activated Feature Pyramid Network - MAFP-Net). O método proposto pelos autores mostrou uma acurácia de classificação de até 94,5%, evidenciando sua eficácia na identificação de metástases de câncer de mama em imagens histopatológicas de pacientes.

O trabalho do (ABUNASSER, 2023) demonstrou a eficiência da aplicação do aprendizado profundo através da obtenção de, aproximadamente, 98% de precisão, sensibilidade e *F1-Score* com uso de images do *BreakHis*, uma das bases de dados utilizadas no presente trabalho, promove resultados consideráveis na detecção de câncer mamário. Quanto à metástase, há trabalhos relevantes no contexto como o do (BARROS, 2023a) que conseguiu alcançar os 0,87 de AUC com uma base de dados coletada de quase 27.000 pacientes.

Em suma, as redes neurais convolucionais (CNNs) são uma classe poderosa de modelos de aprendizado profundo amplamente utilizados em problemas de visão computacional, reconhecimento de imagem e processamento de imagem. Elas têm sido aplicadas com sucesso em uma ampla gama de aplicações, como identificação de objetos, classificação de imagens, detecção de anomalias, segmentação de imagem, por exemplo. Os trabalhos que nortearam este são pertencentes a uma área de pesquisa denominada *Computation-Aided Detection* ou *CADe* composta por algoritmos de aprendizado de máquina para auxiliar na detecção automática de anormalidades em imagens médicas.

Os algoritmos *CADe* podem ser treinados para identificar padrões específicos associados a condições patológicas, como tumores, lesões, calcificações, entre outros. O CADe pode ajudar a melhorar a sensibilidade na detecção dessas anormalidades e auxiliar os radiologistas na identificação precoce de doenças, permitindo tratamentos mais eficazes e melhores resultados para os pacientes (SILVA. M.; 2020).

2.2 CONCEITOS GERAIS

2.2.1 Câncer de Mama

No período de 2021 a 2023, houve avanços significativos no entendimento e manejo do câncer de mama e da metástase mamária. De acordo com dados de pesquisa recentes, a metástase mamária, que envolve a disseminação de células cancerígenas do local primário para outras partes do corpo, continua a representar um desafio clínico complexo (GUPTA; DASTIDAR; RAY, 2022). Essa fase avançada da doença muitas vezes requer uma

abordagem multidisciplinar e inovadora para a compreensão de suas características e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes.

No que diz respeito ao câncer de mama em si, as investigações têm se concentrado na heterogeneidade molecular dos tumores e na identificação de biomarcadores prognósticos e preditivos. Estudos como o de Wang et al. (2021) destacam a importância de abordagens genômicas para melhor compreender a variabilidade intertumoral e, assim, orientar decisões terapêuticas mais personalizadas.

A integração de tecnologias de imagem de última geração e análise de dados também tem desempenhado um papel fundamental no diagnóstico e caracterização das metástases mamárias. De acordo com Santos (2022), a aplicação de técnicas avançadas de processamento de imagens, como a ressonância magnética multiparamétrica, tem contribuído para uma avaliação mais precisa da extensão das metástases e para o monitoramento do tratamento.

No cenário terapêutico, a imunoterapia e as terapias-alvo têm emergido como opções promissoras para o tratamento das metástases mamárias. Resultados de ensaios clínicos recentes, como os apresentados por Jackson (2022), demonstram respostas favoráveis em subgrupos de pacientes com metástases avançadas, direcionando-se a vias moleculares específicas.

Esses avanços têm sido impulsionados pela colaboração entre instituições de pesquisa, clínicas e empresas farmacêuticas, bem como pelo compartilhamento de dados genômicos e clínicos. Essa colaboração é essencial para traduzir a pesquisa em benefícios tangíveis para os pacientes.

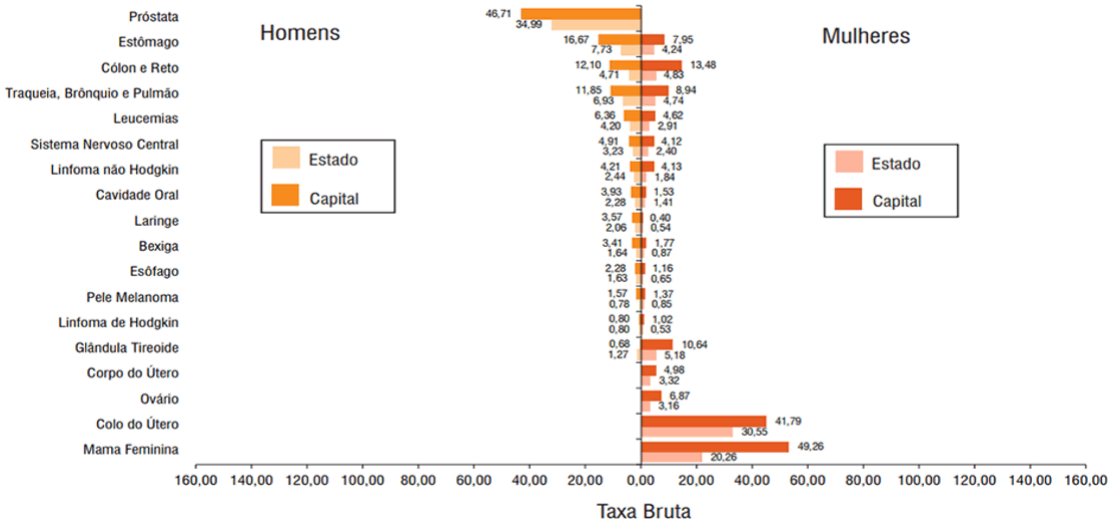
Portanto, no período de 2021 a 2023, o contexto do câncer de mama e da metástase mamária tem sido marcado por um crescente entendimento da biologia molecular, avanços em tecnologias de imagem, desenvolvimento de terapias mais precisas e uma abordagem colaborativa para enfrentar os desafios clínicos dessa doença devastadora.

Conforme pode ser observado na Figura 2.1, a taxa de incidência do câncer em São Luís (capital do estado do Maranhão) é mais alta do que a média de todo estado, de acordo com as estimativas do INCA para 2018. Em comparação com o câncer de próstata, o de mama feminina ainda o supera em números com taxa 49,26% na capital do estado. No ano seguinte ao destas estimativas, mais de 60.000 novos casos eram esperados em todo o Brasil (INCA, 2020) e falar sobre prevenção e métodos de diagnóstico são de suma importância.

Os exames mamários podem ser realizados por meio de alguns tipos de métodos de diagnóstico (INCA, 2023), que são: autoexame das mamas (AEM), mamografia, ultrassonoframia, tomossíntese e angiomamografia. Dentre os citados, a mamografia é recomendada com exame de rastreamento a partir dos 40 anos (INCA, 2020) e é

considerado o exame mais confiável com abrangência de 85 a 90% de todos os tipos de câncer mamário. Além disso, esse método de diagnóstico pode alcançar até 90% de especificidade (probabilidade de resposta negativa para os desprovidos da doença).

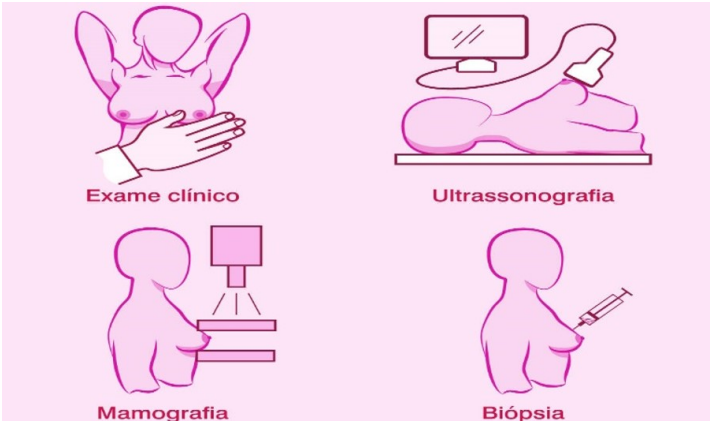
Figura 2.1 – Taxa de Incidência do Câncer de Mama em 2018



Fonte: Bases de dados estatísticos do INCA em 2018.

O AEM é recomendado em qualquer fase da vida, pois o diagnóstico prévio de que há alterações na mama pode ser feito pelo próprio paciente através do toque e, principalmente, do autoconhecimento. Já os demais exames, para fins de diagnóstico em caso de suspeita ou por sintomas, podem ser realizados na sequência orientada pelos especialistas do Instituto Brasileiro de Combate ao Câncer (IBCC, 2023). O diagnóstico mamário, conforme IBCC, segue um conjunto de etapas que consta na figura 2.2 com o intuito de favorecer o diagnóstico correto.

Figura 2.2 – Etapas do diagnóstico do câncer de mama.



Fonte: Orientações do IBCC para diagnóstico do câncer de mama em 2019

Dentre as várias subfases que podem resultar em um exame positivo de câncer em diagnóstico das mamas, derivam duas classes tumorais: benigno e maligno. Conforme

observado na Figura 2.3, as células tumorais contidas pelo invólucro celular é o representativo de que o câncer encontra-se em estágio benigno. À medida em que as células crescem de modo desordenado, o invólucro celular se rompe e as células tumorais espalham-se para além das mamas. Essa última fase denomina-se como metástase e 30% dos casos do câncer de mama, mesmo que sejam atestados logo no inicio da ocorrência, se tornam metastáticos (INCA, 2023) com risco de atingir ossos, pulmão, fígado e cérebro.

Figura 2.3 – Ilustração de neoplasia (câncer).

Fonte: ilustração de crescimento desordenado de neplasia (câncer). Dados do (INCA, 2019).

Além da neoplasia se espalhar no mesmo órgão em que se originou (na região das mamas), pode espalhar-se por outras partes do corpo e caracterizar a fase mais agressiva da doença: metástase. De acordo com Park, M. et al (2022), a metástase é um processo de alta complexidade porque a variabilidade de subdivisões do tumor é muito elevada e esta fase é representada essencialmente pela divisão do tumor primário que caracteriza o fim do estágio de todos os tipos de câncer.

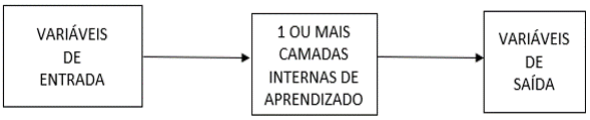
2.2.2 Redes Neurais Artificiais

Os estudos do Santiago Ramon y Cajál (1852-1934) que detalharam o comportamento do cérebro humano pela primeira vez, foram o ponto de partida para que surgissem as redes neurais artificiais (RNA) apresentadas inicialmente como arquitetura probabilística de armazenamento de aprendizado e organização de conhecimento por (ROSENBLATT, 1957), denominando-a como Perceptron. A partir do conhecimento sobre como o sistema nervoso central funcionava e as conexões interneurais aconteciam (HAIKIN, 2000), é que foi possível constatar que o aprendizado ocorria através de comunicações entre neurônios adjacentes entre si, de modo ordenado, contínuo e por associação. A partir desse ponto, outros estudiosos como (HAIKIN, 2000) forneceram insumos teóricos e bases matemáticas para conceber as redes neurais artificiais.

