

## **IMPLEMENTAÇÃO DA RADIÔMICA À ANÁLISE DE 18F-FDG PET/CT CEREBRAL**

Bruno Felipe Vieira Zacarias, Camila de Godoi Carneiro, Marcos Antônio Dórea Machado, Vinicius de Oliveira Menezes, Júlia de Oliveira Xavier Ramos, Mercia Liane de Oliveira, Nadja Rolim Gonçalves de Alencar, Thauan Fernandes Moraes, Simone Cristina Soares Brandão

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, PE, Brasil.

Autor Principal: Bruno Felipe Vieira Zacarias, aluno da graduação de medicina da Universidade Federal de Pernambuco

Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Professor Moraes Rêgo, S/N, Cidade Universitária, Pernambuco, 50670-901, Brasil. [bruno.zacarias@ufpe.br](mailto:bruno.zacarias@ufpe.br)

## Resumo

Uma área pioneira chamada “Radiômica” busca, através da análise quantitativa dos elementos da imagem, aumentar o valor clínico dos exames de exames, auxiliar o profissional na decisão diagnóstica e encontrar novos meios de definir prognósticos e predições de resposta a tratamentos. A Radiômica lança mão de complexos algoritmos matemáticos que analisam padrões. À luz do baixo volume de centros de referência locais utilizando a radiômica e de artigos publicados no assunto, esse trabalho objetiva ser uma prova de conceito para avaliar a viabilidade da aplicação do método de análise radiômica em imagens de PET/CT cerebral e instrumentalizar futuras pesquisas na área. Expomos aqui um método acessível e facilmente reproduzível de pré-processamento, delimitação de volumes de interesse e extração das características da imagem.

## Abstract:

A pioneering field called “Radiomics” aims to enhance the clinical value of exams, to assist doctors in decision making, and to find new ways to define prognosis and treatment outcomes through quantitative analysis. Radiomics uses complex mathematical algorithms to analyze patterns. In light of the reduced number of local centers utilizing Radiomics and of scientific articles published on this subject, this project aims to be a Proof of Concept, evaluating the applicability of Radiomics in PET/CT brain images in order to facilitate future research on the field. Herein, we discuss an accessible and easily reproducible method of pre-processing, Volume of Interest delimitation, and extraction of image features.

Palavras-chave: 18F-FDG PET/CT, Radiômica, Neurologia

Keywords: 18F-FDG PET/CT, Radiomics, Neurology

## **Introdução:**

No campo da imagiologia, uma área pioneira chamada de “Radiômica” busca, através da minuciosa análise quantitativa por técnica computacional dos elementos da imagem, aumentar o valor clínico do exame, melhorando a precisão diagnóstica e encontrando novos meios de definir prognósticos e predições de resposta a tratamentos. A Radiômica diferencia-se da análise usual das imagens médicas por lançar mão de complexos algoritmos matemáticos que analisam padrões, como: a distribuição espacial das intensidades de captação, a heterogeneidade de texturas, a conformação tridimensional do sítio de interesse, a relação espacial entre diferentes intensidades de captação etc. Os resultados dessas complexas análises foram nomeados de “Características Radiômicas”<sup>1</sup>

Estudos recentes buscam tecer paralelos entre esses dados, fenótipos específicos e assinaturas genéticas ou proteicas de doenças. Em pesquisa recente foi demonstrada com grande acurácia que o uso da Radiômica em exames de <sup>18</sup>F-FDG PET/CT conseguiu distinguir indivíduos saudáveis daqueles com déficit cognitivo leve e DA.<sup>2</sup>

À luz do baixo volume de centros de referência locais utilizando a radiômica e de artigos publicados no assunto, esse trabalho objetiva ser uma prova de conceito para avaliar a viabilidade da aplicação do método de análise radiômica em imagens de PET/CT cerebral. Assim, buscamos instrumentalizar futuras pesquisas que visem encontrar parâmetros quantitativos que aprimorem a capacidade diagnóstica da Medicina Nuclear no escopo das doenças neurológicas

## **Materiais e Métodos:**

### **CAPTAÇÃO DAS IMAGENS**

Trinta e uma imagens de <sup>18</sup>F-FDG PET/CT cerebral foram captadas no serviço de medicina nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. A aquisição durou dez minutos, e ocorreu trinta minutos após a administração de 150MBq do radiofármaco. Foi utilizada uma matriz de tamanho 256, voxel de 2mm e reconstrução 4i21s PSF.

