

Classificação Hierárquica de Células de Câncer de Mama Usando Imagens MIBI e Aprendizado de Máquina

Daniel de Sousa Luz^{1,2}, Mano Joseph Mathew⁵,
Thiago José Barbosa Lima¹, Romuere Rodrigues Veloso e Silva^{1,3,4},
Antonio Oseas de Carvalho Filho^{1,3,4} e Flávio Henrique Duarte de Araújo^{1,3,4}

¹Departamento de Ciência da Computação
Universidade Federal do Piauí - Teresina, Brasil

²Departamento de Informática
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí - Picos, Brasil

³Departamento de Sistemas de Informação
Universidade Federal do Piauí - Picos, Brasil

⁴Departamento de Engenharia Elétrica
Universidade Federal do Piauí - Teresina, Brasil

⁵Efrei Research Lab
Efrei Paris Pantheon-Assas University - Villejuif, França

{daniel.luz, thiagojb12, romuere, antoniooseas, flavio86}@ufpi.edu.br

mano.mathew@efrei.fr

Abstract. *Breast cancer is one of the leading causes of mortality among women worldwide, with diagnosis often occurring too late. Early detection is crucial to prevent advanced stages and improve prognosis. Aggressive subtypes, like triple-negative breast cancer (TNBC), require personalized therapies based on tumor profiling. Analyzing the tumor microenvironment is challenging due to the complexity of identifying tissue components. Advances in computer vision and deep learning have enabled image segmentation and classification methods. This study proposes a method for classifying cells by general type and immune identity. The approach was tested on TNBC images and showed promising AUC results for classifying cells into general (0.9998) and immune (0.9994) types.*

Resumo. *O câncer de mama é uma das principais causas de mortalidade feminina mundial, com diagnóstico frequentemente tardio. A detecção precoce é crucial para evitar estágios avançados da doença e melhorar o prognóstico. Subtipos agressivos, como o carcinoma triplo-negativo (TNBC), demandam terapias personalizadas baseadas no perfil tumoral. A análise do microambiente tumoral é desafiadora devido à complexidade na identificação dos componentes do tecido. Avanços em visão computacional e aprendizado profundo têm permitido o desenvolvimento de métodos para segmentação e classificação de imagens. Este estudo propõe um método para classificar células quanto ao tipo geral e à identidade imune. A abordagem foi testada em imagens de TNBC e apresentou resultados promissores de AUC para a classificação de células em tipos gerais (0,9998) e imunes (0,9994).*

1. Introdução

O câncer de mama apresenta diversas formas, sendo o subtipo triplo-negativo (TNBC) um dos mais agressivos e desafiadores no tratamento. Esse subtipo acomete, na maioria das vezes, mulheres jovens com menos de 40 anos e apresenta uma média de sobrevida de aproximadamente cinco anos. Sua nomenclatura refere-se à ausência de receptores hormonais de estrogênio (ER) e progesterona (PR), além da ausência de produção da proteína receptora tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) em níveis detectáveis nesse tipo de tumor [Derakhshan e Reis-Filho, 2022].

A classificação do TNBC ocorre após a identificação do tumor mamário por meio de exame de biópsia, no qual se analisa a presença dessas proteínas. Se as células cancerosas não expressarem ER e PR e apresentarem pouca ou nenhuma produção de HER2, o câncer é classificado como triplo-negativo. Como esse tumor não possui receptores hormonais nem quantidade suficiente de HER2, as opções terapêuticas são mais limitadas. Dessa forma, a cirurgia e a quimioterapia são frequentemente utilizadas como alternativas principais. No entanto, muitos pacientes perdem a janela cirúrgica no momento do diagnóstico [American Cancer Society, 2025][Li et al., 2022].

Esses fatores fazem com que o TNBC apresente o pior prognóstico entre todos os tipos de câncer de mama [Zagami e Carey, 2022], tornando essencial a busca por soluções terapêuticas e prognósticas mais eficazes. Nesse sentido, estudos atuais buscam desenvolver técnicas que acelerem a fenotipagem do tecido e viabilizem terapias personalizadas, buscando ampliar as possibilidades de tratamento e melhorar a sobrevida dos pacientes [Anderson e Simon, 2020].

Imagens multiplexadas, como as fornecidas pela tecnologia de imagem de feixe de íons multiplexados (do inglês, *Multiplexed Ion-Beam Imaging* - MIBI), possibilitam a medição simultânea de várias proteínas em tecidos, permitindo o mapeamento detalhado de tipos e estados celulares. No entanto, a classificação de células, essencial para compreender a composição celular do microambiente tumoral, ainda é um desafio, exigindo atenção e tempo de especialistas em casos que necessitam de celeridade e decisões, como na escolha de tratamentos específicos [Amitay et al., 2023].

