Universidade Federal do Maranhão Departamento de Informática Curso de Ciência da Computação

Segmentação automática de lesões no cérebro em imagens de ressonância magnética usando superpixel, PSO e a rede geradora adversária com classificador auxiliar

Carolina Lima Saraiva Cipriano

São Luís - MA, 2019

Carolina Lima Saraiva Cipriano

Segmentação automática de lesões no cérebro em imagens de ressonância magnética usando superpixel, PSO e a rede geradora adversária com classificador auxiliar

Monografia apresentada ao curso de Ciência da Computação da Universidade Federal do Maranhão, **como parte dos requisitos necessários** para obtenção do grau de Bacharela em Ciência da Computação.

Universidade Federal do Maranhão

Orientador: Prof. Dr. Aristófanes Corrêa Silva

São Luís - MA 2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a). Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

```
Lima Saraiva Cipriano, Carolina.
Segmentação automática de lesões no cérebro em imagens
de ressonância magnética usando superpixel, PSO e a rede
geradora adversária com classificador auxiliar / Carolina
Lima Saraiva Cipriano. - 2019.
47 p.
Orientador(a): Aristófanes Corrêa Silva.
Monografia (Graduação) - Curso de Ciência da
Computação, Universidade Federal do Maranhão, São Luís,
2019.
1. Otimização por exame de partículas. 2. Redes
geradoras adversárias. 3. Ressonância magnética. 4.
Segmentação do tumor cerebral. 5. Superpixel. I. Corrêa
Silva, Aristófanes. II. Título.
```

Segmentação automática de lesões no cérebro em imagens de ressonância magnética usando superpixel, PSO e a rede geradora adversária com classificador auxiliar

Monografia apresentada ao curso de Ciência da Computação da Universidade Federal do Maranhão, **como parte dos requisitos necessários** para obtenção do grau de Bacharela em Ciência da Computação.

Aprovada em 19 de Julho de 2019.

Prof. Dr. Aristófanes Corrêa Silva Orientador

Prof. MSc. Giovanni Lucca França da Silva Examinador 1

Prof. MSc. João Otávio Bandeira Diniz Examinador 2

> São Luís - MA 2019

 \grave{A} minha família e amigos

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, a Deus pelo dom da vida. Aos meus pais, Marcileude Lima e Wellington Soares, por todo amor e apoio que recebo desde que nasci. Ao meu querido irmão, Gustavo Soares, pela amizade de sempre. A minha avó paterna, Maria Dos Anjos, por ter me acolhido e ser esse exemplo de generosidade.

Agradeço ao meu orientador, Aristófanes Corrêa Silva, que me acolheu como orientanda, acreditou no meu trabalho e por todas as lições que vou levar para a vida.

Agradeço, em especial, a Jonnison Lima e Giovanni Lucca que sempre se mostraram dispostos a ajudar, com vocês cresci muito como aluna e profissional e agradeço a todos os amigos que o NCA me proporcionou.

Aos meus amigos de graduação, Celiema Baldez, Lucas Abreu, Nelia Reis, Rodrigo Nascimento e Victor Henrique, pela amizade de sempre. Obrigada por tudo.

Agradeço, a Nelia Reis, por me aturar falando o semestre inteiro nesse trabalho e ajudar com as correções.

Nesta folha não caberia todos os motivos pelos quais sou grata, nem todos os nomes dos amigos que ajudaram de alguma forma com esse trabalho ou que passaram pela minha vida durante essa graduação, espero que saibam disso.

"Por aqueles que agora são felizes Por aqueles que agora choram" (Azmaveth Carneiro da Silva)

Resumo

Gliomas são tumores cerebrais delicados e severos, uma vez que se encontram em uma região muito sensível e importante que é esse orgão humano. Por sua análise manual ser bastante demorada e haver divergências entre os especialistas, esse trabalho propõe um método automático para a segmentação de sub-regiões e regiões de lesões encontradas na maioria dos pacientes onde há anomaliades no cérebro. Para isso, foram usadas imagens de ressonância magnética 3D que é o atual método mais usado para detecção, baseado em superpixels, algoritmo de otimização por exame de partículas e a rede geradora adversária com classificador auxiliar. O método proposto obteve como resultados para as sub-regiões necrose, edema, núcleo sólido e núcleo, uma acurácia de 67,71%, 94,57%, 18,44%, 89,35% na etapa de classificação e coeficiente dice de 60,35%, 44,22%, 16,45%, 31,23% na etapa de segmentação para as respectivas sub-regiões, se mostrando melhor em muitos aspectos aos atuais trabalhos que abordam as sub-regiões. Para as regiões completa, central e ativa, o modelo apresentou uma acurácia de 70,87%, 69,12%, 78,92% e um dice de 63,75%, 54,25%, 67,32% para as respectivas regiões. Os resultados demonstram a dificuldade na classificação e segmentação das sub-regiões tumorais, mas se apresentam como ótimos pontos de partida para uma segmentação automática de lesões cerebrais.

Palavras- chave: Segmentação do tumor cerebral, Ressonância magnética, Redes geradoras adversárias, Otimização por exame de partículas, *Superpixel*.

Abstract

Gliomas are delicate and severe brain tumors, since they are in a very sensitive and important region that is this human organ. Because its manual analysis is very timeconsuming and there are differences among specialists, this work proposes an automatic method for the segmentation of sub regions and regions of lesions found in most patients where there are abnormalities in the brain. For this, 3D magnetic resonance images were used, which is the current most used method for detecting, based on superpixels, particle examination otmization algorithm and the auxiliary generator network with auxiliary classifier. The proposed method obtained results for necrosis, edema, solid nucleus and nucleus, an accuracy of 67.71 %, 94.57 %, 18.44 %, 89.35 % in the classification stage and a coefficient of 60.35 %, 44.22 %, 16.45 %, 31.23 % in the segmentation stage for the respective subregions, showing in many respects the current work that addresses the subregions. For the complete, central and active regions, the model had an accuracy of 70.87 %, 69.12%, 78.92 % and a 63.75 %, 54.25 %, 67, 32 % for the respective regions. The results demonstrate the difficulty in the classification and segmentation of the tumor sub-regions, but are presented as excellent starting points for an automatic segmentation of brain lesions.

Keywords: Brain tumor segmentation, Magnetic resonance imaging, Generative Adversarial Net-works, Particle swarm optimization, Superpixel.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Partes do cérebro humano	. 5
Figura 2 – Aparelho utilizado em exames de RM. \ldots	. 6
Figura 3 – SLIC e SLICO	7
Figura 4 – Simples exemplo de uma otimização de função	9
Figura 5 – Deslocamento da partícula no espaço de busca.	
Figura 6 – Unidade básica chamada de neurônio \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots \ldots	11
Figura 7 – Organização das camadas.	11
Figura 8 $-$ Processo de convolução e seus respectivos mapas de características	12
Figura 9 – Arquitetura das Redes Geradoras Adversárias	13
Figura 10 – ACGAN e suas redes discriminadora e geradora	. 14
Figura 11 – Etapas do método proposto	15
Figura 12 – (A) FLAIR, (B) T1, (C) T1c e (D) T2	16
Figura 13 – Lesão cerebral e suas sub-regiões. Edema (amarelo), núcleo sólido (ver	:-
melho), necrose (verde) e núcleo (azul)	16
Figura 14 – Fatias antes e depois do pré-processamento.	17
Figura 15 – (A) Imagem do cérebro no modo FLAIR, (B) lesão marcada pelo	С
especialista e (C) SLIC aplicado a lesão. \ldots \ldots \ldots	18
Figura 16 – (a) Completa: Lesão(Amarela) e não lesão, (b) Central: lesão e região	С
central(Vermelho) e (c) Ativa: Lesão e região ativa (Azul)	. 21
Figura 17 – Exemplos de segmentação para a classe completa. A) é a marcação de	С
especialista onde cada coluna é uma fatia e B) na coluna correspondente	Э
resultado da segmentação do modelo proposto	27
Figura 18 – Exemplos de segmentação para a classe central. A) é a marcação de	С
especialista onde cada coluna é uma fatia e B) na coluna correspondente	Э
resultado da segmentação do modelo proposto	27
Figura 19 – Exemplos de segmentação para a classe ativa. A) é a marcação de	С
especialista onde cada coluna é uma fatia e B) na coluna correspondente	Э
resultado da segmentação do modelo proposto	27
Figura 20 – Exemplos de segmentação para as sub-regiões. A) é a marcação do	С
especialista onde cada coluna é uma fatia e B) na coluna correspondente	Э
resultado da segmentação do modelo proposto	28

Lista de tabelas

Tabela 1 –	Parâmetros otimizados pelo algoritmo PSO	19
Tabela 2 $\ -$	Arquitetura da rede discriminante	20
Tabela 3 –	Resultados do algoritmo PSO na otimização dos superpixels	24
Tabela 4 –	Resultados para escolha da melhor partícula	24
Tabela 5 –	Resultado classificação por Região	24
Tabela 6 –	Matriz de confusão.	25
Tabela 7 $-$	Comparação com trabalhos relacionados	25
Tabela 8 –	Resultados de teste por Paciente	26
Tabela 9 $-$	Artigos científicos publicados (PU) e aceitos (AC).	30