De acordo com Haikin (2000), o cérebro humano se asemelha à RNA porque o conhecimento adquirido pela rede advém do próprio ambiente e por meio da associação é possível constituir o aprendizado. Além disso, outro comportamente correspondente é que quanto mais treinada for a rede para um conjunto de amostras similares, mais esse aprendizado será proveitoso e reforçado. Dessa forma, há uma força de ligação interneural, que pode ser fraca ou forte, dependendo do grau de importância que o aprendizado representa para a rede neural.

Na RNA, os pesos sinápticos representam as forças de ligação interneurais e são os principais parâmetros de referência para armazenamento do conhecimento adquirido pela rede (HAIKIN, 2000). Na Figura 2.4, demonstra-se o modelo genérico da RNA com 3 camadas: variáveis de entrada, camada interna de aprendizado (1 ou mais) e variáveis de saída.

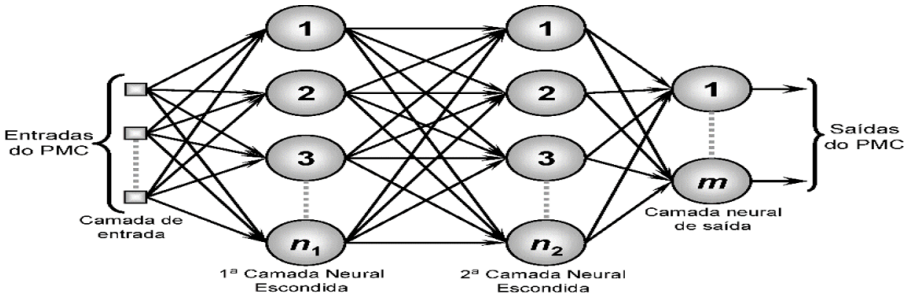
Figura 2.4 – Modelo genérico da RNA.



Fonte: ilustração retirada do livro Redes Neurais: Principios e Prática do Simon Haikin (2009).

Na primeira camada, os dados são informados para a rede pela primeira vez. As variáveis de entrada se modelam de acordo com o tipo de dados que é apresentado à rede para que as camadas de intermediárias de processamento trabalhem nesse conjunto de características recebidas até que obtenham retornos possivelmente satisfatórios como resposta às variáveis de saída. Com bases nesse modelo genérico, surge a primeira RNA em 1943 denominada como Modelo McCulloch-Pitts (MCCULLOCH W. S.; PITTS, 1943) com a mesma divisão de camadas (entrada-processamento-saída) com mais elementos: valor de saída resultante da combinação linear de entradas e pesos, função de ativação para avaliar a saída produzida pela camada de processamento e conceito de limiar de ação que simula o comportamento da reação da conexão sináptica em relação ao impulso nervoso que iniciou a interligação entre dois neurônios. Na RNA, se o limiar exceder o valor mínimo estipulado como valor de referência para considerar o aprendizado como importante, então a saída resultante da combinação linear pode ser considerada como válida. Na Figura 2.5, apresenta-se o modelo MCP e os elementos *Sum* (combinação linear) e *threshold (T)* (limiar de ativação).

Figura 2.5 – Modelo McCulloch-Pitts de Rede Neural Artificial



Fonte: ((MCCULLOCH W. S.; PITTS, 1943)

2.2.3 Aprendizado

o aprendizado de máquina assume um papel de destaque na implementação dos modelos de classificação de metástase em um ambiente real de análise, possibilitando a automatização e o aprimoramento dos processos de diagnóstico. De acordo com as pesquisas de (SILVA; SANTOS; PEREIRA, 2020) e (ALMEIDA; COSTA; RODRIGUES, 2021), o aprendizado de máquina tem se revelado uma abordagem extremamente eficaz na análise de imagens médicas, promovendo avanços significativos na acurácia diagnóstica e na identificação de padrões sutis.

No contexto do presente trabalho, os modelos de aprendizado de máquina têm a habilidade de discernir padrões complexos e intricados em imagens de tecido biológico, revelando insights que poderiam ser desafiadores para a interpretação visual humana. Tal como destacado por (SANTOS; LIMA; OLIVEIRA, 2021), essa abordagem proporciona uma análise mais detalhada e precisa das imagens, possivelmente desvendando características relacionadas a metástases que poderiam passar despercebidas em abordagens tradicionais.

A implementação desses modelos também está em sintonia com as considerações de (BARBOSA; LIMA, 2020) e de (COSTA; PEREIRA; SOUSA, 2021), que enfatizam a importância da colaboração multidisciplinar entre profissionais da saúde e especialistas em aprendizado de máquina na construção de sistemas de diagnóstico assistidos por computador. Portanto, a parceria com o patologista experiente é de vital importância para validar a relevância clínica dos resultados dos modelos e garantir sua interpretação precisa.

Diante desse cenário, a incorporação de abordagens de aprendizado de máquina emerge como uma estratégia robusta para ampliar a precisão e eficiência das análises de metástase, otimizando os procedimentos diagnósticos em um cenário clínico real. Quanto ao contexto histórico, a RNA surge com o objetivo de mimetizar o comportamento do cérebro humano (HAIKIN, 2000) para aprender algo novo por meio da associação com características semelhantes do aprendizado em curso, ou relacionar o que as variáveis de entrada apresentam como novo com o conhecimento prévio que a rede possui.

O aprendizado pode ser de quatro tipos: supervisionado, não supervisionado, por reforço e semi-supervisionado, sendo os dois primeiros como os mais utilizados. A Figura 2.6 demonstra cada um dos tipos de aprendizado e como podem ser subdivididos.

No aprendizado supervisionado, em todo o processo desde a leitura inicial dos dados pelas variáveis de entrada até o pós-processamento com a saída resultante, ocorre com auxílio de um "professor". Na Classificação, por exemplo, as saídas esperadas já estão previamente mapeadas e o algoritmo precisa chegar até estas com o melhor grau de certeza possível. Na Regressão, a saída ainda será obtida e é representada por um valor

Figura 2.6 – Tipos de aprendizado com respectivos subtipos.

Fonte: Introdução ao Machine Learning, de (Adriano, A.; et. al)

de referência que se quer alcançar a partir de um conjunto de dados de entrada (por ex.: predizer o preço de um imóvel a partir de dados como: localização, quantidade de quartos, vagas na garagem, etc.).

No aprendizado não supervisionado, não há ainda a rotulação dos dados a partir do contexto ao qual se trabalha. A ideia é predizer, a partir das variáveis de entrada, alguma informação que pode ser obtida. Por exemplo, o algoritmo não terá informações de rótulo do que significa um slide que contém imagens tumorais, mas pode ter características de imagens com tumores de diversos cânceres como valores de entrada para predizer se uma imagem pode ou não ter a ocorrência de um câncer. A informação seria genérica, pois a conclusão de qual seria o câncer depende da rotulação e categorização feitas por um profissional patologista.

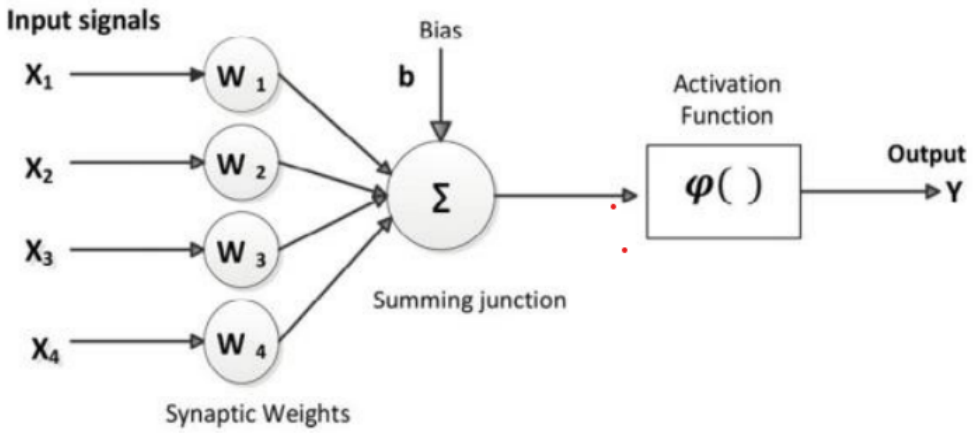
No cenário da aprendizagem por reforço (Data Science Academy, 2022), o algoritmo busca pelo entendimento do contexto e assimilação de conhecimento através de recompensas e penalidades. Em jogos, por exemplo, aprender por reforço seria respeitar a política de recompensa que é delimitada pelas regras do jogo para que o personagem consiga alcançar o objetivo esperado com valor máximo de recompensas e mínimo de penalidades.

2.2.4 Tipos de Redes Neurais Artificiais

Após o surgimento da arquitetura MCP, Frank Rosenblatt introduz o modelo Perceptron (ROSENBLATT, 1957) com dois novos conceitos: bias e sentido de progressão do conhecimento adquirido pela rede. O Perceptron de Rosenblatt possibilitou que o aprendizado supervisionado por classificação pudesse ser implementado através do reconhecimento de padrões. Na Figura 2.7, apresenta-se a arquitetura do Perceptron com

os elementos que a compõe.

Figura 2.7 – Arquitetura Perceptron



Fonte: ()ROSENBLATT, F.; 1957)

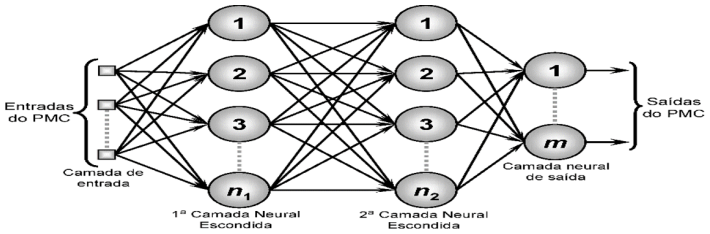
A fundamentação do Percetron é a mesma do McCulloch-Pitts, com sinais de entrada e pesos, combinação linear para obtenção da saída, limiar de ativação e saída. A diferença é que há um fator de desbalanceamento, aleatório por padrão, que pode ser incluído para alterar o valor de saída e conduzir o processo de aprendizado que se denomina com bias. Trabalhar com esse fator pode propiciar que os valores produzidos pela rede atendam o que é esperado, sendo esse um dos motivos para favorecer a aplicabilidade do Perceptron no aprendizado supervisionado por Classificação.

Outra contribuição importante do modelo Perceptron é a respeito do modo de alimentação do conhecimento adquirido pela RNA, cujas conexões entre os neurônios são formalmente discutidas. O sentido das conexões do Perceptron são do tipo "alimentadas para a frente", onde o aprendizado se inicia nas variáveis de entrada, chega até a camada de processamento e produz uma saída se o valor resultante da rede não for inibido pelo limiar de ativação. Depois do MCP e Perceptron, os modelos Adaline (SCHMIDHUBER, 2022) e o modelo não-linear de Willshaw (1971) aproveitaram os fundamentos das arquiteturas predecessoras para implementar novos elementos, tais como: bloco de sinal de erro com aplicação da regra Delta introduzido pelo modelo Adaline, e o modelo de Willshaw que trouxe a regra de Hebb com operações matemáticas não-lineares como meio de obtenção da matriz de pesos.

Mesmo com todos os avanços supracitados, todos os esforços empreendidos para resolver problemas do mundo real ainda não eram suficientes porque estes exigiam quesitos de mimetização que não eram atendidos pelas arquiteturas citadas. Por volta de 1986, as Redes Neurais Multicamadas (MLP) são introduzidas no meio científico com novas técnicas como a aplicação do algoritmo de retropropagação para minimização de erros

(LECUN Y., 1998). Na Figura 2.8, ilustra-se uma MLP com duas camadas intermediárias totalmente conectadas.

