



Universidade de Coimbra  
Faculdade de Ciências e Tecnologia  
Departamento de Física

# Desenvolvimento de um algoritmo para análise da heterogeneidade intratumoral em imagens PET/CT

Carlos Manuel de Almeida Pereira

Coimbra  
2013



Esta cópia da tese é fornecida na condição de que quem a consulta reconhece que os direitos de autor são pertença do autor da tese e que nenhuma citação ou informação obtida a partir dela pode ser publicada sem a referência apropriada.



Universidade de Coimbra  
Faculdade de Ciências e Tecnologia  
Departamento de Física

## Desenvolvimento de um algoritmo para análise da heterogeneidade intratumoral em imagens PET/CT

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica, pelo programa de Mestrado da Universidade de Coimbra, sob a orientação científica do Professor Doutor Francisco José Caramelo, da Professora Doutora Célia Maria Freitas Gomes e do Professor Doutor Durval Campos Costa.

Carlos Manuel de Almeida Pereira  
carlos.pereira.engbio@gmail.com

Coimbra  
2013



À MINHA FAMÍLIA



# AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco José Amado Caramelo, pela paciência, dedicação, empenho e disponibilidade total em todos os momentos. Pelos conselhos, ensinamentos, sentido crítico, entajuda, apoio constante e boa disposição que foram fulcrais ao longo de todo este percurso.

À minha supervisora, Doutora Célia Maria Freitas Gomes e ao Professor Doutor Durval Campos Costa, pela orientação e rigor científico.

Obrigado ao IBILI por me proporcionar as condições necessárias para a realização e desenvolvimento deste trabalho.

Ao ICNAS e ao Ricardo Faustino, pela preciosa colaboração, ajuda e conselhos relativamente ao trabalho desenvolvido, bem como pela cedência dos volumes de imagens PET/CT, indispensáveis à realização deste projeto. Agradeço ainda à Joana Rio, Cátia Neto e Dalila Teixeira pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho e contributo na validação do mesmo.

A todas as grandes amigas que fiz durante os cinco anos de curso e que proporcionaram momentos inesquecíveis, muito importantes na vida académica. A todos os meus colegas do IBILI pelas conversas, palavras de apreço e incentivo nesta etapa.

A todas as pessoas especiais que contribuíram com todo o seu apoio, bons conselhos e palavras de conforto quando mais era necessário.

Por último, à minha Irmã por estar sempre presente e ter as palavras certas nos momentos em que mais precisei e os meus mais sentidos agradecimentos aos meus Pais pela educação dada, pelo esforço do qual nunca abdicaram, por estarem sempre ao meu lado e por nunca duvidarem das minhas capacidades.



# RESUMO

A heterogeneidade intratumoral, típica de tumores sólidos, resulta da coexistência de várias subpopulações de células neoplásicas, com diferentes características biológicas, o que influencia o comportamento biológico do tumor, bem como a resposta à terapêutica. As informações encontradas nas imagens PET e CT são muito diferentes, mas complementam-se uma à outra. As imagens contidas num volume PET mostram áreas com maior atividade metabólica, enquanto as imagens de um volume CT mostram informação anatómica com grande detalhe. A combinação destas duas modalidades permite a um observador mencionar se uma região com elevada atividade metabólica e possível presença de um tumor é significativa, e se for, indicar precisamente qual a sua localização.

Neste trabalho desenvolveu-se um algoritmo de análise e classificação de heterogeneidade intratumoral em Matlab® para extrair, a partir de 136 volumes de imagens <sup>18</sup>FDG-PET/CT, os parâmetros para o modelo estatístico de classificação. Após o co-registro de volumes de <sup>18</sup>FDG-PET/CT, quatro observadores experimentados desenharam ROI's em cada corte, onde existiam tumores. Anteriormente, os tumores foram classificados quanto ao seu grau de heterogeneidade (4 níveis possíveis). Utilizou-se o histograma conjunto das imagens de PET e CT calculado para 8 parâmetros para o modelo de classificação. Foram modelizados 2 classificadores, um com heterogeneidade em apenas dois graus, o que permitiu o uso de uma regressão logística binária e outro com heterogeneidade em 4 graus, usando uma regressão ordinal, implementada na plataforma estatística IBM SPSS v20. Para teste e validação deste método foi desenvolvido outro algoritmo que permite simular tumores com as características desejadas, nomeadamente a localização, tamanho, grau de heterogeneidade e intensidade.

Relativamente ao classificador por regressão logística binária, o ajuste do modelo foi muito bom (Cox e Snell  $R^2 = 0,609$ ; Nagelkerke  $R^2=0,825$ ), tendo uma precisão de 88,7%, uma sensibilidade de 81,3% e especificidade de 100%, enquanto com o classificador por regressão ordinal se obteve um ajuste do modelo bom (Cox e

Snell  $R^2 = 0,610$ , Nagelkerke  $R^2 = 0,655$ ) e este classificou corretamente: grau 0 – 70,8%; grau 1 – 60,0%; grau 2 – 45,2% e grau 3 – 72,7% dos casos.

Os modelos desenvolvidos classificaram com sucesso os novos tumores de acordo com seu grau de heterogeneidade. Pode-se verificar que os parâmetros calculados a partir do histograma conjunto são uma nova forma para a alimentação de algoritmos de classificação e parecem ser robustos para diferentes utilizadores.

A heterogeneidade intratumoral está diretamente relacionada com a agressividade tumoral, podendo esta abordagem vir a desempenhar um papel importante na radioterapia, permitindo a definição de estratégias terapêuticas mais eficazes na debelação do tumor. Assim, conseguir-se-ia um tratamento mais rápido e eficaz, com a eliminação de toda a massa tumoral, diminuindo a probabilidade de recidiva.

**Palavras-chave:** Heterogeneidade Intratumoral, PET/CT, Regressão Logística, Regressão Ordinal, Modelo Estatístico

## ABSTRACT

The intratumoral heterogeneity, typical of solid tumors, results from the coexistence of various subpopulations of tumor cells with different biological characteristics, which influences the biological behavior of the tumor, as well as response to therapy. The information found in the PET and CT images are very different, but complementary to each other. The images contained in a PET volume shows areas with high metabolic activity, while images from a CT volume shows anatomical information in great detail. The combination of these two modalities allows an observer to mention a region with high metabolic activity and the possible presence of a tumor is significant, and if so, indicates precisely what its location is.

In this work we developed an algorithm for the analysis and classification of intratumoral heterogeneity in Matlab® to extract from 136 volumes of <sup>18</sup>FDG-PET/CT images, the parameters for the statistical model for classification. After the coregistration of the <sup>18</sup>FDG-PET/CT volumes, four experienced observers drew ROI's in each slice, where there were tumors. Previously, the tumors were classified according to their degree of heterogeneity (4 possible levels). We used the joint histogram of the PET and CT images to calculate 8 parameters for the classification model. Two classifiers were made, one with only two degrees of heterogeneity, allowing the use of a binary logistic regression and the other with heterogeneity in 4 degrees using an ordinal regression implemented in SPSS v20 statistical platform. To test and validate this method was developed another algorithm to simulate tumors with desired characteristics, including size, location, intensity and degree of heterogeneity.

Regarding the classifier by binary logistic regression, the fitting of the model was very good (Cox and Snell  $R^2 = 0.609$ , Nagelkerke  $R^2 = 0.825$ ), with an accuracy of 88.7%, a sensitivity of 81.3% and specificity of 100% as the ordinal regression classifier it was obtained a good fitting of the model (Cox and Snell  $R^2 = 0.610$ , Nagelkerke  $R^2 = 0.655$ ) and correctly classified this : degree 0 - 70.8% , degree 1 - 60.0%; degree 2 - 45.2% and degree 3 - 72.7%.

The models developed successfully classified new tumors according to their degree of heterogeneity. It can be verified that the parameters calculated from the joint histogram are a new form for feeding classification algorithms and seem to be robust to different users.

