

Algoritmos de Aprendizado de Máquina para Classificação de Células Nucleadas do Sangue Periférico - Uma Experiência do Projeto Hemovision

Mariana Dourado X. S. Santos,¹ William Laus Bertemes,² Iaan Mesquita de Souza,¹
Mateus Henrique B. Andrades,¹ David Antonio T. M. Barros,¹ Vinicius Sebba Patto¹

¹ Instituto de Informática – Universidade Federal de Goiás (UFG), Caixa Postal 131,
74.001-970, Goiânia, GO, Brasil

² Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Goiás (UFG), Primeira Avenida, Nº 545,
Setor Leste Universitário, 74.605-020, Goiânia, GO, Brasil

marianadourado@discente.ufg.br, williambertemess@gmail.com,
iaanmesquita@discente.ufg.br, mateus_henrique@discente.ufg.br,
davidbarros@discente.ufg.br, viniciussebba@ufg.br

Abstract. *This research deals with the use of machine learning algorithms to classify nucleated peripheral blood cells. The ResNet18 convolutional neural network was used to pre-process the images and replace the dense layers; and for the output, the Support Vector Machine (SVM) classifier was chosen. Images provided by an image classification study at Hospital das Clínicas de Barcelona were used, containing eight classes. The developed model obtained an average accuracy of 97.2%, and the average F1-Score of 97%, with some classes obtaining averages close to 100%, while others, 95%. In face of the obtained results, it was found that machine learning algorithms can be satisfactorily integrated into educational and diagnostic support processes.*

Resumo. *Este trabalho trata do uso de algoritmos de aprendizado de máquina para classificação de células nucleadas do sangue periférico. Foi utilizada a rede neural convolucional ResNet18 para o pré-processamento das imagens e em substituição às camadas densas; e para a saída foi escolhido o classificador Support Vector Machine (SVM). Foram usadas imagens disponibilizadas por um estudo de classificação de imagem do Hospital das Clínicas de Barcelona, contendo oito classes. O modelo desenvolvido obteve uma acurácia média de 97.2%, e o F1-Score médio de 97%, sendo que algumas classes obtiveram médias próximas de 100%, enquanto outras, de 95%. Diante dos resultados encontrados, constatou-se que os algoritmos de aprendizado de máquina podem ser integrados de forma satisfatória aos processos educacionais e de apoio ao diagnóstico.*

1. Introdução

O hemograma é o exame complementar mais pedido no mundo, é integrante na triagem em saúde e coadjuvante quase que indispensável no diagnóstico e acompanhamento evolutivo das doenças crônicas em geral, das doenças infecciosas, das emergências médicas e no acompanhamento de quimioterapia e radioterapia, tendo ampla relação com os demais exames de patologia clínica [Failace and Fernandes 2015].

Com o desenvolvimento de sofisticados analisadores automatizados de células sanguíneas para a realização do hemograma, a quantidade de amostras que requerem a realização de uma distensão de sangue para a avaliação morfológica diminuiu muito e em muitos ambientes clínicos é em torno de 10% a 15% da rotina de amostras. No entanto, a distensão de sangue continua a ser um auxílio diagnóstico crucial [Bain 2005]

Para que se obtenha o máximo de informações clinicamente relevantes da análise morfológica de uma distensão sanguínea, o procedimento deve ser realizado por uma pessoa bastante experiente em microscopia hematológica, seja ela um patologista clínico ou um médico hematologista. Dado que, conhecer as alterações incomuns no sangue periférico e a sua morfologia permite que o analista faça diagnósticos precisos e sugira, de forma direcionada e econômica, a realização de outros exames complementares [Bain 2005], [Chabot-Richards and Foucar 2017].

No entanto, muitas vezes essa experiência é desenvolvida ao longo de vários anos e após vivenciar diferentes casos clínicos para poder realizar a classificação correta das células sanguíneas e de suas alterações morfológicas. Ainda assim, a microscopia óptica é o padrão ouro para análise micromorfológica das distensões sanguíneas, apesar de ser bastante laboriosa e por vezes subjetiva, por isso vários métodos objetivos já têm sido propostos para auxiliar nesse processo e ajudar nos fluxos de trabalho no laboratório de hematologia, como é o caso do uso de Aprendizado de Máquina (ou simplesmente ML, do inglês, *Machine Learning*) para classificação e reconhecimento de padrões em imagens de células.

