



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Definição de Biomarcadores em Imagens de Ressonância Magnética para Doenças Renais

Inês da Silva Barreto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Biomédicas**  
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof. Doutor António Manuel Gonçalves Pinheiro

Covilhã, junho de 2018



*“Don’t be afraid to fail.*

*Be afraid not to try.”*

*Michael Jordan*



*Aos meus pais e ao meu mano...*



# Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor António Pinheiro, pela disponibilidade que demonstrou desde logo para me orientar. O meu muito obrigado por todas as recomendações que contribuíram para o desenvolvimento desta tese e pela boa relação durante todo o percurso.

Aos meus pais, avós maternos e titi, por me terem dado esta oportunidade. Por toda a dedicação sempre incansável, por todo o esforço, por todo o apoio incondicional e sobretudo por todo o amor. Um obrigado especial à minha mãe e ao meu pai por me terem transmitido os genes da persistência e da física.

Ao meu irmão, obrigado. Obrigado por seres o meu designer, o meu melhor amigo, o meu orgulho. Obrigado pelo amor, pelos sorrisos, pelos olhares. Obrigado por tudo.

Às minhas meninas o meu grande obrigado por todos estes anos, por todos os momentos. O que seria a Covilhã sem ti, Andreiazita, sem ti, Catiazinha, sem ti, Corina, sem ti, Chica, sem ti, Ritinha? Obrigado por terem tornado, sobretudo, este último ano muito especial. Por todas as infinitas conversas, por todas as risadas, por toda a força. Obrigado pela vossa amizade. Obrigado por serem as minhas manas da Covilhã!

Ao Henrique, Marta, Marco e Mafalda. Obrigado por terem tornado os meus fins de semana mais ricos. Obrigado por todas as conversas, por todo o apoio.

A ti, obrigado.



## Resumo

O cancro renal surge como um dos cancros mais comuns a nível mundial, apresentando elevada taxa de mortalidade. Esta tem vindo a diminuir graças aos avanços da tecnologia de imagem e diagnóstico localizado, que permitem detetar precocemente algumas lesões renais, que anteriormente nunca o seriam, bem como auxiliar os médicos na tomada de decisões acerca do tratamento ideal e na avaliação sistemática das terapias. Uma ferramenta poderosa para tal são as Imagens de Ressonância Magnética uma vez que proporcionam alto contraste. Além disto, a heterogeneidade, bastante característica dos cancros sólidos, condiciona o uso da biópsia, bem como a sua avaliação visual. Por outro lado, permite a conceção de imagens quantitativas, que posteriormente, serão processadas de modo a extraírem-se características, como textura, arestas e forma, identificadoras das lesões.

Esta dissertação teve como objetivo encontrar biomarcadores característicos de doenças renais com recurso a técnicas de processamento de imagem. Numa primeira fase realizou-se uma segmentação inicial dos rins, com recurso à equalização do histograma e difusão anisotrópica. A segunda fase teve como foco principal a extração de características. Para tal, foram realizadas filtragens passa-banda, filtragens gaussianas, cálculos das curvaturas médias, bem como de momentos estatísticos. De seguida, já com as características extraídas para cada pixel da imagem foram construídos os vetores descritores. Por último, foi realizada a segmentação da área renal com problemas patológicos baseada na classificação de cada pixel da região de interesse, usando *Support Vector Machine*.

Os resultados finais revelam uma segmentação bastante efetiva, em termos gerais, resultando em bons resultados de precisão (82.5%), de acurácia (98.6%), de sensibilidade (81.2%) e do coeficiente de *dice* (0.8), confirmando a metodologia proposta como sendo bastante promissora para definir biomarcadores característicos de doenças renais.

## Palavras-chave

Biomarcadores, Classificação, Descritores, Doenças Renais, Imagem de Ressonância Magnética, Segmentação de Imagem.



# Abstract

Renal cancer appears as one of the most common cancers worldwide, with a high mortality rate. This has been decreasing due to advances in imaging technology and localized diagnosis, which allow early detection of some renal lesions, impossible to achieve in recent years, improving decision making by physicians on optimal treatment and systematic evaluation therapies. A powerful tool is the Magnetic Resonance Imaging as it provides high contrast. Furthermore, the heterogeneity, which is quite characteristic of solid cancers, limits the use of biopsy, as well as its visual evaluation. However, it allows the design of quantitative images that can be processed in order to extract lesion identifiers characteristics, such as texture, margins and shape.

This dissertation aimed to find biomarkers characteristic of renal diseases using image processing techniques. In the first phase an initial segmentation of the kidneys was performed using histogram equalization and anisotropic diffusion. The second phase had as main focus the extraction of characteristics. For this, band-pass filtering, gaussian filtering, calculations of mean curvatures, as well as statistical moments were performed. Then, using each pixel of the image extracted characteristics, descriptor vectors were constructed. Finally, for pathological segmentation, a pixel classification was performed using Support Vector Machine.

In general terms, the segmentation procedure results in good precision (82.5%), accuracy (98.6%), sensitivity (81.2%) and dice coefficient (0.8). In summary, the final results confirm the proposed methodology as promising to define biomarkers characteristic of renal diseases.

## Keywords

Biomarkers, Classification, Descriptors, Image Segmentation, Kidney Diseases, Magnetic Resonance Imaging.



# Índice

<b>Capítulo 1</b> .....	1
1. Introdução .....	1
1.1. Ressonância Magnética .....	1
1.1.1. Princípios Físicos.....	2
1.2. Cancro Renal .....	7
1.2.1. Carcinoma de Células Renais .....	8
1.3. Doença Renal Crónica .....	10
1.4. Imagens como Biomarcadores.....	11
1.4.1. MRI Funcional.....	12
1.4.1.1. Oxigenação.....	12
1.4.1.2. Perfusão .....	12
1.4.1.3. Difusão.....	13
1.4.1.4. Número Glomerular .....	14
1.4.1.5. Imagem Molecular .....	14
1.4.1.6. Outras Técnicas .....	14
1.4.2. Análise Radiométrica .....	15
1.5. Objetivos.....	15
<b>Capítulo 2</b> .....	17
2. Processamento de Imagem .....	17
2.1. Pré-processamento.....	17
2.1.1. Filtragem.....	17
2.1.2. Equalização de Histograma .....	19
2.1.3. Operações Morfológicas .....	19
2.2. Segmentação .....	19
2.2.1. <i>Thresholding</i> de Imagens.....	20
2.2.2. <i>Watershed</i> .....	20
2.2.3. <i>K-means</i> .....	20
2.2.4. Contornos Ativos.....	20

2.2.5. <i>Level Set</i> .....	21
2.2.6. Modelo de Mistura Gaussiana .....	21
2.2.7. <i>Wavelet</i> .....	21
2.3. Extração de Características .....	22
2.3.1. Filtragem Passa-banda.....	22
2.3.2. Filtro Gaussiano.....	23
2.3.3. Espaço-escala .....	23
2.3.4. Curvatura .....	24
2.3.5. Momentos Estatísticos .....	25
2.4. Classificação.....	26
2.4.1. <i>Support Vector Machine</i> .....	27
<b>Capítulo 3</b> .....	<b>29</b>
3. Metodologia .....	29
3.1. Pré-processamento.....	30
3.2. Segmentação Inicial dos Rins.....	31
3.3. Extração das Características .....	32
3.4. Construção do Vetor Descritor .....	33
3.5. Classificação.....	34
<b>Capítulo 4</b> .....	<b>35</b>
4. Resultados .....	35
<b>Capítulo 5</b> .....	<b>50</b>
5. Conclusão e Perspetivas Futuras .....	50
<b>Capítulo 6</b> .....	<b>51</b>
6. Referências Bibliográficas .....	51



# Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - (a) Orientações possíveis de um núcleo com $I = 1/2$ num campo magnético estático: <i>spin-up</i> e <i>spin-down</i> ; (b) Origem do vetor magnetização total numa amostra macroscópica. ...3	3
<b>Figura 2</b> - Sequência <i>spin-eco</i> . ....6	6
<b>Figura 3</b> - CCRs de células claras.. ....9	9
<b>Figura 4</b> - CCRs papilares de baixo e alto grau..... 10	10
<b>Figura 5</b> - Etapas do processamento de imagem médica..... 17	17
<b>Figura 6</b> - Esquema da resposta em frequência do filtro passa-banda..... 23	23
<b>Figura 7</b> - Imagens de MRI da base de dados. .... 30	30
<b>Figura 8</b> - (a) Região dos rins delineada com duas elipses, resultando (b) com apenas a área que contém os rins. .... 31	31
<b>Figura 9</b> - Imagens binárias (a) da segmentação dos rins antes da operação morfológica e (b) depois da operação morfológica. .... 31	31
<b>Figura 10</b> - Algumas características que fazem parte dos descritores de pixéis. .... 33	33
<b>Figura 11</b> - Imagens do rim direito de todas as imagens da base de dados: da segmentação inicial do rim com as propriedades das imagens originais, da imagem binária da segmentação inicial do rim, das imagens binárias da segmentação manual e da classificação por SVM com <i>kernel</i> RBF com o descritor completo. .... 38	38
<b>Figura 12</b> - Imagens resultantes da classificação em que se usou os descritores que possuíam apenas as filtragens gaussianas, as curvaturas médias e os momentos estatísticos. .... 45	45
<b>Figura 13</b> - Precisão média e desvio padrão obtidos para as 21 imagens. .... 47	47
<b>Figura 14</b> - Acurácia média e respetivos desvios padrões das 21 imagens. .... 48	48
<b>Figura 15</b> - Sensibilidade média e desvio padrão para as 21 imagens. .... 48	48
<b>Figura 16</b> - Coeficiente de <i>dice</i> e respetivos desvios padrões para as 21 imagens. .... 49	49



# Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Precisão, acurácia, sensibilidade (em %) e coeficiente de <i>dice</i> médios, bem como os seus respetivos desvios padrões consequentes da classificação após dez repetições para cada imagem. ....	38
<b>Tabela 2</b> - Precisão, acurácia, sensibilidade (em %) e coeficiente de <i>dice</i> da classificação para todas as 21 imagens, em que o descritor é composto apenas pelas filtragens gaussianas, pelas curvaturas médias e pelos momentos estatísticos (teste 1). ....	40
<b>Tabela 3</b> - Precisão, acurácia, sensibilidade (em %) e coeficiente de <i>dice</i> da classificação para todas as 21 imagens, em que foram excluídas do descritor as filtragens gaussianas, ficando apenas o descritor com as filtragens passa-banda, as curvaturas médias e os momentos estatísticos (teste 2). ....	41
<b>Tabela 4</b> - Precisão, acurácia, sensibilidade (em %) e coeficiente de <i>dice</i> da classificação para todas as 21 imagens, em que o descritor é apenas constituído pelas filtragens passa-banda, filtragens gaussianas e momentos estatísticos (teste 3). ....	42
<b>Tabela 5</b> - Precisão, acurácia, sensibilidade (em %) e coeficiente de <i>dice</i> da classificação para as 21 imagens com o descritor composto pelas filtragens passa-banda, filtragens gaussianas e curvaturas médias (teste 4). ....	43
<b>Tabela 6</b> - Precisão, acurácia, sensibilidade (em %) e coeficiente de <i>dice</i> da classificação das 21 imagens, com dez repetições para cada, em que o descritor só é composto pelas filtragens gaussianas, curvaturas médias e momentos estatísticos. ....	46



# Lista de Acrónimos

ASL	<i>Arterial Spin Labeling</i>
BOLD	<i>Blood Oxygenation Level-Dependent</i>
CCR	Carcinoma de Células Renais
CDA	Coeficiente de Difusão Aparente
CEST	<i>Chemical Exchange Saturation Transfer</i>
DCE	<i>Dynamic Contrast Enhanced</i>
DRC	Doença Renal Crónica
DSC	<i>Dynamic Susceptibility Contrast</i>
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>
DWI	<i>Diffusion-Weighted Imaging</i>
FID	<i>Free Induction Decay</i>
FIR	<i>Finite Impulse Response</i>
IVIM	<i>Intravoxel Incoherent Motion</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MT	<i>Magnetization Transfer</i>
RBF	<i>Radial Basis Function</i>
RF	Radiofrequência
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ROI	Região de Interesse
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
T	Tesla
TFG	Taxa de Filtração Glomerular



# Capítulo 1

## 1. Introdução

O cancro renal é um dos dez cancros mais comuns, representando 3.3% de todos os cancros do mundo. De todas as neoplasias renais, o Carcinoma de Células Renais (CCR) é o mais comum [1], [2]. Em casos de cancro é bastante característico o crescimento descontrolado de células que vai comprometer, neste caso, a função renal, levando à sua diminuição. Assim, quando há uma perda progressiva e irreversível da função dos rins estamos perante a doença renal crónica (DRC). A DRC está relacionada com comorbidade grave, expectativa de vida reduzida e altos custos económicos, sendo importante a sua deteção precoce e o seu tratamento adequado. Recentemente começou-se a considerar a utilização de Imagens de Ressonância Magnética, *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, como meio de diagnóstico e verificou-se que podem ter um papel crucial. Graças aos diferentes tipos de relaxação dos tecidos renais, a MRI fornece uma excelente informação morfológica, produz imagens com elevado contraste e com resolução espacial e temporal suficientemente alta para uma análise funcional aos rins. Além disto, é segura, pois não são utilizadas radiações ionizantes, pode ser visualizado qualquer plano de seleção e orientação e é versátil, uma vez que a imagem varia com muitos parâmetros [3].

Os cancros sólidos são caracterizados por possuírem heterogeneidades espacial e temporal em diferentes níveis, o que condiciona a utilização de ensaios baseados na biópsia, bem como a avaliação visual por um radiologista. Por outro lado, essas características permitem a conceção de imagens quantitativas que serão tratadas para extrair-se os recursos [4]. Ou seja, os diferentes subtipos de CCRs têm aparências diferentes, sendo que os CCRs de células claras são sólidos, circunscritos e podem ter hemorragia e necrose, enquanto que os CCRs papilares são tipicamente de natureza cística e sólida [5], [6]. Estas diferenças de heterogeneidade servem como biomarcadores de imagem. O campo da análise radiométrica faz uso de técnicas de processamento de imagem para avaliar os tumores, sendo uma ótima alternativa, pois é uma técnica não invasiva que fornece informações quantitativas acerca da textura, arestas e forma, que se correlacionam com os diferentes tipos de CCRs, bem como, com outras doenças.

### 1.1. Ressonância Magnética

A ressonância magnética é um processo de acoplamento energético que faz com que um núcleo individual, quando sujeito a um campo magnético externo forte, absorva seletivamente, e mais tarde liberte, energia que é única, isto é, específica para esse núcleo e para o ambiente à sua volta.

Na década de 1940, Felix Bloch colocou o seu dedo no aparelho que tinha construído para estudar o fenómeno da Ressonância Magnética Nuclear (RMN), e o seu dedo produziu um forte sinal devido ao seu alto teor de água [7]. Esta descoberta tornou-se crucial para a Ressonância Magnética Biomédica. Isidor Rabi observou o fenómeno da RMN em feixes moleculares, tornando-se, desde então, uma ferramenta de rotina para investigar estruturas moleculares [7]. Os estudos começaram a incluir materiais biológicos com o objetivo de caracterizar as amostras com base no seu teor de água e nos tempos de relaxação nuclear. Raymond Damadian, em 1971, encontrou diferenças nos sinais de RMN de tecidos normais e cancerosos, tornando-a numa possível técnica de diagnóstico [7]. Assim, a RMN é uma técnica de espectroscopia que permite estudar as propriedades magnéticas dos núcleos dos átomos e não uma técnica de imagem, pois fornece informação espectroscópica a partir de dados de decaimento de indução livre.

Em 1973, Paul Lauterbur fez a primeira imagem obtida por ressonância magnética, quando teve a ideia de usar gradientes de campo magnético para mapear sinais dentro do corpo [7], [8]. Assim, as primeiras imagens de ressonância magnética foram publicadas em 1977 e desde então esta técnica tornou-se numa das ferramentas principais no diagnóstico médico, uma vez que apresenta alta resolução e produz imagens de contraste de tecidos moles e de parâmetros funcionais dos órgãos humanos sem o uso de radiações ionizantes e de procedimentos invasivos [9]. Em 1974, Peter Mansfield produziu as primeiras imagens de RMN do dedo humano [7], apresentou a teoria para análise rápida e reconstrução de imagem, necessária na prática clínica, e mostrou como a imagem extremamente rápida poderia ser obtida por variações de gradiente muito rápidas [8]. Em 1978, Ian Young produziu as primeiras imagens da cabeça [7]. O potencial da RMN começou a ser reconhecido no início dos anos 80 e foram instalados os primeiros sistemas de protótipos de MRI nos hospitais [7].

### 1.1.1. Princípios Físicos

Os prótons e os neutrões, constituintes do núcleo, possuem um campo magnético associado ao *spin* nuclear e à sua distribuição de carga nuclear, designado de momento magnético nuclear, que descreve as características do campo magnético do núcleo. No interior do núcleo ocorre um fenómeno de emparelhamento, onde o momento magnético nuclear é determinado pelo número de prótons e de neutrões com *spin* 1/2. Se o número de prótons e de neutrões no núcleo for par, o momento magnético nuclear é zero, pois os *spins* das partículas cancelam-se e o núcleo fica com *spin* igual a zero. Se o número de prótons ou de neutrões for ímpar, o *spin* nuclear origina um momento magnético nuclear diferente de zero, uma vez que o emparelhamento é incompleto. Apesar de todos os núcleos passarem pela RMN, na ressonância magnética médica é usado o núcleo de hidrogénio, pois é constituído por apenas um próton (*spin* diferente de zero) e tem uma alta sensibilidade e abundância natural, devido à sua presença nas concentrações elevadas de água no corpo [7].

Na descrição clássica, o comportamento do momento magnético nuclear é essencial para perceber-se como é que o sinal é emitido. Classicamente, o *spin* está relacionado com o campo magnético do movimento de rotação das cargas. Assim, o único próton do núcleo de hidrogénio não está estacionário, rodando em torno do seu eixo e quando é aplicado um campo magnético externo uniforme, o momento magnético irá experimentar, adicionalmente, um torque devido ao campo, resultando na precessão do momento magnético. A frequência de *Larmor*, ou seja, a frequência angular de precessão é dada por:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (1)$$

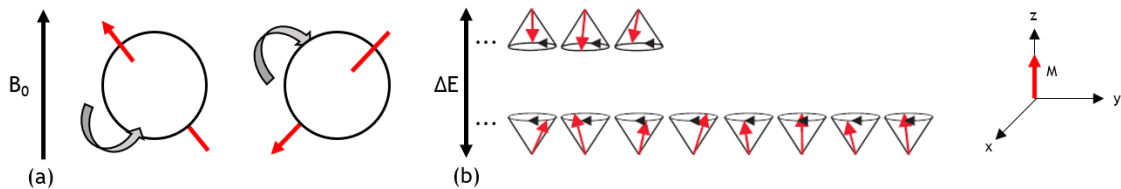
Onde  $B_0$  é a densidade de fluxo do campo magnético aplicado e  $\gamma$  a razão giromagnética [7]. Esta descrição é inadequada para descrever o comportamento de núcleos isolados. Assim, para núcleos individuais, é necessária uma descrição com base na mecânica quântica. Para tal, consideramos o núcleo com um momento angular de *spin* e com momento dipolar magnético associado. No caso do hidrogénio, este adotarà apenas uma das duas orientações possíveis em relação à direção do campo: *spin-up* caso  $m_l = +\frac{1}{2}$  e *spin-down* se  $m_l = -\frac{1}{2}$  (Figura 1 (a)). Quanticamente, a energia resultante da interação entre o momento magnético e o campo é dada por:

$$E = -\gamma \hbar m_l B_0 \quad (2)$$

sendo  $\gamma \hbar$  designado por magnetão nuclear e  $m_l$  é o número quântico magnético de *spin* nuclear [10]. Para o hidrogénio, a separação de energia entre os dois estados é [10]:

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 \quad (3)$$

Caso seja absorvido um fóton de energia ocorre transições do estado de menor energia (*spin-up*) para o estado de energia superior (*spin-down*), e, por sua vez, estes núcleos podem ser induzidos a emitir fótons, perdendo energia.



**Figura 1 - (a)** Orientações possíveis de um núcleo com  $I = 1/2$  num campo magnético estático: *spin-up* e *spin-down*, respetivamente; **(b)** Origem do vetor magnetização total numa amostra macroscópica, em que o excesso de momentos magnéticos alinhados com a direção de  $B_0$  resulta no aparecimento de  $M_z$ , enquanto que as componentes  $x$  e  $y$  cancelam (Adaptado de [7]).