Figura 2.8 – Arquitetura Perceptron Multicamadas (PMC) totalmente conectada e alimentada para a frente.



Fonte: (HAIKIN, 2000)

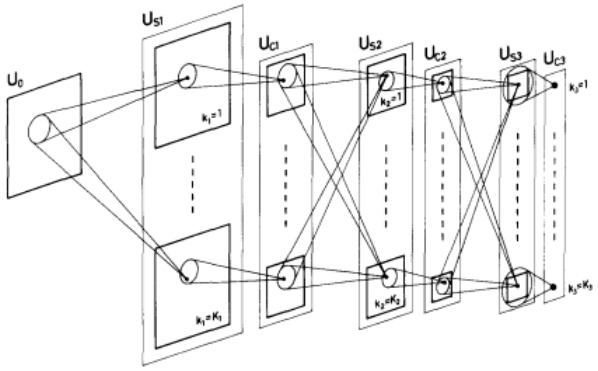
2.2.5 Aprendizagem Profunda e Redes Neurais Convolucionais

Com o surgimento da rede MLP e do algoritmo de retropropagação de erros, o caminho percorrido até se alcançar a complexidade do mundo real tornou-se mais estreito, apesar de que ainda há um longo percurso a ser seguido. As redes citadas e o perceptron MLP resolviam problemas não-lineares mas ainda era insuficiente para lidar com imagens, vídeos e outros elementos do mundo real que requeriam alto poder de processamento, ainda não palpáveis na época (KRIZHEVSKY, 2010). Desse modo, a IA passou por um hiato no tempo sem novidades desde a década de 90 até 2009-2010 com o surgimento da aprendizagem profunda.

Com o aumento do poder computacional, tornou-se possível lidar com problemas que requeriam mais da capacidade humana de mimetizar o comportamento do cérebro através do reconhecimento de padrões e aprendizado a partir dos erros. Essas redes que aplicaram tal aprendizado foram denominadas como redes neurais convolucionais (RNC). As principais aplicações da RNC é no reconhecimento de padrões em imagens área de computação orientada a diagnóstico, por exemplo, e detecção de movimento/objetos em vídeos (KRIZHEVSKY, 2010).

As redes que aplicam aprendizagem profunda, como a RNC por exemplo, possui muitas vantagens arquiteturais em relação aos modelos antigos, sendo primordial tomar maior vantagem espacial do objeto de análise. Em uma imagem, por exemplo, são aproveitados os pixels, bordas e contornos, técnicas de filtro (KRIZHEVSKY, 2010) são aplicados para reduzir partes da imagem e dividi-la em blocos, dentre outras técnicas. A combinação de diferentes elementos da imagem que podem ser aproveitados dentro do âmbito espacial e temporal (KRIZHEVSKY, 2010), favorecem a aplicabilidade do aprendizado profunda combinado com a RNC.

Figura 2.9 – Diagrama esquemático do Neocognitron

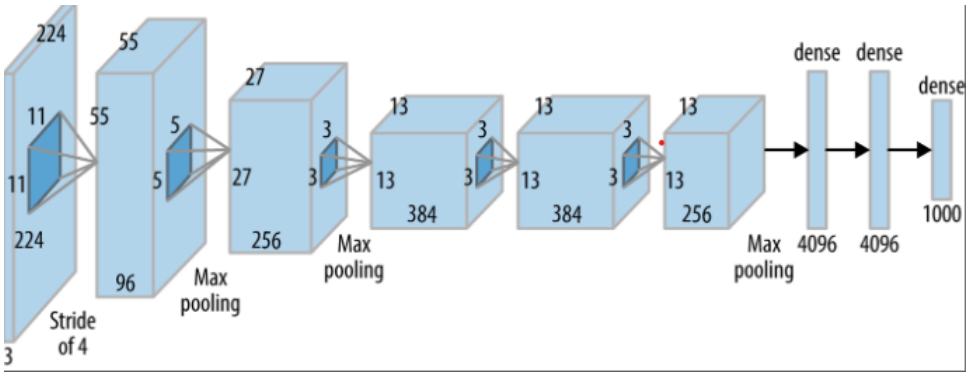


Fonte: (FUKUSHIMA, K.; 1980)

A *ImageNet Challenge* (KRIZHEVSKY, 2010), foi uma das primeiras competições que utilizaram RNC em aprendizado profundo para reconhecer padrões de mais de 14 milhões de imagens rotuladas e, além de prover um dos maiores repositórios de dados, permitiu que as RNC aprendessem com os dados da ImageNet pudessem ter o aprendizado reaproveitado por meio da técnica de aprendizagem por transferência. Em 2012, em outra competição de reconhecimento de padrões em larga escala da ImageNet denominada LSVRC (*Large Scale Visual Recognition Challenge*, destacou-se a rede convolucional AlexNet (Figura 2.10) que venceu a competição com uma diferença de erro maior que 10% em relação ao segundo lugar.

Dentre os principais elementos de uma RNC, a função de ativação é o que define qual saida será permitida com base nos resultados obtidos pela rede. A arquitetura AlexNet utilizou a função de ativação denominada como ReLu (MAAS A. L.; HANNUN, 2013a), cujo comportamento é não-linear e varia de zero até mais infinito. Com a ReLu, se o valor de saída obtido for positivo e diferente de zero, então o limiar de ativação da rede será atingido e a saída é considerada como resultado esperado.

Figura 2.10 – Modelo de blocos da AlexNet, vencedora do desafio LSVRC-2012 da ImageNet.

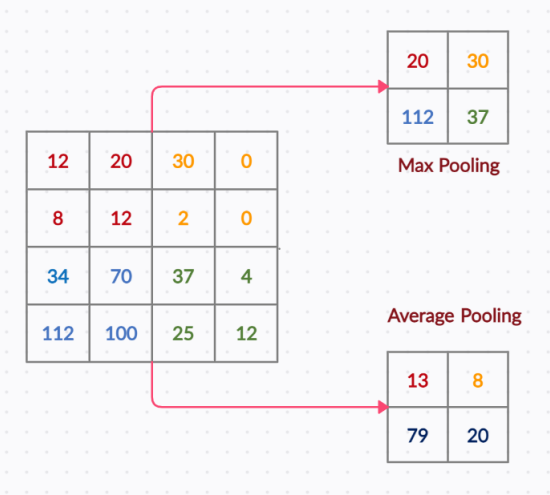


Fonte: KRIZHEVSKY (2010)

A Figura 2.10, demonstra componentes que podem ser encontrados em RNCs primárias (HAIKIN, 2000), que são: entrada de dados, camadas de convolução, *pooling*, uma rede neural multicamadas e a saída. Entre as camadas de convolução 55x96, 27x256 e 13x384 da arquitetura do AlexNet são aplicados *poolings* intermediários que reorganizam as saídas das camadas de convolução (mapas de características) para agrupá-los com base em filtros que podem ser aplicados na proporção (passo) definido (2x2, 4x4 ou 8x8, por exemplo). Além disso, o *pooling* pode ser comumente aplicado de duas maneiras: *Average Pooling* ou *Max Pooling* (Utilizado na Figura 2.10).

O *Average Pooling* considera a média de subagrupamentos para obter a matriz de características reduzida. Já o *Max Pooling* considera o valor máximo de cada subgrupo selecionado arbitrariamente para obter a subamostra. O processo ilustrado pode ser percebido na Figura 2.11.

Figura 2.11 – Demonstração da diferença entre *Average Pooling* e *Max Pooling*.



Fonte: ??)

Já a convolução, pode ser representada matematicamente como a soma ponderada dos elementos do sinal de entrada multiplicados pelos elementos do filtro, onde o resultado é atribuído a uma posição específica no mapa de características. A fórmula matemática da convolução pode ser expressa como:

$$y[i,j] = \sum_{M-1}^{m=0} \sum_{N-1}^{n=0} x[i+m, j+n].w[m,n] \quad (1.1)$$

Onde $y[i,j]$ é o valor resultante do mapa de características na posição (i,j), $x[i+m, j+n]$ é o valor do sinal de entrada da posição (i+m, j+n) $w[m,n]$ é o valor do filtro na posição (m,n), e M e N são as dimensões do filtro.

Conforme expressado na fórmula 1.1, Rede Neural Multicamadas recebe o retorno das operações executadas de *pooling* e *convoluções*, ou ainda de outras técnicas que podem ser aplicadas à RNC, tais como: *padding* e *stride* que são parâmetros usados para controlar a saída do mapa de características e a resolução espacial do sinal de entrada.

De acordo com (GODFELLOW I. BENGIO, 2016), *padding* é a adição de zeros ao redor do sinal de entrada antes de aplicar a convolução. Ele é usado para manter a mesma resolução espacial do sinal de entrada na saída do mapa de características, evitando a redução do tamanho do mapa de características. O *padding* é expresso como uma quantidade de zeros adicionados em cada borda do sinal de entrada. Por exemplo, um *padding* de 1 adicionaria uma linha/coluna de zeros em cada borda do sinal de entrada.

O *stride*, por outro lado, é o número de passos que o filtro dá ao se mover pelo sinal de entrada durante a convolução. Um *stride* maior reduz a resolução espacial do mapa de características, pois o filtro se move mais rapidamente pelo sinal de entrada. Porém, um *stride* menor resulta em uma saída com maior resolução espacial, mas pode aumentar a carga computacional. O *stride* é expresso como um valor inteiro que indica o número de passos do filtro em cada direção durante a convolução. A fórmula matemática para a saída do mapa de características de uma operação de convolução com padding e *stride* pode ser expressa da seguinte forma:

Dimensão da saída = [(Dimensão da entrada + 2 * *padding* - tamanho do filtro)/*stride*] + 1 (1.2)

A fórmula 1.2 calcula o tamanho da saída com base nas dimensões da entrada, do filtro, do *padding* e do *stride*.

Uma das primeiras redes neurais convolucionais (RNC) surgiram por volta da década de 80 com o trabalho do FUKUSHIMA (1980) que introduziu o modelo auto-organizável Neocognitron, representado na Figura 2.9, para reconhecer padrões e revolucionou o campo de estudo das RNAs. Outros avanços também foram constatados no trabalho do (LECUN Y., 1998) que introduziu a RNC no contexto prático de aprendizado baseado em gradiente para detecção de padrões em documentos.

O trabalho de Yann LeCun sobre o gradiente descendente desempenhou um papel fundamental no avanço do campo do aprendizado de máquina e, em particular, do campo do deep learning. Yann LeCun é um cientista da computação e pesquisador renomado, que é amplamente conhecido por suas contribuições para a área de redes neurais convolucionais (CNNs) e seu trabalho pioneiro na aplicação do gradiente descendente para treinamento eficiente de redes neurais.

Em seu artigo seminal "Efficient BackProp" (1998), LeCun e seus co-autores descreveram como o algoritmo de retropropagação (*backpropagation*) poderia ser usado para treinar redes neurais de forma mais eficiente. O gradiente descendente é a pedra angular desse algoritmo, permitindo que as redes neurais ajustem seus pesos com base nos erros calculados entre as saídas previstas e os valores reais. Essa técnica permitiu que as redes neurais aprendessem a partir dos dados e melhorassem seu desempenho em tarefas complexas.