### **PRÉ-PROCESSAMENTO**

Com o objetivo transformar a imagem bruta obtida pela máquina de PET/CT em material viável para ser utilizado no processo de aquisição das características radiômicas, precisamos prepará-la através de um criterioso pré-processamento.

O pré-processamento torna as características extraídas mais robustas e reproduzíveis.<sup>3</sup> Com esse objetivo, efetuamos a conversão, reorientação espacial, normalização e suavização das imagens

Primeiramente, convertamos as imagens do formato nativo (DICOM) para o formato NIfTI-1 (.nii), que pode ser manipulado digitalmente pelo *software* Statistical Parametric Labeling 12 (SPM12) (*Figura 1*), no qual ocorrerá a maior parte do pré-processamento. Essa conversão foi feita através da ferramenta “dcm2nii”, que faz parte do *software* “MRICron”. As imagens convertidas foram carregadas no SPM12. Na ferramenta de visualização do SPM12, reorientamos o centro de todas as imagens para a comissura anterior e ajustamos a rotação no eixo x,y e z, para que todas as imagens estivessem dispostas tridimensionalmente da maneira mais semelhante possível.

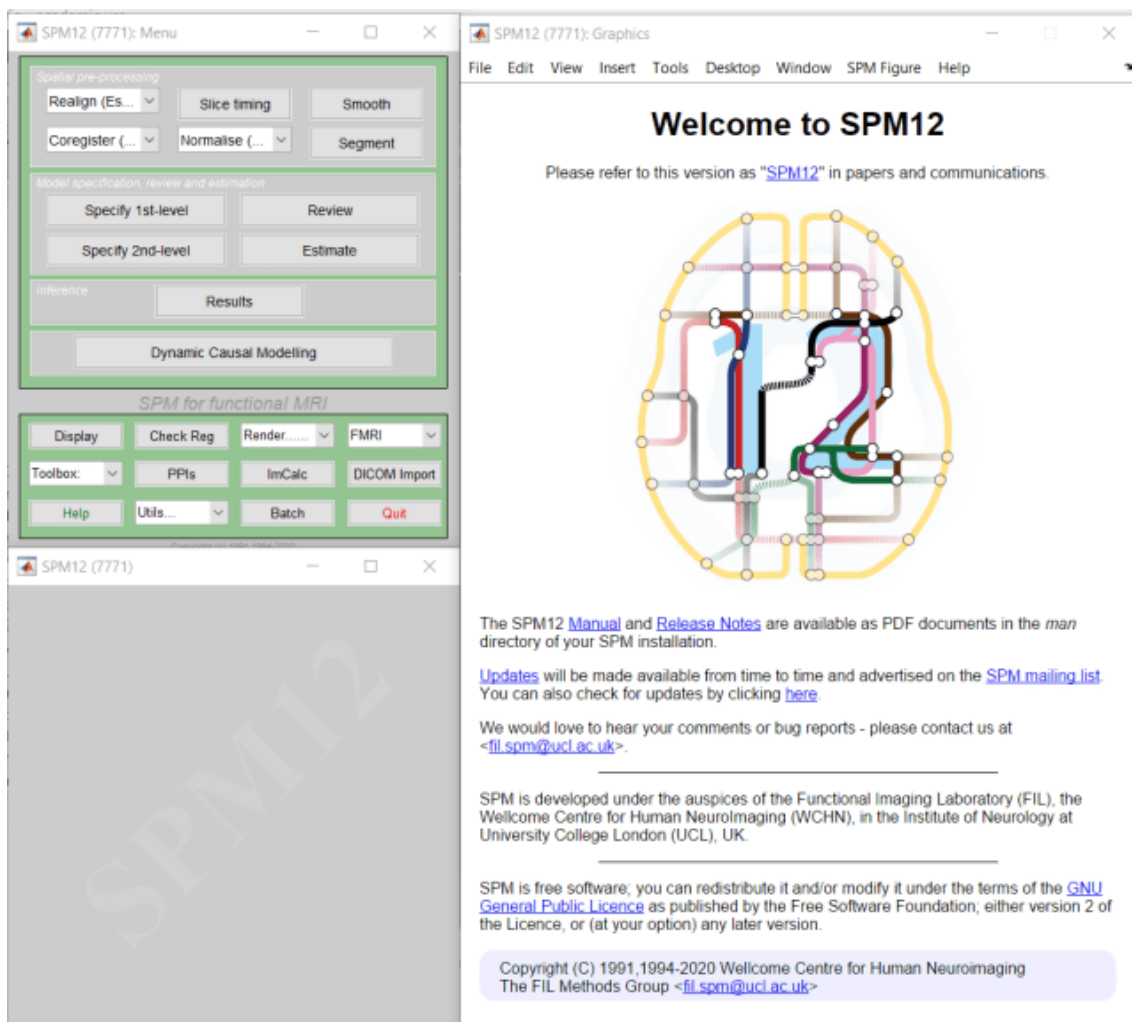


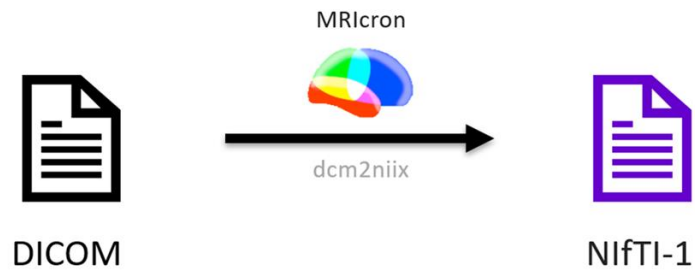
Figura 1: Interface de trabalho do SPM12