Lista de abreviaturas e siglas

3D	Tridimensional
ACGAN	Auxiliary Classifier Generative Adversarial Network
Brats	Brain Tumor Image Segmentation
CNN	ConvolutionalNeural Networks
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
GAN	Generative Adversarial Networks
MPL	Multi Layer Perceptron
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PSO	Particle Swarm Optimization
RF	Random ForestRandom Forest
RM	Ressonância Magnética
SLIC	Simple Linear Iterative Clustering
SNC	Sistema Nervoso Central
ТС	Tomografia Computadorizada
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo

Sumário

1	INTRODUÇÃO
1.1	Contextualização
1.2	Motivação
1.3	Objetivo
1.3.1	Objetivos Específicos
1.4	Contribuição do Trabalho 2
1.5	Trabalhos Relacionados
1.6	Organização do Trabalho
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA
2.1	Tumores do Sistema Nervoso Central 4
2.1.1	Gliomas
2.2	Ressonância Magnética 5
2.3	Agrupamento de Dados
2.3.1	Simple Linear Iterative Clustering e sua variação otimizada
2.4	Otimização de Parâmetros 8
2.4.1	O algoritmo <i>Particle Swarm Optimization</i>
2.5	Redes Neurais Artificiais
2.5.1	Redes Neurais Convolucionais
2.5.2	Redes Geradoras Adversárias
3	MATERIAIS E MÉTODOS
3.1	Materiais
3.2	Pré-processamento
3.3	Segmentação
3.3.1	Extração dos <i>superpixels</i> baseado no algoritmo PSO
3.3.2	Classificação dos superpixels
3.3.2.1	Classificação das sub-regiões da lesão
3.3.2.2	Classificação das regiões da lesão
3.4	Avaliação
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO
4.1	Divisão da base de dados 23
4.2	Otimização da técnica de <i>superpixel</i> usando o PSO 23
4.3	Classificação dos superpixels
4.3.1	Classificação por região

4.3.2	Classificação por sub-região	25
4.4	Segmentação das lesões	26
4.4.1	Segmentação por região	26
4.4.2	Segmentação por sub-região	28
5	CONCLUSÃO	29
5.1	Produção científica	30

1 Introdução

1.1 Contextualização

O cérebro e a medula espinhal formam o Sistema Nervoso Central (SNC). Os tumores do SNC devem-se ao crescimento de células anormais nos tecidos dessas localizações. O câncer do SNC representa cerca de 1,4 a 1,8% de todos os tumores malignos no mundo (STEWART; WILD et al., 2014). Cerca de 88% dos tumores de SNC são no cérebro. Para o Brasil, estimam-se 5.810 novos casos de câncer do SNC em homens e 5.510 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019 (INCA, 2019a). As taxas de sobrevida dos tumores cerebrais variam amplamente, dependendo do tipo de tumor, sua localização e estadiamento (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2016).

Gliomas são tipos de tumores cerebrais que se originam das células gliais (OMURO; DEANGELIS, 2013). Eles são o principal tipo de tumores cerebrais, em torno de 40 a 60% das ocorrências (GOODENBERGER; JENKINS, 2012). Embora os gliomas sejam os tumores cerebrais mais comuns, eles podem ser menos agressivos, isto é, baixo grau em um paciente com expectativa de vida de vários anos ou mais agressivos, isto é, alto grau em um paciente com expectativa de vida de no máximo 2 anos (HAVAEI et al., 2017).

O diagnóstico precoce de gliomas desempenha um papel importante na melhoria das possibilidades do tratamento (STEWART; WILD et al., 2014). Os exames por imagens como Tomografia Computadorizada (TC), Tomografia por Emissão de Positrões (PET) e Ressonância Magnética (RM) são usados para fornecerem informações valiosas sobre a forma, tamanho, localização e o metabolismo dos tumores cerebrais que auxiliam no diagnóstico. Embora essas modalidades sejam usadas em combinação para fornecerem mais informações sobre os tumores cerebrais, devido ao seu bom contraste dos tecidos moles e à ampla disponibilidade, a RM é considerada a técnica padrão (IŞIN; DIREKOĞLU; ŞAH, 2016).

1.2 Motivação

O diagnóstico precoce desse tipo de câncer possibilita melhores resultados em seu tratamento, mas a tarefa manual de segmentação da lesão, além de muito laboriosa está sujeita a erros e divergências entre os especialistas. Não é uma tarefa fácil, pois as lesões apresentam formas, tamanhos e localizações diversas, além do tempo de avaliação por exame. Devido a esses obstáculos, esse trabalho visa fornecer uma opinião auxiliar ao especialista na hora da análise das lesões e possivelmente diminuir o tempo de análise por exame, indicando de antemão onde provavelmente existem lesões e suas regiões intra-tumorais.

1.3 Objetivo

Segmentar as três regiões da lesão (completa, central e ativa) e as 4 sub-regiões da lesão (necrose, edema, núcleo sólido e núcleo) no cérebro em imagens de ressonância magnética.

1.3.1 Objetivos Específicos

- Aplicar e desenvolver técnicas de aprendizado de máquina e Deep Learning;
- Aplicar as técnicas de superpixels em exame de RM;
- Aplicar o algoritmo de otimização de enxame de partículas;
- Usar a rede geradora adversária com classificador auxiliar para segmentação de lesões cerebrais em RM;
- Avaliar e comparar a eficácia do resultado de segmentação obtida com o perímetro das lesões marcadas pelo especialista e trabalhos relacionados.

1.4 Contribuição do Trabalho

Como contribuição desse trabalho, ressalta-se o uso do algoritmo de otimização de enxame de partículas para otimização das técnicas de superpixels e seus respectivos parâmetros para uma melhor segmentação.

1.5 Trabalhos Relacionados

Na literatura existem trabalhos relacionados a segmentação de lesões em imagens de RM, no qual estão divididos em duas principais abordagens sobre as regiões de interesse. A primeira abordagem trabalha com todas as sub-regiões da lesão (necrose, edema, núcleo sólido e núcleo). A segunda abordagem trabalha com 3 grandes regiões: completa (necrose, edema, núcleo sólido e núcleo), central (necrose, núcleo sólido e núcleo) e ativa (núcleo).

Na abordagem por grandes regiões, Pereira et al. (2016) propuseram um método de segmentação automática baseado em redes neurais convolucionais, do inglês *Convolutional Neural Networks* (CNN) e extração de *patches* obtendo dice de 88%, 83%, 77% para as regiões completa, central e ativa, respectivamente.

O trabalho proposto por Lefkovits, Lefkovits e Vaida (2016) utilizou um modelo discriminativo para detecção de tumores a partir de imagens de RM. A parte principal do modelo é construída em torno do classificador de floresta aleatória, do inglês *Random Forest* (RF). A sub-região necrose obteve uma acurácia média de 0%, a sub-região edema obteve uma acurácia média de 36,99%, a sub-região núcleo sólido obteve uma acurácia média de 1,96% e a sub-região núcleo obteve uma acurácia média de 0,86%.

Na abordagem por sub-regiões, Alex et al. (2017) apresentou uma técnica semisupervisionada para a detecção de lesões no cérebro usando as redes geradoras adversárias, do inglês *Generative Adversarial Networks* (GAN), extraindo *patches* dos quatro modos de RM da base de dados BraTS. A técnica proposta alcança um dice do tumor de 69%. O coeficiente dice mede a similaridade da segmentação gerada pela rede e a marcação do especialista a nível de pixel. Esse coeficiente é comumente utilizado para avaliar técnicas de segmentação (DICE, 1945). Além de uma sensibilidade de 91%, especificidade de 59% e para várias sub-regiões média de 35% de acurácia, enquanto que a média de não lesão foi de 60%.

Os métodos acima mencionados apresentam resultados razoáveis na segmentação de lesões cerebrais. No entanto, alguns trabalhos utilizam *patches* com sobreposição para extração do tecido da lesão e uma etapa de extração de características explícita. Esse procedimento apresenta dois problemas: 1) não garante a borda fidedigna da lesão e 2) alto tempo de processamento para extração dos *patches* e suas características. No trabalho proposto, utilizou-se a técnica de *superpixel* otimizada pelo algoritmo de PSO para uma melhor delimitação do tecido de cada sub-região das lesões e a ACGAN para a classificação dos *superpixels*.

1.6 Organização do Trabalho

Além do atual capítulo de introdução, este trabalho contém mais 4 capítulos. A seguir, uma breve descrição.

No Capítulo 2, é apresentado a fundamentação teórica, responsável pelos principais conceitos que permitem um melhor entendimento da metodologia abordada.

No Capítulo 3, é apresentado a metodologia proposta, que por sua vez detalha os métodos e como eles foram usados para chegar ao objetivo desse trabalho.

No Capítulo 4, é apresentado os resultados obtidos com o método proposto, bem como avaliação e comparação com os trabalhos relacionados.

No Capítulo 5, por fim, é apresentado a conclusão, considerações sobre a metodologia proposta e trabalhos futuros.

2 Fundamentação Teórica

Este capítulo apresenta a fundamentação teórica utilizada no desenvolvimento deste trabalho e necessária para compreensão das técnicas utilizadas para alcançar os objetivos esperados pelo mesmo.

