



ESCOLA DE TALENTOS DO INSTITUTO PRINCIPIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Larissa Ribeiro do Amaral

**Novas Fronteiras da Radioterapia:
Radiogenômica e Radiômica na Predição
de Perfis Moleculares em Metástases
Cerebrais de Câncer de Mama**

Orientadora:

Prof. Dra. Juliana Fernandes Pavoni

Coorientadores:

Bela. Laiane Simões Mioto

Bel. Victor Hugo Vasconcellos Nogueira Silva

SÃO PAULO – SP

Julho de 2026

Novas Fronteiras da Radioterapia: Radiogenômica e Radiômica na Predição de Perfis Moleculares em Metástases Cerebrais de Câncer de Mama

Larissa Ribeiro do Amaral¹, Victor Hugo V. Nogueira Silva², Evandro Molinari², Laiane Simões Miotto², Juliana Fernandes Pavoni²

¹ Escola de Talentos – Instituto Principia, Rua Pamplona, 145, São Paulo - SP

² Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes, 3900, Ribeirão Preto - SP

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho não representa apenas o fim de um ciclo acadêmico, mas o ápice de uma jornada transformadora e profundamente humana. Nenhuma grande conquista é feita de forma solitária, e este TCC carrega um pedaço de cada pessoa que acreditou em mim ao longo do caminho.

Primeiramente, expresso minha mais profunda gratidão à minha orientadora, Profa. Dra. Juliana Fernandes Pavoni. Obrigada por me guiar com tanta sabedoria, por iluminar os caminhos da pesquisa e por me inspirar a buscar sempre a excelência. Aos meus coorientadores, Laiane Simões Miotto, Evandro Molinari e Victor Hugo Vasconcellos, meu muito obrigada por todo o suporte técnico, pelas incansáveis revisões, pelas discussões enriquecedoras e por segurem a minha mão nos momentos de maior desafio metodológico. Vocês foram essenciais.

À Escola de Talentos do Instituto Principia, que foi um verdadeiro divisor de águas na minha vida. Agradeço imensamente ao nosso Diretor e Tutor Prof. Dr. Ricardo D'Elia Matheus e ao Presidente do Grupo de Patronos Prof. Dr. Marcelo Moraes Guzzo, por sonhar e sustentar este projeto que transforma vidas. Aos meus queridos Tutores, Prof. Dr. André Paschoal e Prof. Dr. Leonardo de Lima, obrigada por cada conselho, por abrirem portas para o conhecimento e por nos ensinarem a pensar como verdadeiros cientistas. Ao nosso Secretário, Welington Barbosa de Souza, meu agradecimento especial por toda a paciência, organização e por sempre nos ajudar com um sorriso no rosto.

Aos meus pais, familiares e amigos que são o meu alicerce. Obrigada por compreenderem as minhas ausências, por vibrarem com as minhas pequenas vitórias e por me darem o amor e a estrutura necessários para que eu pudesse voar.

E, por fim, à minha inesquecível Turma 2024 - Gatos Instáveis: Arthur Queiroz Araújo, Cecília Cristina Cavalcanti dos Santos, Eduardo Henrique Fabiane, Filipe Campos Ribeiro, Iara Paulone Gonçalves, Isabella Stimer Eberhardt, Liabilih Angela Ribas Schoemberger, Manuella Oliveira Rodrigues, Melissa Katerberg Zanatta, Rafael Alcantra Cabrera e Rafael Araújo de Oliveira. Vocês foram a melhor parte dessa trajetória.

Dentro dessa turma incrível, deixo o meu abraço mais apertado aos meus parceiros de TCC, Filipe Campos Ribeiro, Liabilih Angela Ribas Schoemberger e Rafael Alcantra Cabrera. Obrigada por dividirem o peso desse trabalho comigo, pelas madrugadas de estudo, pelas angústias compartilhadas e pelas comemorações conjuntas. Nós conseguimos!

E, claro, um agradecimento cheio de amor às minhas eternas Ricarditas Girls: Isabella, Melissa, Manuella, Cecília e Iara. Obrigada por serem o meu porto seguro, pelas risadas nos momentos de tensão e por nunca, em nenhum momento sequer, me deixarem não sorrir. Vocês fizeram tudo valer a pena.

A todos vocês, a minha eterna gratidão e o meu coração. Muito obrigada!

Resumo

A radioterapia é uma modalidade essencial no tratamento oncológico, porém a resposta clínica varia significativamente entre os pacientes devido à heterogeneidade tumoral. A radiômica e a radiogenômica despontam como ferramentas promissoras para a oncologia de precisão, permitindo a extração de dados quantitativos de imagens médicas para inferir perfis biológicos de forma não invasiva.

Este estudo objetivou avaliar modelos supervisionados de aprendizado de máquina na predição dos subtipos moleculares do câncer de mama (HER2, *Triple Negative* e *Triple Positive*) a partir de características radiômicas extraídas de imagens de metástases cerebrais. Trata-se de um estudo retrospectivo e computacional que utilizou três conjuntos de dados independentes, compostos por 48 amostras cada. A metodologia incluiu a extração de características de textura e a aplicação da regressão LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) para a seleção das variáveis mais relevantes e redução da dimensionalidade. Os modelos *Random Forest* (RF), *Gradient Boosting* (GB), *Support Vector Machine* (SVM) e Regressão Logística (LR) foram treinados utilizando cinco variáveis radiômicas e uma variável clínica (número de lesões).

O desempenho preditivo foi avaliado por meio de validação cruzada estratificada, utilizando as métricas AUC, Acurácia, F1-Score e *Matthews Correlation Coefficient* (MCC). Os resultados demonstraram que o algoritmo RF obteve o melhor desempenho na classificação dos subtipos HER2 (AUC = 0,748; MCC = 0,369) e Triple Positive (AUC = 0,709; MCC = 0,270), comprovando sua robustez ao superar o desbalanceamento severo deste último conjunto. Para o subtipo Triple Negative, a análise das matrizes de confusão revelou que o GB apresentou o desempenho clinicamente mais seguro e equilibrado (AUC = 0,715; MCC = 0,294), minimizando a ocorrência de falsos negativos na detecção desta classe agressiva. Conclui-se que a integração entre radiômica e inteligência artificial possui alto potencial preditivo. Essa abordagem não invasiva permite inferir o perfil biológico tumoral com precisão, oferecendo suporte valioso para a tomada de decisão clínica e a individualização do planejamento radioterápico.

Palavras-chave: Radioterapia; Radiômica; Radiogenômica; Câncer de Mama; Metástase Cerebral; Machine Learning.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	2
2	OBJETIVO	5
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
3.1	RADIOGENÔMICA	6
3.2	RADIÔMICA	6
3.3	APRENDIZADO DE MÁQUINA	8
3.3.1	<i>RANDOM FOREST</i>	8
3.3.2	<i>LOGISTIC REGRESSION</i>	9
3.3.3	<i>GRADIENT BOOSTING</i>	10
3.4	CÂNCER DE MAMA E METÁSTASE CEREBRAL	10
4	METODOLOGIA	12
4.1	DESENHO DO ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA	12
4.2	VARIÁVEIS UTILIZADAS E REDUÇÃO DE DIMENSIONALIDADE	13
4.2.1	<i>INTERPRETAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SELECIONADAS</i>	14
4.3	DESCRIÇÃO METODOLÓGICA E CONFIGURAÇÃO DOS MODELOS	15
4.4	VALIDAÇÃO CRUZADA	15
4.5	MÉTRICAS DE AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO	16
4.5.1	<i>AUC (AREA UNDER THE ROC CURVE)</i>	17
4.5.2	<i>CA (CLASSIFICATION ACCURACY)</i>	17
4.5.3	<i>F1-SCORE</i>	18
4.5.4	<i>MCC (MATTHEWS CORRELATION COEFFICIENT)</i>	18
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	19
5.1	FLUXOGRAMA DE ANÁLISE E DESEMPENHO GERAL DOS MODELOS	19
5.2	INTERPRETAÇÃO DAS AUCS E ANÁLISE POR SUBTIPO MOLECULAR	21
5.3	DESBALANCEAMENTO DO TRIPLE POSITIVE	24
5.4	DIFERENÇAS ENTRE OS SUBTIPOS (HER2, TN E TP)	25
5.5	IMPORTÂNCIA DAS <i>FEATURES</i> RADIÔMICAS	25
5.6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	26
5.7	PERSPECTIVAS FUTURAS E APLICAÇÃO CLÍNICA	26
6	CONCLUSÃO	26

1 INTRODUÇÃO

A radioterapia é uma das principais modalidades utilizadas no tratamento do câncer e ocupa um lugar de grande importância na oncologia moderna. De forma geral, esse tipo de tratamento utiliza a radiação ionizante para atingir as células tumorais, provocando danos no seu material genético e dificultando sua capacidade de crescer e se multiplicar [1, 2]. O efeito da radioterapia ocorre porque a radiação interfere diretamente no DNA das células, causando lesões que, em muitos casos, impedem que elas continuem se dividindo normalmente [1, 2, 3]. Como as células cancerígenas costumam se multiplicar de maneira descontrolada e apresentam maior vulnerabilidade a esse tipo de dano, a radioterapia se torna uma estratégia eficaz para controlar o tumor e reduzir sua progressão [1, 2, 3]. Por essa razão, ela pode ser usada sozinha ou associada a outras formas de tratamento, como cirurgia e quimioterapia, dependendo das características do caso e do estágio da doença [1, 2, 3].

Quando a radiação atinge a área do tumor, ela não consegue agir exclusivamente sobre as células doentes e os tecidos saudáveis próximos também podem ser afetados [2, 3, 4]. Para controlar o dano induzido no tecido saudável, durante o planejamento do tratamento radioterápico, a distribuição de dose a ser entregue ao paciente é ajustada de maneira a entregar a dose prescrita ao paciente, respeitando as doses de tolerância conhecidas para o tecido saudável ao redor. O corpo reage ao dano causado pela radiação por meio de mecanismos de reparo celular, inflamação e regeneração dos tecidos [2, 3, 4]. Em situações em que os danos são pequenos, o organismo consegue se recuperar com maior facilidade [2, 3, 4]. Porém, quando a dose é mais elevada ou o tecido irradiado é mais sensível, podem surgir efeitos colaterais, como, por exemplo, vermelhidão na pele, irritação, inflamações, mucosite e, em alguns casos, alterações mais duradouras nos tecidos [2, 3, 4]. Isso mostra que, embora a radioterapia seja uma ferramenta importante no combate ao câncer, ela também apresenta consequências que precisam ser consideradas no planejamento do tratamento [2, 3, 4].