The intratumoral heterogeneity is directly related with tumor aggressiveness, such an approach may come to play an important role in radiation therapy, allowing the definition of more effective therapeutic strategies in quelling the tumor. Therefore, faster and more efficient treatment can be achieved with complete tumoral resection, decreasing the possibility of tumoral recidivism.

**Keywords:** Intratumoral Heterogeneity, PET/CT, Logistic Regression, Ordinal Regression, Statistical Model

# ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	III
LISTA DE TABELAS.....	VII
NOTAÇÃO E TERMINOLOGIA.....	IX
1. CAPÍTULO 1 <b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1. ENQUADRAMENTO .....	1
1.2. MOTIVAÇÃO E OBJETIVOS .....	3
1.3. ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO.....	4
1.4. PUBLICAÇÕES .....	5
2. CAPÍTULO 2 <b>PNEUMOLOGIA ONCOLÓGICA</b> .....	7
2.1. NOÇÕES GERAIS .....	7
2.1.1. <i>Fundamentos teóricos</i> .....	7
2.1.2. <i>Etiologia</i> .....	9
2.1.3. <i>Patologia</i> .....	10
2.1.4. <i>Estadiamento</i> .....	12
2.2. HETEROGENEIDADE INTRATUMORAL.....	17
2.2.1. <i>Modelos Explicativos de Heterogeneidade Tumoral</i> .....	18
3. CAPÍTULO 3 <b>IMAGIOLOGIA MÉDICA</b> .....	23
3.1. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA.....	23
3.1.1. <i>Princípios físicos dos Raios X</i> .....	23
3.1.2. <i>Tube de raios X</i> .....	26
3.1.3. <i>Interação com a matéria dos raios X</i> .....	27
3.1.4. <i>Fundamentação teórica da CT</i> .....	31
3.1.5. <i>Sistemas de aquisição</i> .....	35
3.1.6. <i>Artefactos nas imagens CT</i> .....	39
3.2. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES .....	40
3.2.1. <i>Princípios físicos dos positrões</i> .....	40
3.2.2. <i>Tipos de eventos</i> .....	43
3.2.3. <i>Fundamentação teórica dos dispositivos PET</i> .....	45
3.3. IMAGIOLOGIA HÍBRIDA – PET/CT .....	50
3.3.1. <i>Características fundamentais dos dispositivos PET/CT</i> .....	50

3.3.2.	<i>Protocolo típico de aquisição de dados em FDG-PET/CT</i>	52
4.	<b>CAPÍTULO 4 SIMULAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO TUMORAL</b>	55
4.1.	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	55
4.2.	SIMULAÇÃO TUMORAL EM PET/CT	57
4.3.	RECONHECIMENTO DE PADRÕES	59
4.3.1.	<i>Padrão e classe</i>	59
4.3.2.	<i>Fases do reconhecimento de padrões</i>	60
4.3.3.	<i>Planeamento de um sistema de reconhecimento de padrões</i>	63
4.3.4.	<i>Métodos usados em reconhecimento de padrões</i>	65
4.3.5.	<i>Reconhecimento de padrões quanto à supervisão</i>	66
5.	<b>CAPÍTULO 5 MÉTODOS</b>	69
5.1	DESENVOLVIMENTO DO SOFTWARE	69
5.2	SIMULAÇÃO DE TUMORES EM CT	70
5.3	SIMULAÇÃO DE TUMORES EM PET	76
5.4	SIMULAÇÃO DE TUMORES EM PET/CT	79
5.5	VALIDAÇÃO DO ALGORITMO	82
5.6	CLASSIFICAÇÃO DE TUMORES COM BASE NA SUA HETEROGENEIDADE INTRATUMORAL	84
6.	<b>CAPÍTULO 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	87
	PREÂMBULO	87
6.1.	SIMULAÇÃO DE TUMORES EM CT	89
6.2.	SIMULAÇÃO DE TUMORES EM PET/CT	94
6.3.	FUSÃO PET/CT	99
6.4.	CLASSIFICAÇÃO DE HETEROGENEIDADE	100
7.	<b>CAPÍTULO 7 CONCLUSÕES</b>	105
7.1.	TRABALHO FUTURO	108
	REFERÊNCIAS	111

# LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1 - Exemplo de uma CT torácica abdominal superior. Adaptado de (Fauci 2008)</i> .....	12
<i>Figura 2 - Sistema de estadiamento TNM: Estadio Ia (esquerda) e estadio Ib (direita). Adaptado de (Fauci 2008).....</i>	14
<i>Figura 3 - Sistema de estadiamento TNM: Estadio IIa (esquerda) e estadio IIb (direita). Adaptado de (Fauci 2008).....</i>	15
<i>Figura 4 - Sistema de estadiamento TNM: Estadio IIIa (esquerda) e estadio IIIb (direita). Adaptado de (Fauci 2008).....</i>	16
<i>Figura 5 - Sistema de estadiamento TNM: Estadio IV. Adaptado de (Fauci 2008).....</i>	16
<i>Figura 6 - Exemplo da divisão celular normal de uma célula estaminal. Adaptado de (Nguyen et al. 2012).....</i>	19
<i>Figura 7 - Exemplo da divisão celular da célula estaminal cancerígena. Adaptado de (Nguyen et al. 2012).....</i>	20
<i>Figura 8 - Exemplo da divisão celular segundo o modelo estocástico. Adaptado de (Nguyen et al. 2012).....</i>	20
<i>Figura 9 - Produção de radiação Bremsstrahlung, após passagem de uma partícula carregada ao perto do núcleo. Adaptado de (Als-Nielsen &amp; McMorrow 2011).....</i>	24
<i>Figura 10 - Produção de radiação característica de raios X. Adaptado de (Als-Nielsen &amp; McMorrow 2011) .....</i>	25
<i>Figura 11 - Exemplo de um tubo de raio X. Adaptado de (Smith &amp; Webb 2010) .....</i>	27
<i>Figura 12 - Modelo representativo do efeito fotoelétrico. Adaptado de (Noz et al. 2008).....</i>	28
<i>Figura 13 - Modelo representativo do efeito de Compton. Adaptado de (Noz et al. 2008).....</i>	29
<i>Figura 14 - Modelo representativo da dispersão de Rayleigh. Adaptado de (Noz et al. 2008).....</i>	30
<i>Figura 15 - Gráfico explicativo da contribuição relativa de cada tipo de mecanismo de interação de raios X com a matéria. Adaptado de (Hsieh 2009).....</i>	31

<i>Figura 16 - Coeficiente de atenuação linear dos raios <math>\gamma</math> , com diferentes energias, na água. Adaptado de (Cierniak 2011) .....</i>	<i>32</i>
<i>Figura 17 - Exemplo de uma matriz de determinação dos coeficientes de atenuação segundo uma determinada direção. Adaptado de (Bui &amp; Taira 2010).....</i>	<i>33</i>
<i>Figura 18 - Exemplo de coeficientes de atenuação lineares em alguns tecidos humanos para raios X com energia de 60 KeV em unidades de Hounsfield. Adaptado de (Brady 2011).....</i>	<i>34</i>
<i>Figura 19 - Características distintas de uma imagem de CT ao exibir a mesma fatia selecionando diferentes janelas. Adaptado de (Brady 2011) .....</i>	<i>34</i>
<i>Figura 20 - Primeiras quatro gerações de scanners de CT. Adaptado de (Kim et al. 2011) .....</i>	<i>35</i>
<i>Figura 21 - Esquema da emissão de raios X ao passar por dois colimadores paralelos, definindo a espessura de corte desejada. Adaptado de (Pope 1999).....</i>	<i>36</i>
<i>Figura 22 - Esquema de um equipamento CT de 5ª geração. Adaptado de (Hendee &amp; Ritenour 2003) .....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 23 - (a) Princípio de um TC de múltiplos cortes. (b) Exemplo de uma aquisição helicoidal com quatro cortes em simultâneo. Adaptado de (Hendee &amp; Ritenour 2003) .....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 24 - Esquema da aniquilação do positrão com um elétron. Adaptado de (Bailey et al. 2004).....</i>	<i>41</i>
<i>Figura 25 - Esquema representativo da deteção em coincidência de dois fótons. Adaptado de (Bailey et al. 2004) .....</i>	<i>43</i>
<i>Figura 26 - Tipo de eventos que podem ocorrer durante a aquisição num dispositivo PET. Adaptado de (Bailey et al. 2004).....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 27 - Exemplo de sistemas PET 2D versus 3D. Adaptado de (Saha 2012).....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 28 - Reconstrução de imagens por backprojection. Adaptado de (Saha 2012)</i>	<i>48</i>
<i>Figura 29 - Método de reconstrução de uma imagem por métodos iterativos. Adaptado de (Kutz 2009) .....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 30 - Exemplo de um dispositivo PET/CT. Adaptado de (Wernick &amp; Aarsvold 2004).....</i>	<i>52</i>