2.1 Tumores do Sistema Nervoso Central

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo (INCA, 2019c)

Os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) devem-se ao crescimento de células anormais nos tecidos dessas localizações. O câncer do SNC representa de 1,4 a 1,8% de todos tumores malignos no mundo. Cerca de 88% dos tumores de SNC são no cérebro. (INCA, 2019b)

As causas de tumores do SNC ainda são alvo de muitos estudos. Compreende-se atualmente que essa doença tem muitos fatores, ou seja, ela é causada pelo somatório de várias alterações genéticas. Algumas dessas alterações são adquiridas durante a vida, por predisposição ou por exposição. Outras são hereditárias e estão presentes em algumas síndromes familiares associadas com tumores do SNC. Até o momento, não existem medidas definidas para a prevenção específica dos tumores de SNC.

Segundo Riesgo (2006), de acordo com os critérios anatômicos o sistema nervoso pode ser dividido em dois grandes contingentes: sistema nervoso central, composto por cérebro, cerebelo e medula; e sistema periférico, representado por nervos, gânglios e terminações nervosas. A Figura 1 apresenta as partes do sistema nervoso central. O cérebro é o principal órgão e centro do sistema nervoso em todos os animais vertebrados, e em muitos invertebrados.

2.1.1 Gliomas

Glioma é um termo geral usado para descrever qualquer tumor que surge dos tecidos da glia do cérebro. Esse tecido, ajuda a manter os neurônios no lugar e funcionando bem (ACS, 2017). Os gliomas se formam quando células-tronco imaturas sofrem mutações e crescem fora de controle (TEAM, 2019).

Os gliomas compõem cerca de 74% dos tumores cerebrais malignos. Quando um



Figura 1 – Partes do cérebro humano.

Fonte: Adaptado de (CHARITY, 2016)

paciente tem os sinais e sintomas dessa doença, a RM com contraste do cérebro é usada para verificar se um tumor cerebral está presente e para caracterizar o tumor. O tipo de tumor cerebral que uma pessoa tem é determinado por uma biópsia. Um pedaço do tumor é obtido, geralmente durante uma craniotomia, ou através de biópsia estereotáxica (agulha) e, em seguida, examinado sob um microscópio. Isso é feito por um patologista, um médico especializado em examinar tecidos sob um microscópio e fazer um diagnóstico. Uma biópsia ou remoção cirúrgica do tumor é necessária para diagnosticar um tumor cerebral como um glioma (TEAM, 2019).

Há, basicamente, dois grupos de pacientes com gliomas: pacientes com gliomas de baixo e alto grau. Os variantes de baixo grau de crescimento mais lento, têm uma expectativa de vida de vários anos, por isso o tratamento agressivo é muitas vezes atrasado, desde que possível; Já os pacientes com gliomas de alto grau representam os tumores cerebrais malignos primários mais comuns em adultos. Eles incluem glioblastomas (grau IV) e astrocitomas anaplásicos (tumores grau III). Apesar dos avanços médicos notáveis, estes continuam a ser tumores mortais e o seu tratamento representa grandes desafios (CHAMOUN, 2019).

Na esfera desse trabalho são estudados os gliomas de alto grau, por serem tumores mais graves e infiltrativos.

2.2 Ressonância Magnética

De acordo com (UCSF, 2019), a ressonância magnética (RM) é um exame que utiliza um imã forte para tirar fotos de órgãos e tecidos internos. Médicos especializados em ressonância magnética são chamados radiologistas e eles fornecem uma análise especializada de suas imagens.

A RM tem substituído amplamente os exames de tomografia computadorizada, pois ela fornece imagens mais detalhadas do tumor cerebral e do cérebro, e a RM não usa radiação. No entanto, a tomografia computadorizada pode ser usada em pacientes que não podem ter uma ressonância magnética (por exemplo, pacientes com objetos de metal em seu corpo) (TEAM, 2019). É um exame não invasivo que captura imagens anatômicas tridimensionais e é frequentemente utilizado para detecção de doenças, diagnóstico e monitoramento de tratamento. A imagem de RM é formada por várias fatias 2D que quando juntas formam um volume 3D FERREIRA et al. (2019). A Figura 2 mostra um exemplo do aparelho para o exame de RM.



Figura 2 – Aparelho utilizado em exames de RM.

Fonte: (MYDR, 2017)

Segundo (NIH, 2018), como citado por FERREIRA et al. (2019) as RM's empregam ímãs poderosos que produzem um forte campo magnético que força os prótons no corpo a se alinharem com esse campo. Quando uma corrente de radiofrequência é então pulsada através do paciente, os prótons são estimulados e saem do equilíbrio, lutando contra a força do campo magnético. Quando o campo de radiofrequência é desligado, os sensores de ressonância magnética são capazes de detectar a energia liberada à medida que os prótons se realinham com o campo magnético. O tempo que leva para os prótons se realinharem com o campo magnético, assim como a quantidade de energia liberada, muda dependendo do ambiente e da natureza química das moléculas.

2.3 Agrupamento de Dados

O agrupamento de dados divide os dados em grupos ou categorias com características em comum. Nesse trabalho a técnica de agrupamento é usada como etapa de segmentação. O intuito de agrupar pontos de dados uniformes evitando redundâncias e prepara-los para serem aprendidos pela rede.

2.3.1 Simple Linear Iterative Clustering e sua variação otimizada

As imagens são representadas como uma grades de *pixels* com um ou mais canais. Usamos essas grades de *pixels* M x N e aplicamos algoritmos a elas. A técnicas de superpixels chegam com o intuito de explorar não apenas os significados perceptuais, mas semânticos, de uma imagem formada pelo agrupamento local de *pixels*. Neste trabalho, as técnicas de superpixels analisadas foram o agrupamento iterativo linear simples, do inglês *Simple Linear Iterative Clustering* (SLIC), e a sua variação SLIC otimizada (SLICO) (DINIZ et al., 2018). A Figura 3 apresenta a aplicação do SLIC e do SLICO na mesma imagem.



```
Figura 3 – SLIC e SLICO.
```

Fonte: Adaptado de (OPENCV, 2019)

Segundo (ACHANTA et al., 2012), de acordo com a abordagem, espera-se que:

- Superpixels devem aderir bem aos limites da imagem;
- Quando usado para reduzir a complexidade computacional como um passo de préprocessamento, superpixels devem ser rápidos para computar, memória eficiente e simples de usar;
- Quando usado para fins de segmentação, superpixels deve tanto aumentar a velocidade como melhorar a qualidade dos resultados;

O SLIC, deriva do *K-means*, e seu funcionamento básico será descrito a seguir. O SLIC é simples de usar e entender. Para imagens coloridas no espaço de cor CIELAB, o procedimento de agrupamento começa com uma etapa de inicialização em que k centros de *cluster* iniciais. No próximo passo, cada pixel é associado a um centroide quando

ocorre intersecção entre a região de busca e a posição do pixel. Esse passo diminui significativamente as computações de distância entre os centroides e a localização dos *pixels* em comparação com o método usado pelo *K-means*. Em seguida, realiza um novo agrupamento dos *pixels* nos centros, baseado na função de distância. Por fim, atualiza o centro dos *clusters* usando a posição de coordenada e a intensidade dos *pixels* do *cluster*.

O SLICO, segundo (NAN; MU, 2014), como citado por (FRAZÃO, 2018), escolhe de forma adaptativa os parâmetros de compacidades para cada superpixel diferente. O parâmetro de compacidade é a razão m, onde m é número de S superpixel e S é área da aplicação de superpixel. Essa razão é responsável pela normalização que permite o controle da compacidade dos superpixels. Quando m é pequeno, os superpixels tem a maior aderência à bordas e fronteiras, porem têm tamanho e forma menos regular. Isso gera superpixel de forma regular nas regiões lisas, e texturizadas de formas não iguais. Mesmo SLICO escolhendo os parâmetros de compacidades de forma adaptativa, não há nenhuma melhoria em termo de eficiência computacional. Isso não impede que o algoritmo SLICO seja tão rápido quanto o algoritmo SLIC. O algoritmo SLICO considera apenas cor, brilho e características espaciais, e não concebe nenhum recurso de textura. O superpixel segmentado com o algoritmo SLICO não coincide com os limites locais ou contornos sobre os objetos. Enquanto no processo de segmentação, a estratégia de pesquisa do SLICO é testar os pixels vizinhos em torno do pixel mais otimizado.

2.4 Otimização de Parâmetros

A otimização de parâmetros é uma parte importante desse trabalho. Otimização refere-se ao estudo de problemas em que se busca minimizar ou maximizar uma função através da escolha sistemática dos valores de variáveis reais ou inteiras dentro de um conjunto viável, como mostrado na Figura 4, uma simples função otimização de função com seu ponto máximo. Nesse trabalho, ela visa otimizar a segmentação, considerando um conjunto de variáveis. Diante do campo de possibilidades, seria difícil admitir uma solução considerada razoável. O algoritmo PSO gera soluções de alta qualidade, além de ter poucos parâmetros a serem ajustados.

2.4.1 O algoritmo Particle Swarm Optimization

O algoritmo de otimização de enxame de partículas, do inglês *Particle Swarm Optimization* (PSO) (EBERHART; KENNEDY, 1995) é uma técnica evolutiva que otimiza um problema iterativamente ao tentar melhorar a solução candidata com respeito a uma dada medida de qualidade inspirada no comportamento colaborativo de populações biológicas. O PSO pode gerar uma solução de alta qualidade dentro de um tempo de execução mais curto e exibindo uma característica de convergência estável mais eficaz do



Figura 4 – Simples exemplo de uma otimização de função

que outras técnicas de otimização (SILVA et al., 2018).