Outro ponto essencial para compreender a radioterapia é entender por que ela funciona e como ela provoca esses efeitos no organismo. A radiação ionizante tem energia suficiente para romper ligações químicas e gerar alterações moleculares nas células [1, 3, 4]. Além do dano direto ao DNA, ela também pode produzir radicais livres, principalmente por meio da interação com a água presente no interior das células [1, 3, 4]. Esses radicais livres aumentam o estresse celular e ampliam os prejuízos provocados pela radiação [1, 3, 4]. Quando esse dano é muito intenso, a célula perde sua capacidade de sobreviver e pode entrar em morte celular [1, 3, 4]. No caso dos tumores, isso é desejável, porque significa reduzir ou eliminar a população de células malignas, no entanto, como os tecidos normais também possuem células que se dividem e se renovam, eles igualmente podem sofrer consequências do tratamento, o que explica os efeitos adversos observados durante ou após a radioterapia [2, 3, 4]. Assim, o sucesso do tratamento depende do equilíbrio entre destruir o tumor e preservar, ao máximo, os tecidos saudáveis [1, 2, 3, 4].

Apesar de sua eficácia comprovada, a radioterapia não age da mesma forma em todos os pacientes. Isso acontece porque o organismo humano responde de maneira diferente à radiação, e essa resposta depende de diversos fatores biológicos, clínicos e genéticos [2, 3, 4].

É justamente diante dessa variação na resposta ao tratamento que surge a radiogenômica como uma área de grande interesse científico, a qual busca compreender a relação entre as características genéticas de cada indivíduo e a forma como seu organismo responde à radioterapia [4, 5, 6]. Em outras palavras, a radiogenômica investiga como variações no material genético podem influenciar tanto a sensibilidade das células tumorais à radiação quanto a intensidade dos efeitos colaterais nos tecidos normais [4, 5, 6]. Essa área parte da ideia de que nem todos os pacientes reagem da mesma forma ao mesmo tratamento, porque cada organismo possui particularidades biológicas que interferem nos mecanismos de reparo do DNA, na resposta inflamatória e na tolerância à radiação [4, 5, 6]. A partir desse conhecimento, torna-se possível pensar em abordagens mais personalizadas, nas quais o tratamento seja planejado de acordo com o perfil genético do paciente [4, 5, 6].

A importância da radiogenômica está exatamente nessa possibilidade de tornar a radioterapia mais segura, precisa e individualizada [4, 5, 6]. Ao identificar marcadores genéticos associados à radiosensibilidade e à toxicidade, essa área contribui para prever quais pacientes terão melhor resposta ao tratamento e quais apresentam maior risco de complicações [4, 5, 6]. Isso abre caminho para decisões clínicas mais bem fundamentadas, permitindo ajustar doses, escolher estratégias terapêuticas mais adequadas e reduzir a chance de efeitos colaterais desnecessários [4, 5, 6].

Dessa forma, a radiogenômica representa um avanço importante dentro da oncologia, pois une o conhecimento da biologia molecular com a prática clínica, favorecendo uma medicina mais personalizada [4, 5, 6]. Em vez de considerar apenas o tipo de tumor, essa abordagem também leva em conta a resposta biológica do paciente, o que pode aumentar a eficácia terapêutica e melhorar a qualidade de vida durante o tratamento [4, 5, 6].

A relação entre radioterapia e radiogenômica mostra como a oncologia vem avançando em direção a tratamentos mais individualizados [4, 5, 6]. A radioterapia continua sendo uma ferramenta essencial no controle do câncer, mas seus efeitos variáveis evidenciam a necessidade de novas formas de avaliação e planejamento [2, 3, 4]. Entretanto, a radiogenômica surge exatamente para responder a essa necessidade, oferecendo uma base científica para compreender melhor por que alguns pacientes toleram melhor a radiação enquanto outros desenvolvem toxicidades mais intensas [4, 5, 6].

Neste contexto, vale destacar uma ferramenta que permite a obtenção de informações genéticas individuais de maneira não invasiva, a radiômica. A radiômica, utiliza imagens médicas - como tomografias computadorizadas (CT, do inglês *Computed Tomography*), ressonâncias magnéticas (RM) e PET/CT - para extrair grande quantidade de características quantitativas capazes de descrever textura, forma, heterogeneidade e propriedades internas dos tumores e dos tecidos normais [7, 8]. Essas características, muitas vezes imperceptíveis ao olhar humano,

permitem transformar imagens em conjuntos de dados matematicamente analisáveis, que indiretamente podem representar características específicas do paciente, ampliando a capacidade de prever desfechos clínicos e compreender melhor o comportamento tumoral [7, 8, 9]. Portanto, a radiômica pode ser entendida como um óculos que permite enxergar mais detalhes e conjuntos de informações que o olho humano sozinho não consegue, criando uma ponte entre a imagem médica e a análise computacional avançada.

A partir da integração entre radiômica e dados genéticos, surge a radiogenômica como uma evolução natural, permitindo correlacionar padrões identificados nas imagens com variantes genéticas específicas [4, 5, 6, 9]. Essa união de informações amplia significativamente o potencial de prever radiosensibilidade, toxicidade e resposta ao tratamento, fortalecendo o movimento em direção à radioterapia personalizada [4, 5, 6].

Com o grande volume de dados gerados pela radiômica e pela genômica, a utilização de técnicas de Inteligência Artificial (IA), especialmente de aprendizado de máquina (*machine learning*), torna-se indispensável para a análise e interpretação eficientes dessas informações [10]. A IA oferece ferramentas capazes de processar conjuntos de dados complexos e de alta dimensionalidade, extraíndo informações que frequentemente não são perceptíveis por métodos estatísticos convencionais. O aprendizado de máquina inclui algoritmos capazes de identificar padrões complexos, classificar amostras, selecionar variáveis importantes e realizar previsões clínicas com maior precisão [10]. Entre esses algoritmos, destaca-se o *Random Forest*, baseado na construção de múltiplas árvores de decisão treinadas a partir de subconjuntos aleatórios dos dados, combinando seus resultados para melhorar a estabilidade e a acurácia do modelo [11]. Esse método é amplamente utilizado em estudos radiômicos e radiogenômicos por lidar bem com alta dimensionalidade e pequenas amostras, características típicas desses conjuntos de dados [11].

Nesse cenário, o câncer de mama surge como uma neoplasia de grande relevância para a aplicação dessas tecnologias, especialmente devido à necessidade de estratégias terapêuticas mais individualizadas e à variabilidade molecular observada entre as pacientes. O câncer de mama é uma das neoplasias mais incidentes na população feminina e apresenta marcante heterogeneidade biológica, sendo classificado em subtipos moleculares com base na expressão dos receptores hormonais de estrogênio (ER, *Estrogen Receptor*) e progesterona (PR, *Progesterone Receptor*), além do marcador do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) [12, 13, 14]. Esses subtipos influenciam diretamente o comportamento do tumor, sua agressividade, seu padrão de resposta ao tratamento e o prognóstico das pacientes [12, 13].

Em estágios mais avançados da doença, é frequente o desenvolvimento de metástases, e o cérebro está entre os principais sítios acometidos, representando um desafio clínico devido à complexidade anatômica e às limitações terapêuticas próprias do sistema nervoso central [12, 15]. As metástases cerebrais decorrentes do câncer de mama mantêm, ao menos parcialmente, características biológicas do tumor primário, o que significa que sua organização estrutural,

padrão de crescimento e heterogeneidade permanecem influenciados pelo subtipo molecular de origem [12, 14, 15].

Tais características estruturais, que antes eram identificadas apenas por biópsia, agora podem ser inferidas pela união entre exames de imagem avançados, como a ressonância magnética [12, 13, 15], e a extração de dados quantitativos impulsionada por IA. Todavia, a radiômica destaca-se por permitir a extração de propriedades das imagens, como textura, forma e distribuição de intensidades, traduzindo aspectos visuais em dados numéricos de alta dimensionalidade [7, 8, 9]. Quando estes dados são associados a informações biológicas conhecidas - como os status de ER, PR e HER2 - estabelece-se a base da radiogenômica, que busca correlacionar padrões de imagem a características moleculares do tumor [4, 5, 6, 9]. Essa integração possui grande potencial clínico, sobretudo em casos de metástases cerebrais, nas quais a realização de biópsias invasivas pode ser limitada, arriscadas ou não representar adequadamente toda a heterogeneidade tumoral [14, 15].

Ao combinar radiômica, radiogenômica e técnicas de aprendizado de máquina, torna-se possível investigar se características extraídas das imagens de metástases cerebrais podem prever o subtipo biológico do tumor de mama primário [10, 11, 12]. Algoritmos utilizados em estudos radiômicos são capazes de identificar padrões complexos e selecionar variáveis relevantes a partir de conjuntos de dados extensos e heterogêneos [11, 12]. Assim, essa abordagem não invasiva pode auxiliar no refinamento do diagnóstico, no planejamento terapêutico e na estimativa de resposta à radioterapia, especialmente considerando que diferentes subtipos tumorais podem apresentar sensibilidades distintas à radiação [13, 15]. Dessa forma, a inclusão do câncer de mama e suas metástases cerebrais amplia o campo de aplicação da radiogenômica, fortalecendo seu papel como ferramenta estratégica no desenvolvimento de tratamentos mais personalizados e seguros.

2 OBJETIVO

Avaliar modelos supervisionados de aprendizado de máquina para predição dos subtipos moleculares das metástases cerebrais de câncer de mama a partir de características radiômicas extraídas de imagens, explorando o potencial da radiômica como ferramenta auxiliar na medicina personalizada, na caracterização tumoral e na individualização de estratégias terapêuticas em radio-oncologia. O estudo propõe utilizar *features* radiômicas morfológicas associadas a um rigoroso tratamento da estrutura multilesional como abordagem metodológica inovadora para caracterização biológica tumoral e suporte à tomada de decisão clínica.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 RADIOGENÔMICA

A radiogenômica é um campo interdisciplinar que investiga como variações genéticas individuais influenciam a resposta biológica à radiação ionizante, tanto em termos de controle tumoral quanto de toxicidade em tecidos normais. A premissa central consiste em compreender de que forma as diferenças nos mecanismos de reparo do DNA, estabilidade genômica, vias inflamatórias e processos celulares podem explicar por que pacientes submetidos ao mesmo regime de radioterapia apresentam efeitos clínicos distintos [4, 5, 6]. A literatura descreve que variantes em genes associados ao reparo de quebras de dupla fita, como ATM, BRCA1 e XRCC1, podem alterar a sensibilidade do paciente ao tratamento, aumentando o risco de efeitos adversos ou reduzindo a eficácia terapêutica [4, 6]. Estudos recentes demonstram que, ao mapear essas características genéticas, torna-se possível desenvolver modelos capazes de prever radiosensibilidade e toxicidade tardia, permitindo ajustar a dose de radiação de modo mais seguro [5]. Nesse sentido, a radiogenômica alinha-se aos princípios da medicina personalizada ao integrar biologia molecular, tecnologia de dados e prática clínica, oferecendo uma abordagem promissora para otimizar resultados terapêuticos e minimizar efeitos colaterais.

