



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física Médica

Péricles Crisóstomo de Sousa

Radiomics e análise de textura e formato no diagnóstico e prognóstico de pacientes com glioblastoma multiforme

Ribeirão Preto– SP

2023



Péricles Crisóstomo de Sousa

Radiomics e análise de textura e formato no diagnóstico e prognóstico de pacientes com glioblastoma multiforme

Versão corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título em Mestrado Profissional, Programa de Ciências das Imagens e Física Médica
Área de concentração: Física Médica

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda

Ribeirão Preto – SP

2023



AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Sousa, Péricles Crisóstomo de

Radiomics e análise de textura e formato no diagnóstico e prognóstico de pacientes com glioblastoma multiforme.

Ribeirão Preto, 2023.

43 páginas, 17 ilustrações e 4 tabelas.

Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física Médica. Área de concentração: Física Médica.

Orientador: Arruda, Gustavo Viani

1) Glioblastoma 2) Python 3) Características radiômicas 4) RNM



Nome: Péricles Crisóstomo de Sousa

Título: Radiomics e análise de textura e formato no diagnóstico e prognóstico de pacientes com glioblastoma multiforme

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título em Mestrado Profissional.

Área de concentração: Física Médica

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha esposa e meus filhos. Também dedico este trabalho a meus pais e irmão.



AGRADECIMENTOS

A Deus

Ao Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda

À Prof. Dra. Juliana Fernandes Pavoni

À Mestre Jéssica Caroline Lizar

Ao Prof. Dr. Gustavo Nader Marta

Ao Prof. Dr. Oswaldo Baffa Filho

Ao Dr. Gerson Hiroshi Yoshinari Júnior

Aos médicos residentes em Radioterapia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

À equipe do setor de Radiologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto



RECURSOS

O presente trabalho expressa agradecimentos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).



RESUMO

SOUSA, Péricles Crisóstomo de Sousa. **Radiomics e análise de textura e formato no diagnóstico e prognóstico de pacientes com Glioblastoma Multiforme.** Ribeirão Preto, 2023. Dissertação (Mestrado profissional em ciências das imagens e Física Médica) – Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Centro de Ciências da Imagem e Física Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2023.

Devido à alta heterogeneidade tecidual e capacidade infiltrativa tumoral, o diagnóstico, prognóstico e tratamento do Glioblastoma Multiforme (GBM) se apresenta como um complexo desafio. Atualmente, o padrão ouro em termos de tratamento é a cirurgia seguida de quimioterapia e radioterapia, seguido de quimioterapia. O uso de imagens vem obtendo cada vez mais relevância no importante papel de fornecer informação para o diagnóstico preciso e monitoramento, em especial imagens de ressonância magnética (RNM). Características radiômicas extraídas de sequências de RNM estão sendo crescentemente usadas para correlação com o prognóstico da doença. Foram realizados contornos nos exames de RNM pós-operatória de 61 pacientes, utilizando um sistema de planejamento de Radioterapia, e foram gerados três segmentos para cada paciente (lesão e cavidade cirúrgica, edema e lesão mais edema). Um método para extração de características radiômicas, com a finalidade de buscar correlações com o mau prognóstico de pacientes com GBM, é apresentado. Foram extraídas 107 características quantitativas radiômicas para cada segmento volumétrico específico de cada um dos 61 pacientes diagnosticados com a doença entre 2009 e 2021, com uso do *software* 3D Slicer usando o plugin Radiomics. Para este estudo, analisamos o uso de características radiômicas na predição de sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão de doença (SLPD) e recidiva (RECURR), utilizando recursos estatísticos baseados em regressão logística e aprendizado de máquina. Os resultados obtidos demonstraram alta acurácia dos modelos propostos para os desfechos clínicos SG e RECURR, tendo como destaque algumas características radiômicas de segunda ordem, como *Dependence Non-Uniformity*, *Dependence Variance* e *Large Dependence High Gray Level Emphasis*. Dentre os resultados, observamos destaque para o desfecho clínico SG, que obteve medida acurácia ROC de 93%. Para o desfecho clínico SLPD em até 18 meses, a característica radiômica *Large Dependence High Gray Level Emphasis* obteve o melhor resultado discriminatório para o segmento cavidade mais edema. Dos 61 pacientes, somente 45 tinham informações completas para análise do desfecho clínico RECURR e foi obtido resultado de 84% de acurácia pelo modelo preditivo.

Palavras-chave: glioblastoma, python, características radiômicas, RNM



ABSTRACT

SOUSA, Péricles Crisóstomo de Sousa. **Radiomics, texture and shape analysis in diagnosis and prognosis of patients with glioblastoma multiforme.** Ribeirão Preto, 2023. Dissertation (Master's degree in Image Science and Medical Physics) – Department of Medical Images, Hematology and Clinical Oncology, Center of Image Science and Medical Physics, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, 2023.

Due to high tissue heterogeneity and infiltrative capacity, diagnosis, prognosis and treatment of glioblastoma multiforme (GBM) presents a complex challenge. Currently, the gold standard treatment is surgery followed by chemotherapy and radiation therapy, followed by chemotherapy. Use of diagnostic images is gaining relevance in the important role of providing information for accurate diagnosis and monitoring, especially magnetic resonance imaging (MRI). Radiomics features extracted from magnetic resonance images are being constantly used to correlate with the disease prognosis. We have contoured several segments in the post-surgery MRI of 61 patients using a radiation oncology treatment planning system, and three segments were generated for each patient (gross tumour, edema and gross tumour plus edema). An extraction method of radiomic features, to seek for correlations with poor prognosis of patients with GBM is presented. The methodology consisted in extracting 107 quantitative radiomic features for each volumetric specific segment for each of the 61 patients diagnosed with the disease between 2009 and 2021, using the 3D Slicer software and the Radiomics plugin. This study analyzed the use of radiomic features in predicting overall survival (SG), disease-free survival (SLPD) and recurrence (RECURR), using statistical resources based in logistic regression and machine learning. The results obtained show high accuracy of the proposed models for the SG and RECURR endpoints, with highlights to some second order features, such as *Dependence Non-Uniformity*, *Dependence Variance e Large Dependence High Gray Level Emphasis*. Among the best results, emphasis to the endpoint SG, with an AUC-ROC of 93%. For the SLPD endpoint, the radiomic feature *Large Dependence High Gray Level Emphasis* obtained the best discriminatory result for the gross tumour plus edema segment. Among the 61 patients, only 45 had complete information for the RECURR endpoint analysis and an accuracy of 84% was obtained by the predictive model.

Keywords: glioblastoma, python, radiomics, MRI.



LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. RNM pré-operatória mostrando glioma de alto grau localizado em regiões associativas do encéfalo, demonstrando captação de contraste (gadolínio) no tumor.....	14
Figura 2. RNM pós-operatória de controle, sem a presença de captação de contraste em tumor.....	15
Figura 3. Representação da função logística ou função sigmóide.....	19
Figura 4. Exemplo de classificação de testes de acordo com a condição atual x predita.....	20
Figura 5. Corte de RNM ponderada em T1 mostrando o contorno da cavidade cirúrgica à esquerda (em vermelho) e a representação do contorno do edema (à direita em azul).....	22
Figura 6. Matriz de confusão para dados de teste (modelo SG).....	28
Figura 7. Importância global das características no modelo SG.....	29
Figura 8. Resumo da densidade de informações de como as características afetam a saída do modelo SG.....	30
Figura 9. Matriz de confusão para dados de teste (modelo SLPD).....	31
Figura 10. Importância global das características no modelo SLPD.....	32
Figura 11. Resumo da densidade de informações de como as características afetam a saída do modelo SLPD.....	33
Figura 12. Matriz de confusão para dados de teste (modelo RECURR).....	35
Figura 13. Importância global das características no modelo RECURR.....	35
Figura 14. Resumo da densidade de informações de como as características afetam a saída do modelo RECURR.....	36
Figura 15. Representação da curva ROC dos resultados do teste para o desfecho clínico SG segundo sua sensibilidade e taxa de falsos positivos.....	37
Figura 16. Representação da curva ROC dos resultados do teste para o desfecho clínico SLPD segundo sua sensibilidade e taxa de falsos positivos.....	38
Figura 17. Representação da curva ROC dos resultados do teste para o desfecho clínico RECURR segundo sua sensibilidade e taxa de falsos positivos.....	38



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Quantidade de características extraídas por classe radiômica.....	17
Tabela 2. Características gerais dos pacientes incluídos no estudo.....	27
Tabela 3. Sumarização da distribuição dos pacientes com diferentes classes de evento (1 ou 0), para os 3 desfechos clínicos que foram alvo do estudo.....	27
Tabela 4. Sumarização da quantidade de características utilizadas e dos resultados para as características significativas dos desfechos clínicos.....	28



SUMÁRIO

1. Introdução.....	13
1.1 Tratamento do GBM.....	13
1.2 Diagnóstico do GBM.....	15
1.3 Características radiômicas e análise de textura.....	16
1.4 Aprendizado de máquina.....	17
1.5 Regressão Logística (LR)	18
1.6 Matriz de confusão	19
2. Objetivos.....	21
3. Materiais e métodos.....	21
3.1 Desenho do estudo.....	21
3.2 Critérios de inclusão.....	21
3.3 Fluxo de trabalho do <i>radiomics</i>	21
3.4 Coleta de dados	24
3.5 Modelo de aprendizagem.....	25
3.6 Separação dos dados.....	25
3.7 Seleção de atributos.....	25
3.8 Desfechos clínicos.....	26
3.9 SHAP <i>values</i>	26
4. Resultados.....	27
4.1 Sobrevida Global (SG)	28
4.2 Sobrevida Livre de Progressão de Doença (SLPD).....	31
4.3 Recidiva (RECURR)	34
5. Discussão.....	39
6. Conclusão.....	41
7. Referências bibliográficas.....	41



1. Introdução

Dentre os tumores do Sistema Nervoso Central, o Glioblastoma Multiforme (GBM) é considerado o mais comum, agressivo e de pior prognóstico em adultos, com sobrevida mediana de 12 a 15 meses (Yang *et al.*, 2009). Os resultados de tratamento de pacientes com GBM são melhores quando são empregadas ações multidisciplinares do que com modalidades isoladas (Stupp *et al.*, 2005). Porém, mesmo com a combinação de modalidades incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia, a sobrevida ainda é ruim.