Na ausência de campo magnético externo, não existe degenerescência nos estados de *spin* e não é possível definir os estados de *spin-up* e *spin-down*, ou seja, a sua orientação é aleatória, resultando numa magnetização total igual a zero. Se for aplicado um campo magnético intenso, os *spins* irão distribuir-se entre os dois estados de energia, originando uma magnetização total diferente de zero, como se pode observar na figura 1 (b).

Os valores típicos da intensidade do campo magnético, usados em imagiologia, estão compreendidos entre 0.1 e 4 T (tesla). Se a força do campo for inferior a 0.35 T estamos perante ímanes de campo baixo que resultam da combinação de ímanes resistivos com permanentes e possuem uniformidade e estabilidade relativamente fracas, resultando numa má qualidade de imagem. Os ímanes resistivos têm um baixo custo de instalação, no entanto necessitam de um grande consumo de energia. Já o custo de instalação dos ímanes permanentes é bastante elevado e o custo de manutenção baixo. Se a força de campo for superior a 0.35 T os sistemas usam bobinas supercondutoras, representando mais de 75% dos sistemas de MRI instalados. Um ímã supercondutor típico contém 80 a 90% de cobre e 10 a 20% da liga NbTi. Estes sistemas exibem um melhor desempenho, uma boa relação sinal-ruído devido ao campo ser mais alto, maior resolução e menor custo de ciclo de vida [9].

O próximo passo consiste em irradiar a amostra com ondas eletromagnéticas de radiofrequência (RF), sendo necessário rigor na sua frequência, pois a excitação é seletiva para determinado núcleo. E o efeito desta irradiação pode ser descrito, novamente, em termos da mecânica quântica e da mecânica clássica. A descrição quântica explica a troca de energia que ocorre entre os prótons magnetizados e os fótons, e a correspondente alteração na magnetização longitudinal, mas não explica diretamente como é que o momento magnético da amostra induz uma corrente na bobina e produz o sinal da MRI, sendo, deste modo, necessária a descrição clássica para explicar melhor este fenómeno.

Para além da separação em energia dos estados de *spin*, os prótons têm um movimento de precessão em redor do campo externo, dando origem à magnetização de equilíbrio  $M_0$ , sendo que no equilíbrio a magnetização longitudinal  $M_z$  é máxima, logo  $M_0 = M_z$  e nas direções perpendiculares ao campo, os prótons possuem um movimento de precessão aleatório sendo qualquer componente transversal cancelada, resultando numa magnetização transversal nula ( $M_{xy} = 0$ ).

Na aproximação da mecânica clássica, a RMN é descrita em termos da interação entre a magnetização total e a componente do campo magnético da onda eletromagnética  $B_1$ . Sendo que a condição de ressonância é alcançada quando a frequência de RF corresponde à frequência de precessão dos momentos magnéticos. Assim, um impulso de RF, à frequência de precessão provoca o deslocamento da magnetização a partir das condições de equilíbrio. O seu retorno resulta na emissão de sinais MRI com uma amplitude que é proporcional ao número de prótons excitados na amostra e com uma taxa que depende das características dos tecidos. Após a

excitação, ou seja, assim que o impulso de RF deixar de ser aplicado, os núcleos reorientam-se, havendo um retorno à distribuição inicial dos estados de *spin*. Este processo designa-se de relaxação. Como resultado deste processo ou do retorno do vetor de magnetização para o equilíbrio (alinhamento com  $B_0$ ) o sinal decai gradualmente - sinal do decaimento de indução livre (*free induction decay* - FID) [11]. A relaxação dos spins que gera o FID é causada pelas trocas de energia entre *spins* e entre os *spins* e a vizinhança. Estas interações são chamadas de relaxação *spin-spin* e relaxação *spin-rede*, correspondem, respetivamente, ao decaimento da magnetização transversal e à recuperação da magnetização longitudinal e têm como resultado o retorno do vetor magnetização ao estado de equilíbrio, isto é, paralelo ao vetor  $B_0$  [10]. O decaimento da magnetização transversal resulta da perda de coerência de fase dos *spins* individuais, ou seja, o seu movimento de precessão começa a ocorrer a frequências ligeiramente diferentes, devido às pequenas alterações na intensidade do campo magnético local. Para além disto, existem não homogeneidades no campo magnético externo, devido às imperfeições do magnete, que aceleram este processo de perda de coerência de fase. O decaimento exponencial da amplitude do sinal é caracterizado por uma constante de decaimento  $T_2$  que caracteriza as interações intrínsecas *spin-spin* [7]:

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2} \quad (4)$$

Sendo o valor de  $T_2$  determinado pela estrutura molecular da amostra. As moléculas que se movem num líquido amorfo exibem um  $T_2$  longo, uma vez que o seu movimento rápido reduz ou cancela as não homogeneidades magnéticas intrínsecas. Já as estruturas moleculares maiores, que se movem pouco e que exibem não homogeneidades, e os sólidos, apresentam um  $T_2$  muito curto. No caso da presença de não homogeneidades magnéticas externas, a perda de coerência de fase ocorre mais rapidamente, logo a constante de decaimento  $T_2$  é encurtada para  $T_2^*$  [3], [7].

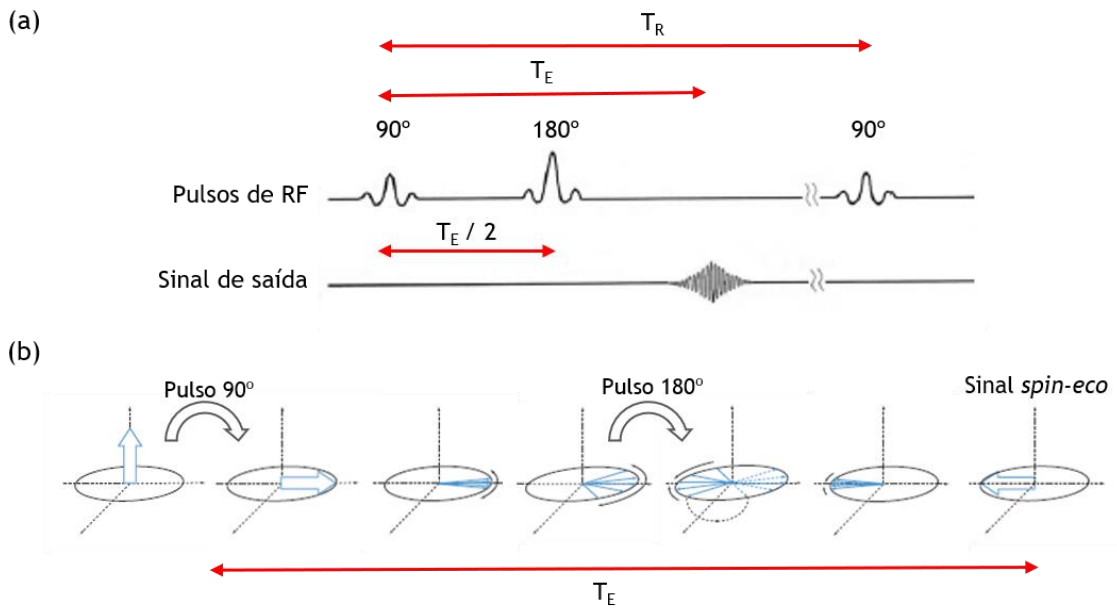
Após o impulso de RF de  $90^\circ$ , a perda da magnetização transversal (relaxação  $T_2$ ) ocorre muito rapidamente. Já o regresso da magnetização longitudinal excitada ao equilíbrio necessita de um tempo mais longo, uma vez que os *spins* têm de libertar a sua energia para os tecidos locais, daí a designação relaxação *spin-rede*, caracterizada por uma constante de recuperação  $T_1$  [7]:

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \quad (5)$$

A relaxação  $T_1$  depende da dissipação da energia absorvida para a rede molecular envolvente, isto é, das características físicas dos tecidos. Para tecidos sem estrutura e fluidos, o valor de  $T_1$  é relativamente longo, para moléculas de tamanho médio que possuem uma rede mais estruturada, o valor de  $T_1$  é relativamente curto [3], [7].

A sequência *spin-eco* (Figura 2) descreve a excitação dos prótons magnetizados numa amostra, com um impulso RF, e a produção do FID, seguida de um segundo impulso RF para produzir um

eco. Ou seja, é aplicado um impulso RF inicial de  $90^\circ$  que produz a magnetização transversal máxima, colocando os *spins* em coerência de fase, sendo que o sinal FID decai com a relaxação  $T_2^*$ , devido às variações intrínsecas e extrínsecas do campo magnético. Após um intervalo de tempo igual a  $T_E/2$  ( $T_E$  é o tempo de eco), é aplicado um segundo impulso RF, mas de  $180^\circ$ , que inverte o sistema de *spins* e induz um refasamento da magnetização transversal. A precessão dos *spins* individuais tende a ficar em fase e produzem um sinal mensurável (eco) no instante igual a  $T_E$ . A sequência de impulsos no modo *spin-eco* utiliza uma série de impulsos RF de  $90^\circ$  separados por um intervalo de tempo designado de tempo de repetição ( $T_R$ ) [10].



**Figura 2** - Sequência *spin-eco*. (a) É aplicado um impulso de RF de  $90^\circ$  e após um intervalo de tempo igual a  $T_E/2$  é aplicado outro impulso de RF, mas agora de  $180^\circ$ . No instante  $T_E$  é produzido o sinal e medido. O tempo entre duas excitações de  $90^\circ$  é o tempo de repetição  $T_R$ . (b) O intervalo  $T_E$  inicia com a aplicação do impulso de  $90^\circ$  que produz a magnetização transversal máxima, no instante intermédio deste intervalo é aplicado o impulso de  $180^\circ$  que provoca um refasamento da magnetização transversal, e no final de  $T_E$  é produzido o sinal (Adaptado de [10]).

Pode-se concluir que os tempos de relaxação  $T_1$  e  $T_2$  são influenciados pelo movimento molecular, pelo tamanho das moléculas e pelas interações. E são as diferenças em  $T_1$ ,  $T_2$  e  $T_2^*$  que originam o contraste extremamente elevado na MRI. Deste modo, o contraste na imagem é proporcional à diferença da intensidade de sinal entre dois pixéis adjacentes na imagem. Sendo que o sinal  $S$  depende de vários fatores:

$$S \propto \rho_H [1 - e^{-T_R/T_1}] e^{-T_E/T_2} \quad (6)$$

Onde  $\rho_H$  é a densidade de *spins* (hidrogénio). Assim, as diferenças de tempos de relaxação entre tecidos podem ser exploradas de modo a produzir contraste. Isto é, através da alteração dos

parâmetros da sequência de impulsos,  $T_R$  e  $T_E$ , a dependência do contraste na imagem pode ser ponderada no sentido de  $T_1$  ou de  $T_2$  [10].

A sequência *spin-eco* com ponderação de  $T_1$  é projetada para produzir contraste essencialmente baseado nas características  $T_1$  dos tecidos, através da minimização das contribuições de  $T_2$ . Para tal, usam-se valores de  $T_R$  relativamente curtos, de modo a maximizar as diferenças na magnetização longitudinal dos diferentes tecidos, durante o seu retorno para o equilíbrio, e valores de  $T_E$  curtos, para minimizar a dependência em  $T_2$  durante a aquisição do sinal. Assim tecidos com valores de  $T_1$  mais curtos, a recuperação é mais rápida, e haverá maior sinal, logo maior brilho [10].

O contraste obtido com ponderação da densidade de *spins* está relacionado, sobretudo, com as diferenças no número de núcleos magnetizáveis por unidade de volume de tecido. Portanto, tecidos com maior densidade de *spins* exibem uma magnetização longitudinal elevada. Neste caso, utilizam-se valores de  $T_R$  relativamente elevados, de modo a permitir uma maior recuperação da magnetização longitudinal e valores de  $T_E$  curtos, para minimizar a dependência em  $T_2$  durante a aquisição do sinal [10].

O sinal com ponderação  $T_2$  é usualmente o segundo eco, assim, para se obter contraste usam-se valores de  $T_R$  relativamente elevados, de modo a reduzir os efeitos de  $T_1$  e valores de  $T_E$  também elevados, para acentuar os efeitos de  $T_2$  durante a aquisição do sinal [10].

Na MRI, a localização espacial dos sinais requer a aplicação de gradientes de campo magnético sobrepostos ao campo magnético principal, que são: o gradiente de seleção da fatia, o gradiente de codificação da frequência e o gradiente de codificação de fase. O primeiro, em conjugação com o impulso de excitação RF, determina a fatia de tecido a ser estudada no corpo, pois produz ressonância apenas num corte de espessura limitada. O gradiente de codificação de fase modifica a fase de precessão dos prótons, isto é, altera a fase dos *spins* de forma proporcional à sua localização. Já o gradiente de codificação de frequência estabelece uma frequência específica para cada coordenada, sendo que cada coluna do *array* corresponde a uma frequência de precessão particular [3].

Em suma, o sinal medido de cada corte está mapeado em fase e frequência, ou seja, é um sinal complexo, que por análise de *Fourier* é possível atribuir a cada pixel a intensidade do sinal correspondente e reconstruir a imagem.

## 1.2. Cancro Renal

Desde a década de 1990, o número de novos cancros renais tem vindo a aumentar, embora nos últimos anos tenha estabilizado. Já a taxa de mortalidade diminuiu ligeiramente. Estas variações estão associadas ao uso crescente de exames de imagem médica e aos avanços da

tecnologia de imagem e diagnóstico do cancro localizado, permitindo deste modo detetar alguns tipos de cancro, que anteriormente nunca seriam captados [12], [13].

Em 2012, o cancro do rim foi o sétimo mais comum, e segundo estimativas recentes da *American Cancer Society*, só nos Estados Unidos, em 2018, espera-se que ocorram cerca de 63 340 novos casos de cancro renal, levando à morte de cerca de 14 970 pessoas [1], [12].

Os homens são mais propensos a desenvolverem cancro renal do que as mulheres [12], existindo vários fatores de risco que influenciam essa diferença. É importante realçar que entre os diferentes tipos de cancro há diferentes fatores de risco. Há fatores de risco que podem ser alterados, como o tabagismo. Já o histórico familiar que não pode. A obesidade, levando a alterações de certas hormonas, as exposições no local de trabalho a certas substâncias, como o arsénio, a ingestão de água com certos compostos carcinogénicos, a pressão alta, o uso de certos analgésicos como fenacetina e diuréticos, pessoas com doença renal avançada, especialmente as que necessitam de realizar a diálise, a raça, e fatores de risco genéticos e hereditários são os vários fatores de risco associados ao cancro renal e mais especificamente ao CCR [11], [12], [13], [14].

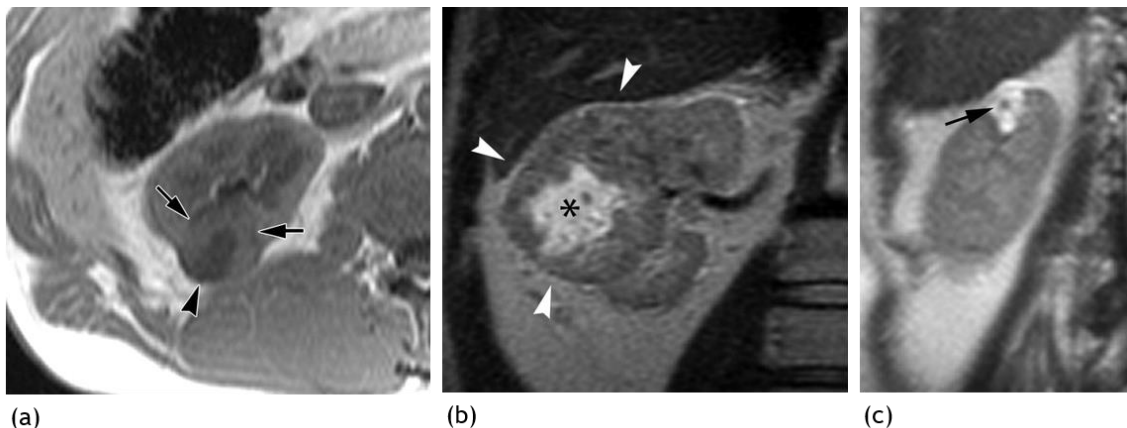
### **1.2.1. Carcinoma de Células Renais**

De todas as neoplasias malignas em adultos de ambos os sexos, o CCR corresponde a 3% [16]. O CCR é uma doença heterogénea [17] e de todas as neoplasias renais, é o mais comum e o mais agressivo [18], representando cerca de 90-95% [1], [15], sendo 65-80% CCRs de células claras, 10-15% CCRs papilares, e os restantes 6-11%, representam o cromóforo [5], [16], [19]. Estes subtipos diferem nas suas características histopatológicas, padrão de expressão genética e comportamento clínico, diferindo no seu prognóstico, comportamento biológico e na sua resposta às terapias [17].

O tamanho da lesão, a presença de calcificações, bem como a sua distribuição no interior da lesão, a espessura da parede, a presença de septos, a ausência de homogeneidade da lesão e o realce após a administração de contraste, são características indicativas da presença de malignidade nas lesões renais [16]. Na MRI, a principal característica que indica a presença de malignidade num tumor renal é a presença de contraste após a administração intravenosa de material de contraste à base de gadolínio. No entanto, a avaliação deste aprimoramento não é assim tão fácil, uma vez que o sinal de MRI não está calibrado em contraste e não depende apenas das características do tecido, mas também do tamanho do paciente, do ganho do sistema, da sequência de pulsos e das bobinas. Deste modo, a presença do realce pode ser avaliada de modo subjetivo [9], [11].

A MRI consegue discriminar de forma não invasiva os vários tipos de CCR com base na sua aparência [17]. O CCR apresenta uma vascularização ramificada e possui padrões arquiteturais sólidos e císticos. A imagem obtida por MRI do CCR de células claras (Figura 3) varia consoante

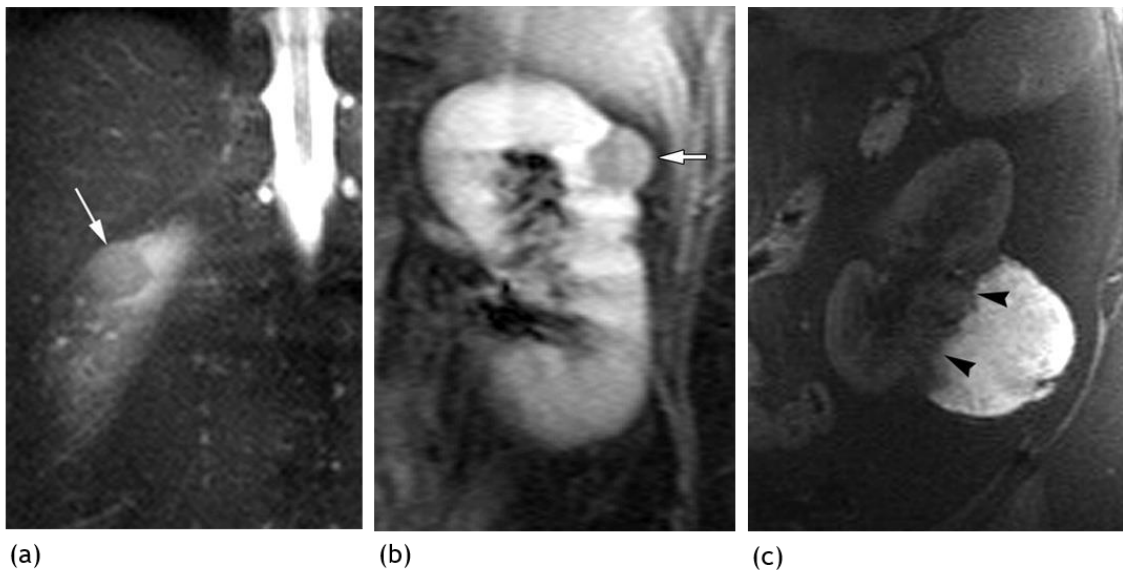
a presença ou ausência de hemorragia e de necrose. As imagens ponderadas em  $T_1$  evidenciam uma frequência de sinal semelhante à do parênquima renal e as imagens ponderadas em  $T_2$  apresentam uma maior intensidade de sinal. No que diz respeito à necrose, tipicamente quando existe, é vista na zona central (Figura 3(b)), uma área hipotensa, nas imagens ponderadas em  $T_1$ , e nas imagens ponderadas em  $T_2$  tem uma intensidade de sinal moderada a alta. Além disto, nas imagens  $T_2$ , também é vista uma borda sólida do tumor, em que a intensidade do sinal é intermédia. Relativamente, à hemorragia intratumoral, esta tem uma aparência variável, pois depende do estado de degradação dos seus componentes sanguíneos, sendo que, tanto nas imagens ponderadas em  $T_1$  como  $T_2$ , apresenta alta intensidade de sinal, quando estamos perante uma hemorragia subaguda a crónica, e é hipotensa quando é de longa duração. É de salientar que, tanto nas imagens ponderadas em  $T_1$  como  $T_2$ , uma borda ou uma pseudocápsula hipointensa pode estar presente e acredita-se que é devido à compressão, do parênquima renal adjacente, efetuada pelo tumor em expansão. Se ocorrer interrupção da pseudocápsula, devido à acumulação de gordura, o tumor encontra-se num estado avançado [5], [17]. O CCR de células claras, para além de sólidos, também podem ser císticos (Figura 3(c)). Nas imagens ponderadas em  $T_2$ , apresentam alta intensidade de sinal, devido à presença de fluidos [5].