<i>Figura 31 - Protocolo geral de aquisição de dados em PET/CT. Adaptado de (Wernick &amp; Aarsvold 2004).....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 32 - Fases do processo de reconhecimento de padrões. Adaptado de (Murty &amp; Devi 2011) .....</i>	<i>63</i>
<i>Figura 33 - Abordagem template matching. Adaptado de (Murty &amp; Devi 2011).....</i>	<i>64</i>
<i>Figura 34 - Esquema representativo de um processo de reconhecimento de padrões supervisionado. Adaptado de (Murty &amp; Devi 2011) .....</i>	<i>67</i>
<i>Figura 35 - Esquema representativo de um processo de reconhecimento de padrões não-supervisionado. Adaptado de (Murty &amp; Devi 2011).....</i>	<i>67</i>
<i>Figura 36 - Figura representativa da interface de simulação tumoral em volumes CT .....</i>	<i>70</i>
<i>Figura 37 - Exemplo de 2 exames com número de cortes diferente; 37 a) contém 209 cortes enquanto 37 b) contem 347.....</i>	<i>71</i>
<i>Figura 38 - Imagem comprovativa de que todos os pontos gerados pelo algoritmo estão contemplados no interior do cone. (n=100).....</i>	<i>73</i>
<i>Figura 39 - Figura explicativa do critério matemático para a disposição dos centros das esferas geradas. ....</i>	<i>74</i>
<i>Figura 40 - Diferentes passos na execução de uma simulação de um tumor com 3 focos.....</i>	<i>75</i>
<i>Figura 41 - Figura da interface desenvolvida demonstrando que o algoritmo desenvolvido é automático. ....</i>	<i>76</i>
<i>Figura 42 - Interface desenvolvida para o desenho de ROI's em exames PET/CT.....</i>	<i>78</i>
<i>Figura 43 - Esquema explicativo de um processo de interpolação onde G representa os pontos da matriz e I os pontos interpolados .....</i>	<i>79</i>
<i>Figura 44 - Processo de fusão das modalidades PET/CT na interface desenvolvida para esse propósito.....</i>	<i>80</i>
<i>Figura 45 - Processo de gravação do novo volume de PET após ter sido corregistado .....</i>	<i>81</i>
<i>Figura 46 - Interface final onde é possível ver ambas as modalidades fundidas, bem como efetuar uma visualização do volume em 3D.....</i>	<i>82</i>

<i>Figura 47 - Interfaces desenvolvidas para posterior validação e gravação dos resultados das mesmas.</i> .....	82
<i>Figura 48 - Gráfico de dispersão, demonstrando a relação entre as intensidades PET e CT num exame analisado.</i> .....	85
<i>Figura 49 - Interface desenvolvida para a avaliação da heterogeneidade intratumoral num exame PET/CT</i> .....	86
<i>Figura 50 - Interface após ter classificado um tumor quanto à sua heterogeneidade. Trata-se do classificador binário e classificou corretamente neste caso.</i> .....	86
<i>Figura 51 - Exames relativos às três modalidades, CT, <sup>18</sup>FDG-PET e PET/CT, respetivamente de um indivíduo saudável (3 imagens superiores) e um indivíduos com tumor (3 imagens inferiores).</i> .....	88
<i>Figura 52 - Resultado da simulação de uma lesão pulmonar (imagem à direita) num exame de um indivíduo saudável (imagem à esquerda).</i> .....	90
<i>Figura 53 - Exemplos de tumores simulados em volumes de imagens CT de indivíduos saudáveis. Da esquerda para a direita estão representados os diferentes graus existentes (0/1/2/3).</i> .....	91
<i>Figura 54 - Resultado da simulação de uma lesão pulmonar (imagem à direita) num exame de um indivíduo saudável (imagem à esquerda).</i> .....	95
<i>Figura 55 - Exemplos de tumores simulados em volumes de imagens PET e PET/CT de indivíduos saudáveis. Da esquerda para a direita estão representados os diferentes graus existentes (0/1/2/3).</i> .....	96
<i>Figura 56 - Exemplo de um exame mal corregistado com artefacto de movimento (em cima) e um exame corretamente corregistado e fundido (em baixo).</i> .....	100
<i>Figura 57- Curva ROC relativo à regressão logística apresentada com o classificador binário.</i> .....	101

# LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1 - Escala de Zubrod e Karnofsky, com a respetiva descrição. Adaptado de (Fauci 2008).....</i>	<i>17</i>
<i>Tabela 2- Radionuclídeos utilizados em PET. Adaptado de (Kutz 2009).....</i>	<i>42</i>
<i>Tabela 3 - Exemplos de tarefas de classificação. Adaptado de (Theodoridis &amp; Koutroumbas 2008) .....</i>	<i>62</i>
<i>Tabela 4 - Distribuição de intensidades nos vários locais de um tumor.....</i>	<i>75</i>
<i>Tabela 5 - Tabela com os resultados obtidos após ter sido feita a validação junto dos quatro observadores experimentados, relativamente à simulação tumoral em CT. ..</i>	<i>91</i>
<i>Tabela 6 - Tratamento estatístico dos dados obtidos aquando da validação do algoritmo de simulação tumoral em CT.....</i>	<i>92</i>
<i>Tabela 7 - Tabela representativa da correspondência entre os valores de Kappa e a sua interpretação.....</i>	<i>93</i>
<i>Tabela 8 - Tabela com os valores de concordância relativos às avaliações efetuadas pelos observadores aquando da validação do algoritmo de CT.....</i>	<i>94</i>
<i>Tabela 9 - Tabela com os resultados obtidos após ter sido feita a validação junto dos quatro observadores experimentados, relativamente à simulação tumoral em PET/CT.....</i>	<i>96</i>
<i>Tabela 10 - Tratamento estatístico dos dados obtidos aquando da validação do algoritmo de simulação tumoral em PET/CT.....</i>	<i>97</i>
<i>Tabela 11 - Tabela com os valores de concordância relativos às avaliações efetuadas pelos observadores aquando da validação do algoritmo de PET/CT. ....</i>	<i>98</i>
<i>Tabela 12 - Tabela com a informação obtida relativamente aos coeficientes e a significância do modelo desenvolvido. ....</i>	<i>102</i>
<i>Tabela 13 - Tabela contendo a informação da matriz de confusão relativa ao melhor modelo encontrado através de uma regressão ordinal para o classificador desenvolvido. ....</i>	<i>103</i>



# NOTAÇÃO E TERMINOLOGIA

## Notação Geral

A notação ao longo do documento segue a seguinte convenção:

- **Texto em itálico** – para palavras em língua estrangeira (e.g., Inglês). Também utilizado para dar ênfase a um determinado termo ou expressão.
- **Texto em negrito** – utilizado para realçar um conceito ou palavra no meio de um parágrafo.

A presente dissertação foi elaborada ao abrigo do novo acordo ortográfico.

