

Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Exatas e Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Eletricidade

Metodologia computacional para a
segmentação da próstata e classificação de
lesões em imagens de ressonância magnética
utilizando o modelo de Ising

ARTUR BERNARDO SILVA REIS

São Luís

2019

Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Exatas e Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Eletricidade

**Metodologia computacional para a segmentação da
próstata e classificação de lesões em imagens de
ressonância magnética utilizando o modelo de Ising**

ARTUR BERNARDO SILVA REIS

Versão original

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Eletricidade da UFMA como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Doutor em Engenharia Elétrica.

Área de concentração: Ciência da Computação

Orientador: Prof. Dr. Aristófanés Corrêa Silva

São Luís

2019

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

Reis, Artur Bernardo Silva.

Metodologia computacional para a segmentação da próstata e classificação de lesões em imagens de ressonância magnética utilizando o modelo de Ising / Artur Bernardo Silva Reis. - 2019.

123 f.

Orientador(a): Aristófanês Corrêa Silva Anselmo Cardoso de Paiva.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Engenharia de Eletricidade/ccet, Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-graduação em Engenharia de Eletric, 2019.

1. Algoritmo de Wolff. 2. Câncer de próstata. 3. Detecção de lesões da próstata. 4. Modelo de Ising. 5. Ressonância magnética. I. Anselmo Cardoso de Paiva, Aristófanês Corrêa Silva. II. Título.

Texto de Defesa de Tese de autoria de ARTUR BERNARDO SILVA REIS, sob o título “**Metodologia computacional para a segmentação da próstata e classificação de lesões em imagens de ressonância magnética utilizando o modelo de Ising**”, apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Eletricidade da UFMA, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Engenharia Elétrica, na área de concentração Ciências da Computação, apresentado em 11 de março de 2019 pela comissão examinadora constituída pelos doutores:

Prof. Dr. Aristófanés Corrêa Silva
Orientador

Prof.Dr. Anselmo Cardoso de Paiva
Coorientador

Prof. Dra. Aura Conci
Examinador Externo

Prof. Dr. Sidnei Paciornik
Examinador Externo

Prof. Dr. Antonio Oseas de Carvalho Filho
Examinador Externo

Prof. Dr. João Viana da Fonseca Neto
Examinador Interno

Agradecimentos

À Deus;

À minha família, pelo apoio e incentivo me deram nessa longa jornada;

À Adrianne, minha amada esposa, por todo o incentivo, compreensão e apoio durante estes 4 anos de doutorado;

Aos meus orientadores Aristófanês Corrêa Silva e Anselmo Cardoso de Paiva, pelo apoio, contribuições, paciência ao me guiar ao longo destes anos e serem exemplos de excelência profissional;

A todos meus amigos do Núcleo de Computação Aplicada, pelo apoio a mim oferecido;

Ao Instituto Federal de Ciência e Tecnologia - IFMA, pelo suporte financeiro durante o período do doutorado;

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Eletricidade pelos seus ensinamentos, que contribuíram de algum modo para meu enriquecimento pessoal e profissional;

A todos que direta ou indiretamente participaram deste trabalho, contribuindo para o sucesso do mesmo.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes. ”

(Marthin Luther King)

Resumo

O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais predominante na população masculina em todo o mundo. Atualmente tem crescido a adoção de exames de imageamento da próstata para a prevenção, diagnóstico e tratamento. É sabido que a detecção precoce aumenta as chances de um tratamento efetivo, melhorando o prognóstico da doença. Com este objetivo, ferramentas computacionais têm sido propostas com a finalidade de auxiliar o especialista na interpretação de exames de imagens, em especial as imagens de ressonância magnética (RM), provendo a detecção de lesões. A pesquisa deste trabalho de doutorado tem como objetivo principal a proposição de uma metodologia automática para a detecção de lesões na próstata. A metodologia proposta se divide em duas etapas. Na primeira etapa é realizada a segmentação da próstata, para este fim são utilizados o modelo de Ising, modelos de probabilidade, quality threshold e fusão de rótulos de atlas. A segunda etapa consiste da classificação de lesões na próstata. Para isso são extraídos candidatos a lesões através do algoritmo de Wolff, em seguida são extraídas características de textura usando o modelo de Ising e finalmente é utilizada a máquina de vetores suporte para a classificação em lesão ou tecido saudável. A metodologia foi validada utilizando três bases de imagens de RM com ponderação em T2. As três bases são utilizadas para o propósito da segmentação da próstata, entretanto apenas uma é utilizada na segmentação da próstata e detecção de lesões. O total de imagens utilizadas na validação da segmentação da próstata foi de 108. Os resultados experimentais aqui obtidos indicam uma boa perspectiva, tendo em vista que foi obtido um coeficiente de similaridade de Dice (DSC) médio de 94,03% na etapa de . Já a etapa de detecção de lesões foi validada num conjunto de 28 imagens com as marcações de lesões e foi obtida uma sensibilidade de 95,92%, especificidade de 93,89% e acurácia de 94,16%. Estes são promissores uma vez que foram maiores que outros métodos comparados.

Palavras-chaves: Câncer de próstata. Detecção de lesões da próstata. Ressonância magnética. Modelo de Ising. Algoritmo de Wolff. Máquinas de Vetores Suporte.

Abstract

Prostate cancer is the second most prevalent type of cancer in the male population worldwide. The adoption of prostate imaging tests for the prevention, diagnosis, and treatment has grown. It is known that early detection increases the chances of an effective treatment, improving the prognosis of the disease. With this aim, computational tools have been proposed with the purpose of assisting the specialist in the interpretation of imaging tests, especially magnetic resonance imaging (MRI), providing the detection of lesions. The research of this doctoral work has as primary objective the proposition of an automatic methodology for the detection of lesions in the prostate. We divide the proposed methodology into two stages. In the first stage prostate segmentation is performed, for this purpose, the Ising model is used, models of probability, quality threshold and fusion of atlas labels. The second stage consists of the classification of abnormal tissues in the prostate. To this end, we extract lesion candidates through the Wolff algorithm, then texture characteristics are extracted using the Ising model, and finally, the vector machine is used to classify lesion or healthy tissue. The methodology was validated using three bases of T2-weighted MRI images. We used three bases for prostate segmentation. However, we used only one in prostate segmentation and lesion detection. The total number of images used in the validation of prostate segmentation was 108. The experimental results obtained here indicate an excellent perspective, considering that we obtained a mean Dice similarity coefficient (DSC) of 94.03 % in the step of. We validated The lesion detection stage on a set of 28 images with lesion markers. The methodology obtained a sensitivity of 95.92%, specificity of 93.89% and accuracy of 94.16%. These are promising since they were more significant than other methods compared.

Keywords: Prostate Cancer. Abnormal tissue detection in prostate. Magnetic Resonance Imaging. Ising Model. Wolff's Algorithm. Suport Vector Machine.

Lista de figuras

Figura 1 – Localização da próstata na região pélvica	26
Figura 2 – Anatomia da próstata	27
Figura 3 – Diagrama esquemático da gradação de Gleason	30
Figura 4 – Imagem da próstata de um exame de ultrassonografia transretal	32
Figura 5 – Imagem da próstata de um exame de tomografia computadorizada	32
Figura 6 – Ilustração do fenômeno da precessão	34
Figura 7 – Imagens obtidas por RM da região pélvica com diferentes ponderações	36
Figura 8 – <i>Scanner</i> utilizado em exames de RM	37
Figura 9 – Planos de varredura de uma RM obtida da região pélvica	38
Figura 10 – Exemplo da aplicação da difusão anisotrópica do gradiente	40
Figura 11 – Aplicação do filtro da média não local em uma imagem de RM da próstata	43
Figura 12 – Aplicação do filtro N3 em uma imagem de RM da próstata.	44
Figura 13 – Exemplo da aplicação do filtro sigmóide	45
Figura 14 – Interação entre as componentes do registro	46
Figura 15 – Exemplo de <i>spline</i> gerada por 6 pontos de controle	48
Figura 16 – Ilustração das secções da próstata	53
Figura 17 – Visualização do diâmetro de Feret para um objeto 3D.	55
Figura 18 – Visualização do comportamento do achatamento num objeto 3D	56
Figura 19 – Esquema de segmentação utilizando atlas.	57
Figura 20 – Representação da inversão de um <i>spin</i>	61
Figura 21 – Dinâmica do algoritmo de Metropolis	63
Figura 22 – Dinâmica do algoritmo de Wolff	64
Figura 23 – Criação do modelo probabilístico geral	67
Figura 24 – Imagens dos modelos probabilísticos	68
Figura 25 – Fluxograma da segmentação da próstata.	74
Figura 26 – Exemplo das imagens utilizadas neste trabalho	76
Figura 27 – Pre-processamento aplicado ao exame CASE02	76
Figura 28 – Agrupamento dos atlas através do QT na metodologia proposta	78
Figura 29 – Secções da próstata. Base, glândula mediana e ápice	78
Figura 30 – Processo de seleção de atlas.	79
Figura 31 – Segmentação utilizando o modelo Ising em sua ideia original	81

Figura 32 – As duas versões do algoritmo de Metropolis.	82
Figura 33 – Segmentação utilizando modelo de Ising e MPG	83
Figura 34 – Exemplo da segmentação proposta aplicada ao exame <i>Prostate3T-01-30</i>	85
Figura 35 – Visualização das fatias do exame Prostate3T-01-0002	88
Figura 36 – Visualização das fatias do volume segmentado do exame Prostate3T-01-0010	89
Figura 37 – Visualização das fatias do volume segmentado do exame CASE-09	90
Figura 38 – Visualização das fatias do exame Prostate3T-01-0018	93
Figura 39 – Fluxo de etapas da metodologia proposta	95
Figura 40 – Vista das zonas da próstata em uma imagem de RM	96
Figura 41 – Sequência de filtros aplicados no melhoramento	97
Figura 42 – Exemplo da aplicação do algoritmo de Wolff	98
Figura 43 – Esquema de preparação das ROIs utilizadas para treinamento e teste	100
Figura 44 – Exemplo de imagens resultantes da classificação de lesões	102
Figura 45 – Lesões na zona periférica	104
Figura 46 – Estudo de caso de sucesso 1: fatia 18 do exame aaa0054	105
Figura 47 – Estudo de caso de sucesso 2: fatia 10 do exame aaa0087	105
Figura 48 – Estudo de caso de falha 1: fatia 20 do exame aaa0054	106
Figura 49 – Estudo de caso de falha 2: fatia 19 do exame aaa0060	107

Lista de abreviaturas e siglas

acc	<i>Acurácia</i>
sen	<i>Sensibilidade</i>
TP	<i>Verdadeiro Positivo</i>
AAM	<i>Active Appearance Model</i>
ACR	<i>American College of Radiology</i>
ACS	<i>American Cancer Society</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CAD	<i>Computer-Aided Diagnosis</i>
CADx	<i>Computer Aided Diagnosis</i>
C-MVS	<i>Campos Aleatórios Condicionais</i>
C-MVS	<i>Máquina de Vetores Suporte Sensível ao Custo</i>
CNN	<i>Convolutional Neural Network</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and Communication in Medicine</i>
DSC	<i>Coeficiente de Similaridade de Dice</i>
esp	<i>Especificidade</i>
FN	<i>Falso Negativo</i>
FP	<i>Falso Positivo</i>
HPB	<i>Hiperplasia Prostática Benigna</i>
INCA	<i>Instituto Nacional do Câncer</i>
LBFSGS	<i>Limited Memory Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shannon</i>
MAD	<i>Distância Absoluta Média da superfície</i>
MAXD	<i>Distância Hausdorff</i>

MVS	<i>Máquina de Vetores Suporte</i>
NEMA	<i>National Electrical Manufacturers Association</i>
PCA	<i>Principal Component Analysis</i>
PG	<i>Pontuação de Gleason</i>
PSA	<i>Prostate Specific Antigens</i>
QT	<i>Quality Threshold</i>
RF	<i>Radiofrequência</i>
RM	<i>Ressonância Magnética</i>
RVD	<i>Volume Relativo da Diferença</i>
TC	<i>Tomografia Computadorizada</i>
TE	<i>Tempo de Eco</i>
TN	<i>Verdadeiro Negativo</i>
TR	<i>Tempo de Repetição do Pulso</i>
USTR	<i>Ultrassonografia Transretal</i>
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i>

Lista de tabelas

Tabela 1 – Valores aproximados de T1 e T2 para diferentes estruturas presentes no corpo humano	36
Tabela 2 – Comparação dos resultados obtidos na etapa de segmentação inicial e de refinamento da segmentação.	85
Tabela 3 – Comparação com métodos presentes nos trabalhos relacionados.	91
Tabela 4 – Resultados da classificação de lesões por zona prostática	101
Tabela 5 – Resultados da classificação de lesões considerando a pontuação de Gleason (PG)	103
Tabela 6 – Comparação dos resultados obtidos pela metodologia proposta e os trabalhos relacionados	108

Sumário

1	Introdução	17
1.1	Objetivo geral	18
1.1.1	Objetivos específicos	18
1.2	Organização do Trabalho	19
2	Trabalhos Relacionados	20
2.1	Segmentação da Próstata	20
2.2	Classificação de Lesões da Próstata	24
3	Fundamentação Teórica	26
3.1	A próstata: anatomia, fisiologia e patologias	26
3.1.1	Anatomia da próstata	27
3.1.2	Fisiologia da próstata	27
3.1.3	Patologias	28
3.2	Imagens da Próstata	31
3.2.1	Ressonância Magnética	32
3.2.1.1	Princípios físicos da RM	33
3.2.1.2	Processo de formação de uma imagem de RM	35
3.2.1.3	Características das imagens de RM	37
3.3	Processamento de Imagens	38
3.3.1	Difusão Anisotrópica de Gradiente	39
3.3.2	Filtro da Média Não Local	41
3.3.3	Correção de <i>Bias Field</i>	43
3.3.4	Filtro Sigmóide	44
3.4	Registro de Imagens	45
3.4.1	Registro Deformável de Imagens 3D	47
3.4.1.1	Transformação	47
3.4.1.2	Interpolador	49
3.4.1.3	Métrica de semelhança	50
3.4.1.4	Otimizador	51
3.5	Extração de Características de Forma e Geometria	53

3.5.1	Circularidade	54
3.5.2	Arredondamento	54
3.5.3	Diâmetro de Feret	55
3.5.4	Achatamento	55
3.6	Quality threshold	56
3.7	Segmentação de Imagens por Modelos de Aparência de Forma	57
3.7.1	Fusão Conjunta de Rótulos	58
3.8	Modelo de Ising	60
3.8.1	Algoritmo de Wolff	63
3.8.2	Medições do Modelo de Ising	64
3.9	Modelos probabilísticos	66
3.9.1	Modelo Probabilístico de Posições	66
3.9.2	Modelo Probabilístico de Intensidades	67
3.10	Reconhecimento de Padrões	68
3.10.1	Máquinas de Vetores Suporte	69
3.10.2	Validação do resultados da classificação	71
3.10.2.1	Medidas de avaliação da segmentação	71
3.10.2.2	Medidas de avaliação da classificação	72
4	Segmentação da próstata	73
4.1	Metodologia	73
4.1.1	Aquisição de imagens	73
4.1.2	Pré-processamento	75
4.1.3	Segmentação Inicial	76
4.1.3.1	Agrupamento de Atlas	77
4.1.3.2	Seleção de Atlas	79
4.1.3.3	Modelo de Ising	80
4.1.3.4	Modelos Probabilísticos	80
4.1.3.5	Algoritmo de Metropolis e Modelos Probabilísticos	81
4.2	Resultados	83
4.2.1	Configuração dos Testes	83
4.2.2	Segmentação Inicial	84

4.2.3	Refinamento da Segmentação	84
4.2.4	Resultados por Base	85
4.2.5	Estudos de caso da segmentação da próstata	87
4.2.5.1	Estudo de Caso 1: Próstata com Formato Normal	87
4.2.5.2	Estudo de caso 2: Próstata com formato irregular	88
4.2.5.3	Estudo de caso 3: Próstata com Forte <i>Bias Field</i>	89
4.2.6	Comparação de Resultados	90
4.2.6.1	Comparação da segmentação com o trabalho de Li et al. (2013)	92
4.3	Considerações finais	93
5	Classificação de lesões na Próstata	95
5.1	Metodologia	95
5.1.1	Aquisição de imagens	95
5.1.2	Melhoramento das zonas prostáticas	96
5.1.3	Segmentação de Candidatos a Lesões	97
5.1.4	Extração e seleção de características	98
5.1.4.1	Extração e seleção de características	98
5.1.5	Classificação	99
5.2	Resultados e discussão	99
5.2.1	Preparação da base de imagens	100
5.2.2	Ajuste de Parâmetros nas Técnicas Utilizadas	101
5.2.3	Resultados da classificação de lesões	101
5.2.4	Estudos de Caso	104
5.2.4.1	Casos de Sucesso	104
5.2.4.2	Casos de falha	106
5.2.5	Comparação de resultados	107
5.3	Considerações finais	108
6	Conclusão	111
6.1	Contribuições	112
6.1.1	Segmentação da próstata	112
6.1.2	Classificação de lesões	112
6.2	Limitações da metodologia	113

6.3	Trabalhos futuros	113
6.4	Artigos científicos	115
	Referências	116

1 Introdução

O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer com maior incidência na população masculina no mundo inteiro. Além disso, este tipo de câncer está entre os maiores causadores de mortes no planeta. Segundo a World Cancer Research Fund (WCRF) houve 1,3 milhões de novos casos de câncer de próstata no mundo todo em 2018 (F FERLAY J, 2018). Nos Estados Unidos, a American Cancer Society estima 174.650 novos casos de câncer de próstata, com uma mortalidade de 31.620 indivíduos, neste mesmo ano (ACS, 2019). Já no Brasil, em 2019, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima 68.220 (INCA, 2019) novos casos de câncer de próstata, quantidade que corresponde a 31% do total de casos de câncer na população masculina do país. Existem vários fatores que contribuem para o desenvolvimento do câncer de próstata, entre eles podemos destacar a idade avançada, etnia, hábitos alimentares, etc.

Os procedimentos médicos utilizados no diagnóstico incluem um exame palpatório da próstata, sendo o tipo de exame mais utilizado, mas apresenta a limitação de não detectar nódulos não palpáveis (estágio T1c) (HUNG; LEVY; KUBAN, 2002). Outra forma de detecção do câncer de próstata é utilizando o antígeno específico da próstata (PSA). Indivíduos com câncer tem uma concentração desta substância ente 4,0 a 10,0 ng/ml (PARTIN et al., 1996). Entretanto possui pouca especificidade, somente um em quatro homens com $PSA > 4,0$ ng/ml apresenta câncer de próstata quando é analisado o material da biópsia, e cerca de um terço dos cânceres de próstata é detectado em homens com PSA normal (THOMPSON et al., 2003).

Após a triagem pelos métodos do PSA e exame palpatório, o paciente pode ser submetido a uma biópsia, a qual também pode apresentar falhas na detecção de cânceres ocultos por causa da dificuldade em determinar corretamente a anatomia da próstata (GHOSE et al., 2013). Neste contexto podem ser empregadas técnicas de imageamento do volume da próstata para aumentar a acurácia da detecção do câncer.

As técnicas utilizadas no imageamento da próstata são: ultrasonografia transretal, tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM). A RM tem como principal vantagem apresentar bom contraste do tecido mole e alta resolução espacial. Estas características fazem como que esta técnica de imageamento gere resultados mais precisos (LITJENS et al., 2014b).

Nos últimos anos tem aumentado significativamente a utilização da RM para realizar tarefas como o planejamento de biópsia, diagnóstico e acompanhamento do tratamento do câncer de próstata. Isso possibilita o desenvolvimento de sistemas computacionais de apoio ao diagnóstico (Computer-Aided Diagnosis - CAD) (GURCAN et al., 2009).

As etapas importantes mais importantes nos sistemas CAD para câncer de próstata são a segmentação da próstata e, a detecção e classificação das lesões. A segmentação consiste em separar da imagem original apenas o volume da próstata, destacando-o de outras estruturas presentes na imagem. A detecção e classificação de lesões na próstata é a tarefa que encontra no volume da próstata regiões suspeitas de serem câncer.

A segmentação do volume da próstata auxilia algoritmos para detecção de lesões, que por sua vez permitem prever o estágio patológico, estima o volume para monitorar a progressão da doença, delimita o volume que é submetido à radioterapia e melhora a resposta ao tratamento (TOTH; MADABHUSHI, 2012; LITJENS et al., 2014b).

Quando estas tarefas são realizadas manualmente, são demasiadamente lentas e depende do especialista, o que sugere a necessidade de desenvolver técnicas para a detecção automática de lesões na próstata.

Uma boa técnica de segmentação automática de lesões na próstata deve superar alguns desafios como: a variação do tamanho e formato da próstata que são características inerentes a cada indivíduo e a variabilidade dos protocolos de aquisição das imagens por RM. Por outro lado uma boa técnica de detecção e classificação de lesões deve ser capaz de distinguir corretamente entre tecido saudável e tecido de lesão.

1.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é desenvolver uma metodologia para a segmentação da próstata e detecção e classificação automática de lesões existentes na próstata em imagens de Ressonância Magnética. A metodologia é dividida em duas macro etapas: a segmentação automática da próstata e a detecção e classificação das lesões.

1.1.1 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Utilizar modelos probabilísticos para segmentação da próstata;
- Utilizar o *Quality Threshold* para realizar o agrupamento de Atlas;
- Utilizar a fusão de rótulos de atlas para a segmentação inicial da próstata;
- Utilizar o modelo de Ising para o refinamento da segmentação da próstata;
- Utilizar o algoritmo de Wolff para a segmentação de candidatos a lesão;
- Extrair características de textura através de medições do modelo de Ising;
- Utilizar técnica de aprendizado de máquina para classificar regiões da imagem como lesão ou tecido saudável;

1.2 Organização do Trabalho

Este trabalho é organizado da seguinte forma. O Capítulo 2 traz uma revisão bibliográfica da segmentação da próstata e da classificação de lesões na próstata. O Capítulo 3 trata da fundamentação teórica necessária para compreensão da metodologia de classificação de lesões na próstata. São abordados os temas referentes ao câncer de próstata, imagens de ressonância magnética da região pélvica, sua representação digital, fusão de rótulos de atlas, modelos probabilísticos, modelo de Ising, algoritmo de Wolff, medições do modelo de Ising, *quality threshold*, fusão de rótulos, máquinas de vetores suporte e métricas de avaliação de resultados. O Capítulo 4 trata da metodologia proposta para a segmentação da próstata, bem como os testes realizados e uma discussão em cima dos resultados. O Capítulo 5 apresenta a metodologia para a classificação de lesões, assim como os testes realizados e os resultados obtidos. Por fim, o Capítulo 6 apresenta a conclusão e ainda a proposta de trabalhos futuros.

2 Trabalhos Relacionados

Nos últimos anos vários métodos de CAD têm sido propostos para a análise de imagens da próstata. Em especial imagens de ressonância magnética. A maior parte destes métodos se dividem em segmentação da próstata e classificação de lesões na próstata.

2.1 Segmentação da Próstata

Nos últimos anos vários métodos para segmentação automática da próstata em imagens de RM tem sido desenvolvidos. Isto se deve ao fato da segmentação da próstata ser muito importante para a detecção de câncer, realização de biópsia, verificação do estadiamento, monitoramento e tratamento do câncer de próstata (TOTH; MADABHUSHI, 2012; LITJENS et al., 2014b)

Os métodos de segmentação da próstata podem ser divididos em 4 tipos (GHOSE et al., 2012): (1) métodos baseados em contorno e forma, (2) métodos baseados em regiões, (3) métodos baseados em classificação (supervisionada ou não supervisionada) e (4) métodos híbridos.

Os métodos baseados em regiões utilizam as intensidades dos *voxels* ou estatísticas destas intensidades na minimização de uma métrica de similaridade (KLEIN et al., 2008; OU et al., 2012; MAHAPATRA; BUHMANN, 2014; TIAN et al., 2015).

Klein et al. (2008) propuseram um método de segmentação automática da próstata com base na correspondência de regiões caracterizadas em atlas. O método consiste em realizar um registro não rígido dos atlas com a imagem não rotulada. A segmentação resultante é a média dos rótulos dos atlas que tiveram maior correspondência com a imagem a ser rotulada. Neste trabalho foi obtido um valor médio do coeficiente de similaridade de Dice (DSC) de 84,4%. Os testes foram realizados em uma base privada contendo 50 imagens de RM com ponderação em T2.

A proposta de Ou et al. (2012) utiliza múltiplos atlas para segmentar a próstata. Inicialmente geram-se os atlas e é feita uma segmentação que abrange tanto o volume da próstata como sua vizinhança. Para refinar a segmentação inicial é selecionado o atlas que tem a maior similaridade com a imagem resultante da segmentação inicial. Este método obteve um valor médio do coeficiente de similaridade de Dice (DSC) de 84,0%, quando testada na base PROMISE12 (LITJENS et al., 2014c).

No trabalho de Stojanov e Koceski (2014) é sugerida uma topologia híbrida para a segmentação automática da próstata baseada num conjunto de atlas pré rotulados. O DSC médio obtido por este método aplicado à base *ProstateMRImageDatabase* (BRIGHAM; HOSPITAL, 2019) foi de 81,0%.

Korsager et al. (2015) reportaram um método baseado no registro de atlas e *graph cut*. O DSC médio foi 88%, quando este método foi aplicado a uma base privada.

O trabalho de Mahapatra e Buhmann (2014) utiliza o conceito de superpixel, que é uma porção da imagem que contém um grupo de *pixels* rotulados. Partindo dessa rotulagem inicial e utilizando o classificador *Random Forest* é possível obter uma segmentação. Este trabalho obteve um DSC médio de 88,0%, quando testado na base PROMISE12.

Já Tian et al. (2015) aplicaram o mesmo método de superpixel, entretanto o classificador utilizado é o *Graph Cut* e atingiu um DSC médio de 87,0%, quando testado na base PROMISE12.

As abordagens baseadas em contorno e forma também são amplamente utilizadas na segmentação do volume da próstata. Em (MAAN; HEIJDEN, 2012) é proposta uma metodologia em duas etapas. Inicialmente é feito o registro não rígido das imagens segmentadas manualmente. A partir deste registro obtém-se a correspondência de pontos entre a imagem de teste e as imagens de treinamento. Durante a segunda etapa é treinado um Modelo de Aparência Ativo (AAM) com a Análise de Componentes Principais (PCA). O PCA determina as principais variações de formato da próstata. Foi obtido um valor médio de 81,0% para o DSC utilizando a PROMISE12.

Em (TOTH; MADABHUSHI, 2012) é proposta uma metodologia automática para encontrar descritores chaves para gerar um AAM. Esses descritores são baseados em atributos derivados da imagem, permitindo uma segmentação precisa da próstata. Foi obtido um DSC médio de 88,0% com desvio padrão de 5% para a base PROMISE12.

A proposta de Ghose et al. (2013) utiliza modelos de forma e probabilidades a *posteriori* em múltiplas resoluções. É construído um AAM a partir das probabilidades a *posteriori*, essas por sua vez são determinadas por um classificador *Random Forest*. Para lidar com as múltiplas resoluções são criados vários modelos obtidos por agrupamento espectral. Este método obteve um valor médio de 91,0% para o DSC quando foi testado em uma base privada que contém 126 imagens.

Em (LI et al., 2013) é proposta uma segmentação utilizando atlas probabilístico e caminhos aleatórios. Inicialmente é gerado o atlas da próstata calculando a probabilidade

de ocorrência dos *voxels* na próstata. O volume segmentado é obtido através do caminho aleatório. Quando testado na base Prostate 3T (SMITH et al., 2015), este método obteve um valor médio do DSC de 80,7% com desvio padrão de 5,1%.

Neste contexto de utilização de AAM, Al-Qunaieer, Tizhoosh e Rahnamayan (2014) propuseram a utilização de *Level Sets* em multi-resolução. Esta estratégia de multi-resolução é feita para acelerar os *Level Sets*. Este método é aplicado em cada fatia dos exames e as configurações de resoluções são semi-automáticas. Neste trabalho foi reportado um DSC médio de 79,0% na base Prostate MR Image Database.

Em (QIU et al., 2014) é feita uma segmentação baseada em fluxo máximo, incorporando restrições geométricas e aparência do objeto. Esta segmentação atingiu um valor médio de 89,3% com desvio padrão de 3,2% para o DSC quando aplicada em uma base privada contendo 43 imagens de RM.

Yang et al. (2017) propuseram um agrupamento hierárquico de *Level Sets* em conjunto com análise estatística de distância, informação de textura e forma. Este método obteve 92,05% usando uma base privada.

As abordagens baseadas em contorno e forma dependem muito da inicialização, o que é muito difícil ser obtido manualmente (TOTH et al., 2011). Além disso, estes métodos podem falhar quando as bordas da próstata não estão bem definidas.

Os métodos baseados em classificação supervisionada e não-supervisionada aprendem um padrão através do conjunto de características que descrevem um objeto. Dentre esses métodos existem as abordagens que utilizam técnicas de aprendizado profundo, isto é, descobrem quais as características que melhor representam as imagens e as classificam.

Em (GUO; GAO; SHEN, 2016) são utilizadas pilhas de auto-codificadores esparsos para extrair as características da próstata e gerar um modelo deformável, obtendo 87,8% com desvio padrão de 4,0% para o DSC. Em (CHENG et al., 2016) é feita uma segmentação inicial utilizando AAM e o resultado é refinado utilizando uma arquitetura de redes neurais convolucionais (CNN), treinadas com regiões de interesse de tamanho 64x64 geradas em torno da marcação obtida pelo AAM. Este método obteve 92,5% para DSC em uma base privada.

Considerando ainda as redes neurais convolucionais (CNN). Cheng et al. (2016) propuseram o uso de CNN com AAM, obtendo 95,1% para DSC para um conjunto de 20 exames de um total de 120 exames de uma base privada.

Zhu et al. (2017) propuseram uma arquitetura de CNN denominada Deeply-Supervised CNN, que resultou em um DSC de 88,5% para um conjunto de 4 exames, quando aplicada a uma base privada.

Yan et al. (2016) propuseram um método automático para segmentação da próstata em RM baseado em duas etapas. Na primeira etapa é feita uma estimativa rudimentar do contorno da próstata. A segunda etapa consiste em extrair características através de redes neurais profundas e melhor contorno. Este método obteve um DSC de 89% quando aplicado a base PROMISE12.

Jia et al. (2018) utilizaram registro de atlas e *ensemble* de CNNs. Foi obtido um DSC de 91,0% quando aplicado a base PROMISE12.

Expostas algumas metodologias para a segmentação da próstata podemos discutir pontos positivos e negativos para cada tipo de estratégia.

Os métodos baseados em regiões tem como vantagem o fato de serem intuitivos, como o uso de atlas (OU et al., 2012). Outra vantagem está no uso direto dos *pixels* da imagem, sem a necessidade de extrair suas características (MAHAPATRA; BUHMANN, 2014) e (TIAN et al., 2015). A maior dificuldade encontrada por estes métodos está na parametrização, pois geralmente é realizada manualmente.

As abordagens baseadas em contorno e forma tem como principal vantagem se ajustarem rapidamente à superfície ou contorno da próstata (MAAN; HEIJDEN, 2012; TOTH; MADABHUSHI, 2012; AL-QUNAIEER; TIZHOOSH; RAHNAMAYAN, 2014; GHOSE et al., 2013; LI et al., 2013; QIU et al., 2014). Esses métodos tem boa acurácia pois sempre encontram um contorno aproximado da próstata. Como desvantagem podemos destacar o fato que os resultados obtidos por técnicas deste tipo tendem a variar muito a partir da forma e da estrutura anatômica da próstata. É necessário que o modelo gerado contenha a maior informação possível da forma da próstata.

As abordagens baseadas em classificação conseguem de maneira simples classificar *voxels/pixels* como parte ou não da próstata. A etapa de classificação em geral é rápida e precisa. Entretanto estes métodos necessitam de uma boa escolha de características e um conjunto de treinamento capaz de expressar os diversos tipos de próstata, além disso a fase de treinamento em geral demanda alto tempo de execução (GUO; GAO; SHEN, 2016; CHENG et al., 2016).

Esses fatos nos mostram que para obter melhores resultados. A melhor alternativa é mesclar algumas abordagens, construindo metodologias híbridas que nos permitam extrair o melhor de cada abordagem, o que é desenvolvido ao longo deste trabalho.

2.2 Classificação de Lesões da Próstata

Quanto à detecção e classificação de lesões na próstata, vários métodos tem sido propostos. Em geral, estes métodos utilizam informações adicionais como multiparametrização da RM e utilização de resultado de lâminas histopatológicas.

O trabalho de Chan et al. (2003) utiliza Máquina de Vetores Suporte (MVS) e Análise Discriminante Linear para classificar características de textura de lesões na próstata. Estas características são obtidas da matriz de co-ocorrência e transformada discreta do cosseno. O resultado foi de 59,0% de acurácia em uma base privada.

Em (ARTAN et al., 2010) a detecção das lesões é feita utilizando uma Máquina de Vetores Suporte sensível ao custo (C-MVS) combinada com campos aleatórios condicionais (CRF) para incorporar informações espaciais das lesões da próstata. Este método foi testado em uma base privada e atingiu 66,0% de sensibilidade e 74,0% de especificidade.

Já no trabalho de Vos et al. (2012) é desenvolvido um método de detecção de lesões na próstata baseado em múltiplas escalas Hessianas e análise de histogramas. As características são classificadas por dois classificadores em momentos distintos, inicialmente é utilizada a análise discriminante linear e em seguida é o utilizado o agrupamento pelos k vizinhos mais próximos. Este método obteve uma sensibilidade de 71,0% quando aplicado a uma base privada.

A proposta de Tiwari, Kurhanewicz e Madabhushi (2013) extrai das imagens da próstata características baseadas nas wavelets de Haar e Gabor. Estas características são utilizadas para treinar um classificador do tipo *Random Forest* para classificar as lesões na próstata. Este método obteve 0,5 de área sob a curva ROC (AUC) e 65,0% de acurácia na classificação das lesões na próstata numa base privada.

A abordagem de (LITJENS et al., 2014a) consiste em gerar um mapa de verossimilhança dos voxels da próstata e, em seguida, extrair as regiões candidatas a lesão através da detecção de máximo e mínimo local. A partir dos candidatos, são extraídas características de intensidade, textura e farmacocinéticas. Então são utilizados

três classificadores: Análise Discriminante, *Gentle Boost* e *Random Forest*. Este método obteve o maior valor de acurácia com *Random Fforest* que foi de 83,0%.

A proposta de Niaf et al. (2014) utiliza a MVS em conjunto com as normas l1 e l2 e regularização espacial para detectar lesões e realizar o diagnóstico. Este método obteve 89,0% de acurácia numa base privada.

O trabalho de Chen et al. (2016) utiliza redes neurais artificiais e análise convexa da mistura com modelo compartimental. O método foi aplicado a 32 pacientes e obteve acurácia de 86,3% de acurácia em imagens de ponderação T2. Enquanto em Rampun et al. (2016) são extraídas características de textura através de filtros gaussianos e filtros da média, em seguida é utilizado o *Fuzzy C-Means* para encontrar a região com maior chance de ser lesão. Este método obteve 87,0% de sensibilidade, 86,0% de especificidade e 86,0% de acurácia.