O funcionamento do algoritmo usa a seguinte estratégia. Primeiro, se define um conjunto de N partículas que se movimenta dentro do espaço de busca. Cada partícula é um ponto mapeado no espaço de busca, que representa um solução potencial, é definida pelas d coordenadas no espaço de busca, é avaliada usando a função objetivo e, por fim, é movimentada no espaço de busca usando uma velocidade, que tem três termos, como mostrado na Figura 5.

Figura 5 – Deslocamento da partícula no espaço de busca.



Segundo, (BLONDIN, 2009), cada um dos três termos da equação de atualização de velocidade tem diferentes funções no algoritmo PSO. O primeiro termo é o da inércia, responsável por manter a partícula se movendo na mesma direção. Geralmente, menor os valores do coeficiente de inércia aceleram a convergência do enxame para o ótimo, e maiores valores do coeficiente de inércia incentivar a exploração de todo o espaço de busca. O segundo termo, chamado de termo cognitivo, atua como a memória da partícula, ele tende a retornar às regiões do espaço de busca em que experimentou uma alta aptidão individual. O terceiro termo, também chamado de componente social, faz com que a partícula se mova para o melhor região que o enxame encontrou até agora. O coeficiente social representa o tamanho do passo que a partícula leva em direção à melhor solução candidata global que o enxame encontrou até neste ponto.

A cada iteração do algorítimo, as partículas do enxame atualizam suas posições com a velocidade citada em busca de uma ótima solução.

2.5 Redes Neurais Artificiais

Na sua forma mais geral, redes neurais artificiais, são máquinas projetadas para modelar a maneira como o cérebro realiza uma tarefa particular ou uma função de interesse (HAYKIN, 2007). Em suma, são modelos computacionais inspirados pelo sistema nervoso central que são capazes de realizar o aprendizado de máquina bem como o reconhecimento de padrões. Esses modelos abstraem o conceito de neurônios, axônios e sinapses com o objetivo de representar o aprendizado.

A informação começa a ser processada na unidade básica de processamento chamada de neurônio (MCCULLOCH; PITTS, 1943). Primeiro, os sinais são apresentados à entrada. Cada sinal recebe um peso, que representa a influência da saída da unidade. Em seguida, é produzida uma atividade. Essa atividade resulta da soma ponderada dos sinais de entrada daquela unidade. Por fim, se a atividade produzida ultrapassar um certo limiar, a unidade básica dará uma determinada resposta de saída.

Na Figura 6, o primeiro subscrito k do peso sináptico w_{kj} corresponde ao neurônio pós-sináptico, e o segundo subscrito corresponde à sinapse ligada a ele. A junção somadora soma todos os sinais de entrada ponderados pelos pesos das conexões. Assumindo os vetores de entrada e de pesos como sendo vetores coluna, esta operação corresponde ao produto interno do vetor de entradas x pelo vetor de pesos w_k , mais o limiar b_k . Genericamente, trata-se de uma combinação linear das entradas pelos pesos associados, mais o limiar b_k . A função de ativação é geralmente utilizada com dois propósitos: limitar a saída do neurônio e introduzir não-linearidade no modelo. O limiar b_k tem o papel de aumentar ou diminuir a influência do valor da entrada líquida para a ativação do neurônio k (CASTRO; CASTRO, 2001).

O potencial e flexibilidade do cálculo baseado em redes neurais vêm da criação de conjuntos de neurônios que estão interligados entre si. Esse paralelismo de elementos com processamento local cria a "inteligência" global da rede. Um elemento da rede recebe um estímulo nas suas entradas, processa esse sinal e emite um novo sinal de saída para fora que por sua vez é recebido pelos outros elementos. Uma categorização fundamental da topologia dos neurônios pode ser feita em relação ao método de propagação da informação recebida. Pode-se distinguir entre redes de propagação para frente (*feedforward*) e redes realimentadas (*recurrent*). No caso das redes de propagação para frente o fluxo de informa-



Figura 6 – Unidade básica chamada de neurônio

Fonte: (CASTRO; CASTRO, 2001)

ção é unidirecional. Neurônios que recebem a informação simultaneamente agrupam-se em camadas. Camadas que não estão ligadas às entradas e nem às saídas da rede chamam-se camadas intermediárias ou escondidas (RAUBER, 2005), a Figura 7 mostra um exemplo de organização das camadas.





2.5.1 Redes Neurais Convolucionais

Redes Neurais Convolucionais, do inglês *Convolutional Neural network* (CNN) são provavelmente o modelo de rede *Deep Learning* mais conhecido e utilizado atualmente. O que caracteriza esse tipo de rede é ser composta basicamente de camadas convolucionais, que processa as entradas considerando campos receptivos locais. Adicionalmente inclui operações conhecidas como pooling responsáveis por reduzir a dimensionalidade espacial das representações (PONTI; COSTA, 2018). Após as camadas de convolução, as próximas camadas são completamente conectadas, similares à perceptron multicamadas, do inglês *Multi Layer Perceptron* (MLP), responsável por fazer a classificação com base nas características extraídas nas camadas anteriores.

Uma camada de convolução é composta por diversos neurônios, cada um é responsável por aplicar um filtro em uma região específica da imagem. Considere uma imagem 28x28x3 (com 3 canais de cores, R,G e B) que será entrada de uma camada convolucional. Em uma rede neural mais simples, como a MLP, haveriam 2352 pesos, um para cada valor de entrada. Mas nas redes convolucionais, as camadas de convolução definem filtros. Agora, os pesos atribuídos as conexões de um neurônio podem ser interpretadas como uma matriz que representam esses filtros.

A Figura 8, mostra que ao utilizar convolução, processa-se informações locais utilizando cada posição (x, y) como centro: essa região é chamada de campo receptivo. Seus valores são então usados como entrada para um filtro i com parâmetros w_i , produzindo um único valor (pixel) no mapa de características f(i, x, y) gerado como saída (PONTI; COSTA, 2018).



Figura 8 – Processo de convolução e seus respectivos mapas de características.

Fonte: (PONTI; COSTA, 2018)

Cada representação gerada por um filtro da camada convolucional é conhecida como mapa de características. Os mapas gerados pelos diversos filtros da camada convolucional são empilhados, formando um tensor cuja profundidade é igual ao número de filtros. Esse tensor será oferecido como entrada para a próxima camada (PONTI; COSTA, 2018).

É comum reduzir a dimensão espacial dos mapas ao longo das camadas da rede. Essa redução em tamanho é chamada de *pooling* sendo a operação de máximo *maxpooling* comumente empregada. Essa operação tem dois propósitos: em primeiro lugar, o custo computacional, pois como a profundidade dos tensores, d, costuma aumentar ao longo das camadas, é conveniente reduzir a dimensão espacial dos mesmos. Em segundo, reduzindo o tamanho das imagens obtemos um tipo de composição de banco de filtros multiresolução que processa imagens em diferentes espaços-escala (PONTI; COSTA, 2018).

2.5.2 Redes Geradoras Adversárias

Proposta por (GOODFELLOW et al., 2014), as redes geradoras adversárias, do inglês *Generative Adversarial Networks* (GAN) são redes que contém um modelo generativo G que capta a distribuição de dados, e um modelo discriminativo D que estima a probabilidade de que uma amostra tenha vindo dos dados de treinamento, em vez de G. O objetivo para G é maximizar a probabilidade de D cometer um erro. Os autores fazem uma analogia da arquitetura GAN a um time de falsificadores, onde eles tentam imprimir dinheiro falso, com a intenção de enganar a polícia. A polícia, por sua vez, tenta detectar o dinheiro falsificado. A competição nesse jogo induz os dois times a melhorar suas técnicas de falsificação (geração) e de distinção (discriminação) entre dinheiro falso e verdadeiro.

Ao contrário das técnicas somente discriminativas, como as CNNs, que requerem grandes quantidades de dados de treinamento para permitir que eles tenham um bom desempenho em dados não vistos, é possível usar essas características já extraídas para gerar novas instâncias. A Figura 9 apresenta a arquitetura das redes geradoras adversárias que foram propostas por (GOODFELLOW et al., 2014).

Figura 9 – Arquitetura das Redes Geradoras Adversárias.



Fonte: (GOODFELLOW et al., 2014)

A Equação 2.1 mostra como as redes G e D competem nesse jogo :

$$\min_{G} \max_{D} V(D,G) = \mathbb{E}_{x \sim p_{\text{data}}(x)}[\log D(x)] + \mathbb{E}_{z \sim p_z(z)}[\log(1 - D(G(z)))].$$
(2.1)

onde p_z representa a distribuição do ruído de entrada (z) em $G(z; \theta_g)$, onde G é a rede neural geradora e θ_g os seus parâmetros. D representa a rede discriminadora, sendo D(x)a probabilidade da amostra pertencer ao conjunto de dados reais e essa rede é treinada para maximizar a probabilidade de classificar corretamente os exemplos do *dataset* e as amostras de G, enquanto G é treinada simultaneamente para minimizar $\log(1 - D(G(z)))$ (FERREIRA et al., 2019).