O maior apelo para o uso desses modelos computacionais para interpretação de dados é a sua habilidade de aprender a partir de exemplos. Dentre os algoritmos de ML mais utilizados para imagens laboratoriais, destacam-se as Redes Neurais Artificiais (RNA). Sendo assim, as RNA têm sido amplamente utilizadas para modelagem de dados não lineares, complexos e multidimensionais [Jun, *et al.* 2019], [Chen, *et al.* 1990]. Vale destacar também, que as RNA evoluíram para RNA profundas, que deram origem ao termo *Deep Learning* (DL, que em português significa Aprendizado Profundo), uma tecnologia que tem sido amplamente aplicada em processamento de imagem [He, *et al.* 2019], [Jordan and Mitchell 2015]. Seu sucesso é notado no campo de imagens médicas [Liang *et al.* 2018], [Bo, *et al.* 2018], [Liu, *et al.* 2017] para classificação [Irvin, *et al.* 2019], detecção de objetos [Isensee *et al.* 2018] e segmentação [Abdulkadir *et al.* 2016], [Duan *et al.* 2019].

Devido a essa habilidade, as RNA (incluindo as RNA profundas) podem ser consideradas uma boa alternativa para reconhecimento de padrões e classificação de imagens. Diversas pesquisas têm sido realizadas para avaliar a eficácia das RNA na classificação do diferencial de leucócitos do sangue periférico [Acevedo *et al.* 2019]. Além das RNA, também pode-se utilizar outros algoritmos de ML, tais como *Support Vector Machine* (SVM), *K-Nearest Neighbors* (KNN), *Decision Tree* (DT) e *Random Forest* (RF), para classificação de células brancas sanguíneas, como no estudo conduzido por Wibawa S. (2018).

Vale destacar que há diversas bases de dados disponíveis de células sanguíneas, sugerindo grande possibilidade de estudos. Este cenário permite o emprego de diversos algoritmos de ML em aplicativo para que se possa apoiar, por exemplo, análises diagnósticas, preditivas e prescritivas [Weber and Coskunoglu 1990]. Todavia, o uso dos algoritmos de ML para esse fim ainda está muito distante do cotidiano da maioria dos patologistas clínicos e dos estudantes dessa área; dessa forma, justifica-se e motiva-se a execução deste trabalho.

Como a microscopia óptica é o padrão ouro para a análise micromorfológica das distensões sanguíneas, é de suma importância neste trabalho a obtenção de boas taxas de acerto na classificação das células sanguíneas, haja vista que essa classificação costuma ser usada em diagnósticos médicos. Diante disso, é importante realizar diversos testes com diferentes parâmetros em diferentes algoritmos de ML encontrados no estado da arte.

Diante disso, o principal objetivo deste trabalho foi fazer um estudo dos artigos mais relevantes em classificação de imagens de células sanguíneas e replicá-los neste trabalho, em conformidade com os tipos celulares considerados no projeto Hemovision. Por conseguinte, foi possível identificar os algoritmos de ML mais interessantes para serem executados no back-end do aplicativo Hemovision, de acordo com as resoluções de imagens e bancos de imagens utilizados nos testes, até o presente momento.

Este estudo foi desenvolvido no âmbito do projeto de pesquisa Decision Support Prototypes for Intelligent and Outstanding Findings (SPIN-OFF), cujas atividades são voltadas ao entendimento de sistemas e criação de soluções ou protótipos para apoio à decisão. Neste artigo, é abordado o protótipo Hemovision, um subprojeto do SPIN-OFF, no qual imagens de células nucleadas do sangue periférico são classificadas por usuários e por algoritmos de ML. O Hemovision é composto por um aplicativo para dispositivos móveis e algoritmos de ML, no back-end. Um dos objetivos do Hemovision é auxiliar estudantes da área de saúde, especialmente em hematologia, a entender melhor determinadas células sanguíneas e promover o interesse e o debate pelo assunto.

Este artigo está estruturado da seguinte maneira: na Seção 2, são apresentados trabalhos do estado da arte em classificação de imagens de células sanguíneas; na Seção 3 é descrita a metodologia usada neste trabalho, envolvendo a base de dados utilizada para treino e teste do modelo, além dos algoritmos implementados e suas respectivas configurações; na Seção 4, estão apresentados os resultados dos experimentos desenvolvidos neste trabalho; em seguida, na Seção 5, são feitas algumas considerações importantes sobre as realizações dos experimentos e sobre os valores apresentados na seção anterior; por último, as conclusões e os trabalhos futuros são apresentados na Seção 6. As referências utilizadas neste artigo estão apresentadas na última seção, Referências.

2. O estado da arte

Trabalhos atuais em classificação de imagens celulares se baseiam em quatro estágios: pré-processamento [He, *et al.* 2019], [Jordan and Mitchell 2015], segmentação [Puttamadegowda and Prasannakumar 2016], extração de características [Gautam and Bhadauria 2014] e classificação [Alreza and Karimian 2016]. Para cada um deles, um algoritmo específico é utilizado a fim de se obter o melhor resultado. Em se tratando do pré-processamento, a técnica de *data augmentation* [Perez and Wang 2017] pode ser aplicada para aumentar o número de imagens e, assim, aprimorar a acurácia do modelo de ML.