1.1 Tratamento do GBM

Atualmente, o tratamento padrão é composto por cirurgia com o máximo de ressecção seguido por quimioterapia e radioterapia concomitantes, seguido por quimioterapia (Stupp *et al.*, 2005; van Solinge *et al.*, 2022). O grau de ressecção cirúrgica é um fator documentado determinante para prognóstico de sobrevida (Lacroix *et al.*, 2001). Uma das principais dificuldades para o tratamento do GBM consiste em sua capacidade infiltrativa tumoral extremamente alta, o que pode ser visualizado em imagens pré-operatórias de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) (Figura 1).

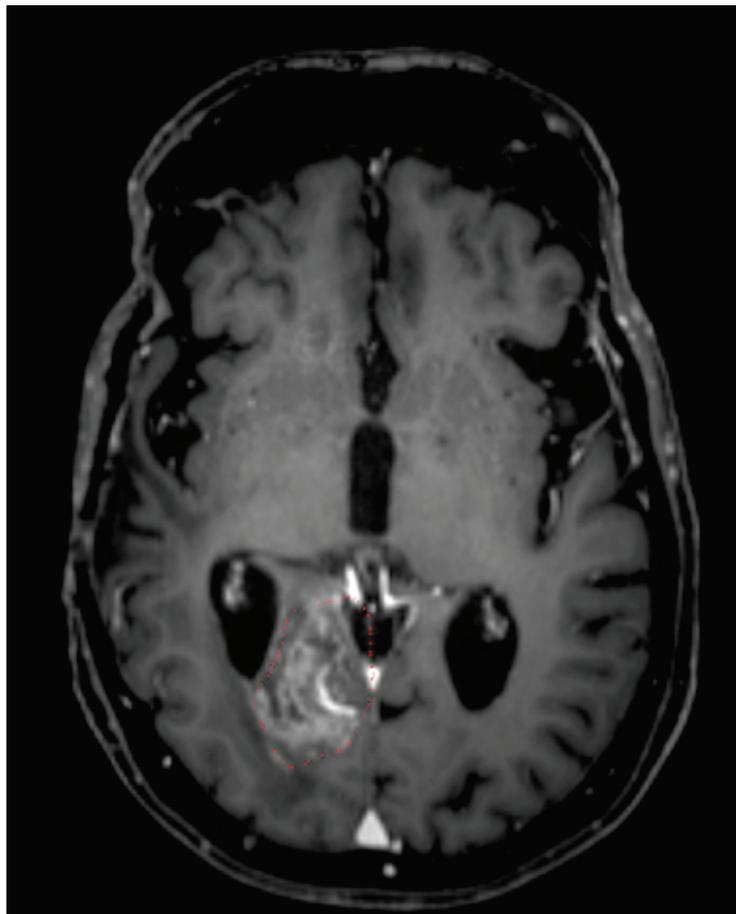
Porém, mesmo após um tratamento bem executado, principalmente com cirurgia com máximo de ressecção (Figura 2), o prognóstico dos pacientes com GBM é pobre devido à natureza da doença, com sua alta heterogeneidade tumoral e capacidade infiltrativa. Por isso, é necessário conhecer ao máximo o padrão destes tumores e investigar, quando possível, parâmetros genéticos que possam estar relacionados com a resposta ao tratamento.

A extensão da ressecção é guiada principalmente pela visualização das bordas do tumor com uso de imagens diagnósticas, como a RNM, principalmente usando a série ponderada em T1 pós-contraste. Os contornos de radioterapia também utilizam estas imagens para delineamento. Contudo, o parênquima maligno estende para além das bordas do tumor visível na RNM ponderada em T1 pós-contraste (Akbariet *et al.*,



2016). Biópsias estereotáxicas demonstraram presença de células de glioma infiltradas na região de edema peritumoral (Yamahara *et al.*, 2010).

Figura 1. RNM pré-operatória mostrando glioma de alto grau localizado em regiões associativas do encéfalo, demonstrando captação de contraste (gadolínio) no tumor.

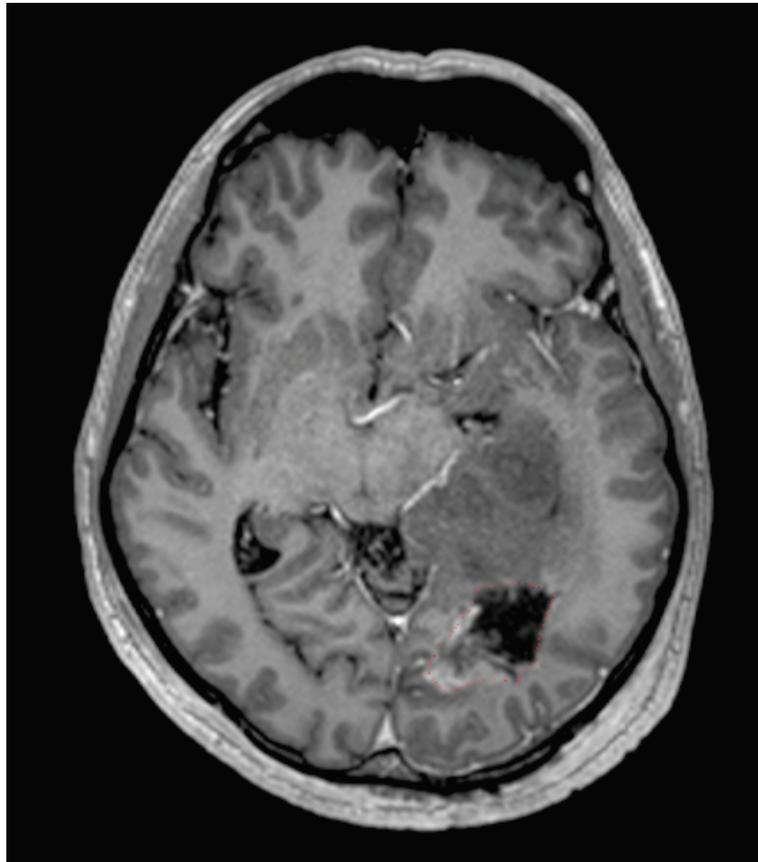


Fonte: De própria autoria

Por isso, o edema peritumoral também é considerado um alvo para o tratamento com radioterapia pós-operatória (Chang *et al.*, 2007; Oppitzet *et al.*, 1999). A região de edema peritumoral, uma região de sinal hiper intenso ao redor do tumor visível, é obtida com imagens de RNM ponderada em T2 e pode ser definida como uma combinação de células tumorais infiltrativas e de edema vasogênico (Chang *et al.*, 2007), onde fluidos penetram no espaço extracelular parenquimal. Não é possível distinguir neoplasia infiltrativa de edema vasogênico utilizando sequências convencionais de imagem.



Figura 2. RNM pós-operatória de controle, sem a presença de captação de contraste em tumor.



Fonte: De própria autoria

1.2 Diagnóstico do GBM

O quadro clínico de pacientes com GBM se desenvolve muito rapidamente e em geral, estão presentes sintomas como confusão mental, náusea e perda de memória.

O diagnóstico é feito com uso de imagens médicas e biópsia, com confirmação por laudo anatomopatológico. O diagnóstico somente não é confirmado por laudo anatomopatológico em alguns casos, quando a biópsia é contraindicada, por exemplo, em tumores de tronco cerebral. A modalidade de imagem com maior resolução no diagnóstico do GBM é a RNM, que apresenta de modo visível regiões hiper captantes de contraste e regiões captantes com risco de doença microscópica, como aparece nas sequências ponderadas em T2 FLAIR (Chang *et al.*, 2007).



A RNM multiparamétrica é capaz de prover informações mais abrangentes para caracterização de tumor e tecidos anormais ao redor deste (Blystadet *et al.*, 2017; Chang *et al.*, 2017). Cada sequência de imagem reflete características diferentes de tecido. Séries ponderadas em T1 pós-contraste contêm informação sobre angiogênese regional e integridade de barreiras entre tumor e cérebro. Séries ponderadas em T2 e T2 FLAIR são úteis para visualização de fluido extracelular no parênquima cerebral (Kurkiet *et al.*, 1995). Séries derivadas a partir de tensores de difusão podem trazer informações sobre o processo de difusão da água no cérebro, afetado em parte pela arquitetura e densidade de células tumorais (Lu *et al.*, 2003). Outra série derivada é a perfusão por RNM, que pode permitir uma noção da rapidez com que o tumor cresce ou até mesmo a melhor localização para realização da biópsia. Todos estes padrões são afetados variavelmente pelas células tumorais infiltrativas e, independentemente, não são capazes de prover informação suficiente e específica para definir claramente áreas de infiltração tumoral (Akbariet *et al.*, 2016).

Estas sequências de RNM se apresentam como a importante modalidade para diagnóstico e monitoramento do GBM.

1.3 Características radiômicas e análise de textura

Através de algoritmos computacionais, informações e características quantitativas são extraídas destas imagens de RNM para que possam ser correlacionadas com os desfechos clínicos dos pacientes. A análise de características tumorais como descritores da imagem começou nos anos 80 e já utilizava computadores para alcançar esta finalidade. Em 2010, o conjunto destas características extraídas de imagens médicas através de técnicas computacionais foi citado com o termo *Radiomics* (Gillieset *et al.*, 2010).