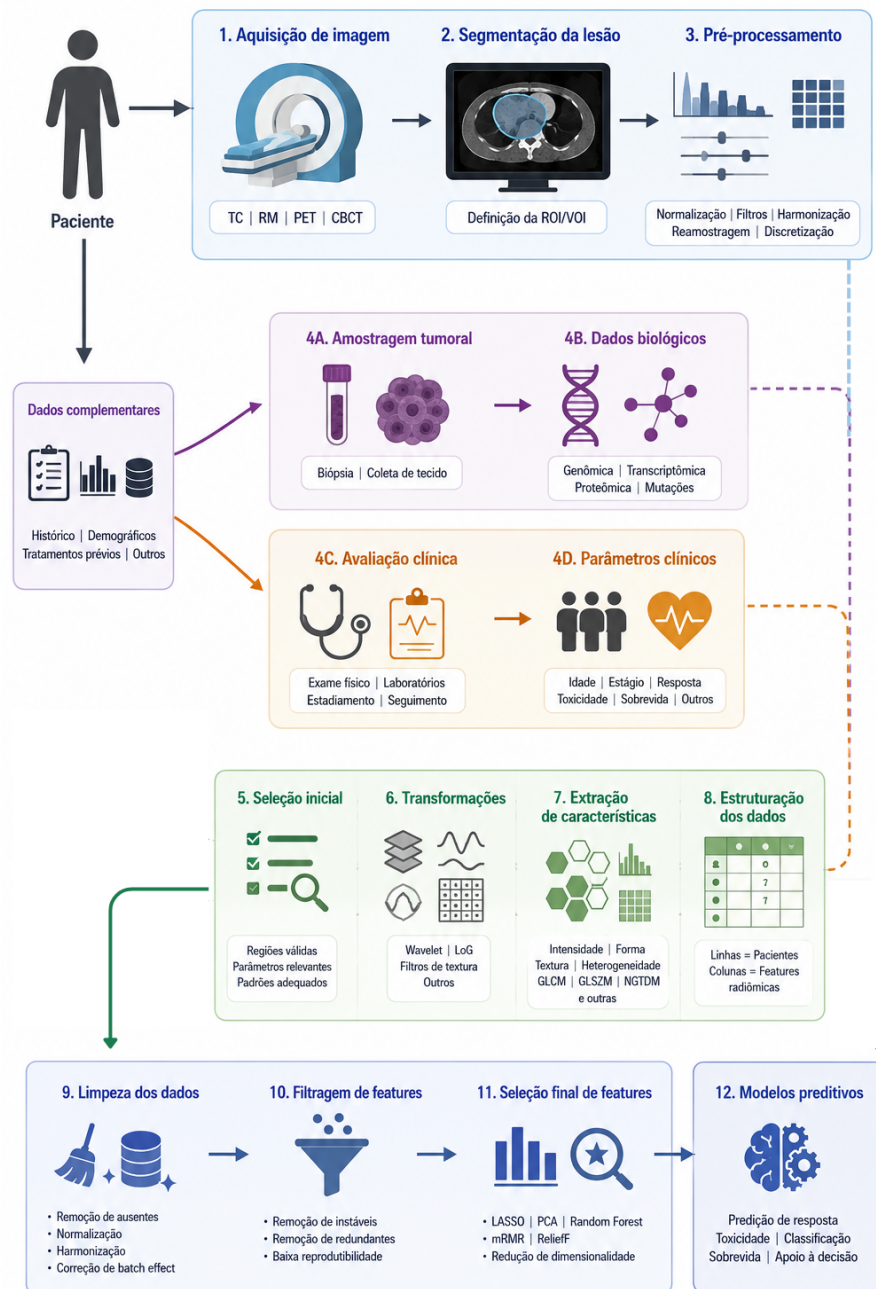
3.2 RADIÔMICA

A radiômica consiste na extração de atributos quantitativos a partir de imagens médicas, como tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas e exames PET, gerando milhares de variáveis relacionadas à forma, intensidade, textura e heterogeneidade tumoral [7, 8]. Essas características, frequentemente imperceptíveis à avaliação visual convencional, fornecem informações profundas sobre a arquitetura interna do tumor, seu microambiente e seu comportamento biológico [7]. A aplicação da radiômica para desenvolvimento de modelos preditivos com IA segue um processo estruturado composto por etapas como aquisição padronizada das imagens, segmentação do volume tumoral, extração dos descritores e análise estatística ou computacional [7, 8, 9]. Um fluxograma para compreender esse processo é representado na Figura 3.1.

A figura ilustra o fluxo completo utilizado em estudos de radiômica e radiogenômica, desde a obtenção dos dados até a construção de modelos preditivos. O processo inicia no paciente, que fornece tanto imagens médicas (como CT, RM, PET/CT, entre outras) quanto dados clínicos e biológicos, como informações de biópsias, características genéticas, histórico clínico e parâmetros relacionados à resposta ao tratamento.

As imagens passam por etapas sucessivas de segmentação da lesão e pré processamento, que incluem normalização, filtragem e harmonização para padronizar os dados. Em seguida, ocorre o pipeline radiômico, no qual são aplicadas transformações matemáticas e extraídas características quantitativas associadas à intensidade, forma, textura e heterogeneidade tumoral.

Figura 3.1: Representação esquemática do fluxo de trabalho em estudos de radiômica e radio-genômica usados em modelos preditivos.



Fonte: Imagem gerada por inteligência artificial.

Paralelamente, dados clínicos e biológicos são integrados a esse conjunto, formando uma matriz estruturada com todas as variáveis do estudo.

Após a extração, as características passam por limpeza, filtragem e seleção, removendo redundâncias e mantendo apenas as variáveis mais estáveis e relevantes. Por fim, os dados refinados alimentam modelos estatísticos e de aprendizado de máquina, que podem ser utilizados para prever resposta terapêutica, toxicidade, prognóstico e auxiliar na tomada de decisão clínica.

Dessa forma, a figura resume o caminho que transforma informações brutas em conhecimento aplicável à medicina personalizada.

O interesse crescente na área decorre da capacidade de correlacionar dados radiômicos com prognóstico, resposta ao tratamento e padrões moleculares subjacentes. Evidências apontam que assinaturas radiômicas podem se relacionar a fenótipos genéticos específicos, contribuindo como biomarcadores não invasivos e repetíveis na avaliação oncológica [7, 9]. Ao quantificar propriedades intrínsecas do tumor, a radiômica torna-se um elo fundamental entre a imagem médica e modelos computacionais avançados, abrindo caminho para abordagens integradas como a radiogenômica.

3.3 APRENDIZADO DE MÁQUINA

O avanço dos métodos computacionais expandiu as possibilidades de análise de grandes volumes de dados produzidos pela radiômica e pela genômica. Nesse cenário, técnicas de aprendizado de máquina tornam-se essenciais para identificar padrões complexos, realizar classificações, prever resultados clínicos e selecionar variáveis relevantes [10]. Métodos supervisionados, como *Support Vector Machines* (SVM), *Gradient Boosting* (GB), *Random Forest* (RF), *Naive Bayes* (NB), *Logistic Regression* (LR), *k-Nearest Neighbors* (kNN) e *AdaBoost* são amplamente empregados em cenários de alta dimensionalidade, nos quais os conjuntos de dados incluem milhares de características por amostra, condição típica de estudos radiômicos e radiogenômicos [10]. Modelos não supervisionados, como técnicas de agrupamento (*clustering*), podem revelar subgrupos de pacientes com perfis semelhantes de resposta ao tratamento. A integração entre aprendizado de máquina e imagem médica tem mostrado grande potencial ao possibilitar a construção de sistemas que auxiliam na predição de toxicidade, resposta tumoral e recorrência, favorecendo o uso de abordagens cada vez mais individualizadas durante o planejamento radioterápico.

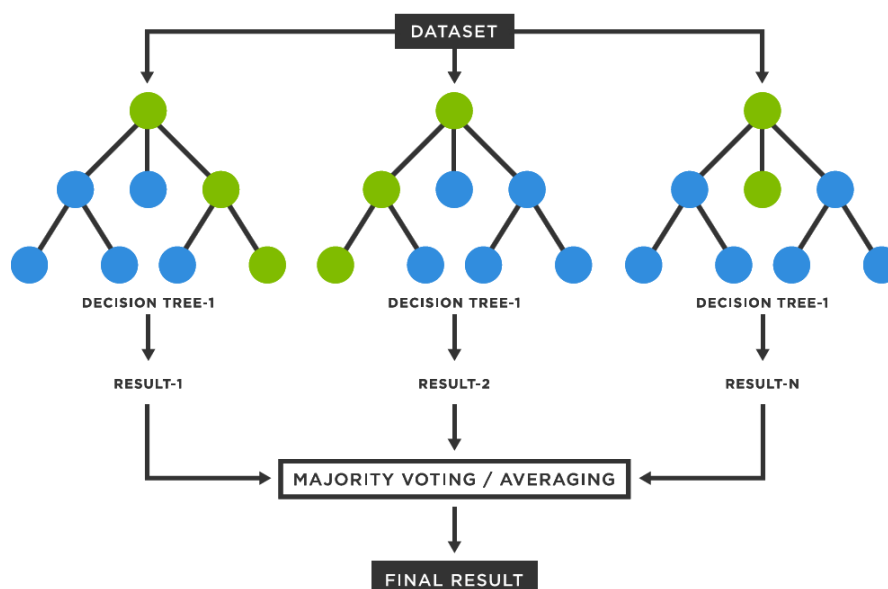
Como neste trabalho os melhores modelos desenvolvidos utilizaram algoritmos de RF, GB e LR, o funcionamento desses algoritmos é discutido em mais detalhes a seguir.

3.3.1 RANDOM FOREST

O algoritmo RF é um dos métodos supervisionados mais utilizados em aplicações radiômicas e radiogenômicas devido à sua robustez, capacidade de lidar com dados ruidosos e bom desempenho em cenários de alta dimensionalidade [11]. Trata-se de um modelo baseado em *ensemble learning* (aprendizado em conjunto), uma técnica computacional que combina as previsões de múltiplos modelos base para criar um resultado mais preciso e estável, no qual múltiplas árvores de decisão são construídas a partir de subconjuntos aleatórios de observações e variáveis. Durante a predição, cada árvore vota em uma saída e o modelo final adota a resposta majoritária ou média. Essa abordagem reduz significativamente o risco de *overfitting* (sobreajuste), fenômeno que ocorre quando o algoritmo memoriza excessivamente os dados de

treinamento, mas perde a capacidade de generalizar e prever corretamente os resultados para novos dados [11]. Em análises que combinam radiômica e dados genéticos, o RF apresenta desempenho elevado ao identificar quais características - entre centenas ou milhares - são mais informativas para prever radiosensibilidade, toxicidade ou resposta tumoral [11]. Além disso, o algoritmo fornece métricas de importância das variáveis, facilitando a interpretação do modelo e permitindo compreender quais padrões estruturais presentes nas imagens contribuem para os desfechos clínicos avaliados. Devido a essas propriedades, o RF se consolidou como um método central em *pipelines* de análise preditiva.