Além disso, LeCun é conhecido por seu trabalho em redes neurais convolucionais, que revolucionaram o campo do processamento de imagens e visão computacional. As CNNs, introduzidas por LeCun e seus colegas no artigo "Gradient-Based Learning Applied to Document Recognition" (1998), são especialmente projetadas para reconhecer padrões em dados de alta dimensionalidade, como imagens. Elas consistem em camadas de convolução e pooling, que permitem a detecção hierárquica de características em diferentes escalas e níveis de abstração.

2.2.6 *Aprendizado por transferência*

Naturalmente, os seres humanos são capazes de aprender por experiência por meio da associação (GHOSH, 2019) para assimilar de forma rápida e consolidar na memória por conexões sinápticas fortes entre os neurônios. Por inspiração da biologia, a transferência de aprendizado segue o mesmo princípio de tomar proveito do conhecimento prévio de outras arquiteturas para aumentar a eficiência com três objetivos, especificamente: aumentar a quantidade de variáveis de contexto adquiridas, economizar tempo durante a etapa de modelagem dos dados e melhorar os resultados finais do modelo.

Em termos matemáticos, a representação do domínio D(X) representativo da transferência de aprendizado domínio D é composto pelo conjunto de variáveis de contexto x e a probabilidade marginal de cada elemento (GHOSH, 2019) dentro do espaço de características. Dessa forma, o processo de transferência pode ser definido a partir das probabilidades independentes das variáveis dentro de um conjunto aleatório de valores representativos do domínio.

Assim como os tipos tradicionais de aprendizado (supervisionado, não supervisionado e por reforço), de acordo com Ghost, T., et. al. (2019) a transferência de conhecimento entre redes pode ser considerada indutiva quando duas bases de dados que compartilham conhecimento durante o processo de treinamento da rede são da mesma natureza ou as mesmas, comum em tarefas de aprendizado supervisionado é a técnica utilizada durante o ajuste fino do modelo combinado utilizado no presente trabalho.

Os dois outros tipos de transferência de conhecimento entre arquiteturas são: não-supervisionado, que ambos os domínios não possuem dados rotulados mesmo que sejam similares, e a transferência transdutiva trabalha com domínios diferentes considerando que a base em que se origina o aprendizado seja composta por dados rotulados enquanto que na base alvo não haja rotulação.

Além disso, essa técnica está presente na maioria dos trabalhos estado-da-arte voltandos para detecção de características em imagens (TORREY L.; SHAVLIK, 2010), principalmente devido ao poderio que é atribuído às redes que usufruem dos dados obtidos a partir de arquiteturas pré-treinadas. Dessa forma, a técnica que os humanos utilizam

para aprender por experiência é colocada em prática a partir da mimetização desse comportamento que o aprendizado por transferência permite usufruir.

Na aplicação da técnica com dados rotulados, por exemplo, permite fazer conexões entre a seção representativa (ou área de interesse) da imagem com os dados pré-treinados, e, mesmo sem rotulação (sem aprendizado guiado) permite tomar proveito da correspondência entre as características existentes na base para tomar conclusões a partir dos dados, de modo não-supervisionado ou aplicando transferência por aprendizado com reforço por meio da aplicação do processo de decisão de Markov (SUTTON S.; BARTO, 2015).

De modo geral, as arquiteturas neurais possibilitam transferir aprendizado para que redes neurais convolucionais não necessitem começar a captura de características do zero, potencializando o poderio de aprendizado da rede (BARROS, 2023b) com o reaproveitamento de milhares ou até milhões de características, tais como: texturas, bordas, contornos, e outras variáveis de contexto. Com essa técnica, os resultados da rede podem melhorar significativamente de acordo com (ABADI, 2023), já que os parâmetros da rede são pré-ajustados para garantir que o processo de aquisição de conhecimento seja mais direcionado a buscar referências de contexto de modo correlacionado.

2.3 APRENDIZADO POR REDES COMBINADAS

O aprendizado associativo da RNC profundas (AGGARWAL, 2018) permite que algumas abordagens sejam exploradas, com o objetivo de tomar maior proveito da arquitetura projetada em determinado contexto. Nesse âmbito, o *Ensemble Learning* é uma das maneiras de se trabalhar com RNC de modo que combina arquiteturas para prover maior poder de aprendizado ao modelo desenvolvido.

O Ensemble Learning é uma abordagem poderosa em aprendizado de máquina que combina a previsão de múltiplos modelos para melhorar a precisão e o desempenho preditivo de um sistema. Essa técnica tem sido amplamente aplicada em diversas áreas, como detecção de fraudes, previsão do mercado financeiro, diagnóstico médico, entre outros.

De acordo com Santos et al. (2020), o Ensemble Learning é uma estratégia que visa reduzir os problemas de variância e viés inerentes aos modelos de aprendizado de máquina individuais. Essa abordagem consiste em treinar diferentes modelos em um conjunto de dados de treinamento e combinar suas previsões para obter uma previsão final mais precisa e robusta. Os principais tipos de Ensemble Learning são o Bagging, o Boosting e o Stacking.

O Bagging (PORTELA E.; CORTES, 2022) é uma técnica de Ensemble Learning que utiliza múltiplos modelos, geralmente do mesmo tipo, treinados em diferentes subconjuntos

do conjunto de dados de treinamento. Esses subconjuntos são criados aleatoriamente com reposição, o que permite que os mesmos exemplos de treinamento sejam selecionados várias vezes para diferentes modelos. A combinação das previsões de cada modelo é obtida por meio de votação majoritária ou média ponderada, resultando em uma previsão final mais robusta.

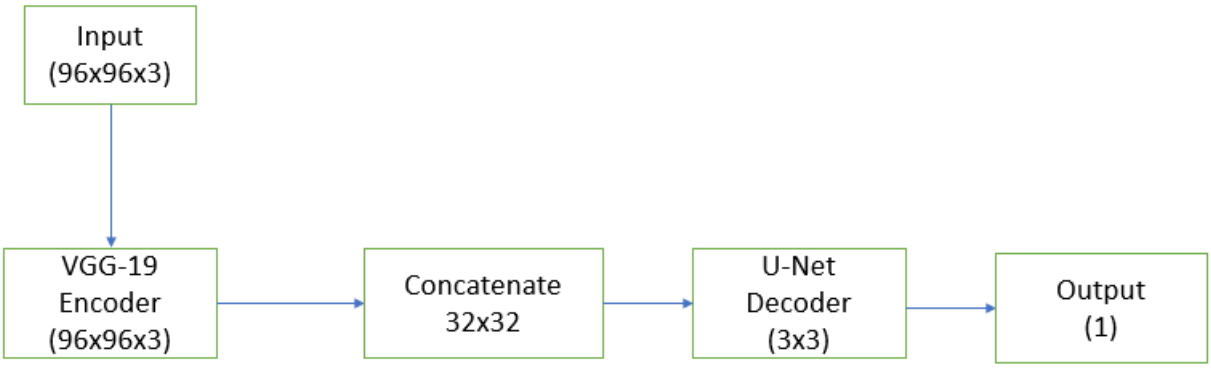
Por outro lado, o Boosting, de acordo com Freund e Schapire (1997), é uma técnica de Ensemble Learning que utiliza múltiplos modelos, geralmente fracos, treinados em sequência, onde o erro de predição do modelo anterior é utilizado para ponderar os exemplos de treinamento do próximo modelo. Isso permite que o Ensemble se concentre mais nos exemplos difíceis, melhorando o desempenho geral do modelo final. A combinação das previsões de todos os modelos é obtida por meio de uma combinação ponderada, onde os modelos com menor erro têm maior peso na previsão final.

Além dos supracitados, há o Stacking (DOE, 2020) que é uma técnica de aprendizado de máquina que visa melhorar a precisão das previsões combinando as saídas de vários modelos de base. De acordo com Doe, J. (2020), essa abordagem envolve a construção de um modelo de meta-aprendizado, que integra as previsões feitas pelos modelos individuais. O modelo de meta-aprendizado (SMITH; JOHNSON, 2019) é treinado para aprender como combinar as previsões dos modelos de base, a fim de gerar uma previsão final mais precisa. Por si só, o meta-aprendizado é uma estratégia em que algoritmos de aprendizado de máquina são utilizados para aprender sobre os padrões de desempenho de diferentes algoritmos de base em uma variedade de conjuntos de dados, tal como o que é apresentado neste trabalho. O objetivo é criar um modelo que possa fazer escolhas automáticas sobre quais algoritmos ou configurações usar para um novo conjunto de dados, com base nas características desse conjunto e da performance de execução do algoritmo.

O presente trabalho, combina duas arquiteturas distintas: a U-Net (RONNEBERGER O.; FISCHER, 2015) e a VGG-19 (XIAO, 2020). A VGG-19 é uma arquitetura utilizada para realizar o processo de pré-processamento dos dados, enquanto que a U-Net demonstra precisão na captura de elementos gráficos de contexto em relação a outras arquiteturas (RONNEBERGER O.; FISCHER, 2015), demonstrando melhor desempenho no pós-processamento. O intuito do *Ensemble Learning* parte do princípio de que é possível estender a capacidade do modelo neural através da combinação entre arquiteturas que se complementam, sendo que a limitação de uma delas pode ser estendida pela outra, e vice-versa.

Na arquitetura *ensemble* utilizada no trabalho, duas RNC são concatenadas e a VGG-19 é utilizada com pré-treino dos dados da *ImageNet* para ampliar a gama de aprendizado. Na U-Net_VGG-19 são utilizados blocos de convolução com *kernel* 3x3 e ReLu como função de ativação. Conforme Figura 2.12, as imagens são utilizadas no formato 96x96x3 (largura x altura x canais) e, após concatenação, resultam em 3x3 no

Figura 2.12 – Arquitetura ensemble utilizada no presente trabalho.



Fonte: autoria própria

decoder até findar na camada de saída com somente um valor.

2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é uma doença que pode afetar principalmente as mulheres (apesar de que atinge 1% dos homens) e os índices do estado do Maranhão são preocupantes, principalmente se comparados com a capital. Em 2019, a média da taxa de incidência na capital foi maior que a de todo o estado. Para prevenir-se, cabe ter vida ativa com prática constante de atividade física e é imprescindível que o indivíduo conheça seu próprio corpo para que consiga identificar alguma modificação fora do normal e tratar com celeridade junto ao médico. Nas primeiras fases da doença, as chances de cura podem chegar a 90% (INCA, 2020).

O surgimento da RNC, combinada com a aprendizagem profunda e técnicas como a transferência de características entre redes (aprendizado por transferência) e a abordagem de *Ensemble Learning* provê maior poder no reconhecimento de padrões e esse potencial é passível de ser explorado, já que o poder computacional atrelado com a evolução tecnológica (principalmente de *hardwares*) permite que seja possível criar soluções para contextos que podem salvar vidas, como é o caso da possibilidade de emissão do diagnóstico do câncer mamário em tempo hábil para os pacientes.