Yao *et al.* (2021), verificou o F1-Score do modelo proposto, *Two-module Weighted Optimized Deformable Convolutional Neural Networks* (TWO-DCNN), em relação aos métodos: VGG-19, VGG-16, Inception-V3, ResNet-50, SVM, MLP, DT e RF. O melhor resultado alcançado foi 95.7% de F1-Score, pelo TWO-DCNN, em imagens de baixa resolução. Neste trabalho, as classes dos leucócitos levadas em conta são quatro: neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e monócitos. Além disso, vale ressaltar que o autor desenvolveu a robustez e generalização do modelo ao inserir ruído nas imagens e diminuir sua resolução, mediante *deformable convolutional layers* (DC).

Já Wibawa S. (2018) comparou um método de DL em relação a três algoritmos tradicionais de ML: SVM, MLP, e KNN, para classificação de apenas duas classes de células brancas: neutrófilos e linfócitos. A melhor acurácia obtida foi 99.5% pelo método de DL – a qual utilizou uma Convolutional Neural Network (CNN), em comparação com 85% pelo algoritmo de SVM, 81% pelo MLP, e 78.5% pelo KNN.

Um trabalho similar que trata de um modelo insensível a imagens de baixa resolução é proposto por Ma *et al.* (2020), a Deep Convolutional Generative Adversarial Network

combinada com a ResNet (DC-GAN-ResNet). O resultado alcançado por este método foi 91.68% de acurácia, em relação a 89.38% pela RNN-CNN-ResNet50 com *Long Short Term Memory* (LSTM); e 87.62% pela CNN-ResNet50. No entanto, as classes de células brancas levadas em conta no teste são quatro: neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e monócitos.

A técnica de *data augmentation* é abordada por Almezghwi K. & Serte S. (2020) ao inverter as imagens horizontalmente e verticalmente, além de gerar dados sintéticos a partir da Generative Adversarial Networks (GAN). Após essa etapa de pré-processamento, a rede DenseNet-169 inicializa os pesos treinados previamente no dataset CIFAR-100 [The CIFAR dataset 2019], e então é comparada com as DenseNet-121, ResNet-50, ResNet-18, VGG-19 e VGG-16 alcançando, respectivamente, a acurácia de 98.8%, 98.3%, 97.4%, 95.4%, 95.9% e 95.7%. Neste trabalho, as classes dos leucócitos levadas em conta são cinco: neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos e basófilos.

Outro trabalho que inicializa os pesos da rede com os pesos treinados em uma base de dados similar é proposto por Khan A. (2021). Este método é conhecido por *Transfer Learning* e é muito utilizado pela sua economia tempo de treinamento e por render uma maior acurácia [Rawat and Wang 2017]. Além disso, a extração de características, pela RELIEF [I. Kononenko 1994], é realizada para reduzir a redundância, o erro de classificação e os recursos necessários do sistema. O método proposto MLANet que utiliza Extreme-Learning Machine (ELM) e a RELIEF alcançou 99.12% de acurácia na classificação de quatro classes de leucócitos, sendo elas neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e monócitos.

Em suma, quanto às classes utilizadas para treinamentos e testes de modelos, percebe-se nos trabalhos supracitados que os seus autores utilizam cinco ou quatro classes de células. Entretanto, neste trabalho, são abordadas oito classes, sendo seis delas de leucócitos (linfócitos, monócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, granulócitos imaturos), uma de eritroblastos (eritrócitos nucleados); e uma de plaquetas (macroplaquetas e plaquetas gigantes). Além disso, é importante ressaltar que a técnica de *data augmentation* para o treinamento e teste do modelo está presente na maioria desses trabalhos, caracterizando-se como uma etapa essencial do modelo. Por fim, percebe-se, também na literatura, bons resultados de acurácia na classificação de células sanguíneas usando *Transfer Learning* e CNN para alcançar uma alta acurácia na classificação das células sanguíneas.

3. Metodologia

Neste trabalho, foi utilizada a CNN ResNet18 para o pré-processamento da imagem, pelo motivo de apresentar alta acurácia e demandar processamento razoável, como demonstra a Figura 1, e em substituição às camadas densas – referentes à rede neural – foi escolhido o classificador *Support Vector Machine* (SVM), devido ao fato deste apresentar bons resultados em diversos trabalhos [Wibawa S. 2018] e [Yao *et al.* 2021]. A Figura 2 representa a arquitetura do modelo. Entretanto, devido ao fato do SVM ser um classificador binário, a modificação feita para envolver multiclases é baseada no método de “One-Vs-Rest”, na qual cada classe é comparada individualmente com todas as outras – simulando uma só classe – até que todas tenham sido comparadas. As demais configurações utilizadas no SVM foram escolhidas com base no método de *Grid Search*, no qual consiste em testar diferentes combinações de parâmetros no treinamento do modelo e retornar a que resultou em uma melhor acurácia. Foram realizados 3 experimentos e os parâmetros de regularização testados foram 0.1, 1, 10 e 100; adicionalmente, foram testadas as funções Kernel *Radial Basis Function* (RBF), sigmóide, polinomial e linear.