## Acrónimos

<b>2D</b>	2 Dimensions
<b>3D</b>	3 Dimensions
<b>CE</b>	Célula Estaminal
<b>CECI</b>	Célula Estaminal Cancerígena
<b>CPNPC</b>	Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células
<b>CPPC</b>	Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células
<b>CT</b>	Computed Tomography
<b>DICOM</b>	Digital Imaging and COmmunications in Medicine
<b>FBP</b>	Filtered Backprojection
<b>FDG</b>	Fluorodeseoxiglicose
<b>FOV</b>	Field Of View
<b>HU</b>	Hounsfield Units
<b>LOR</b>	Line of response
<b>LSO</b>	Lutetium Oxyorthosilicate
<b>MC</b>	Monte Carlo
<b>MPR</b>	<i>Multiplanar Reconstrucion</i>

<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PACS</b>	Picture Archiving and Communication System
<b>PET</b>	Positron emission tomography
<b>PET/CT</b>	Positron emission tomography/computed tomography
<b>PHS</b>	Patient Handling System
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>ROI</b>	Region Of Interest
<b>SUV</b>	Standard Uptake Value
<b>TOF</b>	Time Of Flight
<b>VALCSG</b>	<i>Veterans Affairs Lung Cancer Study Group</i>
<b>VOI</b>	Volume Of Interest

# CAPÍTULO 1

## INTRODUÇÃO

---

### 1.1. ENQUADRAMENTO

A nível mundial, o cancro do pulmão é responsável por mais de um milhão de novos casos em cada ano. (Dela Cruz et al. 2011) A incidência de cancro do pulmão continua a aumentar (0,5% ao ano) em paralelo com o aumento do consumo de tabaco. (Dela Cruz et al. 2011) A sobrevida global aos 5 anos é de cerca de 15%, sem grandes previsões de mudança. (Parente et al. 2007)

Em Portugal, relativamente à doença oncológica, situa-se em terceiro lugar, sendo a primeira causa de morte por cancro. O tabaco é responsável por cerca de 85% dos casos. (Parente et al. 2007)

Na última década, têm ocorrido avanços tecnológicos significativos em imagiologia médica com o objetivo de melhorar a acuidade do diagnóstico e consequentemente do prognóstico. A imagiologia médica tem por base a avaliação de tecidos e funções orgânicas do corpo humano, normais e anormais, por meio de imagens. Evidencia-se a Tomografia Computadorizada (CT) com reconstrução 3D e a Tomografia por Emissão de Positrões (PET).

A tomografia é uma técnica assistida por computador, em que os dados de diferentes perfis, diferentes técnicas imagiológicas, são combinados e calculados para formar imagens “em cortes” dos objetos analisados.

Uma imagem CT resulta no processamento por computador da informação recolhida após expor o doente a uma sucessão de exposições com raios X. Os tecidos com diferentes composições absorvem a radiação de forma diferente, ou seja, tecidos mais densos (como o fígado), ou com elementos mais pesados (como o cálcio

presente nos ossos), absorvem mais radiação que os tecidos menos densos (como o pulmão, que é constituído em muito por ar), produzindo assim uma imagem anatómica dos órgãos (Bettinardi et al. 2004).

Uma imagem PET é formada pela localização da aniquilação de positrões emitidos por radionuclídeos. Estes radiofarmácios são ligações químicas entre um elemento radioativo e uma molécula capaz de participar num determinado passo metabólico, sendo anteriormente injetado no doente. A fluorodesoxiglicose (FDG), marcada com flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ), é a mais usada em estudos PET pois permite a deteção de lesões neoplásicas correspondentes a regiões onde é mais intensamente metabolizado (Jerusalem et al. 2003). O flúor-18 ao ligar-se a uma molécula de glicose é absorvido pelas células devido ao metabolismo celular. O aumento de captação de FDG nessas células não indica diretamente que se trata de um tumor porque uma maior concentração pode também ocorrer em células como os leucócitos, mais conhecidos por glóbulos brancos e que intervêm na defesa do organismo contra infeções, originando imagens 'falsas' em PET. Um estudo histopatológico demonstra que o FDG consegue distinguir grupos de células hipóxicas, pouco nutridas e oxigenadas, que são mais resistentes em radioterapia e que mais tarde podem dar origem a metástases. O PET é fundamental no rastreamento de tumores assim como no planeamento em radioterapia com intensidade modelada. Assim, com o PET, obtém-se informação do estado funcional dos órgãos (mais especificamente do seu consumo reativo) e a distinção entre lesões malignas e benignas (Wernick & Aarsvold 2004; Bettinardi et al. 2004).

O parâmetro quantitativo na distinção entre lesões malignas e lesões benignas é designado por valor padronizado de captação, SUV (Standard Uptake Value), e é dado pelo quociente entre a quantidade de FDG existente num determinado volume em análise e a atividade total administrada ao doente, tendo em conta o seu peso. A partir da definição do volume de interesse (VOI) o software associado ao sistema indica o valor máximo, mínimo e médio do SUV correspondente. O valor máximo tem importância no diagnóstico porque é independente do VOI considerado e normalmente o tumor apresenta valores de SUV heterogéneos.

Por vezes é essencial determinar o perfil de uma lesão sem a necessidade de determinar o SUV desta lesão. Na determinação deste perfil delimita-se uma zona de interesse (ROI) sobre a lesão (Wernick & Aarsvold 2004; Ishihara 2004).

Um dos marcos históricos da Medicina Nuclear ocorreu, em 1998, quando surgiu o sistema PET/CT que alia a capacidade de obter imagens anatómicas precisas, por Tomografia Computadorizada, à potencialidade de obter imagens moleculares, por Tomografia de Emissão de Positrões (Jerusalem et al. 2003). O PET/CT é constituído por um sistema de suporte do doente e por uma 'gantry' onde se encontram os sistemas CT e PET, separadamente. Na realidade, trata-se de um novo paradigma de obtenção de informação imagiológica que revolucionou o uso do sistema PET em medicina nuclear e provocou um impacto significativo na prática em radiologia de imagens CT. A razão para todo este interesse reside na velocidade, na conveniência e precisão com que este tipo de sistema pode produzir imagens fundidas com ambas as características (molecular e anatómica) dos objetos em estudo, permitindo ao médico avaliar os dois tipos de informação em conjunto.

Do ponto de vista da medicina nuclear, o principal benefício do sistema PET/CT está na capacidade de localizar com precisão tumores primários que são os responsáveis pela formação de metástases.

Para o radiologista, a vantagem do PET/CT reside na maior sensibilidade deste sistema para deteção da malignidade do tumor, devido à sua informação metabólica, e das mudanças morfológicas do mesmo. Por outro lado, para o administrador de saúde, o benefício encontra-se na melhor relação custo-eficácia dos procedimentos, único versus duplo, possíveis com este tipo de sistemas (Wernick & Aarsvold 2004).

## **1.2. MOTIVAÇÃO E OBJETIVOS**

O presente trabalho tem por objetivo desenvolver uma ferramenta computacional de análise e classificação da heterogeneidade intratumoral em imagens <sup>18</sup>FDG-PET/CT. Associado a este ponto, pretende-se também criar um algoritmo de simulação de lesões tumorais de modo a evitar a constante

aquisição de volume de imagens  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT e proporcionar exames com as características de acordo com o pretendido de forma a possibilitar o desenvolvimento um classificador credível e robusto.

A execução desta dissertação foi realizada maioritariamente no Instituto de Biofísica e Biomatemática da Faculdade de Medicina de Coimbra, tendo sido os volumes de imagens  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT gentilmente fornecidos pelo ICNAS (Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde).

### **1.3. ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO**

O presente trabalho compreende, para além deste capítulo introdutório, mais seis capítulos distintos estruturados da seguinte forma:

- **Capítulo 2** – Pneumologia Oncológica

Neste capítulo é feita uma revisão teórica acerca das neoplasias pulmonares, bem como a introdução do conceito de heterogeneidade intratumoral e os seus modelos explicativos.

- **Capítulo 3** – Imagiologia Médica

Este capítulo é dedicado aos conceitos básicos relacionados com as modalidades de imagem que são relevantes para este trabalho e introduz o conceito de imagem híbrida, enfatizando a importância da combinação de informação anatómica e fisiológica na prática clínica.

- **Capítulo 4** – Simulação e Classificação Tumoral

Neste capítulo aborda-se a temática da simulação tumoral, bem como dos trabalhos feitos nessa mesma área e relacionados com a heterogeneidade intratumoral. São também apresentadas algumas noções de aprendizagem estatística e de reconhecimento de padrões importantes para o desenvolvimento desta dissertação.