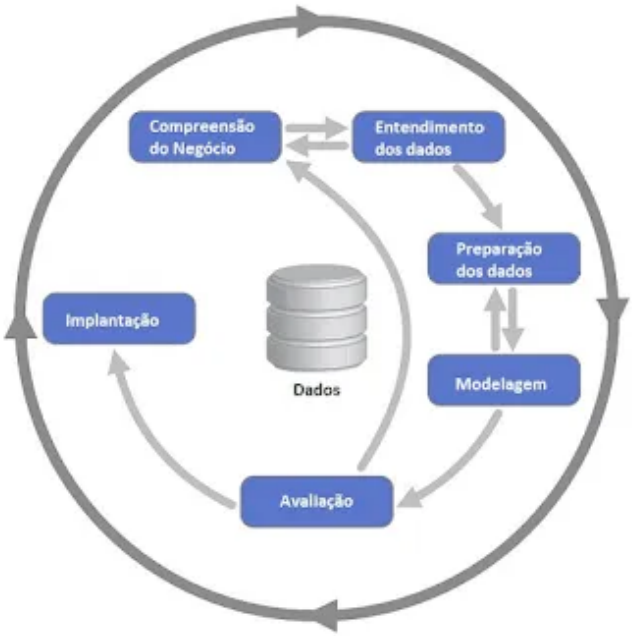
3 METODOLOGIA

Nesta seção, apresenta-se a descrição detalhada sobre a base de dados utilizada na elaboração do trabalho e a descrição sobre o ambiente de desenvolvimento escolhido, técnicas aplicadas e parãmetros definidos para elaboração das fases de treino e teste.

3.1 METODOLOGIA CRISP-DM

O *Cross-Industry Standard Process for Data Mining* (CRISP-DM) é o processo padrão e sistemático (KANNEGIESSER, 2023) que tem desempenhado um papel fundamental em trabalhos de detecção de metástase mamária, proporcionando uma estrutura robusta para abordar os desafios complexos inerentes a essa área. A metodologia CRISP-DM (Figura 3.1), que oferece um processo estruturado desde a compreensão do problema até a implantação dos modelos, tem sido amplamente adotada devido à sua natureza iterativa e orientada por dados (CHAPMAN et al., 2000).

Figura 3.1 – Representação das etapas do design de modelo CRISP-DM



Fonte: ((RAMOS, 2020))

No estágio inicial de Compreensão do Negócio, a colaboração entre especialistas clínicos e cientistas de dados é essencial para definir os objetivos clínicos e as necessidades de detecção de metástases mamárias (ALMEIDA; COSTA; RODRIGUES, 2021). Essa fase

busca compreender a relevância clínica das metástases e como a detecção automatizada pode agregar valor à prática médica.

A Compreensão dos Dados é um passo crucial, envolvendo a coleta de imagens médicas relevantes e a anotação precisa das regiões de metástase (SANTOS, 2022). A disponibilidade de conjuntos de dados de qualidade é fundamental para treinar modelos precisos. Tecnologias de processamento de imagens e técnicas de segmentação podem ser empregadas para preparar os dados de forma adequada.

O Preparo dos Dados é um processo em que os dados são transformados, limpos e estruturados para alimentar os algoritmos de aprendizado de máquina (SILVA; SANTOS; PEREIRA, 2020). Nessa etapa, técnicas avançadas de processamento de imagens podem ser aplicadas para extrair características relevantes das imagens e otimizar a representação dos dados.

A Modelagem é a fase onde os algoritmos de aprendizado de máquina são selecionados e treinados para desenvolver modelos de detecção de metástase mamária (WANG et al., 2021). Algoritmos como redes neurais convolucionais têm mostrado potencial para identificar padrões complexos nas imagens médicas.

A Avaliação dos modelos é realizada para medir a performance da detecção de metástases. Métricas como sensibilidade, especificidade e curvas ROC são utilizadas para avaliar a capacidade dos modelos em identificar corretamente as regiões de interesse (BARBOSA; LIMA, 2020).

Após a validação dos modelos, a fase de Implantação envolve a integração dos algoritmos em sistemas de diagnóstico assistido por computador (CAD), auxiliando os profissionais de saúde na interpretação das imagens (GUPTA; DASTIDAR; RAY, 2022). A interação com o usuário e a integração com os sistemas hospitalares são aspectos considerados nesse estágio.

A Manutenção e Monitoramento contínuos dos modelos são cruciais para garantir que os algoritmos permaneçam atualizados e relevantes. A retroalimentação dos profissionais de saúde e a incorporação de novos dados contribuem para a melhoria constante dos modelos e sua adaptação às mudanças na prática clínica (JACKSON, 2022).

No contexto do presente trabalho, a primeira etapa do CRISP-DM foi aplicada por meio da aquisição de conhecimento sobre o contexto a ser trabalhado (câncer de mama e metástase da doença). Em consonância, o seguiu-se com o entendimento dos dados para ser trabalhado em conjunto com a compreensão do negócio e, somente após as duas primeiras etapas serem trabalhadas ao máximo é que a etapa de preparação dos dados é executada.

O principal intuito da aplicabilidade das etapas subsequentes à primeira e segunda, é seguir no mesmo método de trabalho de conduzir duas etapas de maneira retroalimentada:

preparação dos dados em conjunto com a modelagem. Se a prepação dos dados não for condizente com o esperado como entrada de dados para a modelagem (KANNEGIESSER, 2023), então segue-se minerando os dados até que se obtenha a melhor representação do contexto possível.

Nas duas últimas etapas, o modelo perpasa pelas fases de treino, em que os modelos VGG-16, VGG-19, *CustomNet* (criada do zero pelos autores) e U-NET_VGG-19 (rede combinada) com dados de pré-treino advindos do *ImageNet* são treinados para aprender com os dados das bases utilizadas no presente trabalho: *BreakHis* e *PatchCamelyon*. Na etapa de teste, foram feitas duas abordagens: uma com 10064 dados para atestar a performance dos modelos aplicando a técnica de duplo aprendizado por transferência com a base-alvo (KANNEGIESSER, 2023) sendo a *PatchCamelyon*, e outra com 6000 dados para testar se o modelo gera bons resultados sem a aplicação desta técnica.

Em síntese, a metodologia CRISP-DM é uma abordagem muito útil, prática e aplicável no contexto do presente trabalho que consiste na detecção de metástase mamária, permitindo uma abordagem estruturada e orientada por dados desde a compreensão do problema até a implantação dos modelos em ambiente real de análise (etapa futura do trabalho). A colaboração multidisciplinar entre especialistas clínicos e cientistas de dados é um componente fundamental para o sucesso da aplicação da metodologia e a melhoria contínua dos resultados.

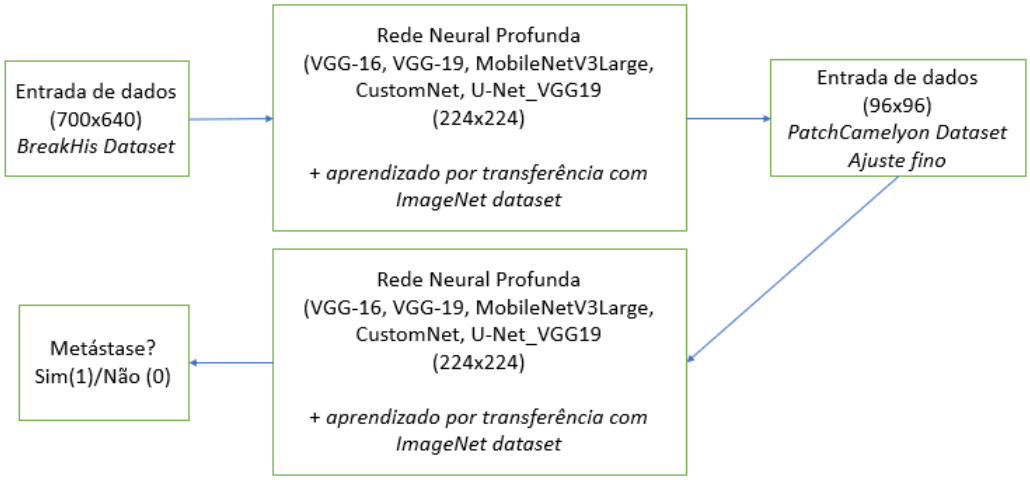
3.2 ARQUITETURA PROPOSTA

Para os dois experimentos, foram utilizados duas arquiteturas diferentes. Uma das propostas foi utilizar duplo aprendizado profundo e por transferência (Figura 3.2) com ajuste fino e outra (Figura 3.3) é aplicando somente aprendizado profundo e com transferência e ajuste fino.

A diferença entre as duas está basicamente no duplo aprendizado que inclui mais uma etapa de aprendizado com os dados do *PatchCamelyon dataset*. A arquitetura recebe com entrada os dados das bases *BreakHis* e *PatchCamelyon* para serem processadas pelas camadas das redes neurais profundas, considerando o pré-treino da ImageNet antes das fases de treino e validação. Após o primeiro treinamento com a base do *BreakHis*, a saída obtida é reaproveitada no novo processo de treinamento com os dados do *PatchCamelyon* (ajuste fino). No aprendizado por dupla transferência, há mais uma etapa no processo de aprendizado com a base alvo de treinamento, que é a *PatchCamelyon*.

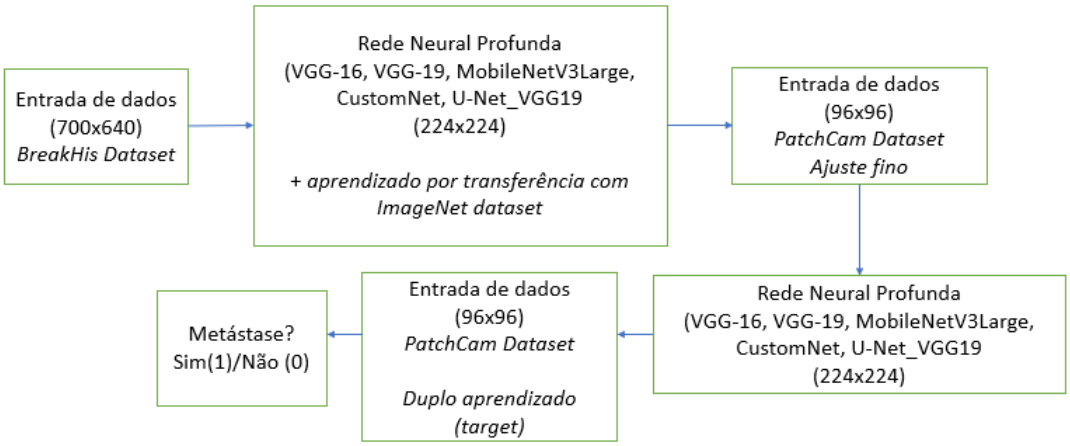
A U-Net (RONNEBERGER O.; FISCHER, 2015) é uma arquitetura de rede neural convolucional no padrão *encoder-decoder* que permite a localização precisa de objetos em imagens e segmentá-las em alta resolução. Esta é uma arquitetura proposta por

Figura 3.2 – Proposta com aprendizado profundo e por transferência com ajuste fino



Fonte: (autoria própria)

Figura 3.3 – Proposta que aplica duplo aprendizado com transferência e ajuste fino.