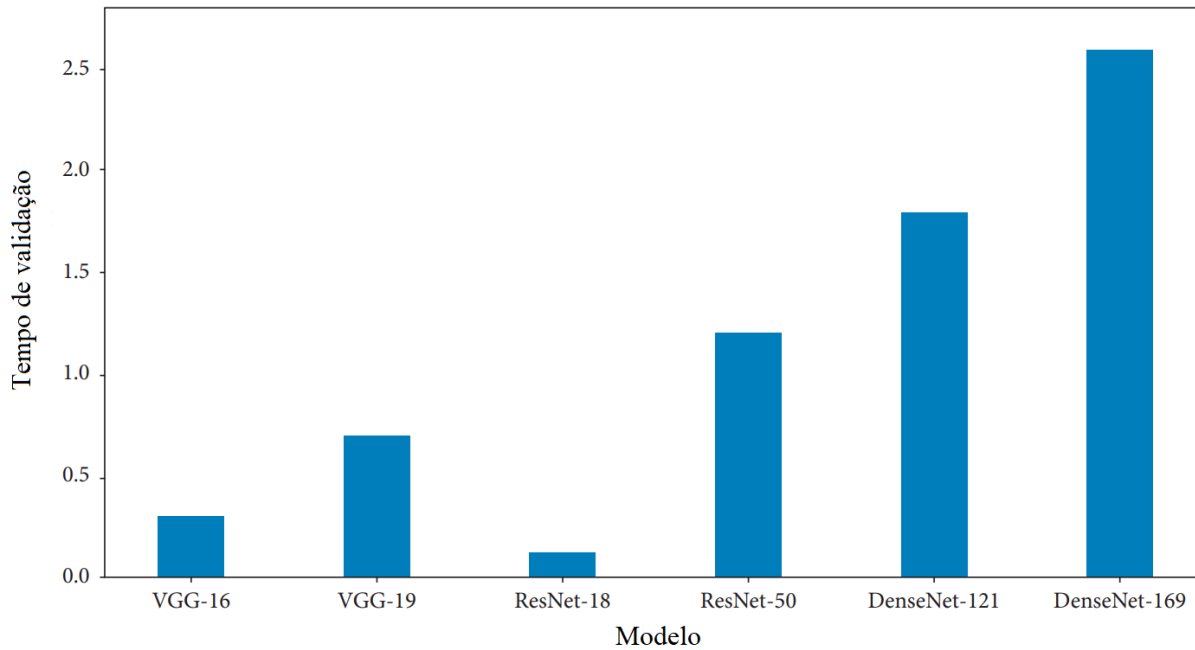


Figura 1. Tempo para os modelos realizarem inferência nos dados de validação, Almezghwi K. & Serte S. (2020).

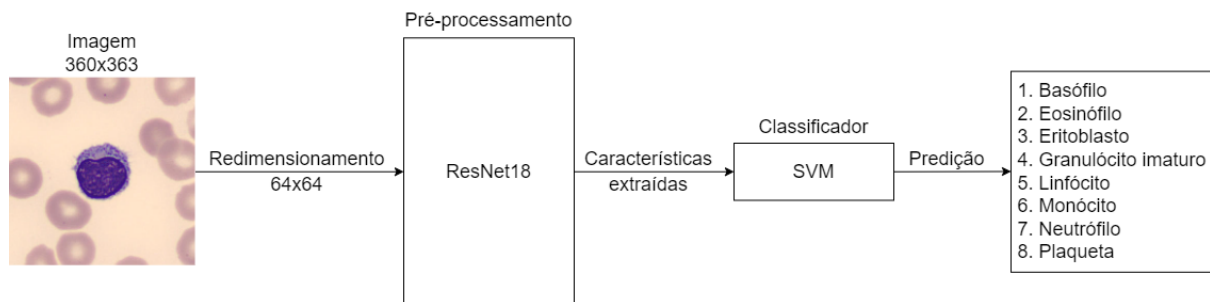


Figura 2. Arquitetura do modelo de classificação.

A base de dados utilizada para teste e treino do modelo foi disponibilizada por um estudo realizado no Hospital das Clínicas de Barcelona, que possui 17.092 imagens de oito classes diferentes, segundo Acevedo *et al.* (2019). Ademais, a disposição das células por classe pode ser evidenciada na Tabela 1.

Além disso, foi empregada a redução da resolução das imagens, do tamanho original 360x363 para 64x64, com o intuito de tornar o modelo mais robusto, pois dessa forma, pode-se simular o cenário da câmera de um celular com câmera de baixa resolução. A diferença visual pode ser percebida na Figura 3.