Em seguida, submetemos as imagens ao método de normalização, que consiste em organizar os voxels de todas as imagens em um mesmo espaço tridimensional, a fim de eliminarmos fatores confundidores como o formato e o tamanho dos cérebros analisados e deixarmos apenas as diferenças de captação do fármaco sob análise. A normalização foi conduzida através da ferramenta "Normalise: Estimate&Write". Modificamos o *template* do processo para um desenvolvido especificamente para imagens de PET/CT, proposto por Della Rosa et al. e alteramos a caixa delimitadora mínima (bounding box) para coordenadas personalizadas expostas na figura X, a fim de evitar a eliminação do cerebelo das imagens resultantes. Preservamos os demais parâmetros nativos de normalização do SPM12. Assim, os voxels das imagens foram organizados em um mesmo sistema de coordenadas, chamado Espaço MNI, passando a ocupar situações tridimensionais semelhantes.

Então, a ferramenta "Smooth", ainda do SPM12, foi utilizada para aplicar um filtro gaussiano de suavização, com o valor de Largura à meia altura (do inglês *Full Width at Half Maximum - FWHM*) 8 x 8 x 8, a fim de reduzir o nível de ruído das imagens originais, diminuindo sua distorção.

Com as imagens convertidas, reorientadas, normalizadas e suavizadas, foi concluído o pré-processamento (Figura 2)