- **Capítulo 5 – Métodos**

Nesta secção são descritos os métodos e técnicas utilizadas para desenvolver os vários algoritmos implementados no presente trabalho, bem como a abordagem adotada para a validação das imagens simuladas.

- **Capítulo 6 – Resultados e Discussão**

Os resultados obtidos na simulação de novos tumores em  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT e na classificação do grau de heterogeneidade tumoral são apresentados e discutidos neste capítulo.

- **Capítulo 7 – Conclusões**

As conclusões finais são formuladas e algumas sugestões para trabalhos futuros são apresentadas neste capítulo.

#### **1.4. PUBLICAÇÕES**

O trabalho desenvolvido no âmbito da presente tese resultou na seguinte publicação:

- C. M. Pereira, C. F. Gomes, F. J. Caramelo, A tool for automatic classification of heterogeneity of lung cancers based on PET/CT intensity values, apresentação de poster no European Association of Nuclear Medicine (EANM, 2013)



## CAPÍTULO 2

# PNEUMOLOGIA ONCOLÓGICA

---

### 2.1. NOÇÕES GERAIS

A Oncologia tem vindo a assumir uma importância cada vez maior dentro da Medicina, quer devido a um aumento da incidência e prevalência das patologias neoplásicas, quer devido à sua elevada morbidade e mortalidade. As doenças neoplásicas afetam indivíduos de ambos os sexos e de todas as faixas etárias; contudo, verifica-se uma maior incidência no sexo masculino, bem como um aumento de incidência com a idade (WHO 2005). Muitas vezes o prognóstico é reservado; no entanto, nas últimas décadas, tem-se assistido a avanços extremamente importantes no campo do diagnóstico e tratamento, que muito têm contribuído para a obtenção de melhores resultados.

#### 2.1.1. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Muitas vezes os conceitos de tumor e cancro são permutados, no entanto, existem diferenças relevantes entre ambos.

O termo tumor, que muitas vezes está associado ao termo neoplasia, deriva da palavra latina *tumor* que se traduz como inchaço ou tumefação. Os tumores podem ser benignos, pré-malignos ou malignos, não sendo necessariamente fatais, nem com tendências cancerígenas. Os tumores benignos tendem a ser encapsulados, não invadindo os tecidos adjacentes. Contudo, podem também comprometer a saúde, se crescerem o suficiente para comprimir ou obstruir outros

órgãos, como os tumores das glândulas suprarrenais, tumores hipofisários e fibromas uterinos (Jeremic 2011).

Na medida em que os termos referidos anteriormente estão definitivamente inter-relacionados, deve ser mencionado que um tumor não é necessariamente sinónimo de cancro. Um tumor caracteriza-se por um crescimento anormal de células, originando uma lesão ou uma protuberância que se pode desenvolver em qualquer parte do corpo, manifestando-se através de uma "massa" ou "nódulo", ao passo que um cancro é uma doença maligna em que as células cancerosas se dividem e crescem rapidamente e de forma descontrolada, invadindo os tecidos circundantes e podendo metastizar à distância.(Antoch et al. 2003)

As células cancerosas têm como uma das suas principais características a divisão e crescimento rápidos, invadindo outras partes saudáveis do corpo, resultando assim em tumores malignos (cancros) que poderão afetar as mesmas posteriormente. (Jeremic 2011)

O cancro é considerado uma doença degenerativa onde o crescimento celular é visto como incontrolável, enquanto os tumores benignos não se dividem nem se metastizam como o cancro. No entanto, existem tumores com potencial para se desenvolverem num cancro.

Os tumores benignos, se estiverem numa localização acessível, podem ser facilmente removidos através de cirurgia sem repercussões ou recidivas do mesmo. Os cancros, por outro lado, mesmo que sejam removidos por meio cirúrgico, têm uma grande probabilidade de recidiva, daí que sejam necessários tratamentos coadjuvantes, nomeadamente, quimioterapia e radioterapia (Fauci 2008).

O cancro do pulmão é uma doença maligna resultante da proliferação descontrolada de células do revestimento epitelial da mucosa dos brônquios e alvéolos pulmonares. Trata-se de uma neoplasia frequente e é responsável por cerca de 1/3 de todas as mortes por cancro, sendo a principal causa de morte por cancro nos homens desde 1955, e nas mulheres desde 1985. Assume-se como uma das patologias com maiores taxas de incidência e de mortalidade em todo o Mundo, embora fosse extremamente rara até ao aparecimento do tabagismo (Witschi 2001). Todavia, devido à redução dos hábitos tabágicos dos adultos nas últimas duas

décadas, tem-se verificado que a incidência do cancro do pulmão atingiu um planalto nos últimos anos (Shepherd 1999).

São vários os fatores de risco, interrelacionáveis e muitas das vezes potenciadores associados ao cancro do pulmão. De referir a estreita correlação dos fatores ambientais, ocupacionais e genéticos na génese da fisiopatologia do carcinoma pulmonar.

Muitas das vezes a neoplasia pulmonar revela-se um diagnóstico tardio, pela heterogeneidade da sua apresentação clínica, e pelo consequente subdiagnóstico de lesões inicialmente pouco sugestivas de manifestação desta patologia (Appearance et al. 2007).

### **2.1.2. ETIOLOGIA**

Apesar das causas do cancro do pulmão serem quase exclusivamente ambientais, é provável que exista uma variação individual substancial na suscetibilidade aos carcinogéneos respiratórios. O risco de neoplasia pode ser conceptualizado como reflexo das consequências conjuntas e da inter-relação entre a exposição aos agentes etiológicos ou protetores e a suscetibilidade individual a esses agentes (Swensen et al. 1998).

Dada a etiologia multifatorial do cancro do pulmão, as interações sinérgicas entre os vários fatores de risco podem ter consequências substanciais para o desenvolvimento da doença (Alberg et al. 2013).

O conhecimento emergente da genética no âmbito do cancro indica a relevância adicional das interações gene/ambiente.

O principal fator de risco do cancro do pulmão é o *tabagismo*, diretamente responsável por cerca de 85% dos casos de cancro do pulmão. Vários estudos, prospetivos e retrospectivos, provam que os fumadores têm um risco de contrair cancro do pulmão 14 vezes maior que os não-fumadores (Ahsan & Thomas 2004).

O risco é proporcional ao número de cigarros fumados por dia. A inalação passiva de fumo (exposição de não-fumadores ao fumo do cigarro de fumadores)

aumenta o risco até 3 vezes comparativamente ao risco de pessoas que não fumam e não sofrem essa exposição.

Quando o ambiente é considerado de um ponto de vista holístico, pode ser proposto um número ainda maior de interações. Por exemplo, o estrato socioeconómico está associado a diversos fatores de risco de cancro do pulmão:

- Tabagismo;
- Dieta;
- Exposição prolongada a asbestos, que atuam sinergicamente com o tabaco e causam também um tumor raro da pleura;
- Radiações, particularmente a inalação do gás radioativo radão, que se encontra em minas subterrâneas e nas próprias casas de habitação;
- Exposição ocupacional a arsénico, crómio, níquel e poluentes atmosféricos.

Assim, um estrato socioeconómico mais baixo está associado a um perfil desfavorável para esta patologia (Alberg et al. 2013).

Constitui ainda uma referência importante a pré-existência de doenças pulmonares não malignas, tais como Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, Fibrose Pulmonar Idiopática e Tuberculose na associação com o aumento das taxas de incidência de Cancro do Pulmão (Collins et al. 2007).

### **2.1.3. PATOLOGIA**

Existem quatro grandes tipos histológicos de cancro do pulmão, que perfazem 88% de todas as neoplasias pulmonares primárias:

- 1) Carcinoma de células escamosas ou epidermóides
- 2) Adenocarcinoma
- 3) Carcinoma de células grandes
- 4) Carcinoma de pequenas células

Os restantes incluem carcinomas indiferenciados, carcinoides, tumores das glândulas brônquicas e outros tipos raros de tumores (Fauci 2008).