Todos os experimentos foram realizados no ambiente Google Collaboratory, que disponibiliza gratuitamente um notebook Jupyter.

Tabela 1. Tipos e números de células em cada grupo, Acevedo *et al.* (2019)

Tipo de célula	Total de imagens por tipo	%
Neutrófilos	3329	19.48
Eosinófilos	3117	18.24
Basófilos	1218	7.13
Linfócitos	1214	7.10
Monócitos	1420	8.31
Granulócitos Imaturos (metamielócitos, mielócitos e promielócitos)	2895	16.94
Eritroblastos	1551	9.07
Plaquetas	2348	13.74
Total	17092	100

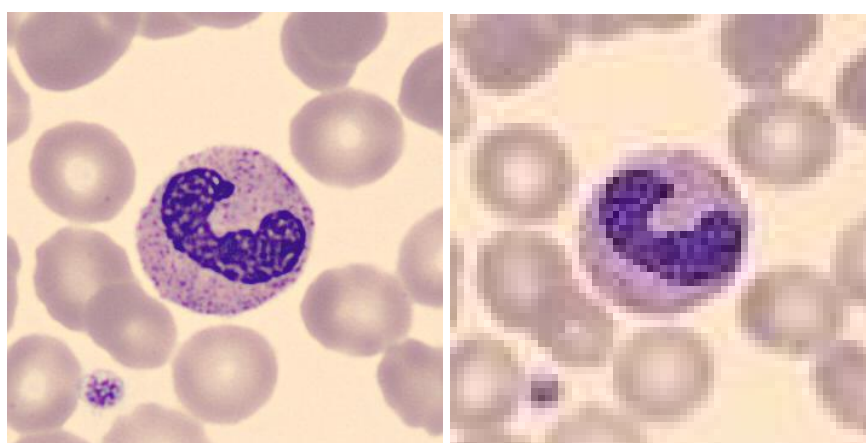


Figura 3. (a) Resolução 360 x 363 e (b) Resolução 64x64.

4. Resultados

Durante os testes da *Grid Search* para o classificador SVM, o melhor parâmetro de regularização comparado entre os valores 0.1, 1, 10 e 100 foi igual a 10; a melhor função Kernel encontrada foi *Radial Basis Function* (RBF), em comparação com as funções sigmóide, polinomial e linear.

O modelo proposto alcançou a acurácia média de 97.2%, e o F1-Score médio de 97% considerando todas as classes; além disso, a matriz de confusão pode ser visualizada na Figura 4, na qual as linhas representam a classe real, e as colunas a classe predita.

Ao dividir-se cada linha da matriz de confusão pelo número total de amostras de sua respectiva classe tem-se uma normalização sobre as linhas, isto é, sobre as classes verdadeiras. Dessa forma, obtêm-se os resultados demonstrados na Figura 5, na qual percebe-se que os eosinófilos foram classificados corretamente em 99,89% dos testes; os neutrófilos em 98,30%; e as plaquetas em 100%.

Os granulócitos imaturos foram classificados corretamente em 94,25% dos testes e foram responsáveis pelas más classificações dos basófilos, em 81%, e dos monócitos, em 95%.