Diante disso, este estudo propõe um método computacional para a classificação de células, quanto ao seu tipo geral e quanto à sua identidade imune, utilizando imagens de TNBC. O método visa otimizar a análise de imagens multiplexadas de tumor, promovendo uma classificação de células mais rápida e precisa. As contribuições deste trabalho incluem:

- um método computacional para classificação de células de ambientes tumorais de câncer de mama triplo-negativo em imagens multiplexadas;
- avaliação do método proposto em um conjunto de dados robusto com a classificação hierárquica das células imunes;
- potencial para incorporação do método em sistemas de fenotipagem celular que podem auxiliar no desenvolvimento de terapias personalizadas e no prognóstico de pacientes com câncer de mama triplo-negativo.

2. Fundamentação Teórica

Para melhor compreensão do método proposto neste estudo, são apresentados os principais conceitos utilizados em seu desenvolvimento.

2.1. Câncer de Mama Triplo-Negativo

O câncer de mama triplo-negativo (TNBC) é considerado uma das formas mais agressivas da doença. Ele está frequentemente associado a fatores preocupantes, como maior propensão à metástase e piores desfechos clínicos. Embora métodos tradicionais de tratamento, como a quimioterapia, possam proporcionar resultados positivos aos pacientes, essa forma de câncer apresenta uma alta taxa de recorrência, tornando os pacientes suscetíveis a novos episódios da doença, mesmo após uma recuperação anterior [Lahiri et al., 2023]. Este estudo propõe uma abordagem com o objetivo de contribuir para a aplicação de terapias no tratamento dessa patologia.

2.2. Classificação Celular

A classificação celular é frequentemente definida como a etapa final no *pipeline* de análise de microambientes tumorais [Shrestha, Kuang e Yu, 2023]. Esse processo determina o tipo de cada célula presente no tecido que foi segmentado previamente. A classificação permite análises quantitativas e qualitativas dos tecidos que compõem o tumor. Este trabalho propõe uma abordagem baseada em técnicas de classificação de células quanto ao seu grupo geral e ao seu grupo imune, utilizando aprendizado de máquina (do inglês, *Machine Learning* - ML) e visão computacional, com o objetivo de melhorar a identificação das células que compõem tais ambientes.

2.3. Imagem de Feixe de Íons-Multiplexados

As imagens obtidas por meio da tecnologia Imagem de Feixe de Íons Multiplexados (do inglês, *Multiplexed Ion-Beam Imaging* - MIBI) são consideradas promissoras para o entendimento de lesões tumorais, pois fornecem uma ampla gama de informações em múltiplos canais. Nessas imagens, é comum a identificação de dezenas de proteínas diferentes em uma única varredura. Isso possibilita uma segmentação precisa das células e, consequentemente, uma análise acurada do tecido tumoral [Ptacek et al., 2020]. Utilizamos as características extraídas dessas imagens para treinar modelos de Redes Neurais Convolucionais (do inglês, *Convolutional Neural Networks* - CNN) capazes de identificar células, mesmo em tecidos com alta heterogeneidade celular. A Figura 1 mostra exemplos de imagem e de máscara verdadeira de células extraídas do conjunto de dados usado neste trabalho.

3. Trabalhos Relacionados

Apesar de ser uma tecnologia recente e moderna, as imagens MIBI têm sido frequentemente estudadas por demonstrar grande potencial na análise oncológica. A seguir, apresentamos alguns dos principais estudos extraídos da literatura.

O trabalho de [Amitay et al., 2023] propôs uma CNN para classificação de células em imagens altamente multiplexadas chamada CellSighter. No estudo de [Pang et al., 2024] uma abordagem baseada em aprendizado de máquina para segmentação e classificação de células epiteliais, denominada CelloType, foi desenvolvida. No trabalho de [Bortolomeazzi et al., 2022] uma metodologia baseada em aprendizado de máquina para classificação de células sanguíneas intitulada SIMPLI foi introduzida. E o estudo de [Bajaj et al., 2024] propôs o método MIBIsight, que consiste em um fluxo de trabalho com três etapas principais: correção de ruído de fundo nas imagens; segmentação de células; e fenotipagem de células. A Tabela 1 apresenta os trabalhos relacionados ao tópico de pesquisa abordado neste estudo.