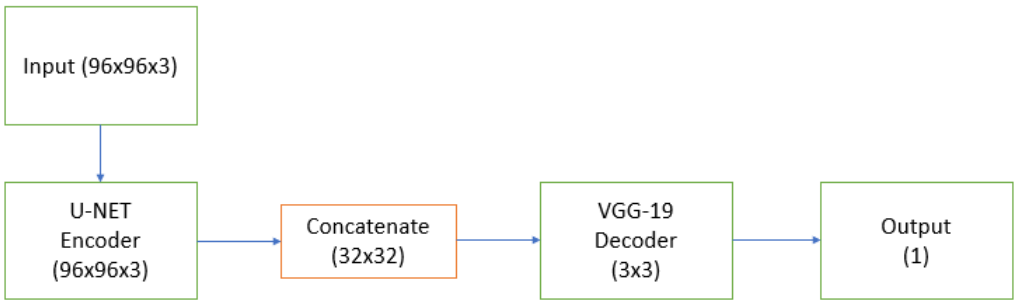
Fonte: (autoria própria (2023)

Ronneberger et al. em 2015 que é amplamente utilizada para tarefas de segmentação semântica em imagens, especialmente em aplicações biomédicas e de processamento de imagens, sendo referência importante na área devido à sua eficácia, versatilidade.

A VGG-19 (SIMONYAN; ZISSERMAN, 2014) é uma arquitetura de rede neural convolucional que se destacou por sua profundidade e desempenho em tarefas de classificação de imagens. Introduzida por Simonyan e Zisserman em 2014, se tornou uma referência na área de visão computacional e aprendizado profundo com a sua profundidade sendo a característica de maior destaque: envolve 19 camadas, incluindo camadas convolucionais e completamente conectadas. Essa arquitetura é conhecida por usar filtros convolucionais 3x3 em todas as camadas, contribuindo para uma estrutura uniforme e compreensível.

Originalmente, a VGG-19 foi treinada originalmente para a tarefa de classificação

Figura 3.4 – Classificador U-Net_VGG-19.



Fonte: (autoria própria (2023)

em um conjunto de dados chamado *ImageNet*, onde obteve resultados notáveis. Desde sua introdução, a VGG-19 influenciou o desenvolvimento de arquiteturas subsequentes e serviu como uma base sólida para muitos avanços na área de aprendizado profundo.

Na Figura 3.4, a arquitetura U-Net_VGG-19 é apresentada, onde a U-Net (Encoder) é aplicado para caputar as características obtidas a partir da entrada de dados apresentada para a rede, enquanto que a VGG-19 (Decoder) combina os dados para transformá-los em informação contextual para que o processo de classificação seja direcionado conforme a interpretação do decodificador a partir dos dados.

As duas arquiteturas estão conectadas pelo bloco *Concatenate* de dimensão 32x32 resultante da combinação entre a última camada da U-Net e a primeira da VGG-19. De acordo com Beliakov, Li e Li (2021), a operação *Concatenate* é frequentemente usada em arquiteturas como a U-Net e outras arquiteturas de segmentação e geração de imagens, onde várias vias ou ramos da rede neural produzem saídas que precisam ser combinadas para formar uma saída final. Em modelos de ensemble, várias redes ou modelos de base são treinados de forma independente para realizar diferentes tarefas ou capturar diferentes aspectos dos dados. A concatenação é usada para combinar as características extraídas por esses modelos de base antes de passá-las para a camada seguinte, que pode ser outra camada convolucional, de *pooling* ou de saída.

No contexto de implementação, tal como foi utilizado no presente trabalho, a operação de concatenação geralmente é realizada por meio de camadas específicas chamadas "Concatenate" em bibliotecas de *deep learning*, como o Keras (CHOLLET, 2015). Em resumo, o bloco "concatenate" em um modelo de ensemble no *deep learning* serve para combinar as saídas de diferentes modelos de base, permitindo que o modelo de ensemble capture informações complementares e tome decisões mais precisas em relação aos dados de entrada.

Nas próximas seções, serão apresentados mais detalhes sobre os recursos utilizados e as bases de dados *PatchCamelyon* e *BreakHis*.

3.3 CONFIGURAÇÃO DOS EXPERIMENTOS

3.3.1 Técnicas Utilizadas e Ambiente de Desenvolvimento

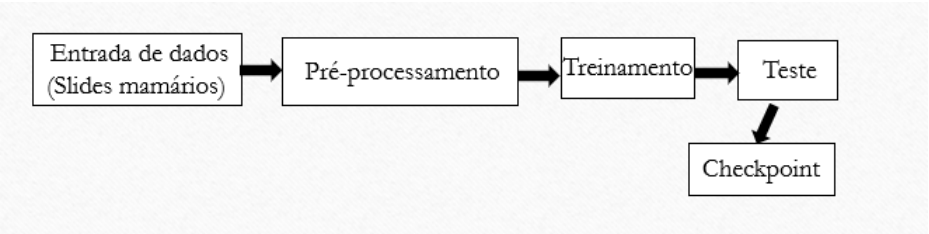
A codificação foi feita em um ambiente profissional do Google Colaboratory com as seguintes configurações: GPU NVIDIA SMI modelo 525.105.17, *core* Tesla T4 e *Persistente-M* habilitado, CUDA versão 12.0, HD de 166 GB, memória de 26 GB, e GPU Py3, com armazenamento em nuvem de cópias das bases de dados do *BreakHis* e do *PatchCamelyon* e leitura direta no ambiente GColab com tempo de 6 a 8 horas por execução completa de todo o *notebook*. Para reaproveitar métodos comuns ao desenvolvimento de todas as redes neurais, os *frameworks* Keras e Tensorflow são utilizados pois fornecem um arquétipo genérico de recursos que agilizam a implementação.

Para detectar metástase mamária do câncer, foi desenvolvido um algoritmo de RNC com aplicação de aprendizagem profunda e por transferência, tomando proveito dos pesos sinápticos ajustados da ImageNet. Durante o processamento dos dados de entrada, foi necessário remover algumas imagens pelos seguintes motivos:

- Imagens em duplicidade;
- Ilegíveis com presença de ruídos (manchas brancas/pretas);
- Excessivamente claras ou escuras, cobrindo regiões de interesse;
- Com erro de leitura por estarem corrompidas.

No pós-processamento, apenas 138.241 imagens estavam legíveis para o processo de treino/teste do algoritmo, na proporção 0.6/0.4 para as classes 0 e 1, respectivamente. Em suma, o algorimo segue as etapas descritas na Figura 3.5.

Figura 3.5 – Etapas de execução do algoritmo.



Fonte: (MAAS A. L.; HANNUN, 2013b)

A entrada de dados é composta pelo conjunto de imagens da base de dados PatchCamelyon. No pré-processamento, as alterações supracitadas no parágrafo anterior foram realizadas na base para garantir o aprendizado efetivo. Nas etapas seguintes de

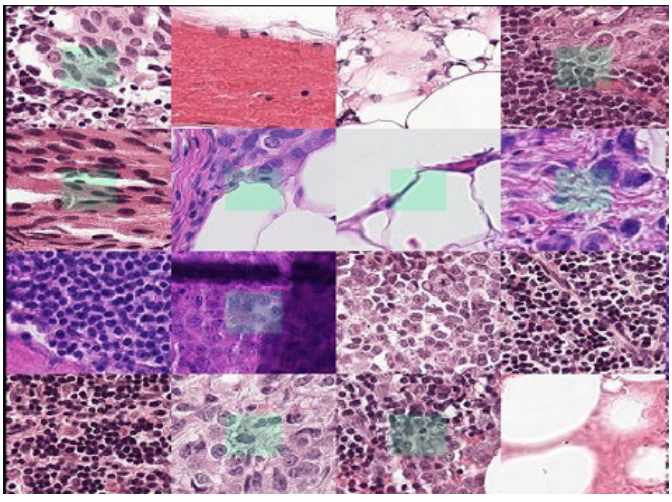
treino e teste, foi utilizado o *ImageDataGenerator* para gerar os subsets de treino e teste, com o modelo sendo treinado com 110593 imagens, validado com 21648 e testado com 6000.

Além disso, o parâmetro *ReduceLROnPlateau* do Keras foi utilizado para reduzir a taxa de aprendizado quando o modelo tender a não melhorar nas próximas épocas, e o checkpoint da época com menor taxa de perda também é feito. Além disso, o modelo foi treinado em 10 épocas e, em conjunto com a redução da taxa de aprendizado, o *EarlyStopping* também foi aplicado para que o processo de treinamento seja interrompido quando o modelo não progredir no aprendizado.

3.3.2 Base de Dados

Os repositórios utilizados são referência para o teste de soluções de detecção de tecido metastático em imagens histopatológicas. Denominados *PatchCamelyon* (MAAS A. L.; HANNUN, 2013b) e *BreakHis dataset*, esta primeira contém 327.800 imagens microscópicas de tecidos com classificação binária indicando a presença ou ausência de metástase. A proporção da base está 50/50 para as duas classes (com ou sem metástase), todas as imagens foram rotuladas, são coloridas (*3-channel RGB* e estão em formato TIF). Conforme pode ser observado na Figura 3.6, as imagens positivas foram marcadas por profissionais patologistas experientes do departamento de patologia de *Radboud University Medical Center* (centro especializado em nefrologia, neuro-oncologias e patologias moleculares).

Figura 3.6 – Imagens rotuladas com marcações esverdeadas que indicam presença de metástase tecidural

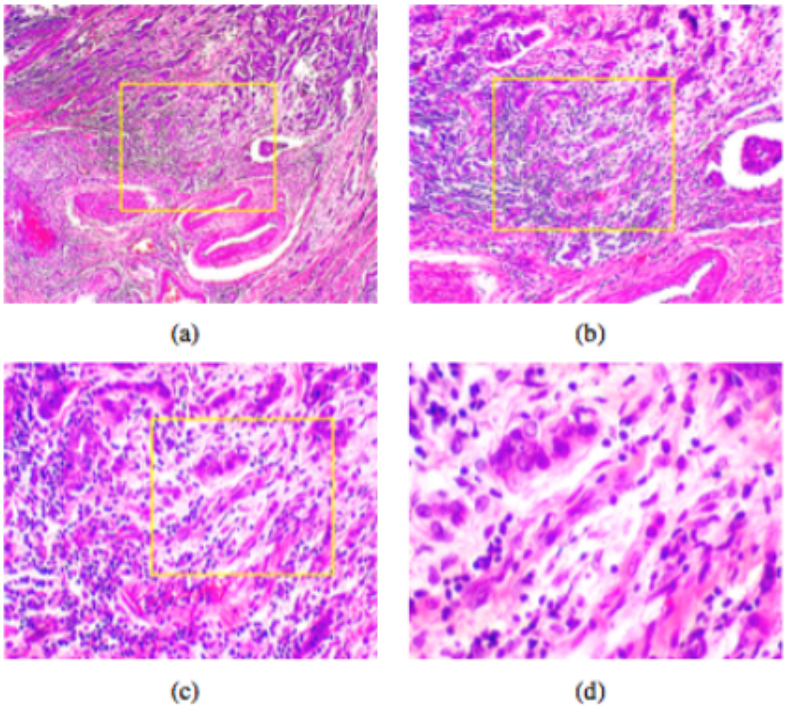


Fonte: (MAAS A. L.; HANNUN, 2013b)

Já o *Breast Cancer Histopathological Dataset* ou BreakHis é composta por 9.109 imagens histopatológicas de seções de linfonodos localizados na mama que foram coletados

de 82 pacientes nos seguintes níveis de magnitude: 40x, 100x, 200x e 400x. A proporção das imagens está subdividida em, aproximadamente, 60-40 com a maior quantidade de amostras para as ocorrências malignas do câncer e o restante para as ocorrências benignas da doença. As imagens estão coloridas (3-*Channel* RGB), com dimensão 700x460 e no formato PNG. Na Figura 3.3, demonstram-se 4 imagens histopatológicas da base de dados nos quatro níveis de magnitude.