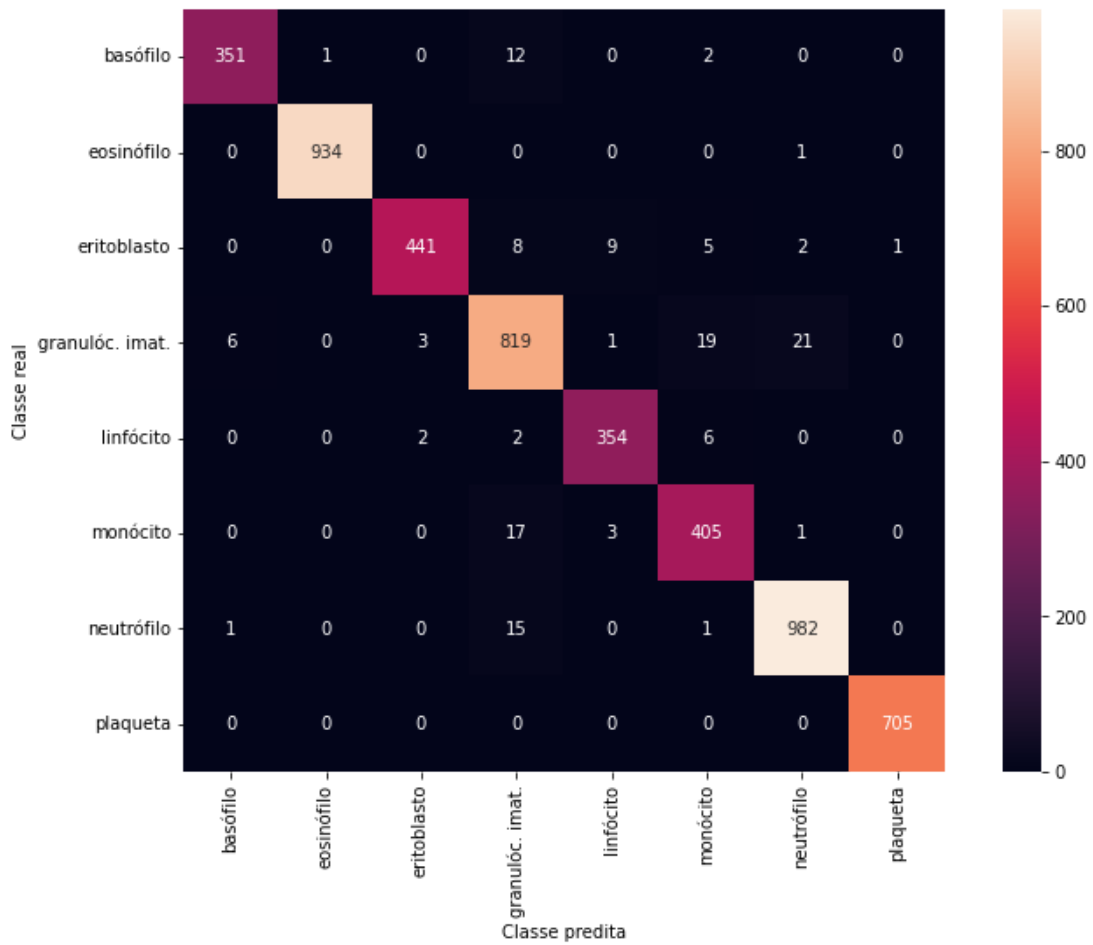


Figura 4: Matriz de confusão do modelo proposto, na qual as linhas representam a classe real e as colunas a classe predita.