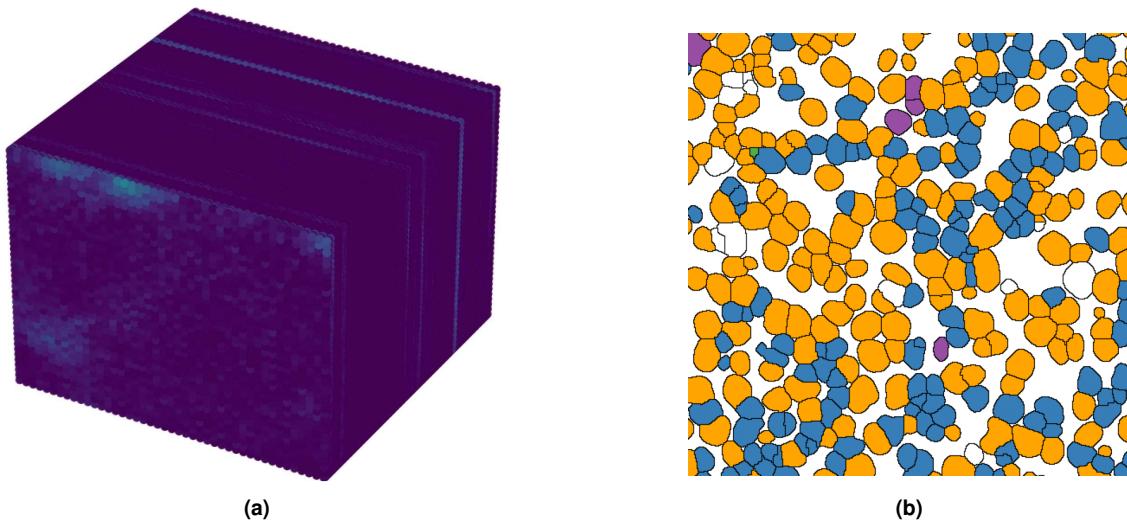


Figura 1. (a) Amostras de imagem MIBI (recorte com dimensões $515 \times 512 \times 44$).
 (b) Máscara verdadeira das células contidas em (a) para a classificação geral. Legenda de cores: Não definido (branco), Endotelial (verde), Imune (azul), Mesenquimal (roxo), e Tumor positivo para queratina (laranja).

Tabela 1. Trabalhos Relacionados ao tópico de pesquisa explorado neste estudo por ano de publicação.

Estudo	Método	Base de imagens	Images	Células
[Bortolomeazzi et al., 2022]	SIMPLI	Colon, apêndice e tumor colorretal	250	25k
[Amitay et al., 2023]	CellSighter	Trato gastrointestinal e melanoma	145	272k
[Pang et al., 2024]	CelloType	Mama, gastrointestinal, sistema imunológico, pulmão, pâncreas, epitelial	248	-
[Bajaj et al., 2024]	MIBIsight	Cavidade oral, ileo terminal, timo, placenta, cólon, amígdala, linfoma, tecido adiposo, bexiga, laringe, ovário, reto, pele, mama	16	700k

3.1. Limitações e Desafios

O trabalho de [Bortolomeazzi et al., 2022] apresenta uma abordagem completa para fenotipagem celular, mas depende de ferramentas externas como CellProfiler e StarDist. A abordagem CelloType, apresentada por [Pang et al., 2024], demonstra ótimo desempenho na classificação; no entanto, utiliza uma arquitetura baseada em *transformers*, que é computacionalmente custosa em comparação com outros métodos de ML. O CellSighter apresentado por [Amitay et al., 2023] é eficaz na fenotipagem celular, mas tem limitações, como a necessidade de treinamento com populações raras de marcadores e tipos celulares, além de sofrer com a variação entre bases de dados, especialmente na classificação de células mieloides, como macrófagos, que podem ser definidos por diferentes marcadores. Por fim, o método MIBIsight, proposto por [Bajaj et al., 2024], é um pipeline de aprendizado profundo (do inglês, *Deep Learning* - DL) desenvolvido para lidar com grandes conjuntos de dados, mas pode enfrentar problemas de escalabilidade em estudos de amostras ou tecidos específicos, como microambientes de câncer de mama triplo-negativo (TNBC).

Este trabalho propõe reduzir tais lacunas, apresentando um método baseado em modelos de baixo custo computacional, com alto poder de identificação e caracterização das células que independe de plataformas externas. Os detalhes do método proposto são apresentados na próxima Seção.

4. Materiais e Métodos

Nesta Seção, é proposto um método de classificação hierárquica de células dividido em cinco etapas: aquisição das imagens, extração de características, pós-processamento, classificação e avaliação dos resultados. Um resumo dos procedimentos que fazem parte desse método é mostrado na Figura 2 e os detalhes de cada etapa são descritos a seguir.