Figura 3.7 – Imagens histopatológicas de seções de linfonodos em quatro níves de magnitude: (a) 40X, (b) 100X, (c) 200X, and (d) 400X.



Fonte: SPANHOL (2016)

3.4 MÉTRICAS DE AVALIAÇÃO

As métricas de avaliação (MARIANO, 2021) desempenham um papel crucial na análise e na compreensão do desempenho de modelos em várias tarefas, como classificação, regressão e segmentação. Além disso, oferecem uma maneira objetiva de medir o quão bem um modelo está e auxiliam na comparação de diferentes abordagens. A seleção apropriada das métricas de avaliação é essencial para a tomada de decisões em aprendizado de máquina, adaptando-se ao contexto específico de cada tarefa.

No domínio da classificação, métricas como acurácia, precisão, recall, F1-score e a área sob a curva ROC (AUC-ROC) desempenham um papel crucial, sendo que a precisão mede a proporção de predições corretas em relação ao total de predições feitas, o recall avalia a capacidade do modelo de identificar todos os exemplos relevantes, e o o F1-score é

a média harmônica entre precisão e recall, considerando ambos os aspectos. A AUC-ROC fornece uma visão geral da capacidade discriminativa do modelo (especificidade x recall). Quanto mais próximo de 1, significa que o modelo conseguiu distinguir bem as duas classes e pode trazer resultados bons a partir disso.

A acurácia é uma das métricas mais simples e amplamente usadas para avaliar a performance de um modelo de Machine Learning que mede a proporção de previsões corretas feitas pelo modelo em relação ao total de previsões realizadas. No entanto, a acurácia pode ser enganosa em situações onde as classes não estão balanceadas, ou seja, quando uma classe é muito mais frequente do que a outra. Em tais casos, um modelo que simplesmente prevê a classe majoritária pode ter uma acurácia alta, mas não ser realmente útil.

$$\text{Acurácia} = \frac{\text{Número de previsões corretas}}{\text{Total de previsões}} \tag{3.1}$$

A sensibilidade mede a proporção de exemplos positivos reais que foram corretamente identificados pelo modelo como positivos, com o foco de avaliar se o modelo foi bem sucedido em minimizar falsos negativos. Por exemplo, em um caso exemplificado do presente trabalho numa situação real de análise, a sensibilidade indica quantas pessoas com a doença foram corretamente identificadas como positivas pelo modelo.

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{Verdadeiros Positivos}}{\text{Verdadeiros Positivos} + \text{Falsos Negativos}} \tag{3.2}$$

A precisão mede a proporção de exemplos classificados como positivos pelo modelo que são realmente positivos, muito útil quando o foco está em minimizar os falsos positivos. Por exemplo, no contexto do trabalho em questão, a precisão indica quantos slides da doença foram classificados de fato como tendo ocorrência de metástase.

$$\text{Precisão} = \frac{\text{Verdadeiros Positivos}}{\text{Verdadeiros Positivos} + \text{Falsos Positivos}} \tag{3.3}$$

A principal diferença entre precisão e sensibilidade está no direcionamento da observação sobre os dados, de modo que o primeiro avalia quantas classificações foram realmente positivas dentre todas as positivas, e a última traz em pontos percentuais somente quantos acertos positivos o modelo conseguiu classificar, considerando também os falsos positivos.

O F1-score é uma métrica que combina precisão e sensibilidade em uma única medida, utilizando a média harmônica entre elas. Isso a torna especialmente útil quando há um trade-off entre precisão e sensibilidade. O F-score é um bom indicador quando você deseja encontrar um equilíbrio entre identificar corretamente exemplos positivos e evitar falsos positivos e falsos negativos.

$$\text{F1-score} = 2 \times \frac{\text{Precisão} \times \text{Sensibilidade}}{\text{Precisão} + \text{Sensibilidade}} \tag{3.4}$$

As métricas de avaliação são amplamente usadas para avaliar o desempenho de modelos de Machine Learning em diferentes situações, e a escolha da métrica a ser usada depende do problema e dos objetivos específicos do seu modelo. No caso do trabalho em questão, as principais métricas avaliadas são precisão (quanto o modelo conseguiu realmente acertar) e sensibilidade, com objetivo principal de minimizar a ocorrência de falsos positivos durante a classificação dos slides de mama.

3.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As características das bases de dados PCam e BreakHis foram apresentadas, sendo possível checar ao longo das subseções anteriores que, das 327.680 imagens do PCam, somente 138.241 restaram para o processo de aprendizado. O *ImageDataGenerator* foi utilizado para gerar os *subsets* de treino e teste.

No fluxo de etapas de funcionamento do modelo, o *checkpoint* armazena os dados dos pesos para que outras redes possam treinar a partir destes. Em todo o desenvolvimento, a linguaguem de programação Python foi aplicada por meio de dois *frameworks* muito conhecidos no âmbito do desenvolvimento de RNC: Keras e Tensorflow.

Além da aplicação do aprendizado profundo com RNC para detecção de metástase mamária, o aprendizado por transferência também foi abordado para potencializar o grau de assertividade do algoritmo. No pré-treino, as seguintes arquiteturas rodaram testes com aprendizado por transferência: VGG-16, VGG-19, MobileNetV3Large, e U-Net_VGG-19. Por meio comparativo, uma RNC customizada à parte (CustomNet) foi parametrizada para efeito de teste com as demais arquiteturas.

4 RESULTADOS

4.1 COMPARAÇÃO ENTRE SIMPLE E DOUBLE TRANSFER LEARNING

Foram realizados testes com a VGG-16, VGG-19, CustomNet e U-Net_VGG-19 considerando 6000 imagens, 5 épocas, aplicando *Simple Transfer Learning* e *Double Tranfer Learning* para cada modelo. O primeiro treino foi com o *BreakHis* para o aprendizado por transferência seguido pelo *PatchCam*, e no aprendizado por dupla transferência foi com o *BreakHis* no primeiro treino seguido por dois treinos: o segundo usando usando o *PatchCam* e depois também com o *PatchCam* como base alvo do aprendizado duplo. No primeiro treino (Tabela 4.1), foi possível obter acurácia de 0,78 com *macro* e *weight avg* e com o melhor resultados dentre as métricas para precisão da classe maligna com 0,79.

Tabela 4.1 – Matriz de contingência da VGG-19 para o *Simple Transfer Learning*.

Classes	1	0
1	2382	618
0	697	2303
Classes	1	0

Com aplicação do *Double Transfer Learning* (DTL), houve uma melhora considerável nos resultados das métricas em relação ao *Simple Transfer Learning* (STL). A sensibilidade com DTL subiu aumentou em 0,10, resultando em 0,89 quando comparada com a STL que resultou em 0,79. Os valores de especificidade foram os mesmos para STL e DTL, e a acurácia com DTL foi de 0,84 diante de 0,78 obtido pelo STL (ganho de 6%).

Tabela 4.2 – Matriz de contingência da VGG-19 para o *Double Transfer Learning*.

Classes	1	0
1	3176	379
0	563	1882
Classes	1	0

Com VGG-16 também houveram ganhos consideráveis na avaliação das métricas. Conforme pode ser observado na comparação das matrizes de contingência das Figuras 4.3 e 4.4, foi possível obter 0,84 de acertos para a classe maligna no STL e 0,92 para a mesma classe no DTL (ganho de 8%). Quanto à especificidade, houve ganho de 3% no DTL (de

0,76 para 0,78) e a precisão alcançada em DTL foi de 0,85 se comparada com a mesma métrica para STL que resultou em 0,79 (ganho de 6%).

Tabela 4.3 – Matriz de contingência da VGG-16 para o *Simple Transfer Learning*.

Classes	1	0
1	2532	468
0	662	2338
Classes	1	0

Tabela 4.4 – Matriz de contingência da VGG-16 para o *Double Transfer Learning*.

Classes	1	0
1	3254	301
0	586	1859
Classes	1	0

Já os resultados com a *CustomNet* e U_Net-VGG-19 não foram satisfatórios. Ambas as redes não ultrapassaram os 0,50 em ambos os testes com STL e DTL.

Tabela 4.5 – Melhores resultados calculados a partir das matrizes de contingência com uso de *Simple Transfer Learning* e *Double Transfer Learning*.

Model	Acc	Prec	Sensib.	Espec
VGG-16 (DTL)	0,85	0,84	0,85	0,78
VGG-16 (STL)	0,81	0,79	0,76	0,76
VGG-19 (STL)	0,78	0,78	0,79	0,78
VGG-19 (DTL)	0,84	0,89	0,84	0,77

É possível perceber que, com exceção da métrica de especificidade que se igualou com a VGG-19, os melhores resultados foram obtidos com a VGG-16 usando *BreakHis* no primeiro treinamento e *PatchCam* como alvo no *Double Transfer Learning*.

Tabela 4.6 – Em comparação com o ConcatNet

	AUC	Test_Acc	Test_Loss
Jin (2020) ConcatNet	0.92	0.862	0.4357
VGG-16 (DTL)	0.85	0.84	0.3426

Em comparação com a *ConcatNet* (estado-da-arte no âmbito do presente trabalho), conforme vista na Tabela 4.6, os resultados do trabalho do (JIN, 2020) foram superiores em 6% no AUC, 2% do Test_ACC e 9% no Test_Loss e considera-se que o Jin utilizou maior

nível de detalhamento com abordagem subnível para obtenção de melhores resultados, o que pode ser aplicável a este trabalho em abordagens posteriores.

Por fim, cabe considerar a evolução deste trabalho para outras abordagens mais robustas e a principal referência para construção do trabalho pode ser obtida a partir do link: <https://www.kaggle.com/code/deekshareddy911/breast-cancer-histopathology-images-classification> e a reprodução dos resultados apresentados pode ser feita a partir do link: <https://github.com/danyllosilva/MBCD-BK-PC-MSc>.

5 CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

No presente trabalho, apresenta-se os resultados de dois testes realizados usando meta-aprendizado na classificação de metástase mamária com quatro arquiteturas diferentes, sendo que os melhores resultados obtidos foram com a VGG-16 e VGG-19 em *Double Transfer Learning* com ganhos registrados de 3 à 8% nas métricas de avaliação utilizadas. A U-NET_VGG-19 e *CustomNet* não foram satisfatórias em nenhum dos dois testes e apresentaram comportamento típico de *overfitting*, demonstrando-se incapazes de aprender com novos dados apresentados.

A partir dos experimentos, pode-se concluir que o aprendizado usando os dados da ImageNet como pré-treino, *BreakHis* como primeiro aprendizado e *PatchCam* como base alvo no *Double Transfer Learning* é uma abordagem promissora e proveitosa considerando-se a similaridade de ambos os conjuntos de dados, sendo que o primeiro concerne em imagens histopatológicas de câncer mamário *in situ* e a segunda diz respeito a imagens de mama que caracterizam a ocorrência de metástase a partir do órgão em questão.

Para obtenção dos resultados, foi utilizado o ambiente PRO+ do Google Colaboratory (GColab) com GPU NVIDIA SMI modelo 525.105.17 e *core* Tesla T4 e *Persistente-M* habilitado, CUDA versão 12.0 armazenamento em nuvem de cópias das bases de dados do *BreakHis* e do *PatchCamelyon* e leitura direta no ambiente GColab com tempo de 6 a 8 horas por execução completa de todo o *notebook*.