Figura 3.2: Uma representação com análise detalhada do algoritmo RF com três árvores de decisão que fornecem uma resposta individual e o algoritmo o RF computa um resultado como a média ou o resultado majoritário



Fonte: Adaptado de Prajapati, S. (2024); [16]

3.3.2 LOGISTIC REGRESSION

O algoritmo de LR é um método estatístico e de aprendizado de máquina supervisionado amplamente consolidado, sendo uma das abordagens mais tradicionais e confiáveis para resolver problemas de classificação binária [17]. Diferentemente dos algoritmos baseados em árvores de decisão, trata-se de um modelo probabilístico linear que estima a probabilidade de uma amostra pertencer a uma determinada classe, como, por exemplo, um subtipo molecular específico com base em uma combinação matemática das variáveis preditoras [17, 18]. Embora seja matematicamente mais simples em comparação aos métodos de *ensemble*, a LR destaca-se pela sua alta interpretabilidade e eficiência computacional, permitindo que os pesquisadores compreendam exatamente o peso e a direção (positiva ou negativa) que cada característica radiômica exerce sobre o resultado final [18].

Em cenários de alta dimensionalidade, típicos de estudos radiômicos e radiogenômicos, o modelo clássico de LR pode ser suscetível ao *overfitting*. Para contornar esse desafio, o algoritmo é frequentemente associado a técnicas de regularização, como a penalidade *Ridge* (L2) [19]. A regularização atua restringindo a magnitude dos coeficientes do modelo, o que penaliza variáveis excessivamente dominantes e distribui o peso da predição de forma mais equilibrada entre as características extraídas das imagens [19]. Essa abordagem controla a complexidade do modelo, garantindo uma melhor capacidade de generalização para novos dados clínicos [18, 19]. Em pesquisas oncológicas, a LR regularizada é frequentemente utilizada tanto como um modelo preditivo primário altamente eficaz quanto como um *baseline* (modelo de referência) rigoroso, sendo essencial em *pipelines* que buscam correlacionar padrões de imagem com desfechos biológicos de forma transparente e reproduzível [17, 18].

3.3.3 GRADIENT BOOSTING

O GB é um algoritmo de aprendizado supervisionado baseado em *ensemble learning*, amplamente utilizado em aplicações de radiômica devido à sua elevada capacidade preditiva [20]. Diferentemente do RF, que constrói árvores de decisão independentes, o GB gera árvores sequencialmente, de forma que cada nova árvore busca corrigir os erros cometidos pelas anteriores [20].

Esse processo iterativo permite que o modelo aprenda padrões complexos e relações não lineares entre as variáveis, tornando-o especialmente adequado para conjuntos de dados de alta dimensionalidade, como aqueles encontrados em estudos radiômicos [20]. Ademais, o algoritmo possibilita também estimar a importância das variáveis, contribuindo para a identificação das características mais relevantes para a classificação e predição de desfechos clínicos [20, 21].

Devido à sua robustez e precisão, o GB tem sido amplamente empregado em estudos oncológicos para a classificação tumoral, predição de resposta ao tratamento e análise prognóstica, constituindo uma ferramenta promissora para aplicações em medicina [20, 21].

3.4 CÂNCER DE MAMA E METÁSTASE CEREBRAL

O câncer de mama apresenta alta incidência global e destaca-se pela diversidade biológica refletida nos subtipos moleculares baseados no status dos receptores hormonais de estrogênio (ER, *Estrogen Receptor*) e progesterona (PR, *Progesterone Receptor*), além do marcador do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) [12, 13]. Esses subtipos determinam o comportamento tumoral, influenciando agressividade, padrão de disseminação e resposta ao tratamento [12]. A classificação molecular do câncer de mama é definida pela combinação da expressão desses três receptores.

- HER2: caracterizado pela superexpressão do receptor HER2, associado a um comportamento mais agressivo, porém com opções de terapias-alvo específicas.

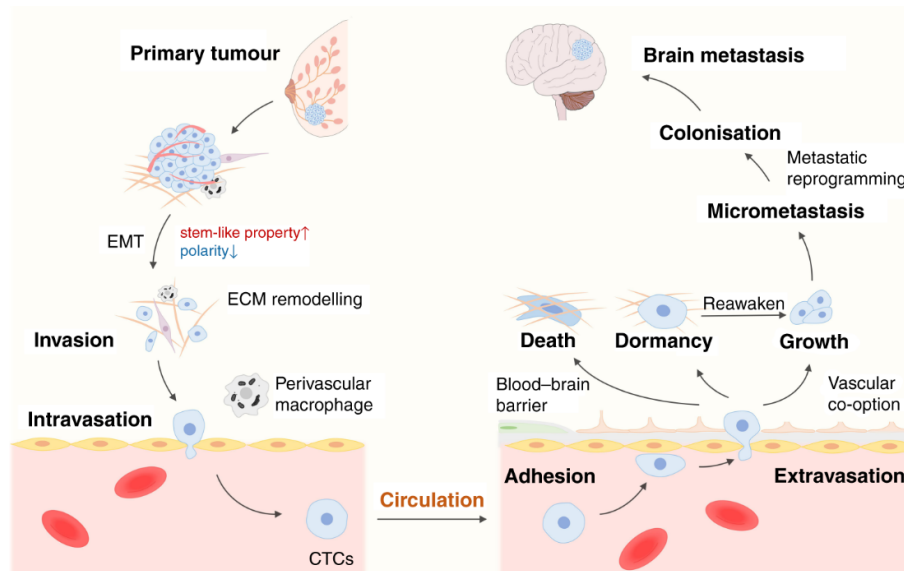
- *Triple Negative* (TN): não expressa ER, PR nem HER2. É o subtipo de pior prognóstico, com alta agressividade e opções terapêuticas limitadas.
- *Triple Positive* (TP): expressa simultaneamente ER, PR e HER2, apresentando um perfil biológico complexo e intermediário.

Em estágios avançados, o tumor pode originar metástases cerebrais, que representam um importante desafio clínico devido às limitações impostas pelo sistema nervoso central, pela barreira hematoencefálica e pela dificuldade de realizar biópsias seguras e representativas [15].

As metástases cerebrais podem ou não manter características biológicas do tumor primário, já que estudos mostram que o perfil de expressão hormonal pode sofrer alterações durante o processo metastático [12, 15]. Um tumor primário TP, por exemplo, pode originar uma metástase cerebral TN, e vice-versa. Essa dissociação molecular entre tumor primário e metástase é justamente o que torna a classificação do subtipo da lesão cerebral tão relevante clinicamente: o tratamento deve ser guiado pelo perfil biológico da metástase, não apenas pelo tumor original. Essas propriedades moldam a textura, a heterogeneidade e a organização estrutural da lesão, aspectos capturáveis por exames de ressonância magnética [12, 15].

A Figura 3.3 representa, de forma resumida, como se inicia a metástase cerebral a partir das células neoplásicas da mama.

Figura 3.3: Disseminação metastática de células de câncer de mama para o cérebro.



Fonte: Adaptado de Wang, Y., Ye, F., Liang, Y. *et al.* (2021). [22]

Conforme descrito por Wang, Y., Ye, F., Liang, Y. *et al.* [15], células do tumor primário podem adquirir propriedades invasivas, alcançar a corrente sanguínea e atravessar a barreira hematoencefálica, originando micrometástases cerebrais. Embora muitas células não sobrevivam nesse novo microambiente, algumas conseguem se adaptar, proliferar e formar metástases estabelecidas. Células tumorais dormentes também podem ser reativadas, favorecendo recorrência tumoral.

Ademais, ao quantificar as características extraídas das imagens das metástases, a radiômica permite identificar padrões relacionados ao subtipo molecular do tumor primário. A associação dessas características de imagem com dados biológicos conhecidos possibilita a aplicação da radiogenômica nesse contexto, impulsionando o desenvolvimento de modelos preditivos capazes de inferir o subtipo do tumor de mama a partir das metástases cerebrais [14, 15].

Essa abordagem ganha relevância clínica porque o perfil biológico do tumor pode mudar ao longo do tempo, e biópsias intracranianas nem sempre são viáveis. Assim, métodos não invasivos baseados em imagem tornam-se alternativas promissoras para complementar a avaliação biológica, auxiliando no planejamento terapêutico, incluindo condutas radioterápicas, já que diferentes subtipos do câncer de mama apresentam sensibilidades distintas à radiação [12, 14, 15]. A integração entre radiômica, radiogenômica e aprendizado de máquina, portanto, oferece potencial para melhorar a tomada de decisão clínica em casos de câncer de mama metastático para o cérebro.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

O presente estudo utilizou como base o conjunto de dados público disponibilizado por Taha *et al.* (2025), composto por imagens de RM de pacientes com metástases cerebrais provenientes de câncer de mama, além de informações clínicas, moleculares e características radiômicas previamente extraídas [23]. Embora o banco original contenha dados em nível de lesão (*lesion-level*), incluindo múltiplas metástases para um mesmo paciente, neste trabalho a análise foi conduzida em nível de paciente (*patient-level*).

Para isso, as características radiômicas das lesões pertencentes a um mesmo indivíduo foram agregadas, gerando uma representação única para cada paciente. Após as etapas de seleção e processamento dos dados, a amostra final foi composta por 48 pacientes, cada um descrito por características radiômicas representativas de suas metástases cerebrais, pelo número total de lesões (*n_lesions*) e pelo respectivo subtipo molecular do câncer de mama.

Com base nessa amostra, foram construídos três conjuntos de dados independentes voltados para problemas de classificação binária. Cada conjunto foi estruturado para distinguir um subtipo molecular específico dos demais casos, agrupados sob a categoria *Other*. Dessa forma, foram desenvolvidos modelos para as classificações HER2 vs *Other*, TN vs *Other* e TP vs *Other*.

A Tabela 4.1 apresenta a caracterização dos conjuntos de dados utilizados. Observa-se que o conjunto referente ao subtipo TP apresentou o maior desbalanceamento entre as classes, contendo apenas cinco amostras positivas. Em contrapartida, o conjunto HER2 apresentou uma distribuição mais equilibrada entre as categorias avaliadas.

Tabela 4.1: Caracterização dos conjuntos de dados. Fonte: Elaborado pela autora.