Nesse trabalho, foi usada a rede geradora adversária com classificador auxiliar, do inglês *Auxiliary Classifier Generative Adversarial Networks* (ACGAN) é uma variante da GAN (GOODFELLOW et al., 2014). A diferença reside no fato que a informação sobre as classes presentes no treino podem ser adicionadas contribuindo com o processo de geração e com a estabilização da rede durante o treinamento, ou seja, permitem que o modelo seja condicionado em informações para melhorar a qualidade das amostras geradas. O discriminador produz o rótulo da classe, além da decisão real ou falsa (ODENA; OLAH; SHLENS, 2017). A Figura 10 apresenta a arquitetura das redes geradoras adversárias com classificador auxiliar.

Figura 10 – ACGAN e suas redes discriminadora e geradora.



3 Materiais e métodos

O método proposto é dividido em quatro etapas que foram seguidas para a realização deste trabalho, como ilustrado na Figura 11. Em resumo, a primeira etapa detalha os materiais usados como as imagens de RM. A segunda etapa consiste na aplicação das técnicas de melhoramento de imagens. Após esta etapa, a segmentação é realizada através da técnica de superpixels, o algoritmo de otimização de enxame de partículas e a rede geradora adversária com classificador auxiliar. A etapa de segmentação é dividida em duas partes. Primeiro, é aplicada para as regiões da lesão. Segundo, é aplicada as classes da lesão. Finalmente, na etapa quatro, os resultados são avaliados.



Figura 11 – Etapas do método proposto.

3.1 Materiais

A base de dados usada no trabalho é a *Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark* (BrasTS) (MENZE et al., 2015) composta por pacientes contendo gliomas de alto e baixo grau. No total, a base contém 220 pacientes contendo gliomas de alto grau. A marcação dos tumores foi realizada de forma manual por diversos especialistas e todos os pacientes compartilham de quatro modos de ressonância: T1, T1c, T2 e FLAIR (MORRIS; SLESNICK, 2018), cada paciente possui um total de 155 fatias. Todas as imagens foram removidas do crânio para garantir anonimização dos pacientes, como mostrado na Figura 12.

Além da marcação dos tumores cerebrais, a base disponibiliza a classificação da lesão em quatro regiões intra-tumorais, a saber: necrose, edema, núcleo sólido e núcleo. A



Figura 12 - (A) FLAIR, (B) T1, (C) T1c e (D) T2.

Figura 13 (A) mostra as quatro regiões intra-tumorais com cores ilustrativas. Figura 13 (B) ilustra todo o tumor visto no modo FLAIR, Figura 13 (C) apresenta o núcleo sólido do tumor visível em T2, e por fim, Figura 13 (D) demonstra as estruturas tumorais visíveis em T1c em torno dos componentes necróticos do núcleo.

Para avaliar o desempenho dos algoritmos de segmentação, no entanto, a maioria dos trabalhos agrupam os diferentes estruturas em três regiões tumorais mutuamente inclusivas que melhor representam as tarefas de aplicação clínica. A região completa do tumor (incluindo todas as quatro estruturas tumorais). A região central do tumor (incluindo todas as estruturas tumorais, exceto o edema) e a região ativa do tumor (contendo apenas a região do núcleo).

Figura 13 – Lesão cerebral e suas sub-regiões. Edema (amarelo), núcleo sólido (vermelho), necrose (verde) e núcleo (azul).



Fonte: Adaptado de (MENZE et al., 2015).

3.2 Pré-processamento

Antes da etapa de segmentação, duas técnicas de pré-processamento foram realizadas para normalizar os valores de intensidade das imagens de RM nas quatro modalidades. Como as imagens foram obtidas de diferentes equipamentos, os tecidos do cérebro podem apresentar intensidades muito diferentes em diferentes exames. Portanto, para reduzir esse tipo de problema inter-exame, a especificação do histograma (GONZALEZ; WOODS, 2010) é comumente aplicada, usando uma única imagem de RM de um paciente do banco de dados como referência para todos os outros. Então, o segundo passo consiste na normalização das intensidades intra-exame, com o objetivo de tornar a média próxima de zero e o desvio padrão menor (PEREIRA et al., 2016). Para isso, é feita a divisão de todos os valores de pixel da fatia por sua média e o resultado é dividido pelo desvio padrão da fatia, como mostrado na e Equação 3.1. A Figura 14 ilustra o resultado da etapa de pré-processamento.

$$pixel = \frac{pixel - M\acute{e}dia(fatia)}{DesvioPadrão(fatia)}$$
(3.1)



Figura 14 – Fatias antes e depois do pré-processamento.

3.3 Segmentação

A etapa de segmentação de lesões no cérebro é dividida em duas partes. A primeira parte consiste na aplicação da técnica de *superpixel* baseada no algoritmo de otimização de enxame de partículas. Depois disso, cada *superpixel* extraído é apresentado a uma rede geradora adversária com classificador auxiliar para a classificação das quatro regiões intra-tumorais (necrose, edema, núcleo sólido e núcleo) e as regiões (completa, central e ativa).

3.3.1 Extração dos superpixels baseado no algoritmo PSO

Nesta etapa, será feita a otimização da segmentação das imagens de RM para as técnicas de *superpixel*. Os *superpixels* segmentam a imagem em grupos com características comuns. O PSO é o responsável por otimizar essa segmentação, baseado no dice (DICE, 1945). O trabalho do PSO é feito usando os modos de RM, os superpixels e os parâmetros das técnicas de superpixels. Por fim, esses superpixels segmentados serão treinados pela rede. Na literatura, existem algumas técnicas de superpixels, e para delimitar melhor o espaço de busca do PSO.

A técnica de *superpixel* reduz significativamente o custo de memória, enquanto potencialmente aumenta a precisão de detecção, uma vez que geram regiões que correspondem a grupos pequenos e quase uniformes da imagem (ACHANTA et al., 2012). Neste trabalho, as técnicas de superpixels analisadas foram o agrupamento iterativo linear simples, do inglês *Simple Linear Iterative Clustering* (SLIC), e a sua variação SLIC otimizada (SLICO) (DINIZ et al., 2018). A Figura 15 apresenta a aplicação do SLIC na imagem de RM.

Figura 15 – (A) Imagem do cérebro no modo FLAIR, (B) lesão marcada pelo especialista e (C) SLIC aplicado a lesão.



As duas técnicas de superpixels citadas (SLIC e SLICO) possuem dois parâmetros a serem inicializados. O primeiro, trata-se do tamanho médio do *superpixel* (medido em *pixels*). O segundo, o fator de compactação, no qual equilibra a proximidade do espaço de cores com a regularização espacial, ou seja, quanto menor esse parâmetro mais ajustado ao espaço de cores será o *superpixel*. A escolha de qual algoritmo de agrupamento (SLIC e SLICO), parâmetros (tamanho médio do *superpixel* e o fator de compactação) e o modo da imagem de RM (FLAIR, T1, T1c, T2) que serão aplicados implicam diretamente na qualidade da segmentação da lesão, pois cada sub-região da lesão pode estar melhor representada em um determinado modo de RM. Portanto, a fim de otimizar tais parâmetros, o algoritmo de otimização de enxame de partículas, do inglês *Particle Swarm Optimization* (PSO), foi utilizado para buscar os melhores parâmetros de forma automática.

O algoritmo PSO (EBERHART; KENNEDY, 1995) é uma técnica evolutiva inspirada no comportamento colaborativo de populações biológicas. O PSO pode gerar uma solução de alta qualidade dentro de um tempo de execução mais curto e exibindo uma característica de convergência estável mais eficaz do que outras técnicas de otimização (SILVA et al., 2018). Além disso, há menos parâmetros de controle para ajustar, e é mais eficiente em manter a diversidade do enxame, pois todas as partículas usam as informações relacionadas à partícula de maior sucesso para melhorar.

Os parâmetros a serem otimizados pelo PSO são apresentados na Tabela 1. O modo da imagem de RM pode ser do tipo FLAIR, T1, T1c e T2, a técnica de *superpixel* pode ser o SLIC ou o SLICO, o tamanho do *superpixel* pode variar de 4 a 10, e por fim, o fator

de compactação pode variar de 0 a 10. Tais intervalos de valores foram definidos baseados nas propriedades das imagens de RM do cérebro. Portanto, cada partícula é definida por uma lista de quatro valores, cada uma definida pelo seu intervalo.

Parâmetros	Valores
Modo da RM	Flair, T1, T1c, T2
Técnica de superpixel	SLIC ou SLICO
Tamanho do superpixel	4 a 10
Fator de compactação	0 a 10

Tabela 1 – Parâmetros otimizados pelo algoritmo PSO.

Após a definição dos parâmetros e seus intervalos, é definido um enxame inicial com 10 partículas, sendo 9 partículas iniciadas de maneira aleatória e 1 partícula iniciada manualmente, considerada como uma boa partícula, que foi definida empiricamente com base nos primeiros testes com o PSO, onde todas as 10 partículas eram iniciadas aleatoriamente. Para a avaliação da função objetivo foi usado o coeficiente dice (DICE, 1945), Equação 3.5, entre a segmentação da lesão com tais parâmetros e a marcação dos especialistas, usando 10 pacientes, também escolhidos aleatoriamente.