A maioria destes métodos consistem em extrair características das lesões e classificá-las com algoritmos de aprendizado de máquina. A dificuldade de encontrar um conjunto de características para discriminar as lesões e a pequena quantidade de casos de treinamento e teste impactam na classificação final.

Uma boa alternativa para melhorar os resultados é considerar vários tipos de características simultaneamente, como a forma, textura e geometria. Outro ponto importante é aumentar a quantidade de casos utilizados no treinamento.

3 Fundamentação Teórica

Será apresentado neste capítulo o embasamento teórico necessário para compreensão da metodologia proposta nesta tese. As seções seguintes abordam detalhadamente os conceitos relacionados à anatomia, fisiologia e principais patologias da próstata, a forma de aquisição das imagens de ressonância magnética da região pélvica, a teoria de registro das imagens, o modelo de Ising, os modelos probabilísticos, o *quality threshold*, a fusão de rótulos, as máquinas de vetores suporte e as medidas de avaliação utilizadas para mensurar o desempenho da metodologia.

3.1 A próstata: anatomia, fisiologia e patologias

A próstata é uma glândula exócrina presente apenas em indivíduos do sexo masculino. Os hormônios masculinos fazem com que a próstata se desenvolva no feto e cresça à medida que o indivíduo se torna adulto. A próstata está localizada na região pélvica, abaixo da bexiga, à frente do reto, atrás da sínfise púbica, e é atravessada longitudinalmente pela primeira porção da uretra (BARONI et al., 2009), como podemos observar na Figura 1.

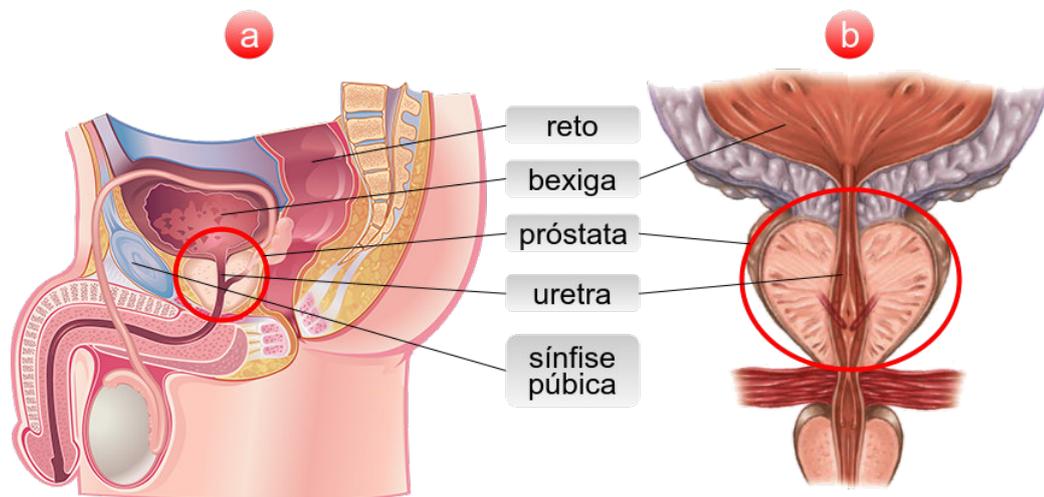


Figura 1 – Localização da próstata na região pélvica: visão lateral (a) e visão anterior (b). Adaptado de: <http://www.prostaphane.com/prostate/function-of-the-prostate-gland.html>

3.1.1 Anatomia da próstata

A estrutura da próstata é envolta por uma cápsula constituída por tecido conjuntivo e fibras musculares lisas. Também são encontradas fibras musculares estriadas derivadas do músculo esfíncter da uretra. O restante do parênquima é ocupado por células glandulares, cuja secreção é drenada pelos dutos prostáticos, que se abrem na superfície posterior do interior da uretra (MCANINCH; LUE, 2014).

Uma próstata normal pesa cerca de 20g, tem formato de um cone invertido, sendo ligeiramente achatada no sentido antero-posterior. Para fins de análises patológicas, a próstata comumente é dividida em três zonas (SELMAN, 2011). A zona periférica, esta zona concentra cerca de 70% do volume total da próstata, a zona central ocupa 25% do volume prostático, enquanto a zona de transição detém 5% do volume da próstata (MCANINCH; LUE, 2014).

Esta divisão por zonas se deve às distinções entre os sistemas ductais da glândula que são diferentemente afetadas por processos neoplásicos. Cerca de 70% dos cânceres de próstata originam-se na zona periférica, 20% na zona de transição e 10% na zona central. A Figura 2 ilustra a anatomia da próstata, bem como as delineações das suas zonas.

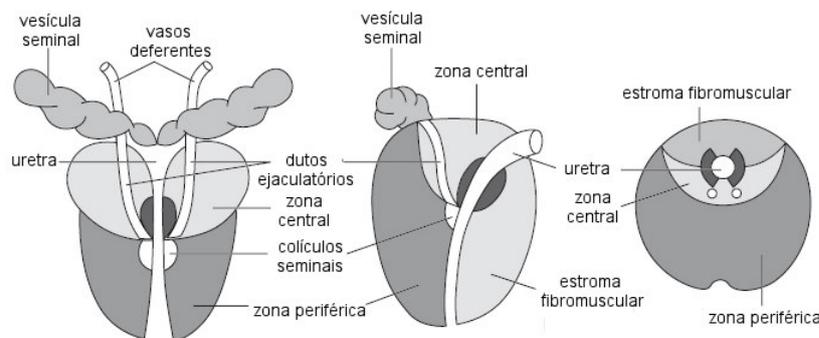


Figura 2 – Diagramas da anatomia da próstata nas visões coronal, sagital e axial. Adaptado de: <https://radiologykey.com/the-prostate-and-seminal-vesicles>

3.1.2 Fisiologia da próstata

A principal função da próstata é produzir o fluido que protege e nutre os espermatozoides no sêmen, diminuindo a sua viscosidade. Cerca de 40% a 50% dos fluidos que constituem o sêmen são produzidos pela próstata, evidenciando a sua importância no sistema reprodutivo do homem (AVERBECK et al., 2010).

Uma substância muito importante que é produzida pela próstata é o antígeno prostático específico (PSA). Produzido pelo epitélio prostático, o PSA é uma proteína que tem a função de liquefazer o sêmen após a ejaculação. É encontrado com maior abundância no sêmen, sendo aferido em gramas, mas uma pequena quantidade é também encontrada no sangue, aferida em nanogramas ($1g = 10^9ng$).

3.1.3 Patologias

Os principais distúrbios relacionados à próstata são a hiperplasia prostática benigna (HPB) e o câncer de próstata.

A HPB consiste no aumento da parte da glândula em torno da uretra que causa dificuldades no ato de urinar e em geral atinge homens de idade avançada, acima dos 60 anos. Apesar de apresentar sintomas semelhantes ao câncer de próstata, esta doença é benigna e tratável.

O câncer de próstata é outra doença comum que atinge a próstata que tem como principal sintoma dificuldade de urinar (como a HPB), entretanto em muitos casos é letal.

O tipo de câncer de próstata mais comum é o adenocarcinoma, que tem origem nas células das glândulas que produzem líquido seminal. Apesar da sua malignidade, a maior parte dos cânceres de próstata tem desenvolvimento lento.

As modalidades de exames mais comuns para detecção de alguma patologia na próstata são: exame de nível de PSA no sangue; exame de toque retal; exame de imagem e biópsia.

O exame de nível de PSA no sangue é muitas vezes utilizado como ferramenta inicial para a detecção de anomalias na próstata. Isto se deve a diferença de níveis de PSA entre o sangue e sêmen que tem como origem um refluxo do PSA para a corrente sanguínea devido a alguma lesão na parede prostática.

A maioria dos homens saudáveis tem níveis de PSA inferiores a 4 nanogramas por mililitros (ng/ml). Quando este limiar é atingido, o médico pode sugerir a repetição do exame, ou é realizado um exame de imagem, ou realiza a biópsia para fechar o diagnóstico.

Nem todos os médicos concordam com o mesmo limiar do PSA para sugerir uma biópsia. Geralmente o valor mais adotado é de PSA é maior que 4, entretanto alguns especialistas podem recomendar a biópsia para PSA a partir de $2,5ng/ml$. Outros fatores, como idade, etnia e histórico familiar do paciente, também são considerados.

Um nível baixo de PSA não significa necessariamente a ausência de câncer, pois existem alguns fatores que podem causar a diminuição dessa substância no sangue como:

- Algumas substâncias fitoterápicas presentes em suplementos alimentares;
- Uso de esteróides;
- Obesidade: homens obesos tendem a ter níveis mais baixos de PSA;
- Aspirina: homens que tomam aspirina regularmente tendem a ter níveis mais baixos de PSA. Este efeito é mais pronunciado em não fumantes;
- Alguns diuréticos.

Outra modalidade de exame utilizado na detecção de câncer de próstata é o exame de toque retal. Neste procedimento o médico introduz um dedo, com luva lubrificada no reto para sentir a superfície da próstata que possa ser suspeita de câncer. A maioria dos cânceres de próstata se localizam na parte posterior da próstata, como o reto esta localizado próximo a esta região, é possível sentir alguns tumores durante o exame de toque retal.

O toque retal é geralmente realizado complementarmente ao PSA, pois como foi dito anteriormente, existem fatores que suprimem a presença do PSA na corrente sanguínea, passando despercebida uma eventual lesão. Este exame também é utilizado para determinar se um tumor pode vir a disseminar para os tecidos vizinhos, e para detectar reincidências após o tratamento.

Quando o exame de PSA e de toque sugerem câncer de próstata, o paciente é submetido a realização de uma biópsia da próstata para confirmação do diagnóstico. Este procedimento consiste na remoção de uma amostra de tecido prostático, pelo urologista.

A amostra de tecido é removida por uma agulha inserida através da parede do reto em direção à próstata. A extração da agulha remove, em fração de segundos, um pequeno cilindro (núcleo) do tecido. Esse procedimento é repetido várias vezes, até que se tenha uma quantidade de amostras suficientes para enviar ao laboratório de patologia. Este procedimento é realizado com auxílio de um exame por imagem, para a localização da próstata.

A partir da biópsia é possível classificar o câncer de próstata de acordo com o sistema de pontuação de Gleason (NGUYEN, 2013). Este sistema atribui uma nota baseada na soma dos graus das duas maiores áreas da amostra com suspeita de tumor. Os graus

variam numa escala 1 a 5, baseando-se na semelhança entre as células do tecido canceroso e o tecido normal da próstata.

A Figura 3 ilustra o sistema de pontuação de Gleason, para cada grau há um exemplo de uma amostra de biópsia referente ao grau em questão. O grau 1 é atribuído

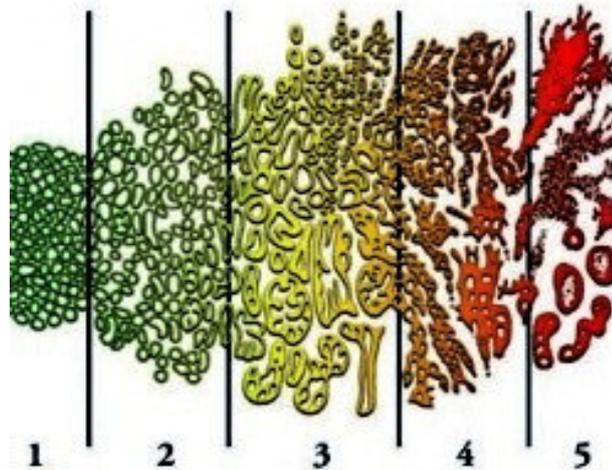


Figura 3 – Diagrama esquemático da gradação de Gleason. Quanto maior o grau, maior a pontuação e maior o risco de complicações. Fonte: <http://cancertypeschastiki.blogspot.com.br/2015/01/types-of-prostate-cancer.html>

quando há grande semelhança entre o tecido saudável e tecido canceroso, as glândulas são pequenas, bem-formadas e muito próximas, como é visto na Figura 3(1). O grau 2 é atribuído quando o tecido ainda possui glândulas bem formadas, mas elas são maiores e possuem mais tecido entre elas, essa situação é ilustrada na Figura 3(2). Tecidos com estes graus não configuram câncer (EPSTEIN et al., 2016).

O grau 3 é atribuído quando há grande diferenciação entre tecido saudável e canceroso, também indica crescimento do câncer, ou que houve invasão do tecido circundante da próstata. É menos agressivo e tem um prognóstico favorável. A Figura 3(3) mostra o comportamento das células de grau 3.

O grau 4 é dado ao tecido que possui poucas glândulas reconhecíveis, ocorre invasão massiva no tecido circundante, como pode ser visto na Figura 3(4). O tecido é de grau 5 quando não há glândulas reconhecíveis (Figura 3(5)). Tecidos de graus 4 e 5 correspondem a um câncer mais agressivo e tem um prognóstico pouco favorável (EPSTEIN et al., 2016).

A próstata também é muito importante na prática urológica, já que devida a sua localização, é o ponto de concentração de vários processos que podem originar transtornos a pacientes de diversas idades .

3.2 Imagens da Próstata

As imagens médicas são imagens utilizadas em diagnósticos ou pesquisas em áreas biológicas e médicas. Estas imagens podem ser obtidas por ondas mecânicas, usado em imagens de ultrassom. Também podem ser utilizados tipos de radiação do espectro eletromagnético como o infravermelho, usado em imagens térmicas; luz, utilizado em fotografias; raios-x, tomografia computadorizada; radiofrequências, ressonância magnética; etc.

A necessidade de utilizar imagens médicas para a detecção do câncer de próstata se deve ao fato dos exames de nível de PSA e toque retal, não serem suficientes para o médico fechar o diagnóstico, definir o tratamento e realização da biópsia. Os principais tipos de imagens médicas utilizadas para próstata são: Ultrassonografia Transretal, Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética.

A Ultrassonografia Transretal (USTR) é uma técnica que utiliza ondas sonoras para a geração de imagens. O processo pode ser resumido da seguinte maneira: uma sonda envia ondas sonoras de alta frequência através da parede do reto, para a próstata e tecido circundante. Um computador analisa os padrões de respostas das ondas à medida que ricocheteiam nos órgãos e os converte em imagem.

Suas principais vantagens são: exame em tempo real, não utiliza radiação ionizante para a formação da imagem, utilidade na determinação do volume da próstata, portabilidade de equipamento e baixo custo. As principais desvantagens são: o baixo contraste das imagens geradas, dificuldade em detectar lesões, ruído e dificuldade na determinação do estágio do câncer (GHOSE et al., 2012).

A USTR é mais utilizada para guiar o médico durante a biópsia, pois o fato de ser em tempo real permite que o médico possa posicionar corretamente a agulha de biópsia durante o procedimento. A Figura 4 mostra um exemplo de imagem obtida por USTR.

A tomografia computadorizada (TC) é um tipo de exame por imagem baseado em radiação X. Com este exame é possível gerar imagens transversais representando fatias de regiões do corpo por meio da rotação do tubo emissor de Raios X ao redor do paciente.

As principais vantagens da TC são: verificação de espalhamento do câncer nos tecidos ósseos e determinação da efetividade da radioterapia na próstata. Suas desvantagens são: o seu alto custo, utilização de radiação ionizante, pouco contraste entre tecidos, dificuldade em



Figura 4 – Imagem da próstata de um exame de ultrassonografia transretal. O contorno em vermelho delimita a próstata. Fonte: <http://www.biopsia.com.br/imagem2.html>

detectar lesões, dificuldade em determinar estágio do câncer e pouca portabilidade (GHOSE et al., 2012).

A TC pode ser realizada sem e com contraste. O contraste é utilizado quando se deseja observar mais claramente certos detalhes. Esta modalidade de exame é mais utilizada no procedimento de radioterapia da próstata e na verificação de espalhamento do câncer nos ossos (GHOSE et al., 2012). A Figura 5 mostra um exemplo de imagem obtida pela TC.



Figura 5 – Imagem da próstata de um exame de tomografia computadorizada da região pélvica. O contorno em vermelho delimita a próstata. Fonte: <https://usa.healthcare.siemens.com/radiation-oncology/upgrades-and-options-for-your-linac/diagnosis-and-follow-up/low-dose-imaging-with-ctvision/features-benefits>

3.2.1 Ressonância Magnética

O exame de imageamento por ressonância magnética (em inglês MRI) é uma técnica capaz de produzir imagens de de um órgão interno. Este tipo de exame possibilita uma análise da anatomia e fisiologia do órgão, sem a necessidade de uma intervenção cirúrgica.

A RM, assim como a TC é uma técnica de imageamento que permite obter imagens em várias fatias. Estas fatias em geral são imagens em duas dimensões (2D) que quando juntas formam um volume (3D). Existem casos onde há a possibilidade de gerar imagens 4D, como uma série temporal de volumes.

A seguir serão mostrados os princípios teóricos que permeiam o processo de obtenção de imagens por ressonância magnética.

3.2.1.1 Princípios físicos da RM

A matéria é constituída de átomos, que por sua vez tem um núcleo que é constituído por partículas chamadas prótons e nêutrons. Estas partículas possuem uma propriedade intrínseca denominada momento angular ou spin (representado por Φ).

O spin é resultado do movimento rotacional da partícula em torno do seu próprio eixo. Este movimento gera um campo magnético que possui uma magnitude, sendo um valor múltiplo de $\frac{1}{2}$ e direção. O campo magnético formado por uma única partícula é demasiadamente fraco.

Para um átomo o spin é o somatório dos spins dos prótons e nêutrons, de modo que partículas com spins de sentidos contrários se cancelam. Dessa forma a condição para que o spin de um átomo seja perceptível, é que a quantidade de partículas no núcleo seja ímpar, pois isto gera uma descompensação no alinhamento dos spins.

Os spins possuem direção aleatória no seu estado natural. Quando é aplicado um campo magnético externo (B_0), os spins se alinham na mesma direção do campo. A maioria das partículas se alinha no mesmo sentido do campo (paralelamente). Isto corresponde ao estado de menor energia. As partículas restantes se alinham no sentido oposto à B_0 (antiparalelamente), o estado de maior energia. Esta diferença energética provoca um desequilíbrio que produz uma magnetização (M_0).

Quando uma partícula dotada de spin está sob influência de um campo magnético, ocorre um fenômeno chamado precessão. A partícula passa a rotacionar ao redor de B_0 , que faz com que ocorra um deslocamento no eixo de rotação da partícula. A Figura 6 mostra uma representação visual do movimento de precessão em torno de B_0 .

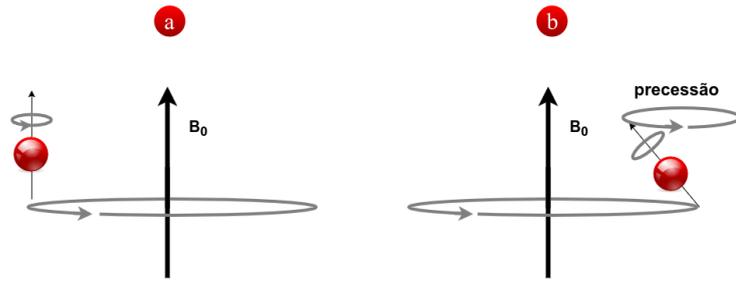


Figura 6 – Ilustração do movimento de precessão de uma partícula em torno de um campo magnético. Em (a) a partícula rotaciona perpendicularmente em torno do seu próprio eixo e de B_0 . Em (b) ocorre a precessão, o ângulo já não é perpendicular. Observe que este movimento se assemelha a um pião sob efeito da gravidade. Fonte: próprio autor.

A frequência à qual os núcleos rotacionam é conhecida como frequência de Larmor ou frequência de precessão, que é proporcional à razão giromagnética e à amplitude do campo magnético externo B_0 . Como pode ser visto na Equação 1:

$$f = \gamma B_0, \quad (1)$$

a razão giromagnética (γ) é uma característica particular do núcleo atômico. O isótopo de hidrogênio (H^1) apresenta o maior valor de γ (dentre os núcleos estáveis), com valor de 42.85 MHz/T.

Materiais com abundância do átomo de hidrogênio na sua composição produzem imagens de RM com grande qualidade. Isto se deve ao seu alto valor de γ . Para o corpo humano esta característica favorece a obtenção deste tipo de imagem para órgãos internos. Uma vez pois cerca de 60% do corpo humano é composto por água, que por sua vez possui dois átomos de hidrogênio.

Existe outro fator fundamental para que ocorra o fenômeno da ressonância magnética. São os pulsos de radiofrequência (RF), que consistem de ondas eletromagnéticas cujas frequências estão compreendidas na faixa das ondas de rádio. A frequência de RF faz com que uma partícula com spin absorva energia e tenha frequência de Larmor em fase com a onda de RF produzindo uma ressonância, entre os spins e o pulso de RF. Isto caracteriza o fenômeno de ressonância magnética.

3.2.1.2 Processo de formação de uma imagem de RM

Uma imagem formada pela ressonância magnética é resultado da medição dos sinais de retorno ao estado de equilíbrio das partículas que estão em ressonância pela através da ação dos pulsos de RF. Para isso são consideradas as duas componentes da magnetização: transversal (M_{xy}), quando a direção é perpendicular ao campo magnético e longitudinal (M_z), quando a direção é paralela ao campo.

Quando o pulso de RF está ativo, a direção da magnetização é perpendicular ao campo magnético (M_{xy} máxima). No momento em que o pulso de RF cessa, M_{xy} tende a 0, ao passo que M_z aumenta. Este processo gera um sinal chamado Decaimento de Indução Livre (DIL), que ocorre porque as partículas regressam ao seu estado de equilíbrio emitindo energia electromagnética. Este fenômeno é conhecido como relaxação.

Existem dois tipos de relaxação: a longitudinal $M_z(t) \rightarrow M_{total}$ e transversal ($M_{xy}(t) \rightarrow 0$). Ambas relaxações medem o valor das componentes de magnetização ao longo do tempo até alcançarem o estado de equilíbrio. O valor de $M_z(t)$ é dado pela Equação 2:

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2)$$

e o valor de $M_{xy}(t)$ é dado pela Equação 3:

$$M_z(t) = M_0 (1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (3)$$

onde M_0 é a magnetização e T1 e T2 são constantes temporais chamadas tempo de relaxação longitudinal e transversal, respectivamente. Pode-se observar pelas Equações 2 e 3 que T2 é sempre menor ou igual a T1, isso quer dizer que M_{xy} decresce mais rapidamente do que M_z demora a voltar ao valor inicial.

Os valores de T1 e T2 dependem da estrutura molecular dos tecidos, dessa forma é possível realizar uma diferenciação entre os tecidos. A Tabela 1 mostra alguns valores de tempos de relaxação, obtidos de Bazelaire et al. (2004) e Hobbie e Roth (2007).

A principal aplicação de T1 e T2 é ponderação de imagens de RM. A ponderação consiste na combinação do tempo de repetição do pulso de RF (chamado TR) e o tempo de eco de *spin* (TE), que mede o tempo do eco do sinal de RF com ângulos de 90° e 180°.

Imagens ponderadas em T1 tem TR e TE curtos (TR de 350-800ms e TE de 30ms ou menor), permitindo que estruturas com tempos de relaxamento T1 curtos sejam brilhantes (gordura) e estruturas com T1 longo sejam escuras (água). Imagens ponderadas em T2 tem

Tabela 1 – Valores aproximados de T1 e T2 para diferentes estruturas presentes no corpo humano

Estrutura	T1(ms)	T2(ms)
Sangue	1200	200
Músculo	900	50
Gordura	250	40
Tendão	400	5
Fígado	809	34
Rins	1142	76
Próstata	123	59
Água	4000	2000

TR longo e TE curto (TR= 2.000ms; TE= 60 a 80ms). Isto gera uma inversão do contraste em relação às imagens ponderadas em T1. As estruturas com T2 longo apresentam-se brilhantes (água) enquanto estruturas com T2 curto apresentam-se escuras (gordura).

Na maioria das aplicações médicas as imagens com ponderação em T2 são mais importantes. Estas imagens permitem uma melhor distinção entre tecidos saudáveis de neoplasias, edemas, inflamações, pois essas estruturas geralmente possuem T2 longo (MIN et al., 2012). A Figura 7 mostra duas imagens obtidas da região pélvica com ponderações em T1 e T2.

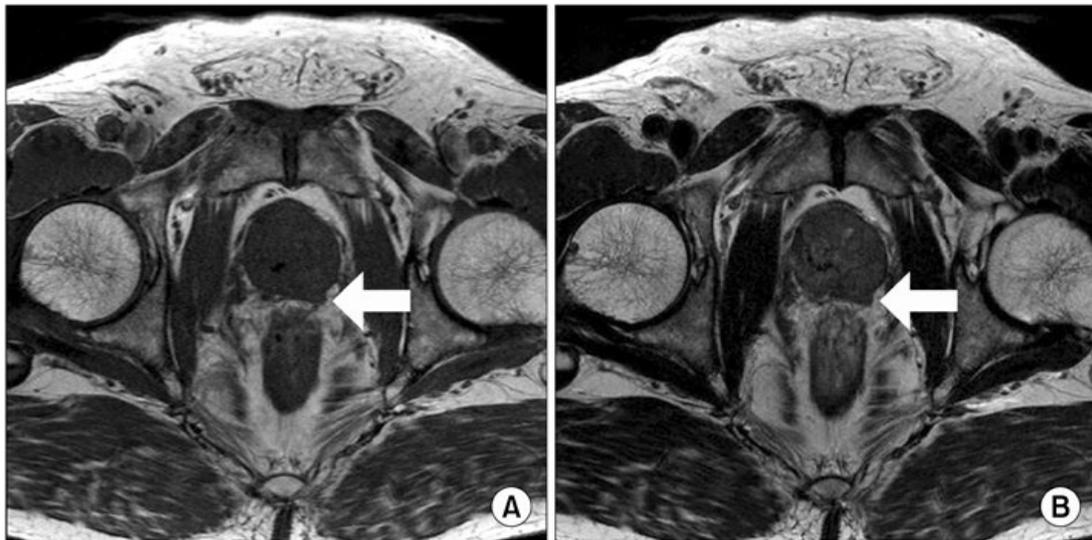


Figura 7 – Imagens obtidas por RM da região pélvica com diferentes ponderações. Ponderação em T1 (A) e Ponderação em T2(B). Adaptado de (MIN et al., 2012)

Todo o processo de aquisição de imagens por RM é realizado por um aparelho chamado *scanner* de RM. Os *scanners* de RM são equipados de um ímã que produz campo magnético em torno de 0.2T a 7T. Um transmissor que gera as ondas de RF; um sistema

de gradiente que permite a variação do campo magnético em uma direção particular. Um sistema de detecção dos sinais de retorno gerados e um sistema que produz as imagens. A Figura 8 mostra um exemplo de *scanner* de RM.



Figura 8 – *Scanner* utilizado em exames de RM. Fonte: <http://www.necksolutions.com/mri-scan-neck-back/>

3.2.1.3 Características das imagens de RM

Um exame de imagem por RM gera uma imagem tridimensional, que é tratada como uma coleção de dados volumétricos organizados em uma matriz tridimensional, onde um dado elemento dessa matriz tridimensional é denominado *voxel* (abreviação para *volume elements*).

As imagens geradas em exames de RM são, geralmente, distribuídas no formato *Digital Imaging and Communication in Medicine* (DICOM). Este formato é um padrão de imagens médicas para o processamento e transmissão, proposto por um comitê de trabalho formado por membros do *American College of Radiology* (ACR) e do *National Electrical Manufacturers Association* (NEMA) (SANCHES, 2009).

Um exame no formato DICOM disponibiliza as informações do equipamento, do paciente, a forma de aquisição das imagens, entre outras. Estas informações são denominadas *tags* e são armazenadas de forma estruturada na seção de metadados. As imagens estão no formato JPEG com ou sem compressão, dependendo do equipamento de aquisição (SANCHES, 2009).

Outra característica muito importante da RM, são os planos de varredura. Estes planos são gerados a partir da direção do gradiente magnético que pode variar ao longo dos eixos x , y , z (LAGEMAAT; SCHEENEN, 2014). O gradiente z é o responsável pela seleção dos

cortes axiais, o gradiente x pela seleção dos cortes sagitais e o gradiente y pela seleção dos cortes coronais. A Figura 9 ilustra os planos tomográficos e respectivamente as imagens obtidas dos planos.

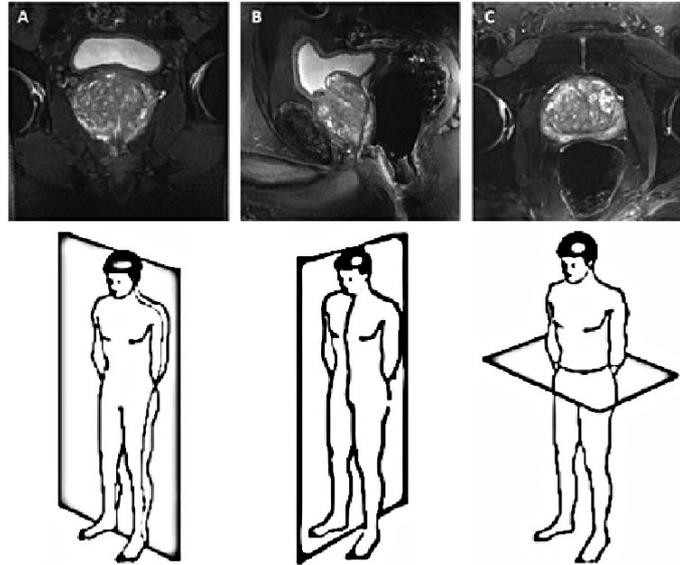


Figura 9 – Planos de varredura de uma RM obtida da região pélvica. Plano coronal (A), plano sagital(B) e plano axial (C). Adaptado de (LAGEMAAT; SCHEENEN, 2014)

As principais vantagens das imagens de RM são: alto contraste entre tecidos, facilidade na determinação do volume da próstata, não utilização de radiação ionizante, permite detecção de lesões e permite determinar o estágio do câncer. Suas desvantagens são: alto custo, não portabilidade e não é em tempo real (GHOSE et al., 2012).

3.3 Processamento de Imagens

O processamento de imagens é a atividade de tratar dados visuais no computador, com a finalidade de melhorá-los ou apenas resolver algum problema de modo a permitir que o usuário possa ter acesso a algum tipo de informação que, a princípio, ele não tinha.

O processamento de imagens para fins de didática pode ser dividido em cinco etapas principais: aquisição, melhoramento, segmentação, representação e descrição, reconhecimento e interpretação.

Na aquisição utiliza-se algum aparato tecnológico para gerar as imagens que se deseja processar. As imagens podem ser obtidas tanto através de equipamentos de captura como câmeras e radares quanto através de simulações por computador.

O melhoramento tem a finalidade de aumentar a qualidade da imagem. Isto pode ser feito através de várias operações como a redução de ruídos, aguçamento de bordas ou clareamento da imagem. Esta etapa é importante porque aumenta a eficiência das etapas posteriores. A segmentação é um passo extremamente importante, pois permite isolar o objeto de estudo, onde os seus resultados são muito importantes na determinação de eventual sucesso ou falha na análise da imagem.

A representação tem a finalidade de extrair da região segmentada um conjunto descritivo de características mensuráveis. Estas características variam muito de acordo com o que se pretende extrair da imagem, podendo incluir perímetro, cor dos *pixels*, geometria, etc.

Por último, na classificação, as características obtidas na etapa de representação são analisadas para se chegar a alguma conclusão sobre a imagem. Nesta etapa pode-se identificar objetos, agrupá-los em categorias.

A seguir veremos algumas técnicas de melhoramento de imagens com o objetivo de aumentar o desempenho das técnicas utilizadas na segmentação, extração de características e reconhecimento de padrões. Para o desenvolvimento da metodologia proposta neste trabalho, foram utilizadas técnicas de realce para o tratamento do contraste de imagens de RM da próstata. As técnicas utilizadas são: difusão anisotrópica por gradiente, filtro sharpenig e filtro sigmóide.

3.3.1 Difusão Anisotrópica de Gradiente

A difusão anisotrópica de gradiente é uma técnica de suavização de imagens. Sua principal vantagem é não desfocar as bordas, diferente de métodos tradicionais. Essa característica é muito importante quando se deseja distinguir entre as estruturas anatômicas, entretanto este filtro pode alterar aspectos sutis das formas anatômicas filtradas (JOHNSON; MCCORMICK; IBANEZ, 2017).

Este filtro parte da modelagem da visão humana por um processo similar à difusão não-linear. A motivação para a difusão anisotrópica é que uma imagem suavizada por uma função gaussiana é análoga ao único passo temporal da solução para a equação de calor,

que tem a imagem original como condições iniciais (FILHO, 2013). Isto leva a solução da seguinte equação diferencial parcial:

$$\frac{\partial g(x, y, t)}{\partial t} = \nabla \cdot c(x, y, t) \nabla g(x, y, t), \quad (4)$$

onde $g(x, y, t) = G(\sqrt{2t}) \otimes I(x, y)$, onde $G(\sqrt{2t})$ é uma função gaussiana de largura $\sqrt{2t}$, $I(x, y)$ é a imagem de entrada. O termo $c(x, y, t)$ é chamado de coeficiente de difusão e controla a taxa de difusão.

A escolha do coeficiente de difusão é baseada numa função de gradiente, pois assim as bordas são preservadas. A função mais utilizada é a proposta por (PERONA; MALIK, 1990) que é dada pela Equação 5:

$$c(\|\nabla I(x, y)\|) = e^{-\left(\frac{\|\nabla I(x, y)\|}{k}\right)^2}, \quad (5)$$

onde k é chamada constante de condutância. Este filtro requer mais dois parâmetros: o número de iterações a serem executadas e o passo temporal.

A Figura 10 ilustra o efeito da difusão anisotrópica de gradiente aplicada numa fatia de exame de RM da região pélvica. Neste exemplo, o filtro foi executado com um passo de tempo de 0,625 e 5 iterações e $k = 1$. A figura mostra como as regiões homogêneas são suavizadas e as arestas são preservadas.

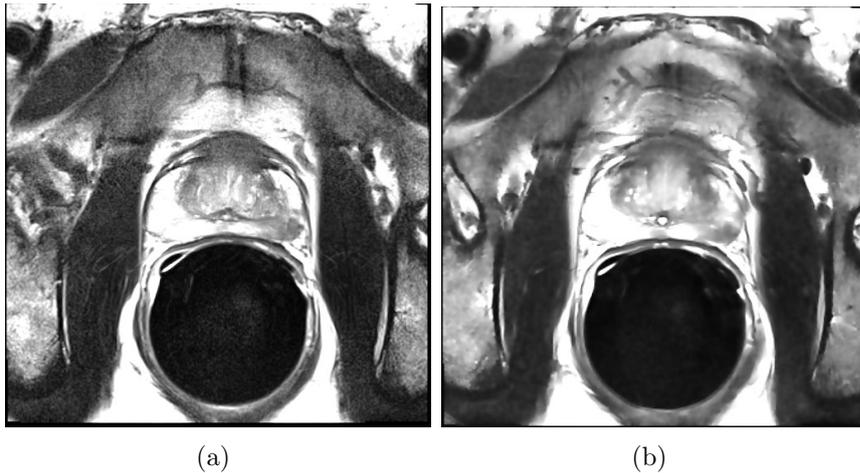


Figura 10 – Exemplo da aplicação da difusão anisotrópica do gradiente em uma fatia de um exame de RM da região pélvica. A imagem original em (a) e a imagem filtrada em (b).