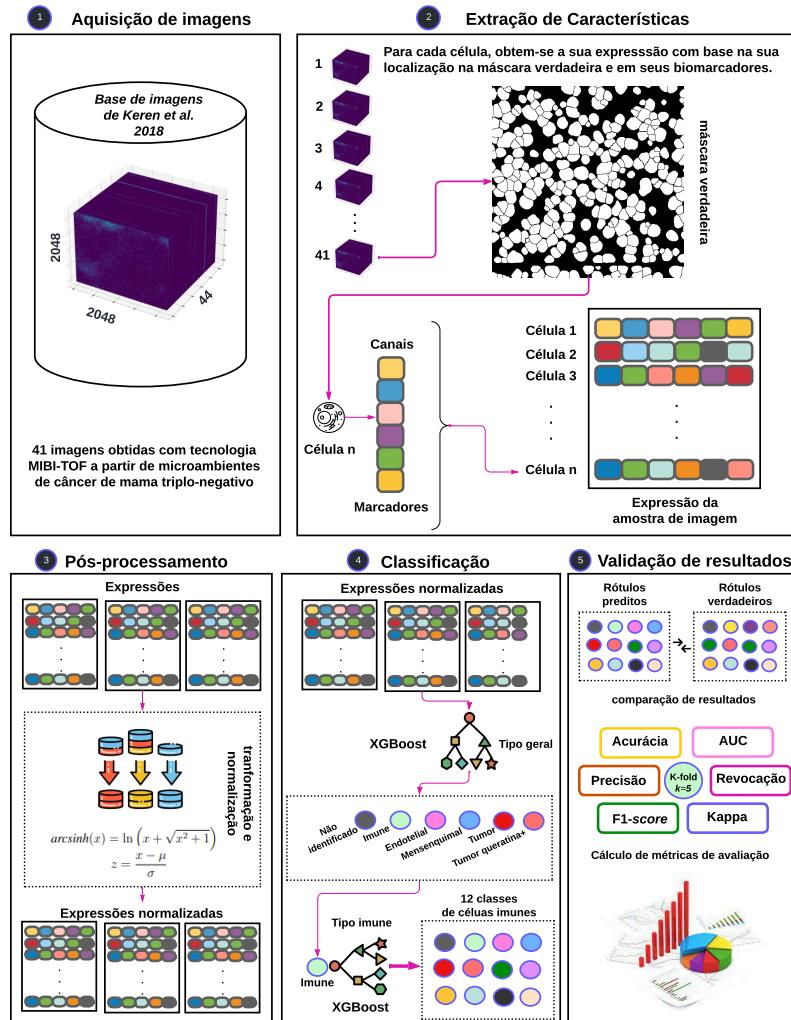


Figura 2. Fluxograma do método proposto em 5 etapas principais.

4.1. Aquisição de Imagens

Este estudo emprega a base pública de imagens de imuno-histoquímica de [Keren et al., 2019] para a classificação de células em microambientes tumorais de TNBC. O conjunto, composto por 41 imagens, com 44 canais, oriundas de 41 pacientes com câncer de mama triplo-negativo do Stanford Hospital (2002–2015), foi totalmente utilizado nos testes. As imagens foram geradas pelo método MIBI, uma técnica avançada de fenotipagem

celular que produz múltiplos canais. Esses canais fornecem informações detalhadas sobre marcadores específicos, permitindo análises aprofundadas das propriedades dos tecidos, incluindo localização, estrutura e tipos celulares.

4.2. Extração de Características

A partir das amostras adquiridas, extraiu-se a expressão de cada célula com base na positividade para os biomarcadores – Na, Si, P, Ca, Fe, dsDNA, Vimentin, SMA, Background, B7H3, FoxP3, Lag3, CD4, CD16, CD56, OX40, PD1, CD31, PD-L1, EGFR, Ki67, CD209, CD11c, CD138, CD163, CD68, CSF-1R, CD8, CD3, IDO, Keratin17, CD63, CD45RO, CD20, p53, Beta catenin, HLA-DR, CD11b, CD45, H3K9ac, Pan-Keratin, H3K27me3, phospho-S6, MPO, Keratin6, HLA_Class_1, Ta, Au – que é determinada pela quantificação da intensidade do sinal associado a esse biomarcador para a célula da amostra. Na imagem MIBI, cada canal representa um biomarcador diferente, assim, percorre-se todos os canais da imagem e extrai-se as expressões celulares de cada célula para todos os biomarcadores supracitados.

A expressão de uma célula é a soma das expressões de cada marcador presentes na imagem para a sua região. A expressão de cada marcador é calculada dividindo a quantidade de *pixels* do marcador pela área da célula em *pixels*. As Equações 1 e 2 descrevem detalhadamente esses cálculos.

$$E_{m_i} = \frac{P_{m_i}}{A_c}, \quad (1)$$

$$E_c = \sum_{i=1}^n E_{m_i}, \text{ onde} \quad (2)$$

- P_{m_i} é o número de *pixels* associados ao marcador i .
- A_c é a área da célula c em *pixels*.
- E_c representa a expressão da célula c e E_{m_i} é a expressão do marcador i .

4.3. Pós-processamento

Como mencionado, as amostras adquiridas são oriundas de uma tecnologia própria para a fenotipagem celular, mas, apesar disso, ainda possuem ruídos que se propagam para as características extraídas na etapa anterior, especialmente em biomarcadores com baixa expressão. Portanto, é necessário realizar o tratamento desses valores. Para isso, aplicou-se a transformada de *arcsinh* (transformação inversa do seno hiperbólico) [Studebaker, 1985], considerando que os níveis de expressão das células podem variar muito entre os canais, prejudicando o treinamento de modelos. A Equação 3 mostra a transformação de um valor x com essa função.

$$\text{arcsinh}(x) = \ln \left(x + \sqrt{x^2 + 1} \right), \text{ onde} \quad (3)$$

- x é a variável de entrada da função $\text{arcsinh}(x)$,
- $\sqrt{x^2 + 1}$ é a raiz quadrada de $x^2 + 1$,
- \ln é o logaritmo natural (base e).