Estas características quantitativas trazem inúmeras possibilidades de informação, como intensidade, arranjo espacial (textura) e formato de voxels, entre outros e são extraídas levando em consideração a distribuição espacial e intensidade de pixels em



uma determinada Região de Interesse (RDI). Assim, é possível correlacionar os achados com um determinado desfecho clínico, com intuito de prever o prognóstico da doença.

Estas características extraídas levam como base algoritmos computacionais e matemáticos avançados e geram diversos resultados que são categorizados relativamente à textura das imagens, de acordo com a Tabela 1 (Lambinet *al.*, 2012; Scalco e Rizzo, 2017).

Tabela 1. Quantidade de características extraídas por classe radiômica.

Classes	Características
Estatística de Primeira Ordem	18
Características de Forma 3D	14
Matriz de Coocorrência de Nível de Cinza	24
Matriz de Comprimento de Nível de Cinza	16
Matriz de Região de Escala de Cinza	16
Matriz de Diferença de Escala de Cinza em Vizinhança	5
Matriz de Dependência de Nível de Cinza	14

Fonte: pyradiomics

1.4 Aprendizado de máquina

O aprendizado de máquina (AM) é uma subárea da inteligência artificial (IA) que pode ser definido como um conjunto de métodos computacionais que detectam automaticamente padrões em dados e fazem uso desses padrões para prever eventos futuros ou auxiliar na tomada de decisão, sob um percentual de incerteza (Técnicas baseadas em AM têm sido aplicadas com sucesso em diversos campos do conhecimento, como áreas médicas e biomédicas. Normalmente os modelos de aprendizagem são separados em supervisionados, não supervisionados e aprendizado por reforço (Murphy, 2012; El Naqaet *al.*, 2019).

Nos modelos supervisionados os algoritmos aprendem a partir de um dado de entrada - saída rotulada, ou seja, o algoritmo produz a saída desejada com base no mapeamento do vetor de características de entrada. Os modelos supervisionados subdividem-se em modelos de classificação e regressão, sendo o primeiro para problemas onde a saída é categórica e o segundo para saída numérica. Para os modelos



não supervisionados, o algoritmo recebe apenas os dados de entrada sem as saídas rotuladas e, portanto, o modelo deve encontrar por conta própria “padrões interessantes” nos dados, por não ter um problema bem definido os modelos não supervisionados são mais difíceis de avaliar. Os exemplos mais conhecidos para esse tipo de abordagem são os algoritmos de clusterização. No modelo de aprendizado por reforço, o algoritmo aprende a partir de sinais de recompensa ou punição para cada decisão. (Murphy, 2012; Müller e Guido, 2016)

1.5 Regressão Logística (LR)

A regressão logística trata-se de um modelo supervisionado de classificação, utilizado para prever a probabilidade de ocorrência de um evento. Os modelos de regressão logística podem ser binários ou multinominais a depender da quantidade de categorias da variável resposta (dependente). Ambos os modelos são elaborados com base na estimação por máxima verossimilhança. (Fávero e Belfiore, 2017)

Considerando que os desfechos clínicos foram analisados como ocorrência ou não do evento, fizemos uso do modelo de regressão logística binária, cuja equação que expressa a probabilidade estimada do evento na forma dicotômica encontra-se na equação 1. Onde Z é o logito que define o vetor das variáveis explicativas, α a constante, β_j ($j=1,2,\dots,k$) os parâmetros estimados para cada variável explicativa X_j e o subscrito i cada observação da amostra de tamanho n (equação 2).

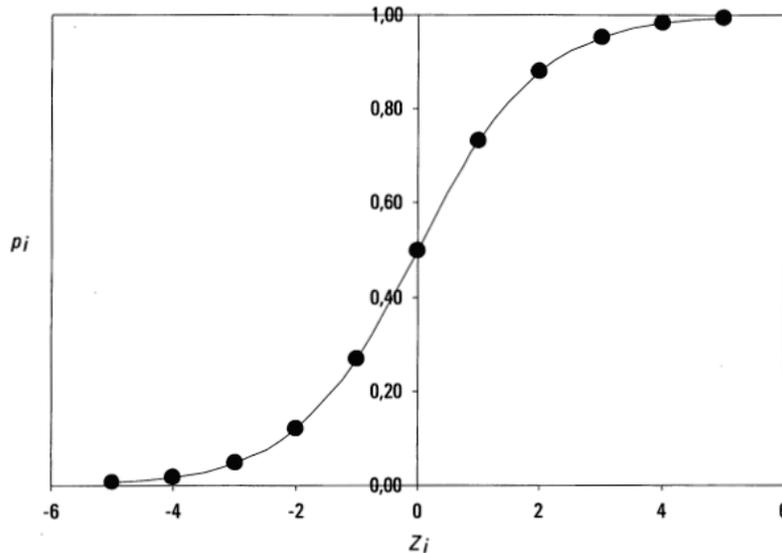
$$p_i = \frac{1}{1 + e^{-Z}} \quad (1)$$

$$Z = \alpha + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_k X_{ki} \quad (2)$$

O gráfico que representa as probabilidades estimadas em função do logito, estão entre 0 e 1, de acordo com a figura 3.



Figura 3. Representação da função logística ou função sigmóide.



Fonte: (Fávero e Belfiore, 2017)

1.6 Matriz de confusão

Para avaliar modelos de classificação, uma ferramenta muito utilizada é a matriz de confusão para avaliar performance da predição em um conjunto de dados de teste. Para exemplificar de modo apropriado a utilização deste método em um problema da vida real, vamos considerar um teste diagnóstico que buscará determinar se uma pessoa é portadora ou não de certa doença. Um falso positivo, neste caso, ocorre quando a pessoa testa positivo, mas não possui a doença de fato. Um falso negativo, por outro lado, ocorre quando a pessoa testa negativo, sugerindo que está saudável, quando na realidade ela tem a doença.

Vamos definir o experimento com um total P de testes positivos e um total N de testes negativos para a dada doença. Neste caso, podemos ter quatro possíveis resultados que podem ser formulados em uma tabela de contingência 2×2 ou matriz de confusão, como demonstrado na figura 4.



Figura 4. Exemplo de classificação de testes de acordo com a condição atual x predita.

		Condição predita	
		Positivo (PP)	Negativo (NN)
Condição atual	População total = P + N		
	Positivo (P)	Verdadeiro Positivo (VP), acerto	Falso Negativo (FN), erro, subestimado
	Negativo (N)	Falso Positivo (FP), alarme falso, superestimado	Verdadeiro Negativo (VN), rejeição correta

Fonte: De própria autoria.

Da matriz de confusão podemos extrair diferentes métricas de avaliação do modelo (equações 3-7), como a acurácia, precisão, revocação e *f1-score*. Também podemos avaliar a AUC-ROC (*Receiver Operating Characteristic Accuracy*).

A curva ROC é um gráfico que ilustra o desempenho de um sistema classificador à medida que seu limite de discriminação varia. Ele é criado traçando a fração de verdadeiros positivos entre os positivos (equação 3) versus a fração de falsos positivos entre os negativos (equação 4). Esta função requer o valor verdadeiro e as pontuações alvo, que podem ser estimativas de probabilidade da classe positiva, valores de confiança ou decisões binárias. A área sob a curva ROC é definida como acurácia (AUC) ROC. (Fawcett, 2006; Sklearn, 2023a)

$$\text{Taxa VP} = \text{revocação} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (3)$$

$$\text{Taxa FP} = \frac{FP}{VN + FP} \quad (4)$$

$$\text{Acurácia} = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN} \quad (5)$$

$$\text{Precisão} = \frac{VP}{VP + FP} \quad (6)$$

$$f1 - \text{score} = \frac{2 * \text{precisão} * \text{revocação}}{\text{precisão} + \text{revocação}} \quad (7)$$



2. Objetivos

O objetivo deste trabalho é correlacionar sinais multiparamétricos de imagem de tumores infiltrativos cerebrais com métodos radiômicos e AM. Para atingir o objetivo, este trabalho buscou extrair características radiômicas de imagens de RNM utilizando protocolos específicos de sequências de imagem, na hipótese de que os métodos propostos quantificariam e capturariam características de variações de imagens visualmente imperceptíveis, porém que poderiam estar relacionadas com infiltração tumoral e probabilidade de desfecho clínico dos pacientes.

3. Materiais e métodos

3.1 Desenho do estudo

Este estudo é do tipo retrospectivo através de uma coorte de pacientes e foi submetido à análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (HCFMRP – USP) (CAAE número 92848718.8.0000.5407).

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos 61 pacientes diagnosticados no HCFMRP – USP com GBM no período de Agosto de 2009 até Março de 2021 com seguimento até seu óbito ou até a data limite citada, caso ainda em vida. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos de idade e pacientes com ressecção total da doença.

3.3 Fluxo de trabalho do *radiomics*

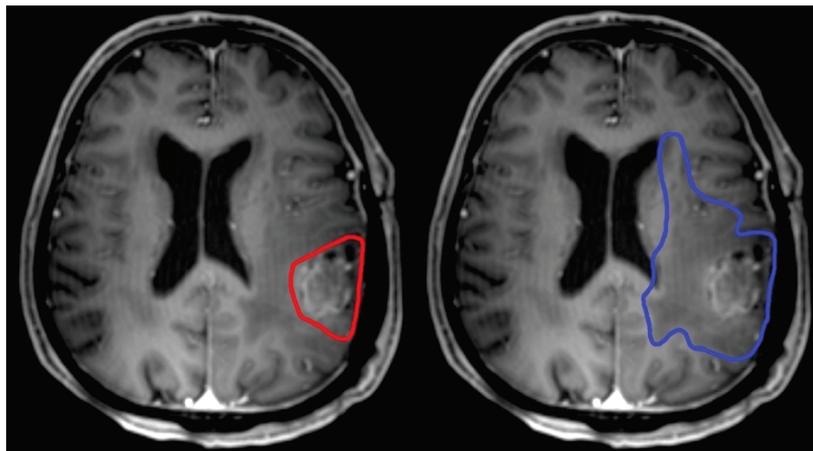
O primeiro passo foi a coleta das imagens pós cirurgia dos pacientes. Foram coletadas as sequências com ponderação em T1 com contraste (gadolínio) e T2 FLAIR



e as regiões de interesse (ROI) foram identificadas em cada série. As imagens em T1 com contraste e T2 FLAIR foram utilizadas para delimitar lesão mais cavidade cirúrgica e edema, respectivamente. As imagens foram adquiridas na RNM Philips Achieva com campo magnético estático de 1,5T e exportadas para o sistema de gerenciamento DICOM K-PACS, o qual é utilizado como banco de dados no HCFMRP – USP.