<i>Dataset</i>	Total de amostras	Classe positiva	n (%)	<i>Other</i>	n (%)
HER2 vs <i>Other</i>	48	HER2	27 (56,3%)	TN e TP	21 (43,7%)
TN vs <i>Other</i>	48	TN	14 (29,2%)	HER2 e TP	34 (70,8%)
TP vs <i>Other</i>	48	TP	5 (10,4%)	HER2 e TN	43 (89,6%)

4.2 VARIÁVEIS UTILIZADAS E REDUÇÃO DE DIMENSIONALIDADE

As características radiômicas foram utilizadas como variáveis preditoras para o treinamento dos modelos. Os conjuntos de dados foram previamente processados e reduzidos, sendo aplicada a regressão LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) para seleção das características mais relevantes [24, 25]. A partir desse procedimento, foram selecionadas as cinco características radiômicas com maior poder preditivo para cada subtipo molecular. Esse processamento prévio foi fundamental para reduzir a alta dimensionalidade do problema, mitigando o risco de *overfitting* e permitindo uma análise mais objetiva dos padrões associados a cada classe [25].

Além das cinco características radiômicas, cada modelo utilizou uma variável clínica adicional correspondente ao número de lesões (*n_lesions*).

As características radiômicas usadas como variáveis finais utilizadas para cada classificação em cada modelo foram:

HER2 vs *Other*

- original_glcmm_Imc2_mean
- original_glcmm_Imc1_mean
- original_glcmm_Idm_mean
- original_glcmm_DifferenceAverage_mean
- original_glszm_LargeAreaLowGrayLevelEmphasis_mean
- *n_lesions*

Triple Negative vs *Other*

- original_gldm_LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis_mean
- original_gldm_LongRunLowGrayLevelEmphasis_mean
- original_gldm_LowGrayLevelEmphasis_mean
- original_glcmm_MaximumProbability_mean
- original_glcmm_DifferenceAverage_mean

- *n_lesions*

Triple Positive vs Other

- *original_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized_mean*
- *original_glszm_HighGrayLevelZoneEmphasis_mean*
- *original_glszm_SmallAreaEmphasis_mean*
- *original_firstorder_Minimum_mean*
- *original_firstorder_10Percentile_mean*
- *n_lesions*

4.2.1 INTERPRETAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SELECIONADAS

As variáveis radiômicas selecionadas pertencem a diferentes famílias de descritores de textura e intensidade, sendo capazes de caracterizar padrões de heterogeneidade, organização espacial e distribuição de sinal presentes nas metástases cerebrais.

A variável *n_lesions* corresponde ao número total de metástases identificadas no cérebro da paciente e foi utilizada como variável clínica complementar em todos os modelos.

As características derivadas da matriz de coocorrência de níveis de cinza (GLCM – *Gray Level Co-occurrence Matrix*) descrevem relações espaciais entre voxels vizinhos e permitem quantificar padrões de textura tumoral [23, 25]. Entre elas, *Imc1* e *Imc2* estão relacionadas ao grau de dependência entre intensidades vizinhas, refletindo a complexidade e organização da textura. A característica *Idm* avalia a homogeneidade local da imagem, enquanto *DifferenceAverage* mede a diferença média de intensidade entre voxels adjacentes, fornecendo informações sobre heterogeneidade tumoral [23, 25]. Já *MaximumProbability* representa o padrão de intensidade mais frequente observado na lesão [23, 25].

As variáveis da família GLSZM (*Gray Level Size Zone Matrix*) caracterizam regiões homogêneas formadas por voxels de intensidades semelhantes [23, 25]. A *feature LargeAreaLowGrayLevelEmphasis* quantifica grandes regiões de baixa intensidade, *SizeZoneNonUniformityNormalized* avalia a variabilidade do tamanho dessas regiões, *HighGrayLevelZoneEmphasis* mede a predominância de áreas de alta intensidade e *SmallAreaEmphasis* quantifica a presença de pequenas regiões homogêneas, associadas a texturas mais fragmentadas [23, 25].

As características provenientes da família GLDM (*Gray Level Dependence Matrix*) avaliam o grau de dependência entre voxels vizinhos [23, 25]. As variáveis *LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis* e *LowGrayLevelEmphasis* estão relacionadas à presença de regiões extensas e homogêneas de baixa intensidade dentro da lesão [23, 25].

A família GLRLM (*Gray Level Run Length Matrix*) descreve sequências consecutivas de voxels com intensidades semelhantes [23, 25]. A característica *LongRunLowGrayLevelEmphasis* identifica longas sequências de baixa intensidade, sugerindo áreas extensas com padrão de textura uniforme [23, 25].

Por fim, as características de primeira ordem (*First Order*) descrevem a distribuição estatística dos valores de intensidade sem considerar relações espaciais [23, 25]. A variável *Minimum* corresponde ao menor valor de intensidade presente na lesão, enquanto *10Percentile* representa o valor abaixo do qual se encontram os 10% de voxels de menor intensidade, fornecendo informações sobre as regiões de menor sinal presentes no tumor [23, 25].

4.3 DESCRIÇÃO METODOLÓGICA E CONFIGURAÇÃO DOS MODELOS

Todos os modelos desenvolvidos neste estudo foram implementados no software Orange Data Mining (versão 3.36), uma plataforma de código aberto para análise de dados e aprendizado de máquina que oferece uma interface visual de programação, permitindo a construção de *pipelines* de forma intuitiva e reprodutível.

Inicialmente, foram testados quatro algoritmos de aprendizado de máquina: RF, GB, SVM e LR. Para a discussão posterior dos resultados, optou-se por destacar principalmente os modelos RF, GB e LR, uma vez que apresentaram os melhores desempenhos gerais.

Para garantir a padronização e otimização do aprendizado, os modelos foram configurados com hiperparâmetros específicos, detalhados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Caracterização dos modelos analisados

Modelo	Configuração
RF	10 árvores; não dividir subconjuntos com menos de 5 amostras
LR	Regularização Ridge (L2); C = 1
SVM	Kernel RBF; C = 1
GB	100 árvores; Learning Rate = 0,1; profundidade máxima = 3

4.4 VALIDAÇÃO CRUZADA

Os modelos foram avaliados por meio de validação cruzada estratificada (*Stratified Cross Validation*). Esse método foi escolhido por garantir que a proporção das classes (Positiva e *Other*) fosse rigorosamente mantida em cada subconjunto de treinamento e teste.

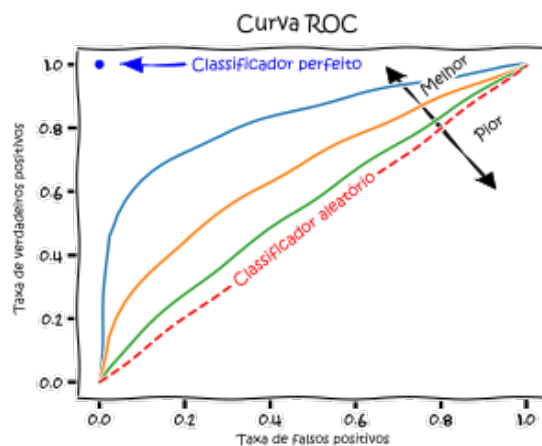
Para os conjuntos HER2 *vs Other* e TN *vs Other*, foram utilizadas 10 partições (10 *folds*). Para o conjunto TP *vs Other*, devido ao número reduzido de amostras da classe positiva, foram utilizadas 5 partições (5 *folds*).

4.5 MÉTRICAS DE AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO

Para avaliar a qualidade dos modelos, foram utilizadas diferentes métricas estatísticas. O desempenho dos classificadores foi avaliado utilizando as métricas AUC (*Area Under the Roc Curve*), *Accuracy* (CA), *Precision*, *Recall*, *F1-Score* e *Matthews Correlation Coefficient* (MCC) [8, 18].

O cálculo da AUC é feito a partir da curva ROC, que é um gráfico da taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade) *versus* a taxa de falsos positivos [16]. A linha diagonal neste gráfico representa o desempenho aleatório (equivalente ao de jogar uma moeda, $AUC = 0,50$). Quanto mais a curva do modelo se afastar dessa linha diagonal em direção ao canto superior esquerdo do gráfico, maior a capacidade preditiva do modelo [17].

Figura 4.1: Ilustração de uma curva ROC.



Fonte: Adaptado de MartinThoma (2018). [26]

O cálculo da AUC é feito a partir da curva ROC, que é um gráfico da taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade) *versus* a taxa de falsos positivos [16]. A linha diagonal neste gráfico representa o desempenho aleatório (equivalente ao de jogar uma moeda, $AUC = 0,50$). Quanto mais a curva do modelo se afastar dessa linha diagonal em direção ao canto superior esquerdo do gráfico, maior a capacidade preditiva do modelo [17].

Já o cálculo das demais métricas, é feito com base nos acertos e erros da classificação. Esses dados que são sumarizados na matriz de confusão, uma tabela que cruza os valores reais do problema com as previsões feitas pelo algoritmo, explicitando onde o modelo acertou e onde errou [8]. No cenário clássico de classificação binária, como o empregado neste estudo, a matriz é dividida em quatro quadrantes fundamentais, sendo que a diagonal principal (quadrantes: superior esquerdo e inferior direito) concentra os acertos (Verdadeiros Negativos e Verdadeiros Positivos), enquanto a diagonal secundária concentra os erros (Falsos Positivos e Falsos Negativos) [8].

Figura 4.2: Exemplo ilustrativo de uma Matriz de Confusão para classificação binária.[27]

		Valor Predito	
		Sim	Não
Real	Sim	Verdadeiro Positivo (TP)	Falso Negativo (FN)
	Não	Falso Positivo (FP)	Verdadeiro Negativo (TN)

Fonte: Adaptado de Nogare (2020).

4.5.1 AUC (AREA UNDER THE ROC CURVE)

A AUC foi utilizada como a principal métrica para comparar os modelos desenvolvidos, já que consegue medir a capacidade do modelo de conseguir separar as duas classes de classificação.

Quanto maior for o valor da curva AUC, significa que o modelo consegue distinguir melhor as classificações. Os valores variam entre 0 e 1, sendo interpretados seguindo os critérios apresentados na Tabela 4.3 [17].

Tabela 4.3: Critérios de interpretação dos valores da métrica AUC.

AUC	Interpretação
0,50	Aleatório
0,60–0,70	Razoável
0,70–0,80	Boa
0,80–0,90	Muito boa
> 0,90	Excelente

Fonte: Elaborado pela autora.

Por exemplo, se tivermos um valor AUC = 0,748, isso significa que existe aproximadamente 74,8% de chance de o modelo atribuir uma pontuação maior a um caso HER2 do que a um caso que não é HER2. Isso demonstra uma boa capacidade discriminatória para distinção entre os dois grupos.