3.3.2 Filtro da Média Não Local

Os métodos mais tradicionais de redução de ruído são baseados na média das intensidades de *pixels* vizinhos (espacialmente). A abordagem mais básica consiste em substituir o valor do pixel pela média dos *pixels* vizinhos. Esses métodos tem como desvantagem o fato de obscurecerem as estruturas na imagem como bordas e texturas.

Estas desvantagens levaram ao desenvolvimento de abordagens dependentes de dados, que visam eliminar ou reduzir a influência dos *pixels* vizinhos. Daí surgiu a utilização de operadores estatísticos, com o filtro da mediana. Abordagens baseadas em derivadas de imagens, como suavização adaptativa e difusão anisotrópica (COUPE et al., 2008).

Todas essas técnicas partilham do paradigma da recuperação adaptativa local (BUADES; COLL; MOREL, 2005). Isto quer dizer que a intensidade de um pixel a ser restaurado depende apenas dos *pixels* em sua vizinhança. Outra abordagem para a redução de ruído baseia-se na ideia de que qualquer imagem tem redundância. E qualquer pixel da imagem tem *pixels* semelhantes que não estão necessariamente localizados em uma vizinhança. A partir desta abordagem Buades, Coll e Morel (2005), propôs o filtro da média não local.

O filtro da média não local baseia-se na média ponderada para todas as intensidades da imagem. O peso atribuído a cada pixel x_i da imagem é calculado por uma similaridade. Esta similaridade depende da distância euclidiana entre o pixel x_i e um bloco de *pixels* chamado de *patch*. Este cálculo permite que os *patches* mais próximos do pixel x_i recebam pesos com valores altos, enquanto que *patches* mais distantes de x_i recebam pesos mais baixos.

A modelagem clássica do filtro da média não local é dada pela Equação 6

$$NL[I](x_i) = \sum_{x_j \in I} w(x_i, x_j) I(x_j) \quad (6)$$

onde $I(x_j)$ é a intensidade do pixel x_j e $w(x_i, x_j)$ é o peso atribuído a $I(x_j)$ na restauração do pixel x_i . O peso $w(x_i, x_j)$ depende da similaridade entre os *pixels* x_i e x_j , e assume-se que $0 \leq w(x_i, x_j) \leq 1$ e $\sum_{x_j \in I} w(x_i, x_j) = 1$.

A similaridade é calculada a partir dos *patches* N . Para cada pixel x_j em N , é calculada a distância euclidiana entre os *patches* $I(N_j)$ e $I(N_i)$. Esta distância é uma

norma L2 convoluída por um núcleo gaussiano de desvio padrão σ . Dessa forma o peso $w(x_i, x_j)$ é calculado pela Equação 7

$$w(x_i, x_j) = \frac{1}{Z_i} e^{-\frac{\|I(N_i) - I(N_j)\|_{2,\sigma}^2}{h^2}} \quad (7)$$

onde Z_i é uma constante de normalização, assegura que $\sum_{x_j \in I} w(x_i, x_j) = 1$, e h atua como um parâmetro de suavização controlando o decaimento da função exponencial.

O parâmetro h funciona da seguinte maneira, se for grande, todos os *pixels* x_j em N_i terão o mesmo peso $w(x_i, x_j)$ em relação ao pixel x_i . O valor restaurado $NL[I](x_i)$ será aproximadamente a média dos valores de intensidade dos *pixels* em N_i . O que leva a um forte nivelamento da imagem. Quando h é pequeno, apenas alguns *pixels* x_j em N_i com $I(N_j)$ muito semelhantes a $I(N_i)$ terão um peso significativo. Isto leva a uma suavização fraca da imagem.

O cálculo de $NL[I](x_i)$ depende da natureza do ruído. A Equação 6 foi definida para ruídos de natureza gaussiana, entretando imagens de RM geralmente são afetadas por ruídos de natureza riciano (WUEST-DAESSLÉ et al., 2008). O ruído riciano é dado pela magnitude dos ruídos gaussianos gerados nos canais de aquisição de uma imagem de RM (YANG et al., 2015). Dessa forma é possível reescrever $NL[I](x_i)$ para se adequar aos ruídos ricianos, como pode ser visto na Equação 8

$$NL_R[I](x_i) = \sqrt{\left(\sum_{x_j \in I} w(x_i, x_j) x_j^2 \right) - 2\sigma^2} \quad (8)$$

O filtro da média não local é utilizado, neste trabalho, para a redução de ruídos de imagens de RM. Esta etapa ajuda na segmentação da próstata. A Figura 11 ilustra a aplicação do filtro da média não local em uma imagem de RM da próstata.

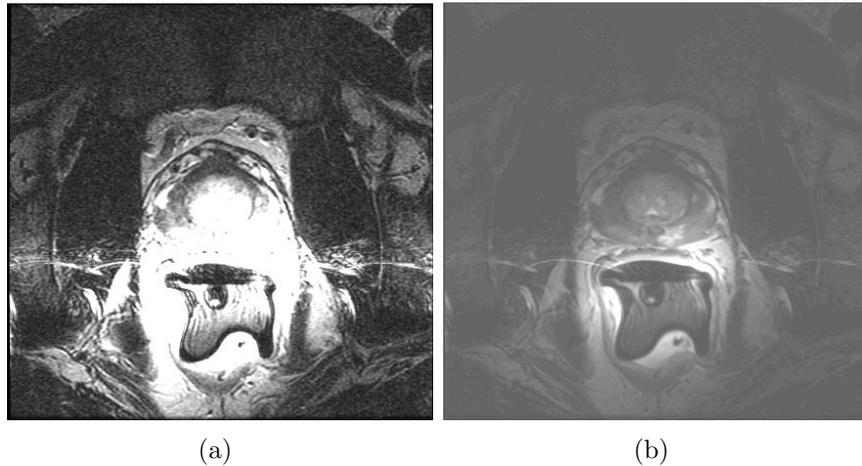


Figura 11 – Aplicação do filtro da média não local em uma imagem de RM da próstata. (a) Imagem original, (b) Imagem filtrada.

3.3.3 Correção de *Bias Field*

As imagens de RM sofrem de um efeito muito comum chamado de *bias field*. Esse efeito é caracterizado pela não homogeneidade da intensidade de *voxel* num determinado tecido dentro de um único exame de RM. Para isso existe uma variedade de algoritmos para a correção de *bias field*. Neste contexto surgiu o filtro de normalização não uniforme e não parametrizada (N3) (SONG; ZHENG; HE, 2017).

O N3 modela o *bias field* como um sinal multiplicativo denotado por $BF(x)$. Este sinal suaviza a imagem original $I_0(x)$. Na ausência de ruído aditivo, o sinal resultante é expresso pela Equação 9

$$I(x) = I_0(x) \times BF(x). \quad (9)$$

Afim de diminuir o custo computacional, é aplicado o logaritmo nos dois lados da Equação 9, dessa forma tem-se

$$\hat{v}(x) = \hat{u}(x) + \hat{f}(x), \quad (10)$$

onde $\hat{v}(x) = \ln I(x)$, $\hat{u}(x) = \ln I_0(x)$ e $\hat{f}(x) = \ln BF(x)$.

O algoritmo N3 assume que \hat{u} , \hat{f} e \hat{v} são variáveis aleatórias independentes ou não correlacionadas, sendo U , F e V , suas respectivas distribuições de probabilidade. A distribuição de sua soma é encontrada pela convolução de F com U , que pode ser escrito na Equação 11

$$V(\hat{v}) = \int F(\hat{v} - \hat{f})U(\hat{f})d\hat{f} = F(\hat{v}) * U(\hat{v}). \quad (11)$$

A Equação 11 leva a conclusão de que F é um operador de suavização que reduz os componentes de alta frequência de U , gerando um efeito de borrimento indesejado. Assim, o algoritmo N3 busca uma função de inversão que maximize o conteúdo de frequência de U , revertendo, assim, o efeito de borrimento de F . Isso é realizado por meio do seguinte procedimento iterativo

$$u^n = v - f_e^n = v - BS \{v - E[u|u^{n-1}]\} \quad (12)$$

em que $u^0 = v$ e BS é um aproximador B-spline que atua como termo de regularização para suavizar o componente $v - E[u|u^{n-1}]$.

A escolha de uma *B-Spline* se deve a sua capacidade de incorporar restrições de suavidade dos dados perdidos. Isto é possível pois o comportamento de uma curva *B-Spline* pode ser restrito, mesmo se houverem dados insuficientes. Esta característica é fundamental para a estimação do *bias field*, uma vez que este filtro não requer um *bias field a priori*.

O filtro N3 é utilizado na metodologia proposta para a redução de *bias field* de imagens de RM. A Figura 12 ilustra a aplicação do filtro N3 em uma imagem de ressonância magnética da próstata, adquirida com o uso de bobina endorectal.

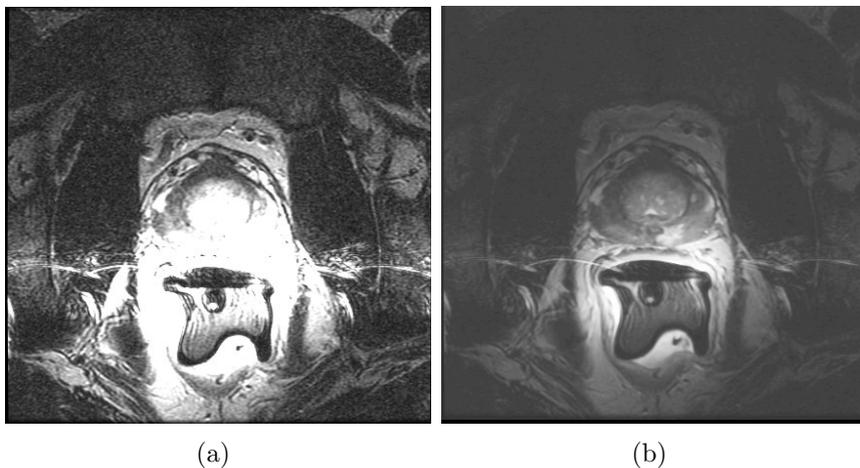


Figura 12 – Aplicação do filtro N3 em uma imagem de RM da próstata. (a) Imagem original, (b) Imagem filtrada.

3.3.4 Filtro Sigmóide

O filtro sigmóide é um filtro não linear que produz um melhoramento de contraste da imagem (KANNAN; DEEPA; RAMAKRISHNAN, 2012). O funcionamento deste filtro consiste

em mapear um intervalo de valores de uma intensidade para uma nova faixa, de modo que a transição nos limites do intervalo seja suave (JOHNSON; MCCORMICK; IBANEZ, 2017).

A função que realiza a transformação de intensidade, é dada pela Equação 13:

$$S(I(x, y)) = (max - min) \cdot \frac{1}{\left(1 + e^{-\frac{I(x, y) - \beta}{\alpha}}\right)} + min \quad (13)$$

onde max e min são os valores de máximo e mínimo da imagem de saída, $I(x, y)$ é o valor de intensidade de *pixel* a ser transformado, α define a largura do intervalo de valores de intensidade da imagem de entrada e β define a intensidade em torno da qual o intervalo está centrado.

O filtro sigmóide é amplamente utilizado como um mecanismo para focar a atenção em um determinado conjunto de valores e atenuar progressivamente os valores fora desse intervalo. Neste contexto, o filtro sigmóide é utilizado pra gerar uma grande diferença entre texturas mais claras de texturas mais escuras nas imagens das próstatas. A Figura 13 ilustra o efeito da aplicação do filtro sigmóide numa fatia de exame de RM da região pélvica utilizando os seguintes parâmetros: $max = 255$, $min = 0$, $\alpha = 200$, $\beta = 700$.

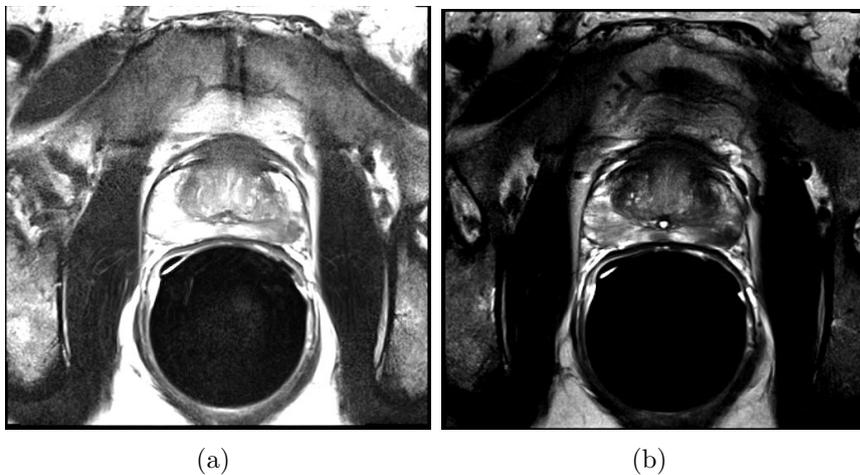


Figura 13 – Exemplo da aplicação do filtro sigmóide em uma fatia de um exame de RM da região pélvica. A imagem original em (a) e a imagem filtrada em (b).

3.4 Registro de Imagens

Devido aos diferentes protocolos de aquisição, os exames de RM da região pélvica consistem em imagens com características distintas, por exemplo, dimensões das imagens, dimensões dos *voxels* e etc.

O registro é um método em que uma imagem, denominada imagem fixa, é alinhada a uma imagem modelo, denominada imagem móvel, de modo que haja correspondência entre seus pontos. O registro é um problema de otimização, cujo objetivo é encontrar o mapeamento espacial que coloca a imagem móvel no mesmo alinhamento que a imagem fixa.

O processo de registro é formado pelos seguintes componentes: transformação, métrica de similaridade, interpolador e otimizador. A Figura 14 mostra como estes componentes interagem durante o registro.

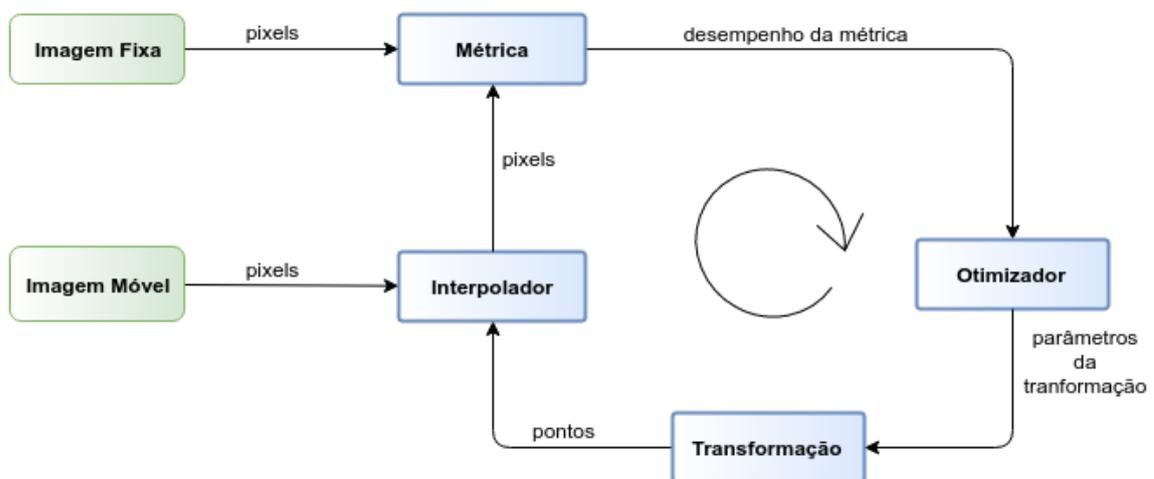


Figura 14 – Interação entre as componentes do registro. Adaptado de (JOHNSON; MCCORMICK; IBANEZ, 2017)

A componente transformação representa o mapeamento espacial dos pontos do espaço da imagem fixa aos pontos no espaço da imagem móvel. O interpolador é utilizado para avaliar as intensidades da imagem móvel em posições que não tem correspondência direta na imagem móvel. A componente métrica mensura as correspondências entre a imagem fixa e imagem móvel.

A métrica constitui um critério quantitativo utilizado pelo componente otimizador, para realizar uma busca sobre o espaço de pesquisa definida pelos parâmetros da componente transformação. O registro pode ser classificado quanto ao tipo de transformação utilizada, sendo rígida ou deformável.

O registro é considerado rígido quando as transformações geométricas utilizadas não provocam deformações nas imagens por exemplo: rotação, translação, escala e cisalhamento.

Quando as transformações provocam deformações elásticas na imagem, temos o registro deformável. Os exemplos deste tipo de transformação são: as transformações elásticas, não lineares, splines e curvas como transformações não rígidas.

Devido à diversidade de imagens, é inviável conceber um método universal aplicável para todos os componentes do registro, dependendo das características das imagens podemos utilizar técnicas diferentes em cada componente do registro.

Na próxima seção, mostraremos cada um dos componentes utilizados neste trabalho, no processo de registro deformável de imagens. Este método foi escolhido, com o intuito de uniformizar as dimensões e sistemas de coordenadas presentes nas imagens.

3.4.1 Registro Deformável de Imagens 3D

Quando deseja-se registrar uma imagem de RM da próstata em relação a uma próstata de referência, as distorções geométricas assumidas entre as duas imagens são de natureza não-rígida, ou seja, existem deformações localizadas que não podem ser resolvidas por transformações globais tais como transformações afins (rígidas). Nestes casos, opta-se por utilizar um método de registro de imagens que dê suporte a transformações globais e locais. Neste contexto as transformações deformáveis se encaixam muito bem nessas características.

3.4.1.1 Transformação

Um tipo de transformação bastante utilizada em registros deformáveis é a *B-Spline*. A palavra *spline* faz alusão ao termo da língua inglesa utilizado para definir a curvatura natural assumida por uma barra ou fita metálica, quando dobrada por cargas distribuídas entre apoios.

As curvas *spline* são uma variação das curvas de Bézier, mas ao contrário das curvas de Bézier o grau da curva não depende da quantidade de pontos de controle, isto é, nas curvas *spline* os pontos de controle possuem efeito local (ANDERSSON; STEWART, 2010).

Em sua definição matemática as *splines* são funções formadas por polinômios contínuos, e geradas em função de pontos de controle da curva. A alteração em qualquer ponto de controle provoca alteração na curva. A Figura 15 ilustra uma *spline* criada a partir de 6 pontos de controle.

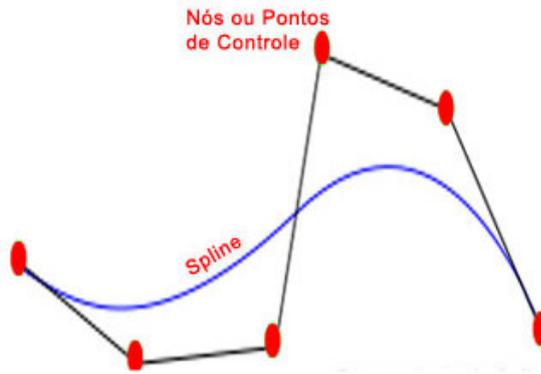


Figura 15 – Exemplo de *spline* gerada por 6 pontos de controle. Fonte: <http://www.jrrio.com.br/computacao-grafica/termos-e-conceitos.html>

Uma propriedade muito importante das *splines* é a sua invariância afim. Esta propriedade nos diz que dada uma transformação afim T , os pontos de controle B_0, \dots, B_n e a spline $P(t)$, então $T(P(t)) = P_T(t)$, onde $P_T(t)$ é a *spline* associada aos pontos $T(B_0), \dots, T(B_n)$. Esta propriedade é muito útil, visto que isto permite construções geométricas com curvas *splines* num sistema de coordenadas mais conveniente e depois transformá-lo no sistema desejado.

A *B-Spline* (Basis Spline) é uma versão simplificada da *spline* natural que implementa o controle local da curva através de uma função base. Alterações nos pontos de controle da *B-Spline* se propagam apenas para os vizinhos mais próximos.

A função base da *B-Spline* de ordem k e grau $k - 1$, é dada pela Equação 14:

$$N_i^k(t) = \begin{cases} 1, & \text{se } x_i \leq t \leq x_{i+1} \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (14)$$

onde $N_i^k(t)$ é a função base, k é a ordem, i é o i -ésimo nó e t é o ponto de controle, os valores de x_i são denominados nós. Quando $k > 1$ temos:

$$N_i^k(t) = \frac{(t - x_i)N_i^{k-1}(t)}{x_{i+k-1} - x_i} + \frac{(x_{i+k} - t)N_{i+1}^{k-1}(t)}{x_{i+k} - x_{i+1}} \quad (15)$$

A Equação 15 nos diz que quando uma *B-Spline* é construída por uma função base, o número de nós depende do número de pontos de controle da curva e da ordem da função base. Por esta razão, para uma curva com n pontos de controle e uma função base de ordem k , tem-se $n + k$ nós.

Neste trabalho utilizaremos *B-Splines* cúbicas, ou seja, $k - 1 = 3$. Neste caso cada função base é associada a um ponto de controle, portanto teremos quatro pontos de controle que afetarão somente uma porção limitada da curva no intervalo $[x_i, x_{i+4}]$.

De posse das funções bases definidas e sabendo da necessidade de quatro pontos de controle para se gerar uma seção de uma curva *B-Spline* de ordem quatro, podemos finalmente definir uma função paramétrica para determinar uma curva *B-Spline* (Equação 16):

$$f(t) = \sum_{i=0}^n B_i N_i^4(t) \quad (16)$$

onde B_i são os pontos de controle e $N_i^4(t)$ é a função base cúbica, com t variando entre x_i a x_{i+1} .

Para sua utilização como transformação no registro é interessante representar matricialmente as funções *B-Spline*. Denota-se \tilde{N} como a matriz que representa as k funções base, relativas aos pontos do segmento da curva determinada pelos k pontos de controle. A Equação 17 nos fornece a maneira de efetuar este cálculo, para $0 \leq t \leq 1$:

$$\tilde{N}^k(t) = \frac{1}{(k-1)!} [t^{k-1} \quad t^{k-1} \quad \dots \quad 1] [n^k] \quad (17)$$

onde $[n^k]$ é uma matriz de inteiros. Para $k = 4$ temos:

$$[n^k] = \begin{bmatrix} -1 & 3 & -3 & 1 \\ 3 & -6 & 3 & 0 \\ -3 & 0 & 3 & 0 \\ 1 & 4 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (18)$$

Agora podemos representar matricialmente a *B-Spline* pela Equação 19:

$$f(t) = \tilde{N}^k B^k \quad (19)$$

onde B^k é o vetor de pontos de controle.

A quantidade de parâmetros da transformação utilizada impacta sobre a escolha do otimizador. O alto número de parâmetros do *B-Spline*, nos levou a optar pelo otimizador *Limited Memory Broyden, Fletcher, Goldfarb, Shannon Minimization* (LBFGS) (MATTES et al., 2001).

3.4.1.2 Interpolador

A interpolação consiste em utilizar os *pixels* ou *voxels* da imagem para estimar valores em novos pontos desconhecidos.

Quando os pontos de uma imagem são transformados de um espaço da imagem para outro espaço e são trazidos de volta após alguma transformação, estes pontos podem cair em posições que estão fora da matriz da imagem, necessitando encontrar o valor de intensidade do *pixel* ou *voxel* para a posição mapeada.

A escolha do método de interpolação afeta na suavidade do espaço de busca da métrica de similaridade e no tempo de execução do registro. Os métodos mais comuns utilizados para interpolação são o linear, bilinear e o vizinho mais próximo.

Neste trabalho utilizamos o método de interpolação por vizinho mais próximo, e trata-se do método mais simples de ser implementado. Este método parte do princípio que dado um ponto, os seus vizinhos mais próximos tendem a ser mais semelhantes.

A Equação 20 expressa matematicamente a idéia por trás da interpolação por vizinho mais próximo. Considerando $f(x', y')$ o ponto a ser interpolado, as distâncias entre os pontos originais e os interpolados nas direções x e y são dadas por $dx = x' - x$ e $dy = y' - y$ e ϵ uma constante tão pequena quanto se queira, temos:

$$f(x', y') = \begin{cases} f(x, y) & \text{para } dx < \epsilon \text{ e } dy < \epsilon \\ f(x + 1, y) & \text{para } dx \geq \epsilon \text{ e } dy < \epsilon \\ f(x, y + 1) & \text{para } dx < \epsilon \text{ e } dy \geq \epsilon \\ f(x + 1, y + 1) & \text{para } dx \geq \epsilon \text{ e } dy \geq \epsilon \end{cases} \quad (20)$$

3.4.1.3 Métrica de semelhança

A métrica tem como objeto mensurar o quão bem a imagem móvel encaixa na imagem fixa. As métricas de similaridade são muito flexíveis e podem trabalhar com qualquer tipo de transformação (rígida ou deformável) e método de interpolação. Além disso não requerem a redução dos níveis de cinza das imagens.

A escolha da métrica depende muito do problema de registro a ser resolvido. Por exemplo, algumas métricas têm uma grande gama de captura, enquanto outras exigem inicialização perto da posição ideal. Além disso, algumas métricas são adequadas para comparar imagens obtidas a partir da mesma modalidade de imagem, enquanto outras lidam melhor com comparações inter-modalidade. Infelizmente, não existem regras claras sobre a forma de escolher uma métrica.

As métricas de similaridade mais comuns são a média quadrática, a correlação normalizada e a informação mútua (SOTIRAS; DAVATZIKOS; PARAGIOS, 2013).

A média quadrática calcula o somatório do quadrado da diferença entre o valor de intensidade do i -ésimo *pixel* da imagem A e B. Equação 21 nos fornece a média quadrática:

$$MS(A, B) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (A_i - B_i)^2 \quad (21)$$

onde A_i é o i -ésimo *pixel* da imagem A, B_i é o i -ésimo *pixel* da imagem B e N é o número de *pixels* considerados.

A Equação 21 indica que quanto mais próximo de 0, mais semelhantes são as imagens, sendo 0 o valor ótimo da métrica. Valores altos indicam pouca semelhança entre as imagens.

Esta métrica também é utilizada como função de custo, a fim de otimizar o alinhamento entre as imagens fixa e móvel.

3.4.1.4 Otimizador

O otimizador é o componente do registro que busca os parâmetros da transformação que produz o melhor alinhamento entre a imagem fixa e móvel, com base na métrica de similaridade. Os métodos mais conhecidos são o gradiente descendente, gradiente descendente de passo regular, quasi-Newton, entre outros.

O LBFGS foi o otimizador adotado neste trabalho, este otimizador é uma versão modificada do Broyden, Fletcher, Goldfarb and Shannon *Minimization* (BFGS), que é um tipo de método quasi-Newton.

O método de Newton para minimização é computacionalmente custoso. Este exige o cálculo da matriz de segunda derivada da função e a garantia que esta seja definida positivamente, além de que o ponto inicial esteja na vizinhança de um mínimo local para garantir o seu alto nível de convergência, que é de ordem quadrática.

Por conta desses fatores foram desenvolvidos algoritmos que fornecessem uma solução baseada no método de Newton, mas com menor custo computacional. Nesse contexto, surgiram os métodos quasi-Newton que tem como principal idéia realizar uma

aproximação iterativa da inversa da matriz hessiana (DEUFLHARD, 2011), de tal modo que:

$$\lim_{k \rightarrow \infty} H_k = \nabla^2 f(x)^{-1} \quad (22)$$

onde H_i é a i -ésima aproximação da inversa da matriz hessiana ($\nabla^2 f(x)$), que denotaremos por B_k . A redução do custo computacional proporcionada pelos métodos quasi-Newton é muito grande uma vez que o custo computacional de $O(N^3)$ passa para $O(N^2)$ (MARTINEZ; SANTOS, 1995). A aproximação da hessiana proposta no BFGS é representada pela Equação 23, que utiliza a seguinte regra de atualização de B_k que minimiza f :

$$B_{k+1} = B_k + \frac{y_k y_k^t}{y_k^t s_k} - \frac{B_k s_k s_k^t B_k}{s_k^t B_k s_k} \quad (23)$$

onde y_k e s_k são obtidos da equação da secante (Equação 24):

$$B_{k+1} s_k = y_k \quad (24)$$

onde,

$$s_k = x_{k+1} - x_k \quad (25)$$

$$y_k = \nabla f_{k+1} - \nabla f_k \quad (26)$$

O que realmente interessa é calcular a inversa de B_k (H_k) (DEUFLHARD, 2011), que é dada pela Equação 27:

$$H_{k+1} = H_k + \frac{(s_k - H_k y_k) s_k^t + s_k (s_k - H_k y_k)^t}{s_k^t y_k} - \frac{(s_k - H_k y_k)^t y_k s_k s_k^t}{(s_k^t y_k)^t} \quad (27)$$

No caso do LBFGS é possível especificar limites para os parâmetros dentro espaço de busca. Esta característica é muito importante quando se trabalha com transformações do tipo *B-Spline* pois este tipo de transformação contém uma quantidade elevada de parâmetros (RUECKERT et al., 1999).

O LBFGS muitas vezes consegue uma taxa de rendimento aceitável de convergência, normalmente linear (SANSEVERINO, 2014). O principal ponto fraco do LBFGS é a grande quantidade de iterações realizadas para a sua convergência, isto provoca uma lentidão no processo.

3.5 Extração de Características de Forma e Geometria

A caracterização de objetos a partir de suas propriedades de forma ou geométricas, é algo que continuamente fazemos, e mesmo o computador, não é diferente. Entretanto, cabe a nós o papel de definir quais as características o computador utilizará na tarefa de discriminação de objetos, isto é feito através de um método de aprendizagem de máquina.

A forma será utilizada neste trabalho para descrever uma imagem da próstata como um vetor de características para ser utilizado pelo algoritmo *Quality Threshold*. A extração das características da próstata foi realizada de duas maneiras: características de toda a glândula e características de secções da próstata. A Figura 16 ilustra as secções da próstata.

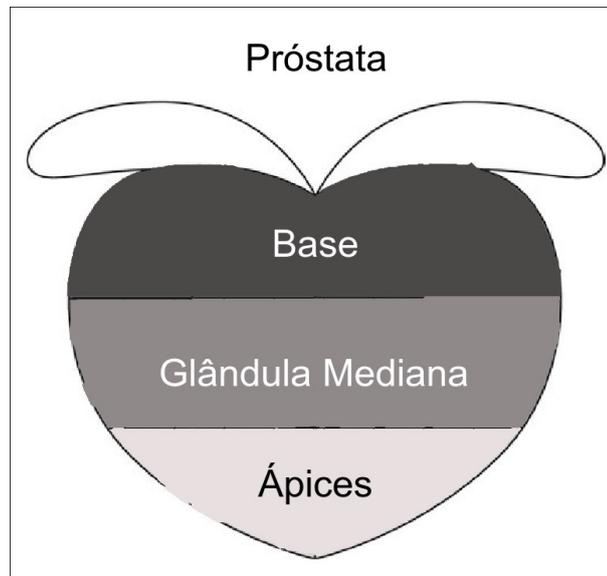


Figura 16 – Ilustração das secções da próstata. Adaptado de (MA et al., 2017)

As características de toda a glândula tem como objetivo extrair informações gerais do exame, como a quantidade de fatias, largura, altura e volume total.

As características de secções da próstata, tem como objetivo extrair informações específicas sobre a forma da próstata. A próstata foi dividida em três secções: base, glândula mediana e ápice (VILLEIRS et al., 2005). Para cada uma destas secções foram extraídas as seguintes características: circularidade (SEHGAL et al., 2016), arredondamento (FIRMINO et al., 2016), diâmetro de Feret (YAN et al., 2017), achatamento (ANDREY et al., 2010) e volume.

3.5.1 Circularidade

Esta medida calcula o melhor encaixe de um círculo com a distância entre o contorno do objeto com o círculo, e é dada pela Equação 28

$$C = 1 - \frac{1}{N} \sum_i (r - \sqrt{(x_i - x_c)^2 + (y_i - y_c)^2})^2. \quad (28)$$

3.5.2 Arredondamento

O arredondamento é uma medida de forma que mede a razão entre a área da superfície de um objeto e a área de uma hiperesfera que envolve o objeto. Esta medida não é afetada pelas bordas ou pela rugosidade da superfície, e é invariável ao tamanho do objeto.

O arredondamento R é calculada pela Equação 29. Este cálculo funciona para imagens de qualquer dimensão, pois toma como base uma hiperesfera. Valores próximos a 1 indicam uma alta redondeza, enquanto valores próximos a 0 indicam baixa redondeza.

$$R = \frac{A_n(r)}{a} \quad (29)$$

onde a é a área do objeto medido e $A_n(r)$ é a área da hiperesfera de raio r , cujo volume é igual ao objeto do qual se deseja calcular a redondeza. A área $A_n(r)$ é obtida pela Equação 30

$$A_n(r) = \frac{nV_n(r)}{r} \quad (30)$$

onde $V_n(r)$ é o volume da hiperesfera de raio r , e é calculado pela Equação 31, n é a dimensão da imagem.

$$V_n(r) = \frac{\pi^{\frac{n}{2}} r^n}{\Gamma(\frac{n}{2} + 1)} \quad (31)$$

onde $\Gamma(\frac{n}{2} + 1)$ é a função gama (ARTIN, 2015), que é dada pela Equação 32

$$\Gamma(\frac{n}{2} + 1) = \begin{cases} (\frac{n}{2})! \\ \sqrt{\pi} \frac{n!!}{2^{(n+1)/2}} \end{cases} \quad (32)$$

3.5.3 Diâmetro de Feret

O diâmetro de Feret mede a maior distância entre dois pontos ao longo de uma região de interesse da imagem. Em geral, pode ser definido como a distância entre os dois planos paralelos que restringem o objeto perpendicular a essa direção. A Figura 17 exemplifica a extração do diâmetro de Feret para um objeto tridimensional.

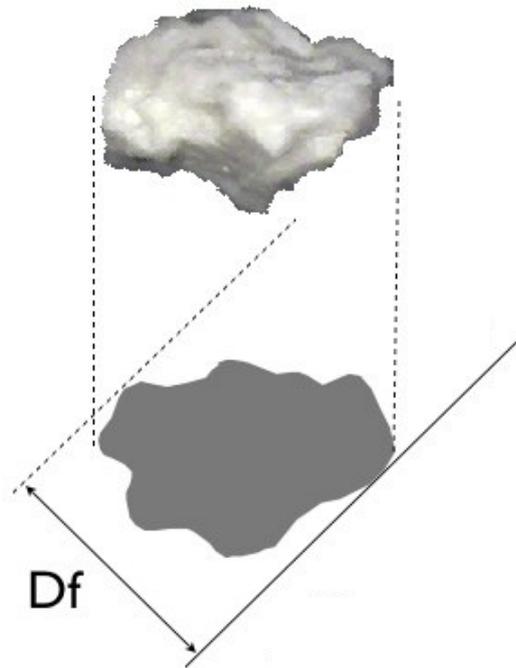


Figura 17 – Visualização do diâmetro de Feret para um objeto 3D.