**Figura 3** - CCRs de células claras. **(a)** Imagem ponderada em  $T_1$  com uma massa renal com borda grossa (setas). A intensidade do sinal do contorno é semelhante à do córtex renal e também é visível uma área central de baixa intensidade de sinal. **(b)** Imagem ponderada em  $T_2$  com uma grande massa com contorno de intensidade de sinal intermédio (setas) e com uma área central de alta intensidade de sinal (\*) característico da necrose. **(c)** Imagem ponderada em  $T_2$  de CCR predominantemente cístico, que evidencia uma massa com intensidade de sinal predominantemente alta, sugestiva da presença de líquido, bem como um pequeno nódulo com intensidade de sinal intermédia (seta) observado no centro da confluência de septos finos (Adaptado de [5]).

Existem dois tipos de CCRs papilares, o basofílico ou tipo I e o eosinofílico ou tipo II. Tendem a estar localizados na superfície do rim e são pequenos em tamanho. Os tumores tipo I, nas imagens ponderadas em  $T_2$  (Figura 4(a) e (b)), evidenciam um sinal homogéneo de baixa intensidade, e quando a necrose e a hemorragia estão presentes tornam-se mais heterogéneos.

Já os eosinofílicos têm uma aparência mais complexa. Tipicamente, nos CCRs papilares também está presente uma cápsula fibrosa [5], [17].



**Figura 4** - CCR papilar de baixo grau: (a) Imagem ponderada em  $T_2$  com uma pequena massa (seta) homogeneamente hipotensa em relação ao parênquima renal adjacente; (b) Imagem de subtração com uma massa homogénea (seta). CCR papilar de alto grau: (c) Imagem ponderada em  $T_1$  onde é evidente uma massa grande, homogénea e hipertensa devido aos constituintes sanguíneos. A área anterior a esta massa (setas) é hipotensa em relação à área hemorrágica (Adaptada de [5]).

Relativamente à imagem obtida por MRI dos CCRs cromófobos, é semelhante à das células claras, podendo evidenciar alterações císticas dentro do tumor sólido e a necrose central pode estar ausente em carcinomas muito grandes [5].

### 1.3. Doença Renal Crónica

O crescimento anárquico e desorganizado das células renais, bastante característico do cancro dos rins, leva a um compromisso da função renal e, em casos mais avançados, à invasão de outros órgãos. Este compromisso da função renal, ou seja, a sua diminuição, designa-se de insuficiência renal, que tanto pode ser de curta duração - insuficiência renal aguda, ou pode causar lesões renais permanentes. Neste caso, estamos perante uma doença renal que conduz a uma insuficiência renal avançada, os rins deixam de ser capazes de manter a normalidade do meio interno, a qual exige o tratamento através da diálise ou a realização de um transplante para garantir a sua sobrevivência. Assim, a DRC consiste numa lesão renal com perda progressiva e irreversível da função dos rins.

Atualmente, pelo menos 8% da população europeia tem algum grau de DRC [20]. Só em Portugal, estima-se que mais de 800 mil pessoas sofram desta doença. Todos os anos são registados 2 200 novos casos de insuficiência renal crónica terminal, existindo 14 mil pacientes dependentes de diálise, dos quais 5 000 são transplantados [21].

A DRC é chamada de “doença silenciosa”, pois existem pacientes que só começam a ter sintomas quando perdem cerca de 90% da função renal, sendo, deste modo, inexistentes os sinais de alerta. No entanto, se existem suspeitas de doença renal, são feitos alguns exames para avaliar a função renal e começar a planejar o tratamento. Estes exames incluem a pesquisa de albumina e/ou de sangue na urina, análises ao sangue para medir o nível de algumas toxinas presentes e calcular a taxa de filtração glomerular (TFG), medição da tensão arterial e obtenção de imagens dos rins e do sistema urinário para exibirem o tamanho dos rins, identificarem a presença de pedras ou tumores e permitirem determinar eventuais problemas na sua estrutura [22].

A melhor medida da função renal é a TFG que reflete a forma como os rins purificam o sangue, permitindo identificar o estágio da doença renal. A albuminúria ocorre quando a albumina, que circula no sangue, passa para a urina, e pode significar que existe uma lesão renal. No caso de serem os glóbulos vermelhos do sangue que passem para a urina, este processo designa-se de hematúria e altera a cor da urina. Relativamente à creatinina, que é um resíduo tóxico produzido pelos músculos e eliminada do sangue pelos rins, quando os rins não funcionam bem, esta acumula-se no sangue. O mesmo acontece com a ureia. Se os rins tiverem algum tipo de lesão, o nível de potássio pode subir, pois não conseguem remover o potássio em excesso do sangue, e afeta o funcionamento do coração [22].

Para a DRC ser diagnosticada a TFG deve ser inferior a  $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  durante mais de três meses ou então deve existir evidência de lesão renal (albuminúria, hematúria, anomalias patológicas ou anomalias estruturais), também num período de mais de três meses, independentemente da TFG [22].

A prevenção da DRC passa pelo controlo dos seus fatores de risco e pelo diagnóstico e tratamento precoce de qualquer doença renal, impedindo a sua progressão e deterioração da função renal.

#### **1.4. Imagens como Biomarcadores**

Os biomarcadores têm o objetivo de acelerar terapias e procedimentos médicos de forma segura e eficaz. De um modo geral, são todos os métodos de deteção usados nas ciências da vida, sendo definidos como qualquer parâmetro biológico (bioquímico, genético, histológico, anatómico, físico, funcional ou metabólico) detetável. Do mesmo modo, biomarcadores de imagem são qualquer parâmetro anatómico, fisiológico, bioquímico ou molecular detetável com métodos de imagem [23].

O uso de biomarcadores acarreta vantagens tanto para o paciente como para o profissional médico, no entanto a mais ampla e potencial é a avaliação sistemática das terapias. Sendo que, as terapias alteram os parâmetros anatómicos, fisiológicos, bioquímicos ou moleculares,

visualizados com as técnicas de imagem, tendo, por esta razão, os biomarcadores de imagem um enorme potencial [23].

Na área da oncologia renal, as imagens radiológicas têm sido abordadas como biomarcadores em duas perspectivas diferentes, como novos métodos de imagem na aquisição de dados ou como técnicas de análise de imagem no pós-processamento. Na primeira categoria, destacam-se os métodos de imagem funcional que desempenham papéis importantes na caracterização, predição e detecção precoce da resposta terapêutica. Estes métodos são promissores, uma vez que refletem informações fisiológicas dos tumores e informações anatómicas. A segunda categoria, a análise radiométrica com a ajuda de técnicas de processamento de imagem, consegue extrair de imagens informações acerca da textura, forma e arestas, auxiliando os médicos na tomada de decisões acerca do tratamento ideal para os pacientes com CCR [13].

#### **1.4.1. MRI Funcional**

A MRI funcional, cada vez mais utilizada, permite a detecção precoce da doença renal uma vez que avalia as alterações anatómicas, através das alterações funcionais, moleculares e celulares, facilitando uma melhor diferenciação das diferentes histologias das massas, uma melhor compreensão da sua patogénese, logo proporciona melhores opções de tratamento, bem como, um melhor prognóstico ao paciente [24].

As técnicas de MRI funcional são um substituto aos métodos convencionais de imagem para avaliar o estado do órgão e para estabelecer biomarcadores de imagem, e incluem as técnicas de perfusão, de difusão, do nível de oxigenação no sangue, entre outras, como descritas de seguida.

##### **1.4.1.1. Oxigenação**

As anomalias relacionadas com o fornecimento de oxigénio, ou seja, a presença de desoxihemoglobina paramagnética no sangue venoso vai gerar variações, que vão ser avaliadas através da técnica *Blood Oxygenation Level-Dependent* (BOLD). Esta técnica baseia-se nas variações do campo magnético entre os vasos sanguíneos e o tecido circundante, sendo, esta variação quantificada numa taxa de relaxação transversal ( $R_2$ ). Isto é, a razão entre as concentrações de oximoglobina e desoxihemoglobina irá mudar, e estas mudanças serão detetadas em  $R_2$ , onde um aumento indica uma diminuição da oxigenação e vice-versa [20], [24].

##### **1.4.1.2. Perfusão**

Outro parâmetro importante para a avaliação da função renal é a medida da perfusão tecidual, que consiste na quantidade de sangue que flui através do leito capilar fornecendo ao tecido oxigénio, nutrientes e eletrólitos. Principalmente, existem duas técnicas para medir a perfusão usando a MRI que são, *Dynamic Contrast Enhanced* (DCE) e *Arterial Spin Labeling* (ASL) [20].

Relativamente ao DCE, este desempenha um papel crucial na caracterização de massas renais, conseguindo distinguir lesões benignas de malignas, bem como as duas classes mais relevantes de CCR, isto é, o CCR de células claras e o CCR papilar [25]. Para além disto, o DCE é usado para medir a perfusão renal e as propriedades vasculares. Para tal, são usados, sobretudo, dois agentes de contraste: nanopartículas de óxido de ferro e agentes à base de gadolínio. O primeiro agente introduz variações do campo magnético ao redor dos vasos sanguíneos, tal como o BOLD, refletindo o volume sanguíneo local e a geometria dos vasos sanguíneos. Relativamente ao agente de contraste à base de gadolínio, excretado quase exclusivamente pelos rins, provoca uma mudança de sinal, quantificado pela taxa de relaxação longitudinal ( $R_1$ ) ao passar através do rim. Esta passagem é avaliada usando uma imagem rápida. Com uma análise cinética adequada, também pode-se avaliar o fluxo sanguíneo renal, a TFG, o volume sanguíneo capilar ou total e os tempos médios de trânsito plasmático e tubular. Para além disto, estes agentes também são usados para quantificar o tamanho médio dos vasos e a arquitetura vascular [20], [24].

As técnicas que incluem DCE-MRI são promissoras para a avaliação do rim, uma vez que fornecem imagens morfológicas e informações funcionais quantitativas. No entanto, possuem algumas limitações, como é o caso da presença de artefactos do movimento respiratório, pois a sequência é adquirida durante a respiração, bem como o equilíbrio que é necessário existir entre a resolução espacial e temporal, para, por um lado, fornecer imagens morfológicas adequadas para um bom diagnóstico, e, por outro, obter-se uma estimativa precisa dos parâmetros de perfusão [25].

*Dynamic Susceptibility Contrast (DSC)*, também é usada na medição dos parâmetros de perfusão e baseia-se, tal como o DCE, na mudança de sinal obtida após a administração do agente de contraste [13].

Outra técnica para avaliar a perfusão renal é ASL, bastante proveitosa para os pacientes intolerantes ao agente de contraste, pois em vez do agente de contraste, os prótons existentes nas moléculas de água do sangue são usados como traçadores, dando origem às imagens ponderadas na densidade de prótons. No entanto apresenta a limitação de que apenas 1% do sinal de perfusão é obtido, sendo necessária uma boa relação sinal/ruído para a sua quantificação [13], [20], [24].

### **1.4.1.3. Difusão**

*Diffusion-Weighted Imaging (DWI)* avalia a mobilidade das moléculas de água nos tecidos, ou seja, quantifica o movimento da água, através do coeficiente de difusão aparente (CDA), e deteta as mudanças posicionais das moléculas de água devido à lesão renal, através das alterações de sinal [20], [24].

Um método mais abrangente que avalia a direccionalidade da mobilidade da água e a sua magnitude (CDA) é a *Diffusion Tensor Imaging* (DTI). *Intravoxel Incoherent Motion* (IVIM) diferencia o movimento da água devido à perfusão e difusão, isto é, caracteriza as alterações na perfusão renal, fluxo tubular e difusão tecidual que estão associados a danos renais estruturais [24].

Em alguns estudos, concluiu-se que a diminuição da função renal em muitas doenças renais, como a DRC, lesão renal aguda e transplante renal, está relacionado com uma redução do CDA, e que os valores de CDA correlacionam-se com as medidas histológicas de fibrose em pacientes com DRC. Para além do já referido, na DRC, a perfusão renal é reduzida mais cedo e é mais afetada do que a difusão molecular [24].

#### **1.4.1.4. Número Glomerular**

Os glomérulos filtram e purificam o plasma, mantendo o equilíbrio. O número glomerular está relacionado com o número de nefrónios nos rins, varia muito de indivíduo para indivíduo e tem sido proposto como uma medida direta por si só e também em conjunto. Este número está relacionado com vários fatores, como a idade, o peso à nascença, a área de superfície corporal, bem como doenças. Destas destacam-se diabetes *mellitus*, hipertensão e DRC, e quanto menor for o número glomerular mais associado está ao desenvolvimento delas. Deste modo, foi desenvolvida uma técnica não invasiva para realizar-se tratamentos direcionados e intensificados. Em que é administrada intravenosamente ferritina cationizada que se liga aos proteoglicanos aniónicos na membrana basal glomerular e no glicocálce de superfície do endotélio glomerular, havendo uma acumulação glomerular que vai ser detetada em imagens ponderadas em  $T_2$  e  $T_2^*$  como pontos negros [20], [24].

#### **1.4.1.5. Imagem Molecular**

Os iões de sódio são os catiões mais abundantes no espaço extracelular, existindo um gradiente de concentração controlado pela bomba  $Na^+K^+ATPase$ . No entanto, este gradiente pode ser alterado quando está sob condições patológicas. No que diz respeito, às propriedades nucleares e à sua abundância natural nos tecidos, o sódio ( $^{23}Na$ ) é um dos mais convenientes para a MRI. Esta técnica, como faz uso de iões abundantes nos tecidos biológicos, não depende da administração de agentes de contraste, nem do uso de irradiação ionizante, e permite a quantificação absoluta da concentração de sódio tecidual. Desta forma, as imagens quantitativas de sódio detetam as alterações dos gradientes de sódio, que avaliam a homeostase do fluido renal, a viabilidade tecidual e a função renal, estimando o risco de se desenvolver hipertensão e DRC [24].

#### **1.4.1.6. Outras Técnicas**

Outra técnica que também pode ser usada é a imagem de *Magnetization Transfer* (MT) que é sensível a macromoléculas grandes distribuídas dentro do tecido. É ideal para avaliar a apoptose

e a fibrose, pois são eventos característicos de alterações macromoleculares. A fibrose é avaliada quantitativamente e refere-se à transferência nuclear, onde são usados pulsos de radiofrequência fora de ressonância para saturar os prótons macromoleculares [24].

A *Chemical Exchange Saturation Transfer* (CEST) tem a capacidade de examinar contribuições moleculares complexas, detetando indiretamente interações de prótons soluto/água que ressoam em frequências específicas [24].

#### **1.4.2. Análise Radiométrica**

A análise radiométrica é uma análise avançada de imagens adquiridas através de métodos convencionais ou mais recentes, que captura informações adicionais, mais especificamente padrões genômicos e proteômicos que podem ser expressos em termos de características macroscópicas baseadas em imagens [4]. Por outras palavras, é um campo que faz uso dos dados extraídos de imagens radiológicas para estudar o fenótipo do tumor de forma não invasiva, ou seja caracteriza-o, avaliando a sua heterogeneidade (textura, parâmetros funcionais) e prevê a resposta que advém do tratamento [13].

Este processo envolve várias fases. Primeiramente, é adquirida uma imagem de alta qualidade para fins de diagnóstico ou planeamento. A partir desta, o tumor é definido usando um método de segmentação automática ou por um radiologista e, de seguida, as características quantitativas da imagem são extraídas em forma de descritores de intensidade, heterogeneidade de textura, forma, entre outras. Por fim, as características são selecionadas e analisadas [4].

Vários estudos realizados comprovaram que os radiofenótipos são promissores na caracterização de tecidos antes das decisões de tratamento. Para tal, já foram usados parâmetros de distribuição do histograma de primeira ordem (curtose, assimetria, média, mediana, desvio padrão, entropia) que refletem a heterogeneidade da lesão, e parâmetros de textura de segunda ordem (*gray-level cooccurrence matrix*, *gray-level runlength*, *gray-level gradient matrix*) que descrevem aspetos mais subtis da textura da lesão [4], [6], [18].

### **1.5. Objetivos**

O presente trabalho propõe um método para definir biomarcadores característicos de doenças renais, de forma a proporcionar diagnósticos precoces. Para tal, foram aplicadas técnicas de processamento de imagem para a segmentação, extração e classificação de características, de forma a diferenciar as regiões renais com patologia.

A primeira fase passa por segmentar os rins dando uso a técnicas de processamento de imagem, que permitem melhorar a qualidade da imagem, com a redução da influência do ruído, bem como, evidenciar características, homogeneizando regiões e melhorando o contraste. Para isso, é usada a equalização do histograma e a difusão anisotrópica. A segunda fase consiste na

extração de características, onde são empregues filtragens passa-banda, filtragens gaussianas, cálculo da curvatura média e cálculo dos momentos estatísticos. Estas características que compõem o descritor de cada pixel da imagem, foram escolhidas de modo a fornecer informações acerca dos contornos e também preservar os principais, aprimorando-os, reduzindo o ruído, retendo propriedades da forma e encontrando boas semelhanças, mantendo os detalhes, calculando o nível de intensidade e, de modo, a avaliar a heterogeneidade. De seguida, já com os descritores definidos, vai-se proceder à classificação dos mesmos, neste caso usando *Support Vector Machine (SVM)*. Sendo as SVM uma técnica de classificação supervisionada, as imagens disponíveis são divididas entre o conjunto de treino e o conjunto de teste. A classificação foi testada usando diferentes modelos de descrição. Partiu-se de um ponto onde todos os descritores testados eram usados e depois foram-se retirando elementos para verificar quais os que proporcionavam melhores resultados. Por último e para avaliar os resultados obtidos na classificação foram calculados a precisão, a acurácia, a sensibilidade, o coeficiente de *dice* e os seus respetivos desvios padrões.

# Capítulo 2

## 2. Processamento de Imagem

Os avanços na tecnologia de imagens médicas e na ciência da computação contribuíram para melhorar as interpretações das imagens médicas e para um diagnóstico precoce. Sendo o processamento de imagens médicas eficiente e útil para detetar doenças e sugerir tratamento.

O processamento de imagem é uma forma de processamento de sinal para a qual a entrada é uma imagem e a saída pode ser uma imagem ou um conjunto de características ou parâmetros relacionados com a imagem. Tem como objetivos aprimorar a imagem, ou seja, melhorar a qualidade de uma imagem de maneira subjetiva, normalmente, aumentando o seu contraste; compactar a imagem, isto é, usar o mínimo número de *bits* possível para representar a imagem sem ou com deterioração da sua qualidade; restaurar a imagem, como por exemplo, reduzir a desfocagem, melhorar a uniformidade da iluminação ou reduzir o ruído; e extrair características [26], [27]. O processamento de imagem para diagnóstico inclui o processo de pré-processamento, definição de Regiões de Interesse (ROI), extração de características e desenvolvimento de descritores e a classificação da informação.



Figura 5 - Etapas do processamento de imagem médica.

### 2.1. Pré-processamento

O pré-processamento da imagem envolve várias técnicas que têm como finalidade melhorar a qualidade da imagem, reduzindo o ruído e homogeneizando certas regiões, sem perda de características relevantes e de informações essenciais, bem como realçar as características importantes (contornos e textura) e melhorar o contraste para o problema em análise.

#### 2.1.1. Filtragem

Durante a aquisição da imagem ou até mesmo na sua transmissão há sempre ruído que interfere na imagem, causando perturbações na informação, sendo muitas vezes requerido eliminá-lo. Para tal, pode ser utilizado um filtro digital para filtrar o ruído e aprimorar a imagem, como é o exemplo de filtros lineares e não lineares [28].

Os filtros lineares são usados especialmente para recuperar imagens distorcidas por operações lineares. No entanto, estes filtros muitas vezes desfocam as arestas, eliminam linhas e outros detalhes finos presentes na imagem. Um exemplo, é o filtro de *Wiener* que se baseia numa abordagem estatística, mais especificamente, na minimização do erro quadrático médio, de modo a filtrar o ruído que corrompeu a imagem [27].