Para melhorar a padronização dos dados de entrada que são utilizados na classificação, aplicou-se a normalização das características com *Standard Scaler* (normalização Z) [Fei et al., 2021], que normaliza os dados para que a média de cada característica seja 0 e o desvio padrão seja 1. Essa função transforma valores extremamente altos, reduz a influência de *outliers* e preserva a estrutura dos dados sem eliminar informações relevantes, diferentemente de uma normalização simples, que considera somente os valores mínimos e máximos. A transformação de cada valor x com essa normalização é dada pela Equação 4.

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma}, \text{ onde} \quad (4)$$

- x representa o valor original,
- μ é a média da característica,
- σ é o desvio padrão.

4.4. Classificação

Foram realizadas duas classificações de forma hierárquica: (i) classificação geral e (ii) classificação imune. Na primeira tarefa, as células são classificadas em tipos gerais e, após isso, na segunda etapa, as células classificadas como imunes em (i) são novamente classificadas conforme o seu grupo imunológico.

Em ambas as tarefas, foram testados 06 classificadores comumente adotados na literatura por trabalhos que realizaram a classificação em diversas aplicações de visão computacional e imagens médicas: Floresta Aleatória (do inglês, *Random Forest* - RF), Perceptron de Múltiplas Camadas (do inglês, *Multi-Layer Perceptron* - MLP), *eXtreme Gradient Boosting* (XGB), Máquina de Vetores de Suporte (do inglês, *Support Vector Machine* - SVM), K-Vizinhos Mais Próximos (do inglês, *K-Nearest Neighbors* - KNN) e Regressão Logística (do inglês, *Logistic Regression* - LR) [Luz et al., 2023]. A seguir, detalhamos ambas as classificações.

4.4.1. Classificação de células quanto ao grupo geral

Na primeira classificação, foram identificadas todas as células presentes no conjunto de dados conforme as funções gerais que elas desempenham no tecido. Essa triagem inicial classificou cada célula em uma das seguintes classes: 1 - Não identificado (1.839), 2 - Imune (83.336), 3 - Endotelial (2.089), 4 - Semelhante a mesenquimal (8.479), 5 - Tumor (3.177) e 6 - Tumor positivo para queratina (102.736).

4.4.2. Classificação de células quanto ao grupo imune

Na segunda tarefa de classificação, foram consideradas apenas as células previamente identificadas como imunes, distribuindo-as em 12 categorias: Tregs (1.341), CD4 T (12.443), CD8 T (15.787), CD3 T (3.867), NK (674), B (9.134), Neutrófilos (3.020), Macrófagos (20.687), DC - Células dendríticas (1.275), DC/Mono - Células dendríticas/Monócitos (5.052), Mono/Neu - Monócitos/Neutrófilos (3.113) e Outro imune (6.943). Essas classes formam um subgrupo de células imunes que são relevantes para o prognóstico do câncer de mama triplo-negativo.

4.5. Validação dos Resultados

A validação foi realizada com base nas métricas de Acurácia (do inglês, *accuracy* - Acc), Precisão (Prec), Revocação (Rev), coeficiente *Kappa* (Kap), F1-Score (F1) e Área sob Curva ROC [Powers, 2020][D. S. Luz et al., 2022][Lima et al., 2023]. As métricas de avaliação envolvem a classificação dos resultados como verdadeiros ou falsos para cada classe. No cálculo de cada métrica, utilizou-se a estratégia um contra todos (do inglês, *One-vs-Rest* - OvR) [Hong e Cho, 2008], considerando uma classe como positiva e o restante das classes como negativas e, em seguida, a média da métrica para cada classe é calculada. Todas as avaliações foram realizadas utilizando validação cruzada com cinco dobras, em que, a cada iteração, uma dobra foi utilizada como conjunto de teste, enquanto as demais serviram para o treinamento.

5. Resultados e Discussão

Os experimentos deste estudo foram divididos em classificação geral e classificação imune, conforme descrito na Seção 4. E os modelos utilizaram as configurações de hiperparâmetros mostradas na Tabela 2 com base em testes preliminares.

Tabela 2. Hiperparâmetros utilizados por modelo em ambas as classificações.

Modelo	Hiperparâmetro
RF	Número de estimadores: 100; Critério: <i>Gini</i> ; Profundidade máxima: Não definida
MLP	Otimizador: Adam; Iterações máximas: 200; Tolerância: 10^{-4} ; Taxa de aprendizado inicial: 0,001
XGB	Número de estimadores: 100; Métrica de avaliação: Perda Logarítmica (do inglês, <i>Logarithmic loss</i> - logloss) Multi-classe; Núcleos: 16
SVM	Núcleo: Linear; Iterações máximas: 200
KNN	Número de vizinhos: 5
LR	Iterações máximas: 200

Como mencionado na Seção 4, a classificação geral consiste em uma triagem primária das células que compõem o tecido tumoral em seis grupos generalistas. Por outro lado, a classificação imune determina a qual grupo imunológico cada célula imune pertence. Os resultados dos experimentos para ambas as classificações são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados dos modelos testados na classificação de células.