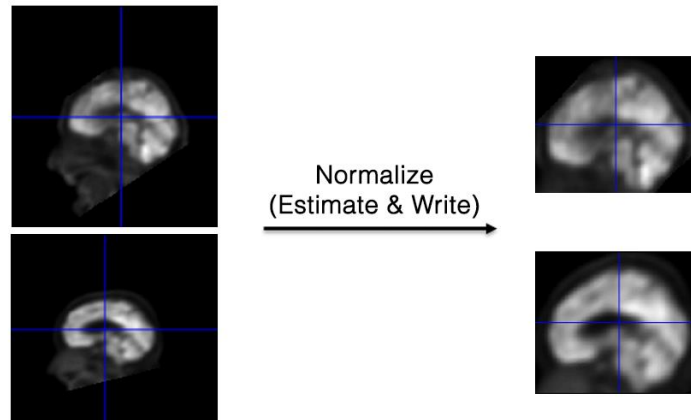
## Conversão



## Reorientação



## Normalização



## Suavização

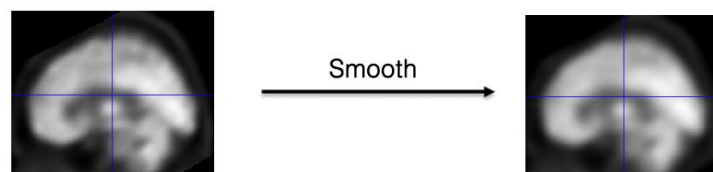
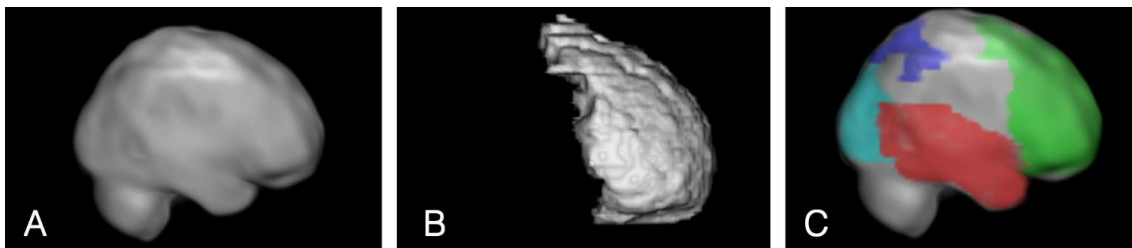


Figura 2: etapas do pré-processamento

## ELABORAÇÃO DOS VOLUME DE INTERESSE

Para extrairmos as características radiômicas de uma imagem, precisamos traçar no espaço tridimensional regiões a serem analisadas. Essas regiões são chamadas Volumes de Interesse (VOIs). A delimitação de VOIs no cérebro é particularmente difícil, devido à sua complexa arquitetura anatômica. Dessa forma, entende-se que, para estudar regiões específicas do cérebro, como lobos ou giros individuais, o desenho manual de VOIs é insuficiente, sendo necessária uma metodologia mais sofisticada. Utilizamos a extensão para o SPM12 chamada “WFU\_Pickatlas”, baseada no atlas “Automated Anatomical Labeling”, para construir VOIs compatíveis com o espaço tridimensional que impusemos às imagens no processo de normalização (*Figura 3*). Essa ferramenta permite a construção de máscaras tridimensionais de áreas específicas do cérebro e a sua combinação para criar máscaras maiores. Construímos nove VOIs, denominadas de “Lobo frontal D e E”, “Lobo temporal D e E”, “Lobo parietal D e E”, “Lobo occipital D e E”, “Hipocampo e Giro Parahipocampal”, “Cíngulo Posterior D e E”, “Precuneus D e E”, “Precuneus + Cíngulo Posterior” e “Substância cinzenta total”.



*Figura 3: A: reconstrução tridimensional do cérebro de um dos pacientes do estudo. B: máscara tridimensional do lobo frontal construída através da ferramenta WFU\_PickAtlas C: máscaras tridimensionais sobrepostas ao cérebro do paciente.*

## EXTRAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS RADIÔMICAS

Por fim, carregamos as imagens no programa de extração de características radiômicas “LIFEx 7.0.0”<sup>4</sup>. As regiões a serem analisadas, ou seja, os Volumes de Interesse, foram delimitados através do *upload* das nove máscaras tridimensionais confeccionadas no WFU\_PickAtlas (*Figura 4*). Os parâmetros nativos do programa foram mantidos, e no campo de “Discretização de Intensidade” foi selecionada a opção “64 níveis de cinza”, valor recomendado pela ferramenta para a análise de imagens PET. As características extraídas são resultados de equações matemáticas complexas que avaliam a interação entre os voxels presentes nos VOIs e a sua periferia. Parâmetros denominados de Matriz de Co-ocorrência de Valores de Cinza (GLCM), com seus subtipos (*Figura*