Para colmatar os problemas dos filtros lineares e de modo a preservar a estrutura do sinal, são usadas técnicas de filtrações não lineares. Como filtro não linear pode-se destacar o filtro mediano, que serve como suavizador, preservando as bordas enquanto remove o ruído. Tal como o filtro linear médio, consiste na definição de uma janela móvel, que percorre a imagem pixel a pixel e em que o pixel central da janela é substituído pelo valor da mediana dentro dessa janela. O filtro *fuzzy*, também é um filtro não linear, baseado no mapeamento do nível de cinza e com o objetivo de gerar uma imagem de maior contraste do que a original, dando um peso maior aos níveis de cinza que estão mais próximos do nível de cinza médio da imagem [27], [28].

A filtração gaussiana é uma técnica de filtração linear usada para a suavização do sinal, que remove o ruído e detalhes irrelevantes. A cada pixel da imagem é aplicada a transformada calculada pela função gaussiana [29]. No entanto, este filtro distorce muito as verdadeiras posições dos limites dos objetos.

Para colmatar esta falha, foi introduzido o conceito de difusão anisotrópica, que consiste na suavização das bordas da imagem e nas suas direções, e é realizada com base na função de difusão que é dada por uma equação diferencial parcial não linear [30]. Na prática baseia-se num conjunto de critérios em que se tenta combater a distorção espacial e a difusão dos limites definidos por: causalidade, em que nenhum detalhe inexistente deve ser gerado quando há um aumento de escala da imagem, ou seja, todos os máximos e mínimos da imagem devem pertencer à imagem original; localização imediata, isto é, os limites da região devem coincidir e ser nítidos em qualquer resolução; e suavização por partes, sendo que a suavização intra-regiões deve ocorrer primeiro que a difusão entre as regiões. No que diz respeito à difusão anisotrópica [31], para que esta satisfaça os critérios anteriormente descritos, deve haver uma escolha adequada do coeficiente  $c(x, y, t)$ . A resultante da imagem é dada por:

$$I_t = \text{div} (c(x, y, t)\nabla I) = c(x, y, t)\Delta I + \nabla c \cdot \nabla I \quad (7)$$

onde  $\text{div}$  é o operador de divergência,  $\nabla$  é o operador de gradiente e  $\Delta$  é o operador Laplaciano. De modo a privilegiar a homogeneidade intra-regional (Equação 8) e as arestas de elevado contraste (Equação 9), os coeficientes de condução podem ser calculados a cada iteração, através de uma das funções de condutividade:

$$g(\nabla I) = \frac{1}{1 + \left(\frac{\|\nabla I\|}{k}\right)^2} \quad (8)$$

$$g(\nabla I) = e^{-(\frac{\|\nabla I\|}{k})^2} \quad (9)$$

A constante  $k$  é calculada através do método de estimativa de ruído de modo adaptativo e é fixado de forma a corresponder a uma determinada percentagem do histograma de valores absolutos do gradiente de imagem, que é traçado a cada iteração.  $\nabla I$  corresponde ao gradiente de intensidade que é calculado para cada pixel em quatro direções diferentes. Deste modo, é obtido um processo iterativo de difusão:

$$I_{dif}^{t+1} = I_{dif}^t(i, j) + \lambda(\nabla_N I \cdot C_N + \nabla_S I \cdot C_S + \nabla_W I \cdot C_W + \nabla_E I \cdot C_E) \quad (10)$$

em que  $t$  refere a iteração.  $t = 0$ , refere-se à imagem original, antes de qualquer iteração de difusão não linear.

### 2.1.2. Equalização de Histograma

A equalização de histograma é uma técnica usada para melhorar o contraste da imagem e consiste na redistribuição dos valores da escala de cinza de modo a homogeneizar os níveis de intensidade. O objetivo é obter uma distribuição uniforme do histograma para que cada valor da escala de cinza tenha um número relativamente igual de pixéis. Para além de ser proveitosa para uniformizar o contraste, também evidencia a informação textural [32].

### 2.1.3. Operações Morfológicas

No que diz respeito ao processamento morfológico, são definidas um conjunto de operações não lineares como sendo a erosão e a dilatação. O filtro mediano, referido anteriormente, também é uma operação morfológica. A erosão provoca uma redução na imagem em relação ao elemento estruturante e a dilatação tem o efeito oposto, isto é, expande a imagem. São transformações não invertíveis, já que não preservam a informação da imagem original. Graças a esta perda de informação é possível definir outras duas operações. A abertura e o fecho que permitem a simplificação das estruturas, evitando a sobre-segmentação, bem como a filtragem de ruído [33].

## 2.2. Segmentação

A segmentação de imagem tem como finalidade extrair informações duma imagem de tal forma que a imagem de saída revele regiões da imagem original, baseado nalgum conjunto de propriedades, como sendo cor ou textura. Assim, a imagem é dividida em regiões que têm algo em comum. É um passo valioso para reunir informações de imagens, sendo necessários algoritmos de segmentação automática e rápida. No que diz respeito à segmentação de rins, relativamente pouca pesquisa tem sido efetuada, uma vez que a imagem MRI do rim é muito complicada, pois pode conter rim, fígado, baço, coluna vertebral, gordura e patologias.

A segmentação recorre a várias técnicas, dando ênfase, sobretudo, à intensidade, textura e gradiente extraídos dos pixels.

### **2.2.1. Thresholding de Imagens**

Para segmentar uma imagem pode-se traçar o número de pixels que possuem valores de cinza específicos (*thresholding*), criando conjuntos não sobrepostos de objetos e do *background*, e gerar o histograma da imagem, sendo essencialmente a função da densidade da probabilidade dos valores de cinza das imagens, quando devidamente normalizados. Os picos do histograma da imagem podem ser separados de modo a que cada pico corresponda a uma região [26], [34].

### **2.2.2. Watershed**

Outro algoritmo usado na segmentação de imagens baseado em regiões é o *watershed* que trata a imagem como sendo um mapa topográfico e usa analogias com as bacias hidrográficas naturais. Este método é baseado em gradientes morfológicos, no qual diferentes valores de gradiente correspondem a diferentes alturas no mapa de gradiente da imagem. No entanto, se a água continuar a ser derramada, o seu nível sobe e todas as bacias de captação ficam submersas, isto quer dizer que toda a imagem é segmentada, que as regiões segmentadas são as tais bacias de captação e que a linha divisória é designada de *watershed*. Ou seja, a cada mínimo da imagem é associada uma bacia de captação e é construído um conjunto de linhas *watershed* que separa essas bacias de captação em diferentes grupos. Este método é bom para a segmentação de imagens, no entanto tem o problema da sobre-segmentação pois tem tendência a criar muitas regiões muito pequenas. Para controlar este problema foram propostas muitas metodologias, usando o conceito de marcador controlado, no qual os marcadores são componentes de conexão numa imagem, estando os internos associados ao objeto de interesse e os externos relacionados ao *background* [35], [36].

### **2.2.3. K-means**

O *K-means* é uma das ferramentas mais conhecidas para *clustering* de dados. Tem como objetivo encontrar K conjuntos de pontos (ou K centros de *cluster* ou centróides) dum conjunto de dados que melhor representam esse conjunto, ou seja agrupam os objetos com base nas suas características num número k de grupos [36], [37]. Em [37] é usado o algoritmo *K-means* com quatro *clusters* para detetar e segmentar os dois rins.

### **2.2.4. Contornos Ativos**

O modelo de contornos ativos ou *snakes* baseia-se no desenvolvimento de uma curva com certas restrições para detetar os objetos nas imagens através de um processo iterativo de minimização de energia. Tipicamente é criada uma curva ao redor do objeto e a curva move-se em direção ao contorno interior do limite do objeto, imobilizando-se. Por exemplo, pode-se usar um detetor de arestas que depende do gradiente da imagem [38].

### 2.2.5. *Level Set*

Em [39] é estudada uma outra abordagem eficiente para a segmentação do rim baseada na forma usando o *level set* [38]. As estatísticas são usadas para inicializar a função *level set* de segmentação da intensidade, usando a maximização de expectativa estocástica. Deste modo, são criados parâmetros que são usados para a inicialização automática de “sementes” de contorno, em que vão evoluindo até atingirem o estado estacionário que delinea os limites da região do objeto. Resulta numa segmentação que incorpora algumas partes do fundo como rim e por outro lado não incorpora partes de tecidos renais. Por este motivo, é usado o modelo de forma que captura as variações no conjunto de treino, em que cada curva ou superfície é transformada no domínio da função média.

### 2.2.6. Modelo de Mistura Gaussiana

A segmentação de imagem renal também pode ser executada ajustando-se um modelo de mistura composto por várias distribuições gaussianas para histogramas de intensidade, tal como verificado em [40]. Neste caso, o ajuste engloba o cálculo das probabilidades posteriores, médias e covariâncias para que a distribuição gaussiana acompanhe o histograma o mais próximo possível. Este modelo toma decisões suaves, uma vez que para cada ponto pode ser calculada uma probabilidade posterior, isto é, a probabilidade de cada ponto pertencer a cada *cluster*. A precisão deste algoritmo depende do quão próximo o modelo probabilístico está das distribuições de intensidade, sendo uma abordagem rigorosa para avaliar o número de *clusters* e a função de cada variável.

### 2.2.7. *Wavelet*

Uma *wavelet* é uma breve oscilação com uma amplitude que começa em zero, aumenta e depois volta a zero. No que diz respeito ao processamento de imagem, em cada voxel é aplicada a transformada discreta *wavelet*, que é calculada passando por vários filtros e fornece informações de tempo e frequência. Possui um tamanho de janela que varia a escala da frequência, em que funções curtas de alta frequência são necessárias para as discontinuidades, enquanto que frequências longas de baixa frequência são necessárias para os componentes suaves. Em [41] primeiro as amostras são passadas por um filtro passa-baixo e de seguida por um filtro passa-alto, sendo que as saídas fornecem os coeficientes de detalhe do filtro passa-alto e os coeficientes de aproximação do filtro passa-baixo. Estes coeficientes estão associados ao tempo e à escala, e cada escala *wavelet* está associada à frequência. As oscilações de alta frequência são capturadas na primeira escala de *wavelets*, o seguinte intervalo de alta frequência é capturado na segunda escala de *wavelet*, e assim por diante. Após a reconstrução, os coeficientes de *wavelet* resultam num sinal suavizado, como pode ser verificado em [41] na segmentação renal. As *wavelets* são bem localizadas e são precisos poucos coeficientes para representar as diferentes texturas e arestas associadas a cada imagem [42].

## 2.3. Extração de Características

A extração das características adequadas à representação da informação pretendida é um passo importante em qualquer processo de classificação de imagem, envolvendo uma representação simplificada da quantidade de características necessárias para descrever um determinado conjunto de dados com precisão. Quando se diz que extraíram-se características quer dizer que se identificaram determinadas propriedades nos pixels da imagem, que se criou um vetor de informação atribuído a cada pixel ou região da imagem. A segmentação de imagem baseada nas características identifica uma área da imagem em que os pixels que pertencem a essa área têm determinadas propriedades nas suas características extraídas diferentes das restantes partes da imagem [26].

As imagens médicas são ricas em textura, tornando-se crucial a análise de textura para conseguir uma segmentação adequada. Após a extração de recursos, o próximo passo é construir o descritor para depois treinar e avaliar o classificador [43].

Nas próximas secções são identificadas algumas metodologias que permitem a extração de características no trabalho desenvolvido.

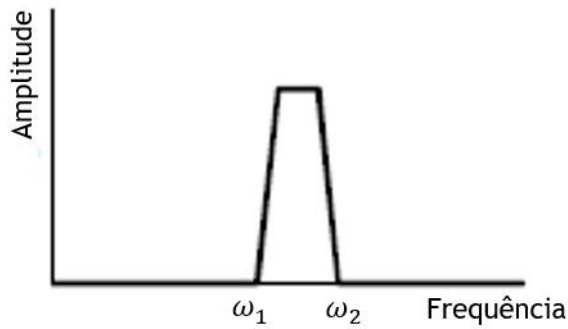
### 2.3.1. Filtragem Passa-banda

Os filtros *finite impulse response* (FIR) [44], tal como o nome indica, são filtros cuja resposta ao impulso é de duração finita, e são expressos por:

$$y[n] = \sum_{i=0}^N b_i \cdot x[n - i] \quad (11)$$

onde  $x[n]$  é o sinal de entrada,  $y[n]$  o sinal de saída,  $N$  a ordem do filtro e  $b_i$  o valor da resposta ao impulso. Para além disso, têm uma resposta ao impulso simétrica no domínio espacial e são estáveis. Os filtros simétricos são bastante comuns devido à sua resposta em fase ser linear. Não havendo distorção de atraso e alterações das características espaciais da imagem.

Mais especificamente, o filtro passa-banda tem como objetivo permitir passar algumas frequências, enquanto que outras são completamente bloqueadas. Este filtro é ilustrado na figura seguinte, onde a banda de passagem, que é a combinação de filtragens passa-baixo com frequência  $\omega_2$  e passa-alto com frequência  $\omega_1$ , está compreendida entre  $\omega_1$  e  $\omega_2$  [45].



**Figura 6** - Esquema da resposta em frequência do filtro passa-banda.

As filtragens são obtidas através da convolução da imagem com os filtros, pixel a pixel, sendo que as filtragens passa-banda fornecem informações relevantes acerca dos limiares da imagem.

### 2.3.2. Filtro Gaussiano

A filtragem gaussiana é expressa por:

$$G(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} \quad (12)$$

Para imagens este filtro é representado no formato bidimensional, como evidenciado de seguida.

$$G(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{x^2+y^2}{2\sigma^2}} \quad (13)$$

O filtro gaussiano é um filtro passa-baixo não uniforme, eficaz na redução de ruído de alta frequência que compromete a definição dos limites entre regiões e reduz a estabilidade dentro das mesmas. A frequência de corte é determinada pela variável  $\sigma$  (desvio padrão).

### 2.3.3. Espaço-escala

A representação de sinais multi-escala consiste na criação de uma família de sinais derivados, cujas estruturas são sucessivamente eliminadas, definindo um conjunto de sinais simplificados. Deste modo, é possível analisar os diferentes níveis de representação e utilizar apenas aqueles com as características de interesse. No entanto, surgem problemas em tentar relacionar as informações significativas do sinal através dos diferentes níveis. Assim, surgiu a teoria do espaço-escala [46], que descreve os sinais qualitativamente, em que uma característica de interesse descreve um caminho contínuo na representação, possibilitando que estruturas da imagem presentes em diferentes escalas possam ser manipuladas de maneira consistente. Deste modo, é possível relacionar informações obtidas em diferentes níveis de observação e determinar a sua localização precisa no sinal original.

Uma propriedade fundamental é que as características, pertencentes a determinada escala, também estão presentes em todas as escalas mais baixas, o que conduz a uma simplificação do sinal original. Não é necessário que as suas localizações sejam exatamente as mesmas, só é necessário que definam caminhos contínuos. Deste modo, sabe-se que características em diferentes níveis estão relacionadas se pertencerem ao mesmo caminho no espaço-escala resultante. Para além disto, a filtragem inicia sempre no sinal original e fica cada vez mais intensa com o aumento da escala, bem como, preserva a resolução espacial em todos os níveis.

A mais típica para imagens bidimensionais é o espaço de escala gaussiano, que é definido pela convolução do *kernel* gaussiano (Equação 13) com a imagem de entrada. O parâmetro de escala, que descreve o nível da escala, é a variância do filtro gaussiano ( $\sigma^2$ ) e sempre que aumenta vão sendo removidos detalhes.

### 2.3.4. Curvatura

Um outro método usado para extrair características para constituírem o descritor de pixel é a curvatura, que consiste no cálculo da curvatura média da imagem. Este método preserva os contornos principais, compacta o número de valores que representam determinadas formas, retém as propriedades locais da forma e encontra boas semelhanças [47].

Tipicamente é aplicada após a aplicação de uma filtragem gaussiana, permitindo uma análise no espaço escalar, em que estruturas com maior dimensão espacial são preservadas para filtrações com  $\sigma$  mais elevados enquanto as de menor dimensão espacial tendem a ser suprimidas.

Numericamente e a partir das primeiras derivadas direcionais  $L_x$  e  $L_y$ , foram calculadas as curvaturas horizontal e vertical, respetivamente  $L_{xx}$  e  $L_{yy}$ , que representam as segundas derivadas direcionais. Estas vão permitir calcular a curvatura média da imagem após as filtrações gaussianas, aqui representadas por  $I_{gauss}$ .

$$L_x(i, j) = I_{gauss}(i, j) - I_{gauss}(i + 1, j) \quad (14)$$

$$L_y(i, j) = I_{gauss}(i, j) - I_{gauss}(i, j + 1) \quad (15)$$

$$L_{xx}(i, j) = L_x(i, j) - L_x(i + 1, j) \quad (16)$$

$$L_{yy}(i, j) = L_y(i, j) - L_y(i, j + 1) \quad (17)$$

Após o cálculo dos gradientes, para cada pixel, é realizada a média que representa o resultado final da curvatura  $H$ :

$$H = \frac{L_{xx} + L_{yy}}{2} \quad (18)$$

### 2.3.5. Momentos Estatísticos

As características texturais são calculadas a partir da distribuição estatística das combinações de intensidades dos pixels na imagem. O número de pixels existentes em cada combinação vai determinar a classe das estatísticas, ou seja, se estas são de primeira ordem, de segunda ou ordem superior [46], [48], [49], [51].

Convencionalmente, os momentos estatísticos de um conjunto de dados discretos  $x_i$  são calculados do seguinte modo:

$$\mu = \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I x_i \quad (19)$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I (x_i - \mu)^2 \quad (20)$$

$$\alpha_3 = \frac{1}{I\sigma^3} \sum_{i=1}^I (x_i - \mu)^3 \quad (21)$$

$$\alpha_4 = \frac{1}{I\sigma^4} \sum_{i=1}^I (x_i - \mu)^4 \quad (22)$$

Onde  $I$  é o número de pontos da amostra,  $\mu$  a média aritmética,  $\sigma^2$  a variância,  $\alpha_3$  a assimetria e  $\alpha_4$  a curtose. O primeiro momento é a média aritmética (Equação 19) que calcula a média de todos os pixels dentro de determinada janela, diminuindo efeitos de ruído e variações locais. A variância ou segundo momento central (Equação 20) estima o desvio médio quadrático em relação ao valor médio, isto é, descreve o quão longe um conjunto de dados está da média. Pode ser utilizada para determinar a posição de uma aresta. A raiz quadrada positiva da variância é o desvio padrão, que mostra a quantidade de dispersão/variação e pode ser usado para aprimorar as arestas. O terceiro momento é a assimetria (Equação 21) que é a medida do desequilíbrio da distribuição. Em termos de processamento de imagem, as superfícies mais escuras e brilhantes têm tendência a ser mais positivas do que as mais claras e *matte*. O quarto momento central é a curtose (Equação 22) que é a medida da forma da distribuição. Normalmente, altos valores de curtose estão relacionados com baixo ruído e baixa resolução. Para além da média aritmética, mencionada anteriormente, e da mediana (que também pode ser considerada), também existe a média geométrica (Equação 23), que mantém o detalhe da imagem melhor do que o filtro da média aritmética, e a média harmónica expressa na equação 24.

$$\mu_G = \prod_{i=1}^I x_i^{1/I} \quad (23)$$

$$\mu_H = \frac{I}{\sum_{i=1}^I \frac{1}{x_i}} \quad (24)$$

Para uma determinada matriz, onde  $P_{i,j}$  é um elemento da matriz,  $i, j$  são as coordenadas e  $N_g$  é o tom de cinza, a média é expressa por:

$$\mu = \frac{1}{I \times I} \sum_{i=1}^{Ng-1} \sum_{j=1}^{Ng-1} P_{i,j} \quad (25)$$

O segundo momento angular (*SMA*), também designado por uniformidade ou energia, que é a soma dos quadrados das entradas e mede a homogeneidade da imagem, tendo um valor alto quando os pixels têm níveis de cinza muito semelhantes ou uma boa homogeneidade. É calculado por:

$$SMA = \sum_{i=0}^{Ng-1} \sum_{j=0}^{Ng-1} P_{i,j}^2 \quad (26)$$

A entropia (*Ent*), expressa na equação 27, mede a aleatoriedade do conteúdo da imagem, tendo um valor máximo quando os elementos têm valores iguais. A equação 28 refere-se ao contraste (*Con*). A homogeneidade (*H*) descreve as características da textura local, dando uso à fórmula 29.

$$Ent = - \sum_{i=0}^{Ng-1} \sum_{j=0}^{Ng-1} P_{i,j} \log P_{i,j} \quad (27)$$

$$Con = \sum_{i=0}^{Ng-1} \sum_{j=0}^{Ng-1} (i-j)^2 P_{i,j} \quad (28)$$

$$H = \sum_{i=0}^{Ng-1} \sum_{j=0}^{Ng-1} \frac{1}{1+(i-j)^2} P_{i,j} \quad (29)$$

A correlação (*Corr*), expressa seguidamente, mede a dependência linear dos níveis de cinza dos pixels vizinhos.

$$Corr = \frac{\sum_{i=1}^{Ng-1} \sum_{j=1}^{Ng-1} (i,j) P_{i,j} - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y} \quad (30)$$

A covariância (*Cov*) avalia o comportamento de duas variáveis aleatórias ( $x, y$ ), isto é, se os valores maiores de uma variável correspondem maioritariamente aos valores maiores de outra variável. As variáveis tendem a mostrar o mesmo comportamento resultando numa covariância positiva. Deste modo, o sinal da covariância mostra a tendência na relação linear entre as variáveis. A covariância é útil no aumento da nitidez das arestas e na informação de orientação da imagem. Matematicamente, é dada pela seguinte fórmula:

$$Cov(x, y) = \frac{1}{N} \sum (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y}) \quad (31)$$

## 2.4. Classificação

O *machine learning* é um sistema que, a partir da experiência, tem a capacidade de aprender automaticamente. Deste modo, a classificação é uma técnica de *data mining* ou *machine learning* usada para prever a que grupo os dados pertencem [42]. Um dos principais objetivos da classificação é alcançar, com um pequeno número de amostras de treino, uma alta precisão.