3.5.4 Achatamento

O achatamento de objeto tridimensional mede a razão entre o menor comprimento do objeto (L_{min}) e o comprimento intermediário (L_{int}). O comprimento intermediário é o segundo maior entre os eixos x , y , z . Tendo definido esses comprimentos, o achatamento é calculado pela Equação 33

$$Fl = \frac{L_{min}}{L_{int}} \quad (33)$$

valores próximos de 1 indicam baixo achatamento, enquanto valores acima de 1 indicam grande achatamento. A Figura 18 nos dá a noção do comportamento desta medida.

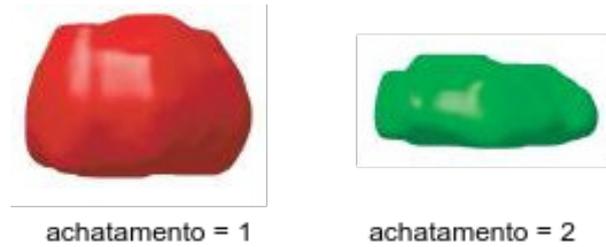


Figura 18 – Visualização do comportamento do achatamento num objeto 3D. Adaptado de Andrey et al. (2010)

3.6 Quality threshold

O algoritmo *quality threshold clustering* (QT) (HEYER; KRUGLYAK; YOOSEPH, 1999) é uma técnica que agrupa os dados de acordo com um determinado limiar, assegurando a qualidade de cada *cluster*. O QT utiliza como parâmetros o diâmetro e a quantidade mínima de pontos admitida por *cluster*.

O diâmetro funciona como o limiar para que dois pontos possam fazer parte de um mesmo *cluster*, ou seja, define a qualidade do cluster. A quantidade mínima de pontos define a partir de quantos pontos pode-se considerar um *cluster* válido.

A entrada do algoritmo consiste de um conjunto de pontos G no espaço multidimensional. O *cluster* inicial é definido por um elemento qualquer de G , representado por A_i , onde $i \in G$. A partir do *cluster* inicial o algoritmo busca um elemento $j \in (G - A_i)$, tal que:

$$\sqrt{\sum^N (c_{A_i} - j)^2} \leq t \quad (34)$$

onde N é a quantidade de pontos em $G - A_i$, c_{A_i} é o centroide do conjunto A_i e t é o limiar de qualidade.

O QT considera todos os clusters possíveis a cada iteração, e utiliza a distância euclidiana como métrica para definir qual o melhor cluster candidato (FILHO et al., 2014).

Diferente de outras técnicas de agrupamento como o k-means, um dos algoritmos mais populares de agrupamento, o QT não fixa a quantidade de clusters formados (DUTTA; OVERBYE, 2011), mas sim a distância em que os elementos estão espaçados e sempre gera o mesmo resultado independentemente de quantas vezes for executado (DUTTA; OVERBYE, 2011).

O QT é utilizado neste trabalho para agrupar os atlas das próstatas, que serão selecionados para a fusão conjunta de rótulos. Os atlas são representados pelas características comentadas na Seção 3.5.

3.7 Segmentação de Imagens por Modelos de Aparência de Forma

Um modelo de aparência de forma (AAM) é uma imagem para a qual existe uma segmentação correta para a estrutura que se deseja segmentar. Esse tipo de modelo é comumente chamado de atlas anatômico, e pode ser uma imagem de um único indivíduo ou um conjunto de de imagens de vários indivíduos (DILL et al., 2013).

O método mais simples de segmentação com AAM segue o seguinte esquema. Aplica-se um registro rígido do atlas com a imagem alvo. Esta operação coloca as imagens no mesmo sistema de coordenadas. Em sequência é aplicado um registro deformável que ajusta as estruturas internas do atlas na imagem alvo. Finalmente as regiões da máscara da segmentação do atlas são transferidas para a imagem alvo através da transformação inversa. A Figura 19 ilustra este processo.

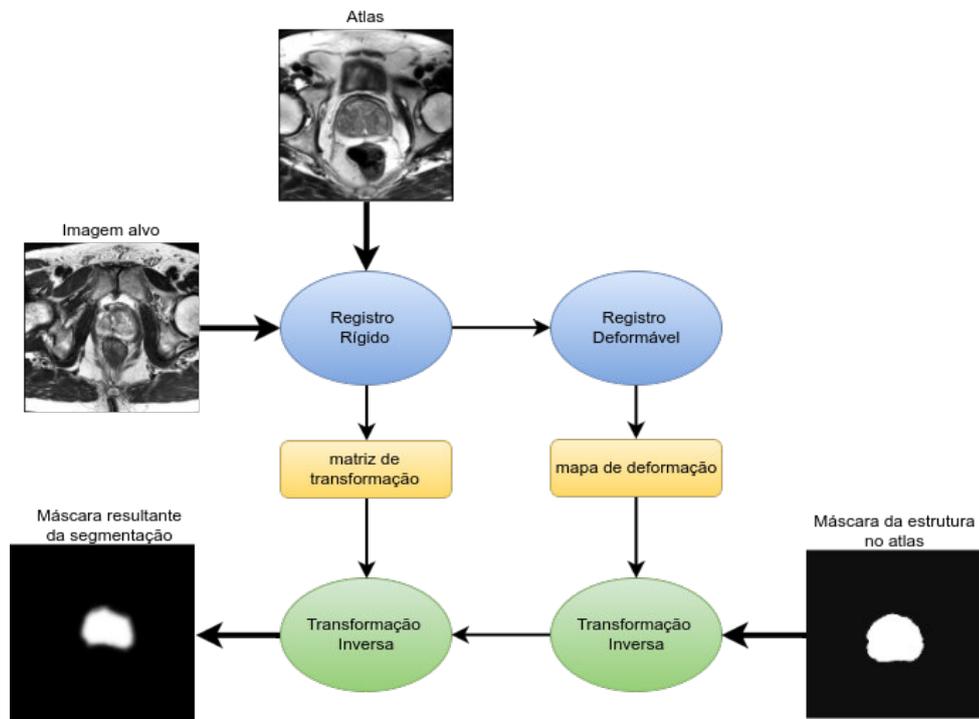


Figura 19 – Esquema de segmentação utilizando atlas.

Os métodos de segmentação por atlas têm como vantagem a transferência das informações, das estruturas presentes no atlas para a imagem alvo. Entretanto, quando existem estruturas muito diferentes presentes no atlas este método tende a falhar.

Este tipo de problema ocorre geralmente em indivíduos com lesões ou tumores. Por conta disso foram propostos métodos baseados em múltiplos atlas, pois dessa forma é introduzida uma redundância de informação, evitando grandes distorções durante o registro deformável (HAMMERS et al., 2003).

Neste trabalho é utilizada a técnica chamada *Fusão conjunta de rótulos*. Esta técnica de segmentação baseada em atlas realiza a combinação de máscaras dos atlas através de esquema de votação ponderada. Na seção seguinte é feito um aprofundamento sobre esta técnica.

3.7.1 Fusão Conjunta de Rótulos

Seja F_T uma imagem alvo a ser segmentada e $A_1 = (F_1, S_1), \dots, A_n = (F_n, S_n)$ os n atlas de uma base de treinamento. As imagens dos atlas deformadas pelo registro e máscaras são representadas respectivamente por A_i e S_i . Cada atlas produz uma segmentação candidata para o imagem alvo. A fusão de rótulos integra todas as segmentações candidatas para melhorar a precisão de segmentação na solução final (WANG et al., 2013).

Dada a segmentação correta $S_T(x)$ e $S_i(x)$ a segmentação obtida pelo i -ésimo atlas. O erro produzido na segmentação é calculado pela Equação 35

$$S_T(x) = S_i(x) + \delta^i(x) \quad (35)$$

onde $\delta^i(x)$ é a diferença de rótulo entre o i -ésimo atlas e a imagem alvo em x . Quando $S_i(x) = 1$, $\delta^i(x) \in \{-1, 0\}$ e quando $S_i(x) = 0$, $\delta^i(x) \in \{0, 1\}$.

Agora vamos definir a estrutura de votação ponderada, onde em cada x , uma segmentação de consenso $\bar{S}(x)$ é obtida pela Equação 36

$$\bar{S}(x) = \sum_{i=1}^n w_i(x) S_i(x) \quad (36)$$

onde $w_i(x)$ são os mapas de pesos com variação espacial que somam 1 em cada x . Nosso objetivo é encontrar o conjunto de pesos de votação que minimiza o erro total esperado entre $\bar{S}_i(x)$ e $S_T(x)$, como pode ser visto na Equação 37

$$E_{\delta^1(x), \dots, \delta^n(x)} \left[(S_T(x) - \bar{S}(x))^2 | F_T, F_1, \dots, F_n \right] = w_x^t M_x w_x \quad (37)$$

onde w_x é da forma $w_x = [w_1(x), \dots, w_n(x)]$, e t denota a transposição do vetor. O termo M_x é a matriz de dependência:

$$M_x(i, j) = p(\delta^i(x)\delta^j(x) = 1 | F_T, F_1, \dots, F_n) \quad (38)$$

A matriz $M_x(i, j)$ estima o quanto os atlas i e j produzem simultaneamente erro para a segmentação na imagem alvo, dadas as segmentações F_n . É fácil notar que o produto $\delta^i(x)\delta^j(x)$ assume apenas os valores 0 e 1, sendo que o valor 1 é atingido apenas quando ambos os atlas produzem rótulos diferentes da imagem alvo.

Nesta modelagem, para atingir a fusão de rótulos ótima, a votação de pesos deve ser selecionada de tal modo que a expectativa da diferença da combinação de rótulos seja minimizada, conforme a Equação 39,

$$w_x^* = \operatorname{argmin} w_x^t M_x w_x \quad \text{sujeito a} \quad \sum_{i=1}^n w_x(i) = 1 \quad (39)$$

A maior dificuldade desse método é conhecer o valor de M_x , a matriz de diferenças de rótulos combinados em pares esperados entre os atlas e a imagem alvo. Estes termos estão condicionados na imagem alvo e todas as imagens de atlas. Como a diferença de rótulo conjunta é condicionalmente independente dos atlas restantes, assim podemos simplificar Equação 40 da seguinte forma:

$$M_x(i, j) = p(\delta^i(x)\delta^j(x) = 1 | F_T, F_1, \dots, F_n) = p(\delta^i(x)\delta^j(x) = 1 | F_T, F_i, F_j) \quad (40)$$

Outro ponto importante deste método de fusão de rótulos, é a inclusão da informação de intensidade. Para isso são utilizados *patches* em torno do *voxel* considerado. Os *voxels* fora dos *patches* são desconsiderados, pois são condicionalmente independentes dos *voxels* dos *patches*. Então alteramos os termos F_i para $F_i(y)$, onde $y \in N(x)$, com $N(x)$ sendo um *patch* centrado em x . Quando são incluídas as informações de intensidade na Equação 40 temos :

$$M_x(i, j) = p(\delta^i(x)\delta^j(x) = 1 | F_T, F_1, \dots, F_n) \alpha \left[\sum_{y \in N(x)} |F_T(y) - F_i(y)| |F_T(y) - F_j(y)| \right]^\beta \quad (41)$$

Esta aproximação de $M_x(i, j)$ é baseada na suposição de que a esperança da diferença de rótulos produzida por um atlas é grande quando a diferença de intensidade da imagem alvo para a imagem deformada pelo atlas é alta.

A fusão conjunta de rótulos é utilizada neste trabalho para a segmentação inicial da próstata, utilizando múltiplos atlas. Esta técnica é utilizada nesta etapa pois tem grande precisão, embora necessite de uma técnica complementar para gerar uma segmentação mais precisa.

3.8 Modelo de Ising

O modelo de Ising estuda os domínios magnéticos de alguns tipos de materiais que sofrem uma magnetização espontânea a uma certa temperatura. A ocorrência deste fenômeno se deve ao fato da temperatura influenciar a orientação dos *spins* atômicos (MCCOY; WU, 2014).

Sua versão original foi proposta por Wilhelm Lenz, em 1920 e resolvido por Ernst Ising, em 1925. A modelagem original contava com uma rede unidimensional de *spins* sujeitos a uma interação que os alinhasse.

Apesar de ter sido, originalmente, proposto para o estudo de fenômenos magnéticos, sua utilização é muito ampla em fenômenos em que a cooperação entre as partes menores de um conjunto, faz com que um padrão fique evidente. Suas aplicações vão desde a dinâmica de gases, biologia, economia, aprendizado de máquina, processamento de imagens, etc (SANTOS, 2014).

A modelagem matemática de Ising parte do princípio que os átomos estão organizados como uma rede cristalina regular (LAVIS, 2015). Os *spins* podem assumir os valores -1 e 1, que correspondem às orientações opostas de um dipolo magnético (BENTREM, 2010). A Figura 20 ilustra o fenômeno da inversão de um *spin* dentro de uma rede quadrada.

A energia que o sistema gasta para que haja um alinhamento entre *spins* é dada pela Equação 42:

$$E = -J \sum_{\langle ij \rangle} s_i s_j - B \sum_{i=1}^N s_i \quad (42)$$

onde E é a energia do sistema. A constante de acoplamento dos *spins* J indica o quanto um *spin* tende a influenciar a mudança de estado de um vizinho. Se $J < 0$ então os *spins*

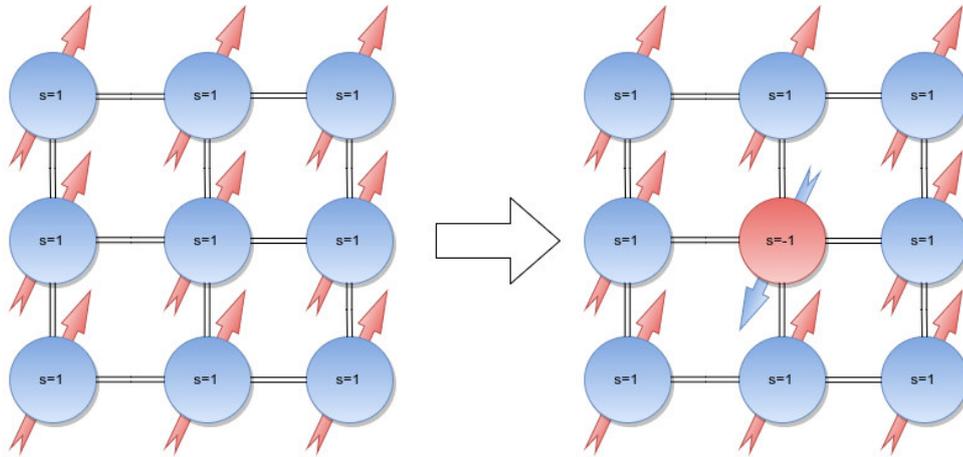


Figura 20 – Representação da inversão de um *spin* de $s = 1$ para $s = -1$ numa rede quadrada. As linhas entre os *spins* representam as suas associações.

se alinham paralelamente, se $J > 0$ os *spins* se alinham antiparalelamente. Os *spins* são representados por s e B é o campo magnético externo a qual o sistema está submetido.

Quando consideramos que as interações entre *spins* vizinhos (i, j) dentro da rede são diferentes, temos um J específico denotado por J_{ij} . Se levarmos em consideração que não há um campo externo, isto é, $B = 0$, a Equação 42 se torna

$$E = - \sum_{\langle ij \rangle} J_{ij} s_i s_j \quad (43)$$

Agora considere o modelo de Ising no *ensemble* canônico (SALINAS, 2005), isto é, em contato com um reservatório que mantém a temperatura constante. A probabilidade que o sistema assuma uma configuração de energia E é dada por:

$$P(E) = \frac{e^{-\beta E}}{Z} \quad (44)$$

onde Z é um fator de normalização chamado função de partição, $\beta = \frac{1}{kT}$, sendo k a constante de Boltzmann e T a temperatura do sistema. A função de partição é calculada através da Equação 45:

$$Z = \sum_{S_i}^N e^{\frac{-E}{T k}} \quad (45)$$

onde S_i é uma configuração que o sistema assume, N é o número total de configurações possíveis a serem atingidas e E é a energia do sistema (Equação 43).

A quantidade de configurações possíveis é muito grande, por exemplo, para uma rede com 100 *spins*, temos 2^{100} configurações possíveis, o que torna o cálculo exato de

Z praticamente impossível de se obter analiticamente. Entretanto é possível obter uma solução de Z com boa aproximação. Isto é feito utilizando o algoritmo de Metropolis.

O algoritmo de Metropolis é um tipo de método de Monte Carlo (LAVIS, 2015) que usa uma estratégia de amostragem por importância. Isto quer dizer que são desconsideradas as configurações de peso estatístico irrelevante (a maior parte das configurações). Apenas configurações com energias próximas à energia média do sistema são significativas (SANTOS, 2014).

O problema é escolher tais configurações. Para isto considere a situação em que ocorre a inversão do *spin* que leva o sistema de uma configuração σ para uma configuração ξ e provoca uma variação de energia dada por ΔE , com uma taxa de transição $w_{\xi,\sigma}$. Tem-se

$$P(E_\sigma) = \sum_{\xi} w_{\xi,\sigma} P(E_\xi) \quad (46)$$

a Equação 46 é chamada de balanço detalhado e garante a existência de um estado de equilíbrio (KRAUTH, 2006) e a taxa de transição $w_{\xi,\sigma}$ é dada por:

$$w_{\xi,\sigma} = \frac{P(E_\sigma)}{P(E_\xi)} = \frac{e^{-\beta E_\sigma}}{e^{-\beta E_\xi}} = e^{-\beta \Delta E} \quad (47)$$

Uma possível solução para Equação 47, é fazer $w_{\xi,\sigma} = e^{-\beta \Delta E}$ para $\Delta E \leq 0$ e 1 para $\Delta E > 0$ (SANTOS, 2014). Com a condição de balanço detalhado definida, é possível apresentar o algoritmo de Metropolis. Este algoritmo é baseado nas seguintes premissas:

- partindo de uma configuração inicial da rede quadrada, seleciona-se aleatoriamente um *spin* e inverte-se seu valor;
- se a energia do sistema diminui ($\Delta E < 0$), a nova configuração é aceita e outra configuração é selecionada.
- se a energia do sistema diminui $\Delta E \leq 0$, a nova configuração é aceita com probabilidade $e^{-\beta \Delta E}$

Observe que taxa de transição $w_{\xi,\sigma}$ é na verdade a probabilidade de mudança de uma configuração para outra. O algoritmo percorre todos os *spins* da malha, e este processo é repetido por uma quantidade definida de iterações. A cada iteração a temperatura do sistema é resfriada até chegar à temperatura crítica.

Isto é feito pois em baixas temperaturas, os *spins* se alinham paralelamente a passo que em temperaturas muito altas sua orientação é aleatória e a magnetização vai a zero. Na

temperatura crítica, quando a magnetização é dada pela soma dos *spins*, um aglomerado de *spins* paralelos se forma e domina o comportamento do material.

A Figura 21 ilustra a dinâmica do algoritmo de Metropolis aplicado em uma malha contendo 16 *spins*. A malha é iniciada com valores aleatórios de *spins*, a espessura da linha que une cada elemento representa a constante de acoplamento J_{ij} . A medida que o algoritmo vai progredindo é possível observar um agrupamento de *spins*.

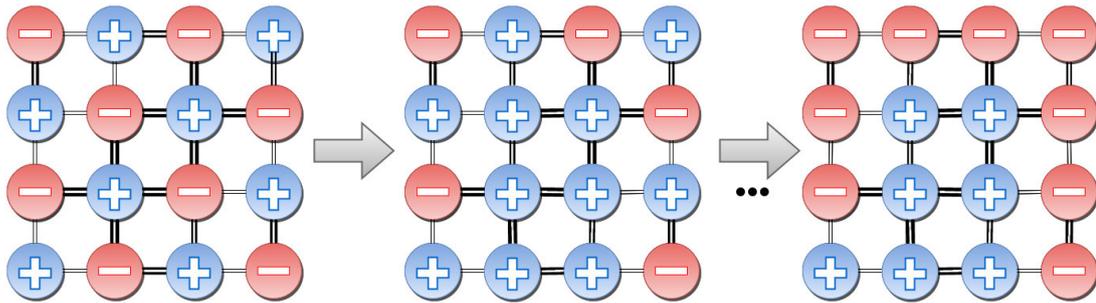


Figura 21 – Dinâmica do algoritmo de Metropolis para uma malha de 16 spins.

O modelo de Ising é utilizado neste trabalho para a modelagem dos *voxels* presentes nas imagens de RM da próstata. Os *voxels* são tratados como *spins* e a orientação do spin representa o rótulo do *voxel* como sendo pertencente à próstata ou não.

3.8.1 Algoritmo de Wolff

O algoritmo de Wolff foi proposto para simulações de Monte Carlo a fim de analisar a dinâmica do modelo de Ising (GOULD et al., 1996; KOMURA; OKABE, 2012). Este algoritmo tem como objetivo criar clusters de *spins* e em seguida atualizar simultaneamente todos os *spins* do *cluster* durante uma iteração de Monte Carlo. Esta estratégia tem como vantagens a solução do problema da desaceleração crítica (NYFELER; WIESE, 2005) e aumento da qualidade de medições estatísticas (JANKE; SCHAKEL, 2004).

Os clusters gerados pelo algoritmo de Wolff são construídos da seguinte forma: inicialmente é escolhido aleatoriamente um *spin* para ser a semente do algoritmo, em seguida é verificada a variação da energia causada pela mudança de estado de um *spin*, dada pela Equação 48:

$$\Delta E = E_{i+1} - E_i \quad (48)$$

onde ΔE é a variação da energia, E_{i+1} é a energia após a mudança de estado do *spin* semente, e E_i é a energia antes da mudança de estado. Tanto E_{i+1} e E_i são obtidas pela

Equação 43. Se $\Delta E \leq 0$, então os *spins* são adicionados ao *cluster* com uma probabilidade $P_{add} = 1$. Se $\Delta E > 0$, então os *spins* são adicionados ao *cluster* com probabilidade P_{add} , dada pela Equação 49:

$$P_{add} = 1 - e^{\frac{-2\Delta E}{T k_B}} \quad (49)$$

Este processo se repete até que todos os *spins* sejam analisados.

A Figura 22 ilustra a aplicação do algoritmo de Wolff numa rede de tamanho 6×7 . A configuração *a* corresponde ao estado inicial da malha, as linhas mais espessas indicam o acoplamento entre *spins* vizinhos (J_{ij} da Equação 43). A configuração *b* mostra os clusters iniciais (circundados pelas linhas pontilhadas) e a configuração *c* mostra o resultado final do algoritmo após todos os *spins* terem sido atualizados.

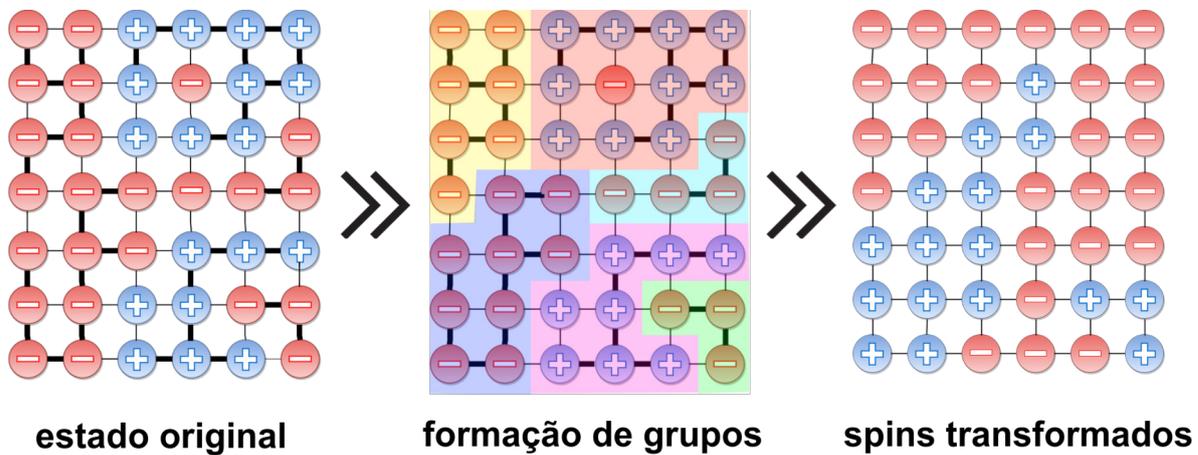


Figura 22 – Configurações de uma rede de tamanho 6×7 , os *spins* evoluem de acordo com o algoritmo de Wolff.

3.8.2 Medições do Modelo de Ising

A partir da dinâmica do modelo de Ising é possível obter medidas termodinâmicas, que descrevem macroscopicamente o sistema. A seguir são apresentadas as medidas utilizadas neste trabalho.

- Magnetização por *spin* $\langle M \rangle$: mede a contribuição de cada *spin* ao campo magnético gerado espontaneamente pela rede de *spins*. Podemos calcular $\langle M \rangle$ através da Equação 50

$$\langle M \rangle = \frac{1}{N} \sum_i^N s_i \quad (50)$$

onde N é a quantidade de *spins*, o termo $\sum_i^N s_i$ é conhecido como magnetização M .

- Densidade energética $\langle E \rangle$ mede a energia total gasta para que o sistema esteja em equilíbrio em relação a quantidade de *spins*, $\langle E \rangle$ é calculado pela Equação 51

$$\langle E \rangle = -\frac{1}{N} \sum_k^N E_k \quad (51)$$

onde E_k é dado pela Equação 43.

- Calor específico (C) mensura a quantidade de energia por *spin* necessária para que a temperatura do sistema varie. Esta medida está intimamente ligada à variância da energia do sistema, como pode ser visto na Equação 52

$$C = \frac{1}{NT^2} (\langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2) \quad (52)$$

onde $\langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2$ é a variância da energia (Equação 43) do sistema obtida pelo algoritmo de Wolff. A quantidade de *spins* é representada por N e a temperatura do sistema é T .

- Suscetibilidade magnética χ : mensura a capacidade de um material se magnetizar sob a ação de uma estimulação magnética. É calculada pela Equação 53

$$\chi = \frac{1}{NT} (\langle M^2 \rangle - \langle M \rangle^2) \quad (53)$$

onde $\langle M^2 \rangle - \langle M \rangle^2$ é a variância obtida pela aplicação do algoritmo de Wolff.

- Entropia de bloco $S_{M \times N}$: calcula a entropia em relação a uma região retangular de tamanho $M \times N$. Esta medida é muito importante na descrição de uma sequência de elementos que se repetem dentro da rede de *spins*. O valor de $S_{M \times N}$ é dado pela Equação 54

$$S_{M \times N} = p(A_{M \times N}) \ln \frac{1}{p(A_{M \times N})} \quad (54)$$

onde $p(A_{M \times N})$ é a probabilidade de ocorrência do bloco de *spins* denotado por $A_{M \times N}$. Nota-se que é necessário especificar uma configuração particular de *spins* para obter o valor desta medida.

- Correlações *spin-spin*: esta medida nos diz o quanto de correlação podemos esperar entre dois spins que estão a uma certa distância d . É fácil notar que esta medida depende do parâmetro d , por isso para cada d temos uma correlação. Outro parâmetro que não aparece na Equação 55, mas que é de grande importância é um eixo no

qual será calculada a distância. Neste caso o eixo escolhido é aquele cujos elementos obedecem a relação s_{xy} , onde $x = y$.

$$\chi_n(d) = \frac{\sum \sum (s_{xx}s_{xy}) + (s_{xx}s_{yx})}{\sum \sum 2} \quad (55)$$

3.9 Modelos probabilísticos

A utilização de modelos probabilísticos (MP) é bem ampla no contexto da segmentação de imagens (GHOSE et al., 2013). Neste trabalho utilizamos modelos probabilísticos para auxiliar o algoritmo de Metropolis (KRAUTH, 2006) a encontrar o volume mais próximo possível da próstata.

3.9.1 Modelo Probabilístico de Posições

Este modelo probabilístico representa a distribuição espacial dos *voxels* pertencentes ao volume da próstata nas marcações do especialista, onde cada elemento representa a probabilidade amostral do *voxel* pertencer a próstata.

Para a construção do modelo denotado por M , considere $F_i(x, y, z)$ o *voxel* da posição (x, y, z) do i -ésimo volume da base de treinamento que pertence ao objeto (próstata), $p(F(x, y, z))$ é definida como a probabilidade amostral do *voxel* da posição (x, y, z) fazer parte do objeto, que é dada pela Equação 56

$$p(F(x, y, z)) = \frac{\sum_i^n F_i(x, y, z)}{n} \quad (56)$$

onde n é a quantidade de volumes da base de treinamento.

Foi criado um volume com as mesmas dimensões dos exemplos da base de treinamento e para cada posição (x, y, z) o valor do *voxel* foi configurado como $p(F(x, y, z))$. A Figura 23 mostra o processo de criação do modelo gerado. A Figura 23(a) mostra os volumes das marcações do especialista (em binário), a Figura 23(b) mostra o MP gerado com uma pseudo cor, para enfatizar como as probabilidades estão distribuídas no modelo.

A Figura 23(c) mostra os *voxels* com maior probabilidade de pertencerem à próstata em tonalidades de vermelho. Enquanto as tonalidades mais próximas do azul indicam menor probabilidade do *voxel*.

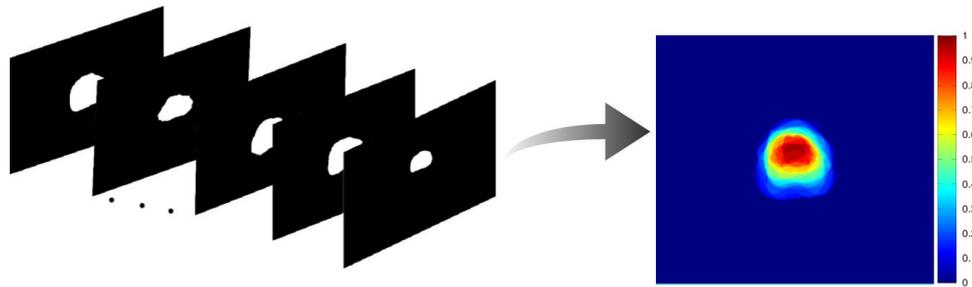


Figura 23 – Criação do modelo probabilístico geral: a) as imagens segmentadas pelo especialista; b) o modelo gerado em tons de cinza; c) versão do modelo colorida artificialmente.

É possível observar na Figura 23(b) que os *voxels* com maiores probabilidades (em vermelho) se concentram na região central da imagem, e a medida que os *voxels* se afastam do centro as probabilidades diminuem (em azul). Esta característica se deve ao fato da próstata se encontrar na região central nas imagens utilizadas na construção do modelo probabilístico.

Outra característica interessante é a formação de faixas contínuas de voxels com mesma probabilidade, como pode ser visto na Figura 23(b). Esta característica é muito importante na etapa de refinamento da segmentação, pois permite utilizar todos os *voxels* com a mesma probabilidade e que são vizinhos de uma maneira simples.

3.9.2 Modelo Probabilístico de Intensidades

O modelo probabilístico de intensidade, representa a distribuição das intensidades de voxels da próstata. Este modelo é construído como uma distribuição gaussiana, para isso são criadas dois tipos de imagens, média e desvio padrão. Essas imagens são obtidas das classes de imagem, no caso próstata e não próstata.

A probabilidade é obtida através da distribuição gaussiana, onde o centro e largura da gaussiana são dados pela imagem média e imagem de desvio padrão, como pode ser visto na Equação 57:

$$P_{int}(V(x, y, z)) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{V(x,y,z)}} \exp\left(-\frac{(V(x, y, z) - \mu_{V(x,y,z)})^2}{2\sigma_{V(x,y,z)}^2}\right) \quad (57)$$

onde $\sigma_{V(x,y,z)}$ é o voxel na posição (x, y, z) da imagem de desvio padrão, enquanto que $\mu_{V(x,y,z)}$ é o voxel na posição (x, y, z) da imagem média.

A Figura 24 ilustra os mapas probabilísticos de intensidade. São mostradas as imagens dos mapas de intensidade da próstata e do que não é próstata. É notável que as próstatas se concentram na região central das imagens, parte mais clara na Figura 24(a), a imagem de desvio padrão da próstata reforça essa hipótese, visto que na região central na Figura 24(b) é mais escura o que indica pouca variação nessa região. A Figura 24(c) e a Figura 24(d) representam as imagens da média e desvio padrão da não próstata.

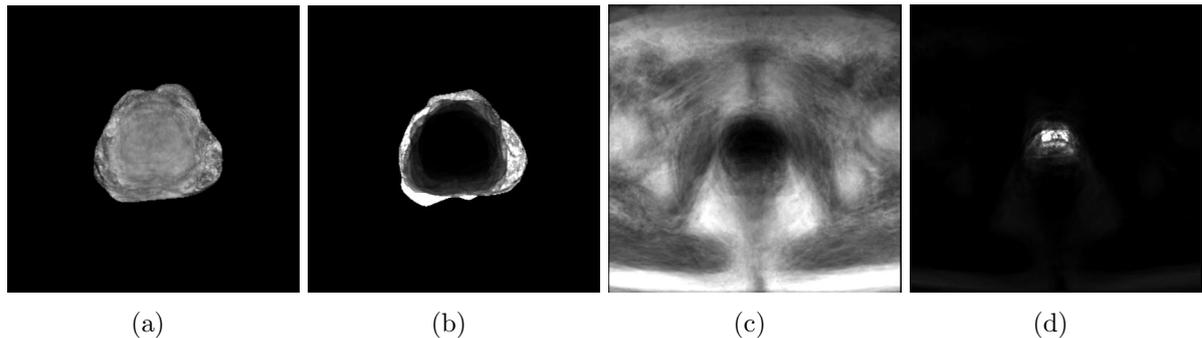


Figura 24 – Imagens dos modelos probabilísticos. (a) imagem da próstata média, (b) imagem do desvio padrão da próstata, (c) imagem da não próstata média, (d) imagem do desvio padrão da não próstata.

Assim como o modelo probabilístico de posição, as imagens de média e desvio padrão geradas são obtidas de todos os atlas da base. Estes modelos probabilísticos são utilizados no modelo de Ising para o cálculo da energia, que funciona como uma métrica na determinação se uma voxel pertence a próstata ou não.

3.10 Reconhecimento de Padrões

As técnicas de Reconhecimento de Padrões (RP) classificam informações (padrões) baseado ou em conhecimento prévio ou em informações estatísticas extraídas dos padrões. Um padrão é tudo aquilo para o qual existe uma entidade nomeável representante, geralmente, criada através do conhecimento cultural humano (ALMEIDA DE J.D.S. ; LUÍS, 2010). O objetivo do RP é a classificação (agrupamento das amostras em classes) e o reconhecimento de objetos desconhecidos como pertencente a uma das classes criadas.

Os sistemas de RP são formados por um sensor que captam observações a serem classificadas ou descritas; um mecanismo de extração de características que discretiza as observações captadas pelo sensor para formar o vetor de características; e por último um mecanismo que rotula as amostras observadas, essa rotulagem pode ser feita de

duas maneiras: supervisionada e não supervisionada. Na abordagem supervisionada um supervisor apresenta um conjunto de dados já rotulados, chamado conjunto de treinamento, para que o padrão seja aprendido. Na abordagem não supervisionada o próprio mecanismo de classificação agrupa os dados e consecutivamente rotula os agrupamentos.