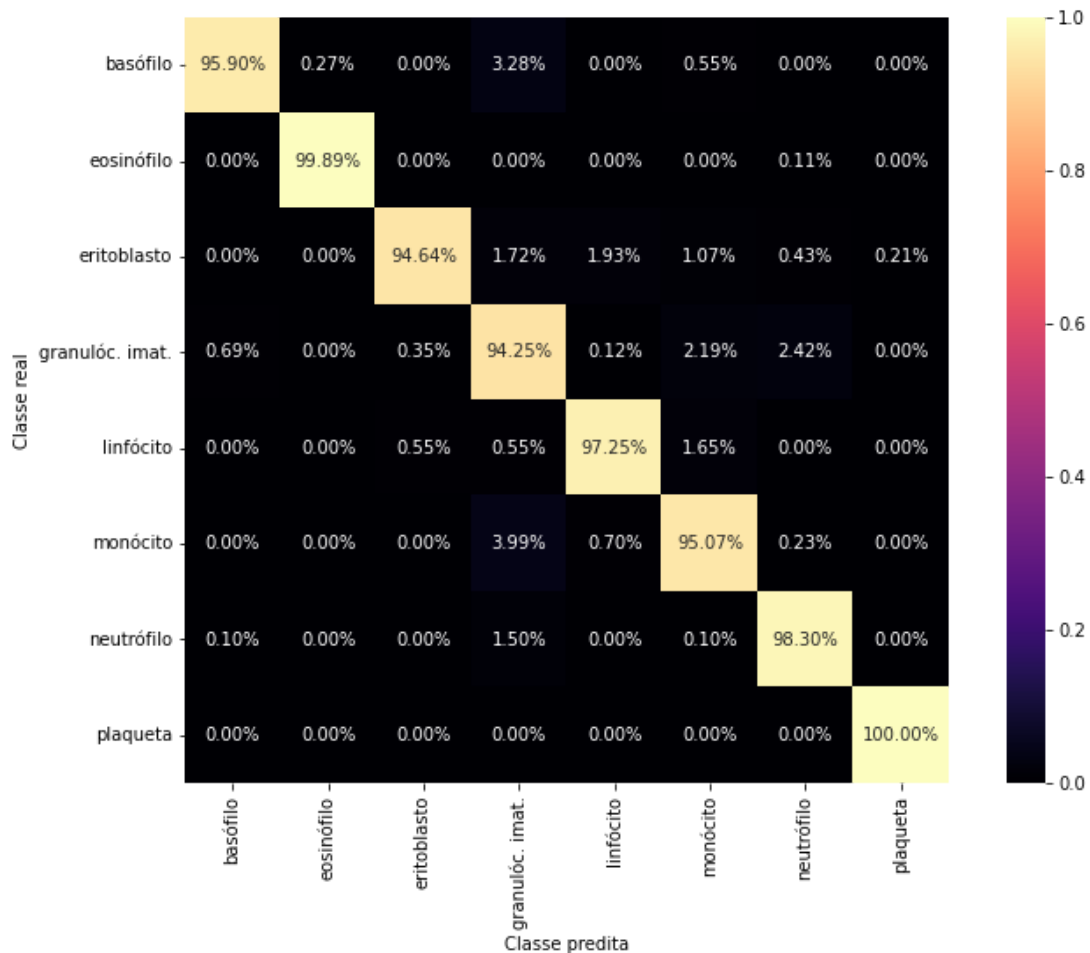


Figura 5: Matriz de confusão normalizada – sobre as linhas – do modelo proposto, na qual as linhas representam a classe real e as colunas a classe predita.

5. Discussões

Do ponto de vista técnico, é importante observar que o limite de memória RAM no Colab dificulta realizar experimentos com imagens de alta resolução e os tornam lentos; isso faz com que tome-se muito tempo para concluí-los e aumenta a possibilidade de ocorrer algum problema como *memory overflow* (estouro de memória) e perder todo o processamento.

Acerca dos resultados obtidos, os destaques positivos foram as ótimas taxas de acerto na classificação das plaquetas, eosinófilos e neutrófilos. Em contrapartida, os destaques negativos, possivelmente acarretados pelo baixo número de imagens, foram os monócitos, basófilos e eritoblastos. Ainda que com uma grande quantidade de imagens na classe dos granulócitos imaturos, houve impactos negativos nas classificações dos monócitos e basófilos. Ressalta-se que a classe dos granulócitos imaturos é composta por três tipos celulares distintos com características morfológicas diferentes, o que pode ter prejudicado as classificações dos monócitos e basófilos.

Outro aspecto positivo que merece destaque foi que os poucos erros de classificação ocorreram entre classes morfológicamente semelhantes e que podem comumente suscitar dúvidas em um profissional capacitado.

Acerca da base de dados, percebe-se um desequilíbrio na quantidade de imagens dos neutrófilos, eosinófilos, plaquetas e granulócitos imaturos sobre as outras classes no dataset.

Como uma base de dados não balanceada pode acarretar em um modelo com alto viés, é possível que alguns erros de classificação neste trabalho foram acarretados por essa razão.

Em geral, o modelo performou bem, considerando a redução da resolução e o desbalanço entre a quantidade de imagens em cada classe da base de dados. Além disso, as taxas de acerto foram maiores do que aquelas apresentadas em muitos trabalhos citados no estado da arte e que ainda usaram um número menor de classes nos seus algoritmos.

6. Conclusão

Em suma, o objetivo do trabalho consiste na classificação automática de células nucleadas do sangue periférico, mediante o uso de algoritmos de aprendizado de máquina. O propósito, do estudo de modelos de classificação será a implementação do aplicativo HemoVision, idealizado para que os estudantes da área de saúde, especialmente em hematologia, utilizem-o de forma que possam sanar suas dúvidas rapidamente, tornando o processo de elucidação eficiente e autônomo. Além disso, por se tratar de uma rede social, será fomentado o interesse e o debate pelo assunto mediante postagens e comentários da comunidade.

Tendo em vista os resultados obtidos neste trabalho, os algoritmos de aprendizado de máquina podem ser uma boa ferramenta para auxiliar nas tarefas de classificação de imagens de microscopia do sangue periférico e serem empregados como suporte aos profissionais e estudantes, tanto para fins educacionais, quanto para o apoio ao diagnóstico.

Para trabalhos futuros, espera-se conduzir as atividades em três diferentes frentes com o objetivo de obter melhores resultados na classificação dos monócitos e basófilos: (i) treinar os algoritmos sem os granulócitos imaturos; (ii) dividir a classe dos granulócitos imaturos em 3 subclasses (metamielócitos, mielócitos e promielócitos); e (iii) usar a técnica de *data augmentation*, mais especificamente inversão horizontal e vertical para melhorar o equilíbrio da quantidade de imagens entre as classes.

7. Referências

- Acevedo, A., Alférez, S., Merino, A., Puigví, L., and Rodellar, J. (2019). A dataset of microscopic peripheral blood cell images for development of automatic recognition systems. page 1191–1214. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*.
- Acevedo, A., Merino, A., Alférez, S., Molina, A., Boldúand, L., and Rodellar, J. (2019). Recognition of peripheral blood cell images using Convolutional Neural Networks. page 1191–1214. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*.
- Almezhghwi, K. and Serte, S. (2020). Improved classification of white blood cells with the Generative Adversarial Network and Deep Convolutional Neural Network.
- Alreza, Z. K. K. and Karimian, A. (2016). Design a new algorithm to count white blood cells for classification leukemic blood image using machine vision system, pages 251–256. In *Computer and Knowledge Engineering (ICCKE)*.
- Altaf, K., Amber, E., Alexander, C., and Hasan, D. (2021). White blood cell type identification using multi-layer convolutional features with an Extreme-Learning Machine.
- Bain, B. J. (2005). Diagnosis from the blood smear. page 498–507. *New England Journal of Medicine*.