Um classificador que tipicamente revela uma boa classificação no contexto do trabalho presente são as SVM, descrito de seguida [52]-[54].

### 2.4.1. Support Vector Machine

O SVM foi projetado para classificação binária (positivo ou negativo), mas também pode ser usado na classificação de várias classes. Tem como objetivo ajustar um hiperplano de separação ótima entre classes, de modo a maximizar a margem entre elas e minimizar o erro de classificação para as amostras de teste.

O conjunto de treino de  $r$  casos é representado por  $\{x_i, y_i\}, i = 1, \dots, r$ , onde cada ponto  $x_i \in R^n$  tem uma classe associada  $y_i \in \{1, -1\}$ . As amostras podem ser projetadas num espaço de alta dimensão  $H$  através da função de mapeamento  $\varphi$  ou  $\varphi: R^q \rightarrow H$  e um ponto de dados de entrada  $x$  é representado por  $\varphi(x)$ . Sendo o hiperplano definido neste espaço por:

$$w \cdot x + b = 0 \quad (32)$$

Entre todos os hiperplanos, existe apenas um designado de hiperplano ótimo que separa os dados e é distinguido pela margem máxima de separação entre qualquer ponto de treino e o hiperplano. Para o caso de o conjunto de treino ser linearmente separável, o hiperplano é definido para as duas classes,  $y_i = +1$  e  $y_i = -1$ , respetivamente, como:

$$w \cdot x_i + b \geq +1 \quad (33)$$

$$w \cdot x_i + b \leq -1 \quad (34)$$

Sendo que as duas equações anteriores podem ser combinadas resultando em:

$$y_i(w \cdot x_i + b) - 1 \geq 0 \quad (35)$$

A margem entre os planos é  $2/|\omega|$ , sendo que a sua maximização leva a problemas de otimização, uma vez que a capacidade de separação dos hiperplanos diminui com o aumento da margem. Este problema de otimização normalmente é resolvido na prática, sendo a equação de hiperplano calculado por:

$$\max W(\alpha) = \sum_{i=1}^r \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^r \alpha_i \alpha_j y_i y_j x_i \cdot x_j \quad (36)$$

Fazendo uso das condições de *Karush-Kuhn-Tucker*,  $\alpha$  representa o conjunto dos  $r$  multiplicadores de *Lagrange* não negativos para os quais se verifica  $\sum_{i=1}^r \alpha_i y_i = 0$  e  $w = \sum_{i=1}^r \alpha_i y_i x_i$ . Os pontos do conjunto de treino dos dois hiperplanos, que correspondem a  $\alpha_i$ , são designados de vetores de suporte. Deste modo, o vetor solução, denominado de *support vectors* é representado por:

$$\alpha_i [y_i((w \cdot x_i) + b) - 1] = 0 \quad (37)$$

A função de decisão do hiperplano é expressa de seguida, onde o *kernel* é representado por  $k(x, x_i)$ .

$$f(x) = \text{sgn}[\sum_{i=1}^r y_i \alpha_i \cdot k(x, x_i) + b] \quad (38)$$

No caso de as classes serem separadas de forma não linear, é introduzida uma variável  $\xi_i > 1$  na equação do hiperplano, como se pode verificar na equação 39. O uso desta variável leva a resultados não otimizados, uma vez que se baseia em classificações incorretas. Assim, o método de otimização procura classificar os conjuntos não separáveis linearmente (Equação 40).

$$y_i(\omega \cdot x_i + b) > 1 - \xi_i \quad (39)$$

$$W(\alpha) = \sum_{i=1}^r \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^r \alpha_i \alpha_j y_i y_j k(x_i \cdot x_j) \quad (40)$$

Sendo que a função de decisão para classificadores não lineares é expressa do seguinte modo:

$$f(z) = \text{sgn}[\sum_{i=1}^r \alpha_i y_i k(x_i, z) + b] \quad (41)$$

Os vários tipos de *kernel*  $k(x_i, x_j)$  existentes são os seguintes [54], [55]:

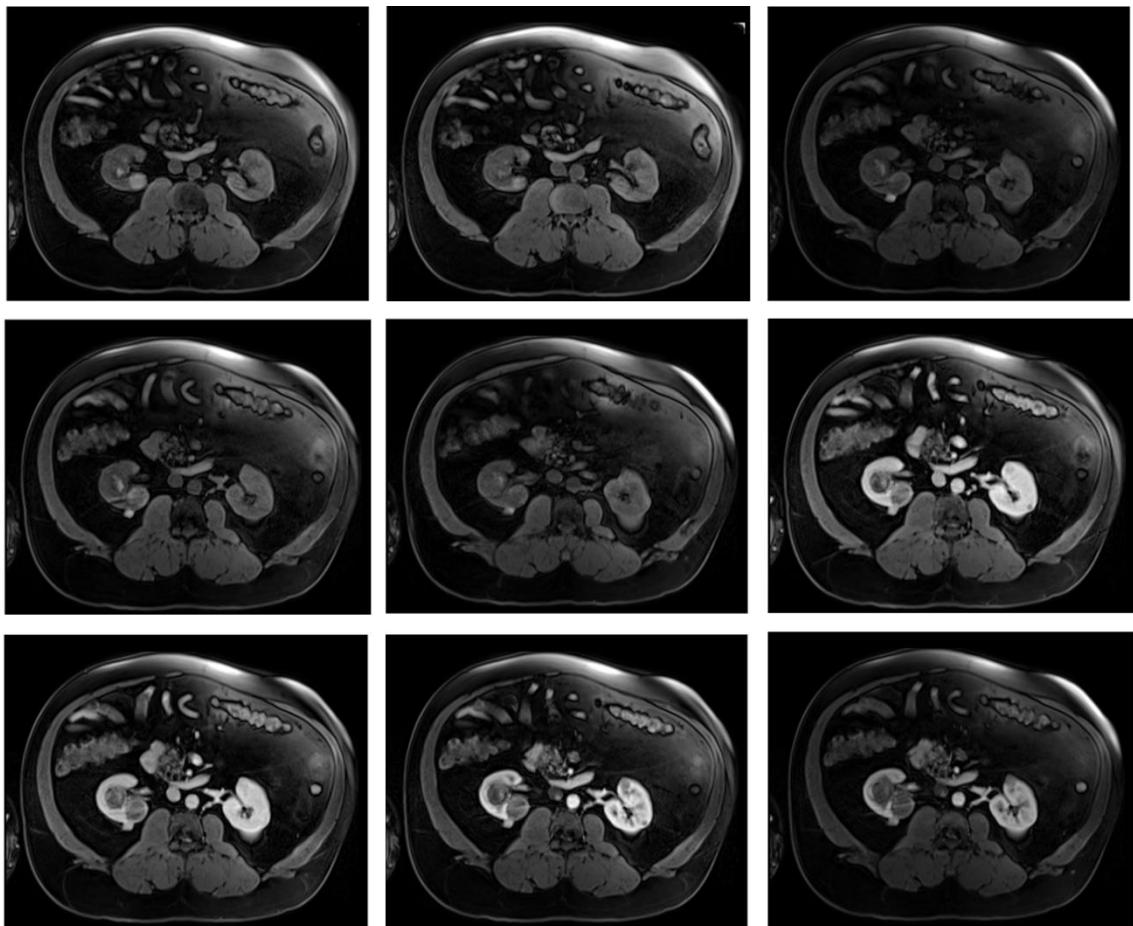
- linear:  $k(x_i, x_j) = x_i \cdot x_j$
- quadrático:  $k(x_i, x_j) = (\gamma \cdot x_i \cdot x_j + r)^2$
- polinomial:  $k(x_i, x_j) = (\gamma \cdot x_i \cdot x_j + r)^d$
- *radial basis function* (RBF):  $k(x_i, x_j) = \exp(-\gamma \|x_i - x_j\|^2), \gamma > 0$
- gaussiano:  $k(x_i, x_j) = \exp(-\frac{\|x_i - x_j\|^2}{2\sigma^2})$
- sigmóide:  $k(x_i, x_j) = \tanh(\gamma \cdot x_i \cdot x_j + r)$

onde  $\gamma, r, d$  são parâmetros do *kernel*.

# Capítulo 3

## 3. Metodologia

As imagens de MRI foram retiradas duma base de dados disponibilizada na ação do COST CA16103 - “PARENCHIMA - Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Chronic Kidney Disease”. Na figura seguinte estão as 21 imagens usadas neste trabalho, resultantes das fatias mais centrais e todas contêm lesões renais do tipo CCR papilar. Todas as implementações necessárias, em termos experimentais, foram realizadas com o *software* MATLAB R2017a, da *MathWorks*.



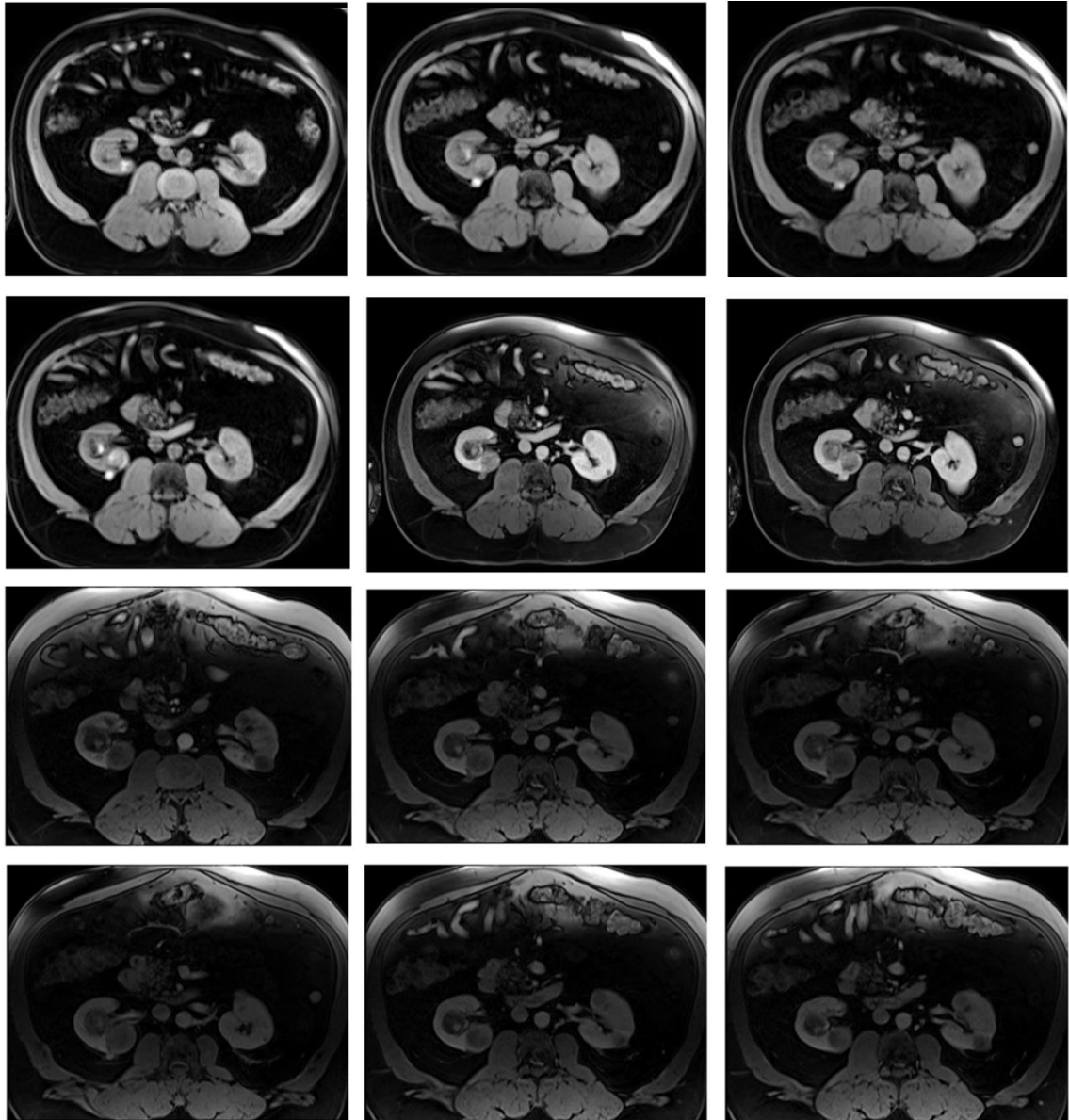
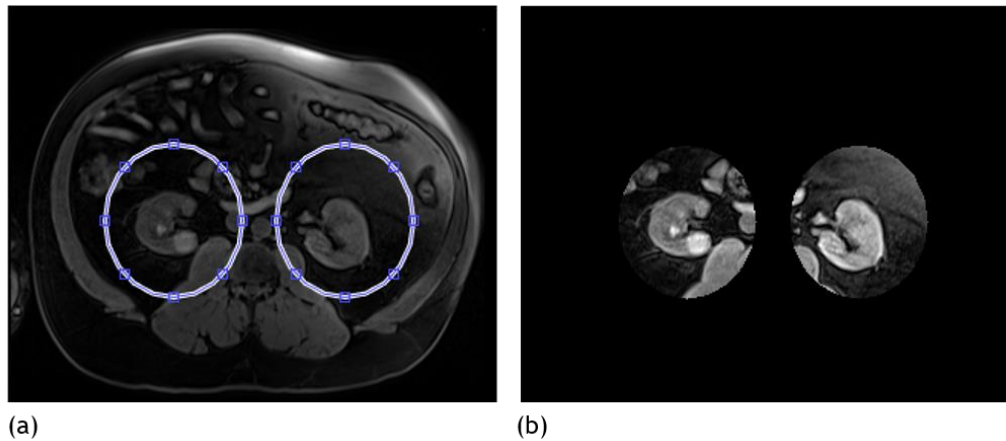


Figura 7 - Imagens de MRI da base de dados.

### 3.1. Pré-processamento

Primeiramente foram criadas duas áreas para restringir o tamanho das imagens em que o foco fosse os rins. Como estes situam-se de cada lado da coluna vertebral, foram criadas duas elipses (marcadas a azul na figura 8) a partir do eixo vertical paralelo à coluna.



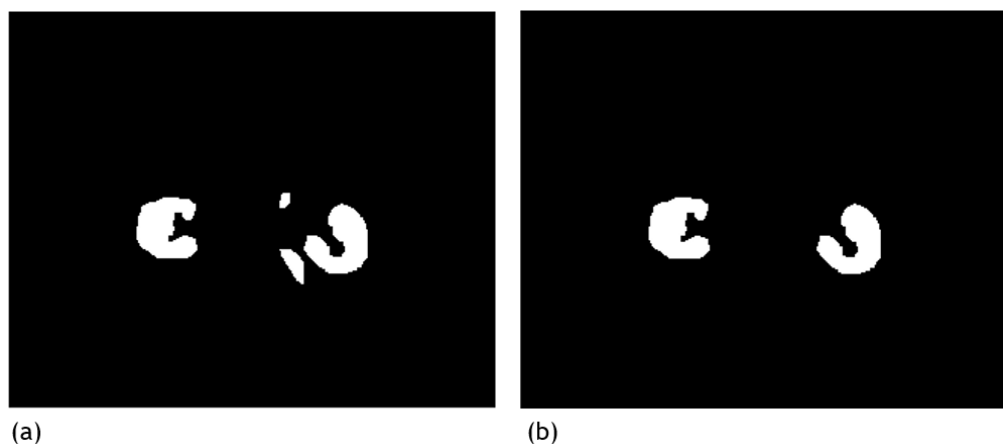
**Figura 8** - (a) Região dos rins delineada com duas elipses, resultando (b) com apenas a área que contém os rins.

De seguida, com o objetivo de homogeneizar-se as intra-regiões e privilegiar-se as arestas de elevado contraste, a difusão anisotrópica foi obtida após 9000 iterações, com  $k$  dinâmico, a ser definido para igualar 50% do integral do histograma do gradiente da imagem e com  $\lambda = 1/8$ .

### 3.2. Segmentação Inicial dos Rins

A fim de obter-se a segmentação inicial dos rins foi realizado o *thresholding* da imagem, em que se traçaram apenas os pixels que possuíam valores de cinza específicos, ou seja, foram apenas selecionados os que pertenciam aos rins (Figura 9).

Como a imagem binária obtida (Figura 9 (a)) possuía pequenas regiões que não pertenciam aos rins foi necessário realizar uma operação morfológica de abertura. Assim áreas mais pequenas foram eliminadas, ficando, deste modo, apenas as áreas de maior tamanho, que neste caso, dizem respeito aos rins (Figura 9 (b)).



**Figura 9** - Imagens binárias (a) da segmentação dos rins antes da operação morfológica e (b) depois da operação morfológica.

A imagem binária resultante foi multiplicada pela imagem original para se obter uma imagem com todas as propriedades da imagem original, mas que só possui a região dos rins. Nas próximas secções sempre que se abordar a imagem original estar-se-ão a referir às imagens com uma pré-segmentação do rim obtida com o processo descrito.

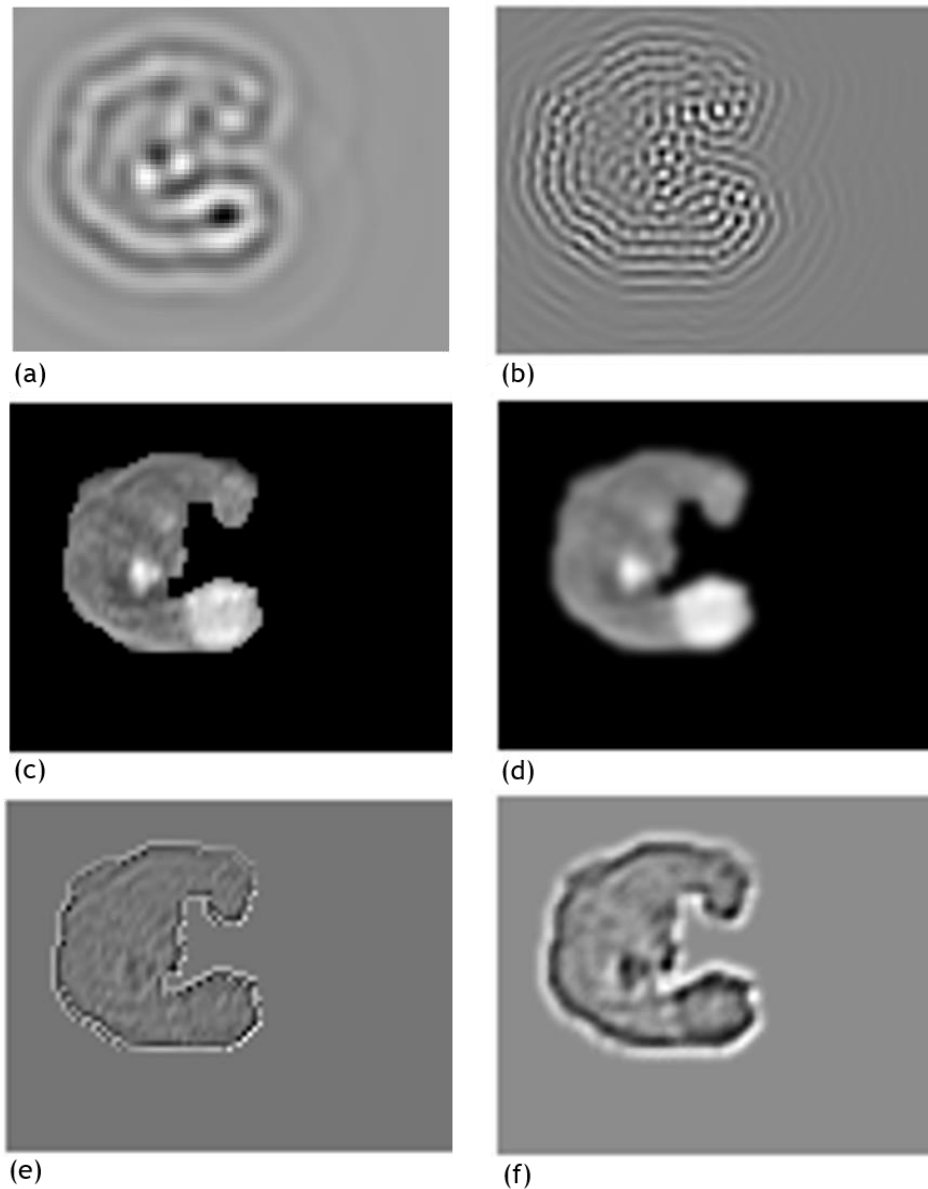
### 3.3. Extração das Características

De forma a tornar o processo mais rápido e como, na maioria das imagens seleccionadas, visualmente, só são perceptíveis lesões no rim direito, só foram extraídas características dos pixéis pertencentes a esse rim.