Classicamente, e de acordo com a classificação empregue pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o cancro do pulmão é subdividido em dois grandes grupos:

- Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC)
  - Apresenta como três subtipos principais o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas ou epidermoides e o carcinoma de células grandes.
- Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células (CPPC)

Do ponto de vista da evolução clínica, prognóstico e resposta à terapêutica, os CPNPC têm uma história natural semelhante e representam cerca de 80% dos tumores do pulmão. Dado o diferente comportamento biológico e clínico dos CPPC, estes são considerados uma entidade separada, representando cerca de 20% dos tumores do pulmão (Barata & Costa 2007; Collins et al. 2007).

O carcinoma epidermoide é um tumor de localização predominantemente central, possui um padrão de crescimento lento e permanece sob formas localizadas durante mais tempo. Parece ser aquele que mais fortemente se relaciona com o fumo do tabaco, correspondendo a 30% de todos os carcinomas pulmonares (Jennings et al. 2004).

O adenocarcinoma é, presentemente, o tumor mais comum em não fumadores e nas mulheres. Tem uma localização predominantemente periférica, metastiza precocemente, quer a nível regional (gânglios linfáticos) quer à distância, e é considerado histologicamente heterogéneo. Corresponde a pouco mais de 30% de todos os carcinomas pulmonares (Kim et al. 2003).

O carcinoma de grandes células é o menos frequente e habitualmente apresenta-se sob a forma de grandes lesões periféricas, com tendência a envolver os gânglios linfáticos e a metastizar precocemente, o que lhe confere mau prognóstico.

Os CPPC são clinicamente mais agressivos que os CPNPC e normalmente apresentam-se como grandes massas centrais, com disseminação precoce, tanto ganglionar como à distância. Aquando do diagnóstico, cerca de 2/3 dos doentes

encontram-se num estadio avançado, implicando um pior prognóstico (Fauci 2008; Collins et al. 2007).

#### 2.1.4. ESTADIAMENTO

Aquando da realização do diagnóstico, mais de 90% dos doentes com neoplasia pulmonar são sintomáticos. Apenas uma pequena percentagem de doentes apresenta sintomatologia relacionada com o tumor primário, sendo que a maior parte tem sintomas sistémicos inespecíficos ou correlacionados com a presença de metástases (Yoder 2006).

Existe uma ampla variedade de técnicas que se encontram disponíveis para permitir um diagnóstico definitivo do cancro do pulmão e determinar a presença de disseminação loco-regional ou à distância.

Na determinação do estadio evolutivo do cancro e avaliação diagnóstica do tumor primário, a escolha do método mais indicado é ditada pela sintomatologia clínica e achados imagiológicos iniciais, permitindo uma diferenciação presuntiva entre os dois tipos principais de carcinoma pulmonar (o CPNPC e o CPPC). A escolha também é influenciada igualmente pela dimensão e localização do tumor primário, presença de metástases e pela condição clínica do doente (Rivera & Mehta 2007).

Para a avaliação destes parâmetros, torna-se necessário efetuar exames complementares, nomeadamente:

- a. Tomografia computadorizada (CT) torácica e abdominal superior

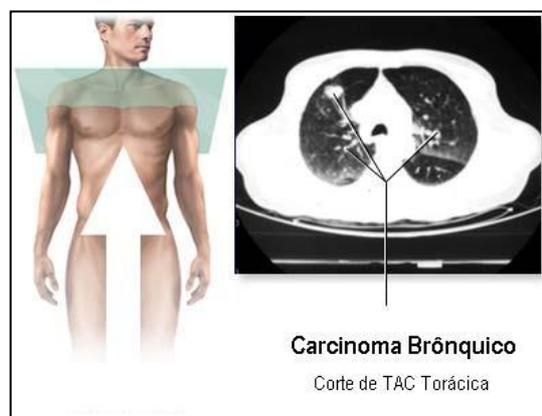


Figura 1 - Exemplo de uma CT torácica abdominal superior. Adaptado de (Fauci 2008)

- b. CT cerebral
  - i. No carcinoma pulmonar de pequenas células ou perante a presença de sintomatologia neurológica nos restantes.
- c. Cintigrama osteoarticular
- d. Painel bioquímico e hemograma com leucograma e plaquetas
- e. Ressonância magnética nuclear (RMN) torácica em casos selecionados
  - i. Tumor do sulco superior;
  - ii. Planos de clivagem;
  - iii. História alérgica de contrastes iodados;
  - iv. Caracterização de massas das suprarrenais.
- f. Tomografia por emissão de positrões (PET) com [<sup>18</sup>F]FDG
  - i. Esclarecimento de pequenos nódulos pulmonares;
  - ii. Dúvida na invasão de gânglios hilares ou mediastínicos;
  - iii. Estadiamento de “corpo inteiro” em casos selecionados.
- g. Mediastinoscopia
  - i. Dúvida na invasão de gânglios mediastínicos.

O estadiamento do cancro do pulmão, conjuntamente com o diagnóstico histológico do mesmo, são dois fatores essenciais para o planeamento da abordagem terapêutica, tendo igualmente um valor de prognóstico significativo (Fauci 2008).

O estadiamento compreende duas fases: em primeiro lugar, a determinação da localização tumoral (estadiamento anatómico) e, em segundo, a avaliação da capacidade do doente ser submetido aos diferentes tipos de tratamentos antitumorais mais indicados (estadiamento fisiológico)(Peskin et al. 2009).

O sistema de estadiamento do CPNPC segue o modelo adotado para a maioria das neoplasias sólidas, de acordo com as normas de estadiamento internacional do sistema TNM, em que o T diz respeito ao tumor primário, o N ao envolvimento ganglionar loco-regional e o M é relativo à ausência ou presença de metástases à distância. Decorrente da avaliação destes três fatores, procede-se à equivalência a um estadio, compreendido entre I a IV, com prognóstico e possibilidade de abordagem terapêutica curativa decrescente (Fauci 2008).

Da conjugação dos diversos níveis de envolvimento mencionados anteriormente, os quatro estadios podem ser subdivididos em sete, que serão apresentados em seguida:

### **Estadio Ia**

**T1N0M0** – tumor com dimensão  $\leq 3$  cm, rodeado por parênquima ou pleura visceral sem evidência broncoscópica para além do brônquio lobar. Sem metástases ganglionares e/ou à distância.

### **Estadio Ib**

**T2N0M0** – tumor com dimensão  $> 3$  cm ou de qualquer tamanho que invada a pleura visceral ou o brônquio principal a mais de 2 cm da carina, ou com atelectasia parcial. Sem evidência de metástases ganglionares e/ou à distância.

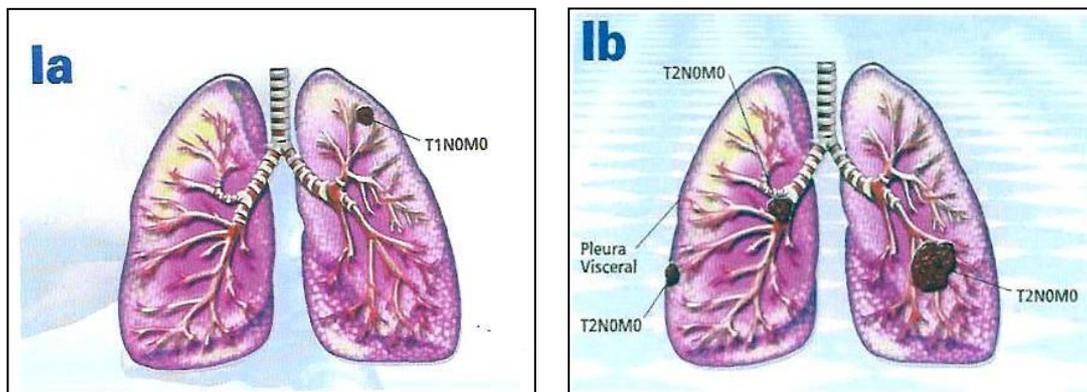


Figura 2 - Sistema de estadiamento TNM: Estadio Ia (esquerda) e estadio Ib (direita). Adaptado de (Fauci 2008)

### **Estadio IIa**

**T1N1M0** – tumor com características T1, com envolvimento dos gânglios peribrônquicos ou hilares homolaterais por extensão direta ou metastização.