Modelo	Classificação Geral						Classificação Imune					
	Acc	Prec	Rev	F1	Kap	AUC	Acc	Prec	Rev	F1	Kap	AUC
RF	0,9823	0,9733	0,9559	0,9644	0,9688	0,9996	0,9309	0,9419	0,8797	0,9039	0,9186	0,9978
MLP	0,9817	0,9291	0,9423	0,9351	0,9678	0,9992	0,9436	0,9420	0,9412	0,9415	0,9338	0,9984
XGB	0,9932	0,9818	0,9858	0,9838	0,9880	0,9998	0,9654	0,9634	0,9625	0,9629	0,9594	0,9994
SVM	0,9658	0,8660	0,9155	0,8880	0,9401	0,8612	0,9144	0,9206	0,9135	0,9168	0,8995	0,9741
KNN	0,9164	0,6679	0,6565	0,6608	0,8527	0,9316	0,7642	0,7787	0,7331	0,7501	0,7239	0,9375
LR	0,9614	0,8614	0,8877	0,8705	0,9322	0,9969	0,8884	0,8920	0,8874	0,8892	0,8689	0,9919

Para determinar os acertos e erros em cada classe, calculou-se as matrizes de confusão para as duas classificações realizadas: geral e imune. Essas matrizes são apresentadas detalhadamente na Figura 3.

		Predito					
		Não rotulado	Tregs	Endotelial	Mesenquimal	Tumor	Tumor queratina+
Verdadeiro	Não rotulado	1812	10	0	11	6	0
	Tregs	18	82627	31	51	11	398
Endotelial	1	30	2025	32	1	0	
	Mesenquimal	3	59	35	8369	12	1
Tumor	3	11	1	31	3130	1	
	Tumor queratina+	8	509	9	40	48	102122

(a)

		Predito													
		Tregs	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD11b ⁺	CD14 ⁺	CD16 ⁺	CD20 ⁺	CD25 ⁺	CD45 ⁺	Neutrofilos	Macrófagos	DC	DC/Mono	Mono/Neu
Verdadeiro	Tregs	1332	0	1	0	6	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	CD4 ⁺	5	4537	30	20	132	58	13	1	43	9	201	3		
CD8 ⁺	0	30	3015	19	10	11	8	0	3	2	15	0			
	CD11b ⁺	0	11	12	6856	3	5	19	4	7	3	23	0		
NK	9	68	3	1	11900	180	54	8	48	8	149	15			
	CD14 ⁺	3	34	11	13	146	15378	25	6	18	13	128	12		
Neutrofilos	1	16	9	31	67	15	3707	0	4	0	17	0			
	Macrófagos	0	3	2	0	6	6	1	637	0	0	17	2		
DC	0	29	7	20	90	11	10	2	8923	5	31	6			
	DC/Mono	1	4	2	7	6	5	2	1	2	2956	32	2		
Mono/Neu	8	165	16	36	187	141	20	10	38	47	20003	16			
	Outro imune	0	1	2	0	15	11	1	2	8	2	27	1206		

(b)

Figura 3. Matrizes de confusão obtidas com o melhor modelo (XGB) para as classificações: (a) Classificação geral; e (b) Classificação imune.

A Figura 4 apresenta dois mapas de fenotipagem que fazem a comparação entre a máscara predita e a máscara verdadeira na classificação geral para uma amostra da base usando o melhor modelo (XGB), segundo os resultados dos experimentos realizados.

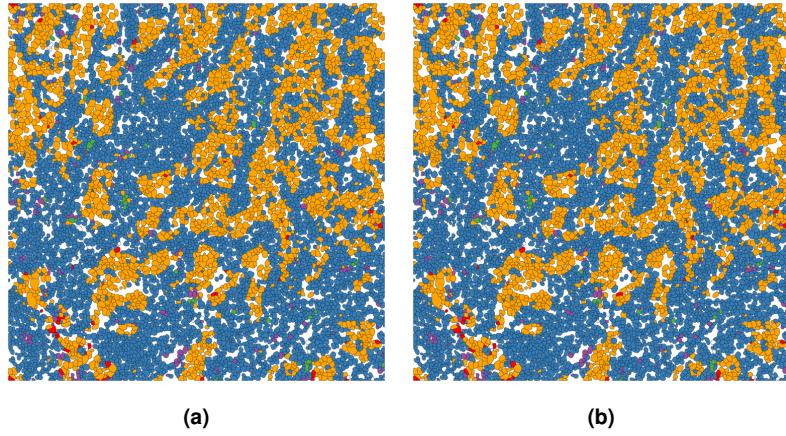


Figura 4. Mapas de classificação geral das células para uma determinada amostra da base: (a) previsão e (b) máscara verdadeira. Legenda de cores: Não definido (branco), Imune (azul), Endotelial (verde), Mesenquimal (roxo), Tumor (vermelho) e Tumor positivo para queratina (laranja).