Todas as séries de RNM dos pacientes foram importadas no sistema de planejamento de Radioterapia Eclipse (Varian Medical Systems), e em seguida foram registradas (fusionadas) e segmentadas gerando duas estruturas, lesão mais cavidade tumoral (através das séries em T1 com contraste) e edema (através das séries em T2 FLAIR). Uma terceira estrutura foi gerada através de um operador booleano do sistema de planejamento, a soma das duas estruturas, lesão e cavidade mais edema. Todas as estruturas foram contornadas pelo mesmo observador auxiliado por um só médico radio-oncologista. A Figura 5 mostra o delineamento das estruturas, cujas características quantitativas foram extraídas a partir da técnica de *radiomics* em etapa futura.

Figura 5. Corte de RNM ponderada em T1 mostrando o contorno da cavidade cirúrgica à esquerda (em vermelho) e a representação do contorno do edema (à direita em azul).



Fonte: De própria autoria

Após todos os contornos finalizados, estes foram importados no software 3D Slicer (www.slicer.org), o qual possui em sua biblioteca diversos *plug-ins* desenvolvidos através da linguagem computacional *Python*, conseguindo aplicar



inúmeras análises em um mesmo conjunto de imagens. Para o presente estudo, o *plugin Radiomics* foi instalado no 3D Slicer e as imagens de RMN foram trabalhadas para extração das características quantitativas, gerando ao todo as 107 características por ROI, sendo três grupos de segmentação, a lesão e cavidade cirúrgica (G1), a lesão e cavidade cirúrgica mais o edema (G2) e apenas o edema (G3). As características radiômicas são divididas nas seguintes classes:

- I. Estatística de Primeira Ordem: Descreve a distribuição da intensidade do voxel dentro de uma região da imagem definida por uma máscara utilizada para métricas básicas;
- II. Características de Forma 3D: Classe de descritores tridimensionais de uma ROI. As características dessa classe independem da distribuição de intensidade do pixel;
- III. Matriz de Coocorrência de Nível de Cinza: Descreve uma função de probabilidade de uma ROI definida por uma máscara. O resultado é uma matriz cujos elementos representam os valores de pixel e suas respectivas ocorrências;
- IV. Matriz de Comprimento de Nível de Cinza: Quantifica execuções de nível de cinza que são definidas como o comprimento em número de pixels, de pixels consecutivos que possuem o mesmo valor em escala de cinza;
- V. Matriz de Região de Escala de Cinza: Quantifica zonas de escala de cinza em uma imagem. Uma zona de escala é definida como o número de voxels conectados com o mesmo valor de intensidade de pixel;
- VI. Matriz de Diferença de Escala de Cinza em Vizinhança: Quantifica a diferença entre o valor de intensidade de um pixel com a média do valor em sua vizinhança dentro de uma distância conhecida;
- VII. Matriz de Dependência de Nível de Cinza: Quantifica a dependência de escala de cinza para um pixel. Por sua vez, a dependência é definida como o número de voxels conectados dentro de uma distância conhecida cuja diferença entre um voxel e seu consecutivo é menor que um valor conhecido, também.



Em seguida, os dados foram levados para um ambiente python para aplicação de AM para criação de um modelo preditivo para os desfechos clínicos escolhidos, quais sejam:

- I) Sobrevida Global (SG): Tempo estimado em meses em que os pacientes estiveram vivos após o diagnóstico e/ou cirurgia de ressecção parcial da lesão;
- II) Sobrevida Livre de Progressão da Doença (SLPD): Tempo estimado em meses em que os pacientes estiveram livre da doença até o seu reaparecimento, quando aplicado;
- III) Recidiva (RECURR): reaparecimento da doença dentro do campo de tratamento, sem considerações sobre o tempo envolvido. Os pacientes que tiveram evento de recidiva nessas condições foram atribuídos com o valor 1; enquanto os pacientes que não tiveram esse evento foram caracterizados com número 0.

Para fins de distribuição em relação à determinado desfecho clínico, obtivemos a mediana da distribuição da SLPD, para garantir que os pacientes estejam homogeneamente distribuídos em 50% com SLPD superior à mediana e 50% inferior à mediana, porém esta abordagem não foi útil na análise dos resultados devido à incapacidade do método em selecionar características para criar um modelo aceitável com SLPD antes de 18 meses. O parâmetro usado para SG foi o tempo total e os pacientes que não vieram a óbito na data limite da análise entraram como classe 0. Para o desfecho clínico RECURR, não se aplicam divisões em grupos por tempo de ocorrência.

3.4 Coleta de dados

Após a extração das características radiômicas, uma tabela foi montada, a qual contemplava os desfechos clínicos os segmentos/volumes contornados que serviram de



ROI. Esta tabela continha os pacientes nas linhas (61 linhas), 107 colunas para cada grupo de segmentação (G1, G2 e G3) e os desfechos clínicos (SG, SLPD e RECURR).

3.5 Modelo de aprendizagem

No estudo utilizamos um modelo de aprendizagem supervisionado desenvolvido em ambiente *python* versão 3.9 no serviço de nuvem gratuito *Google Colaboratory* (Colab). Considerando a variável dependente binária, fizemos uso do modelo de regressão logística para seleção dos melhores atributos e classificação dos desfechos clínicos SG, SLPD e RECURR.

3.6 Separação dos dados

Usamos a divisão dos dados em 70% para treinar o modelo e 30% para testar e avaliar a performance em dados não visto no treinamento. Com os dados de treino ajustamos os hiper parâmetros do modelo e selecionamos os melhores atributos para o modelo. Para avaliarmos a performance nos dados de teste utilizamos as métricas *f1-score* e a AUC-ROC.

3.7 Seleção de atributos

Para realizarmos a redução de dimensionalidade dos dados, ajustamos o hiper parâmetro C da regressão logística no *Sklearn* que é um parâmetro que controla a penalidade de regularização, para isso fizemos uso do *GridSearchCV* que realiza uma busca exaustiva em cima de valores de parâmetro específicos para um estimador com a validação cruzada padrão de 5 *folds*, o *solver liblinear* indicado para amostras pequenas (Sklearn, 2023b; Sklearn 2023c) e a regularização L1 (LASSO) que penaliza os coeficientes menos importantes levando-os a zero que conseqüentemente reduz o número de atributos (Kim *et al.*, 2018). Devido a regularização L1, os dados foram padronizados pelo z-score, de acordo com a equação 8.



$$z = \frac{x - u}{s} \quad (8)$$

Onde x é a amostra, u é a média das amostras de treino e s é o desvio padrão das amostras de treino.

3.8 Desfechos clínicos

Por fazermos uso de um modelo supervisionado de classificação, determinamos as variáveis resposta do modelo baseado na binarização dos desfechos clínicos analisando os 61 casos de GBM. Considerando as informações coletadas no período do estudo (2009 a 2021) para RECURR tivemos apenas 45 casos com registro não nulo na planilha.

3.9 SHAP values

A interpretabilidade de modelos pode ser tão importante quanto a avaliação de métricas de performance, principalmente na área da saúde onde especialistas necessitam tomar decisões baseadas em dados. Para isso, fizemos uso do método SHAP (*SHapley Additive exPlanations*). Baseada na teoria dos jogos cooperativos, a idéia central dos valores *Shapley* visa medir a contribuição de cada jogador em uma partida, seguindo o paralelo com modelos de AM, a idéia central seria avaliar a contribuição de cada característica na predição do modelo (Scott e Su-In, 2017; Shap 2023).



4. Resultados

Os dados analisados correspondem às características extraídas de três segmentações, sendo as regiões de interesse (ROI) identificadas como cavidade/lesão (G1), cavidade/lesão mais edema (G2) e edema (G3).

Ao todo 61 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 63% destes do sexo masculino e 37% do sexo feminino. As idades ao diagnóstico variaram entre 21 e 91 anos e 43 destes pacientes apresentaram progressão de doença. Destes pacientes, 78% receberam quimioterapia concomitante e 100% deles recebeu Radioterapia, com intervalo médio entre cirurgia e Radioterapia de 51 dias. A SG média foi de 19 ± 20 meses e a SLPD média foi de 9 ± 8 meses, de acordo com dados da Tabela 2.

Tabela 2. Características gerais dos pacientes incluídos no estudo.

Característica	Valores
Sexo (Masculino/Feminino)	38 / 23
Idade ao diagnóstico (Média/DV/Mínimo/Máximo em anos)	55 / 14 / 21 / 91
Quimioterapia (Sim/Não)	47 / 14
Radioterapia (Sim/Não)	61 / 0
Sobrevida global (Média/DV/Mínimo/Máximo em meses)	19 / 20 / 3 / 108
SLPD (Média/DV/Mínimo/Máximo em meses)	9 / 8 / 1 / 38
Fracionamento da Radioterapia (Convencional/Hipofracionado)	50 / 11
Recorrência (Sim/Não)	34 / 27

A análise dos desfechos clínicos resultou nos dados contidos na Tabela 3, mostrando para os diferentes grupos a quantidade de pacientes que encaixaram nas classes de evento 1 ou 0.