### **Estadio IIb**

**T2N1M0** – tumor com características T2, com envolvimento ganglionar N1 e sem metástases à distância.

**T3N0M0** – tumor de qualquer tamanho que invade a parede torácica, o diafragma, a pleura mediastínica ou o pericárdio parietal; ou tumor num brônquio principal a menos de 2 cm da carina mas sem a envolver; ou associado a atelectasia total. Sem metástases ganglionares e/ou à distância.

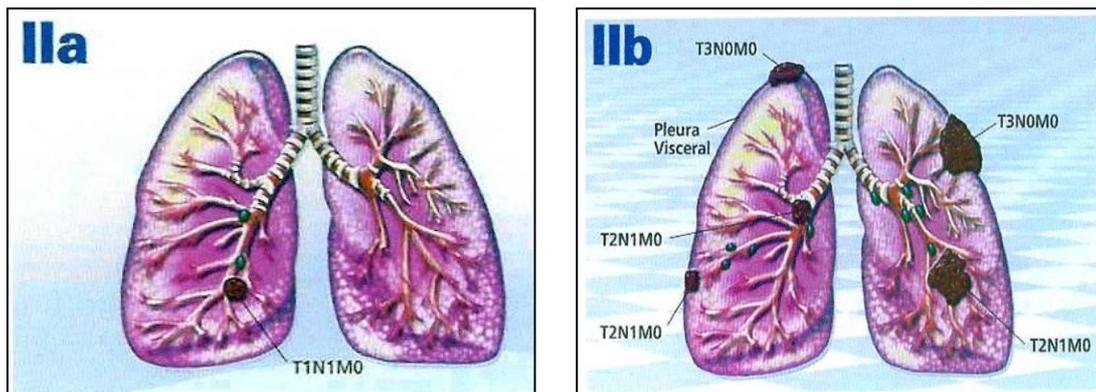


Figura 3 - Sistema de estadiamento TNM: Estadio IIa (esquerda) e estadio IIb (direita). Adaptado de (Fauci 2008)

### Estadio IIIa

**T3N1M0** – tumor com características T3 com envolvimento ganglionar N1 e sem metástases à distância.

**T1-3N2M0** – tumor com características T1, 2 ou 3 com envolvimento dos gânglios mediastínicos homolaterais e/ou subcarinais. Sem evidência de metástases à distância.

### Estadio IIIb

**T4NqqM0** – tumor de qualquer tamanho que invade o mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esófago, corpo vertebral ou carina. Pode manifestar-se também como um tumor com derrame pleural ou pericárdico maligno ou um nódulo satélite dentro do lobo do tumor primário.

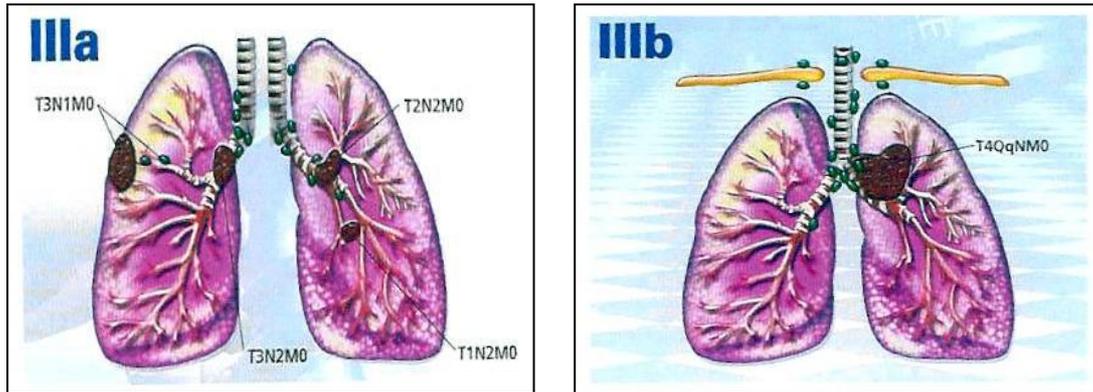


Figura 4 - Sistema de estadiamento TNM: Estadio IIIa (esquerda) e estadio IIIb (direita). Adaptado de (Fauci 2008)

### Estadio IV

**TqqN3M0** – qualquer T e: envolvimento ganglionar bilateral ou mediastínico contralateral e/ou escalenos ou supraclaviculares, homo ou contralaterais.

**TqqNqqM1** – tumor de qualquer tamanho com ou sem envolvimento ganglionar e com metástases num lobo diferente do tumor primário e/ou à distância.

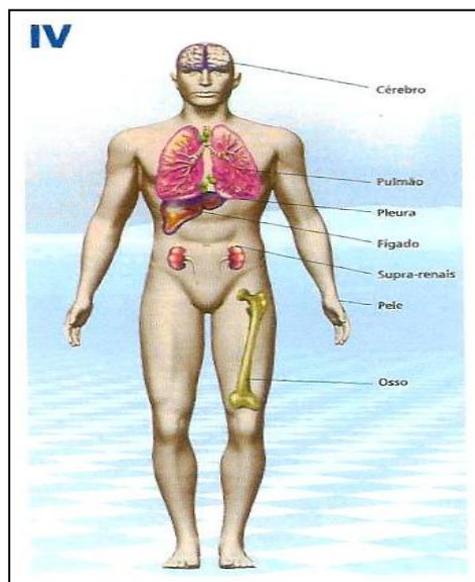


Figura 5 - Sistema de estadiamento TNM: Estadio IV. Adaptado de (Fauci 2008)

No caso dos CPPC usa-se mais frequentemente o sistema de estadiamento *Veterans Affairs Lung Cancer Study Group (VALCSG)* que os classifica em dois grupos:

- 1) Doença limitada;
- 2) Doença extensa/disseminada.

É também importante referir ainda o chamado *Performance Status*, segundo o qual é avaliado o estado geral do doente. Este dado é extremamente relevante na escolha da terapêutica a adotar, bem como de grande importância em termos de prognóstico. Para este efeito são utilizadas as escalas de Zubrod e Karnofsky (Fischer et al. 2009).

Tabela 1 - Escala de Zubrod e Karnofsky, com a respetiva descrição. Adaptado de (Fauci 2008)

Capacidade Funcional do		
Paciente		Critérios
ZUBROD	KARNOFSKY	
0	100 – 90 %	Paciente assintomático ou com sintomas mínimos
1	89 – 70 %	Paciente sintomático, mas com capacidade para o atendimento ambulatorio
2	69 – 50 %	Paciente que permanece no leito menos de metade do dia
3	49 – 30 %	Paciente que permanece no leito mais de metade do dia
4	29 – 10 %	Paciente acamado necessitando de cuidados médicos

## 2.2. HETEROGENEIDADE INTRATUMORAL

O desenvolvimento e homeostase de um organismo multicelular, como é o Ser Humano, depende de um elaborado sistema de contacto inter e intracelular, que permite controlar e manter o equilíbrio entre o crescimento, proliferação, diferenciação, sobrevivência, morte e/ou metabolismo celular nos diversos tecidos e órgãos (Silva et al. 2008). Neste sentido, alterações nestes processos podem conduzir ao aparecimento de variadas patologias, como é o caso do cancro.

O cancro que pode ser também definido como uma doença multifatorial está, normalmente, associada à combinação de fatores ambientais, genéticos e/ou epigenéticos, que culminam na alteração das vias de sinalização que regulam a proliferação, diferenciação e/ou morte celular (Hanahan & Weinberg 2000).

Por outro lado, a carcinogénese é um processo multifásico e multifatorial em que várias e progressivas alterações genéticas e/ou epigenéticas levam à aquisição do fenótipo maligno pelas células normais (Tysnes & Bjerkvig 2007). Este processo engloba três fases distintas: a iniciação, em que ocorrem alterações genéticas irreversíveis; a promoção, em que ocorre aumento da proliferação das células iniciadas, conduzindo à sua acumulação; e a progressão, em que há formação de novas mutações genéticas que conduzem à aquisição de um fenótipo maligno ou invasivo irreversível (Visvader 2011).