- Bo, B., Li, Y., Li, W., Wang, Y., and Tong, S. (2018). Optogenetic excitation of ipsilesional sensorimotor neurons is protective in acute ischemic stroke: a laser speckle imaging study. page 1372–1379. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 66(5).
- Chabot-Richards, D. S. and Foucar, K. (2017). Does morphology matter in 2017? an approach to morphologic clues in non-neoplastic blood and bone marrow disorders. pages 23–30. *Int J Lab Hem.* 39(Suppl. 1).
- Chen, S., Billings, S. A., and Grant, P. M. (1990). Non-linear system identification using neural networks. page 1191–1214. *International Journal of Control.*
- Duan, Y., Wang, J., Hu, M., Zhou, M., Li, Q., Sun, L., Qiu, S., and Wang, Y. (2019). Leukocyte classification based on spatial and spectral features of microscopic hyperspectral images. page 530–538. *Optics Laser Technology* 112.
- Failace, R. and Fernandes, F. (2015). *Hemograma: manual de interpretação.* Artmed, 6th edition.
- Gautam, A. and Bhadauria, H. (2014). White blood nucleus extraction using k-mean clustering and mathematical morphing. page 549–554. *Confluence The Next Generation Information Technology Summit (Confluence).*
- He, J., Baxter, S., Xu, J., Zhou, X., and Zhang, K. (2019). The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nature Medicine.*
- Irvin, J., Rajpurkar, P., Ko, M., Yu, Y., Ciurea-Illcus, S., Chute, C., Marklund, H., Haghgoo, B., Ball, R., and Shpanskaya, K. (2019). Chexpert: a large chest radiograph dataset with uncertainty labels and expert comparison. *arXiv:1901.07031.*
- Isensee, F., Kickingereder, P., Wick, W., Bendszus, M., and Maier-Hein, K. H. (2018). No new-net. page 234–244. *International MICCAI Brain lesion Workshop.* Springer.
- Jordan, M. and Mitchell, T. (2015). Machine learning: trends, perspectives, and prospects. page 255–260. *Science* 349(6245).
- Jun, G., Qian, J., Bo, Z., and Daozheng, C. (2019). Convolutional neural networks for computer-aided detection or diagnosis in medical image analysis: an overview. pages 6536–6561. *Mathematical Biosciences and Engineering.*
- Kononenko, I. (1994). Estimating attributes: Analysis and extensions of relief. In *Machine Learning: ECML-94*, pages 171–182.
- Liang, G., Hong, H., Xie, W., and Zheng, L. (2018). Combining Convolutional Neural Network with recursive neural network for blood cell image classification. pages 36188–36197. *IEEE Access.*

- Liu, Q., Chen, S., Soetikno, B., Liu, W., Tong, S., and Zhang, H. (2017). Monitoring acute stroke in mouse model using laser speckle imaging-guided visible-light optical coherence tomography. page 2136–2142. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 65(10).
- Ma, L., Shuai, R., and Ran, X. E. A. (2020). Combining DC-GAN with resnet for blood cell image classification. page 1251–1264. *Med Biol Eng Comput* 58.
- Perez, L. and Wang, J. (2017). The effectiveness of data augmentation in image classification using deep learning.
- Puttamadegowda, J. and Prasannakumar, S. (2016). White Blood cell segmentation using Fuzzy C means and snake. page 47–52. *Computation System and Information Technology for Sustainable Solutions (CSITSS)*.
- Rawat, W. and Wang, Z. (2017). Deep Convolutional Neural Networks for image classification: A comprehensive review. page 2352–2449. *Neural computation*, v. 29, n. 9.
- Universidade de Toronto (2019). The cifar dataset. <https://www.cs.toronto.edu/~kriz/cifar.html>.
- Weber, E. U. and Coskunoglu, O. (1990). Descriptive and prescriptive models of decision-making: implications for the development of decision aids. pages 310–317. *IEEE transactions on Systems, Man, and Cybernetics*.
- Wibawa and S., M. (2018). A comparison study between deep learning and conventional machine learning on white blood cells classification. *International Conference on Orange Technologies*.
- Yao, X. (2021). Classification of white blood cells using weighted optimized deformable convolutional neural networks.
- Özgün, Ç., Abdulkadir, A., Lienkamp, S., Brox, T., and Ronneberger, O. (2016). 3D U-net: learning dense volumetric segmentation from sparse annotation. page 424–4329. *International conference on medical image computing and computer-assisted intervention*. Springer.