Para cada uma das sub-regiões da lesão (necrose, edema, núcleo sólido e núcleo) foram otimizados um conjunto de parâmetros de forma individual. No entanto, deve-se escolher uma única partícula que melhor represente todas as sub-regiões. Para essa tarefa, foi testada cada partícula, isoladamente, em todas as outras classes. Foram usadas a média e o desvio padrão entre as classes para a escolha da melhor partícula.

3.3.2 Classificação dos superpixels

Logo após a otimização dos *superpixels* e a definição da melhor partícula, os *superpixels* são apresentados a uma rede geradora adversária com classificador auxiliar, do inglês *Auxiliary Classifier Generative Adversarial Networks* (ACGAN), para a classificação das regiões, na Seção 3.3.2.2 da lesão e suas quatro sub-regiões, na Seção 3.3.2.1.

A ACGAN é uma variante da GAN (GOODFELLOW et al., 2014). A diferença reside no fato que a informação sobre as classes presentes no treino podem ser adicionadas contribuindo com o processo de geração e com a estabilização da rede durante o treinamento, ou seja, permitem que o modelo seja condicionado em informações para melhorar a qualidade das amostras geradas. O discriminador produz o rótulo da classe, além da decisão real ou falsa (ODENA; OLAH; SHLENS, 2017).

As ACGANs utilizadas neste trabalho tem duas redes neurais convolucionais com as seguintes arquiteturas, como ilustrado na Figura 10. As Tabelas 2 e 3 apresentam as arquiteturas usadas nas duas redes presentes nas ACGANs. Ambas as redes foram inspiradas na literatura, porém modificadas de forma empírica. A entrada da rede consiste no *superpixel* centralizado em um *patch* de tamanho 10x10 para todos os quatro modos de RM (FLAIR, T1, T1c e T2).

Entrada	10x10x4
Convolução 1	64 filtros, 3x3, stride 1, Dropout + LeakyRelu
Convolução 2	128 filtros, 3x3, stride 1, Dropout + LeakyRelu
Completamente Conectada	512 neurônios + Tangente Hiperbólica
Saída	(número de classes + 1) neurônios + Softmax

Tabela 2 – Arquitetura da rede discriminante.

3.3.2.1 Classificação das sub-regiões da lesão

Na classificação por sub-regiões, é usado um único modelo para classificação das 4 classes (necrose, edema, núcleo sólido e núcleo). A rede discriminante é composta por cinco saídas, onde uma é responsável em discriminar se o dado recebido é verdadeiro (vindo da base de dados) ou falso (gerado pela rede geradora), as outras quatro saídas são as probabilidades do *superpixel* pertencer a uma das quatro sub-regiões (necrose, edema, núcleo sólido, núcleo). A rede geradora, por sua vez, é composta por uma imagem de ruído e um rótulo (da sub-região que pertencerá a amostra gerada), gerando uma saída 10x10x4 que será entrada para a rede discriminante.

3.3.2.2 Classificação das regiões da lesão

Na classificação por regiões, são usados três modelos para classificação das três regiões, um modelo para cada região. A rede discriminante de cada modelo é composta por três saídas, onde uma é responsável em discriminar se o dado recebido é verdadeiro (vindo da base de dados) ou falso (gerado pela rede geradora), as outras duas saídas são as probabilidades do *superpixel* pertencer a uma das duas classes, como mostrado na Figura 16.

No modelo para a região completa, as duas saídas seriam a probabilidade do *superpixel* pertencer a um das duas classes (lesão e não lesão).

No modelo para a região central, as duas saídas seriam a probabilidade do *superpixel* pertencer a um das duas classes (lesão e central).

Entrada	Ruído 100
Completamente Conectada	1600 neurônios + BatchNormalization
Convolução 1	32 filtros, 3x3, Relu + BatchNormalization +
	UpSampling2D
Convolução 2	16 filtros, $3x3$, Relu + BatchNormalization
Convolução 3	4 filtros, 3x3, Tangente Hiperbólica
Saída	10x10x4

Figura 16 – (a) Completa: Lesão(Amarela) e não lesão, (b) Central: lesão e região central(Vermelho) e (c) Ativa: Lesão e região ativa (Azul).



No modelo para a região ativa, as duas saídas seriam a probabilidade do *superpixel* pertencer a uma das duas classes (lesão e ativa).

A rede geradora, por sua vez, é composta por uma imagem de ruído e um rótulo (da sub-região que pertencerá a amostra gerada), gerando uma saída 10x10x4 que será entrada para a rede discriminante.

Para o treinamento das regiões da lesão, devido a necessidade de gerar três bases diferentes, o volume de dados cresceu muito. Então, decidiu-se desconsiderar superpixels que tivessem o tamanho inferior a metade do tamanho da área da entrada da rede (10x10). Mesmo assim, a base completa contou com 31 GB de imagens para treinamento. O mesmo foi aplicado para as bases, ativa e central.

3.4 Avaliação

Para avaliação deste trabalho, foram usados 4 índices que descrevem a interseção entre o real (marcação do especialista) e o que é proposto pelo método (resultado da segmentação), são eles:

- O proposto é positivo e o real também Verdadeiro Positivo (VP)
- O proposto é negativo e o real é positivo Falso Positivo (FN)
- O proposto é positivo e o real negativo Verdadeiro Negativo (FP)
- O proposto é negativo e o real também Falso Negativo (VN)

Para a classificação dos superpixels foram usados a acurácia, a precisão e a sensibilidade, que podem ser calculadas como segue:

A acurácia é definida como a razão entre o número de casos na amostra em estudo que foram classificados corretamente (VP e VN) e o número total de casos na amostra em estudo, como mostra a Equação 3.2.

$$Acurácia = \frac{VP + VN}{total \ de \ casos} \tag{3.2}$$

A precisão indica que o método de segmentação retornou uma quantidade maior de *pixels* que pertencem a região de interesse, quando comparada com o número de FP, como mostra a Equação 3.3.

$$Precisão = \frac{VP}{VP + FP} \tag{3.3}$$

A sensibilidade é a proporção de VP, onde fica evidente a capacidade do modelo em predizer corretamente os casos onde de fato ocorrem, como mostra a Equação 3.4.

$$Sensibilidade = \frac{VP}{VP + FN} \tag{3.4}$$

Para a segmentação, é calculado o Dice. Ele mede a similaridade da segmentação gerada pela rede e a marcação do especialista a nível de *pixel*. Esse coeficiente é comumente utilizado para avaliar técnicas de segmentação, como mostra a Equação 3.5.

$$Dice = \frac{2VP}{2VP + FP + FN} \tag{3.5}$$

4 Resultados e discussão

Este capítulo apresenta e discute os resultados obtidos com o método proposto para a segmentação e classificação de lesões no cérebro em imagens de RM 3D. A estratégia para análise dos resultados é detalhada como segue: 1) divisão da base de dados, 2) otimização da técnica de *superpixel* usando o algoritmo PSO, 3) classificação dos superpixels e 4) segmentação das lesões.

4.1 Divisão da base de dados

A base de dados da BrasTS, conforme descrita na Seção 3.1, contém 220 exames de RM, juntamente com a marcação dos especialistas. Para avaliar o método proposto foram usados apenas 100 exames da base por conta da limitação de hardware. Então, a base de dados foi dividida aleatoriamente em três conjuntos: treinamento, validação e teste. O conjunto de treinamento contém 74 exames de RM, o conjunto de validação contém 13 exames de RM e o conjunto de testes contém 13 exames de RM.

4.2 Otimização da técnica de *superpixel* usando o PSO

Na otimização das partículas temos duas etapas e dois resultados. A Tabela 3 apresenta o resultado da melhor partícula para cada classe, ou seja, após a execução da metodologia abordada na Seção 3.3.1 cada classe possui sua melhor configuração.

O objetivo é obter uma única partícula que represente bem todas as classes. Pois, do contrário, haveria um modelo de segmentação para cada partícula. Diante disso, cada partícula foi aplicada em todas as classes da lesão. Por exemplo, a melhor partícula para a classe necrose tem o dice de 0,86. Essa mesma partícula aplicada a classe edema tem dice de 0,89, e, assim por diante. A Tabela 4 apresenta os resultados do dice obtidos pelas partículas aplicadas no conjunto de 10 pacientes. Após a otimização de forma individual, a partícula escolhida para as quatro sub-regiões foi T1c, SLICO, 4, 9, pois obteve a maior média e o menor desvio padrão para as demais classes.

A finalidade da inicialização de uma partícula de forma manual para cada sub-região da lesão consiste em obter uma convergência mais rápida no algoritmo PSO. O tamanho médio do *superpixel* nos primeiros testes foi de tamanho 7 e se observou que todas as partículas convergiam para esse tamanho. Diante disso, decidiu-se incluir essas partículas encontradas e diminuir o tamanho médio do *superpixel* para 4. Onde, observou-se o mesmo comportamento anterior. Pois, quanto menor é o *superpixel*, mais uniforme e ajustado ele

Classe	Modo de RM	Técnica de	Tamanho do	Fator de
Classe		superpixel	superpixel	compactação
Necrose	T1	SLICO	4	4
Edema	T1c	SLICO	4	9
Núcleo Sólido	T1c	SLICO	4	5
Núcleo	T1c	SLICO	4	5

Tabela 3 – Resultados do algoritmo PSO na otimização dos superpixels.