5) GLCM\_Homogeneidade, GLCM\_energia, GLCM\_Contraste e GLCM\_Correlação, GLCM\_Entropia e GLCM\_Dissimilaridade, Matriz de Diferença dos Valores de Cinza da Periferia (NGLDM), com seus subtipos NGLDM\_Aspereza, NGLDM\_Contraste e NGLDM\_Lotação, a Matriz de “Run Lenght” dos Valores de Cinza (GLRLM), com todos os seus subtipos, a Matriz de Comprimento de Zona dos Valores de Cinza (GLZLM) com todos os seus subtipos, características do formato, como esfericidade, compacidade e volume e características do histograma, como entropia e energia e outros parâmetros, como distorção e curtose<sup>5</sup>. O resultado desses cálculos é entregue no formato de tabela, que pode ser lido por uma plethora de softwares.

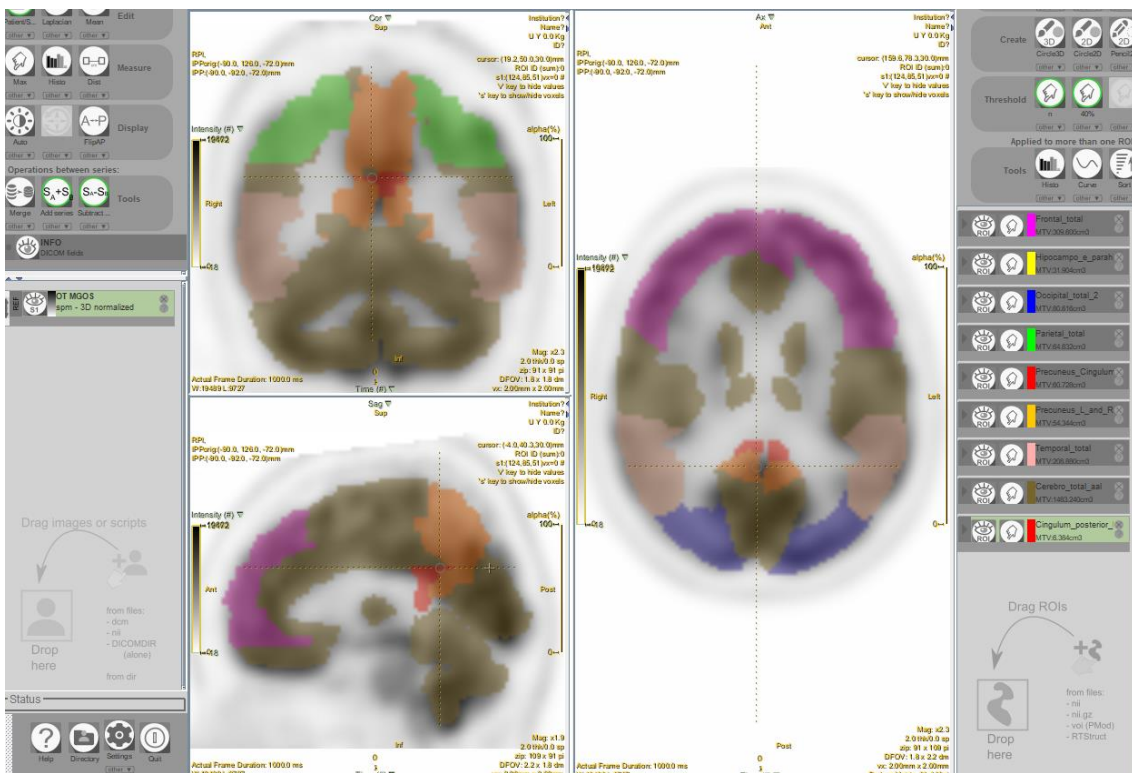


Figura 4: Imagem do programa LIFEx 7.0.0. Os volumes de interesse são representados pelas diferentes cores sobrepostas à imagem de PET cerebral.