As características foram extraídas de:

- duas filtragens passa-banda relativas à imagem original com os intervalos de frequência  $[0.18, 0.32]$  e  $[0.57, 0.73]$  e  $N = 100$ ;
- duas filtragens gaussianas, da imagem original, com  $\sigma = 0.01$  e  $\sigma = 1$ ;
- dois cálculos da curvatura média realizados em relação às duas imagens resultantes das filtragens gaussianas;
- momentos estatísticos, como a média aritmética, geométrica e harmónica, a mediana, o desvio padrão, a variância, a assimetria e a curtose, que foram calculados para duas vizinhanças de pixéis com tamanhos diferentes ( $8 \times 8$  e  $4 \times 4$ ) das imagens após as filtragens gaussianas.

Na figura 11, são apresentados exemplos, para apenas uma imagem da base de dados, das imagens resultantes das filtragens passa-banda, gaussianas e das curvaturas médias.



**Figura 10** - Algumas características que fazem parte dos descritores de pixéis: **(a)** filtragem passa banda para o intervalo  $[0.18,0.32]$ , **(b)** filtragem passa banda para o intervalo  $[0.57,0.73]$ , **(c)** filtragem gaussiana com  $\sigma = 0.01$  e **(d)**  $\sigma = 1$ , **(e)** curvatura média calculada após filtragem com o filtro gaussiano com  $\sigma = 0.01$  e **(f)** curvatura média calculada após filtragem gaussiana com  $\sigma = 1$ .

### 3.4. Construção do Vetor Descritor

Após as características estarem extraídas, todas elas foram normalizadas, sendo, de seguida, possível construir um vetor descritor para cada pixel pertencente ao rim, ou seja, para cada imagem foi criado um vetor descritor com todos os pixéis pertencentes à lesão e um outro vetor com todos os outros pixéis não pertencentes à lesão.

Inicialmente, foram usadas 70 características diferentes que definem o vetor descritor de cada pixel pertencente ao rim, que se descrevem de seguida:

- 9 referentes à imagem resultante da filtragem passa-banda realizada no intervalo  $[0.18, 0.32]$ , uma vez que se considerou um pixel central e todos os 8 que o rodeiam;
- 9 da imagem resultante da filtragem passa-banda com intervalo  $[0.57, 0.73]$ ;
- 9 da imagem consequente da filtragem gaussiana com  $\sigma = 0.01$ ;
- 9 relativas à imagem da filtragem gaussiana com  $\sigma = 1$ ;
- 1 correspondente ao valor da curvatura média da imagem da filtragem gaussiana com  $\sigma = 0.01$ ;
- 1 que diz respeito ao valor da curvatura média da imagem da filtragem gaussiana com  $\sigma = 1$ ;
- 8 relativas ao valor dos 8 momentos estatísticos calculados para uma janela de  $8 \times 8$  em relação à imagem resultante da filtragem gaussiana com  $\sigma = 0.01$ ;
- 8 referentes ao valor dos 8 momentos estatísticos calculados para uma janela de  $4 \times 4$  em relação à imagem resultante da filtragem gaussiana com  $\sigma = 0.01$ ;
- 8 alusivas ao valor dos 8 momentos estatísticos calculados para uma janela de  $8 \times 8$  em relação à imagem resultante da filtragem gaussiana com  $\sigma = 1$ ;
- 8 respeitantes ao valor dos 8 momentos estatísticos calculados para uma janela de  $4 \times 4$  em relação à imagem resultante da filtragem gaussiana com  $\sigma = 1$ .

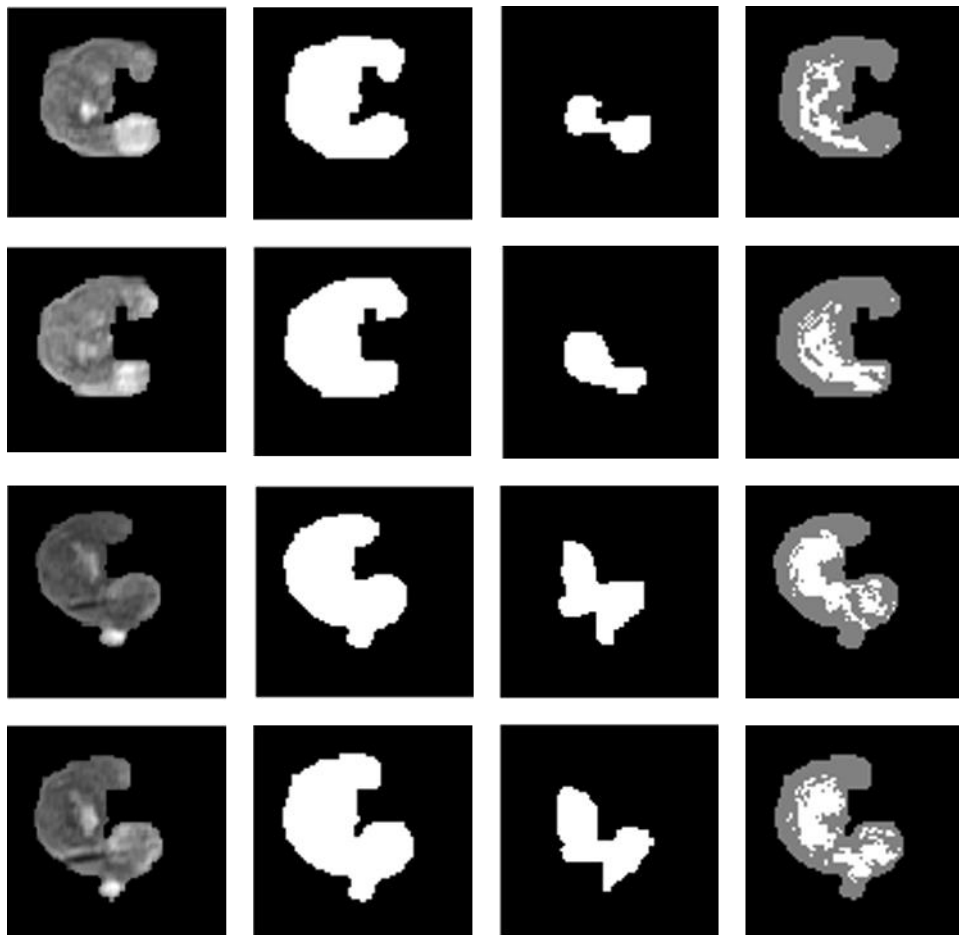
### 3.5. Classificação

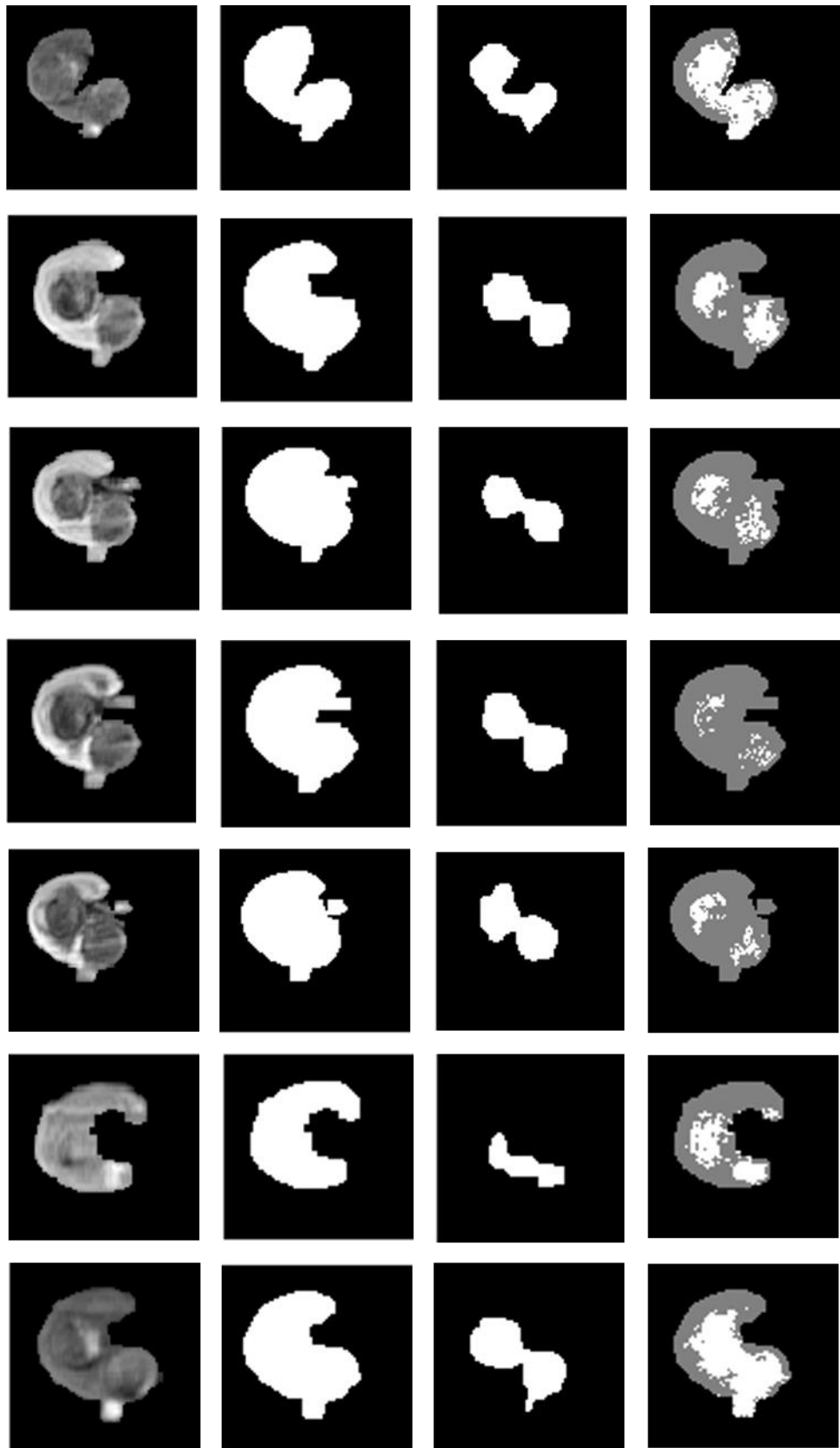
Para segmentar as imagens, procedeu-se à classificação de cada pixel da imagem usando SVM com *kernel* RBF. Para tal, os descritores de pixéis descritos anteriormente foram usados. Os dados do conjunto de treino foram recolhidos de 20 imagens da base de dados, onde foram selecionados de forma aleatória, 200 pixéis pertencentes à lesão e outros 200 respeitantes à zona do rim sem lesão, ou seja 200 pixéis como elementos de treino positivos e 200 negativos em cada imagem. A única imagem restante, isto é, a que não pertence ao conjunto de treino, foi usada para teste, sendo que este processo foi repetido para todas as imagens de forma rotativa.

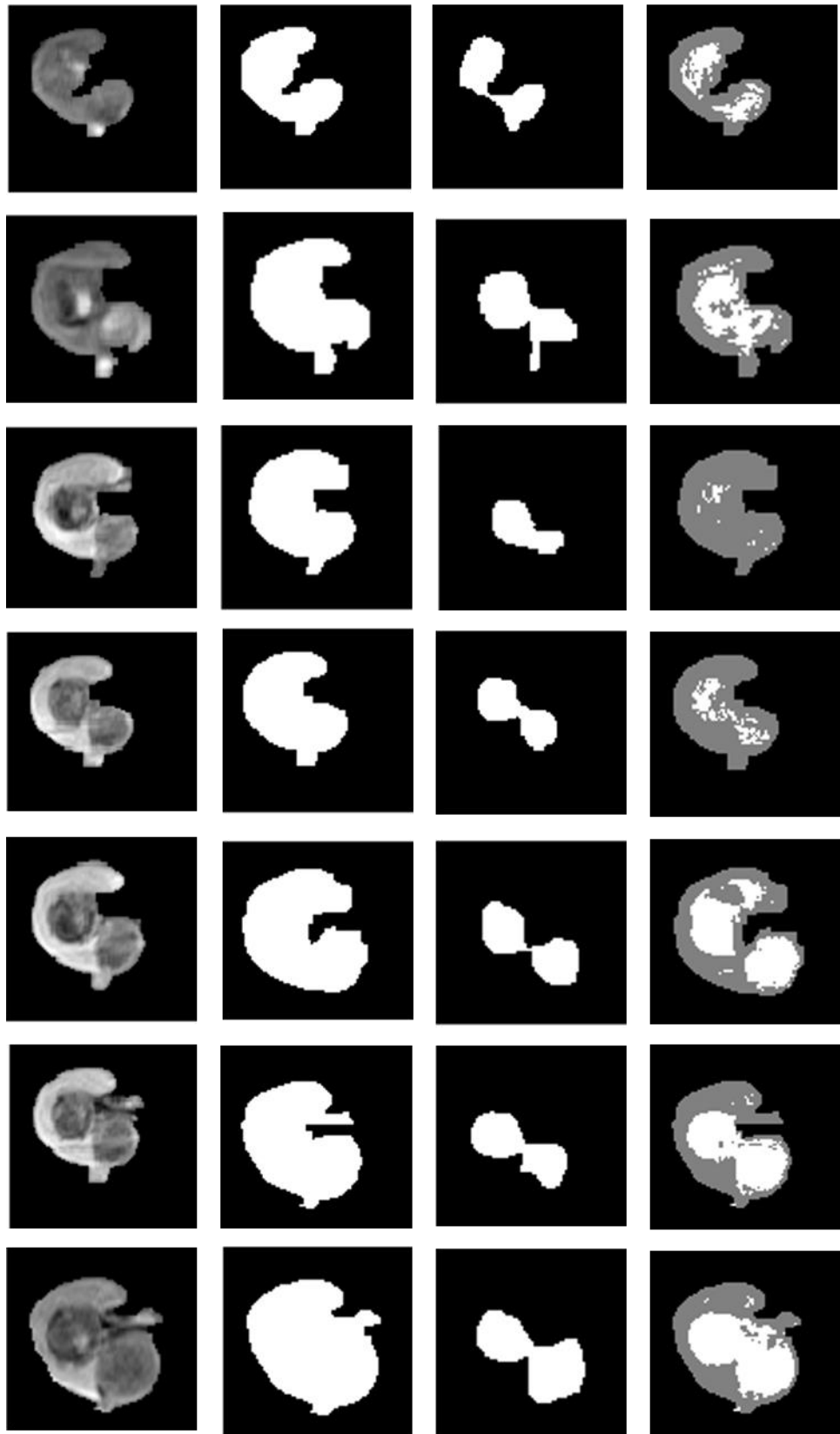
# Capítulo 4

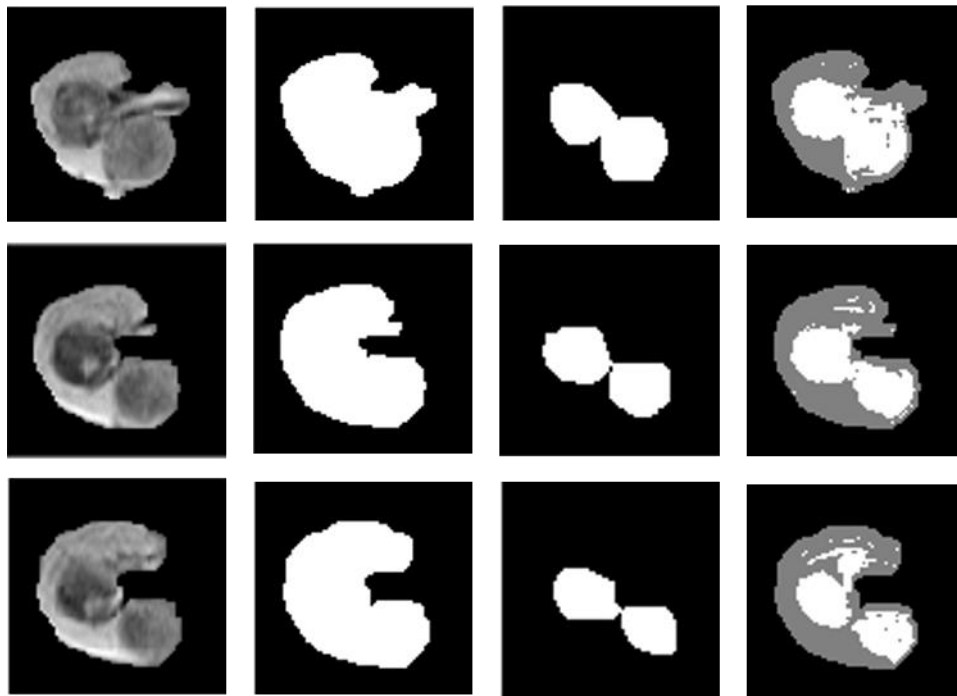
## 4. Resultados

Para avaliar os resultados obtidos da classificação, foram comparadas as imagens da segmentação da lesão. Esta comparação pode ser observada na figura 11, onde os pixels marcados a branco nas imagens da última coluna resultam da classificação efetuada, sendo a terceira coluna a respetiva máscara de segmentação manual. Para tal, foram calculados os verdadeiros positivos, os falsos positivos, os verdadeiros negativos e os falsos negativos para posteriormente serem efetuados os cálculos da precisão média, da acurácia média, da sensibilidade média e do coeficiente de *dice* médio, bem como os seus respetivos desvios padrões (Tabela 1). De salientar, que foram realizadas 10 repetições para cada imagem para que fosse possível efetuar os cálculos médios, em que o conjunto de treino era selecionado aleatoriamente.









**Figura 11** - Imagens do rim direito de todas as imagens da base de dados: as da primeira coluna correspondem à segmentação inicial do rim com as propriedades das imagens originais, a segunda coluna corresponde à imagem binária da segmentação inicial do rim, a terceira coluna diz respeito às imagens binárias da segmentação manual e na quarta coluna estão as imagens resultantes da classificação por SVM com *kernel* RBF com o descritor completo.

**Tabela 1** - Precisão, acurácia, sensibilidade (em %) e coeficiente de *dice* médios, bem como os seus respetivos desvios padrões consequentes da classificação após dez repetições para cada imagem.