4.5.2 CA (CLASSIFICATION ACCURACY)

A CA é a métrica que mostra a porcentagem total de acertos do modelo [8, 17, 18]. Ela pode ser calculada pela proporção de classificações corretas (acertos) realizadas pelo modelo em relação ao total de amostras avaliadas (total):

$$Accuracy = \frac{\text{Acertos}}{\text{Total}} \quad (4.1)$$

Por exemplo, um CA = 0,688 significa que 68,8% das amostras foram classificadas de forma correta. Embora seja simples de interpretar, a acurácia pode ser influenciada pelo desbalanceamento entre as classes, devendo ser analisada em conjunto com outras métricas.

4.5.3 F1-SCORE

F1-score é uma métrica que representa a combinação entre *Precision* (Precisão) e *Recall* (Sensibilidade) em um único valor, correspondendo a uma média harmônica entre essas duas medidas. Ela é muito útil quando há desbalanceamento entre as classes (mais dados de uma amostra do que de outra) [8, 17, 18].

Quanto mais próximo de 1 o valor de F1-score for, mais perfeita é a classificação. Seu cálculo é feito pela seguinte equação:

$$F1 = 2 \times \frac{Precision \times Recall}{Precision + Recall} \quad (4.2)$$

- *Precision* (Precisão Positiva)

Entende-se como uma maneira de verificar quantas das amostras classificadas como positivas pelo modelo realmente pertencem à classe positiva [8, 17, 18].

Responde à pergunta: "*Dos casos que o modelo classificou como pertencentes ao subtipo analisado, quantos realmente pertenciam a esse subtipo?*".

A fórmula é:

$$Precision = \frac{VerdadeirosPositivos}{VerdadeirosPositivos + FalsosPositivos} \quad (4.3)$$

Exemplo: *Precision* = 0,70 significa que 70% das previsões positivas estavam corretas.

- *Recall* (Sensibilidade)

Mede a capacidade do modelo de identificar corretamente os casos positivos [8, 17, 18].

Responde à pergunta: "*Quantos dos casos reais do subtipo analisado foram corretamente identificados pelo modelo?*".

Valores altos indicam que poucos casos positivos foram perdidos durante a classificação.

A fórmula é:

$$Recall = \frac{VerdadeirosPositivos}{VerdadeirosPositivos + FalsosNegativos} \quad (4.4)$$

Exemplo: *Recall* = 0,73 significa que o modelo encontrou 73% dos casos HER2 que existiam nos dados.

4.5.4 MCC (MATTHEWS CORRELATION COEFFICIENT)

O MCC é uma métrica amplamente utilizada e frequentemente considerada uma das mais robustas para avaliar modelos em bases biomédicas, pois é especialmente útil com dados desbalanceados [8, 17, 18]. Diferentemente da acurácia, o MCC considera todas as possibilidades da matriz de confusão: Verdadeiros Positivos (TP), Verdadeiros Negativos (TN), Falsos Positivos (FP) e Falsos Negativos (FN). Por considerar todas as classificações possíveis, o MCC

é frequentemente considerado uma das métricas mais robustas para avaliar modelos em bases biomédicas [8, 17, 18]. O seu cálculo é dado pela seguinte equação:

$$MCC = \frac{(TP \times TN) - (FP \times FN)}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}} \quad (4.5)$$

Os valores variam entre -1 e +1:

- +1 indica classificação perfeita;
- 0 indica desempenho equivalente ao acaso;
- -1 indica classificação totalmente incorreta.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 FLUXOGRAMA DE ANÁLISE E DESEMPENHO GERAL DOS MODELOS

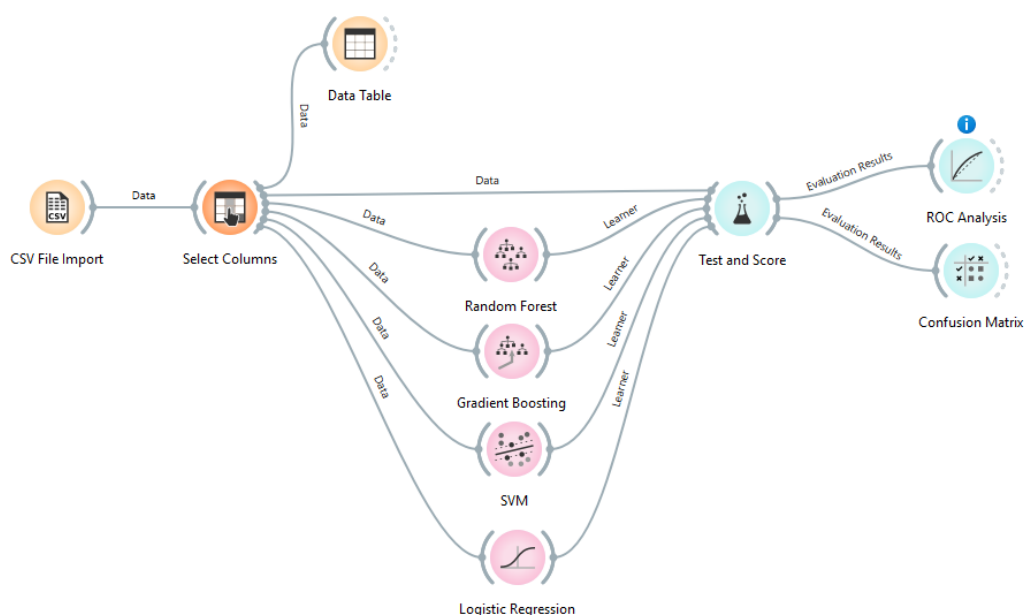
O processamento dos dados, desde a importação das características radiômicas até a avaliação final dos algoritmos de aprendizado de máquina, seguiu um fluxo estruturado e rigoroso desenvolvido na plataforma Orange Data Mining.

A Figura 5.1 ilustra o fluxograma completo utilizado na etapa de análise e coleta de dados, demonstrando as etapas de seleção de variáveis, treinamento e validação cruzada que embasaram os resultados deste estudo. Esse fluxograma descrito em ícones ilustra, com o primeiro (“*CSV File Import*”), que a tabela de dados elaborada, após a etapa de processamento inicial, foi importada no programa. Em seguida, o ícone “*Select Columns*” foi empregado para definir as variáveis preditoras e a variável alvo utilizada na classificação dos subtipos moleculares.

Posteriormente, o módulo “*Data Table*” permitiu a inspeção e verificação dos dados importados. Após essa etapa, os conjuntos de dados foram encaminhados para algoritmos de classificação. Para o treinamento, foram escolhidos quatro modelos preditivos, sendo os algoritmos RF, GB, SVM e LR, os quais apresentaram variações significativas no desempenho preditivo, dependendo do subtipo molecular apresentado.

Os modelos foram avaliados por meio do módulo “*Test and Score*”, utilizando validação cruzada (*cross-validation*) para estimar sua capacidade de generalização. Por fim, os módulos “*ROC Analysis*” e “*Confusion Matrix*” foram empregados para analisar o desempenho dos classificadores, permitindo a avaliação da capacidade discriminatória dos modelos e a identificação dos padrões de acertos e erros de classificação.

Figura 5.1: Fluxograma utilizado para análise e avaliação dos modelos de aprendizado de máquina no ambiente Orange Data Mining.



Fonte: Elaborada pela autora.

A partir desse fluxo de trabalho, foi possível comparar o desempenho dos quatro algoritmos avaliados. Os resultados demonstraram variações entre os modelos em função do subtipo molecular analisado. A Tabela 5.1 consolida os resultados obtidos para as métricas de AUC, Acurácia (CA), F1-Score, Precisão, Sensibilidade e MCC em cada um dos três conjuntos de dados.

Tabela 5.1: Desempenho dos algoritmos RF, GB, SVM e LR na classificação dos subtipos moleculares de câncer de mama utilizando características radiômicas. Os melhores resultados para cada métrica em cada conjunto de dados estão destacados em vermelho.

Classificação	Modelo	AUC	CA	F1-score	Precision	Recall	MCC
HER2 vs <i>Other</i>	RF	0.748	0.688	0.688	0.689	0.688	0.369
	SVM	0.457	0.646	0.645	0.672	0.646	0.319
	LR	0.325	0.542	0.453	0.489	0.542	-0.026
	GB	0.610	0.542	0.533	0.532	0.542	0.049
TN vs <i>Other</i>	RF	0.723	0.708	0.692	0.686	0.708	0.235
	GB	0.715	0.708	0.708	0.708	0.708	0.294
	SVM	0.607	0.688	0.577	0.497	0.688	-0.094
	LR	0.748	0.729	0.697	0.702	0.729	0.254
TP vs <i>Other</i>	RF	0.709	0.896	0.875	0.870	0.896	0.270
	GB	0.586	0.771	0.780	0.789	0.771	-0.129
	SVM	0.502	0.896	0.847	0.803	0.896	0.000
	LR	0.693	0.854	0.825	0.798	0.854	-0.071

Fonte: Elaborado pela autora.

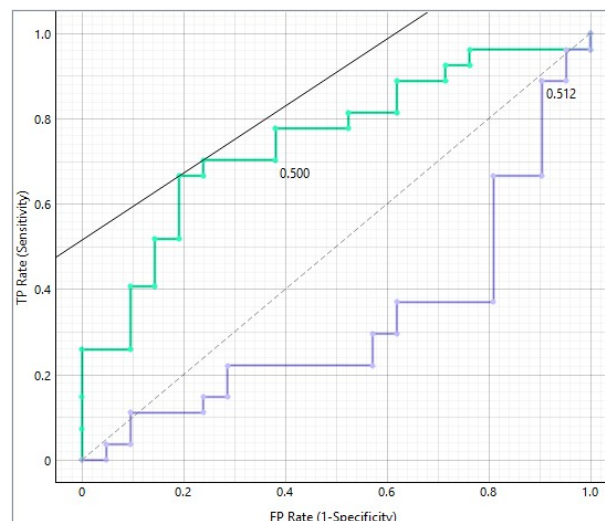
De maneira geral, os algoritmos RF, GB e LR destacaram-se como os mais consistentes e robustos do estudo. O RF apresentou o melhor desempenho global para a classificação dos subtipos HER2 e TP, enquanto a LR e o GB obtiveram a melhor performance na identificação do subtipo TN.

5.2 INTERPRETAÇÃO DAS AUCS E ANÁLISE POR SUBTIPO MOLECULAR

A métrica AUC foi estabelecida como o principal parâmetro para comparar os modelos, pois mede a capacidade real do algoritmo de separar as duas classes (o subtipo alvo vs. "Outros").

Para o conjunto HER2 vs. *Other*, o RF alcançou o melhor desempenho, com uma AUC de 0,748, classificada como "Boa" (intervalo de 0,70 a 0,80). Na prática, isso significa que existe aproximadamente 74,8% de chance de o modelo atribuir uma pontuação maior a um caso HER2 verdadeiro do que a um caso que não é HER2. O MCC de 0,369 reforça que a classificação foi superior ao acaso. A Figura 5.2 ilustra a Curva ROC e a matriz de confusão para este subtipo.