5.1. Discussão

Os resultados apresentados na Tabela 3 são discutidos detalhadamente a seguir.

5.1.1. Classificação de células quanto ao grupo geral

Na classificação geral, os resultados indicam que o RF foi eficaz para dados multiplexados transformados com *arcsinh*, enquanto o MLP apresentou um desempenho semelhante,

porém com uma leve perda de precisão. O XGB obteve o melhor desempenho, destacando-se por evitar *overfitting* e lidar bem com os múltiplos canais. Por outro lado, o SVM, apesar de ter obtido uma boa revocação, teve menor precisão em comparação com os demais, possivelmente devido à variação dos dados entre diferentes marcadores. O KNN apresentou o pior desempenho, provavelmente relacionado à sua sensibilidade a distribuições complexas, enquanto a LR teve um desempenho abaixo do esperado que pode ser associado à sua limitação à linearidade. Dessa forma, XGB e RF mostraram-se mais adequados para as imagens MIBI analisadas, enquanto KNN e SVM se mostraram menos eficazes.

A matriz de confusão do modelo de melhor desempenho na classificação geral (XGB), ilustrada na Figura 3(a), revela um alto número de acertos para todas as classes avaliadas. No entanto, o modelo enfrenta certa dificuldade na classificação, especialmente devido ao desbalanceamento da classe “Tumor positivo para queratina”, que contém um número superior de células em relação às demais. Além disso, a matriz indica que o modelo, em alguns casos, confunde classes semelhantes, como “Imune” e “Tumor positivo para queratina”. Também são observados falsos positivos e falsos negativos em classes como “Não Identificado” e “Endotelial”, o que pode sugerir sobreposições nas características dessas classes ou a ausência de dados mais representativos para distingui-las com maior precisão.

5.1.2. Classificação das células quanto ao grupo imune

Na classificação imune, os resultados mostram que o XGB se destacou em todas as métricas, novamente devido à sua capacidade de lidar com dados complexos e de alta dimensionalidade, como as imagens multiplexadas da base adotada, além da sua capacidade em lidar com o *overfitting*. O RF teve bom desempenho, mas não conseguiu capturar as interações não-lineares quanto o XGB. Por outro lado, o MLP também obteve bons resultados, mas sua performance foi limitada pela sensibilidade ao ajuste de hiperparâmetros e à complexidade dos dados abordados. O SVM e a LR mais uma vez apresentaram desempenhos mais modestos, com dificuldades em lidar com a variação nos dados resultante da dimensionalidade das imagens em múltiplos canais. Por fim, o KNN teve a pior performance, devido à sua sensibilidade ao número de variáveis do problema e à dispersão dos dados da base.

A matriz de confusão do modelo de melhor desempenho na classificação imune (XGB), ilustrada na Figura 3(b), mostra alta precisão para classes como CD3 T, CD4 T, NK e B, que possuem características bem definidas. No entanto, a similaridade fenotípica entre CD4 T e CD8 T e entre DC e DC/Mono causou uma levea confusão ao classificador, por compartilharem marcadores comuns. A classe Macrófagos apresentou mais erros devido à variabilidade de expressão e sobreposição com outras classes. Além disso, classes menos representadas, como Neutrófilos e Tregs, tiveram maior taxa de erro devido ao desequilíbrio nos dados.

5.2. Comparação com o estado da arte

Com o objetivo de validar o método de classificação proposto neste estudo, foram observados o desempenho dos trabalhos relacionados ao tópico de pesquisa explorado

na literatura: a classificação de células em imagens MIBI. A Tabela 4 apresenta a comparação deste trabalho com outros estudos relacionados que compõem o estado da arte.

Tabela 4. Comparação com o estado da arte do tópico de pesquisa discutido neste estudo.

Estudo	Método	Imagens	Células	Métricas de Desempenho
[Bortolomeazzi et al., 2022]	SIMPLI	250	25k	Realizou somente validação visual Melanoma (Revocação média = 88 ± 7%).
[Amitay et al., 2023]	CellSighter	145	272k	Melanoma Linfonodo (Revocação média = 85 ± 8%). Gastrointestinal (Revocação média = 78,6%).
[Pang et al., 2024]	CelloType	248	-	TissueNet Dataset MIBI (Precisão média = 45%).
[Bajaj et al., 2024]	MIBIsight	16	700k	AUC para as classes: Linfóide=0,7847; Mielóide=0,8783; e Tumor=0,8474.
Este estudo	-	41	211,8k	AUC: Geral = 0,9998 e Imune = 0,9994

Embora os estudos apresentem diferenças metodológicas que são intrínsecas ao problema de pesquisa, é possível destacar que o método proposto neste trabalho gerou resultados promissores em um conjunto de dados que, embora específico, abrange um grande número de células e garante um baixo custo computacional. Além disso, o método proposto distingue-se por não depender de ferramentas externas. A seguir, são apresentadas as principais conclusões deste estudo.