Tabela 3. Sumarização da distribuição dos pacientes com diferentes classes de evento (1 ou 0), para os 3 desfechos clínicos que foram alvo do estudo.

Desfechos clínicos	Amostra		
	Total	Evento (1)	Não evento (0)
SG	61	40	21
SLPD 18	61	29	32
RECURR	45	34	11



4.1 Sobrevida Global (SG)

De acordo com a Tabela 3, para o modelo SG, os pacientes que faleceram até o período do estudo pertencem a classe 1 e os sobreviventes a classe 0. Usando a regularização L1 nos dados de treino, 22 características radiômicas foram selecionadas sendo nove pertencente a segmentação G1, cinco a segmentação G2 e oito a segmentação G3.

Tabela 4. Sumarização da quantidade de características utilizadas e dos resultados para as características significativas dos desfechos clínicos.

		SG	SLPD18	RECURR
Características radiômicas	G1	9	9	7
	G2	5	8	2
	G3	8	9	4
F1-Score	0	0,83	0,88	0,80
	1	0,92	0,91	0,89
AUC-ROC		0,93	0,89	0,84

Ao avaliarmos as métricas de performance nos dados teste (tabela 4) obtivemos uma acurácia ROC de 0,93 e f1-score de 0,83 para classe 0 e 0,92 para classe 1. Ao olharmos a matriz de confusão (figura 6) observamos que apenas um paciente foi falso positivo (FP), não chega a ser problemático considerando que ele receberia apenas uma atenção mais personalizada. A matriz de confusão (Figura 6) indica um acerto de 100% para a classe Positiva.

Figura 6. Matriz de confusão para dados de teste (modelo SG).

Valor verdadeiro	0	6	1
	1	0	12
		0	1
		Valor predito	



Para compreendermos melhor as tomadas de decisão do modelo, usando método SHAP, observamos na figura 7 a importância global das características na tomada de decisão do modelo e na figura 8 como o valor de cada característica impacta para um output positivo (classe 1) ou negativo (classe 0).

Figura 7. Importância global das características no modelo SG.

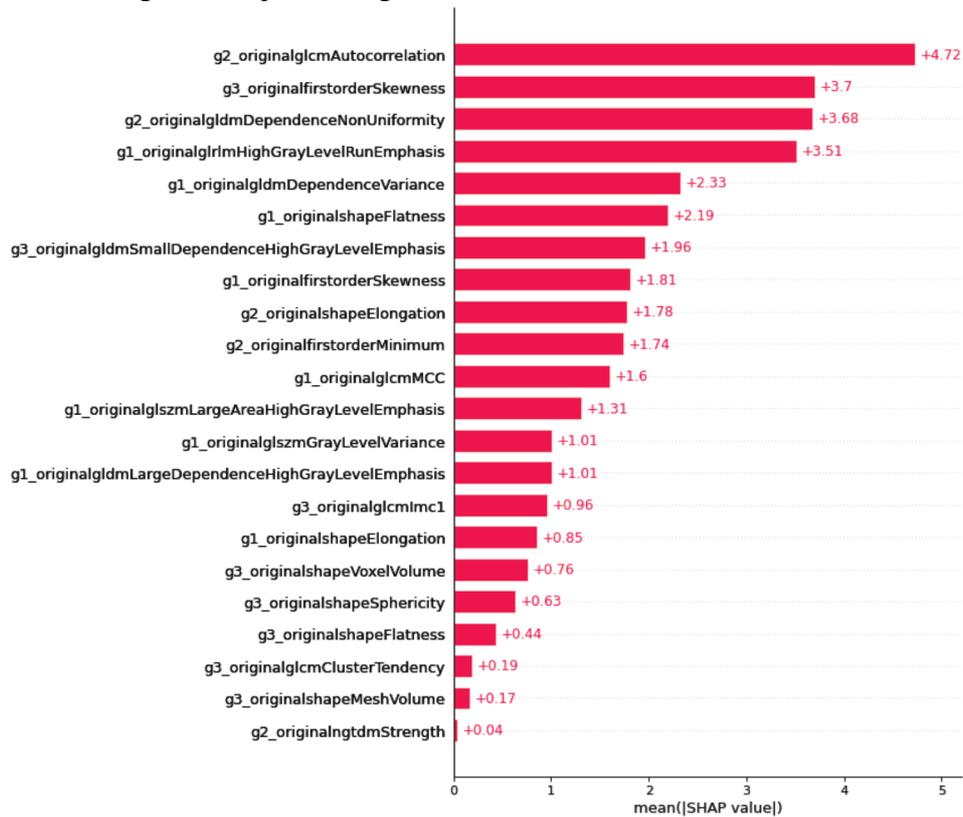
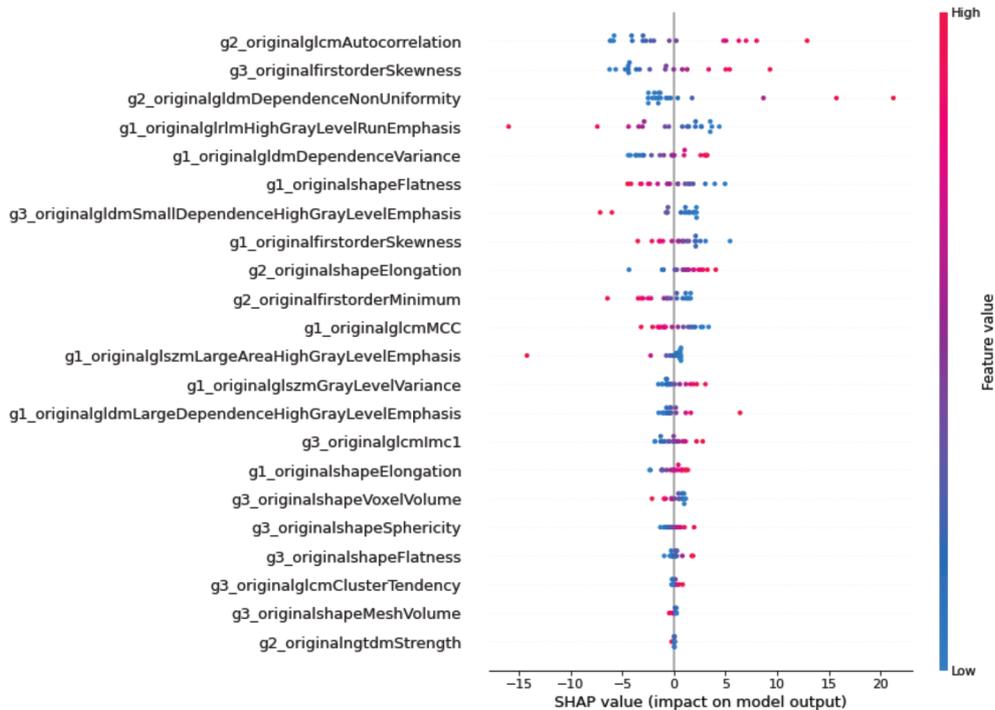




Figura 8. Resumo da densidade de informações de como as características afetam a saída do modelo SG.



Dado isso, usando como exemplo as quatro características com maior importância global, notamos:

- Segmentação G1(cavidade/lesão)
 - *originalglrmHighGrayLevelRunEmphasis* (HGLRE): mede a distribuição dos valores mais altos de nível de cinza, onde um valor alto indica uma maior concentração de altos níveis de cinza na imagem, ou seja, menores valores dessa característica indicam uma menor concentração consecutiva de níveis de cinza na imagem (considerando a classe GLRLM), podendo ser compreendido como heterogeneidade nos tons da região da lesão, por isso, valores menores desse atributo no modelo teriam contribuição na predição de óbito.
- Segmentação G2 (cavidade/lesão mais edema)
 - *originalglcmAutocorrelation*: a autocorrelação é uma medida da magnitude da finura e grossura da textura. Magnitudes maiores dessa característica no modelo, tem contribuição na predição de óbito;



- *originalgldmDependenceNonUniform(DN)*: mede a similaridade da dependência em toda a imagem, onde valores maiores indicam maior heterogeneidade entre as dependências na imagem. Ou seja, segmentações G2 mais heterogêneas possuem para esse atributo a contribuição na predição de óbito.
- Segmentação G3 (edema)
 - *original_firstorderSkewness (FirstOrderStatistics)*: mede a assimetria da distribuição de valores sobre o valor médio. Valores maiores de assimetria tem impacto de classificação dos valores obtidos no resultado.

4.2 Sobrevida Livre de Progressão de Doença (SLPD)

De acordo com a tabela 2, para o modelo SLPD 18, os pacientes que faleceram até o período de 18 meses no estudo pertencem a classe 1 e os sobreviventes a classe 0.

Ao olharmos a matriz de confusão (figura 9) observamos que apenas um paciente foi falso positivo (FP) e um falso negativo (FN). Também é possível afirmar que isto não seria problemático para o paciente com resultado falso negativo uma vez que este paciente receberia apenas uma atenção mais personalizada. O mesmo não pode ser dito em relação ao paciente com resultado falso positivo, dado que na realidade, ele estaria com progressão de doença não detectada. Assim, pela matriz de confusão do desfecho clínico SLPD 18 (Figura 9), podemos observar que houve acurácia total de 89%.

Figura 9. Matriz de confusão para dados de teste (modelo SLPD).

	0	1
0	7	1
1	1	10
	0	1

Valor verdadeiro

Valor predito



Observamos na figura 10 a importância global das características na tomada de decisão do modelo SLPD e na figura 11 como o valor de cada característica impacta para os diferentes outputs classe 1 ou classe 0.

Figura 10. Importância global das características no modelo SLPD.