		Precisão	Acurácia	Sensibilidade	Coeficiente de <i>dice</i>
1	Média	37.20739	97.3629	31.43396	0.34012
	Desvio Padrão	2.581744	0.06154	4.842514	0.039034
2	Média	67.57451	98.40998	74.49325	0.70118
	Desvio Padrão	8.45483	0.330846	7.383214	0.030761
3	Média	69.90601	96.92141	55.15861	0.61568
	Desvio Padrão	2.037657	0.245369	5.922416	0.042859
4	Média	81.09428	97.63877	62.03509	0.6997
	Desvio Padrão	1.839302	0.380733	9.631988	0.067678
5	Média	88.15104	97.88571	63.64341	0.73215
	Desvio Padrão	5.94451	0.154493	9.293507	0.038142
6	Média	89.83322	96.82726	34.57365	0.43756
	Desvio Padrão	15.18262	0.639629	24.91283	0.128978
7	Média	90.62032	97.50292	35.52684	0.5039
	Desvio Padrão	1.927734	0.266866	8.88354	0.087959

8	Média	80.81224	96.12017	44.08165	0.42281
	Desvio Padrão	24.59429	1.038514	37.83948	0.149163
9	Média	81.72065	95.93234	43.12804	0.40621
	Desvio Padrão	25.63965	0.976123	38.78979	0.166405
10	Média	58.93579	98.36874	53.62832	0.55505
	Desvio Padrão	5.654475	0.199314	7.914738	0.026712
11	Média	78.99641	98.01565	81.71799	0.80162
	Desvio Padrão	2.846785	0.159231	5.574665	0.020942
12	Média	96.12696	97.6619	48.50484	0.64364
	Desvio Padrão	1.496954	0.081347	2.387108	0.018868
13	Média	83.04725	97.50943	60.0702	0.69627
	Desvio Padrão	1.256887	0.226186	4.95676	0.036567
14	Média	80.64134	96.88723	24.56098	0.27648
	Desvio Padrão	16.81386	1.160675	29.62141	0.172469
15	Média	94.33222	96.67723	24.36191	0.30772
	Desvio Padrão	16.12847	0.452827	27.02772	0.175346
16	Média	68.71883	97.99084	93.47629	0.79085
	Desvio Padrão	1.316369	0.088695	1.851967	0.006738
17	Média	81.5889	98.84561	95.39439	0.87951
	Desvio Padrão	1.018967	0.075287	0.650947	0.007402
18	Média	80.60865	98.35604	92.57754	0.86176
	Desvio Padrão	0.677938	0.064899	0.911971	0.005464
19	Média	83.31956	98.66839	91.75716	0.88949
	Desvio Padrão	0.691032	0.068633	1.219056	0.006063
20	Média	91.81269	99.07207	89.12768	0.90437
	Desvio Padrão	1.51846	0.089719	1.446343	0.009153
21	Média	75.31143	98.40266	85.06711	0.79935
	Desvio Padrão	1.793685	0.108933	1.3654	0.012469
	Média	79.2076	97.66939	61.15804	0.631687
	Desvio Padrão	13.42863	0.868799	24.40562	0.203973

Os resultados, no conjunto de todas as imagens, revelam uma classificação razoável do rim, identificando os pixels pertencentes à lesão com uma precisão de 79.2%, uma acurácia de 97.7%, uma sensibilidade de 61.2% e um coeficiente de *dice* de 0.6.

Pode-se verificar que em todas as imagens são identificados pixels pertencentes à lesão. Sendo que em alguns casos são reconhecidos relativamente poucos, resultando um valor de coeficiente de *dice* baixo. No entanto, os marcados apresentam uma alta precisão.

O facto das imagens de MRI possuírem contornos pouco nítidos, a segmentação manual das lesões renais resulta em máscaras com tendência a definirem contornos mais interiores. O que vai influenciar os resultados, uma vez que as imagens resultantes da segmentação são comparadas com as imagens da segmentação manual.

Para analisar quais das características usadas é que têm mais influência na obtenção de uma melhor classificação, foram feitos novos testes. Estes foram realizados com os mesmos parâmetros, no entanto, os descritores possuem menos características, sendo retiradas de modo alternado.

Foram realizados os quatro novos testes seguintes:

1. Foram excluídas as características correspondentes aos filtros passa banda. Ou seja, o vetor descritor só é constituído pelas características das filtragens gaussianas, das curvaturas médias e dos momentos estatísticos.
2. Foram retiradas as características resultantes das imagens das filtragens gaussianas. Sendo que só fizeram parte do vetor descritor as características das filtragens passa-banda, das curvaturas médias e dos momentos gaussianos.
3. Foram rejeitadas as características que diziam respeito às curvaturas médias, logo o vetor descritor era apenas constituído pelas características das filtragens passa-banda, gaussianas e dos momentos estatísticos.
4. Foram retiradas todas as características relativas aos momentos estatísticos. Deste modo, o vetor descritor era apenas constituído pelas filtragens passa-banda, gaussianas e pelas curvaturas médias.

Para estes quatro novos testes foram calculados novamente a precisão, a acurácia, a sensibilidade, o coeficiente de *dice* e os respetivos desvios padrões para todas as imagens da base de dados, como se pode observar nas tabelas 2 a 5, em que a tabela 2 diz respeito ao teste 1, a tabela 3 ao teste 2, a tabela 4 ao teste 3 e a tabela 5 ao teste 4.

**Tabela 2** - Precisão, acurácia, sensibilidade (em %) e coeficiente de *dice* da classificação para todas as 21 imagens, em que o descritor é composto apenas pelas filtragens gaussianas, pelas curvaturas médias e pelos momentos estatísticos (teste 1).

Imagem	Precisão	Acurácia	Sensibilidade	Coeficiente de <i>dice</i>
1	59.0643	98.3333	76.2264	0.6656
2	72.7626	98.5005	63.1757	0.6763
3	76.6562	98.0407	81.1352	0.7883
4	82.5	98.5747	86.8421	0.8462
5	86.7446	98.0857	68.9922	0.7686
6	93.0279	99.3387	90.5039	0.9175

7	82.1942	98.9462	90.8549	0.8631
8	92.8416	98.8837	79.4063	0.856
9	90.0862	98.2838	67.7472	0.7734
10	60.4651	98.4749	57.5221	0.5896
11	78.4108	98.1003	84.765	0.8146
12	96.4194	98.1847	60.6109	0.7443
13	83.5052	98.4921	85.2632	0.8438
14	92.1127	99.1379	79.7561	0.8549
15	96.8017	99.3671	86.4762	0.9135
16	68.3258	97.9314	91.7933	0.7834
17	83.7262	98.9608	94.9109	0.8897
18	83.4297	98.5733	92.6203	0.8779
19	89.1602	98.7832	90.1283	0.8964
20	91.8575	99.1723	91.2769	0.9157
21	79.1139	98.5695	83.8926	0.8143
<b>Média</b>	82.81932	98.60642	81.13808	0.813957
<b>Desvio Padrão</b>	10.74739	0.434241	11.30754	0.088554

**Tabela 3** - Precisão, acurácia, sensibilidade (em %) e coeficiente de *dice* da classificação para todas as 21 imagens, em que foram excluídas do descritor as filtragens gaussianas, ficando apenas o descritor com as filtragens passa-banda, as curvaturas médias e os momentos estatísticos (teste 2).

Imagem	Precisão	Acurácia	Sensibilidade	Coeficiente de <i>dice</i>
1	467532	97.5369	95.0943	0.6269
2	54.1756	97.847	85.473	0.6632
3	73.7659	98.0332	87.3122	0.7997
4	81.0231	98.4639	86.1404	0.835
5	79.879	98.2143	81.8605	0.8086
6	45.9532	95.2291	99.031	0.6278
7	37.4535	93.8953	100	0.545
8	41.3928	94.1163	98.1447	0.5823
9	44.069	94.5223	99.3517	0.6106
10	50.1608	98.1041	69.0265	0.581
11	73.1444	97.8129	87.8444	0.7982
12	95.2261	98.1637	60.9325	0.7431
13	78.3846	98.4251	90.5263	0.8459
14	33.4983	93.7092	99.0244	0.5006
15	42.9642	94.8926	98.2857	0.5979
16	72.1963	98.2782	93.921	0.8164

17	80.3797	98.8204	96.9466	0.8789
18	80.6094	98.3898	93.369	0.8652
19	86.0205	98.6159	91.1155	0.8849
20	88.6364	98.886	88.7484	0.8869
21	72.449	98.1931	83.3893	0.7754
<b>Média</b>	64.6731	97.14997	89.7875	0.72731
<b>Desvio Padrão</b>	19.44874	1.8365	10.07605	0.12784

**Tabela 4** - Precisão, acurácia, sensibilidade (em %) e coeficiente de *dice* da classificação para todas as 21 imagens, em que o descritor é apenas constituído pelas filtragens passa-banda, filtragens gaussianas e momentos estatísticos (teste 3).

Imagem	Precisão	Acurácia	Sensibilidade	Coeficiente de <i>dice</i>
1	39.4309	97.3974	36.6038	0.3796
2	73.6156	98.735	76.3514	0.7496
3	73.3696	97.4401	67.6127	0.7037
4	83.1439	98.258	77.0175	0.7996
5	81.1321	98.2214	80	0.8056
6	91.3158	98.4097	67.2481	0.7746
7	40.2078	94.564	100	0.5735
8	41.1538	94.0388	99.2579	0.5818
9	51.5047	95.9232	97.0827	0.673
10	52.7586	98.2305	67.6991	0.593
11	80.4207	98.0763	80.5511	0.8049
12	95.4268	97.7292	50.3215	0.6589
13	82.6374	97.713	65.9649	0.7337
14	36.3719	94.4936	97.3171	0.5295
15	98.1818	96.9164	20.5714	0.3402
16	68.931	98.0305	94.0729	0.7956
17	82.0485	98.8541	84.7837	0.8796
18	81.6135	98.4549	93.0481	0.8696
19	87.4302	98.7947	92.695	0.8999
20	90.8616	98.9731	87.9899	0.894
21	78.0781	98.6072	87.2483	0.8241
<b>Média</b>	71.88735	97.5172	77.78272	0.70781
<b>Desvio Padrão</b>	19.89912	1.499728	21.33821	0.159397

**Tabela 5** - Precisão, acurácia, sensibilidade (em %) e coeficiente de *dice* da classificação para as 21 imagens com o descritor composto pelas filtragens passa-banda, filtragens gaussianas e curvaturas médias (teste 4).

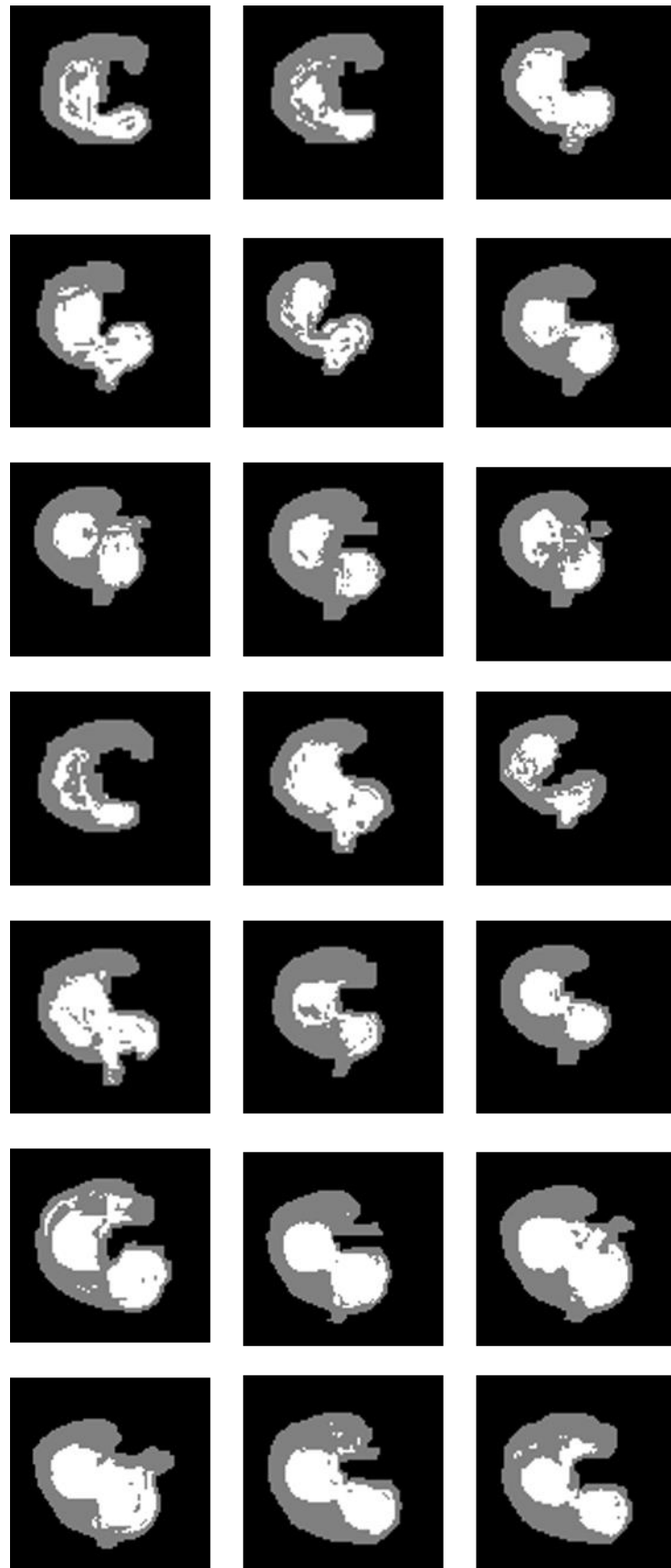
Imagem	Precisão	Acurácia	Sensibilidade	Coeficiente de <i>dice</i>
1	33.3333	96.9951	38.1132	0.3556
2	59.9222	97.9476	52.027	0.557
3	69.869	96.8696	53.4224	0.6055
4	78.7958	97.2286	52.807	0.6324
5	89.0951	97.8	59.5349	0.7138
6	96.7742	97.3075	34.8837	0.5128
7	87	97.9578	51.8887	0.6501
8	89.9497	97.0543	33.2096	0.4851
9	95.5631	97.5483	45.3809	0.6154
10	42.1053	97.666	60.177	0.4954
11	80.1358	97.9087	76.4992	0.7828
12	91.5344	97.8413	55.627	0.692
13	69.9317	96.691	53.8596	0.6085
14	75.3333	97.406	27.561	0.4036
15	98.3696	97.4463	34.4762	0.5106
16	55.5652	96.7175	97.1125	0.7069
17	77.2246	98.4721	92.7481	0.8428
18	76.225	97.8866	89.8396	0.8247
19	76.5612	97.7393	88.3514	0.8203
20	85.0547	98.6682	88.4956	0.8674
21	68.5435	98.1617	93.9597	0.7926
<b>Média</b>	76.04222	97.58636	60.95116	0.641681
<b>Desvio Padrão</b>	17.21575	0.540887	22.79141	0.148347

Após análise das tabelas 2-5, pode-se verificar que o caso que proporcionou melhores resultados de classificação foi aquele em que os descritores eram apenas constituídos pelas características extraídas das filtragens gaussianas, das curvaturas médias e dos momentos estatísticos. A classificação dos pixels pertencentes à lesão foi bastante positiva, com uma precisão de 82.8%, uma acurácia de 98.6%, uma sensibilidade de 81.1% e um coeficiente de *dice* de 0.81. Os outros três casos manifestaram resultados equiparáveis entre si e com valores da precisão, acurácia, sensibilidade e coeficiente de *dice* um pouco inferiores, e com desvios padrões superiores ao caso mencionado anteriormente, ou seja, relativamente ao caso em que os descritores não contemplam as características resultantes das filtragens passa-banda.

Deste modo, pode averiguar-se que:

- as características extraídas das filtragens passa-banda não acarretam consigo nenhuma mais valia para a caracterização destas lesões renais;
- as filtragens gaussianas são cruciais para a diminuição do ruído de alta frequência que compromete a definição dos limites entre regiões;
- as curvaturas médias preservam os contornos principais e encontram boas semelhanças;
- os momentos estatísticos, mais especificamente, as médias permitem manter os detalhes, a mediana é essencial para os níveis de intensidade, o desvio padrão para aprimorar as arestas e a variância para avaliar as posições das mesmas, por último, a assimetria e a curtose, que em conjunto com todas as características mencionadas anteriormente, são essenciais para avaliar a heterogeneidade da lesão.

Uma vez que os resultados da classificação da lesão, para o caso em que os descritores não eram compostos pelas filtragens passa-banda foram os melhores, realizaram-se dez repetições para cada imagem de forma a validá-los. Na figura 12, pode-se observar uma das imagens resultantes da classificação para cada imagem da base de dados. Relativamente a todas as imagens, obteve-se uma precisão média de 82.5%, uma acurácia média de 98.6%, uma sensibilidade média de 81.2% e um coeficiente de *dice* médio de 0.8, com os seguintes respetivos desvios padrões, 10.8753, 0.43811, 10.7291 e 0.08459 (Tabela 6).



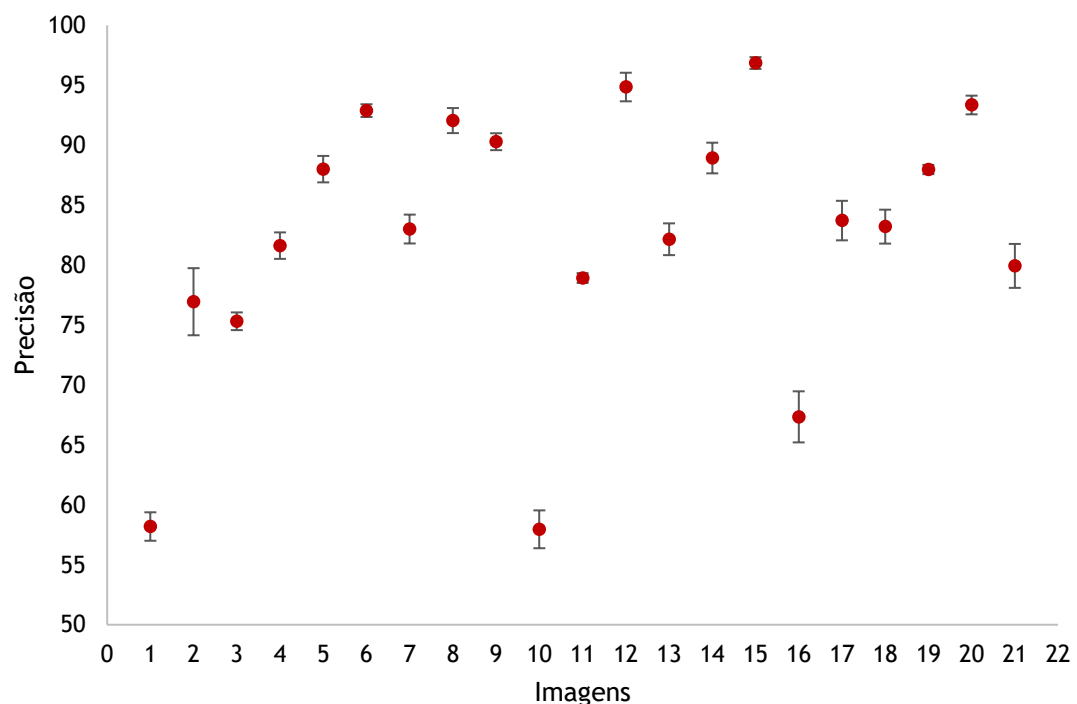
**Figura 12** - Imagens resultantes da classificação em que se usou os descritores que possuíam apenas as filtragens gaussianas, as curvaturas médias e os momentos estatísticos.

**Tabela 6** - Precisão, acurácia, sensibilidade (em %) e coeficiente de *dice* da classificação das 21 imagens, com dez repetições para cada, em que o descriptor só é composto pelas filtragens gaussianas, curvaturas médias e momentos estatísticos.