Figura 5.2: Curva ROC e matriz de confusão para o HER2, considerando o RF como o modelo que forneceu melhor desempenho.



Considere a curva verde para o modelo RF e a curva lilás para o modelo LR.

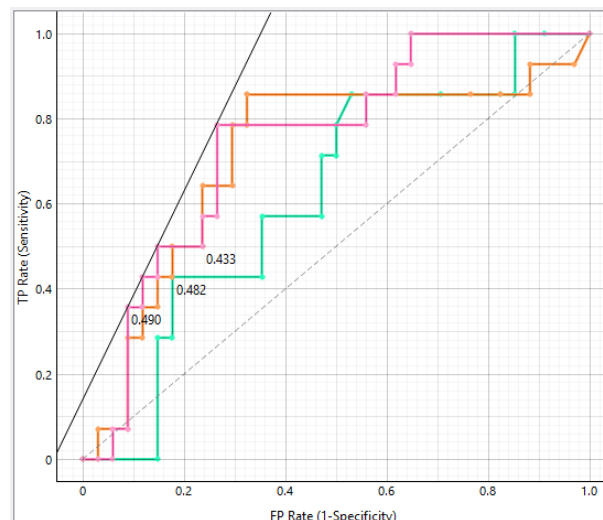
		Predicted		Σ
		HER2	Other	
Actual	HER2	19	8	27
	Other	7	14	21
Σ		26	22	48

Fonte: Elaborado pela autora.

Na análise da Curva ROC, observa-se claramente que a curva do RF (linha verde) se posiciona bem acima da linha cinza de aleatoriedade, demonstrando superioridade preditiva em relação à LR (linha lilás), que se manteve mais próxima à linha de base neste cenário. Ao mesmo tempo, a matriz de confusão reflete o equilíbrio das métricas: a concentração de amostras na diagonal principal evidência que o modelo foi capaz de classificar corretamente tanto os casos positivos (HER2) quanto os negativos ("Other") com proporções semelhantes de acerto, minimizando os erros na diagonal secundária.

No cenário TN vs. *Other*, os resultados obtidos não permitiram apontar de forma inequívoca um único modelo como superior. Embora a LR tenha apresentado a maior AUC (0,748) e a maior acurácia (0,729), os modelos RF e GB também demonstraram desempenho competitivo, evidenciando diferentes características de classificação. Diante disso, para uma análise mais detalhada, a Figura 5.3 apresenta os resultados da curva ROC e da matriz de confusão dos três modelos em questão.

Figura 5.3: Curva ROC e matriz de confusão para o TN, considerando (a) RF, (b) LR e (c) GB.



Considere a curva verde para o modelo RF, e a curva rosa para o modelo LR e a curva laranja para o modelo GB

(a) RF				(b) LR				(c) GB			
Actual	Predicted		Σ	Actual	Predicted		Σ	Actual	Predicted		Σ
	Other	Triple_Negative			Other	Triple_Negative			Other	Triple_Negative	
	28	6	34	31	3	34	27	7	34		
Triple_Negative	9	5	14	10	4	14	7	7	14		
Σ	37	11	48	41	7	48	34	14	48		

Fonte: Elaborado pela autora.

A análise das curvas ROC, Figura 5.3, mostra que os modelos RF, LR e GB apresentaram desempenho superior ao acaso, com AUCs classificadas como "boas" para os três algoritmos. A LR apresentou a maior área sob a curva, indicando melhor capacidade global de discriminação entre pacientes TN e *Other* ao longo de diferentes limiares de decisão. O RF apresentou desempenho semelhante (AUC = 0,723), enquanto o GB obteve AUC de 0,715, evidenciando que

todos os modelos foram capazes de capturar informações relevantes presentes nas características radiômicas selecionadas

Entretanto, a análise isolada da AUC não permite compreender completamente o comportamento dos classificadores. Por esse motivo, as matrizes de confusão fornecem informações complementares importantes. Observa-se que a LR classificou corretamente 31 dos 34 pacientes pertencentes à classe *Other*, produzindo apenas três falsos positivos. Contudo, identificou corretamente apenas quatro dos 14 pacientes TN, resultando em dez falsos negativos. Esse comportamento sugere um modelo mais conservador, com elevada especificidade, mas menor capacidade de detectar pacientes pertencentes à classe minoritária.

O RF apresentou comportamento semelhante, classificando corretamente 28 pacientes *Other* e cinco pacientes TN. Embora tenha produzido um número maior de falsos positivos (6), apresentou uma distribuição mais equilibrada entre erros e acertos nas duas classes, refletindo-se em um MCC superior ao da LR (0,369 versus 0,254).

Por sua vez, o GB demonstrou o melhor equilíbrio entre as classes. O modelo identificou corretamente sete dos 14 pacientes TN e 27 dos 34 pacientes *Other*, resultando em valores idênticos de falsos positivos e falsos negativos (7 casos). Esse comportamento mais balanceado contribuiu para o maior valor de MCC (0,294) entre os três modelos avaliados para este subtipo, indicando melhor concordância global entre as classificações preditas e as observadas.

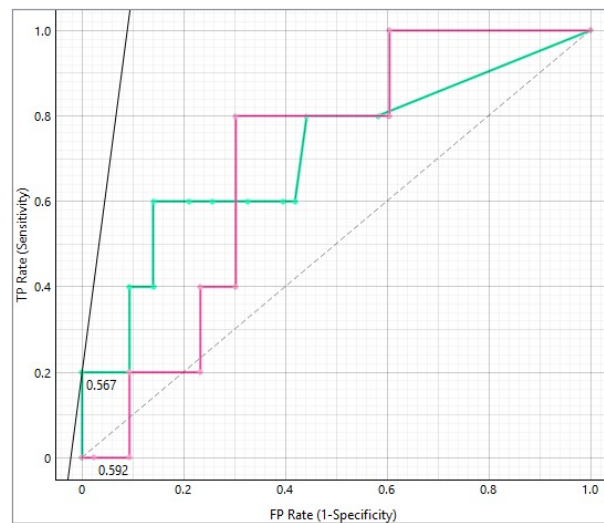
Sob uma perspectiva clínica, a escolha do modelo depende do objetivo da aplicação. Caso o interesse esteja voltado para maximizar a capacidade geral de discriminação, a LR apresenta vantagem devido à maior AUC observada. Por outro lado, se a prioridade for identificar um maior número de pacientes TN, reduzindo a ocorrência de falsos negativos, o GB demonstra desempenho mais equilibrado. O RF, por sua vez, apresentou resultados intermediários, combinando boa capacidade discriminatória com um comportamento relativamente estável entre as classes.

No cenário TP vs. *Other*, o RF apresentou o desempenho mais consistente entre os modelos avaliados, alcançando AUC de 0,709, acurácia de 0,896 e F1-Score de 0,875. Embora a LR tenha apresentado uma AUC próxima (0,693), seu desempenho global foi inferior em termos de F1-Score e MCC. A superioridade do RF sugere maior capacidade de capturar relações não lineares entre as características radiômicas selecionadas, aspecto frequentemente observado em estudos envolvendo dados de alta complexidade biológica. A Figura 5.4 detalha o desempenho deste classificador.

No gráfico da Curva ROC, Figura 5.4, o RF (linha verde) demonstra sua capacidade de discriminação ao manter-se acima da linha cinza tracejada, superando a LR (linha rosa) e garantindo uma área preditiva confiável ($AUC > 0,70$) mesmo diante da escassez de dados da classe positiva.

A interpretação da matriz de confusão deve ser realizada com cautela devido ao forte desbalanceamento do conjunto de dados, composto por apenas cinco amostras TP. Nesse contexto, a elevada acurácia observada pode ser influenciada pela predominância da classe "*Other*".

Figura 5.4: Curva ROC e matriz de confusão para o TP, considerando o RF como o modelo que forneceu melhor desempenho.



Considere a curva verde para o modelo RF e a curva rosa para o modelo LR.

		Predicted		
		Other	Triple_Positive	Σ
Actual	Other	42	1	43
	Triple_Positive	4	1	5
Σ		46	2	48

Fonte: Elaborado pela autora.

Ainda assim, o modelo foi capaz de identificar corretamente um dos cinco casos positivos, mantendo simultaneamente uma taxa muito baixa de falsos positivos, com apenas uma amostra da classe "Other" incorretamente classificada como TP.

Embora a sensibilidade para a classe positiva permaneça limitada, resultado esperado diante do reduzido número de exemplos disponíveis para treinamento, os resultados obtidos sugerem que as características radiômicas selecionadas apresentam potencial discriminatório para o subtipo TP. Dessa forma, o RF demonstrou ser o modelo mais promissor para esse cenário, embora estudos futuros com amostras mais amplas sejam necessários para confirmar a robustez e a capacidade de generalização dos achados.

5.3 DESBALANCEAMENTO DO TRIPLE POSITIVE

O conjunto TP apresentou o maior desafio analítico deste estudo devido ao seu desbalanceamento severo: a classe positiva conta com apenas cinco amostras (10,4%), enquanto a classe "Other" domina com 43 amostras (89,6%). Em cenários com essa discrepância, a avaliação do desempenho preditivo exige cautela, pois métricas tradicionais podem mascarar a ineficiência do modelo.

A Acurácia (CA), por exemplo, torna-se uma métrica ilusória. Se um algoritmo classificar todas as 48 amostras como pertencentes à classe majoritária ("*Other*"), ele atingirá automaticamente uma acurácia de 0,896 (89,6%), sem ter aprendido absolutamente nenhum padrão radiômico do subtipo TP. Esse fenômeno é perfeitamente ilustrado pelo desempenho do algoritmo SVM neste conjunto: o modelo alcançou a impressionante acurácia de 0,896, mas seu MCC foi de 0,000. Um MCC igual a zero indica que a capacidade preditiva do SVM foi equivalente ao acaso, ou seja, ele falhou completamente em identificar os casos positivos.

Em contrapartida, o algoritmo RF demonstrou notável robustez contra esse viés. Embora também tenha registrado uma acurácia de 0,896, o RF alcançou uma AUC de 0,709 e um MCC de 0,270. O valor positivo e clinicamente relevante do MCC comprova que o modelo não se limitou a classificar as amostras na classe majoritária. Pelo contrário, o RF efetivamente aprendeu os padrões radiômicos subjacentes e conseguiu discriminar a classe minoritária, validando o potencial das características de textura mesmo em condições estatísticas altamente desfavoráveis.

5.4 DIFERENÇAS ENTRE OS SUBTIPOS (HER2, TN E TP)

Os resultados obtidos refletem, em parte, a heterogeneidade biológica característica dos diferentes subtipos do câncer de mama. O conjunto HER2 vs. *Other*, que apresentou a distribuição mais equilibrada entre as classes (56,3% de casos positivos), permitiu um melhor aprendizado dos padrões radiômicos pelos algoritmos, resultando no maior valor de MCC do estudo (0,369) para o modelo RF.