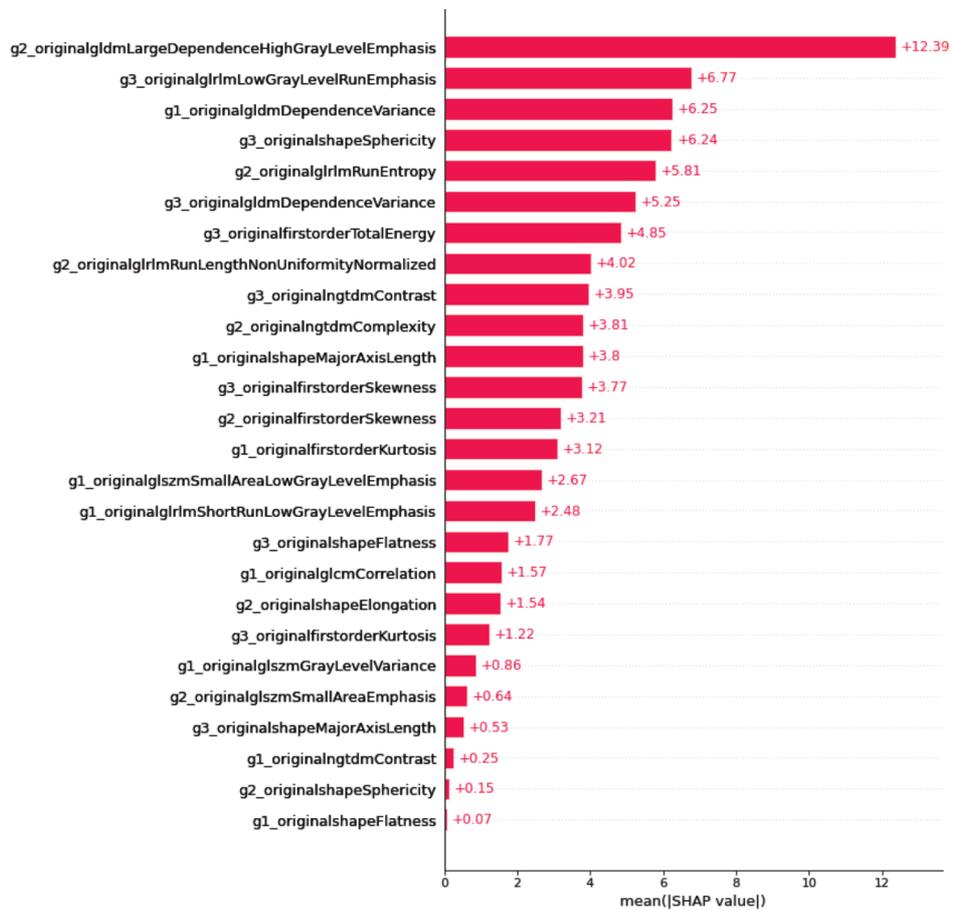
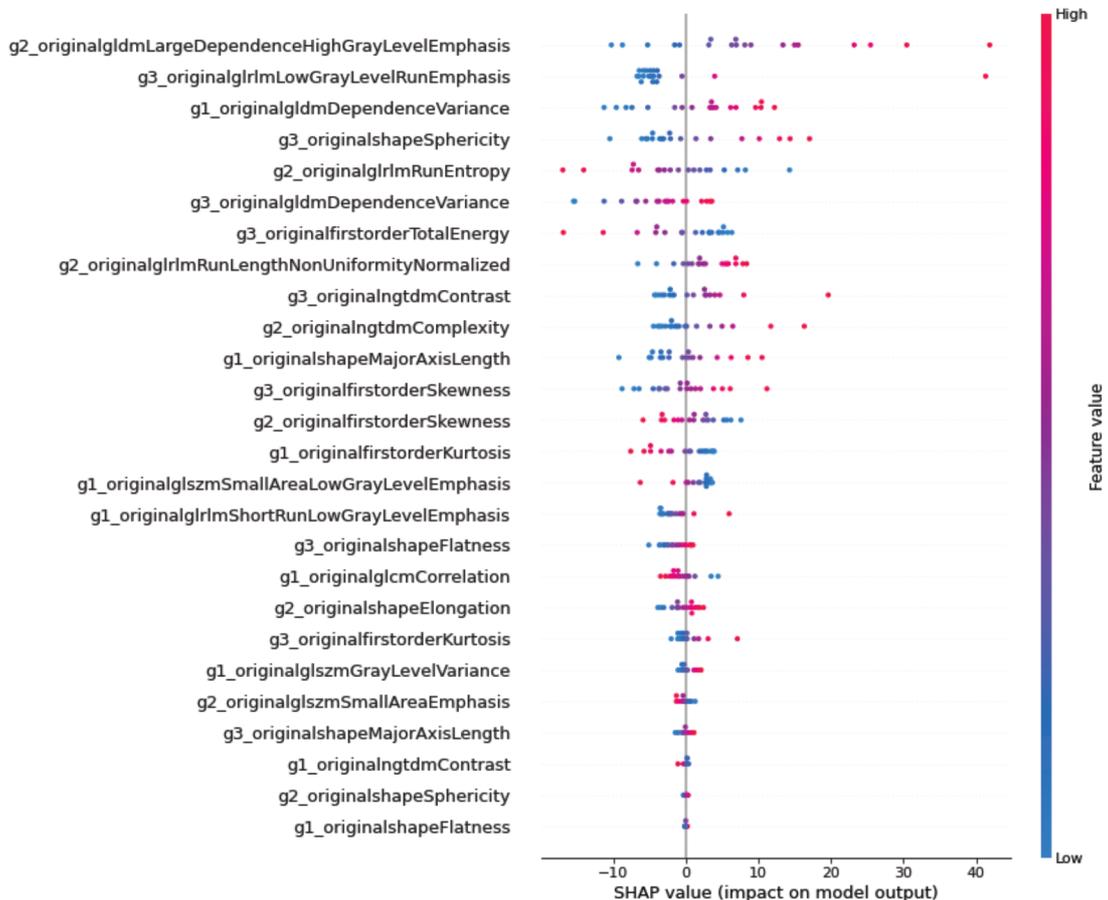




Figura 11. Resumo da densidade de informações de como as características afetam a saída do modelo SLPD.



Novamente, usando como exemplo as quatro características com maior importância global para SLPD, notamos:

- Segmentação G1(cavidade/lesão)
 - *originalgldmDependenceVariance* (DV): mede a variação no peso da dependência na imagem, indicando que a heterogeneidade tumoral possui desempenho com maior capacidade discriminatória em prever de forma precisa resposta completa, particularmente demonstrada por esta característica.
- Segmentação G2 (cavidade/lesão mais edema)
 - *originalgldmLargeDependenceHighGrayLevelEmphasis* (LDHGLE): mede a maior dependência com valores mais altos de níveis de cinza,



com um maior valor desta característica indicando que uma maior concentração de níveis de cinza mais altos correlaciona com predição de menor chance de resposta completa.

- Segmentação G3 (edema)
 - *originalglrlmLowGrayLevelRunEmphasis* (LGLRE): mede a distribuição dos valores mais baixos de nível de cinza, onde um valor alto indica uma maior concentração de baixos níveis de cinza na imagem, podendo ser compreendido como baixa heterogeneidade nos tons de cinza da região do edema, por isso, valores maiores desse atributo no modelo teriam contribuição na predição de sobrevida livre de progressão de doença.
 - *originalshapeSphericity*: mede quão circular é a forma da região do ROI relativamente a uma esfera. Assim, quanto mais irregular o formato da ROI edema, menos esfericidade e pior prognóstico para sobrevida livre de progressão de doença.

4.3 Recidiva (RECURR)

Para o desfecho clínico RECURR tivemos apenas 45 casos com registro não nulo na planilha. O estudo buscou avaliar se houve recidiva ou não sem traçar qualquer correlação com tempo. Assim, um modelo preditivo usando Regressão Logística com a validação cruzada padrão de 5 *folds* foi desenvolvido e obteve uma AUC de 84% (Tabela 2). A matriz de confusão (Figura 12) indica acurácia de 86%, com um falso negativo e um falso positivo. O paciente com resultado falso positivo teria recebido uma atenção especial para adicional investigação, porém o paciente com resultado falso negativo teria sido sub-reestadiado.



Figura 12. Matriz de confusão para dados de teste (modelo RECURR).

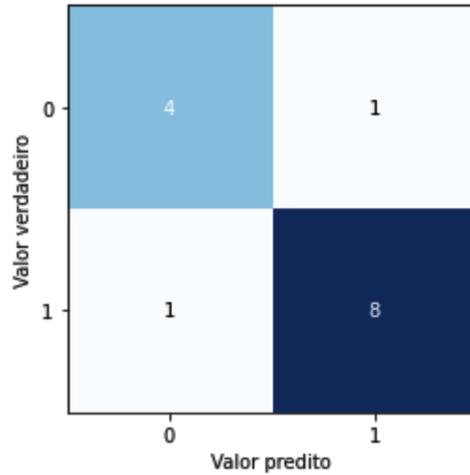


Figura 13. Importância global das características no modelo RECURR.