Tabela 4 – Resultados para escolha da melhor partícula

	Necrose	Edema	Núcleo sólido	Núcleo	Média	Desvio Padrão
Necrose	0,86	0,89	0,63	0,82	0,80	0,101242
Edema	0,87	0,89	0,65	0,86	$0,\!8175$	0,097308
Núcleo sólido	0,87	0,89	$0,\!65$	0,86	0,8175	0,097308
Núcleo	0,87	0,89	$0,\!65$	0,86	0,8175	0,097308

é as bordas da lesão e, consequentemente, maior será o dice.

4.3 Classificação dos superpixels

A configuração do treinamento das ACGANs foi definido para 50 épocas com o tamanho do batch igual a 32 superpixels e a função de otimização Adam com a taxa de aprendizado de 0,0002. A seguir, o resultado para as regiões da lesão na Seção 4.3.1 e para as sub-regiões da lesão na Seção 4.3.2.

4.3.1 Classificação por região

O objetivo de fazer um modelo separado para cada região é tentar diminuir o número de falsos negativos, uma vez que cada rede tenta discriminar entre a região de interesse e todo o restante da lesão, tornando a classificação de três regiões em três problemas binários. A Tabela 5 apresenta o resultado de cada região.

	Acurácia (%)	Precisão (%)	Sensibilidade (%)
Completa	70,87	86	71
Central	69,12	86	69
Ativa	78,92	79	79

Tabela 5 – Resultado classificação por Região

Nas duas abordagens, o número de superpixels presentes em cada classe é muito desproporcional, todas as regiões estão em menor número que sua classe oposta. Por exemplo, a quantidade de *superpixel* da região completa é muito inferior a região saudável do cérebro. Outro ponto importante é o tamanho da entrada da rede. Ela tem grande impacto na classificação da rede. Uma vez que o tamanho da região média do superpixel é 4, definiu-se empiricamente o tamanho de entrada como 10x10 onde o fundo é a própria imagem. Definir um tamanho de imagem de entrada muito pequena, faz com que a rede tenha menos informação para discriminar. Por outro lado, aumentar o tamanho, faz a rede ter um desempenho melhor da classificação nas regiões mais bem delimitadas e mais representadas, como a região completa.

4.3.2 Classificação por sub-região

Após o treinamento, a acurácia média englobando todas as sub-regiões, ou seja, todos os superpixel que foram corretamente classificados pela rede é de 87%. A Tabela 6 apresenta a matriz de confusão obtida na classificação dos superpixels. A sub-região necrose obteve uma acurácia média de 67,71%, a sub-região edema obteve uma acurácia média de 94,57%, a sub-região núcleo sólido obteve uma acurácia média de 18,44% e a sub-região núcleo obteve uma acurácia média de 89,35%.

	Necrose	Edema	Núcleo Sólido	Núcleo
Necrose	474	43	128	55
Edema	72	20782	325	797
Núcleo Sólido	213	761	405	817
Núcleo	138	995	119	10503

Tabela 6 – Matriz de confusão.

Os bons resultados obtidos nas sub-regiões edema e núcleo são devidos a grande quantidade de dados presentes no treinamento da ACGAN. A classe necrose possui o menor número de instâncias para o treinamento, ainda assim obteve uma acurácia maior que a região do núcleo sólido. Como visto nos resultados da matriz de confusão da Tabela 6, a classe núcleo sólido, pela sua difícil localização, confunde muitas de suas instâncias com as instâncias vizinhas, como a classe edema e núcleo. Exceto a classe edema que possui a maior área e é vizinha do tecido saudável, trazendo consigo informações que contribuem para sua classificação, as demais classes carecem de informações que melhor as discrimine.

Na literatura há poucos trabalhos com a classificação que usam todas as classes da lesão. A Tabela 7, compara os resultados do método proposto com dois trabalhos. O trabalho do Alex et al. (2017) usou o mesmo repositório da base de dados da Seção 3.1, mas com a versão de 2014. Foram usados 8 pacientes para treino e não foram informados o

Trabalhos	Necrose	Edema	Núcleo Sólido	Núcleo
	(%)	(%)	(%)	(%)
Alex et al. (2017)	35,4	35,4	37,7	36,6
Lefkovits et al. (2016)	0	36,99	1,96	0,86
Método Proposto	67,71	$94,\!57$	18,44	89,35

Tabela 7 – Comparação com trabalhos relacionados

número de pacientes de teste. Ele usa patches o que não garante uma borda bem delimitada da lesão, diferentemente dos superpixels. Mas o trabalho obteve números significativos para um número pequeno de pacientes para treino. O trabalho do Lefkovits, Lefkovits e Vaida (2016) usou uma versão mais antiga da base, a versão de 2013. Usou 20 pacientes para treinar e também não foram informados o número de pacientes de teste. A desvantagem desse trabalho é uma etapa de seleção de características. Os dois trabalhos relacionados, tem metodologias bem diferentes, como mostrado na Seção 1.5.

4.4 Segmentação das lesões

A seguir, o resultado de segmentação para as regiões da lesão na Seção 4.4.1 e para as sub-regiões da lesão na Seção 4.4.2.

4.4.1 Segmentação por região

A Tabela 8 apresenta o resultado médio de dice do volume dos 13 pacientes de teste para cada região. Em seguida, a mediana desses pacientes e, por fim, o resultado do melhor e pior paciente.

	Média (%)	Mediana (%)	Melhor (%)	Pior $(\%)$
Completa	63,75	$65,\!63$	85,81	36,46
Central	54,25	56,05	73,08	23,33
Ativa	67,32	68,39	90,48	42,64

Tabela 8 – Resultados de teste por Paciente

O trabalho de Pereira et al. (2016) apresenta os melhores resultados para a segmentação de regiões. Propuseram um método de segmentação automática baseado em CNN e extração de patches obtendo dice de 88%, 83%, 77% para as regiões completa, central e ativa, respectivamente. É possível perceber que foi atingido resultados muito significativos. Ele contou com uma quantidade elevada de pacientes para treino, um total de 274 e 36 pacientes para teste.

A Figura 17 mostra a comparação entre a marcação do especialista e o resultado da segmentação do método proposto de cinco fatias. A pesar dos valores de acurácia estarem baixos paras as regiões no geral, a precisão mostra que o número de superpixel da classe que são de fato da classes estão melhores. As Figuras 18 e 19 mostram também o resultado para as demais regiões.

Como observado, apesar das métricas de classificação serem relativamente baixas, o valor de dice consegue ficar muito próximo desse valor. Tendo em vista que, mesmo que a rede consiga acertar 100% de dos superpixels, o dice não acompanha esse valor, devido aos

Figura 17 – Exemplos de segmentação para a classe completa. A) é a marcação do especialista onde cada coluna é uma fatia e B) na coluna correspondente resultado da segmentação do modelo proposto.



Figura 18 – Exemplos de segmentação para a classe central. A) é a marcação do especialista onde cada coluna é uma fatia e B) na coluna correspondente resultado da segmentação do modelo proposto.



Figura 19 – Exemplos de segmentação para a classe ativa. A) é a marcação do especialista onde cada coluna é uma fatia e B) na coluna correspondente resultado da segmentação do modelo proposto.



contornos gerados pela técnica de superpixels, como mostrado na Tabela 4 de aplicação das configurações geradas pelo PSO.

4.4.2 Segmentação por sub-região

O dice médio obtido pela sub-região necrose foi de 60,35%, a sub-região edema obteve um dice médio de 44,22%, o dice médio obtido pela sub-região núcleo sólido foi de 16,45%, e por fim, a sub-região núcleo obteve um dice médio de 31,23%. A Figura 20 mostra a comparação entre a marcação do especialista e o resultado da segmentação do método proposto de quatro fatias.

Figura 20 – Exemplos de segmentação para as sub-regiões. A) é a marcação do especialista onde cada coluna é uma fatia e B) na coluna correspondente resultado da segmentação do modelo proposto.



Os baixos valores de dice demonstram a dificuldade da segmentação automática das sub-regiões de lesões cerebrais, visto que as sub-regiões são próximas umas das outras, dificultando assim a etapa de segmentação. Aqui, além da limitação dos *superpixels*, o dice é bem mais inferior em comparação as métricas de classificação, pois o erro de predição de um *superpixel* tem o maior impacto.

5 Conclusão

Os tumores cerebrais são problemas graves, independente do seu diagnóstico. A detecção precoce é de extrema importância para a sobrevida do paciente. Por isso, métodos assistidos por computador são comumente desenvolvidos e a análise automática de lesões auxiliam de forma expressiva os especialistas.

Os resultados da classificação dos superpixels e a segmentação das lesões para as sub-regiões (necrose, edema, núcleo sólido e núcleo) foram promissores, obtendo uma acurácia média de 67,71%, 94,57%, 18,44% e 89,35% e dice médio de 60,35%, 44,22%, 16,45% e 31,23%, respectivamente para as quatro sub-regiões. Além de poucos trabalhos que se propõem a segmentar todas as classes, o método proposto se mostrou melhor em muitos aspectos aos encontrados até o presente momento na literatura.

Os resultados da classificação dos superpixels e a segmentação das lesões para as regiões (central, completa e ativa) foram promissores, obtendo uma acurácia média de 70,87%, 69,12%, 78,92% e dice médio de 63,75%, 54,25%, 67,32%, respectivamente para as três regiões. Apesar de não ter alcançado os melhores resultados de segmentação e classificação para as regiões a metodologia apresenta um ponto de partida para segmentação de gliomas em imagens de ressonância magnética.