No cenário TN vs. *Other*, os modelos LR, RF e GB apresentaram desempenhos semelhantes. A LR obteve a maior AUC (0,748) e acurácia (0,729), enquanto o GB alcançou o maior MCC (0,294) e *F1-score* (0,708). O RF também apresentou resultados competitivos, com AUC de 0,723. Esses achados sugerem que as características radiômicas associadas ao subtipo TN possuem bom potencial discriminatório, podendo ser identificadas tanto por modelos lineares quanto por abordagens baseadas em árvores de decisão.

Por outro lado, o conjunto TP vs. *Other* apresentou forte desbalanceamento entre as classes, com apenas cinco amostras positivas. Essa limitação impactou diretamente o desempenho dos modelos, tornando a identificação dos casos TP mais desafiadora. Ainda assim, o RF manteve desempenho satisfatório, obtendo AUC de 0,709 e MCC de 0,270, demonstrando capacidade de identificar padrões relevantes mesmo em condições desfavoráveis.

5.5 IMPORTÂNCIA DAS *FEATURES* RADIÔMICAS

Um dos achados mais relevantes deste estudo é a comprovação do poder preditivo das características radiômicas de textura. A capacidade dos modelos de alcançar AUCs classificadas como "Boas"(>0,70) utilizando apenas cinco *features* radiômicas (baseadas em matrizes

como GLCM, GLDM e GLSZM) combinadas à variável clínica de número de lesões ($n_{lesions}$) é notável.

Isso comprova a hipótese radiogenômica de que a arquitetura interna, a heterogeneidade e a distribuição de níveis de cinza das metástases cerebrais nas imagens de ressonância magnética carregam a "assinatura" do subtipo molecular do tumor primário de mama.

5.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Embora os resultados sejam promissores e comprovem a viabilidade da abordagem, o estudo apresenta limitações inerentes. A principal delas é o tamanho reduzido da amostra (48 pacientes por conjunto) e o severo desbalanceamento de classes, especialmente no subtipo TP. Conjuntos de dados pequenos podem limitar a capacidade de generalização dos algoritmos para populações externas. Além disso, a natureza retrospectiva do estudo implica que variações nos protocolos de aquisição das imagens (diferentes equipamentos ou parâmetros de ressonância) podem introduzir ruídos no cálculo das *features* radiômicas.

5.7 PERSPECTIVAS FUTURAS E APLICAÇÃO CLÍNICA

As perspectivas futuras para esta linha de pesquisa são amplas. A integração da radiômica com a inteligência artificial oferece uma ferramenta não invasiva, repetível e de baixo custo para a caracterização tumoral. Em casos de metástases cerebrais, onde a biópsia é um procedimento de alto risco e muitas vezes inviável, a capacidade de inferir o subtipo molecular apenas pela imagem médica representa um avanço imensurável.

Na prática da rádio-oncologia, prever o perfil biológico da metástase permite estimar a radiosensibilidade do tumor. Isso fornece suporte direto à tomada de decisão clínica, possibilitando a individualização das estratégias terapêuticas, como o ajuste de doses de radiação ou a indicação de terapias-alvo concomitantes, consolidando os preceitos da medicina personalizada e da radiogenômica.

Trabalhos futuros devem focar na ampliação da base de dados, em validações multicêntricas e no uso de técnicas de balanceamento sintético de dados (como o SMOTE) para aprimorar ainda mais a acurácia dos modelos preditivos.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a integração entre radiômica e aprendizado de máquina (*machine learning*) constitui uma ferramenta preditiva altamente eficaz para a classificação de subtipos moleculares do câncer de mama a partir de metástases cerebrais. A extração de características quantitativas de textura e heterogeneidade tumoral provou ser capaz de capturar

a "assinatura"biológica do tumor primário, confirmando de forma robusta a premissa central da radiogenômica.

A avaliação detalhada dos modelos preditivos revelou que a heterogeneidade biológica dos tumores exige abordagens matemáticas distintas. O algoritmo RF destacou-se como o modelo mais consistente para a classificação dos subtipos HER2 e TP. No caso específico do TP, o RF demonstrou notável capacidade de generalização ao superar o desbalanceamento severo de classes, identificando padrões radiômicos reais onde outros modelos falharam. Para o subtipo TN, a análise crítica das matrizes de confusão revelou que o GB apresentou o desempenho clinicamente mais seguro. Embora modelos lineares tenham atingido maior precisão global na classe majoritária, o GB minimizou os falsos negativos e identificou a classe minoritária (TN) com maior eficácia, um fator crucial dado a alta agressividade deste subtipo.

Do ponto de vista clínico, os achados deste trabalho possuem impacto direto na rádio-oncologia. A capacidade de inferir o subtipo molecular de uma metástase cerebral de forma não invasiva oferece uma alternativa segura em casos em que a biópsia intracraniana apresenta alto risco ou inviabilidade técnica. Essa predição permite estimar a radiosensibilidade da lesão com antecedência, fornecendo suporte à tomada de decisão para a individualização de doses de radiação e a prescrição de terapias-alvo concomitantes.

Apesar das limitações inerentes ao tamanho reduzido da amostra ($n=48$) e ao desbalanceamento natural dos bancos de dados oncológicos, o estudo estabelece uma base metodológica sólida, validando o uso da regressão LASSO para seleção de variáveis e do MCC para avaliação de dados assimétricos. Pesquisas futuras devem focar na validação destes modelos em coortes multicêntricas maiores e na aplicação de técnicas de balanceamento sintético, como o SMOTE.

Em suma, a união entre radioterapia, radiômica e inteligência artificial representa, de fato, uma nova fronteira na oncologia. Ao transformar imagens médicas em dados de alto valor biológico, esta abordagem aproxima a prática clínica dos ideais da medicina personalizada, promovendo tratamentos mais precisos, seguros e adaptados às características individuais de cada paciente.

Referências

- [1] KIM, J. H.; JENROW, K. A.; BROWN, S. L. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. **Radiation Oncology Journal**, v. 32, n. 3, p. 103-115, 2014.
- [2] BROTHWELL, M. R. S. et al. Radiogenomics in the era of advanced radiotherapy. **Clinical Oncology**, v. 31, n. 5, p. 319-325, 2019.
- [3] MAVRAGANI, I. V. et al. Key mechanisms involved in ionizing radiation-induced systemic effects. A current review. **Toxicology Research**, v. 5, n. 1, p. 12-33, 2016.
- [4] STORY, M. D.; DURANTE, M. Radiogenomics and charged particle therapy. **Medical Physics**, v. 45, n. 11, p. e827-e830, 2018.
- [5] YIN, J. Narrative review of the use of Genomic-Adjusted Radiation Dose (GARD) in radiotherapy. **Cancers**, v. 16, n. 24, p. 4180, 2024.
- [6] RUBINI, D. et al. Genetic profiling in radiotherapy: a comprehensive review. **Frontiers in Oncology**, v. 14, p. 1445980, 2024.
- [7] STOYANOVA, R. et al. Radiomics for clinical decision support in radiation oncology. **Clinical Oncology**, v. 36, n. 10, p. 642-652, 2024.
- [8] AVANZO, M. et al. Machine and deep learning methods for radiomics. **Medical Physics**, v. 47, n. 5, p. e185-e202, 2020.
- [9] STOYANOVA, R. et al. Radiomics and radiogenomics in radiation oncology. **Radiology**, v. 281, n. 2, p. 340-353, 2016.
- [10] BI, W. L. et al. Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 2, p. 127-157, 2019.
- [11] BREIMAN, L. Random forests. **Machine Learning**, v. 45, n. 1, p. 5-32, 2001.
- [12] RAGHAVENDRA, A. et al. Breast cancer brain metastasis: a comprehensive review. **npj Breast Cancer**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2024.
- [13] ZHANG, Y. et al. Breast cancer brain metastasis: immunological mechanisms and therapeutic potential. **Frontiers in Immunology**, v. 15, 2024.
- [14] YEH, R. et al. Breast cancer brain metastasis: MRI phenotype and heterogeneity associations. **Radiology**, v. 292, n. 3, p. 706-714, 2019.
- [15] WANG, Y. et al. Breast cancer brain metastasis: insight into molecular mechanisms and therapeutic strategies. **British Journal of Cancer**, v. 125, n. 8, p. 1056-1067, 2021.
- [16] PRAJAPATI, S. **Figura 2: A Deep Dive into the Random Fo-**

- rest Algorithm.** Disponível em: <https://blog.devops.dev/a-deep-dive-into-the-random-forest-algorithm-d4a8950507a3>. Acessado em: 04 de Junho de 2026.
- [17] HOSMER JR, D. W.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X. **Applied Logistic Regression**. 3. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2013.
- [18] PARMAR, C. et al. Machine learning methods in radiomics and radiogenomics. **Frontiers in Oncology**, v. 5, p. 272, 2015.
- [19] ZOU, H.; HASTIE, T. Regularization and variable selection via the elastic net. **Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)**, v. 67, n. 2, p. 301-320, 2005.
- [20] NATEKIN, A.; KNOLL, A. Gradient boosting machines, a tutorial. **Front Neuro-robot**. 2013 Dec 4;7:21. doi: 10.3389/fnbot.2013.00021. PMID: 24409142; PMCID: PMC3885826.
- [21] VAN DYK, K. et al. Associating persistent self-reported cognitive decline with neurocognitive decline in older breast cancer survivors using machine learning: The Thinking and Living with Cancer study. **J Geriatr Oncol**. 2022;13(8):1132-1140. doi:10.1016/j.jgo.2022.08.005.
- [22] WANG, Y. et al. **Figura 3: Metástase cerebral do câncer de mama: uma visão sobre os mecanismos moleculares e estratégias terapêuticas**. Br J Cancer 125, 1056–1067 (2021).
- [23] TAHA, B.R. et al. An Integrated Dataset of Metastatic Breast Cancer to the Brain with Imaging, Radiomics, and Tumor Genetics. **Sci Data** 12, 1851 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41597-025-06066-6>
- [24] TIBSHIRANI, R. Regression shrinkage and selection via the lasso. **Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)**, v. 58, n. 1, p. 267-288, 1996.
- [25] GILLIES, R. J.; KINAHAN, P. E.; HRICAK, H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. **Radiology**, v. 278, n. 2, p. 563-577, 2016.
- [26] MARTINTHOMA. **Figura 4: ROC-Kurve**. Wikimedia Commons, 24 jun. 2018. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Roc-draft-xkcd-style.svg>. Acesso em: 26 jun. 2026.
- [27] NOGARE, D. **Figura 5: Performance de Machine Learning – Matriz de Confusão**. Diego Nogare, 15 abr. 2020. Disponível em: <https://diegonogare.net/2020/04/performance-de-machine-learning-matriz-de-confusao/>. Acesso em: 26 jun. 2026.