### -Homogeneidade

$$GLCM\_Homogeneity = \text{Average over 13 (or 4) directions} \left( \sum_i \sum_j \frac{GLCM(i,j)}{1 + |i-j|} \right)$$

### -Energia

$$GLCM\_Energy = \text{Average over 13 (or 4) directions} \left( \sum_i \sum_j GLCM(i,j)^2 \right)$$

### -Contraste

$$GLCM\_Contrast = \text{Average over 13 (or 4) directions} \left( \sum_i \sum_j (i-j)^2 \cdot GLCM(i,j) \right)$$

### -Correlação

$$GLCM\_Correlation = \text{Average over 13 (or 4) directions} \left( \sum_i \sum_j \frac{(i - \mu_i) \cdot (j - \mu_j) \cdot GLCM(i,j)}{\sigma_i \cdot \sigma_j} \right) \quad (1.5)$$

where  $\mu_i$  or  $\mu_j$  corresponds to the average on row  $i$  or column  $j$  and  $\sigma_i$  and  $\sigma_j$  correspond to the variance on row  $i$  or column  $j$ .

### -Entropia

$$GLCM\_Entropy_{\log_{10}} = \text{Average over 13 (or 4) directions} \left( - \sum_i \sum_j GLCM(i,j) \cdot \log_{10}(GLCM(i,j) + \epsilon) \right) \quad (1.6)$$

where  $\epsilon = 2e-16$ .

### -Dissimilaridade

$$GLCM\_Dissimilarity = \text{Average over 13 (or 4) directions} \left( \sum_i \sum_j |i-j| \cdot GLCM(i,j) \right)$$

Figura 5 Equações realizadas para o cálculo das características do subgrupo das Matrizes de Co-ocorrência de Valores de Cinza.

## Resultados:

Trinta e uma imagens de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT cerebral foram capturadas e pré-processadas. Nove Volumes de Interesse compatíveis com a anatomia cerebral foram elaborados. Noventa e quatro características numéricas foram extraídas

de cada um dos VOIs de cada imagem, totalizando 846 parâmetros radiômicos por imagem, e 26226 parâmetros no total.

### **Conclusões:**

Portanto, concluímos que o método apresentado foi eficaz em extrair quantidades expressivas de características texturais das imagens de PET/CT em qualquer localização cerebral de interesse. Desta forma, foi demonstrada a viabilidade e a aplicabilidade do protocolo descrito, a fim de facilitar a utilização da radiômica em futuros trabalhos.

### **Bibliografia:**

[1] KUMAR, Virendra *et al.* Radiomics: the process and the challenges. **Magnetic resonance imaging**, [s. l.], 13 ago. 2012. DOI 10.1016/j.mri.2012.06.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22898692/>. Acesso em: 20 ago. 2021.

[2] LI, Yupeng *et al.* Radiomics: A Novel Feature Extraction Method for Brain Neuron Degeneration Disease Using 18 F-FDG PET Imaging and Its Implementation for Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, [s. l.], 29 mar. 2019. DOI 10.1177/1756286419838682. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956687/>. Acesso em: 20 ago. 2021.

[3] van Timmeren, J., Cester, D., Tanadini-Lang, S. *et al.* Radiomics in medical imaging—"how-to" guide and critical reflection. **Insights Imaging** 11, 91 (2020). DOI 10.1186/s13244-020-00887-2 Disponível em: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-020-00887-2> Acesso em: 20 ago 2021

[4] C Nioche, F Orlhac, S Boughdad, S Reuzé, J Goya-Outi, C Robert, C Pellot-Barakat, M Soussan, F Frouin, and I Buvat. LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. **Cancer Research** 2018; 78(16):4786-4789 DOI 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125

[5]Nioche C, Orlhac F, Buvat I. Texture - User Guide [Internet]; 2021 [cited 2021 Aug 24]. 59 p. Disponível em: <https://www.lifexsoft.org/index.php/resources/documentation> Acesso em: 20 ago 2021