Um dos pontos cruciais de um sistema RP é a escolha de características. As características devem conter a maior parte da informação relevante e a dimensão do conjunto de características não deve ser muito grande. Para isso, é importante utilizar um método que diminua a quantidade de características, principalmente as que não acrescentam muita informação a cerca de um padrão.

A seguir será visto um método de classificação supervisionado amplamente utilizado na literatura pela sua robustez e rapidez, chamado Máquina de Vetores Suporte.

3.10.1 Máquinas de Vetores Suporte

A Máquina de Vetor Suporte (MVS) é um método de aprendizagem de máquina supervisionado usado para estimar uma função com o objetivo de classificar um conjunto de dados em classes. Um método de aprendizado supervisionado significa que a partir de um conjunto de casos previamente rotulados, chamado conjunto de treinamento, o método é capaz de aprender a reconhecer um padrão (MA; GUO, 2014).

A MVS é fortemente baseada na teoria da otimização matemática, já que o seu funcionamento consiste em maximizar a distância entre pontos que representam as duas classes e uma superfície de separação, chamada de hiperplano (VAPNIK; IZMAILOV, 2017). As restrições do problema são representadas pelos casos do conjunto de treinamento.

A MVS foi originalmente desenvolvida para lidar com conjuntos de dados linearmente separáveis. A classificação de conjuntos linearmente separáveis consiste em determinar uma função $f : x \subseteq \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}$, onde uma dada entrada $x = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}^T$ é considerada parte da classe positiva se $f(x) > 0$ e negativa em caso contrário, se $f(x)$ é uma função linear de $x \in X$ então $f(x)$ pode ser escrita como:

$$f(x) = \langle w \cdot x \rangle + b = \sum_{i=1}^n w_i x_i + b \quad (58)$$

sendo $(w, b) \in \mathfrak{R}^n \times \mathfrak{R}$ os parâmetros que controlam a função e a regra de decisão que é geralmente dada pelo sinal de $f(x)$, convencionou-se que o $\text{signal}(0) = 1$. Os parâmetros w_i são aprendidos por um algoritmo de aprendizado a partir dos x_i .

O MVS utiliza um algoritmo de aprendizado supervisionado, chamado de vetores suporte para encontrar o hiperplano, isto significa que é necessária a existência de uma sequência de casos de treino os quais contém um rótulo indicando a classe da amostra pré-classificada. O objetivo após o treinamento é classificar novas amostras ainda não rotuladas.

Originalmente a MVS trabalha apenas com conjuntos de dados linearmente separáveis. Para que a MVS possa classificar amostras que não são linearmente separáveis, é necessário aplicar uma transformação não-linear que transforme o espaço entrada para um novo espaço chamado espaço de características. Um conjunto de dados é dito não-linearmente separável, caso não seja possível separar os dados com um hiperplano.

O espaço de características deve apresentar dimensão suficientemente grande (SMOLA, 2000), e através dele, a amostra pode ser linearmente separável. Uma vez realizada a mudança do espaço de entrada para o espaço de características é possível definir um hiperplano de separação através de uma função linear. Para a construção do hiperplano no espaço de características é utilizada uma função K chamada de núcleo (*kernel*).

Uma função núcleo calcula o produto interno de dois vetores do espaço de entrada (x_i e x_j) para o espaço de características. A função núcleo é dada por:

$$K(x_i, x_j) = (\langle \Phi(x_i) \cdot \Phi(x_j) \rangle) \quad (59)$$

é necessário que a função $\Phi(\cdot)$ pertença a um domínio em que seja possível o cálculo do produto interno. A função K pode realizar o mapeamento das amostras para um espaço de dimensão muito elevada sem aumentar a complexidade dos cálculos. Uma importante família de funções de núcleo é a função de base radial, muito utilizada em problemas de reconhecimento de padrões e também utilizada neste trabalho. A função de base radial é definida por:

$$K(x_i, x_j) = e^{-\frac{\|x_i - x_j\|}{2\gamma}} \quad (60)$$

Neste trabalho a MVS será utilizada para a classificação de regiões de interesse que podem conter lesões da próstata, isto é feito a partir das características de textura de imagens obtidas pelas medidas do modelo de Ising.

3.10.2 Validação do resultados da classificação

Nesta seção são apresentadas as medidas utilizadas na avaliação da metodologia. As medidas foram divididas em dois grupos, medidas de avaliação da segmentação e da classificação de lesões.

3.10.2.1 Medidas de avaliação da segmentação

As métricas adotadas para a avaliação da segmentação da próstata neste trabalho podem ser divididas em dois tipos: métricas de volume e métricas de contorno. As medidas de volume levam em conta todos os *voxels* da imagem, enquanto as medidas de contorno consideram apenas os *voxels* presentes nas bordas dos objetos segmentados.

As métricas de volume utilizadas foram: o coeficiente de Dice (DSC) (LITJENS et al., 2014b), volume relativo da diferença (RVD)(LITJENS et al., 2014b), fração de verdadeiros positivos (TPF). Estas são métricas amplamente utilizadas na literatura para medir o desempenho da segmentação. As duas primeiras são mais específicas para dados volumétricos e as outras são muito utilizadas em detecção de objetos (FENSTER; CHIU, 2005).

O DSC é dado pela Equação 61:

$$DSC(X, Y) = \frac{2|X \cap Y|}{|X| + |Y|} \times 100\% \quad (61)$$

onde $|X|$ é o volume de referência da marcação do especialista e $|Y|$ é o volume obtido pela técnica de segmentação. A faixa de valores compreendidos por esta medida vai de 0% (nenhuma correspondência entre os volumes) a 100% (total correspondência entre os volumes).

O volume relativo da diferença é dado pela Equação 62:

$$RVD(X, Y) = 100 * \left(\frac{|X|}{|Y|} - 1 \right) \quad (62)$$

valores negativos indicam que o volume segmentado pelo algoritmo é maior que o volume de referência, zero indica que os volumes são iguais e valores positivos indicam que o volume de referência é maior do que o segmentado pelo algoritmo.

As métricas de contorno utilizadas foram: a distância absoluta média da superfície (MAD) e a distância de Hausdorff (MAXD). A MAD é definida como a distância entre

o vértice m_i do contorno M e o vértice mais próximo do contorno A. O conjunto M é dado por $m_i : i = 1, \dots, N$, obtido da marcação do especialista e o contorno gerado pelo algoritmo é dado por A $a_i : i = 1, \dots, N$. Podemos definir o MAD pela Equação 63. A MAXD é a maior distância obtida pelo MAD, é dada pela Equação 64.

$$MAD = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K d(m_i, A) \quad (63)$$

$$MAXD = \max\{d(m_i, A)\} \quad (64)$$

3.10.2.2 Medidas de avaliação da classificação

A avaliação do desempenho da metodologia proposta é feito por meio das seguintes métricas: sensibilidade, especificidade e acurácia. Para o cálculo destas métricas é definido TP como a quantidade de verdadeiros positivos, TN são verdadeiros negativos, FP são os falsos positivos e FN são os falsos negativos.

A sensibilidade é dada pela Equação 65, a especificidade é dada pela Equação 66, e a acurácia dada pela Equação 67.

$$sen = \frac{TP}{TP + FN} \quad (65)$$

$$esp = \frac{TN}{TN + FP} \quad (66)$$

$$acc = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (67)$$

Dessa forma, uma lesão que foi classificada como lesão é um verdadeiro positivo. A sensibilidade mede a taxa de verdadeiros positivos, enquanto a especificidade mede a taxa de verdadeiros negativos e a acurácia mede a taxa de acerto tanto de verdadeiros positivos como verdadeiros negativos.

4 Segmentação da próstata

Neste capítulo é apresentada a metodologia para a segmentação automática da próstata. Em seguida são apresentados os resultados obtidos e é feita uma discussão sobre eles. Finalmente são feitas algumas considerações sobre a metodologia para a segmentação automática da próstata.

4.1 Metodologia

Nesta seção é apresentada a metodologia para a segmentação da próstata. O método de segmentação proposto é baseado em quatro etapas: aquisição, pré-processamento, segmentação inicial e refinamento da segmentação.

A aquisição consiste na utilização de três bases de imagens de RM com ponderação em T2. O pré-processamento tem como objetivo reduzir ruídos e realizar a correção de *bias field*.

A segmentação inicial é necessária pois há uma considerável variação do tamanho e formato da próstata. Isto dificulta a construção de um modelo probabilístico geral para que a segmentação seja precisa. Nesta etapa obtemos um volume próximo ao da próstata que pode ser menor ou maior que o volume desejado.

A segunda etapa consiste do refinamento da segmentação obtida na primeira etapa, que é realizado com o modelo de Ising. São construídos o modelos probabilísticos de posição e de intensidades que são associados aos volumes das próstatas. O fluxo de atividades pode ser visto na Figura 25.

4.1.1 Aquisição de imagens

As imagens médicas utilizadas na avaliação da segmentação da próstata foram obtidas de três bases de imagens públicas: Prostate 3T, PROMISE12 e Prostate Fused-MRI-Pathology. O objetivo de utilizar essas bases é validar a metodologia proposta em conjuntos diferentes de exames de RM da próstata.

A Base Prostate 3T tem como principal característica o fato de ter sido adquirida pela mesma equipe de radiologistas no mesmo centro, portanto há pouca variação no tocante a intensidade de *voxels* nesta base. Já a base PROMISE12 apresenta grande

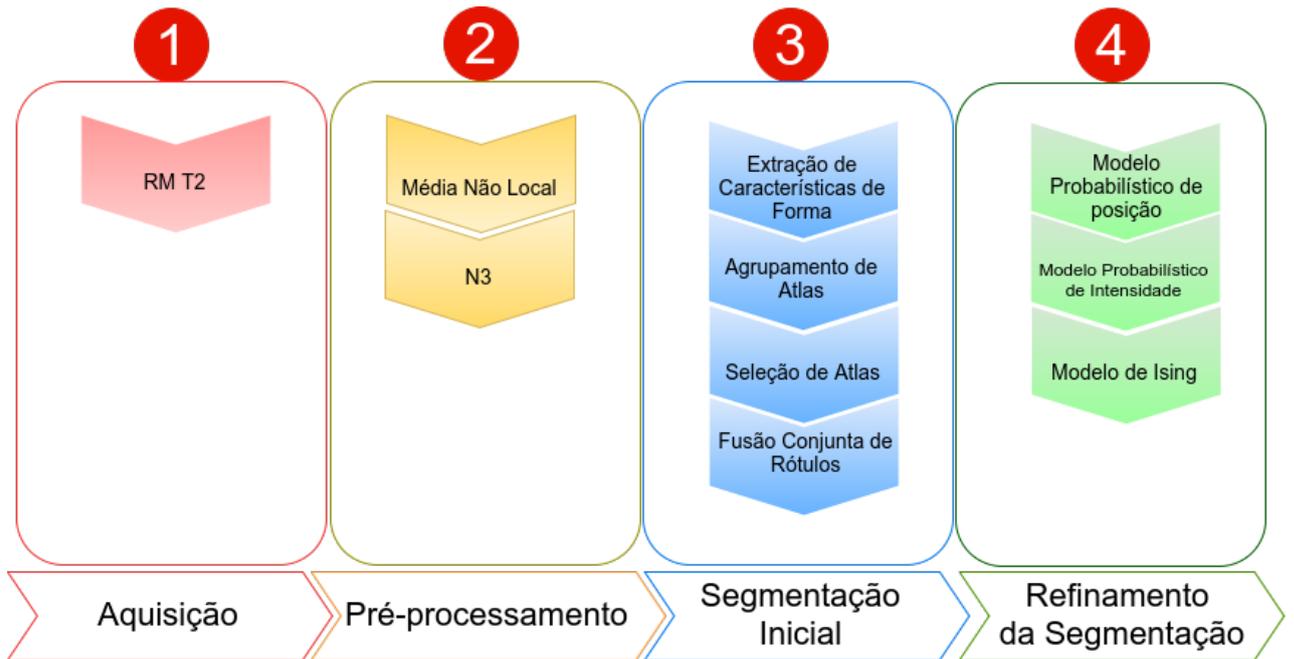


Figura 25 – Fluxograma da segmentação da próstata.

variação nos exames, visto que foram obtidos em centros diferentes, por equipes diferentes. As duas primeiras bases apresentam apenas marcações da próstata, enquanto que a base Prostate Fused-MRI-Pathology apresenta marcação da próstata e das lesões, o que a torna muito útil para verificar o fluxo completo da metodologia proposta neste trabalho

Os exames da base Prostate 3T foram realizados em equipamento Siemens TIM, obtidas do Radboud University Nijmegen Medical Centre (RUNMC), Holanda. A ponderação utilizada é T2, com fatias de 4mm de espessura com campo de 3T (??).

A distribuição é feita em formato DICOM, cada arquivo contém os parâmetros de aquisição do exame, exceto informações privadas de cada paciente. Esta base é constituída de 30 casos com as respectivas marcações do especialista.

A base PROMISE12 é formada por 50 casos, obtidos por RM com ponderação em T2 e no plano axial. Esses casos incluem além do exame de RM uma máscara contendo a marcação do especialista. Os dados foram adquiridos em vários centros e os *scanners* de RM são de diferentes fornecedores e possuem diferentes protocolos de aquisição (por exemplo, diferenças na espessura da fatia, com / sem bobina endorretal). O conjunto é selecionado de tal forma que há uma grande variação nos tamanhos e na aparência da próstata.

A distribuição dos exames é feita em formato MHD / RAW. Todas as imagens ponderadas em T2 tem *voxel* com quantização de 16 bits. As imagens possuem dimensões variadas tanto na quantidade de fatias como na altura e largura.

A terceira base de imagens utilizadas neste trabalho fazem parte da coleção Prostate Fused-MRI-Pathology. Estes exames, juntamente com o *ground truth* foram obtidos do National Cancer Imaging Archive (NCIA) e estão disponíveis na internet pelo The Cancer Imaging Archive (TCIA) (BLOCH et al., 2015).

Esta base compreende um total de 28 exames de RM obtidos com quatro parâmetros: ponderação em T1 e T2, difusão ponderada e melhoramento de contraste dinâmico. Todas as RMs são acompanhadas da histologia digitalizada obtidas da prostatectomia radical (SINGANAMALLI et al., 2016).

As imagens obtidas das RMs estão no formato DICOM, e foram obtidas com campo de 3 Tesla, as RMs em T2 foram adquiridas no plano axial, coronal e sagital, enquanto as imagens com os outros parâmetros foram obtidas apenas no plano axial. As imagens possuem 16 bits por voxel, espaçamento entre voxels de $0.6mm \times 0.6mm$ e a espessura em cada fatia é de $3mm$. Em todos os exames as fatias têm resolução de 320×320 *pixels*, entretanto o número de fatias é variado.

Apenas 16 casos contém as delineações das lesões, por esta razão são utilizadas neste trabalho apenas estes 16 exames. A coleta e análise de dados foram fornecidas por Anant Madabhushi, PhD, Case Western Reserve University e Michael D. Feldman, MD, PhD, Hospital da Universidade da Pensilvânia (TOTH et al., 2014).

A Figura 26 mostra três exemplos de imagens de RM utilizadas neste trabalho. Os contornos na cor vermelha indicam as próstatas. A Figura 26(a) é um exemplo da base Prostate 3T, a Figura 26(b) é um exemplo da base PROMISE12 e Figura 26(c) é um exemplo da base Prostate Fused-MRI-Pathology.

4.1.2 Pré-processamento

Durante a etapa de pré-processamento são aplicados em sequencia os filtros da média não local e N3 em todas as imagens da base. A Figura 27 ilustra o a sequência de filtros aplicados durante o pré-processamento.

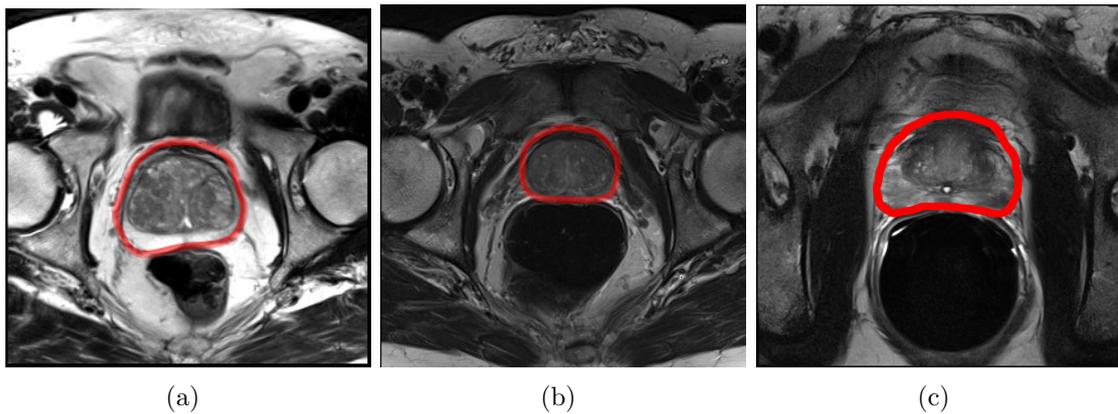


Figura 26 – Exemplo das imagens utilizadas neste trabalho. Na Figura 26(a) um exemplo da base Prostate 3T, na Figura 26(b) um exemplo de imagem da base PROMISE12 e na Figura 26(c) um exemplo de imagem da base Prostate Fused-MRI-Pathology

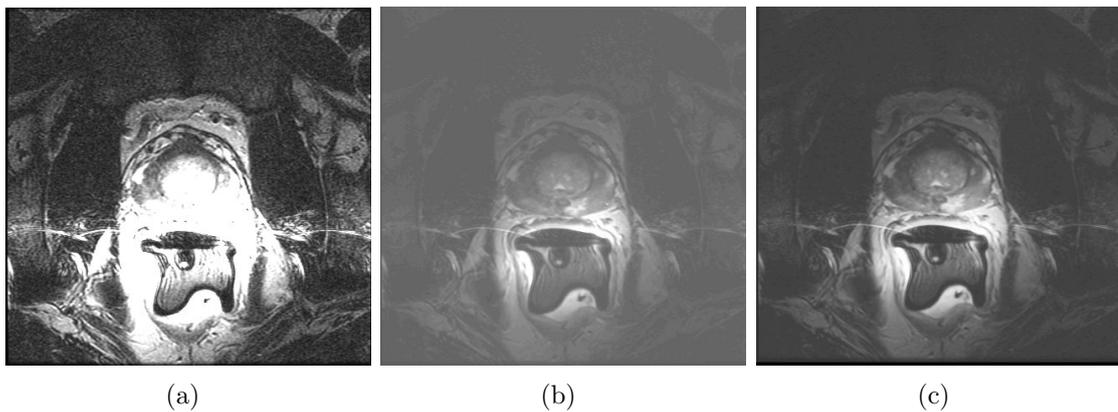


Figura 27 – Pre-processamento aplicado ao exame CASE02. (a) Imagem original, (b) aplicação da média não local, (c) aplicação do N3.

Como pode ser visto na Figura 27(a) existem muitos ruídos e o *bias field* corrompeu a imagem de modo que não é possível distinguir o contorno da próstata. Com a aplicação do filtro da média não local (Figura 27(b)) é possível ver bem menos ruídos e a definição mais nítida do contorno da próstata. Já na Figura 27(c) é possível ver a próstata com muito mais definição, após a aplicação do filtro N3.

4.1.3 Segmentação Inicial

A segmentação inicial é necessária, pois há uma considerável variação do tamanho e formato da próstata, o que dificulta a a segmentação precisa da próstata em apenas uma

etapa. Por isso, a segmentação inicial obtém um volume próximo ao da próstata que pode ser menor ou maior que o volume desejado.

A etapa de segmentação inicial consiste em aplicar a fusão conjunta de rótulos de vários atlas. Isto gera um volume aproximado da próstata. Entretanto existem diversos fatores que causam imprecisões nesta operação.

Entre diversos fatores podemos destacar a variação dos protocolos de aquisição de imagem, estruturas anatômicas e até condições patológicas entre os diferentes sujeitos. Para contornar essas dificuldades, foram adotadas duas medidas: a) construir grupos de atlas baseados na forma da próstata e b) seleção automática dos atlas.

4.1.3.1 Agrupamento de Atlas

O agrupamento de atlas tem a finalidade de reduzir a quantidade de operações de registro realizadas durante a segmentação. Além disso sabe-se de antemão que as imagens possuem significativas variações de dimensões e formas das próstatas, o que geram segmentações falhas (LITJENS et al., 2014b).

O principal desafio nesta tarefa é encontrar quais são os grupos presentes na base de atlas. Para isso é necessário um algoritmo de agrupamento que não requer como parâmetro a quantidade de grupos. O algoritmo escolhido para esta tarefa foi o quality threshold (QT) (FILHO et al., 2014).

O QT é utilizado para descobrir quais grupos de atlas estão presentes na base de imagens. Para isto são extraídas as características descritas na Seção 3.5 de cada atlas. Este processo gera um vetor de características que é utilizado como entrada para o QT.

A Figura 28 ilustra o processo de agrupamento dos atlas na metodologia proposta. Inicialmente os atlas das próstatas estão desagrupados (Figura 28(a)), em seguida, são extraídas características de forma de cada atlas (Figura 28(b)), e finalmente o QT é aplicado e gera os grupos de atlas, conforme pode ser visto na Figura 28(c).

A extração das características da próstata foi realizada de duas formas. Primeiro foram extraídas características de toda a glândula. Em seguida a próstata foi dividida em três secções, e foram extraídas características para cada secção próstata.

As características de toda a glândula têm como objetivo extrair informações gerais do exame, como a quantidade de fatias, largura, altura e volume total (Subseção 5.1.4). As

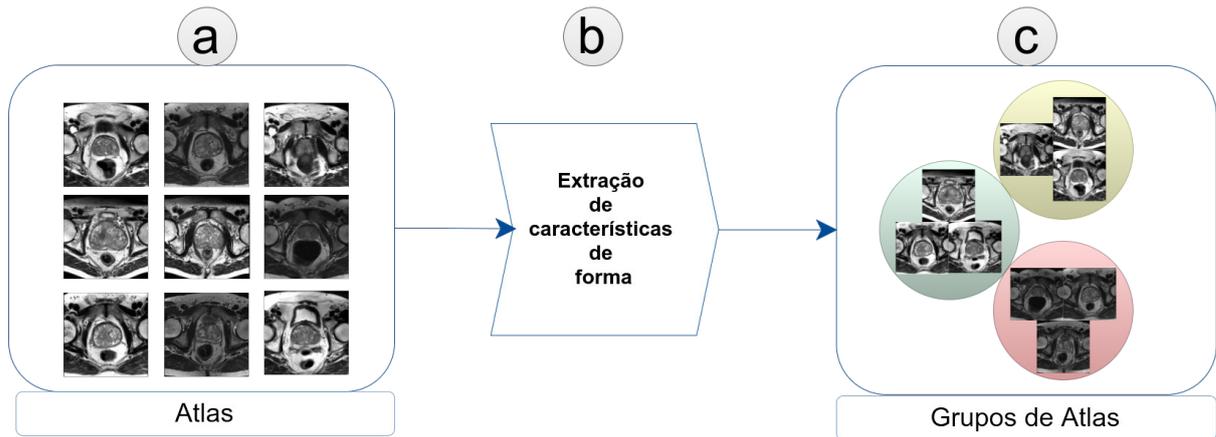


Figura 28 – Agrupamento dos atlas através do QT. Em (a) os atlas estão desagrupados, em seguida são extraídas as características de forma, em (b). Em (c) é aplicado o QT para gerar grupos de atlas de próstatas semelhantes.

características de secções da próstata, tem como objetivo extrair informações específicas sobre a forma da próstata.

O seccionamento da próstata segue a sua estrutura anatômica da próstata: base, glândula mediana e ápice (VILLEIRS et al., 2005). Para cada secção foram extraídas as seguintes características: circularidade, redondeza, diâmetro de Feret, achatamento e volume.

Estas características foram escolhidas devido à sua capacidade de discriminar formas arredondadas, que são as principais diferenças anatômicas entre cada secção da próstata (ROSENKRANTZ et al., 2016). A Figura 29 ilustra o esquema de extração de características de um atlas da próstata.

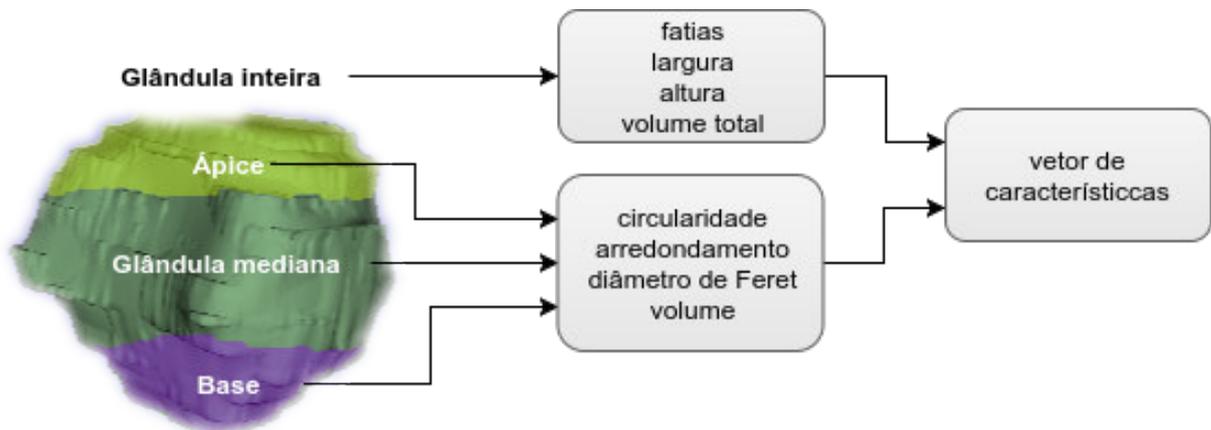


Figura 29 – Secções da próstata. Azul a base, verde glândula mediana e amarelo o ápice.

A partir dos grupos criados, foi utilizado um esquema para selecionar um atlas representante de cada grupo. Em seguida é descoberto o atlas mais similar à imagem alvo, conforme é descrito na Subseção 4.1.3.2.

4.1.3.2 Seleção de Atlas

A seleção de atlas tem um papel de grande importância na metodologia proposta. Esta seleção permite uma redução do custo computacional da metodologia. Já que nem todos os atlas são registrados na imagem alvo.

O primeiro passo é selecionar atlas representantes de cada grupo. Isto é feito da seguinte maneira. Calcula-se o vetor de características correspondente ao centroide do grupo. Em seguida é selecionado o atlas cujo vetor de característica é mais similar ao vetor centroide. A similaridade é calculada pela distância euclidiana. A Figura 30 ilustra esse processo,

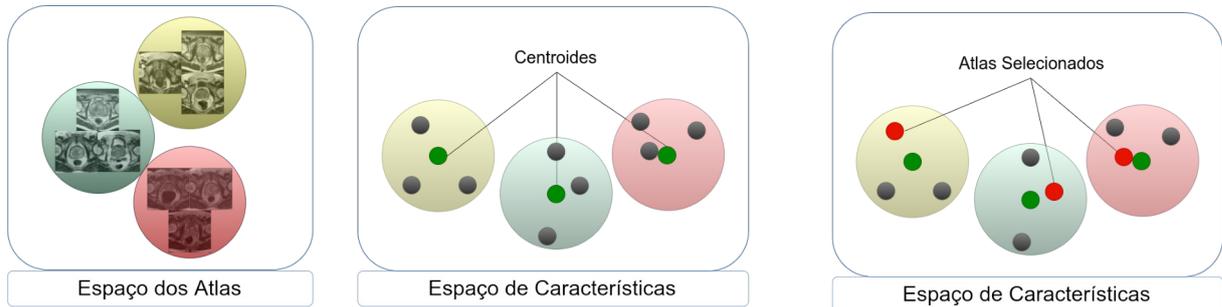


Figura 30 – Processo de seleção de atlas.

O passo seguinte é utilizar a fusão de rótulos descrita na Subseção 3.7.1 com os atlas selecionados. Esta é avaliada através da informação mútua e diferença quadrática entre os atlas e a imagem alvo. A informação mútua é dada por:

$$MI(T, A) = H(T) + H(A) - H(T, A) \quad (68)$$

onde a função $H()$ é a entropia, dada por:

$$H(X) = - \sum_x p(x) \log p(x) \quad (69)$$

onde T é a imagem alvo, A é o atlas e x é um voxel.

A diferença quadrática $\Delta(T, A)$ entre os atlas A e a imagem alvo T é dada por:

$$\Delta(T, A) = \sqrt{\sum_{i=0}^N (T(x_i) - A(x_i))^2} \quad (70)$$

onde x_i é um voxel da imagem.

O atlas com os menores valores de $MI(T, A)$ e $\Delta(T, A)$, terá seu respectivo grupo selecionado para a geração dos modelos probabilísticos, conforme será descrito a seguir

Esta abordagem resulta em uma segmentação da próstata mais próxima do desejado. A máscara de segmentação da próstata nesta fase é usada para inicializar a próxima etapa da segmentação, como será descrito na Subseção 4.1.3.4.

4.1.3.3 Modelo de Ising

A adequação da imagem de RM para o modelo de Ising foi feita de tal maneira que consideramos o sistema como a imagem, representada como uma malha regular. Cada *spin* corresponde a um *voxel* e o seu valor consiste do rótulo a ser atribuído ao *voxel*, no caso próstata (1) ou fundo (-1). A constante de acoplamento J nos diz qual o peso que um dado *voxel* de rótulo σ_i pode alterar o rótulo do seu vizinho σ_j .

Neste caso, para cada par i, j temos um J específico denotado por J_{ij} , que é calculado com base no modelo probabilístico de posição. A atribuição dos rótulos é feita por uma variante do algoritmo proposto por Metropolis (KRAUTH, 2006). Isto permite avaliar quais mudanças de rótulos podem levar o sistema a detectar a forma da próstata.

4.1.3.4 Modelos Probabilísticos

A utilização de modelos probabilísticos na metodologia proposta auxiliou o algoritmo de Metropolis Seção 3.8 a encontrar os *voxels* que fizessem parte da próstata. Foram criados três modelos, um modelo probabilístico de posição, e dois modelos de intensidade. Um modelo para próstata e outro para não próstata.

Os modelos probabilísticos amenizam o efeito da formação de “vazios” no agrupamento de *voxels* resultantes do algoritmo de Metropolis original. Este efeito ocorre por conta da natureza estocástica do algoritmo original. A Figura 31 ilustra bem este efeito.

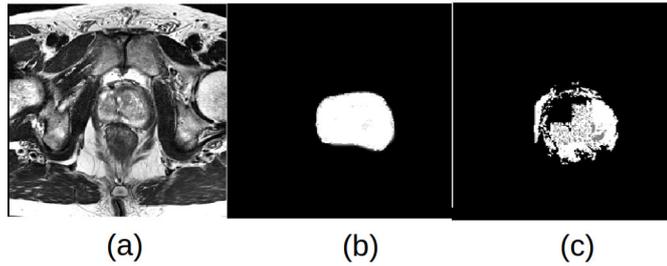


Figura 31 – Segmentação utilizando o modelo Ising em sua idéia original. (a) Imagem original, (b) ground of truth, (c) Segmentação resultante.

4.1.3.5 Algoritmo de Metropolis e Modelos Probabilísticos

A partir dos modelos probabilísticos e o modelo de Ising, foi proposta uma modificação no algoritmo de Metropolis de forma que garantisse que todos os *voxels* com probabilidade de pertencer a próstata maior que zero fossem avaliados. O uso dos modelos probabilísticos impacta em três pontos do algoritmo de Metropolis: seleção dos *spins*, ponderação das ligações entre *spins* vizinhos e probabilidade de aceitação de um estado.

A seleção dos *spins* é feita de tal maneira que apenas aqueles cuja probabilidade no modelo é maior que zero são considerados. Isto melhora a velocidade e acurácia do algoritmo.

A ponderação das ligações entre os *spins* vizinhos é obtida através da probabilidade conjunta dos dois vizinhos no modelo, conforme pode ser visto na Equação 71:

$$J_{ij} = p(F(x_i), F(x_j)) = p(F(x_i))p(F(x_j)) \quad (71)$$

onde $F(x)$ é a probabilidade de x no modelo, x_i e x_j são *spins* vizinhos no modelo.

O modelo probabilístico de intensidade é incorporado ao modelo de Ising através do cálculo da energia. Se considerarmos o campo magnético externo como sendo variável, para cada spin s há uma intensidade de campo B , que é tomado como um elemento do mapa probabilístico de intensidades. Dessa forma podemos reescrever a Equação 42, da seguinte forma:

$$E = - \sum_{\langle ij \rangle} J_{ij} s_i s_j - P_{int}(s_i) s_i \quad (72)$$

onde J_{ij} é dado pela Equação 71 e $P_{int}(s_i)$ é a probabilidade do spin com estado s na posição i , e é dado pela Equação 56.

Algoritmo 1 Metropolis Original	Algoritmo 2 Metropolis Modificado
1: $T = T_{max}$	1: $T = T_{max}$
2: $\alpha \leftarrow x$, with $0 < x < 1$	2: $\alpha \leftarrow x$, with $0 < x < 1$
3: while $T > T_{min}$ do	3: generate Model
4: $i \leftarrow rand(0, 1) * N$	4: while $T > T_{min}$ do
5: $E_i \leftarrow -\sum_{\langle ij \rangle} s_i s_j$	5: for $\forall i \in Model \mid Model(i) > 0$ do
6: $s'_i \leftarrow -s_i$	6: $E_i \leftarrow -\sum_{\langle ij \rangle} J_{ij} s_i s_j - P_{int}(s_i) s_i$
7: $E_{i+1} \leftarrow -\sum_{\langle ij \rangle} s'_i s_j$	7: $s'_i \leftarrow -s_i$
8: $\Delta E \leftarrow E_{i+1} - E_i$;	8: $E_{i+1} \leftarrow -\sum_{\langle ij \rangle} J_{ij} s'_i s_j$
9: if $\Delta E \leq 0$ then	9: $\Delta E \leftarrow E_{i+1} - E_i$;
10: $s_i \leftarrow s'_i$	10: if $\Delta E \leq 0$ then
11: else	11: $s_i \leftarrow s'_i$
12: if $rand(0, 1) < e^{\frac{-\Delta E}{T k_B}}$ then	12: else
13: $s_i \leftarrow s'_i$	13: if $Model(i) < e^{\frac{-\Delta E}{T k_B}}$ then
14: $T \leftarrow T \cdot \alpha$	14: $s_i \leftarrow s'_i$
	15: $T \leftarrow T \cdot \alpha$

Figura 32 – As duas versões do algoritmo de Metropolis. O Algoritmo 1, a versão original, o Algoritmo 2, versão modificada.

A probabilidade de aceitação de um estado depende da probabilidade do modelo. Apenas são aceitos estados com probabilidade maior que a do modelo e não de um número aleatório. A Figura 32 mostra duas versões do algoritmo de Metropolis: o Algoritmo 1 mostra a versão original, enquanto o Algoritmo 2 mostra a versão modificada com o MPG.

Após uma certa quantidade de iterações é possível observar o alinhamento dos *spins* no estado de equilíbrio (onde $T = T_{min}$) e verificar se o volume gerado corresponde ao volume da próstata.