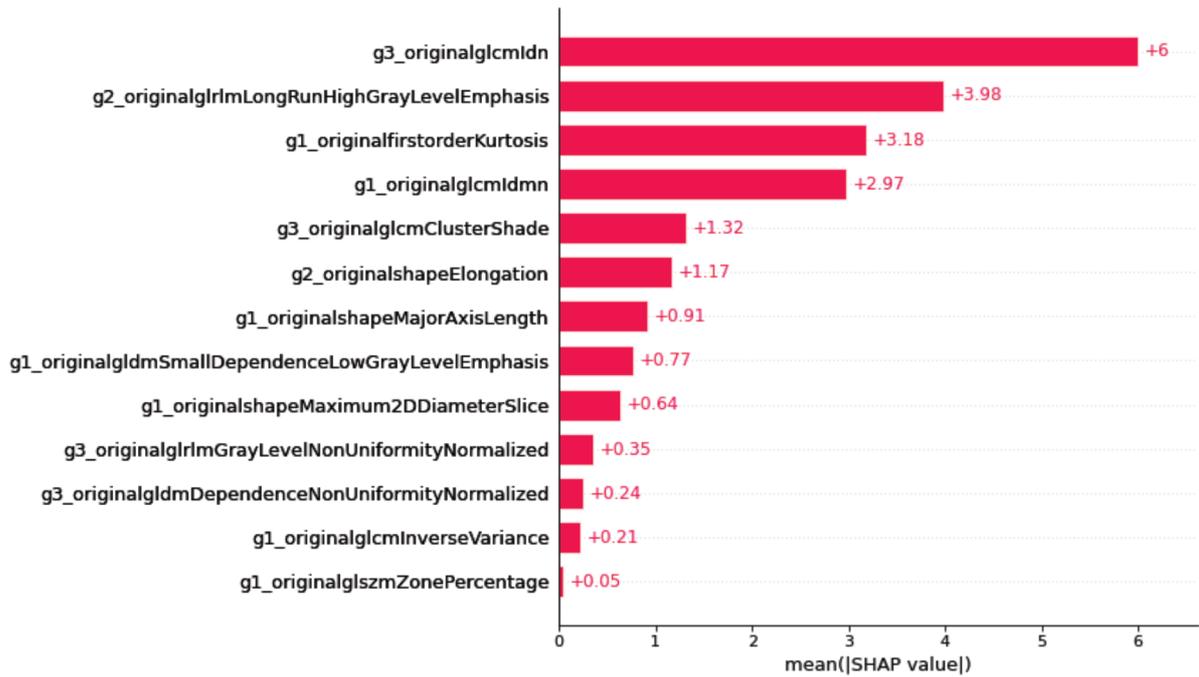
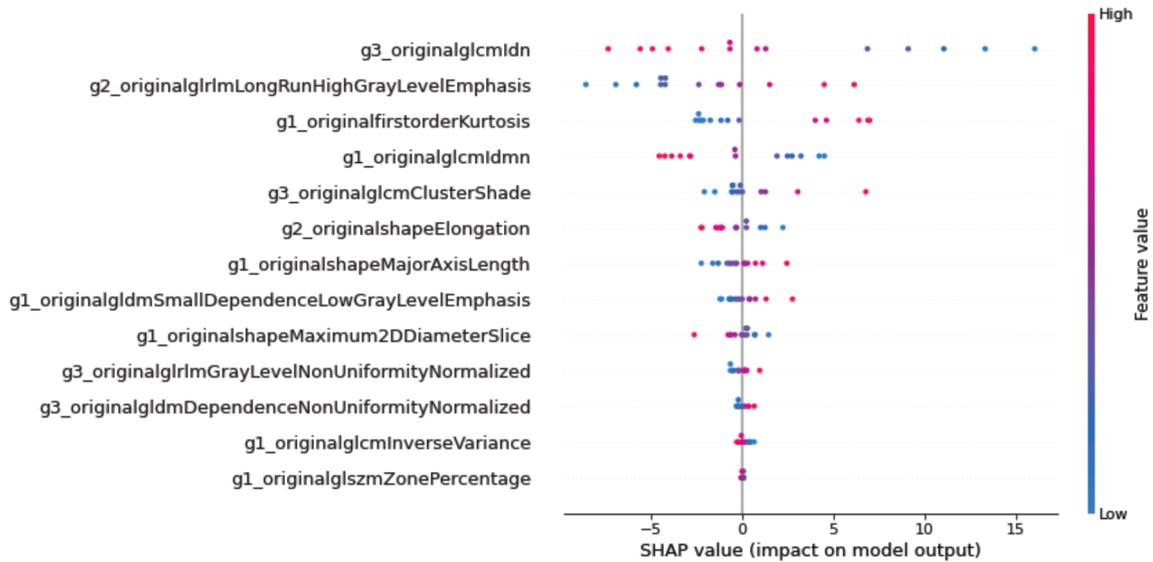




Figura 14. Resumo da densidade de informações de como as características afetam a saída do modelo RECURR.



Agora para o desfecho clínico RECURR, usando como exemplo as quatro características com maior importância global, notamos que:

- Segmentação G1(cavidade/lesão)
 - *originalgldmidmn* (IDMN): mede a homogeneidade local de uma imagem e representa o inverso do peso do contraste no ROI da imagem. É uma medida encontrada pela normalização do quadrado da diferença entre os valores de intensidade de cinza vizinhos dividido pelo quadrado do número total de valores de intensidade discretos de cinza. Quanto maior a homogeneidade dos tons de cinza na cavidade/lesão, menor o denominador, o que resulta em maior valor resultante para a característica. Assim, podemos concluir que, para recorrência, quanto maior o valor, mais homogêneo e menor a probabilidade de o desfecho clínico ocorrer.
 - *originalfirstorderKurtosis* (*FirstOrderStatistics*): mede o achatamento da distribuição normal de valores sobre o valor médio. Esta característica vai procurar dentre a distribuição de valores dentro da ROI e verificar se



existe este comportamento de achatamento. Valores maiores de achatamento tem impacto de classificação de obtido no resultado, ou seja, a presença deste comportamento indica contribuição dessa característica para predição de recorrência.

- Segmentação G2 (cavidade/lesão mais edema)
 - *originalgrlrLongRunHighGrayLevelEmphasis* (LRHGLRE): mede a distribuição conjunta de níveis de cinza consecutivos, definida como o comprimento em número de pixels (consecutivos) com o mesmo alto nível de cinza. Quanto maior o valor, mais certa a atual da característica e maior a correlação com recorrência (maior probabilidade).
- Segmentação G3 (edema)
 - *Originalglcmidn* (IDN): Outra medida de homogeneidade local no ROI de uma imagem, obtida normalizando a diferença entre os valores de intensidade de cinza nos pixels vizinhos dividido pelo número total discreto de valores de intensidade de cinza.

A abordagem utilizada para o modelo de aprendizagem considerando a variável dependente binária com uso do modelo de regressão logística foi do tipo supervisionado e obteve as seguintes curvas ROC, apresentadas nas Figuras 15 a 17.

Figura 15. Representação da curva ROC dos resultados do teste para o desfecho clínico SG segundo sua sensibilidade e taxa de falsos positivos.

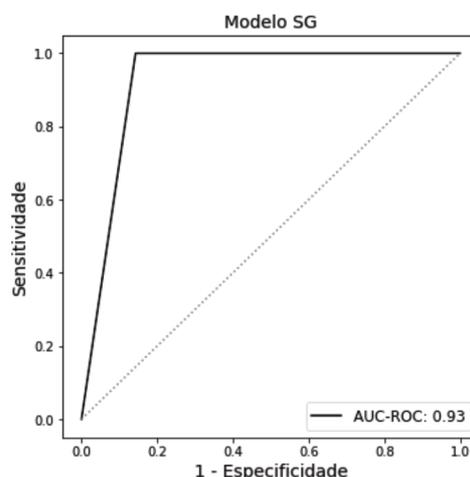




Figura 16. Representação da curva ROC dos resultados do teste para o desfecho clínico SLPD segundo sua sensibilidade e taxa de falsos positivos.

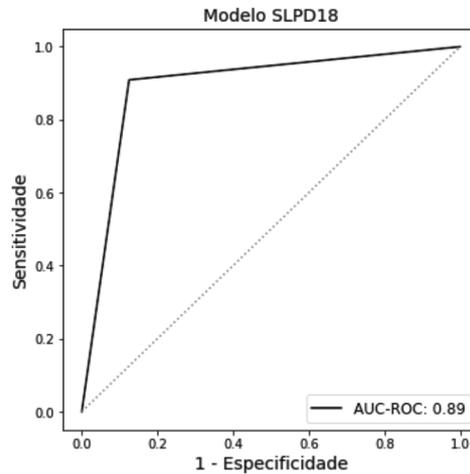
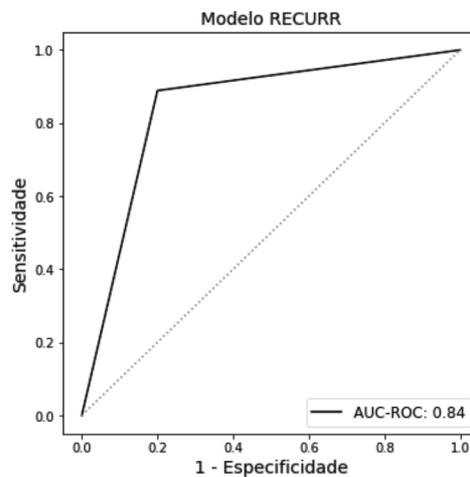


Figura 17. Representação da curva ROC dos resultados do teste para o desfecho clínico RECURR segundo sua sensibilidade e taxa de falsos positivos.



Notamos que a AUC do preditor para o desfecho clínico SG é de 93% (Figura 15), sendo considerado um desempenho acima dos pares encontrados na literatura mas que utilizaram diferentes abordagens e modelos de aprendizagem de máquina (Ingrish *et al.*, 2017). Para os desfechos clínicos SLPD e RECURR, o modelo obteve desempenho de 89% e 84%, respectivamente (Figuras 16 e 17).