Se as limitações e problemas forem resolvidos poderá ser um método eficiente, de forma que seja usado para auxilio dos especialistas. É importante destacar que esse trabalho contou com apenas 100 exames de uma base de 220 exames disponíveis para gliomas alto grau.

Como trabalho futuro, identificou-se alguns pontos que podem ser aprimorados a fim de obter resultados melhores. O primeiro consiste em técnicas de sobre-amostragem para o balanceamento dos dados, o segundo consiste em incluir outras técnicas de superpixels na etapa de otimização, e por fim, utilizar pesos para as sub-regiões no treinamento da ACGAN.

5.1 Produção científica

Tipo	Artigo	
Congresso	Classification of brain lesions on magnetic resonance imaging	
	using superpixel, PSO and convolutional neural network	AU
	Segmentação automática de lesões no cérebro em imagens	
Congresso	de ressonância magnética usando superpixel, PSO	
	e a rede geradora adversária com classificador auxiliar	
Jornada	Classificação de Lesões no Cérebro em Imagens de Ressonância	
	Magnética usando SLIC, Particle Swarm Optimization	
	e Convolutional Neural Network.	

Tabela9- Artigos científicos publicados (PU) e aceitos (AC).

Referências

ACHANTA, R. et al. Slic superpixels compared to state-of-the-art superpixel methods. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc., 345 E. 47 th St. NY NY 10017-2394 United States, v. 34, n. 11, p. 2274–2282, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 7 e 18.

ACS. Types of Brain and Spinal Cord Tumors in Adults. 2017. <https://www.cancer.org/ cancer/brain-spinal-cord-tumors-adults/about/types-of-brain-tumors.html>. Accessed: 2019-05-13. Citado na página 4.

ALEX, V. et al. Generative adversarial networks for brain lesion detection. In: INTERNATIONAL SOCIETY FOR OPTICS AND PHOTONICS. *Medical Imaging 2017: Image Processing.* [S.l.], 2017. v. 10133, p. 101330G. Citado 2 vezes nas páginas 3 e 25.

BLONDIN, J. Particle swarm optimization: A tutorial. from site: http://cs. armstrong. edu/saad/csci8100/pso tutorial. pdf, 2009. Citado na página 9.

CASTRO, F. D.; CASTRO, M. D. Redes neurais artificiais. *DCA/FEEC/Unicamp*, 2001. Citado 2 vezes nas páginas 10 e 11.

CHAMOUN, M. R. *High Grade Gliomas: What's New?* 2019. <https://www.abta.org/ webinars/high-grade-gliomas-whats-new/>. Accessed: 2019-03-30. Citado na página 5.

CHARITY, E. The Parts and Functions of The Human Brain. 2016. <https://hubpages.com/education/The-Parts-and-Functions-of-The-Human-Brain>. Accessed: 2019-06-11. Citado na página 5.

DICE, L. R. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*, Wiley Online Library, v. 26, n. 3, p. 297–302, 1945. Citado 3 vezes nas páginas 3, 17 e 19.

DINIZ, P. H. B. et al. Detection of white matter lesion regions in mri using slico and convolutional neural network. *Computer methods and programs in biomedicine*, ELSEVIER IRELAND LTD ELSEVIER HOUSE, BROOKVALE PLAZA, EAST PARK SHANNON, CO ..., v. 167, p. 49–63, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 7 e 18.

EBERHART, R.; KENNEDY, J. A new optimizer using particle swarm theory. In: IEEE. Micro Machine and Human Science, 1995. MHS'95., Proceedings of the Sixth International Symposium on. [S.l.], 1995. p. 39–43. Citado 2 vezes nas páginas 8 e 18.

FERREIRA, J. L. et al. Segmentação automática da próstata em imagens de ressonância magnética utilizando redes neurais convolucionais, mapa probabilístico e treinamento adversário. Universidade Federal do Maranhão, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 6 e 14.

FRAZÃO, M. A. d. S. Avaliação de algoritmos de superpixels e descritores de textura para segmentação das regiões do disco óptico. 2018. Citado na página 8.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. C. *Processamento digital de imagens*. [S.l.]: Pearson Prentice Hall, 2010. Citado na página 16.

GOODENBERGER, M. L.; JENKINS, R. B. Genetics of adult glioma. *Cancer genetics*, Elsevier, v. 205, n. 12, p. 613–621, 2012. Citado na página 1.

GOODFELLOW, I. et al. Generative adversarial nets. In: Advances in neural information processing systems. [S.l.: s.n.], 2014. p. 2672–2680. Citado 3 vezes nas páginas 13, 14 e 19.

HAVAEI, M. et al. Brain tumor segmentation with deep neural networks. *Medical image analysis*, Elsevier, v. 35, p. 18–31, 2017. Citado na página 1.

HAYKIN, S. *Redes neurais: princípios e prática*. [S.l.]: Bookman Editora, 2007. Citado na página 10.

INCA. Incidência de câncer no Brasil. 2019. <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/ sintese-de-resultados-comentarios.asp>. Accessed: 2019-05-13. Citado na página 1.

INCA. Instituto nacional do câncer, tipos de câncer: Cérebro. 2019. <https: //www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-sistema-nervoso-central>. Accessed: 2019-01-13. Citado na página 4.

INCA. *O que é câncer?* 2019. <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Accessed: 2019-05-13. Citado na página 4.

IŞIN, A.; DIREKOĞLU, C.; ŞAH, M. Review of mri-based brain tumor image segmentation using deep learning methods. *Procedia Computer Science*, Elsevier, v. 102, p. 317–324, 2016. Citado na página 1.

LEFKOVITS, L.; LEFKOVITS, S.; VAIDA, M.-F. Brain tumor segmentation based on random forest. *Memoirs of the Scientific Sections of the Romanian Academy*, Directory of Open Access Journals, v. 39, n. 1, p. 83–93, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 3 e 26.

MCCULLOCH, W. S.; PITTS, W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The bulletin of mathematical biophysics*, Springer, v. 5, n. 4, p. 115–133, 1943. Citado na página 10.

MENZE, B. H. et al. The multimodal brain tumor image segmentation benchmark (brats). *IEEE transactions on medical imaging*, NIH Public Access, v. 34, n. 10, p. 1993, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 16.

MORRIS, S. A.; SLESNICK, T. C. Magnetic resonance imaging. *Visual Guide to Neonatal Cardiology*, Wiley Online Library, p. 104–108, 2018. Citado na página 15.

MYDR. *MRI scan: magnetic resonance imaging*. 2017. <https://www.mydr.com.au/ tests-investigations/mri-scan-magnetic-resonance-imaging>. Accessed: 2019-06-11. Citado na página 6.

NAN, B.; MU, Z. Slico-based superpixel segmentation method with texture fusion. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, v. 35, n. 3, p. 527–534, 2014. Citado na página 8.

NIH. Magnetic Resonance Imaging (MRI) / National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering. 2018. https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/ magnetic-resonance-imaging-mri. Accessed: 2019-06-01. Citado na página 6. ODENA, A.; OLAH, C.; SHLENS, J. Conditional image synthesis with auxiliary classifier gans. In: JMLR. ORG. *Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning-Volume 70.* [S.l.], 2017. p. 2642–2651. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 19.

OMURO, A.; DEANGELIS, L. M. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *Jama*, American Medical Association, v. 310, n. 17, p. 1842–1850, 2013. Citado na página 1.

OPENCV. Superpixels. 2019. <https://docs.opencv.org/3.4/df/d6c/group___ximgproc__ _superpixel.html>. Accessed: 2019-06-12. Citado na página 7.

PEREIRA, S. et al. Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in mri images. *IEEE transactions on medical imaging*, IEEE, v. 35, n. 5, p. 1240–1251, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 2, 17 e 26.

PONTI, M. A.; COSTA, G. B. P. da. Como funciona o deep learning. *arXiv preprint arXiv:1806.07908*, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 12 e 13.

RAUBER, T. W. Redes neurais artificiais. Universidade Federal do Espírito Santo, 2005. Citado na página 11.

RIESGO, R. Anatomia da aprendizagem. *Transtornos da aprendizagem–Abordagem neurobiológica e multidisciplinar*, p. 21–42, 2006. Citado na página 4.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*, Wiley Online Library, v. 66, n. 1, p. 7–30, 2016. Citado na página 1.

SILVA, G. L. F. d. et al. Convolutional neural network-based pso for lung nodule false positive reduction on ct images. *Computer methods and programs in biomedicine*, Elsevier, v. 162, p. 109–118, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 9 e 18.

STEWART, B.; WILD, C. P. et al. World cancer report 2014. 2014. Citado na página 1.

TEAM, O. All About Adult Gliomas. 2019. https://www.oncolink.org/cancers/brain-tumors/all-about-adult-gliomas>. Accessed: 2019-03-15. Citado 3 vezes nas páginas 4, 5 e 6.

UCSF. Magnetic Resonance Imaging (MRI). 2019. https://radiology.ucsf.edu/ patient-care/services/mri#accordion-what-are-the-risks-of-contrast>. Accessed: 2019-07-01. Citado na página 5.