O tamanho da vizinhança considerada para o cálculo da energia é de 26, pois estamos trabalhando em um espaço tridimensional. As modificações no algoritmo original pelo uso do MPG é visto nas linhas 3,5,6,8 e 13 do Algoritmo 2.

Esta modificação apresentou considerável melhoria na segmentação, principalmente se comparada à segmentação mostrada na Figura 31(c) que utiliza apenas as idéias básicas do modelo Ising com algoritmo de Metropolis. A Figura 33 mostra a segmentação resultante da introdução do modelo probabilístico.

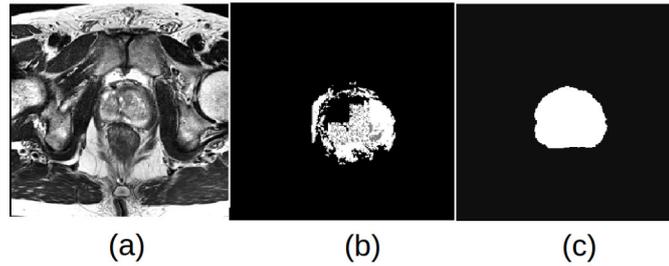


Figura 33 – Segmentação utilizando modelo de Ising e MPG. (a) Imagem original, (b) segmentação utilizando somente o modelo de Ising, (c) segmentação resultante da combinação do modelo de Ising e MPG.

A seguir serão comentados os resultados obtidos para a segmentação da próstata.

4.2 Resultados

Esta seção é voltada a avaliar os resultados obtidos na segmentação da próstata. Inicialmente é comentada a configuração dos testes utilizados, em seguida são apresentados os resultados para a segmentação inicial e refinamento da segmentação. Finalmente é feita uma discussão sobre os resultados obtidos.

4.2.1 Configuração dos Testes

A fim de avaliar a viabilidade do uso da metodologia proposta, foi adotada a estratégia de validação *leave-one-out*. Nesse tipo de validação, um exame é retirado para teste e os casos remanescentes são usados para treinamento. Essa manipulação é repetida até que cada exame tenha sido usado para validação. Esta técnica é ideal quando o número de exames é limitado, pois permite treinar em um número representativo de casos, mesmo com um pequeno conjunto de dados. Pelo fato da base utilizada conter apenas 108 casos (30 na Prostate 3T, 50 na PROMISE12 e 28 na Fused) a *leave-one-out* se mostrou a estratégia mais adequada para avaliação.

A configuração do hardware utilizado nos testes foi um processador Intel Core i7-5500U CPU 2.4GHz e 8GB de memória. Os softwares utilizados foram a biblioteca ITK (JOHNSON; MCCORMICK; IBANEZ, 2017), que foi utilizada para leitura dos arquivos DICOM, filtros de imagem e registro. Outra biblioteca utilizada foi a ANTs (AVANTS; TUSTISON; SONG, 2009), utilizada para fusão de rótulos. Para a utilização da MVS foi adotada a biblioteca LIBSVM (CHANG; LIN, 2011). Todas as bibliotecas citadas são de código aberto

e todo desenvolvimento foi realizado sobre a plataforma do sistema operacional Linux, distribuição Fedora (versão 29).

Para avaliar o tempo de processamento, três etapas merecem destaque: segmentação inicial, construção dos modelos e refinamento da segmentação. A segmentação inicial levou aproximadamente 40 minutos por exame. A construção dos modelos levou cerca de 2 segundos, e o refinamento durou cerca de 2,6 minutos.

4.2.2 Segmentação Inicial

Nesta etapa foi aplicado o QT para encontrar grupos de atlas. A quantidade mínima de elementos em cada grupo foi definida como 1. O processo para definir o limiar foi o seguinte. É estabelecido um limiar inicial que corresponde à metade da distância entre os vetores de características mais distantes. Em seguida a cada iteração do QT é calculado o diâmetro médio dos grupos, e este passa a ser o novo limiar, esse processo é repetido até que o valor do limiar não se altere ou chegue a 10 iterações. Este valor apresentou a melhor relação tempo de processamento e qualidade dos grupos.

Por conta da estratégia *leave-one-out* houve uma variação na quantidade de grupos gerados em cada teste. Em média foram gerados cerca de 5 grupos.

Os parâmetros utilizados na fusão de atlas foram: $\alpha = 0.1$ e $\beta = 2.0$, enquanto que a vizinhança de busca foi de $3 \times 3 \times 3$. O registro deformável utilizado foi o B-Spline (Subseção 3.4.1).

Durante esta etapa foi observado que o volume segmentado nesta etapa era maior que o volume esperado. Isso fica evidente quando observamos os valores obtidos pelas métricas de avaliação para esta etapa.

Este resultado era esperado, pois os grupos de atlas introduzem uma grande variabilidade no formato da próstata. A segmentação com o modelo de Ising é utilizada justamente para corrigir estas distorções. Na Subseção 4.2.3 é feita uma comparação entre os resultados desta a etapa de refinamento da segmentação.

4.2.3 Refinamento da Segmentação

A segmentação com o modelo de Ising conta com a construção de modelos probabilísticos (posição e intensidade) a partir do grupo do atlas com maior similaridade.

Tabela 2 – Comparação dos resultados obtidos na etapa de segmentação inicial e de refinamento da segmentação.

Base	Segmentação Inicial				Refinamento da Segmentação			
	DSC (%)	RVD (%)	MAD	MAXD	DSC (%)	RVD (%)	MAD	MAXD
Prostate 3T	80,4	-10	9,7	12,1	91,62	-0,15	3,30	2,9
PROMISE12	77,41	-15,7	11,9	18,3	89,21	-0,2	5,81	2,59
Fused	83,8	-7,6	6,8	10,3	94,03	-0,08	2,9	2,2

A Figura 34 ilustra um exemplo da metodologia proposta para a segmentação da próstata aplicada ao exame *Prostate3T-01-30*. Em (a) tem-se a imagem original, (b) resultado da segmentação por atlas e (c) a imagem resultante da segmentação pelo modelo de Ising.

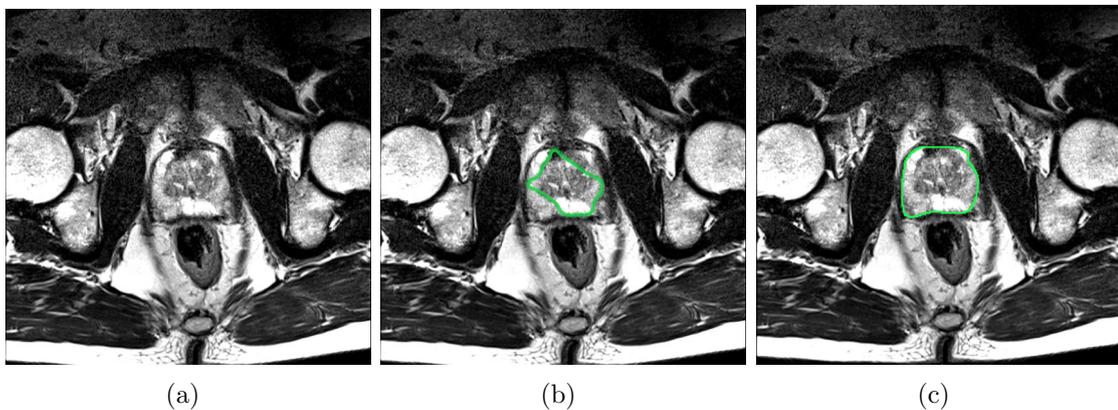


Figura 34 – Exemplo da segmentação proposta aplicada ao exame *Prostate3T-01-30*. (a) Imagem original, (b) segmentação inicial, (c) Segmentação com modelo de Ising.

A seguir serão apresentados os resultados para as bases de exames de RM utilizados neste trabalho. O objetivo de utilizar três bases foi mostrar a capacidade de generalização da metodologia.

4.2.4 Resultados por Base

A Tabela 2 mostra a comparação das etapas de segmentação inicial e segmentação com modelo de Ising para cada base. São apresentados os valores médios obtidos pelas métricas de avaliação descritas na Subseção 3.10.2.1.

Os resultados apontados pela Tabela 2 mostram que a etapa de segmentação com o modelo de Ising melhora significativamente o desempenho da metodologia. Todas as medidas apresentaram melhorias. O DSC apresentou uma variação de até 11,8% para a base

PROMISE12. Entretanto o maior DSC foi obtido pela base Prostate Fused-MRI-Pathology, atingindo 94,03. Também nota-se o bom desempenho para a base Prostate 3T que obteve 91,62.

O motivo da segmentação inicial apresentar um DSC mais baixo se deve ao fato do volume segmentado ter sido menor que o volume de referência.

Outra constatação é que o volume segmentado em todas as bases e nas duas fases foi maior que o volume de referência. A medida que melhor mensura essa característica é o RVD. A metodologia apresentou RVD médio negativo em ambas as etapas.

Na segmentação inicial para a base PROMISE12 foi obtido o menor valor de RVD (cerca de -15%), quando o ideal seria 1. A segmentação com o modelo de Ising mostrou uma melhora significativa para o RVD, obtendo cerca de $-0,08$. Um detalhe interessante é que em todos os casos, na etapa de segmentação inicial o volume de referência estava contido no volume segmentado.

As métricas anteriores tratavam apenas do volume, enquanto o MAD e MAXD extraem informação sobre o contorno do objeto (próstata). O melhor MAD obtido foi de $2,9mm$ na segmentação com o modelo de Ising para a base Fused MRI-Pathology e o pior resultado foi obtido pela base PROMISE12 ($11,9mm$). Isto indica que a segmentação com o modelo de Ising obteve um contorno do volume segmentado bem mais próximo do contorno do volume de referência.

Já o MAXD nos diz qual a distância do ponto mais afastado do contorno do volume segmentado para o contorno do volume de referência. Na segmentação inicial o melhor MAXD foi de $2,2mm$, na segmentação com o modelo de Ising. O pior resultado foi obtido na segmentação inicial na base PROMISE12 ($18,3mm$). Isto indica que a distância do ponto mais distante do contorno segmentado para o contorno do volume de referência diminuiu consideravelmente.

Esses dados nos levam a constatar que a segmentação com o modelo de Ising melhora o resultado da segmentação inicial. Outra constatação é de que a base Fused-MRI-Pathology teve os melhores valores para todas as métricas de avaliação. A base que obteve resultados intermediários foi a Prostate 3T e a PROMISE12 obteve os piores resultados.

Para entender o porque desses resultados deve-se levar em consideração as características de cada base. As bases que obtiveram os melhores resultados (Fused-MRI-Pathology e Prostate 3T) contém três características em comum que podem explicar o bom desempenho da metodologia proposta. A primeira característica, é que exames

foram adquiridos com mesmo protocolo, onde houve pouca variação de posicionamento e intensidades, e foram anotadas pela mesma equipe de especialista. A segunda característica é a semelhança de características de forma e geométrica. A terceira característica é que esses exames não continham grandes influências de *bias field*.

Todas essas características impactaram muito em dois pontos cruciais da metodologia: o agrupamento de atlas e seleção de atlas. Na etapa de agrupamento de atlas, os testes para essas bases geraram menos grupos (cerca de 4 grupos nas duas bases), implicando numa menor variabilidade de formatos de próstata. A seleção de atlas foi afetada também, porque menos grupos implica em mais atlas em cada grupo, de modo que houve mais exames disponíveis para a construção dos modelos probabilísticos.

Além da maior variabilidade de tamanho e forma na base PROMISE12, as imagens dessa base continham mais ruído e *bias field* do que as imagens das outras bases. Isso se deve ao uso de um equipamento chamado bobina endorectal. Mesmo com as técnicas utilizadas no pré-processamento, ainda houve casos em que esses efeitos atrapalharam as etapas de registro e construção do modelo probabilístico de intensidades. Como consequência houve uma diminuição consistente em todos as métricas de avaliação.

A seguir serão apresentados estudos de caso em cada base, para ilustrar situações de sucesso e erro.

4.2.5 Estudos de caso da segmentação da próstata

Esta seção é voltada para os estudos de caso da segmentação da próstata através da metodologia proposta neste trabalho.

4.2.5.1 Estudo de Caso 1: Próstata com Formato Normal

A Figura 35 mostra um exemplo de segmentação bem sucedida. Neste exemplo é mostrado o exame identificado como Prostate3T-01-0002. Este exame obteve métricas que indicam sucesso na segmentação. Os valores de DSC e RVD foram respectivamente 92,5% e -0,14%. São mostradas seis fatias do volume segmentado. O contorno na cor vermelho indica a marcação do especialista, enquanto que o contorno verde representa a marcação realizada pela metodologia proposta. Nota-se que a região central da próstata obteve a melhor correspondência entre o volume de referência e o volume obtido pela metodologia.

A região em que houve a menor correspondência foi a base da próstata (primeiras fatias do exame).

Foi observado sucesso nos casos em que o formato da próstata era de um cone, com a região da glândula média com formato arredondado. Outro fator que mostrou grande importância foi a pouca influência de *bias field*.

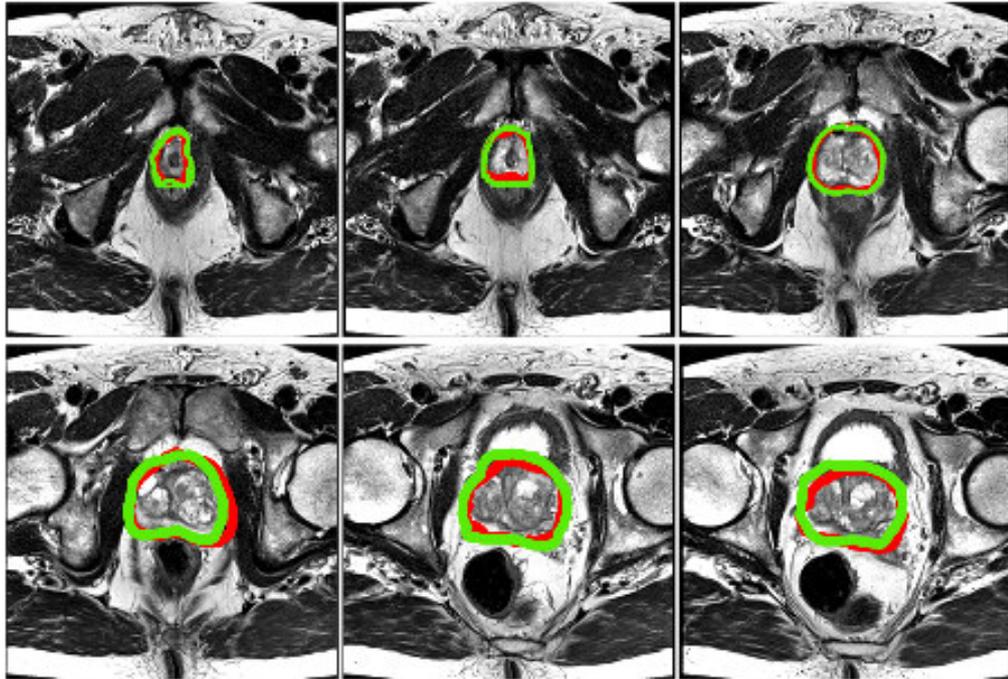


Figura 35 – Visualização das fatias do exame Prostate3T-01-0002 segmentado pela metodologia desenvolvida. O contorno vermelho representa a marcação do especialista. O contorno verde indica a marcação obtida pela metodologia proposta.

4.2.5.2 Estudo de caso 2: Próstata com formato irregular

A Figura 36 mostra um exemplo da segmentação aplicada ao exame Prostate 3T-01-0010 com baixos valores para métricas de avaliação. Quanto às métricas de volume, o DSC obtido foi de 82,38%, enquanto que o RVD foi $-0,30\%$. Já as métricas de contorno foi obtido um MAD de 1,88 e MAXD de 18,03. Das seis fatias mostradas é possível observar que em nenhuma houve grande correspondência entre o volume de referência e o volume segmentado.

Nota-se que o contorno em vermelho, que representa a marcação do especialista tem um aspecto pouco arredondado, principalmente nas últimas fatias. Enquanto isso, o contorno gerado pela metodologia proposta (cor verde) teve um formato mais especulado.

Isto levou a uma má correspondência na etapa de segmentação inicial. Mesmo após a segmentação com o modelo de Ising, essas correspondências erradas não foram eliminadas. Este mesmo problema ocorreu em casos com características semelhantes

Foi possível observar que nesses casos a metodologia desenvolvida incluiu tecido circundante à próstata, o estroma. Em contrapartida um aspecto positivo foi o fato de não ter incluído na segmentação da próstata órgãos adjacentes, como a bexiga e o reto.

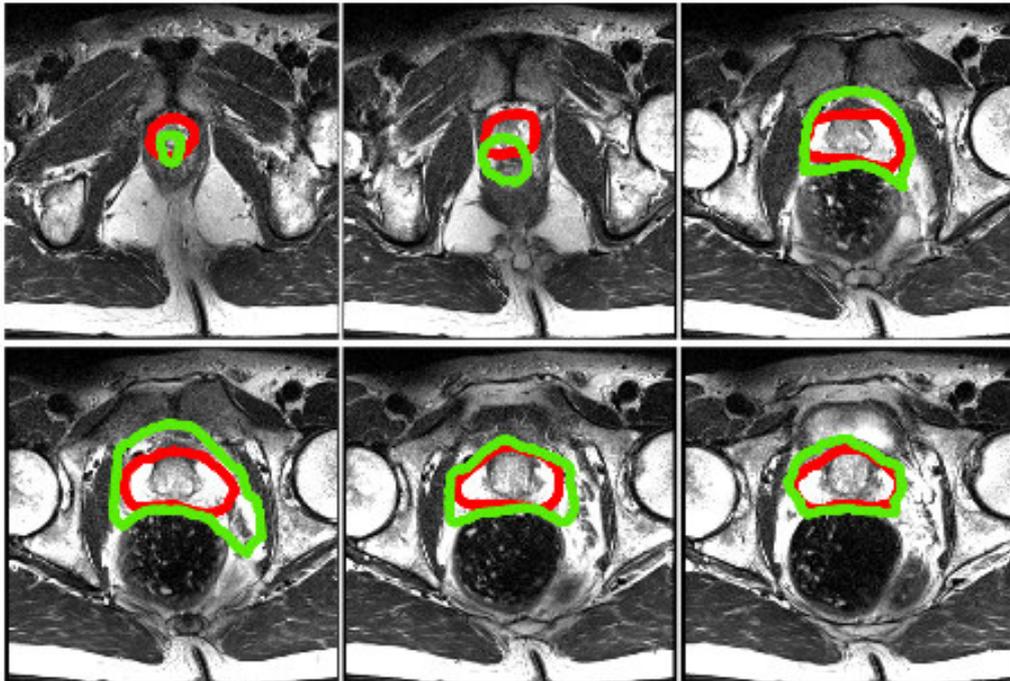


Figura 36 – Visualização das fatias do volume segmentado de um exame da próstata com formato irregular. O contorno na cor vermelha indica a marcação do especialista, enquanto que o contorno na cor verde indica a marcação pela metodologia proposta.

4.2.5.3 Estudo de caso 3: Próstata com Forte *Bias Field*

A Figura 37 mostra um exemplo da segmentação aplicada ao exame CASE-09. Este é um exemplo típico de imagem com um forte *bias field*. Para este exame foi encontrado um DSC obtido de 81%, enquanto que o RVD foi $-0,31\%$. As métricas de contorno apresentaram um MAD de 16,87 e MAXD foi 8,76.

Das seis fatias mostradas é possível observar que nas três primeiras a metodologia proposta segmentou a próstata e uma outra região. Nas outras três fatias o contorno da marcação do especialista (vermelho) teve boa correspondência com o contorno produzido pela segmentação com o modelo de Ising.

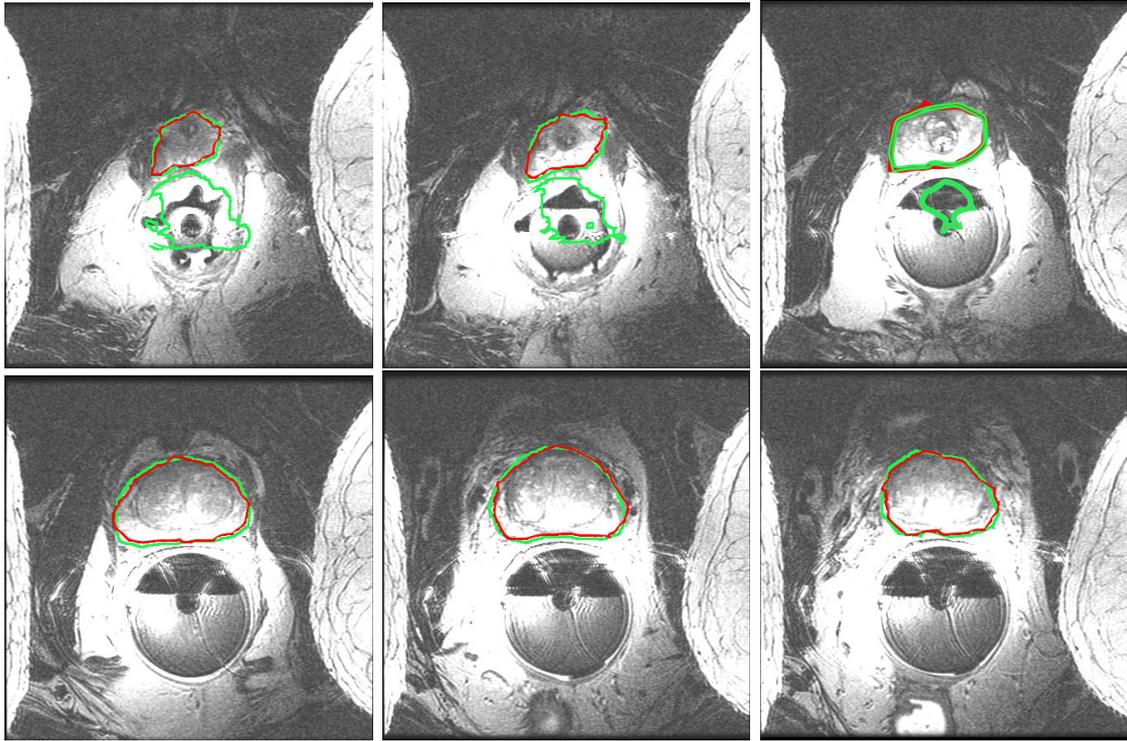


Figura 37 – Visualização das fatias do volume segmentado de um exame da próstata presença de forte *bias field*.

4.2.6 Comparação de Resultados

Foram comparados os resultados de 10 outros trabalhos com os da metodologia proposta. É importante ressaltar que as bases de exames não são necessariamente iguais, o que dificulta uma comparação direta. Por este motivo apresentamos a estratégia de avaliação de cada trabalho, pois permite uma comparação mais justa entre os trabalhos relacionados

A Tabela 3 apresenta os resultados em termos de valores médios com desvio padrão das medidas baseadas em volume, DSC, RVD, MAD e MAXD. Essas medidas foram escolhidas pois são utilizadas na maioria dos trabalhos. Além das métricas de desempenho, são apresentadas as bases de exames, quantidade de imagens utilizadas nos testes e a estratégia de avaliação.

Tabela 3 – Comparação com métodos presentes nos trabalhos relacionados.

Trabalho	DSC (%)	RVD(%)	MAD	MAXD	Base	Imagens	Avaliação
\cite{klein2008automatic}	84.40 ± 3.10	-	2.50 ± 1.40	10.20 ± 2.60	Privada	50	Leave-one-out
\cite{li2013automated}	80.7 ± 5.1	-	-	-	Prostate 3T	30	Leave-one-out
\cite{al2014multi}	79	-	-	-	Prostate MR Image Database	10	Leave-one-out
\cite{tian2015superpixel}	87.3 ± 3.21	4.28 ± 9.27	2.14 ± 0.35	5.04 ± 1.03	PROMISE12	43	Train:50, test:30
\cite{korsager2015atlas}	88.00 ± 5.00	-	1.45 ± 0.41	-	Privada	67	Leave-one-out
\cite{cheng2016active}	95.81	7.45	-	-	NCI	20	Treino:100, Teste:20
\cite{guo2016deformable}	87.8 ± 4	-	1.66 ± 0.49	8.18 ± 2.89	Privada	66	2-fold
\cite{yan2016automatic}	89	-	-	-	PROMISE 12	50	2-fold
\cite{Zhu2018}	94.5	-	-	-	Privada	4	Treino:76, Teste:4
\cite{jia2018atlas}	91	4.674 ± 9.401	1.583 ± 0.441	2.813 ± 1.292	PROMISE12	25	4-fold
Metodologia Proposta	91.62 ± 5.27	-0.15 ± 0.09	3.31 ± 1.79	2.28 ± 2.16	Prostate 3T	30	Leave-one-out
Metodologia Proposta	89.21 ± 1.7	-0.18 ± 0.15	5.81 ± 2.87	2.59 ± 2.32	PROMISE12	50	Leave-one-out
Metodologia Proposta	94.03 ± 1.92	-0, 08 ± 0.2	2, 9 ± 1.8	2, 2 ± 2.6	Fused-MRI-Pathology	28	Leave-one-out

A metodologia proposta obteve o DSC de 91.62 ± 5.27 para a base Prostate 3T, 89.21 ± 1.7 para a base PROMISE12, 94.12 ± 1.92 para a base Fused-MRI-Pathology. Este DSC foi superado apenas pelo relatado em Cheng et al. (2016) que apresentou 95, 81. Entretanto vale ressaltar dois pontos importantes. O primeiro ponto é que a quantidade de exames testadas foi menor, 20. O segundo ponto é que a metodologia proposta foi avaliada em três bases diferentes, e mesmo assim obteve bons resultados.

Quando comparados os trabalhos que utilizam as mesmas bases de imagens, a metodologia proposta apresentou os melhores resultados para o DSC, RVD e MAXD. Outro aspecto importante dos resultados obtidos pela metodologia proposta, foi o menor desvio padrão para o DSC dentre os métodos presentes na Tabela 3. Isto indica a maior estabilidade dos resultados em cada caso de teste.

Em relação ao teste realizado com as três bases, notou-se que todas as medidas apresentaram os melhores resultados em comparação com as bases separadas. Uma explicação para isso é a maior quantidade de imagens disponíveis para treinamento (construção de atlas e modelos probabilísticos). Isso se deve a estratégia leave-one-out que permit que para cada imagem testada sejam utilizadas as 79 imagens restantes para treinamento.

Foi constatado que em relação aos trabalhos citados, a metodologia proposta segmentou um volume ligeiramente maior que o volume de referência. Isto é evidenciado pelo RVD que apresentou o menor valor entre todos -0.14 ± 0.2 . Todavia os outros RVDs relatados foram positivos, indicando que houve uma parcela relevante do volume da próstata que não foi incluído na segmentação.

4.2.6.1 Comparação da segmentação com o trabalho de Li et al. (2013)

Este estudo de caso tem como objetivo comparar a qualidade da segmentação da metodologia em relação a outra que utiliza a base Prostate 3T. O trabalho escolhido foi o proposto por Li et al. (2013). Este trabalho utiliza um algoritmo baseado em caminhos aleatórios e obteve em um DSC médio de $80,7 \pm 5,1$.

A Figura 38 mostra a comparação entre o resultado obtido pela metodologia proposta (contorno amarelo), o resultado da proposta de Li et al. (2013) (contorno verde) e marcação do especialista (contorno vermelho). O exame utilizado é identificado na base como Prostate3T-01-0018, e são mostradas as fatias 6 a 11 do volume.

É possível observar que as fatias 6 (primeira) apresentou a maior diferença entre os contornos. Também nota-se que há grande correspondência entre a marcação do especialista e a marcação resultante da nossa segmentação, inclusive na fatia 6. Isto indica que a estratégia de utilizar uma etapa de refinamento da segmentação mostrou bons resultados. O contorno amarelo em todas as imagens ficou mais próximo do vermelho que o contorno verde.

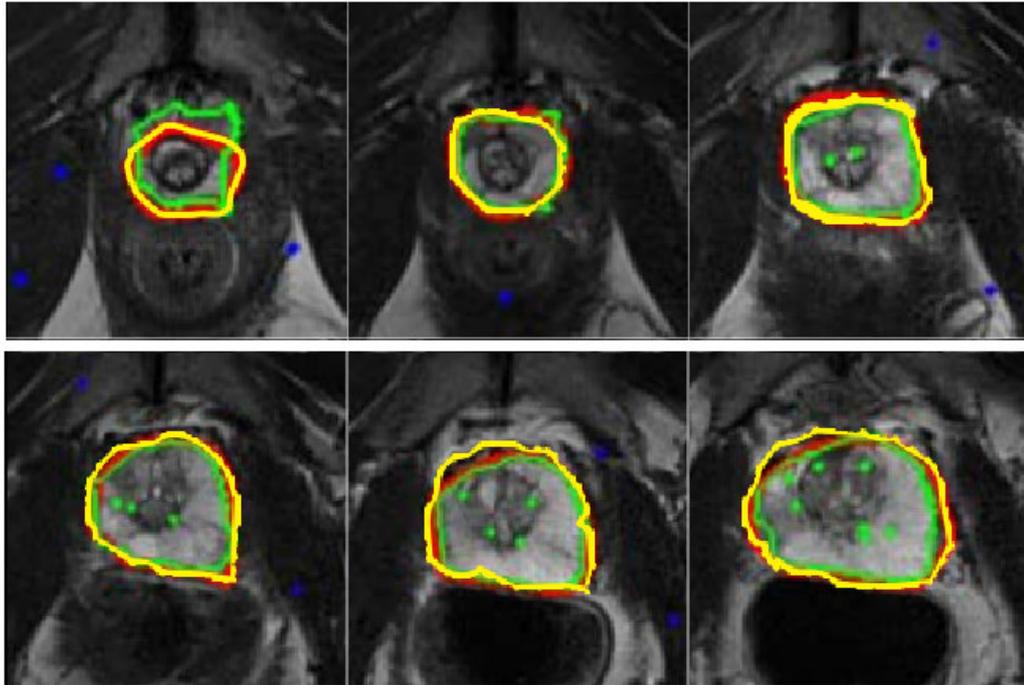


Figura 38 – Visualização das fatias do exame Prostate3T-01-0018 segmentado pela nossa metodologia. Marcação do especialista em vermelho, segmentação da metodologia proposta em amarelo e verde é a segmentação de Li et al. (2013)

4.3 Considerações finais

Os resultados experimentais obtidos pela metodologia proposta levam às seguintes considerações:

- Os valores obtidos pelas métricas de avaliação utilizadas neste trabalho permitem afirmar que houve grande correspondência entre o volume segmentado pela metodologia proposta e a marcação do especialista, evidenciado pelo DSC. Entretanto, em média o volume segmentado foi ligeiramente maior que o volume da marcação do especialista, como pode ser visto nos valores do RVD.

- As métricas MAD e MAXD indicaram que para a metodologia proposta, as superfícies resultantes das segmentações têm formato muito parecido ao formato da próstata.
- Em alguns casos, a metodologia apresentou baixos valores para as medidas de avaliação utilizadas. Isto foi verificado principalmente nas imagens da base PROMISE12. Estes erros podem ser atribuídos à influência do exames que continham alta influência de *bias field*, devido ao uso de bobina endorectal. Isso prejudica a formação de um contorno preciso da próstata.
- Notou-se também que nos casos em que foi segmentado um volume maior que o volume de referência, os órgãos próximos como a bexiga e o reto não foram incluídos na segmentação. Este é um bom sinal pois não compromete etapas posteriores como a detecção de lesões da próstata.
- As principais contribuições desta fase do trabalho foram: o agrupamento de próstatas pela forma usando o QT, o que permitiu uma seleção de atlas que diminuiu consideravelmente a quantidade de imagens utilizadas na fusão de atlas, além de dar mais precisão a segmentação. Outra contribuição é a utilização do modelo de Ising com modelos probabilísticos de posição e intensidade que geram um contorno mais preciso da próstata.
- Observou-se que para melhorar o desempenho geral da nossa metodologia deve-se adotar um melhor tratamento para exames com bobina endorectal. Outra possível melhora seria criar um modelo probabilístico baseado no contorno da próstata.

5 Classificação de lesões na Próstata

Este capítulo é voltado para a classificação das lesões na próstata. Inicialmente é apresentada a metodologia para tal fim, em seguida são mostrados os resultados e é realizada uma discussão sobre os resultados. Finalmente são feitas considerações sobre a metodologia para a classificação das lesões na próstata.

5.1 Metodologia

Nesta seção é apresentada a metodologia proposta por este trabalho para a classificação de lesões na próstata em imagens de RM. O esquema geral desta metodologia é apresentado na Figura 39.

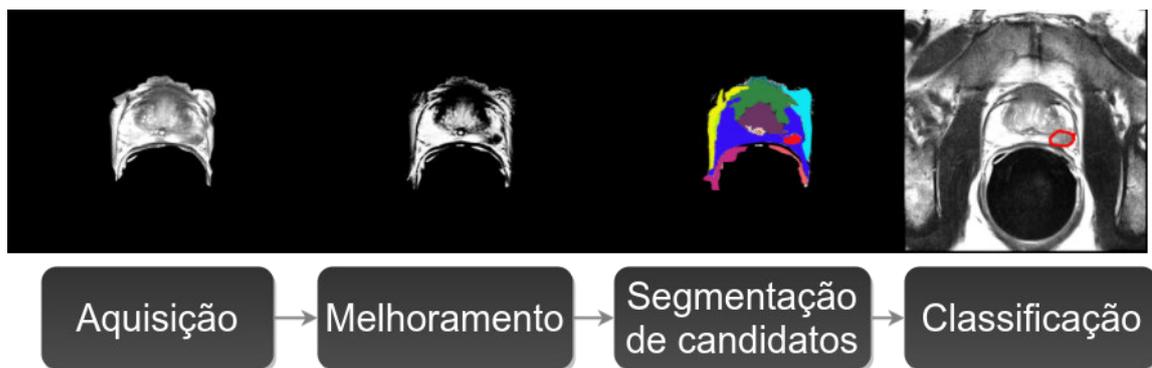


Figura 39 – Fluxo de etapas da metodologia proposta

A classificação de lesões na próstata pode ser dividida em 4 etapas: aquisição de imagens; melhoramento da próstata; segmentação de candidatos a lesão com o algoritmo de Wolff; extração de características com o modelo de Ising; classificação dos candidatos a lesão com MVS.

5.1.1 Aquisição de imagens

A base de exames utilizada para a classificação de lesões na próstata é uma parte da Prostate Fused-MRI-Pathology, que já foi descrita na Subseção 4.1.1.

A validação da metodologia de classificação de lesões na próstata, contou com um conjunto de apenas 16 casos. Apenas estes casos continham as delineações das lesões. Os 12 casos restantes não possuíam marcações, pelo motivo da equipe de especialistas não ter certeza da presença lesões (SINGANAMALLI et al., 2016).

5.1.2 Melhoramento das zonas prostáticas

A próstata é dividida anatomicamente em três zonas como foi mencionado na Subseção 5.1.1. Nas imagens com ponderação em T2 as zonas de transição e central apresentam baixa intensidade de sinal (tonalidade escura). Estas zonas são comumente consideradas uma só estrutura, chamada glândula central, pois não são muito diferentes quando vistas nesse tipo de imagem. A zona periférica apresenta intensidade de sinal alta (tonalidade clara). As lesões em T2 geralmente apresentam baixa intensidade de sinal (THOMPSON et al., 2013).