Apesar dos esforços empreendidos para obtenção dos resultados, não foi possível realizar mais testes devido a limitação de recursos de processamento e, principalmente, de GPU disponível. Mesmo assim, cabe considerar que o retorno obtido deste trabalho permite que novos modelos e técnicas de aprendizado sejam explorados em comparação com o estado da arte, principalmente no âmbito das redes combinadas utilizando aprendizado por transferência. Além disso, permitir que os algoritmos sejam treinados em mais épocas para descobrir se favorece a aquisição de conhecimento se executados por mais tempo.

5.1 TRABALHOS FUTUROS

Em seguimento ao que rege a metodologia CRISP-DM, nos trabalhos futuros é previsto partir para a fase de implementação dos modelos melhor avaliados para atender ao proposto no trabalho, que condiz na classificação de metástase em ambiente real de análise junto a um patologista experiente.

Como a aplicação roda em nuvem, é possível que as novas amostras sejam imputadas

no drive para leitura direta na solução. Em ambiente mais robusto, cabe serem trabalhadas mais técnicas e testados novos algoritmos como versões aprimoradas do *EfficientNet* que já trazem resultados expressivos no mesmo ambiento do trabalho em questão.

Além disso, propõe-se futuramente desenvolver uma aplicação WEB/Mobile para automatizar o processo de classificação e trazer maior praticidade para o usuário carregar os slides de mama e receber o diagnóstico de metástase com o algoritmo com o melhor resultado dentre todas as métricas de avaliação. O intuito principal dos trabalhos futuros é que o profissional patologista utilize o melhor modelo dentre todos os avaliados como ferramenta de auxílio para potencializar a capacidade de analisar milhares de características presentes em exames compostos por slides de mama.

REFERÊNCIAS

ABADI, M. e. a. *TensorFlow: Large-scale machine learning on heterogeneous systems.* [S.l.]: arXiv, 2023. Citado na página 32.

ABUNASSER, B. e. a. *Convolution Neural Network for Breast Cancer Detection and Classification Using Deep Learning.* [S.l.]: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2023. Citado na página 19.

AGGARWAL, C. *Neural Networks and Deep Learning.* [S.l.]: Springer, 2018. Citado na página 32.

ALMEIDA, J. R.; COSTA, M. A.; RODRIGUES, P. F. Machine learning approaches for medical image classification: A review. 2021. Citado 3 vezes nas páginas 18, 24 e 35.

BARBOSA, J. A.; LIMA, F. R. Integrating medical expertise with machine learning: A collaborative approach. 2020. Citado 3 vezes nas páginas 17, 24 e 36.

BARROS, J. *Classification and diagnostic prediction of breast cancer metastasis on clinical data using machine learning algorithms.* [S.l.]: Scientific Reports volume 13, 2023. Citado na página 19.

BARROS, J. *Transferência de Aprendizagem em CNN: Um estudo comparativo aplicado ao diagnóstico de Glaucoma.* [S.l.]: UFPE, 2023. Citado na página 32.

BEJNORDI MS.; VETA, M. D. M. *Diagnostic assessment of deep learning algorithms.* [S.l.]: National Institutes of Health, 2020. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 19.

BELIAKOV, G.; LI, Y.; LI, G. Ensemble methods in data fusion and decision making. In: *Ensemble Methods.* [S.l.]: Springer, 2021. p. 1–24. Citado na página 39.

CHAPMAN, P. et al. Crisp-dm 1.0: Step-by-step data mining guide. *CRISP-DM Consortium*, 2000. Citado na página 35.

CHOLLET, F. e. a. *Keras.* [S.l.]: National Institutes of Cancer, 2015. Citado na página 39.

COSTA, S. A.; PEREIRA, M. B.; SOUSA, J. M. Enhancing diagnostic systems through expert-machine learning collaboration. 2021. Citado na página 24.

DOE, J. Exploring ensemble techniques: A focus on stacking. In: *Proceedings of the International Conference on Machine Learning (ICML).* [S.l.: s.n.], 2020. Citado na página 33.

FUKUSHIMA, K. *Neocognitron: A Self-organizing Neural Network Model for a Mechanism of Pattern Recognition Unaffected by Shift in Position.* [S.l.]: Biol. Cybernetics 36, 193 202 (1980), 1980. Citado na página 30.

GHOSH, T. e. a. *Implement advanced deep learning and neural network models using TensorFlow and Keras.* [S.l.]: Packt Publishing Ltda, 2019. ISBN 978-1-78883-130-7. Citado na página 31.

GODFELLOW I. BENGIO, Y. *Deep Learning*. [S.l.]: MIT Press, 2016. <http://www.deeplearningbook.org>. Citado na página 30.

GUPTA, S.; DASTIDAR, S. G.; RAY, S. Breast cancer metastasis to the head: A comprehensive review. *Cureus*, v. 14, n. 4, p. e24613, 2022. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 36.

HAIKIN, S. *Redes Neurais: pricípios e prática*. [S.l.]: Bookman, 2000. Citado 5 vezes nas páginas 22, 23, 24, 27 e 29.

IBCC. *Câncer de Mama*. [S.l.]: IBCC, 2023. Citado na página 21.

INCA, . *Estimativa/2020 – Incidência de Câncer no Brasil*. [S.l.]: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil., 2020. Citado 3 vezes nas páginas 13, 20 e 34.

INCA, . *INCA lança a Estimativa 2023 – Incidência de Câncer no Brasil*. [S.l.]: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil., 2023. Citado 3 vezes nas páginas 13, 20 e 22.

JACKSON, K. L. e. a. Targeted therapies in metastatic breast cancer: Current knowledge and future directions. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 319, 2022. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 36.

JIN, W. e. a. *Integrative Data Augmentation with U-Net Segmentation Masks Improves Detection of Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients*. [S.l.]: Cancers Journal of Oncology, 2020. Citado 3 vezes nas páginas 13, 18 e 46.

KANNEGIESSER, U. *Modelling the design of models: an example using CRISP-DM. publicado online pelo Cambridge University Press*. [S.l.]: Cambridge University Press, 2023. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 37.

KRIZHEVSKY, A. e. a. *ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks. Conference on Neural Information Processing Systems*. [S.l.]: NeurIPS Proceedings, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 28.

LECUN Y., e. a. *Gradient-based learning applied to document recognition*. [S.l.]: IEEExplore, 1998. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 30.

LEE, S. e. a. *Automatic Classification on Patient-Level Breast Cancer Metastases*. [S.l.]: Deep Bio Inc., 2017. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 18.

LITGENS, G. e. a. *Diagnostic assessment of deep learning algorithms*. [S.l.]: JAMA Network, 2017. Citado na página 14.

MAAS A. L.; HANNUN, A. Y. N. A. Y. *Rectifier nonlinearities improve neural network acoustic models*. [S.l.]: Proc. ICML., 2013. Citado na página 28.

MAAS A. L.; HANNUN, A. Y. N. A. Y. *Rotation Equivariant CNNs for Digital Pathology*. [S.l.]: Proc. ICML., 2013. Citado 2 vezes nas páginas 40 e 41.

MANGUKIYA, M. e. a. *Breast Cancer Detection with Machine Learning*. [S.l.]: International Journal for Research in Applied Science Engineering Technology (IJRASET), 2022. Citado na página 13.

MARIANO, D. Métricas de avaliação em machine learning: acurácia, sensibilidade, precisão, especificidade e f-score. In: _____. *BIOINFO - Revista Brasileira de Bioinformática e Biologia Computacional*. 1. ed. [S.l.]: Alfahelix, 2021. cap. 15. Citado na página 42.

MATOS, J. e. a. *Double Transfer Learning for Breast Cancer Histopathologic Image Classification*. [S.l.]: IEEExplore, 2020. Citado na página 13.

MCCULLOCH W. S.; PITTS, W. H. *A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity*. [S.l.]: Bulletin of mathematical biophysics, v. 5, p 115-133, 1943, 1943. Citado na página 23.

PORTELA E.; CORTES, O. A. C. S. J. *A Rapid Review on Ensemble Algorithms for COVID-19 Classification Using Image-Based Exams*. [S.l.]: International Conference on Intelligent Systems Design and Applications (ISDA), 2022. Citado na página 32.

RAMOS, J. *CRISP-EDM: uma proposta de adaptação do Modelo CRISP-DM para mineração de dados educacionais*. [S.l.]: SBC, 2020. ISBN 10.5753/cbie.sbie.2020.1092. Citado na página 35.

RONNEBERGER O.; FISCHER, P. B. T. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*. [S.l.]: Springer, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 37.

ROSENBLATT, F. *The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain*. [S.l.]: Psychological Review, 65, 386–407, 1957, 1957. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 25.

SANTOS, C. D. e. a. Advanced imaging techniques for breast cancer metastasis characterization. In: *Biomedical Signal and Image Processing in Patient Care*. [S.l.]: IGI Global, 2022. p. 183–207. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 36.

SANTOS, R. M.; LIMA, V. F.; OLIVEIRA, L. S. Applications of machine learning techniques in medical image analysis. 2021. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 24.

SCHMIDHUBER, J. *Deep Learning in Neural Networks: An Overview. Neural Networks.* [S.l.]: Science Direct, 2022. ISBN 10.1016/j.neunet.2014.09.003. Citado na página 26.

SILVA, A. B.; SANTOS, C. D.; PEREIRA, E. F. Advances in medical image analysis using machine learning techniques. 2020. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 36.

SILVA D.; CORTES, O. A. C. *On Convolutional Neural Networks and Transfer Learning for Classifying Breast Cancer on Histopathological Images Using GPU*. [S.l.]: Brazilian Congress of Biomedical Engineering, 2020. Citado na página 13.

SILVA D.; CORTES, O. A. C. *Metastasis Detection of Breast Cancer using Ensemble Deep Learning*. [S.l.]: Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde, 2023. Citado na página 13.

SIMONYAN, K.; ZISSERMAN, A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. In: *International Conference on Learning Representations (ICLR)*. [S.l.: s.n.], 2014. Citado na página 38.

SMITH, A.; JOHNSON, B. Metalearning: Improving algorithm selection through learning to learn. *Journal of Artificial Intelligence Research*, v. 56, p. 761–802, 2019. Citado na página 33.

SPANHOL, F. e. a. *A Dataset for Breast Cancer Histopathological Image Classification.* [S.l.]: IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, 2016. Citado na página 42.

SUTTON S.; BARTO, A. *Reinforcement Learning: An Introduction.* [S.l.]: MIT Press, 2015. Citado na página 32.

TORREY L.; SHAVLIK, J. *Rectifier nonlinearities improve neural network acoustic models.* [S.l.]: University of Wisconsin, 2010. Citado na página 31.

VEELING, B. S. e. a. *Metastatic Breast Cancer.* [S.l.]: National Institutes of Cancer, 2017. Citado na página 14.

WANG, D. e. a. *Deep Learning for Identifying Metastatic Breast Cancer.* [S.l.]: arXiv, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 13, 17 e 18.

WANG, Q. et al. Multiregion sequencing reveals genomic alterations and clonal dynamics in breast tumors of different grades. *NPJ Breast Cancer*, v. 7, p. 1–11, 2021. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 36.

XIAO, J. e. a. *Application of a Novel and Improved VGG-19 Network in the Detection of Workers Wearing Masks.* [S.l.]: Journal of Physics: Conference Series, 2020. Citado na página 33.