6. Conclusão

Este trabalho realizou a classificação hierárquica de células gerais e imunes em imagens MIBI de câncer de mama triplo-negativo. Embora classificadores clássicos tenham mostrado bons resultados, a qualidade do pós-processamento foi determinante para a precisão. A extração de características, sem a necessidade de descritores complexos, mas com a normalização das expressões, foi essencial devido às variações de informação entre os marcadores. Em trabalhos futuros, será realizada a segmentação das células, a análise de importância de características e a implementação de novos métodos de classificação.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da UFPI, do IFPI, da EFREI, da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

- American Cancer Society (2025). *Triple-negative Breast Cancer*. Acessado em: 1 fev. 2025. American Cancer Society.
- Amitay, Yael et al. (2023). “CellSighter: a neural network to classify cells in highly multiplexed images”. Em: *Nature Communications* 14.1. ISSN: 2041-1723.
- Anderson, Nicole M. e M. Celeste Simon (2020). “The tumor microenvironment”. Em: *Current Biology* 30.16, R921–R925. ISSN: 0960-9822.
- Bajaj, Sweta et al. (2024). “Automated Single Cell Phenotyping of Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometry Tissue Images”. Em: *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* 35.12, pp. 3126–3134. ISSN: 1879-1123.

- Bortolomeazzi, Michele et al. (2022). “A SIMPLI (Single-cell Identification from MultiPLexed Images) approach for spatially-resolved tissue phenotyping at single-cell resolution”. Em: *Nature Communications* 13.1. ISSN: 2041-1723.
- Derakhshan, Fatemeh e Jorge S Reis-Filho (2022). “Pathogenesis of triple-negative breast cancer”. Em: *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 17.1, pp. 181–204.
- Fei, Nanyi et al. (2021). “Z-Score Normalization, Hubness, and Few-Shot Learning”. Em: *2021 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (ICCV)*. IEEE, pp. 142–151.
- Hong, Jin-Hyuk e Sung-Bae Cho (2008). “A probabilistic multi-class strategy of one-vs.-rest support vector machines for cancer classification”. Em: *Neurocomputing* 71.16–18, pp. 3275–3281. ISSN: 0925-2312.
- Keren, Leeat et al. (2019). “MIBI-TOF: A multiplexed imaging platform relates cellular phenotypes and tissue structure”. Em: *Science Advances* 5.10. ISSN: 2375-2548.
- Lahiri, Aditya et al. (2023). “Drug Target Identification in Triple Negative Breast Cancer Stem Cell Pathways: A Computational Study of Gene Regulatory Pathways Using Boolean Networks”. Em: *IEEE Access* 11, pp. 56672–56690. ISSN: 2169-3536.
- Li, Yun et al. (2022). “Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer”. Em: *Journal of hematology & oncology* 15.1, p. 121.
- Lima, Thiago et al. (2023). “Automatic classification of pulmonary nodules in computed tomography images using pre-trained networks and bag of features”. Em: *Multimedia Tools and Applications* 82.27, pp. 42977–42993. ISSN: 1573-7721.
- Luz, Daniel S. et al. (2022). “Automatic detection metastasis in breast histopathological images based on ensemble learning and color adjustment”. Em: *Biomedical Signal Processing and Control* 75, p. 103564. ISSN: 1746-8094.
- Luz et al. (2023). “Malignant breast lesions detection in histopathological images based on the combination of bioinspired texture descriptors and deep features”. Em: *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization* 11.5, pp. 1889–1896. ISSN: 2168-1171.
- Pang, Minxing et al. (2024). “CelloType: a unified model for segmentation and classification of tissue images”. Em: *Nature Methods* 22.2, pp. 348–357. ISSN: 1548-7105.
- Powers, David M. W. (2020). “Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation”. Em.
- Ptacek, Jason et al. (2020). “Multiplexed ion beam imaging (MIBI) for characterization of the tumor microenvironment across tumor types”. Em: *Laboratory Investigation* 100.8, pp. 1111–1123. ISSN: 0023-6837.
- Shrestha, Prem, Nicholas Kuang e Ji Yu (2023). “Efficient end-to-end learning for cell segmentation with machine generated weak annotations”. Em: *Communications Biology* 6.1. ISSN: 2399-3642.
- Studebaker, Gerald A. (1985). “A “Rationalized” Arcsine Transform”. Em: *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 28.3, pp. 455–462. ISSN: 1558-9102.
- Zagami, Paola e Lisa Anne Carey (2022). “Triple negative breast cancer: Pitfalls and progress”. Em: *NPJ breast cancer* 8.1, p. 95.