A Figura 40 mostra a visualização das zonas da próstata em uma típica imagem de RM com ponderação em T2. o contorno azul delimita a glândula central, enquanto o contorno amarelo delimita a zona periférica.

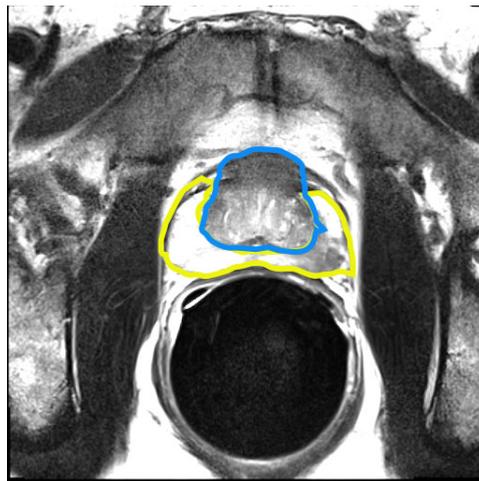


Figura 40 – Vista das zonas da próstata em uma imagem de RM com ponderação em T2. A glândula central delineada com o contorno azul, zona periférica delineada pelo contorno amarelo

Baseado nessa informação é realizado um melhoramento na imagem com o objetivo de aumentar o contraste entre tecido saudável e lesionado, principalmente a zona periférica. Isto se deve ao fato de cerca de 70% das lesões na próstata se encontrarem nesta zona (SIVRIOGLU et al., 2013).

A Figura 41 ilustra a sequência de filtros aplicados. Primeiro, é aplicada uma suavização com a difusão anisotrópica do gradiente, descrita na Subseção 3.3.1. Este filtro tem como objetivo reduzir ruídos na imagem. Em seguida é aplicado o filtro unsharp mask para que algumas bordas que são perdidas com o filtro anterior seja recuperadas.

E finalmente é aplicado o filtro sigmóide para realçar o contraste entre regiões claras e escuras.

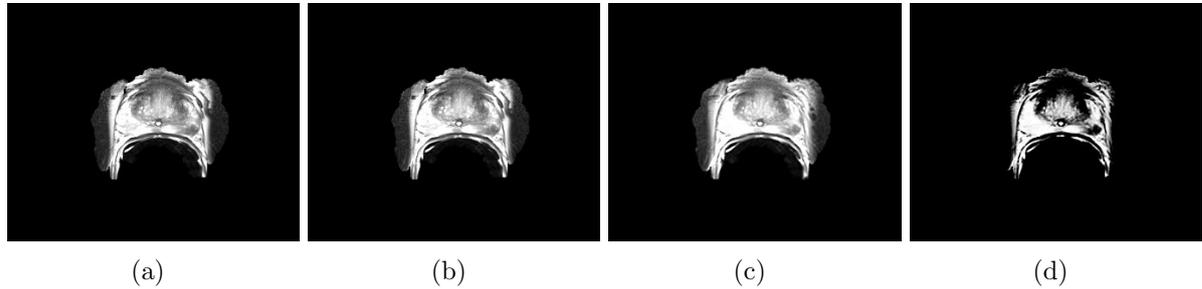


Figura 41 – Sequência de filtros aplicados. Imagem original (a); gradiente da difusão anisotrópica (b); unsharp mask (c) e sigmóide (d).

5.1.3 Segmentação de Candidatos a Lesões

Após a etapa de melhoramento, os exames estão prontos para a segmentação das lesões. Esta etapa tem como principal objetivo produzir regiões menores da imagem que possam conter lesões. Numa etapa posterior essas regiões são classificadas podendo ser de fato lesão ou tecido saudável. Para isto utilizamos o algoritmo de Wolff para agrupar os *pixels* da imagem.

O algoritmo de Wolff é um método não supervisionado de agrupamento e que não necessita da informação de quantidade de grupos a serem gerados. Seu único parâmetro é a temperatura T que permite aumentar a probabilidade de um pixel ser incluído no *cluster*.

Inicialmente todos os *pixels* são marcados como não pertencentes a nenhum *cluster*. Uma semente é escolhida aleatoriamente e a partir dela são adicionados ao *cluster* os elementos que satisfazem a Equação 49. Este processo é repetido até que todos os *pixels* sejam visitados.

A modelagem utilizada para aplicar o algoritmo de Wolff na segmentação de candidatos a lesão consiste em tratar cada fatia do exame de RM como uma rede de *spins*, onde os *pixels* assumem o papel dos *spins*. A constante de acoplamento é calculada de acordo com a Equação 73:

$$J_{ij} = \frac{(I_{max} - I_{min}) - |I_i(x, y) - I_j(x, y)|}{(I_{max} - I_{min})} \quad (73)$$

onde I_{max} e I_{min} são respectivamente a maior e menor intensidade de pixel encontrado na imagem, $I_i(x, y)$ e $I_j(x, y)$ são as intensidades dos *pixels* i e j . O valor de J_{ij} varia entre 0

e 1, sendo que 0 indica nenhuma interação entre um par de *pixels* vizinhos, enquanto 1 indica alta interação.

A Figura 42 ilustra a aplicação do algoritmo de Wolff para gerar *clusters* dentro da imagem da próstata. Cada cor representa um cluster encontrado.

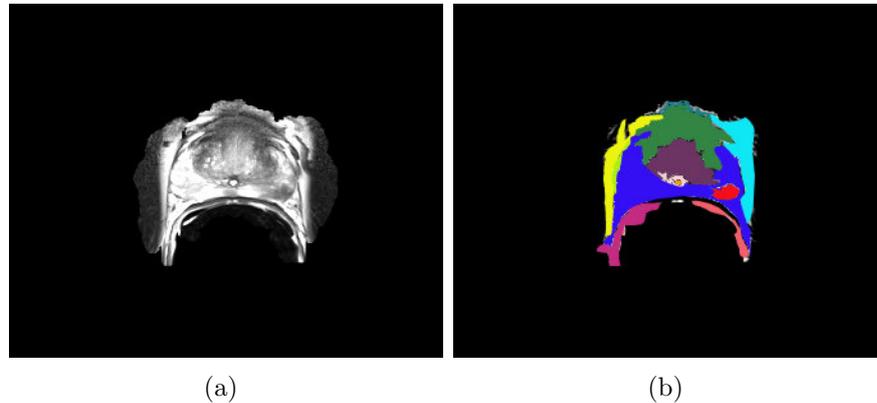


Figura 42 – Exemplo da aplicação do algoritmo de Wolff para agrupar *pixels* em uma fatia de um exame de RM da região pélvica. A imagem original em (a) e a imagem com os *clusters* em (b), cada cor representa um *cluster* encontrado.

5.1.4 Extração e seleção de características

A segmentação de candidatos a lesão produz imagens que são lesões e não lesões. A etapa de extração de características tem como objetivo obter medidas que possam representar lesões e não lesões de forma a reduzir os falsos positivos, esta etapa é fundamental para as etapas seguintes da metodologia.

5.1.4.1 Extração e seleção de características

As características extraídas para caracterizar as textura dos candidatos a lesões, são as mesmas descritas na Subseção 3.8.2. Estas características são obtidas após o modelo de Ising atingir o estado de equilíbrio, isto é, após completada a execução do algoritmo de Wolff.

Nesta etapa serão obtidos valores que caracterizam a textura de uma lesão, as medições do modelo de Ising apresentadas na Subseção 3.8.2. Mas para a utilização destas características nas imagens, é necessário um mapeamento de conceitos de tal forma, que um *spin* passa ser interpretado como um *pixel* da imagem.

As medições do modelo de Ising são calculadas iterativamente durante a execução do algoritmo de Wolff. Em seguida é criado um vetor de características composto de 209 características, distribuídas da seguinte forma: 200 entropias de bloco, 5 correlações (5 distâncias), magnetização por spin, densidade energética, calor específico e suscetibilidade magnética.

Após calcular as características, é realizada uma seleção destas características, baseada na análise de discriminante stepwise (SIDDIQI et al., 2015). Estas características foram utilizadas no treinamento e classificação da MVS.

5.1.5 Classificação

Nesta etapa o classificador distingue quais candidatos são de fato lesão ou tecido saudável, com base nas características selecionadas pelas etapa anterior.

O classificador utilizado na validação e teste foi a MVS. O treinamento de lesões e tecido saudável foi realizado por um classificador com duas classes e função kernel de base radial (RBF). Definidas as características da MVS a ser utilizada, resta selecionar os parâmetros γ e C . Foi utilizado o software LibSVM (CHANG; LIN, 2015) para estimar γ e C com base nas características selecionadas na etapa anterior.

A estratégia utilizadas na validação da metodologia foi a validação cruzada. Este procedimento que consiste em dividir os dados k vezes em dois subconjuntos: treinamento e teste. Em seguida o subconjunto de teste é classificado de acordo com o conjunto de treinamento.

Este processo é repetido k vezes, de tal forma que durante a divisão os elementos de cada conjunto são escolhidos aleatoriamente. Dessa forma cada exemplo do conjunto de dados é classificado. Neste trabalho utilizou-se $k = 5$, valor amplamente utilizado na literatura.

5.2 Resultados e discussão

Nesta seção, são apresentados os resultados obtidos pela metodologia para classificação de lesões na próstata descrita na Subseção 5.1.5.

A análise dos resultados foi dividida em duas partes: segmentação da próstata e classificação de lesões. Esta divisão foi necessária para fins de validação da metodologia,

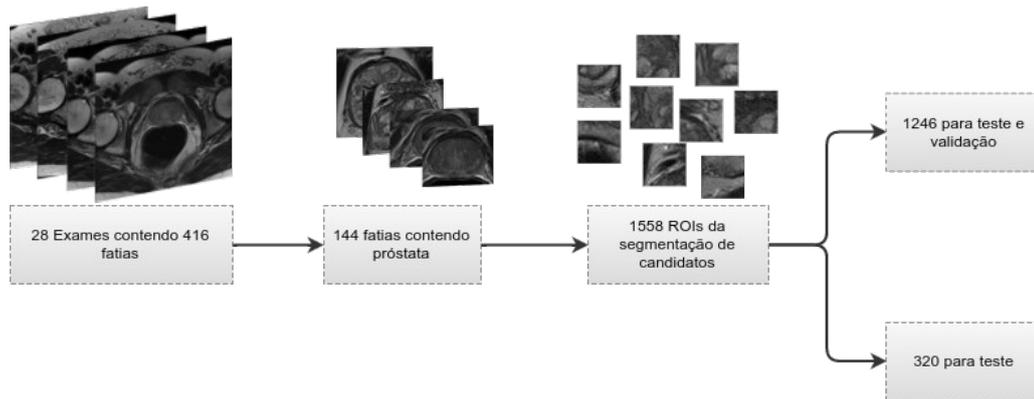


Figura 43 – Esquema de preparação das ROIs utilizadas para treinamento e teste

pois nem todas as bases disponibilizadas contém as duas informações (marcação da próstata e marcação de lesão). Inicialmente é descrita a etapa de segmentação da próstata e em seguida será descrita a etapa de classificação de lesões.

5.2.1 Preparação da base de imagens

As imagens utilizadas na validação da metodologia proposta vêm da mesma base descrita na Seção 5.1.1. Apesar das imagens de RM serem 3D, a metodologia proposta foi aplicada nas fatias dos exames (que são 2D). Isto foi feito para facilitar a aplicação das técnicas utilizadas: o algoritmo de Wolff e a extração de características. Os 28 exames possuem ao todo 416 fatias, entretanto foram utilizadas apenas 144 fatias, pois somente essas possuíam próstata. Destas 144 fatias, 64 possuíam uma ou mais lesões, sendo no total 108 lesões.

Antes do treinamento ser realizado todas as fatias foram submetidas à etapa de melhoramento. Em seguida foram segmentadas as regiões candidatas a tecido anormal. Esta etapa produz regiões de interesse (ROI). No total foram geradas 1558 ROIs.

Este conjunto de ROIs foi dividido em duas partes. Conjunto de treinamento e validação, onde foram utilizadas 1246 ROIs. As 320 ROIs restantes foram utilizadas para teste. A Figura 43 ilustra o processo inteiro de preparação da base de imagens, desde os exames até as ROIs geradas.

Com base nas marcações feitas por especialistas, nos testes realizados, foi considerada lesão a região dentro dessas marcações, que podem ser maiores do que a lesão real.

5.2.2 Ajuste de Parâmetros nas Técnicas Utilizadas

Os parâmetros utilizados no gradiente de difusão anisotrópica foram os seguintes: $k = 1$ e $0,0625$ para o passo temporal, além disso foram utilizadas 5 iterações. Para o filtro sigmóide o valor de α foi configurado como sendo a média dos *pixels* da fatia e o valor de β foi configurado como a maior intensidade de *pixel* da imagem.

O único parâmetro utilizado pelo algoritmo de Wolff é a temperatura do sistema T , que tem como função aumentar ou diminuir a chance de um *spin* ser aceito no *cluster*. A estratégia utilizada na configuração deste parâmetro foi iniciar o algoritmo com a temperatura $T_0 = 10$ e diminuir progressivamente num fator de $0,01$ até que $T = 0$. Para cada temperatura foram executadas a classificação de lesões de modo a determinar o valor de T que obtivesse a maior acurácia. O valor encontrado foi $T = 2,31$.

5.2.3 Resultados da classificação de lesões

Nesta seção são mostrados os testes realizados e resultados obtidos pela metodologia, assim como as estatísticas geradas pelas métricas de avaliação. A estratégia utilizada para validar os resultados foi a validação cruzada.

Foram realizados dois testes para analisar o desempenho da metodologia proposta. O primeiro teste considera a classificação de lesões em cada zona prostática. A Tabela 4 apresenta os resultados para a glândula central, zona periférica e toda a próstata. Também é mostrada a quantidade de lesões, bem como as métricas de avaliação: sensibilidade (*sen*), especificidade (*esp*) e acurácia (*acc*).

Tabela 4 – Resultados da classificação de lesões por zona prostática

zona	lesões	sen (%)	esp (%)	acc (%)
glândula central	33	90,91	85,71	86,42
periférica	75	73,33	97,75	94,23
toda a próstata	108	78,70	93,89	91,74

Os resultados mostram que na glândula central, foi obtida a maior sensibilidade. Isto indica que a metodologia proposta conseguiu identificar corretamente o que era uma lesão em mais de 90% dos casos, entretanto houve uma quantidade considerável de falsos positivos.

Isto fica evidente ao observar o valor da especificidade (85%). Este comportamento pode ser explicado pelo fato das lesões na glândula central não apresentarem grande diferença de contraste em relação ao tecido saudável. A baixa especificidade impactou diretamente na acurácia que foi de 86,42%. A Figura 44(a) mostra um exemplo de uma fatia que apresentou vários falsos positivos (FP) na glândula central (cor vermelha).

Já os resultados da zona periférica apresentaram um comportamento bem diferente. Houve uma baixa sensibilidade, apenas 73,33% das lesões foram classificadas corretamente nesta zona. A especificidade foi muito boa (97,75%), indicando que o tecido saudável foi classificado corretamente em quase todos os casos. A especificidade alta foi determinante na obtenção de uma acurácia de 94,23%. A Figura 44(b) mostra um exemplo de uma fatia que apresentou um falso negativo (FN) na zona periférica.

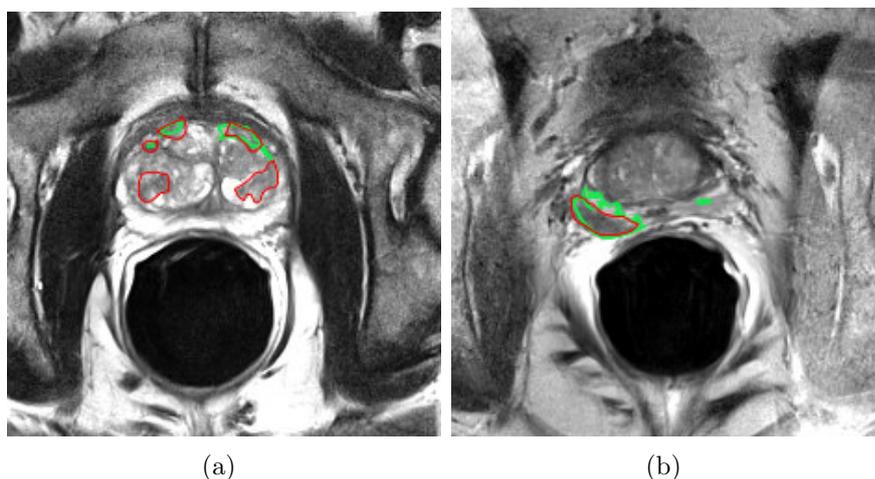


Figura 44 – Exemplo de imagens resultantes da classificação de lesões, os contornos verdes representam a marcação do especialista, os vermelhos a marcação da metodologia proposta. Em (a) lesões na zona central, enquanto (b) zona periférica.

Quando considerada a próstata inteira a sensibilidade foi baixa (78,70%), enquanto a especificidade e acurácia foram acima de 90%. Estes resultados demonstram que a metodologia consegue classificar bem o que é tecido saudável, entretanto em alguns casos as lesões foram classificadas como tecido saudável. E isto foi observado principalmente na zona periférica.

Isto motivou uma cuidadosa inspeção nas imagens da zona periférica. Notou-se em todos os casos as lesões foram classificadas como tecido saudáveis tinham uma característica em comum. Estas lesões só podem ser detectadas nas lâminas histopatológicas, e todas

estas lesões que não aparecem nas imagens de ponderação T2 possuem uma pontuação de Gleason (PG) inferior a 6 (THOMPSON et al., 2013).

Esta observação conduziu a um segundo teste que levou em consideração a PG. O objetivo deste teste é observar o comportamento da metodologia aplicada a todas as lesões, exceto as que não são evidentes nos exames de ponderação em T2, mas aparecem nas lâminas histopatológicas. Esta análise se faz necessária pois a marcação das lesões desta base, depende também da análise das imagens histopatológicas.

A Tabela 5 mostra os resultados obtidos no teste 2, que leva em consideração a PG. São mostrados dois grupos, apenas as lesões com $PG > 6$ e todas as lesões. Também é mostrada a quantidade de lesões de cada tipo, e as medidas de desempenho: sensibilidade, especificidade e acurácia.

Tabela 5 – Resultados da classificação de lesões considerando a pontuação de Gleason (PG)

PG	quantidade de lesões	sen (%)	esp (%)	acc (%)
$0 < PG < 6$	10	74,42	93,13	91,98
$PG > 6$	98	95,92	94,66	94,82
$PG > 0$	108	78,70	93,89	91,74

Nota-se que quando excluídas as lesões com PG inferior a 6 os valores das medidas de avaliação aumentam consideravelmente. A medida que apresentou a maior variação foi a sensibilidade: 78,70% para qualquer lesão independente do PG e 95,92% para as $PG > 6$.

Este teste mostra que o melhoramento utilizado nesta metodologia torna a classificação muito eficiente para as lesões de PG maior que 6. Também é importante notar que a especificidade da metodologia não foi alterada. Isto significa que remover as lesões de $PG < 6$ não interfere na classificação de tecidos saudáveis.

A Figura 45(a) ilustra muito bem que em imagens com ponderação T2 praticamente não há diferença entre lesão com $PG < 6$ e tecido saudável. A delimitação do especialista está na cor verde, e a delimitação da metodologia está na cor vermelha. A Figura 45(b) mostra um caso típico de lesão na zona periférica com $PG > 6$, a lesão tem uma tonalidade mais escura em relação ao tecido saudável.

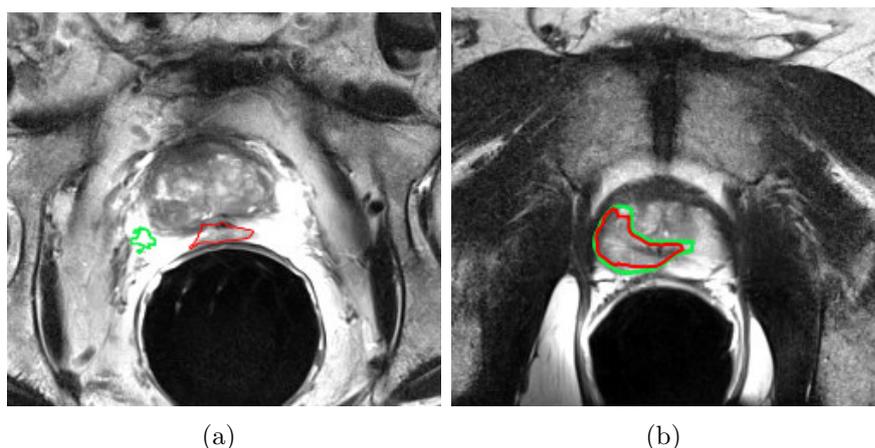


Figura 45 – Lesões na zona periférica. Em (a) uma lesão com $0 < PG < 6$, em (b) uma lesão com $PG > 6$

Podemos notar que na Figura 45(a) houve um erro da detecção de lesão. Uma possível razão desta detecção errônea é que a região dentro do contorno vermelho pode ser uma inflamação, que pode ser facilmente confundida com uma lesão em imagens T2. Mais detalhes podem ser encontrados em (PANEBIANCO et al., 2015).

5.2.4 Estudos de Caso

Nesta seção são apresentados quatro estudos de caso, dois casos de acerto e dois casos de erro da metodologia para classificação de lesões na próstata proposta neste trabalho.

5.2.4.1 Casos de Sucesso

Nesta seção são apresentados dois casos de sucesso na classificação de lesões. Estes dois casos foram escolhidos devido a sua representatividade nos casos a metodologia proposta identificou corretamente as lesões.

O primeiro estudo de caso tem como objetivo mostrar a detecção correta da lesão quando ocorreu na região periférica. Nesta região as lesões tem um aspecto mais escuro em relação ao tecido vizinho saudável (SONN; MARGOLIS; TO'O, 2015). A fatia 18 do exame identificado como *aaa0054* é um bom exemplo deste tipo de caso.

A Figura 46(a) mostra a imagem original. A Figura 46(b) mostra a imagem resultante do melhoramento. A Figura 46(c) mostra as ROIs resultantes da segmentação de

candidatas a tecido anormal (cada cor é um grupo candidato). A Figura 46(d) apresenta o resultado obtido pela classificação, o contorno na cor verde corresponde à marcação do especialista, enquanto o contorno vermelho corresponde à marcação gerada pela metodologia proposta.

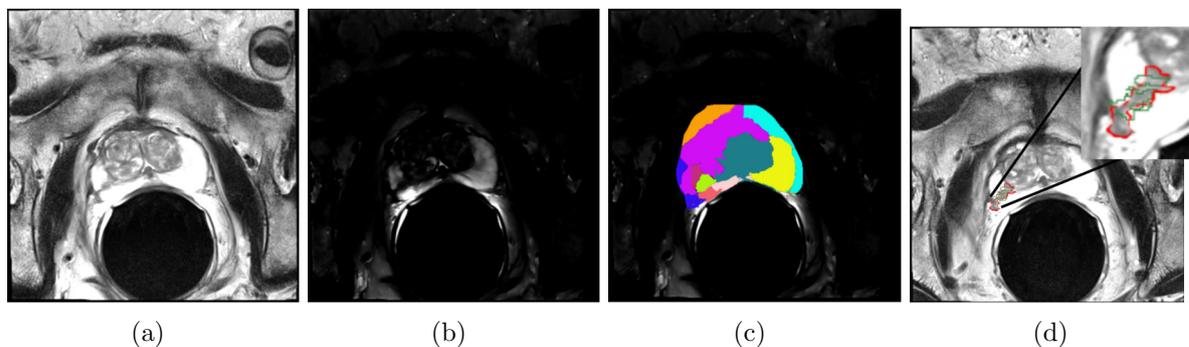


Figura 46 – Estudo de caso 1: fatia 18 do exame aaa0054. Em (a) a imagem original; (b) resultado do melhoramento; (c) resultado da segmentação de candidatos e (d) resultado final com a lesão com contorno vermelho

O segundo estudo de caso tem como objetivo mostrar lesões que compreendem as zonas periférica e central. A Figura 47 mostra a fatia 10 do exame identificado como *aaa0087* com marcação do especialista na cor verde. A marcação resultante da metodologia proposta neste trabalho está na cor vermelha. Nota-se como os contornos das duas são parecidos, mas o contorno vermelho ligeiramente maior.

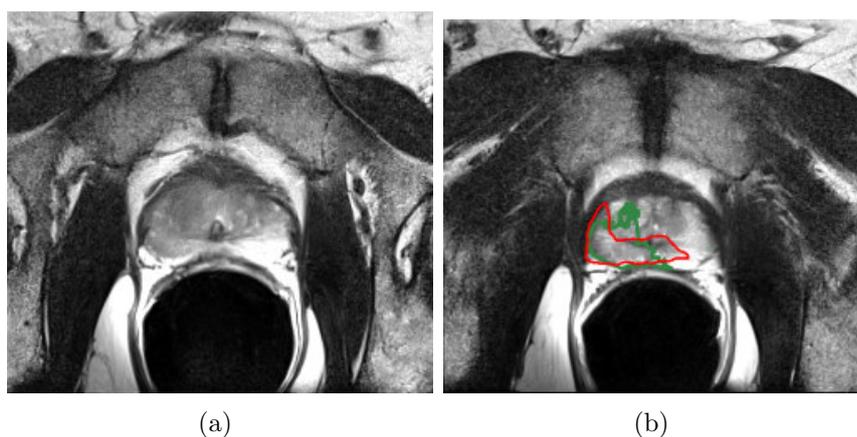


Figura 47 – Estudo de caso 2: fatia 10 do exame aaa0087. Em (a) imagem original, em (b) a marcação do especialista na cor verde, enquanto a marcação feita pela metodologia proposta em vermelho.

5.2.4.2 Casos de falha

Em seguida, são apresentados dois casos em que o método falhou em identificar corretamente as lesões.

O primeiro estudo de caso de falha tem como objetivo mostrar casos em que ocorreram falsos positivos, isto quer dizer, tecido saudável que foi marcado como lesão. A fatia 20 do exame identificado como *aaa0054* é um bom exemplo deste tipo de caso.

A Figura 48(a) mostra a imagem original. A Figura 48(b) mostra a imagem resultante do melhoramento. A Figura 48(c) mostra as ROIs resultantes da candidatas à lesão, cada cor é um candidato. A Figura 48(d) apresenta o resultado obtido pela classificação. O contorno na cor verde corresponde à marcação do especialista, enquanto o contorno vermelho corresponde à marcação gerada pela metodologia proposta.

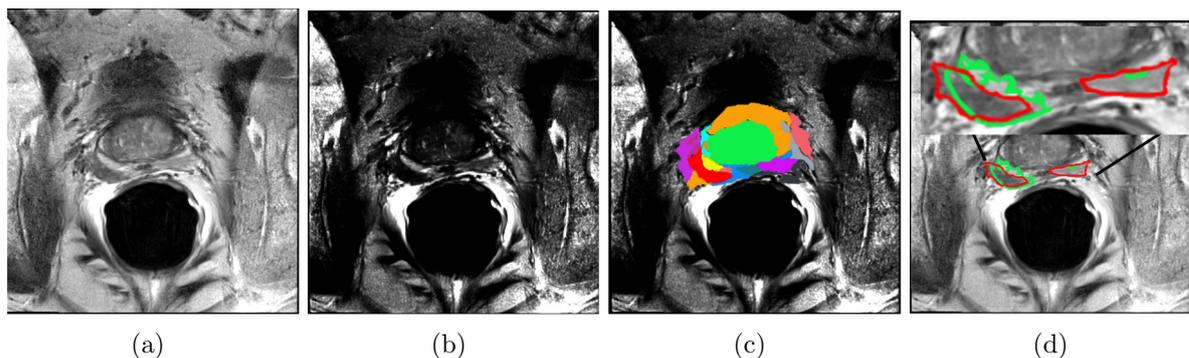


Figura 48 – Estudo de caso 1: fatia 20 do exame *aaa0054*. Em (a) a imagem original; (b) resultado do melhoramento; (c) resultado da segmentação de candidatos e (d) resultado final com a lesão com contorno vermelho

Pode-se notar que a metodologia proposta detectou corretamente uma lesão presente na porção esquerda na zona periférica, mas detectou erroneamente uma lesão na porção direita. Uma possível razão para esta detecção incorreta se deve ao fato da textura desta região se assemelhar muito a uma lesão. É possível que as características extraídas tenham sido muito parecidas, o que deve ter impactado diretamente no aprendizado e classificação do MVS.

O segundo estudo de caso tem como objetivo mostrar casos em que ocorreram falsos negativos, ou seja, lesão que foi marcada como tecido saudável. A Figura 49 mostra um exemplo em que a metodologia não encontrou uma lesão corretamente, mas identificou incorretamente uma região da imagem como lesão.

A Figura 49 mostra a fatia 19 do exame identificado como *aaa0060*. O contorno verde corresponde à marcação do especialista, enquanto o contorno vermelho corresponde à marcação feita pela metodologia proposta

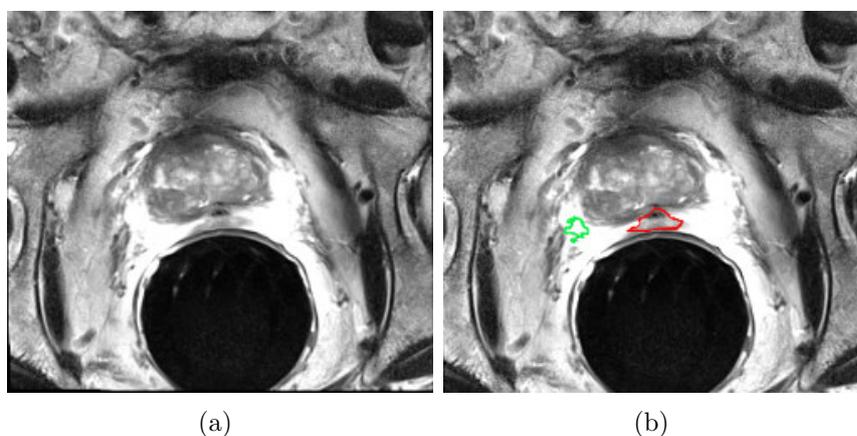


Figura 49 – Estudo de caso 2: fatia 19 do exame *aaa0060*. Em (a) imagem original, em (b) a marcação do especialista em verde e a marcação feita pela metodologia proposta em vermelho.

Pode-se observar que a lesão correta está presente na porção esquerda da região periférica da próstata. Esta lesão é um exemplo de lesão com $PG < 6$. Como a textura desse tipo de lesão é muito parecida com a textura de tecido saudável, é possível que este seja motivo da MVS ter classificado incorretamente esta lesão.

Por outro lado houve a detecção de um falso positivo, localizado na porção central da zona periférica. Como esta região apresenta uma tonalidade mais escura, parecida com a maioria das lesões, isto deve ter influenciado na classificação da MVS.

5.2.5 Comparação de resultados

A Tabela 6 apresenta os resultados de sensibilidade, especificidade e acurácia obtidos pela metodologia proposta em comparação com os resultados de outros trabalhos relacionados (Capítulo 2).

Foram incluídos os dois testes presentes na Tabela 5. O teste 1 que contém todos os tipos de lesões e o teste 2, que contém somente lesões com $PG > 6$. O objetivo dessa divisão é mostrar os resultados obtidos pela metodologia proposta com todos os tipos de lesões e o teste com os melhores resultados Devemos enfatizar que uma comparação

confiável só seria possível se todos os trabalhos usassem o mesmo banco de dados de exames, os mesmos exames para treinamento e testes e outros parâmetros.

Trabalho	Base	sen (%)	esp (%)	acc (%)
Chan et al. (2003)	privada	-	-	59
Artan et al. (2010)	privada	76	86	82
Vos et al. (2012)	privada	71	-	-
Tiwari, Kurhanewicz e Madabhushi (2013)	privada	-	-	65
Litjens et al. (2014a)	privada	83	-	-
Niaf et al. (2014)	privada	-	-	89
Chen et al. (2016)	privada	-	-	86,3
Rampun et al. (2016)	privada	87	86	86
Metodologia Proposta	Fused ($6 > PG \geq 1$)	78,7	93,89	91,74
Metodologia Proposta	Fused ($PG \geq 6$)	95,8	94,66	94,82

Tabela 6 – Comparação dos resultados obtidos pela metodologia proposta e os trabalhos relacionados

A metodologia proposta obteve sensibilidade de 78,7% com o teste 1, superando apenas o resultado obtido em Vos et al. (2012). Mas quando a mesma metodologia foi aplicada ao banco de imagens 2, que considera apenas as lesões com $PG > 6$, foi obtida a maior sensibilidade de 95,8%.

Quanto a especificidade, a metodologia proposta obteve bons resultados para os dois testes sendo o valor superior a 93%. Este foi o maior valor encontrado dentre os trabalhos relacionados, superando os valores reportados em Rampun et al. (2016) e Artan et al. (2010).

A metodologia proposta obteve as maiores acurácias nos dois testes. A acurácia mais próxima foi reportada por Niaf et al. (2014). Isto mostra que a metodologia proposta tem grande potencial.

5.3 Considerações finais

Os resultados experimentais obtidos pela metodologia proposta para a classificação de lesões na próstata levam às seguintes considerações:

- Os valores obtidos pelas métricas de avaliação utilizadas neste trabalho nos permite afirmar que houve grande quantidade de correspondência entre as marcações do especialista e o resultado da metodologia proposta.

- Em comparação com os resultados obtidos pelos trabalhos relacionados, no melhor caso, as medidas de sensibilidade, especificidade e acurácia foram superiores aos demais trabalhos.
- A metodologia proposta apresentou bons resultados considerando apenas o parâmetro T2 dos exames de RM. A escolha deste único parâmetro se deve ao fato de que ele estava presente em todos os exames da base utilizada.
- Os casos que a metodologia apresentou baixa sensibilidade foram aqueles em que as lesões possuem $PG < 6$. Todas estas lesões foram classificadas incorretamente. Isso mostra que o uso de imagens T2 não é suficiente para a detecção desse tipo de lesão.
- Os casos que a metodologia apresentou baixa especificidade foram aqueles em que as lesões se situavam na região da glândula central. O fato da textura desta região ser muito parecida com a textura das lesões fez com que o classificador encontrasse muitos falsos positivos.
- Em termos gerais a metodologia se mostrou promissora. A acurácia, que mede o acerto geral tanto de lesões como tecido saudável, em apenas um teste não ficou acima de 90%. Isto mostra que a metodologia proposta obteve bons resultados.
- Duas etapas merecem grande atenção nesta metodologia, pois nelas estão as principais contribuições deste trabalho. A primeira é a segmentação de candidatos, que extrai as ROIs candidatas a lesões, e a extração de características que obtém medidas para representar as texturas de tecido saudável e lesão.
- O algoritmo de Wolff, que foi utilizado para a segmentação de candidatos é uma técnica de agrupamento que se mostrou muito versátil. Diferente de outros algoritmos de agrupamento que requerem uma quantidade fixa de grupos (k-means) ou um limiar de agrupamento (Quality Threshold), este algoritmo requer apenas um fator de ajuste da probabilidade de aceitação de um elemento no grupo.
- Outra contribuição foi a utilização das medidas obtidas a partir do modelo de Ising: magnetização por *spin*, densidade energética, capacidade térmica e suscetibilidade magnética. Estas medidas se mostraram importantes na caracterização das lesões principalmente quanto ao tamanho das lesões.
- As entropias de bloco e correlações *spin-spin* que foram utilizadas com descritores de textura foram uma outra contribuição deste trabalho. Esta levou a um aumento significativo no número de verdadeiros positivos e merece mais investigação.