		Precisão	Acurácia	Sensibilidade	Coeficiente de <i>dice</i>
1	Média	58.1929	98.2997	77.6227	0.6651
	Desvio Padrão	1.18727	0.06829	2.2079	0.01418
2	Média	76.9435	98.7275	69.7635	0.73078
	Desvio Padrão	2.79859	0.08136	3.7763	0.01986
3	Média	75.3132	97.9949	82.4541	0.78709
	Desvio Padrão	0.73878	0.057	1.785	0.00766
4	Média	81.6226	98.5098	86.4386	0.83955
	Desvio Padrão	1.1034	0.1293	2.12315	0.01483
5	Média	88.0022	98.0622	67.0853	0.76122
	Desvio Padrão	1.10254	0.10284	1.94751	0.0146
6	Média	92.8823	99.2844	89.2248	0.91014
	Desvio Padrão	0.53115	0.03971	0.96771	0.0053
7	Média	83.0062	98.9709	90.3777	0.86528
	Desvio Padrão	1.20376	0.05536	0.99271	0.00658
8	Média	92.0519	98.7837	77.6067	0.84197
	Desvio Padrão	1.04433	0.07669	1.99063	0.0115
9	Média	90.2909	98.2404	66.4344	0.76537
	Desvio Padrão	0.70598	0.06227	1.45458	0.01001
10	Média	57.9614	98.4075	59.2478	0.58521
	Desvio Padrão	1.57811	0.07579	5.50465	0.03296
11	Média	78.9199	98.1801	86.0292	0.82312
	Desvio Padrão	0.40682	0.06528	1.67705	0.00787
12	Média	94.8512	98.1098	59.9036	0.7342
	Desvio Padrão	1.19201	0.05431	1.1988	0.00898
13	Média	82.1548	98.3949	84.8246	0.83456
	Desvio Padrão	1.32595	0.12359	2.03632	0.01346
14	Média	88.9295	99.0595	80.5122	0.84498
	Desvio Padrão	1.27862	0.04665	1.56574	0.00823
15	Média	96.8541	99.3148	85.0286	0.90552
	Desvio Padrão	0.48989	0.05174	1.15409	0.00759
16	Média	67.3392	97.8416	91.5806	0.77593
	Desvio Padrão	2.13056	0.1732	0.72779	0.01402
17	Média	83.713	98.9681	95.1908	0.89074
	Desvio Padrão	1.64771	0.10333	1.07083	0.01011

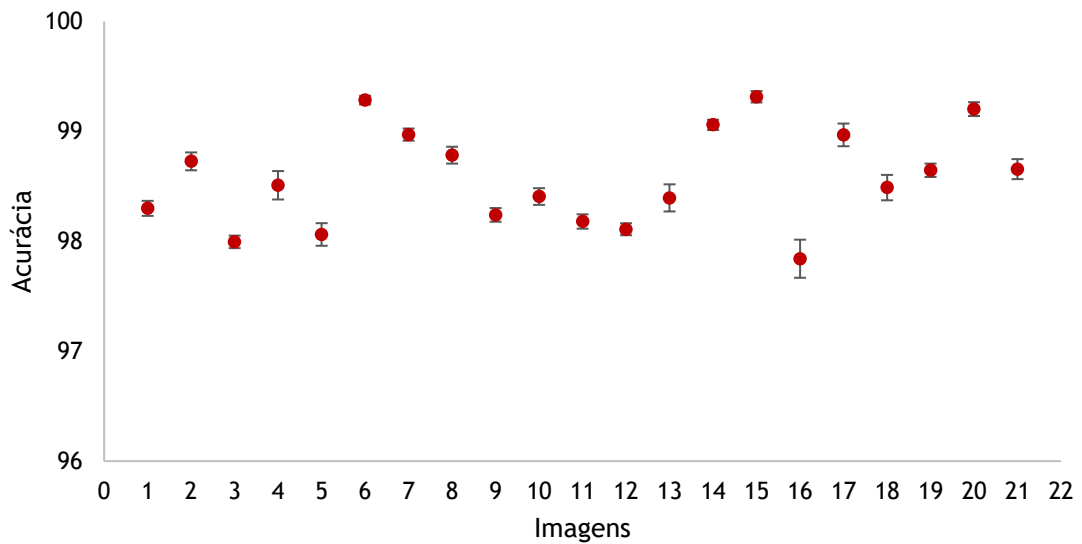
18	Média	83.2064	98.4886	91.1123	0.86972
	Desvio Padrão	1.41579	0.1155	1.05812	0.00931
19	Média	87.9715	98.6459	88.9931	0.88473
	Desvio Padrão	0.38364	0.06091	1.2738	0.00597
20	Média	93.351	99.2028	90.2402	0.91764
	Desvio Padrão	0.77952	0.06301	1.19608	0.00676
21	Média	79.9319	98.6567	85.6376	0.82666
	Desvio Padrão	1.83304	0.09124	1.49069	0.01061
Média		82.5471	98.5783	81.2051	0.81236
Desvio Padrão		10.8753	0.43811	10.7292	0.08459

Para uma melhor visualização dos resultados foram construídos quatro gráficos, representados de seguida, para os valores médios da precisão, acurácia, sensibilidade e coeficiente de *dice* para todas as imagens, bem como os respetivos desvios padrões apresentados na tabela anterior.



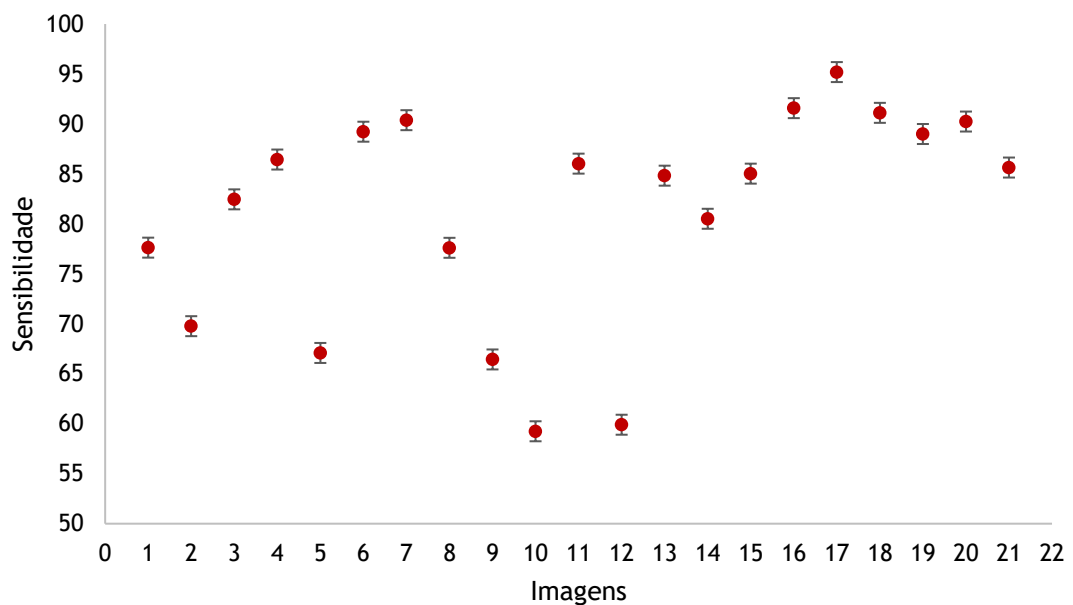
**Figura 13** - Precisão média e desvio padrão obtidos para as 21 imagens.

Neste gráfico podemos observar que os valores médios da precisão são todos superiores a 50%, estando a maior parte deles acima dos 75%. O que leva a concluir que a classificação efetuada identifica os pixels pertencentes à lesão com uma elevada precisão, tendo uma boa capacidade de recusar os falsos positivos. No que diz respeito ao desvio padrão, pode-se observar que só para certas imagens é que foi um pouco maior.



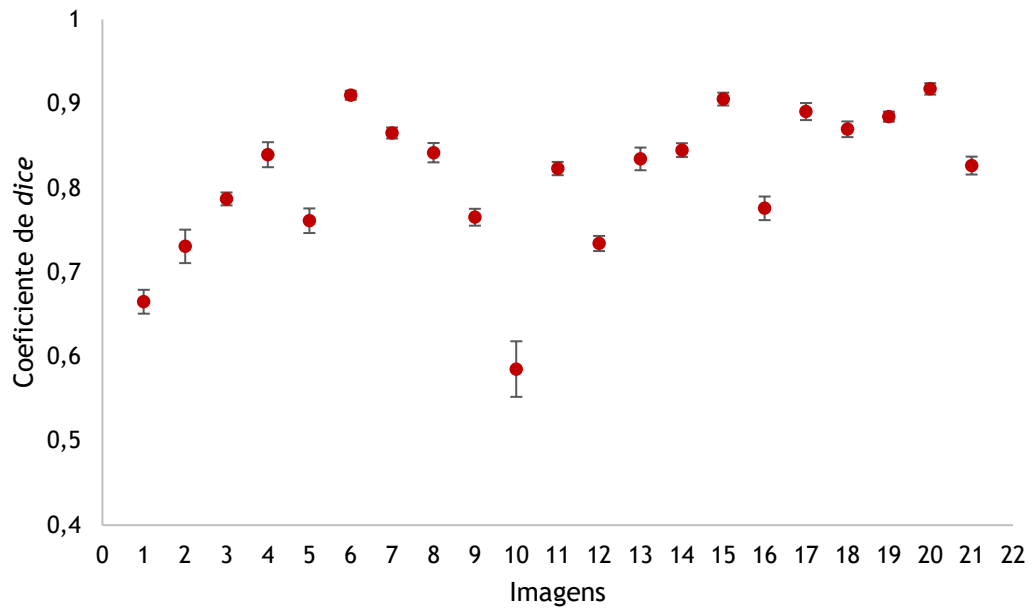
**Figura 14** - Acurácia média e respetivos desvios padrões das 21 imagens.

No gráfico da acurácia pode-se observar que os valores médios, para todas as imagens, encontram-se situados numa faixa muito estreita e com valores superiores a 97%. Para além disto, todos os valores apresentam desvios padrões mínimos.



**Figura 15** - Sensibilidade média e desvio padrão para as 21 imagens.

Relativamente aos valores médios da sensibilidade, estes são todos superiores a 50% e os seus respetivos desvios padrões são mínimos. O que leva a concluir que pelo menos 50% dos verdadeiros positivos foram classificados.



**Figura 16** - Coeficiente de *dice* e respectivos desvios padrões para as 21 imagens.

No que diz respeito ao coeficiente de *dice*, observa-se que os valores são maioritariamente superiores a 0.7, havendo só duas imagens com coeficientes de *dice* inferiores. O que leva a concluir que a segmentação resultante da classificação é bastante equiparável com a segmentação manual.

# Capítulo 5

## 5. Conclusão e Perspetivas Futuras

Os avanços na tecnologia de imagens médicas, nomeadamente na área do processamento de imagem, contribuíram para melhorar as interpretações das imagens médicas, detetando doenças, e, deste modo, realizar diagnósticos precoces e, até mesmo, sugerir tratamentos.

Na presente dissertação foi proposta uma metodologia para definir biomarcadores característicos de doenças renais, mais especificamente de CCRs papilares. Em suma, consiste primeiramente numa pré-segmentação dos rins. Este passo é seguido, da extração de características, baseadas em filtragens passa-banda, filtragens gaussianas, curvaturas médias e momentos estatísticos, que definem os descritores de pixel. Finalmente procede-se à segmentação baseada na classificação de cada pixel, resultando nas regiões renais que foram categorizadas como tendo uma lesão renal. Os resultados experimentais revelam esta metodologia bastante promissora para a classificação de lesões renais, uma vez que se obtiveram valores de precisão, acurácia, sensibilidade e coeficiente de *dice* elevados. Foi possível identificar lesões existentes, em todas as imagens usadas para teste.

Este trabalho abre portas, para que, futuramente, esta metodologia seja alargada a uma base de dados mais extensa para que haja uma melhor avaliação dos resultados, que se estudem novas características que possam ser incluídas no descritor de pixel ou então, simplesmente, uma adaptação das características já utilizadas de modo a trazer melhorias quer para a segmentação, quer para a classificação.

Por fim, o trabalho realizado concebe uma boa base para desenvolvimentos futuros de metodologias simples e eficazes de apoio ao diagnóstico de doenças renais, e não só.

# Capítulo 6

## 6. Referências Bibliográficas

- [1] M. C. S. Wong *et al.*, “Incidence and mortality of kidney cancer: temporal patterns and global trends in 39 countries,” *Sci. Rep.*, pp. 1-10, 2017.
- [2] Diana Rodriguez, “Know the Most Common Types of Cancer,” *Everyday Health*, 2010. [Online]. Available: <https://www.everydayhealth.com/cancer/know-the-most-common-types-of-cancer.aspx>.
- [3] J. Pope, “Medical Physics: Imaging,” in *Medical Physics: Imaging*, 1999, pp. 72-95.
- [4] P. Lambin *et al.*, “Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis,” *Eur. J. Cancer*, vol. 48, pp. 441-446, 2012.
- [5] I. Pedrosa *et al.*, “MR Imaging of Renal Masses: Correlation with Findings at Surgery and Pathologic Analysis,” *RadioGraphics*, vol. 28, no. 4, pp. 985-1003, 2008.
- [6] H. S. Yu *et al.*, “Texture analysis as a radiomic marker for differentiating renal tumors,” *Abdom. Radiol.*, vol. 42, pp. 2470-2478, 2017.
- [7] S. F. Keevil, “Magnetic resonance imaging in medicine,” *Phys. Educ.*, pp. 476-485, 2001.
- [8] P. Suetens, “Magnetic Resonance Imaging,” in *Fundamentals of Medical Imaging*, 2017, pp. 71-119.
- [9] T. C. Cosmos and M. Parizh, “Advances in Whole-Body MRI Magnets,” in *IEEE Transactions on Applied Superconductivity*, 2011, vol. 21, no. 3, pp. 2104-2109.
- [10] P. Suetens, “Fundamentals of Medical Imaging,” in *Fundamentals of Medical Imaging*, 2017, pp. 71-119.
- [11] W. R. Hendee and E. R. Ritenour, *Medical Imaging Physics, Fourth Edition*, vol. 30, no. 4. 2002.
- [12] A. C. Society, “Key Statistics About Kidney Cancer,” *American Cancer Society*, 2018. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/about/key-statistics.html>.
- [13] Y. Wu, Y. S. Kwon, M. Labib, D. J. Foran, and E. A. Singer, “Magnetic Resonance Imaging as a Biomarker in Renal Cell Carcinoma,” *Dis. Markers*, vol. 2015, pp. 1-15, 2015.
- [14] A. C. Society, “Risk Factors for Kidney Cancer,” 2017. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.
- [15] J. N. Eble, G. Sauter, J. I. Epstein, and I. A. Sesterhenn, “Pathology and Genetics of

- Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs,” *Int. Agency Res. Cancer*, pp. 1-354, 2004.
- [16] J. J. Nikken and G. P. Krestin, “MRI of the kidney - State of the art,” *Eur. Radiol.*, vol. 17, no. 11, pp. 2780-2793, 2007.
- [17] I. Pedrosa, D. C. Alsop, and N. M. Rofsky, “Magnetic Resonance Imaging as a Biomarker in Renal Cell Carcinoma,” *Cancer*, vol. 115, pp. 2334-2345, 2009.
- [18] A. S. Kierans *et al.*, “Textural Differences in Apparent Diffusion Coefficient Between Low- and High-Stage Clear Cell Renal Cell Carcinoma,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 203, pp. W637-W644, 2014.
- [19] S. H. Raza, R. M. Parry, Y. Sharma, Q. Chaudry, R. A. Moffitt, and M. D. Wang, “Automated Classification of Renal Cell Carcinoma Subtypes Using Bag-of- Features,” in *Annual International Conference of the IEEE*, 2010, pp. 6749-6752.
- [20] F. G. Zöllner, R. Kalayciyan, J. Chacón-Caldera, F. Zimmer, and L. R. Schad, “Pre-clinical Functional Magnetic Resonance Imaging Part I: The kidney,” *Z. Med. Phys.*, pp. 1-21, 2014.
- [21] CUF, “Doença Renal Crónica,” 2007. [Online]. Available: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/doenca-renal-cronica>.
- [22] APIR - Associação Portuguesa de Insuficientes Renais, “O que é a doença renal crónica?” [Online]. Available: <http://www.apir.org.pt/o-que-e-a-doenca-renal-cronica/>.
- [23] J. J. Smith, A. G. Sorensen, and J. H. Thrall, “Biomarkers in Imaging : Realizing Radiology ’s Future,” *Radiology*, no. 2, pp. 633-638, 2003.
- [24] T. Takahashi, F. Wang, and C. C. Quarles, “Current MRI Techniques for the Assessment of Renal Disease,” *Curr Opin Nephrol Hypertens*, vol. 24, no. 3, pp. 217-223, 2015.
- [25] P. Riffel *et al.*, “‘One-Stop Shop’: Free-Breathing Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Kidney Using Iterative Reconstruction and Continuous Golden-Angle Radial Sampling,” *Invest. Radiol.*, vol. 51, no. 11, pp. 714-719, 2016.
- [26] M. Petrou and C. Petrou, *Image Processing: The Fundamentals*, Second. 2010.
- [27] P. K. Patidar, Lalit, B. Singh, and G. Bagaria, “Image Filtering using Linear and Non Linear Filter for Gaussian Noise,” *Int. J. Comput. Appl.*, vol. 93, no. 8, pp. 29-34, 2014.
- [28] H. S. Shukla, N. Kumar, and R. P. Tripathi, “Gaussian Noise Filtering Techniques using New Median Filter,” *Int. J. Comput. Appl.*, vol. 95, no. 12, pp. 12-15, 2014.
- [29] A.-I. Sarpe, “Image Segmentation with Clustering K-Means and Watershed Transform,” in *Second International Conferences on Advances in Multimedia*, 2010, pp. 13-17.
- [30] E. Izquierdo and M. Ghanbari, “Texture Smoothing and Object Segmentation Using Feature-Adaptive Weighted Gaussian Filtering,” 1998, pp. 650-655.

- [31] P. Perona and J. Malik, "Scale-Space and Edge Detection Using Anisotropic Diffusion," *IEEE Trans. pattern Anal. Mach. Intel.*, vol. 12, no. 7, pp. 629-639, 1990.
- [32] M. Sunaryo and M. Hariadi, "Preprocessing on Digital Image using Histogram Equalization: An Experiment Study on MRI Brain Image," *Int. J. Comput. Sci. Inf. Technol.*, vol. 7, no. 4, pp. 1723-1727, 2016.
- [33] D. Schonfeld, "Morphological Processing of Medical Images: An introduction," in *IEEE International Symposium on Circuits and Systems*, 1991, vol. 1, pp. 746-749.
- [34] A. Z. Arifin and A. Asano, "Image segmentation by histogram thresholding using hierarchical cluster analysis," *Pattern Recognit. Lett.*, pp. 1-7, 2006.
- [35] D. Goshal and P. P. Acharjya, "MRI Image Segmentation using Watershed Transform," *Int. J. Emerg. Technol. Adv. Eng.*, vol. 2, no. 4, pp. 373-376, 2012.
- [36] A.-I. Sarpe, "Image Segmentation with Clustering K-Means and Watershed Transform," in *Second International Conferences on Advances in Multimedia*, 2010, pp. 13-17.
- [37] M. Saii and Z. Kraitem, "Automatic Detection and Segmentation of Kidneys in Magnetic Resonance Images Using Image Processing Techniques," *Biomed. Stat. Informatics*, vol. 2, no. 1, pp. 22-26, 2017.
- [38] T. F. Chan and L. A. Vese, "Active Contours Without Edges," in *IEEE Transactions on Image Processing*, 2001, vol. 10, no. 2, pp. 266-277.
- [39] H. Abdelmunim, A. A. Farag, W. Miller, and M. AboelGhar, "A Kidney Segmentation Approach from DCE-MRI Using Level Sets," in *IEEE*, 2008, pp. 1-6.
- [40] E. Goceri, "Automatic Kidney Segmentation using Gaussian Mixture Model on MRI Sequences," *Electr. Power Syst. Comput.*, vol. 99, pp. 23-29, 2011.
- [41] S. Li *et al.*, "Wavelet-based segmentation of renal compartments in DCE-MRI of human kidney: Initial results in patients and healthy volunteers," *Comput. Med. Imaging Graph.*, vol. 36, pp. 108-118, 2012.
- [42] S. Mallat, *A wavelet tour of signal processing*, no. 3. 2009.
- [43] B. G. Prasad and A. N. Krishna, "Classification of Medical Images Using Data Mining Techniques," pp. 54-59, 2012.
- [44] N. Singh and A. Potnis, "A Review of Different Optimization Algorithms for a Linear Phase FIR Filter," in *Proceeding International Conference on Recent Innovations in Signal Processing and Embedded Systems*, 2017, pp. 27-29.
- [45] S. W. Smith, "Introduction to Digital Filters," in *The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing*, no. 1, 1997, pp. 261-276.
- [46] A. Witkin, "Scale-Space Filtering: A New Approach to Multi-Scale Description," pp. 1-4, 1984.

- [47] S. Abbasi, F. Mokhtarian, and J. Kittler, "Curvature scale space image in shape similarity retrieval," *Multimed. Syst.*, vol. 7, pp. 467-476, 1999.
- [48] P. Mohanaiah, P. Sathyanarayana, and L. Gurukumar, "Image Texture Feature Extraction Using GLCM Approach," *Int. J. Sci. Res. Publ.*, vol. 3, no. 5, pp. 1-5, 2013.
- [49] Y. Kai-zhi, C. Ying-lei, and L. Jian, "A Method for Extracting the Text Feature of SAR Image Based on Cooccurrence Matrix," in *International Congress on Image and Signal Processing*, 2011, pp. 2038-2043.
- [50] V. Kumar and P. Gupta, "Importance of Statistical Measures in Digital Image Processing," *Int. J. Emerg. Technol. Adv. Eng.*, vol. 2, no. 8, pp. 56-62, 2012.
- [51] M. Choi and B. Sweetman, "Efficient Calculation of Statistical Moments for Structural Health Monitoring," *Struct. Heal. Monit.*, vol. 9, no. 1, pp. 1-27, 2010.
- [52] A. Mathur and G. M. Foody, "Multiclass and Binary SVM Classification: Implications for Training and Classification Users," *IEEE Geosci. Remote Sens. Lett.*, vol. 5, no. 2, pp. 241-245, 2008.
- [53] B. Schölkopf and A. J. Smola, "Learning with Kernels," pp. 1-38, 2001.
- [54] D. H. N. L. C. Mai, "Training Data Selection for Support Vector Machines Model," in *International Conference on Information and Electronics Engineering*, 2011, vol. 6, pp. 28-32.
- [55] C.-W. Hsu, C.-C. Chang, and C.-J. Lin, "A Practical Guide to Support Vector Classification," pp. 1-16, 2016.