5. Discussão

Este estudo buscou demonstrar que características de textura de imagem, extraídas de segmentos inteiros representativos de doença tumoral por GBM a partir de imagens de RNM pós-cirúrgica, podem ser usadas para determinar quais pacientes terão maior chance de maior sobrevida global e de apresentar melhor resposta completa ao tratamento, com menor risco de recorrência. Várias características tiveram contribuição no peso do resultado, porém, de modo geral, as características de segunda ordem obtidas tiveram melhor desempenho discriminatório, obtendo alguns dos melhores resultados os seguintes: *Dependence Non-Uniformity*, *Dependence Variance* e *Large Dependence High Gray Level Emphasis*, resultado que está alinhado com outros autores na literatura (Horvatet *et al.*, 2021). Os resultados para sobrevida livre de progressão de doença (SLPD) mostraram que uma característica específica aumenta de peso monotonicamente quanto mais espiculado for o contorno do segmento edema, a característica *Sphericity* ou desproporção esférica (Figura 10), demonstrando pior prognóstico para pacientes com edema espiculado (Limkinet *et al.*, 2019). Outros autores também já haviam demonstrado que características específicas de formato são inclusive capazes de diferenciar entre doença benigna e maligna (Wang *et al.*, 2016) e que a regularidade do contorno da superfície tumoral no caso de GBM visualizado em imagens de RNM ponderadas em T1 é um importante preditor de sobrevida (Pérez-Beteta *et al.*, 2018). Os achados do estudo demonstram que pacientes com resposta completa apresentaram menor heterogeneidade tumoral (característica *Dependence Non-Uniformity*) comparados aos pacientes que tiveram recorrência. Ainda assim, consideramos que os resultados para o desfecho clínico SLPD18 não ficaram adequados quando comparados com a SLPD da literatura que traz mediana entre 12 a 15 meses (Yang *et al.*, 2009).

O trabalho está alinhado com estudos prévios que analisaram características radiômicas como preditores de resposta ao tratamento. Apesar disto, a interpretação biológica destes resultados ainda é desafiadora. Somente duas características de primeira ordem tiveram bom desempenho no resultado, sendo elas *Skewness* e *Kurtosis*, como já demonstrado na literatura (Borges P., 2020).



Podemos inferir a hipótese de que a análise de textura é capaz de demonstrar padrões de heterogeneidade sutis na região tumoral em fases precoces de diferenciação, o que explicaria a correlação com melhor resposta ao tratamento e controle tumoral. No entanto, esta conclusão é limitada devido à natureza retrospectiva deste estudo, a ausência de correlações histopatológicas e o número pequeno da amostragem.

A limitação principal deste estudo foi o pequeno número de pacientes, pois alguns tiveram de ser excluídos devido à falta de seguimento e ausência de exames de imagem de monitoramento. Ainda assim, foi possível dividir a amostra em conjuntos diferentes de treino e teste, o que possibilitou calcular o risco predito usando validação cruzada 5-fold, assim assegurando uma predição inviesada dentro a amostra (Ingrisch *et al.*, 2017). Além disto, não foi feito estudo de tamanho de amostra. Também não foram traçadas correlações com os dados clínicos dos pacientes. Consideramos que um número maior de pacientes superaria esta limitação e possibilitaria uma melhor generalização dos resultados. Outra limitação, esta intrínseca à condução de estudos com *radiomics* em geral é o fato de que não existem ainda métodos universalmente aceitos para escolha de modelos de AM e que diferentes métodos não resultam em valores idênticos.

Ainda assim, os resultados em acurácia do modelo proposto em predizer prognóstico nos diferentes desfechos clínicos foram excelentes, possivelmente também pela padronização no contorno dos segmentos (ausência de variabilidade de contorno interobservador) e pela qualidade dos protocolos de aquisição de imagem, já que espessura de corte de RNM em torno de $2 \pm 0,5$ mm produzem impacto mais homogêneo em todo processo radiômico para características baseadas em formato (Limkin *et al.*, 2019). No entanto, consideramos que o diferencial principal deste trabalho com relação aos pares da literatura foi a exclusão de pacientes da amostra com ressecção cirúrgica total (imagens de RNM sem captação de contraste).

Como direcionamento e sugestão para trabalhos futuros, sugerimos a correlação entre imagens de RNM e informações radiômicas com dados clínicos de pacientes, como *Karnovski Performance Status* (KPS). Questões do tipo, poderia um KPS muito ruim e/ou idade muito avançada ter melhor performance em acurácia de predição de



resultado de desfecho clínico do que somente avaliação por imagens de RNM e características radiômicas, poderiam ser respondidas.

Presumimos que o desempenho preditor do modelo apresentado neste trabalho pode melhorar consideravelmente com a otimização dos parâmetros utilizados e principalmente, com aumento no tamanho da amostra.

6. Conclusão

Este estudo demonstrou que o uso de características radiômicas em imagens de RNM pós-operatórias pode identificar pacientes com maior probabilidade de controle tumoral e resposta completa ao tratamento e de predizer os pacientes que terão maior sobrevida global. As características radiômicas de segunda ordem tiveram melhor desempenho discriminatório nos resultados, porém algumas características de primeira ordem também tiveram impacto no peso do resultado. Características específicas de formato do edema tiveram correlação com o desfecho clínico SLPD com corte temporal de 18 meses e o modelo proposto pode ser utilizado por meio de AM para predizer prognóstico em pacientes com GBM.

7. Referências bibliográficas

AKBARI H. *et al.* Imaging surrogates of infiltration obtained via multiparametric imaging pattern analysis predict subsequent location of recurrence of glioblastoma, **Neurosurgery** 78(4), 572–580, 2016.

BLYSTAD I. *et al.* Quantitative MRI for analysis of peritumoral edema in malignant gliomas, **PLoS One** 12(5), e0177135, 2017.

BORGES, P. Análise de textura em pacientes com lesão de glioblastoma multiforme para correlação com o prognóstico da doença. **Dissertação (Mestrado em Física Aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.**

CHANG E. L. *et al.* Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma, **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.** 68(1), 144–150, 2007.



CHANG P. D. *et al.* A Multiparametric model for mapping cellularity in glioblastoma using radiographically localized biopsies, **Am. J. Neuroradiol.** 38(5), 890–898, 2017.

EL NAQA, I *et al.* Machine Learning in Radiation Oncology: Theory and Applications. **Springer**. ISBN : 978-3-319-18304-6, 2015.

FÁVERO L. P. and BELFIORE P. Manual de análise de dados: estatística e modelagem multivariada com Excel®, SPSS® e Stata®. **Elsevier Brasil**, 2017.

FAWCETT T. An introduction to ROC analysis. **Pattern recognition letters.** 27.8: 861-874. 2006.

GILLIES R. J. *et al.* The biology underlying molecular imaging in oncology: from genome to anatomy and back again, **Clin Radiol.** 65, 517–521, 2010.

HORVAT N. *et al.* Radiomic analysis of MRI to Predict Sustained Complete Response after Radiofrequency Ablation in Patients with Hepatocellular Carcinoma - A Pilot Study. **Clinics**, São Paulo, v. 76, e2888, 2021

INGRISCH M. *et al.* Radiomic analysis reveals prognostic information in t1-weighted baseline magnetic resonance imaging in patients with glioblastoma. **Investig. Radiol.** 52:360–366, 2017.

KIM S. M. *et al.* Logistic LASSO regression for the diagnosis of breast cancer using clinical demographic data and the BI-RADS lexicon for ultrasonography. **Ultrasonography.** Jan;37(1):36-42, 2018.

KURKI, T. *et al.* Tissue characterization of intracranial tumours: the value of magnetization transfer and conventional MRI, **Neuroradiology** 37(7), 515–521, 1995.

LACROIX M. *et al.* A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. **J Neuro-surg** 95(2):190–8, 2001.

LAMBIN P. *et al.* Radiomics: Extracting More Information from Medical Images Using Advanced Feature Analysis. **Eur. J. Cancer.** 2012

LIMKIN E. J. *et al.* The complexity of tumor shape, spiculatedness, correlates with tumor radiomic shape features. **Sci. Rep.** 9, 4329–4412, 2019.

LU S. *et al.* Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors, **Am. J. Neuroradiol.** 24(5), 937–941, 2003.

MÜLLER A. C. and GUIDO S. Introduction to machine learning with Python: a guide for data scientists. **O'Reilly Media, Inc.** 2016.

MURPHY K. P. Machine learning: a probabilistic perspective (Adaptive Computation and Machine Learning series). **The MIT press.** 2012.

OPPITZ U. *et al.*, 3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT planned postoperative irradiation, **Radiother. Oncol.** 53(1), 53–57, 1999.



PÉREZ-BETETA J. *et al.* Tumor Surface Regularity at MR Imaging Predicts Survival and Response to Surgery in Patients with Glioblastoma. **Radiology**, 171051, 2018.

SCALCO E. e RIZZO G. Texture analysis of medical images for radiotherapy applications. **Br J Radiol** 90(1070):20160642, 2017.

SCOTT L. M. and Su-In L. A unified approach to interpreting model predictions. **Advances in Neural Information Processing Systems**. 4765–4774, 2017.

STUPP R. *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **N Engl J Med**. 352(10):987-96, 2005.

SHAP. 2023. Shap documentation. Disponível em: <<https://shap.readthedocs.io/en/latest/index.html>>. Acesso em: 9 set. 2023.

SKLEARN. 2023a. Compute Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve. Disponível em: <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.metrics.roc_auc_score.html>. Acesso em: 9 set. 2023.

SKLEARN. 2023b. LogisticRegressionClassifier. Disponível em: <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.linear_model.LogisticRegression.html>. Acesso em: 9 set. 2023.

SKLEARN. 2023c. GridSearchCV. Disponível em: <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.model_selection.GridSearchCV.html>. Acesso em: 9 set. 2023.

VAN SOLINGE T. S. *et al.* Advances in local therapy for glioblastoma - taking the fight to the tumour. **Nat Rev Neurol** 18, 221–236, 2022.

WANG J. *et al.* Prediction of malignant and benign of lung tumor using a quantitative radiomic method. **38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)**, pp 1272–1275, 2016.

YAMAHARA T. *et al.* Morphological and flow cytometric analysis of cell infiltration in glioblastoma: a comparison of autopsy brain and neuroimaging, **Brain Tumor Pathol.** 27(2), 81–87, 2010.

YANG I. and AGHI M. K. New advances that enable identification of glioblastoma recurrence, **Nat. Rev. Clin. Oncol.** 6(11), 648–657, 2009.