- Duas ações podem ser tomadas a fim de melhorar o desempenho geral da metodologia proposta. Realizar um processo automatizado para a escolha do melhor parâmetro T (temperatura) do algoritmo de Wolff. Esta ação pode segmentar candidatos com menor variação de textura. Outra ação a ser realizada é elaborar uma estratégia de redução de falsos positivos, principalmente na glândula central.
- Uma estratégia para aumentar a acurácia da metodologia proposta, seria acrescentar medidas que caracterizam a forma das lesões. Atualmente são utilizadas apenas características de textura.
- Também seria interessante investigar os outros parâmetros da RM como a difusão ponderada e contraste dinâmico na classificação de lesões.
- Uma ação importante para melhorar a robustez da metodologia proposta é aumentar o tamanho da base de imagens utilizadas, o que permitiria verificar com maior precisão a capacidade de generalização da nossa metodologia.

6 Conclusão

O presente trabalho mostrou a viabilidade de uma metodologia para a segmentação da próstata e classificação de lesões em imagens de ressonância magnética com ponderação em T2. A segmentação da próstata atingiu um coeficiente de Dice de 94,03%. Já a classificação de de lesões atingiu uma acurácia de 94,15%.

Esta metodologia utilizou inovadora abordagem de múltiplos atlas e o modelo de Ising. Esta abordagem consiste em extrair características dos atlas, em seguida agrupá-los através do algoritmo *Quality Threshold* e selecionar de cada grupo um atlas que representa todos os outros elementos do grupo. A grande vantagem dessa abordagem é reduzir drasticamente o custo computacional da segmentação com atlas, como em métodos mais tradicionais. Após esta etapa é realizado um refinamento da segmentação com o modelo de Ising, técnica ineditamente aplicada a imagens médicas.

A outra parte deste trabalho foi a classificação de lesões da próstata. Esta etapa consistiu em realizar uma segmentação de candidatos a lesões. Esta etapa foi realizada com o algoritmo de Wolff, outra técnica utilizada de forma inédita para segmentação de imagens médicas. Esta etapa produz regiões de interesse, das quais são extraídas características que são classificadas com a máquina de vetores suporte.

O trabalho demonstrou ser promissor para análise destas alterações, complementando estudos sobre a atividade biológica das lesões. A metodologia foi aplicada em lesões benignas, inicialmente classificadas como indeterminadas, e em lesões malignas, de pacientes que passam por terapia.

A metodologia para a segmentação da próstata foi aplicada a três bases de exames. O objetivo de utilizar essas bases foi verificar a robustez da metodologia. Os resultados mostraram que a metodologia se comportou bem para as 3 bases, embora a base PROMISE12, que contém maior variedade de exames, tenha apresentado resultados inferiores.

A metodologia para a classificação de lesões foi aplicada a uma base de exames e mostrou promissores resultados uma vez que classificou corretamente cerca de 94% destes tecidos, principalmente quando considerados apenas lesões com pontuação de Gleason superior a 6.

6.1 Contribuições

Este trabalho apresentou várias contribuições, tanto na segmentação da próstata como na classificação de lesões. A seguir é feito um apanhado das principais contribuições.

6.1.1 Segmentação da próstata

- Apresenta uma metodologia para a segmentação da próstata em imagens de ressonância magnética essencialmente em 3D.
- Realiza o agrupamento de atlas de próstatas pela forma usando o QT
- Realiza a seleção de atlas, o que reduz a quantidade de atlas necessários para a fusão conjunta de rótulos
- Utiliza o modelo de Ising como técnica para a obtenção do conjunto tridimensional de *voxels* pertencentes a próstata.
- Cria modelos probabilísticos de posição e de intensidade.
- Modifica o algoritmo de Metropolis, para a segmentação da próstata

6.1.2 Classificação de lesões

- Apresenta o melhoramento para destacar lesões dependendo das zonas prostáticas
- Segmentação de regiões candidatas a lesões através do algoritmo de Wolff
- Utilização das medidas termodinâmicas para caracterização de textura obtidas a partir do modelo de Ising:
 - magnetização por *spin*
 - densidade energética
 - capacidade térmica
 - suscetibilidade magnética
 - entropias de bloco
 - correlações *spin-spin*

6.2 Limitações da metodologia

Uma das limitações encontradas foi a forte influência de *bias field* em imagens que foram adquiridas com bobina endorectal. Apesar da aplicação do filtro N3 atenuar este efeito, nem sempre essa atenuação foi suficiente para permitir uma boa segmentação. A metodologia também falhou na classificação de lesões com pontuação de Gleason entre 0 e 6.

6.3 Trabalhos futuros

Para trabalhos futuros, propomos a aplicação da metodologia em diferentes bases de exames com lesões na próstata, a fim de gerar uma classificação mais robusta. A maior dificuldade para realização dessa tarefa é a construção de uma base ampla sem a presença de um especialista.

Os principais pontos a serem melhorados na segmentação da próstata estão na extração de características dos atlas e codificação de informações de forma no modelo de Ising. A extração de características pode ser melhorada com inclusão de características de textura, já que atualmente utiliza forma e geometria.

O modelo de Ising já é baseado apenas na posição e intensidade. Uma melhoria seria incluir restrições de forma, com a utilização de modelos de contorno ativo. Outro ponto a melhorar é prover um algoritmo de aprendizado para os pesos dos spins vizinhos, já que a presente versão do algoritmo utiliza apenas a probabilidade da posição.

Na classificação de lesões, é interessante investigar o uso de técnicas baseadas em aprendizado profundo. Entretanto, para partir para esse tipo de abordagem é necessário um incremento de casos na base de treinamento.

Resumidamente, os seguintes passos serão realizados em atividades futuras:

1. Base de imagens
 - a) Obter mais exames de RM de uma base que contenha simultaneamente as delimitações da próstata e das lesões.
 - b) Utilizar exames de RM multiparamétrica, em especial o contraste dinâmico (DCE), pois este exame possui informações fisiológicas da próstata diferentes da ponderação em T2 que contém apenas informações anatômicas.

2. Segmentação

- a) Pesquisar mais técnicas para tratar a correção de *bias field* para exames adquiridos com bobina endorectal. Tentativas de uso do N4 (melhoramento do N3) não surtiu o mesmo efeito, sendo mais lento que o N3.
- b) Investigar uma maneira de definir as ponderações entre *voxels* vizinhos dentro do modelo de Ising utilizando aprendizado de máquina.
- c) Incluir informações de textura na extração de características do Atlas

3. Classificação de lesões

- a) Analisar e implementar um mecanismo de extração de características de forma das lesões
- b) Testar utilização de outras técnicas de classificação das características extraídas das lesões
- c) Utilizar novas técnicas de aprendizado como o aprendizado profundo
- d) Implementar a classificação de lesões conforme a gradação de Gleason

6.4 Artigos científicos

Qualis	Artigo	Status
B1	Reis, A. B. S., SILVA, A. C., PAIVA, A. C., GATTASS, M. Automatic prostate lesions detection on MR images based on the Ising Model. Submetido ao Jornal: Computational and Theoretical Nanoscience.	Aceito.
A2	Reis, A. B. S., SILVA, A. C., PAIVA, A. C., GATTASS, M. Prostate segmentation in MR images based on Ising and probabilistic models. Submetido ao Jornal: Computers and Electrical Engineering.	Em processo de revisão.
A1	Reis, A. B. S., SILVA, A. C., PAIVA, A. C., GATTASS, M. Ising model based and Multiatlas fusion prostate segmentation in magnetic resonance imaging. Submetido ao Jornal: BMC Medical Imaging.	Em processo de revisão.

Referências

ACS. *American Cancer Society: Key Statistics for Prostate Cancer*. 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html>>.

AL-QUNAIEER, F. S.; TIZHOOSH, H. R.; RAHNAMAYAN, S. Multi-resolution level sets with shape priors: a validation report for 2d segmentation of prostate gland in t2w mr images. *Journal of digital imaging*, Springer, v. 27, n. 6, p. 833–847, 2014.

ALMEIDA DE J.D.S. ; LUÍS, S. *Metodologia Computacional para Detecção Automática de Estrabismo em Imagens Digitais através do Teste de Hirschberg*. Dissertação (Mestrado) — UFMA, 2010.

ANDERSSON, L.; STEWART, N. *Introduction to the Mathematics of Subdivision Surfaces*. Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM, 3600 Market Street, Floor 6, Philadelphia, PA 19104), 2010. ISBN 9780898717617. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=b02baraQkNkC>>.

ANDREY, P.; KIÊU, K.; KRESS, C.; LEHMANN, G.; TIRICHINE, L.; LIU, Z.; BIOT, E.; ADENOT, P.-G.; HUE-BEAUVAIS, C.; HOUBA-HÉRIN, N. et al. Statistical analysis of 3d images detects regular spatial distributions of centromeres and chromocenters in animal and plant nuclei. *PLoS computational biology*, Public Library of Science, v. 6, n. 7, p. e1000853, 2010.

ARTAN, Y.; HAIDER, M. A.; LANGER, D. L.; KWAST, T. H. van der; EVANS, A. J.; YANG, Y.; WERNICK, M. N.; TRACHTENBERG, J.; YETIK, I. S. Prostate cancer localization with multispectral mri using cost-sensitive support vector machines and conditional random fields. *IEEE Transactions on Image Processing*, IEEE, v. 19, n. 9, p. 2444–2455, 2010.

ARTIN, E. *The gamma function*. [S.l.]: Courier Dover Publications, 2015.

AVANTS, B. B.; TUSTISON, N.; SONG, G. Advanced normalization tools (ants). *Insight j*, v. 2, p. 1–35, 2009.

AVERBECK, M. A.; BLAYA, R.; SEBEN, R. R.; LIMA, N. G. d.; DENARDIN, D.; FORNARI, A.; RHODEN, E. L. Diagnóstico e tratamento da hiperplasia benigna da próstata. *Revista da AMRIGS*, v. 54, n. 4, p. 471–477, 2010.

BARONI, R. H.; NOVIS, M. I.; CAIADO, A.; CERRI, L. M. d. O.; LEITE, C. d. C.; CERRI, G. G. et al. Ressonância magnética da próstata: uma visão geral para o radiologista. *Radiol Bras*, SciELO Brasil, v. 42, n. 3, p. 185–92, 2009.

BAZELAIRE, C. M. D.; DUHAMEL, G. D.; ROFSKY, N. M.; ALSOP, D. C. Mr imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 t: preliminary results. *Radiology*, Radiological Society of North America, v. 230, n. 3, p. 652–659, 2004.

BENTREM, F. A q-ising model application for linear-time image segmentation. *Open Physics*, v. 8, n. 5, p. 689–698, 2010.

BLOCH, N.; MADABHUSHI, A.; HUISMAN, H.; FREYMAN, J.; KIRBY, J.; GRAUER, M.; ENQUOBAHRIE, A.; JAFFE, C.; CLARKE, L.; FARAHANI, K. *NCI-ISBI 2013*

Challenge: Automated Segmentation of Prostate Structures. The Cancer Imaging Archive, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7937/K9/TCIA.2015.zF0vlOPv>>.

BRIGHAM, T.; HOSPITAL, W. *Prostate MR Image Database*. 2019.

BUADES, A.; COLL, B.; MOREL, J.-M. A review of image denoising algorithms, with a new one. *Multiscale Modeling & Simulation*, SIAM, v. 4, n. 2, p. 490–530, 2005.

CHAN, I.; WELLS, W.; MULKERN, R. V.; HAKER, S.; ZHANG, J.; ZOU, K. H.; MAIER, S. E.; TEMPANY, C. Detection of prostate cancer by integration of line-scan diffusion, t2-mapping and t2-weighted magnetic resonance imaging; a multichannel statistical classifier. *Medical physics*, Wiley Online Library, v. 30, n. 9, p. 2390–2398, 2003.

CHANG, C.; LIN, C. Libsvm-a library for support vector machines (<http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm>), 2001. *Classification of Variable Objects in Massive Sky Monitoring Surveys*, v. 405, 2015.

CHANG, C.-C.; LIN, C.-J. Libsvm: A library for support vector machines. *ACM transactions on intelligent systems and technology (TIST)*, Acm, v. 2, n. 3, p. 27, 2011.

CHEN, Y.; ZHANG, L.; MA, W.; ZHANG, S.; GAO, F.; ZHU, Y.; CHEN, Y. Cancer lesion screening in mri for prostate biopsy. In: IEEE. *Signal Processing (ICSP), 2016 IEEE 13th International Conference on*. [S.l.], 2016. p. 23–28.

CHENG, R.; ROTH, H. R.; LU, L.; WANG, S.; TURKBEBY, B.; GANDLER, W.; MCCREEDY, E. S.; AGARWAL, H. K.; CHOYKE, P.; SUMMERS, R. M. et al. Active appearance model and deep learning for more accurate prostate segmentation on mri. In: INTERNATIONAL SOCIETY FOR OPTICS AND PHOTONICS. *SPIE Medical Imaging*. [S.l.], 2016. p. 97842I–97842I.

COUPE, P.; YGER, P.; PRIMA, S.; HELLIER, P.; KERVRANN, C.; BARILLOT, C. An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-d magnetic resonance images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), v. 27, n. 4, p. 425–441, apr 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/tmi.2007.906087>>.

DEUFLHARD, P. *Newton methods for nonlinear problems: affine invariance and adaptive algorithms*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2011. v. 35.

DILL, V. et al. Segmentação de hipocampo em imagens de ressonância magnética utilizando seleção de atlas por meta-informações. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2013.

DUTTA, S.; OVERBYE, T. A clustering based wind farm collector system cable layout design. In: IEEE. *Power and Energy Conference at Illinois (PECI), 2011 IEEE*. [S.l.], 2011. p. 1–6.

EPSTEIN, J. I.; ZELEFSKY, M. J.; SJOBERG, D. D.; NELSON, J. B.; EGEVAD, L.; MAGI-GALLUZZI, C.; VICKERS, A. J.; PARWANI, A. V.; REUTER, V. E.; FINE, S. W. et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the gleason score. *European urology*, Elsevier, v. 69, n. 3, p. 428–435, 2016.

- F FERLAY J, S. I. S. R. T. L. J. A. B. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. Acessado em 06-01-2019. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr>>.
- FENSTER, A.; CHIU, B. Evaluation of segmentation algorithms for medical imaging. In: IEEE. *Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*. [S.l.]: IEEE, 2005.
- FILHO, A. C. d. S. S. *Filtro de difusão anisotrópica anômala como método de melhoramento de imagens de ressonância magnética nuclear ponderada em difusão*. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2013.
- FILHO, A. O. de C.; SAMPAIO, W. B. de; SILVA, A. C.; PAIVA, A. C. de; NUNES, R. A.; GATTASS, M. Automatic detection of solitary lung nodules using quality threshold clustering, genetic algorithm and diversity index. *Artificial intelligence in medicine*, Elsevier, v. 60, n. 3, p. 165–177, 2014.
- FIRMINO, M.; ANGELO, G.; MORAIS, H.; DANTAS, M. R.; VALENTIM, R. Computer-aided detection (cade) and diagnosis (cadx) system for lung cancer with likelihood of malignancy. *Biomedical engineering online*, BioMed Central, v. 15, n. 1, p. 2, 2016.
- GHOSE, S.; OLIVER, A.; MARTÍ, R.; LLADÓ, X.; VILANOVA, J. C.; FREIXENET, J.; MITRA, J.; SIDIBÉ, D.; MERIAUDEAU, F. A survey of prostate segmentation methodologies in ultrasound, magnetic resonance and computed tomography images. *Computer methods and programs in biomedicine*, Elsevier, v. 108, n. 1, p. 262–287, 2012.
- GHOSE, S.; OLIVER, A.; MITRA, J.; MARTÍ, R.; LLADÓ, X.; FREIXENET, J.; SIDIBÉ, D.; VILANOVA, J. C.; COMET, J.; MERIAUDEAU, F. A supervised learning framework of statistical shape and probability priors for automatic prostate segmentation in ultrasound images. *Medical Image Analysis*, Elsevier, v. 17, n. 6, p. 587–600, 2013.
- GOULD, H.; TOBOCHNIK, J.; MEREDITH, D. C.; KOONIN, S. E.; MCKAY, S. R.; CHRISTIAN, W. et al. An introduction to computer simulation methods: applications to physical systems. *Computers in Physics*, AIP Publishing, v. 10, n. 4, p. 349–349, 1996.
- GUO, Y.; GAO, Y.; SHEN, D. Deformable mr prostate segmentation via deep feature learning and sparse patch matching. *IEEE transactions on medical imaging*, IEEE, v. 35, n. 4, p. 1077–1089, 2016.
- GURCAN, M. N.; BOUCHERON, L. E.; CAN, A.; MADABHUSHI, A.; RAJPOOT, N. M.; YENER, B. Histopathological image analysis: A review. *IEEE reviews in biomedical engineering*, IEEE, v. 2, p. 147–171, 2009.
- HAMMERS, A.; ALLOM, R.; KOEPP, M. J.; FREE, S. L.; MYERS, R.; LEMIEUX, L.; MITCHELL, T. N.; BROOKS, D. J.; DUNCAN, J. S. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Human brain mapping*, Wiley Online Library, v. 19, n. 4, p. 224–247, 2003.
- HEYER, L. J.; KRUGLYAK, S.; YOOSEPH, S. Exploring expression data: identification and analysis of coexpressed genes. *Genome research*, Cold Spring Harbor Lab, v. 9, n. 11, p. 1106–1115, 1999.

- HOBBIE, R. K.; ROTH, B. J. *Intermediate physics for medicine and biology*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2007.
- HUNG, A. Y.; LEVY, L.; KUBAN, D. A. Stage t1c prostate cancer: a heterogeneous category with widely varying prognosis. *The Cancer Journal*, LWW, v. 8, n. 6, p. 440–444, 2002.
- INCA. *Câncer de próstata*. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata>>.
- JANKE, W.; SCHAKEL, A. M. J. Geometrical vs. Fortuin–Kasteleyn clusters in the two-dimensional q-state Potts model. *Nuclear Physics B*, v. 700, n. 1, p. 385–406, 2004. ISSN 0550-3213. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S055032130400611X>>.
- JIA, H.; XIA, Y.; SONG, Y.; CAI, W.; FULHAM, M.; FENG, D. D. Atlas registration and ensemble deep convolutional neural network-based prostate segmentation using magnetic resonance imaging. *Neurocomputing*, Elsevier, v. 275, p. 1358–1369, 2018.
- JOHNSON, H.; MCCORMICK, M.; IBANEZ, L. The itk software guide book 1: introduction and development guidelines-volume 1. kitware. Inc. <https://itk.org/ItkSoftwareGuide>, 2017.
- KANNAN, P.; DEEPA, S.; RAMAKRISHNAN, R. Contrast enhancement of sports images using two comparative approaches. *American Journal of Intelligent Systems*, Scientific & Academic Publishing, v. 2, n. 6, p. 141–147, 2012.
- KLEIN, S.; HEIDE, U. A. V. D.; LIPS, I. M.; VULPEN, M. V.; STARING, M.; PLUIM, J. P. Automatic segmentation of the prostate in 3d mr images by atlas matching using localized mutual information. *Medical physics*, Wiley Online Library, v. 35, n. 4, p. 1407–1417, 2008.
- KOMURA, Y.; OKABE, Y. Gpu-based single-cluster algorithm for the simulation of the ising model. *Journal of Computational Physics*, Elsevier, v. 231, n. 4, p. 1209–1215, 2012.
- KORSAGER, A. S.; FORTUNATI, V.; LIJN, F.; CARL, J.; NIESSEN, W.; ØSTERGAARD, L. R.; WALSUM, T. The use of atlas registration and graph cuts for prostate segmentation in magnetic resonance images. *Medical physics*, Wiley Online Library, v. 42, n. 4, p. 1614–1624, 2015.
- KRAUTH, W. *Statistical mechanics: algorithms and computations*. [S.l.]: OUP Oxford, 2006. v. 13.
- LAGEMAAT, M. W.; SCHEENEN, T. W. Role of high-field mr in studies of localized prostate cancer. *NMR in Biomedicine*, Wiley Online Library, v. 27, n. 1, p. 67–79, 2014.
- LAVIS, D. A. *Equilibrium Statistical Mechanics of Lattice Models*. [S.l.]: Springer, 2015.
- LI, A.; LI, C.; WANG, X.; EBERL, S.; FENG, D. D.; FULHAM, M. Automated segmentation of prostate mr images using prior knowledge enhanced random walker. In: IEEE. *Digital Image Computing: Techniques and Applications (DICTA), 2013 International Conference on*. [S.l.], 2013. p. 1–7.

- LITJENS, G.; DEBATS, O.; BARENTSZ, J.; KARSSEMEIJER, N.; HUISMAN, H. Computer-aided detection of prostate cancer in mri. *IEEE transactions on medical imaging*, IEEE, v. 33, n. 5, p. 1083–1092, 2014.
- LITJENS, G.; TOTH, R.; VEN, W. van de; HOEKS, C.; KERKSTRA, S.; GINNEKEN, B. van; VINCENT, G.; GUILLARD, G.; BIRBECK, N.; ZHANG, J. et al. Evaluation of prostate segmentation algorithms for mri: the promise12 challenge. *Medical image analysis*, Elsevier, v. 18, n. 2, p. 359–373, 2014.
- LITJENS, G.; TOTH, R.; VEN, W. van de; HOEKS, C.; KERKSTRA, S.; GINNEKEN, B. van; VINCENT, G.; GUILLARD, G.; BIRBECK, N.; ZHANG, J.; STRAND, R.; MALMBERG, F.; OU, Y.; DAVATZIKOS, C.; KIRSCHNER, M.; JUNG, F.; YUAN, J.; QIU, W.; GAO, Q.; EDWARDS, P. “.; MAAN, B.; HEIJDEN, F. van der; GHOSE, S.; MITRA, J.; DOWLING, J.; BARRATT, D.; HUISMAN, H.; MADABHUSHI, A. Evaluation of prostate segmentation algorithms for MRI: The PROMISE12 challenge. *Medical Image Analysis*, Elsevier BV, v. 18, n. 2, p. 359–373, feb 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.media.2013.12.002>>.
- MA, Q.; YANG, D.-R.; XUE, B.-X.; WANG, C.; CHEN, H.-B.; DONG, Y.; WANG, C.-S.; SHAN, Y.-X. Transrectal real-time tissue elastography targeted biopsy coupled with peak strain index improves the detection of clinically important prostate cancer. *Oncology letters*, Spandidos Publications, v. 14, n. 1, p. 210–216, 2017.
- MA, Y.; GUO, G. *Support vector machines applications*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2014.
- MAAN, B.; HEIJDEN, F. van der. Prostate mr image segmentation using 3d active appearance models. PROMISE12, 2012.
- MAHAPATRA, D.; BUHMANN, J. M. Prostate mri segmentation using learned semantic knowledge and graph cuts. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, v. 61, n. 3, p. 756–764, 2014.
- MARTINEZ, J. M.; SANTOS, S. A. Métodos computacionais de otimização. *Colóquio Brasileiro de Matemática, Apostilas*, v. 20, 1995.
- MATTES, D.; HAYNOR, D. R.; VESSELLE, H.; LEWELLYN, T. K.; EUBANK, W. Nonrigid multimodality image registration. In: INTERNATIONAL SOCIETY FOR OPTICS AND PHOTONICS. *Medical Imaging 2001*. [S.l.], 2001. p. 1609–1620.
- MCANINCH, J.; LUE, T. *Urologia geral de Smith e Tanagho - 18.ed.*. AMGH Editora, 2014. ISBN 9788580553703. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=soLrBgAAQBAJ>>.
- MCCOY, B. M.; WU, T. T. *The two-dimensional Ising model*. [S.l.]: Courier Corporation, 2014.
- MIN, B. D.; KIM, W. T.; CHO, B. S.; KIM, Y.-J.; YUN, S. J.; LEE, S.-C.; KIM, W.-J. Usefulness of a combined approach of t1-weighted, t2-weighted, dynamic contrast-enhanced, and diffusion-weighted imaging in prostate cancer. *Korean journal of urology*, v. 53, n. 12, p. 830–835, 2012.

NGUYEN, K. *Contributions to computer-aided diagnosis of prostate cancer in histopathology*. Tese (Doutorado) — Michigan State University, 2013.

NIAF, E.; FLAMARY, R.; RAKOTOMAMONJY, A.; ROUVIERE, O.; LARTIZIEN, C. Svm with feature selection and smooth prediction in images: Application to cad of prostate cancer. In: IEEE. *Image Processing (ICIP), 2014 IEEE International Conference on*. [S.l.], 2014. p. 2246–2250.

NYFELEER, M.; WIESE, U. A new cluster algorithm for the ising model. 2005.

OU, Y.; DOSHI, J.; ERUS, G.; DAVATZIKOS, C. Multi-atlas segmentation of the prostate: A zooming process with robust registration and atlas selection. *MICCAI Grand Challenge: Prostate MR Image Segmentation*, v. 2012, 2012.

PANEBIANCO, V.; BARCHETTI, F.; BARENTSZ, J.; CIARDI, A.; CORNUD, F.; FUTTERER, J.; VILLEIRS, G. Pitfalls in interpreting mp-mri of the prostate: a pictorial review with pathologic correlation. *Insights into imaging*, Springer, v. 6, n. 6, p. 611–630, 2015.

PARTIN, A. W.; CATALONA, W. J.; SOUTHWICK, P. C.; SUBONG, E. N.; GASIOR, G. H.; CHAN, D. W. Analysis of percent free prostate-specific antigen (psa) for prostate cancer detection: influence of total psa, prostate volume, and age. *Urology*, Elsevier, v. 48, n. 6, p. 55–61, 1996.

PERONA, P.; MALIK, J. Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, IEEE, v. 12, n. 7, p. 629–639, 1990.

QIU, W.; YUAN, J.; UKWATTA, E.; SUN, Y.; RAJCHL, M.; FENSTER, A. Dual optimization based prostate zonal segmentation in 3d mr images. *Medical image analysis*, Elsevier, v. 18, n. 4, p. 660–673, 2014.

RAMPUN, A.; CHEN, Z.; MALCOLM, P.; TIDDEMAN, B.; ZWIGGELAAR, R. Computer-aided diagnosis: detection and localization of prostate cancer within the peripheral zone. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, Wiley Online Library, v. 32, n. 5, 2016.

ROSENKRANTZ, A. B.; OTO, A.; TURKBEY, B.; WESTPHALEN, A. C. Prostate imaging reporting and data system (pi-rads), version 2: a critical look. *American Journal of Roentgenology*, Am Roentgen Ray Soc, v. 206, n. 6, p. 1179–1183, 2016.

RUECKERT, D.; SONODA, L. I.; HAYES, C.; HILL, D. L.; LEACH, M. O.; HAWKES, D. J. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast mr images. *IEEE transactions on medical imaging*, IEEE, v. 18, n. 8, p. 712–721, 1999.

SALINAS, S. R. *Introdução a Física Estatística Vol. 09*. 2. ed. [S.l.]: Edusp, 2005. v. 9. ISBN 8531403863.

SANCHES, I. J. Sobreposição de imagens de termografia e ressonância magnética: uma nova modalidade de imagem médica tridimensional. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2009.

SANSEVERINO, E. B. *ACELERAC AO DO MÉTODO DE OTIMIZAC AO L-BFGS USANDO TECNOLOGIA CUDA*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2014.

SANTOS, M. L. *Simulação de Monte Carlo no modelo de Ising na rede quadrada*. Dissertação (Mestrado) — UFMG, 2014.

SEHGAL, A.; GOEL, S.; MANGIPUDI, P.; MEHRA, A.; TYAGI, D. Automatic brain tumor segmentation and extraction in mr images. In: IEEE. *Advances in Signal Processing (CASP), Conference on*. [S.l.], 2016. p. 104–107.

SELMAN, S. H. The McNeal prostate: A review. *Urology*, Elsevier BV, v. 78, n. 6, p. 1224–1228, dec 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2011.07.1395>>.

SIDDIQI, M. H.; ALI, R.; KHAN, A. M.; PARK, Y.-T.; LEE, S. Human facial expression recognition using stepwise linear discriminant analysis and hidden conditional random fields. *IEEE Transactions on Image Processing*, IEEE, v. 24, n. 4, p. 1386–1398, 2015.

SINGANAMALLI, A.; RUSU, M.; SPARKS, R. E.; SHIH, N. N.; ZIOBER, A.; WANG, L.-P.; TOMASZEWSKI, J.; ROSEN, M.; FELDMAN, M.; MADABHUSHI, A. Identifying in vivo dce mri markers associated with microvessel architecture and gleason grades of prostate cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Wiley Online Library, v. 43, n. 1, p. 149–158, 2016.

SIVRIOGLU, A. K.; MEHMET, A.; KARA, K.; SÖNMEZ, G. Multiparametric magnetic resonance imaging of prostate cancer. *The Indian journal of radiology & imaging*, Medknow Publications, v. 23, n. 2, p. 188, 2013.

SMITH, K.; CLARK, K.; BENNETT, W.; NOLAN, T.; KIRBY, J.; WOLFSBERGER, M.; MOULTON, J.; VENDT, B.; FREYMAN, J. *Data From Prostate-3T*. The Cancer Imaging Archive, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7937/K9/TCIA.2015.QJTV5IL5>>.

SMOLA, A. *Advances in large margin classifiers*. [S.l.]: MIT Press, 2000.

SONG, S.; ZHENG, Y.; HE, Y. A review of methods for bias correction in medical images. *Biomedical Engineering Review*, v. 1, n. 1, 2017.

SONN, G. A.; MARGOLIS, D. J.; TO'O, K. J. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer. In: *Advances in Image-Guided Urologic Surgery*. [S.l.]: Springer, 2015. p. 141–166.

SOTIRAS, A.; DAVATZIKOS, C.; PARAGIOS, N. Deformable medical image registration: A survey. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, IEEE, v. 32, n. 7, p. 1153–1190, 2013.

STOJANOV, D.; KOESKI, S. Topological mri prostate segmentation method. In: IEEE. *Computer Science and Information Systems (FedCSIS), 2014 Federated Conference on*. [S.l.], 2014. p. 219–225.

THOMPSON, I.; LEACH, R. J.; POLLOCK, B. H.; NAYLOR, S. L. Prostate cancer and prostate-specific antigen: the more we know, the less we understand. *Journal of the National Cancer Institute*, Oxford University Press, v. 95, n. 14, p. 1027–1028, 2003.

- THOMPSON, J.; LAWRENTSCHUK, N.; FRYDENBERG, M.; THOMPSON, L.; STRICKER, P. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU international*, Wiley Online Library, v. 112, n. S2, p. 6–20, 2013.
- TIAN, Z.; LIU, L.; ZHANG, Z.; FEI, B. Superpixel-based segmentation for 3d prostate mr images. *IEEE*, 2015.
- TIWARI, P.; KURHANEWICZ, J.; MADABHUSHI, A. Multi-kernel graph embedding for detection, gleason grading of prostate cancer via mri/mrs. *Medical image analysis*, Elsevier, v. 17, n. 2, p. 219–235, 2013.
- TOTH, R.; MADABHUSHI, A. Multifeature landmark-free active appearance models: application to prostate mri segmentation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, IEEE, v. 31, n. 8, p. 1638–1650, 2012.
- TOTH, R.; TIWARI, P.; ROSEN, M.; REED, G.; KURHANEWICZ, J.; KALYANPUR, A.; PUNGAVKAR, S.; MADABHUSHI, A. A magnetic resonance spectroscopy driven initialization scheme for active shape model based prostate segmentation. *Medical Image Analysis*, Elsevier, v. 15, n. 2, p. 214–225, 2011.
- TOTH, R. J.; SHIH, N.; TOMASZEWSKI, J. E.; FELDMAN, M. D.; KUTTER, O.; YU, D. N.; JR, J. C. P.; PALADINI, G.; MADABHUSHI, A. HistostitcherTM: An informatics software platform for reconstructing whole-mount prostate histology using the extensible imaging platform framework. *Journal of pathology informatics*, Medknow Publications, v. 5, 2014.
- VAPNIK, V.; IZMAILOV, R. Knowledge transfer in svm and neural networks. *Annals of Mathematics and Artificial Intelligence*, Springer, p. 1–17, 2017.
- VILLEIRS, G. M.; VERSTRAETE, K. L.; NEVE, W. J. D.; MEERLEER, G. O. D. Magnetic resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: a guide for radiotherapists. *Radiotherapy and Oncology*, Elsevier, v. 76, n. 1, p. 99–106, 2005.
- VOS, P.; BARENTSZ, J.; KARSSEMEIJER, N.; HUISMAN, H. Automatic computer-aided detection of prostate cancer based on multiparametric magnetic resonance image analysis. *Physics in medicine and biology*, IOP Publishing, v. 57, n. 6, p. 1527, 2012.
- WANG, H.; SUH, J. W.; DAS, S. R.; PLUTA, J. B.; CRAIGE, C.; YUSHKEVICH, P. A. Multi-atlas segmentation with joint label fusion. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, IEEE, v. 35, n. 3, p. 611–623, 2013.
- WIEST-DAESSLÉ, N.; PRIMA, S.; COUPÉ, P.; MORRISSEY, S. P.; BARILLOT, C. Rician noise removal by non-local means filtering for low signal-to-noise ratio mri: applications to dt-mri. In: SPRINGER. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-assisted Intervention*. [S.l.], 2008. p. 171–179.
- YAN, K.; LI, C.; WANG, X.; LI, A.; YUAN, Y.; FENG, D.; KHADRA, M.; KIM, J. Automatic prostate segmentation on mr images with deep network and graph model. In: IEEE. *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the*. [S.l.], 2016. p. 635–638.
- YAN, P.-F.; YAN, L.; HU, T.-T.; XIAO, D.-D.; ZHANG, Z.; ZHAO, H.-Y.; FENG, J. The potential value of preoperative mri texture and shape analysis in grading meningiomas: a preliminary investigation. *Translational oncology*, Elsevier, v. 10, n. 4, p. 570–577, 2017.

YANG, J.; FAN, J.; AI, D.; ZHOU, S.; TANG, S.; WANG, Y. Brain mr image denoising for rician noise using pre-smooth non-local means filter. *Biomedical engineering online*, BioMed Central, v. 14, n. 1, p. 2, 2015.

YANG, X.; ZHAN, S.; XIE, D.; ZHAO, H.; KURIHARA, T. Hierarchical prostate mri segmentation via level set clustering with shape prior. *Neurocomputing*, Elsevier, v. 257, p. 154–163, 2017.

ZHU, Q.; DU, B.; TURKBHEY, B.; CHOYKE, P. L.; YAN, P. Deeply-supervised cnn for prostate segmentation. In: IEEE. *Neural Networks (IJCNN), 2017 International Joint Conference on*. [S.l.], 2017. p. 178–184.