Neste contexto, os cancros apresentam uma heterogeneidade associada que resulta da coexistência de múltiplas subpopulações celulares neoplásicas com características e comportamentos biologicamente distintos. Esta heterogeneidade tumoral está relacionada, entre outros fatores, com a atividade proliferativa celular, a existência de áreas de necrose, grau de vascularização, metabolismo energético, hipoxia e a expressão de recetores específicos (Marusyk & Polyak 2010).

### **2.2.1. MODELOS EXPLICATIVOS DE HETEROGENEIDADE TUMORAL**

Apesar das alterações genéticas e/ou epigenéticas serem amplamente reconhecidas como as principais responsáveis pelo fenótipo tumoral, os mecanismos moleculares e celulares subjacentes à heterogeneidade tumoral continuam a assumir uma questão de interesse central em Oncologia clínica. Deste modo, estudos recentes colocam em evidência dois modelos distintos para explicar a heterogeneidade tumoral: o modelo da célula estaminal cancerígena (CEC) ou hierárquico e o modelo estocástico (Fulda & Pervaiz 2010).

As células estaminais (CE) apresentam duas características básicas: a capacidade de auto-renovação através de um processo de divisão simétrica, em que uma CE dá origem a duas células iguais a ela própria, e a capacidade de se

diferenciarem em células especializadas por um processo de divisão assimétrica no qual uma CE dá origem a uma nova célula estaminal e a uma célula precursora de linhagem, que por sua vez originarão as células diferenciadas e maduras. Estas células por possuírem elevado potencial de divisão são mais suscetíveis a alterações genéticas relativamente às células mais diferenciadas que têm a sua capacidade de divisão celular mais reduzida (Shackleton 2010).

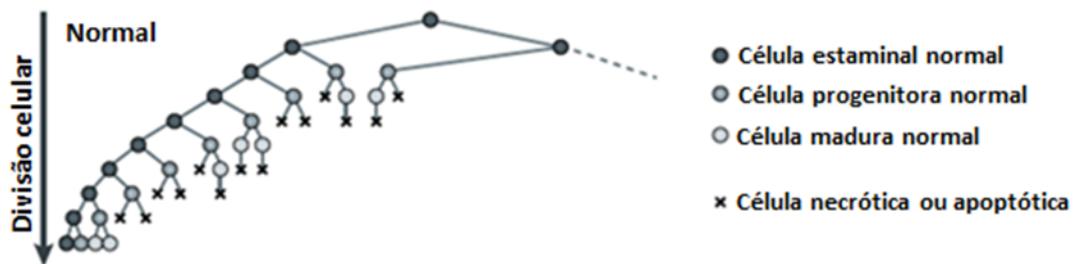


Figura 6 - Exemplo da divisão celular normal de uma célula estaminal. Adaptado de (Nguyen et al. 2012)

O modelo hierárquico ou da célula estaminal cancerígena (CEC) refere que os tumores se encontram organizados de forma hierárquica com as CEC a ocuparem o topo da pirâmide, tal como no modelo de divisão celular normal. De acordo com o mesmo, existem maioritariamente dois tipos de subpopulações distintas dentro da população total de células malignas, as CECs e outras células cancerígenas com potencial de divisão mais baixo. Ainda no que diz respeito a este modelo, a progressão e crescimento tumoral são mantidas por células que possuam a capacidade de CECs, isto é, por definição apresentem potencial de autorrenovação e capacidade proliferativa autónoma, enquanto as outras têm uma capacidade proliferativa mais limitada apesar de reterem as mutações oncogénicas das suas progenitoras malignas (Lobo et al. 2007; Fulda & Pervaiz 2010). Segundo este modelo apenas as CECs têm potencial tumorigénico, isto é a capacidade de gerar um novo tumor com as características do tumor inicial. Além disso, as CECs à semelhança das suas homólogas normais possuem mecanismos que lhes conferem capacidades intrínsecas de sobrevivência, crescimento e diferenciação,

independentemente da forma como o processo de diferenciação foi afetado. Estas propriedades permitem-lhes resistir aos efeitos citotóxicos da quimioterapia e/ou radioterapia.

Segundo esta perspetiva, a eliminação das CECs é fundamental para travar a progressão e o crescimento tumoral, bem como para evitar a recidiva oncológica dos doentes com cancro (Stevens et al. 2004).

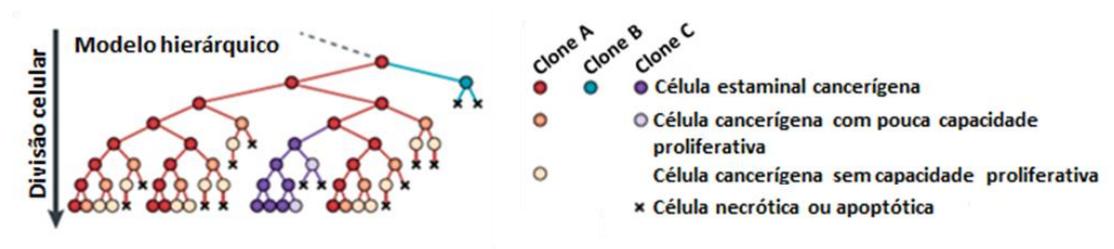


Figura 7 - Exemplo da divisão celular da célula estaminal cancerígena. Adaptado de (Nguyen et al. 2012)

Por outro lado, o modelo estocástico preconiza que todas as células cancerígenas dentro de um tumor possuem a mesma capacidade de funcionar como CECs e, deste modo, de proliferar extensivamente e formar novos tumores, sendo a sua atividade regulada por uma variável estocástica intrínseca. Desta forma, experimentalmente, este modelo pode ser comparado com uma hierarquia em que as CECs são raras e produzem células com baixo potencial proliferativo, pois só uma pequena população celular num determinado momento exibe atividade de CEC (Fulda & Pervaiz 2010; Shackleton 2010; Nguyen et al. 2012). Segundo este modelo, para a erradicação completa de doenças, como o cancro, é necessária a eliminação de todas as células cancerígenas.

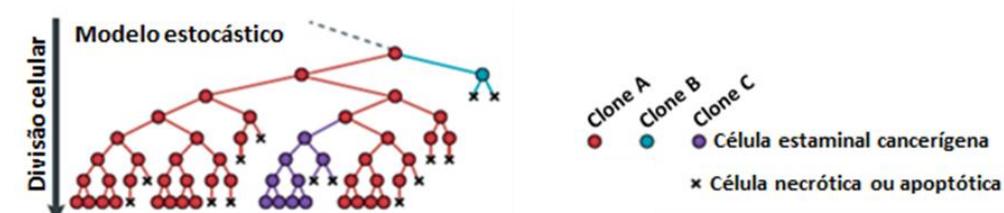


Figura 8 - Exemplo da divisão celular segundo o modelo estocástico. Adaptado de (Nguyen et al. 2012)

Deste modo, o cancro pode surgir quer a partir de CECs, ou a partir de células mais diferenciadas (Shackleton 2010; Visvader 2011), que acumulam alterações genéticas que resultam num aumento da expressão de proto-oncogenes ou na diminuição da expressão de genes supressores tumorais. Durante a transformação neoplásica também podem ocorrer alterações na expressão de genes antiapoptóticos ou diminuição da expressão dos genes próapoptóticos, que condicionam a sua resposta à terapia.



## CAPÍTULO 3

# IMAGIOLOGIA MÉDICA

---

### 3.1. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Tomografia pode ser definida como um processo para produzir uma imagem tridimensional, por planos e à profundidade desejada, de estruturas internas de um objeto sólido (como o corpo humano). Esta aquisição é obtida através da observação e registo das diferenças nos efeitos sobre a passagem de ondas de energia que interagem com essas estruturas. A CT é uma modalidade de imagiologia médica, não invasiva, cujo princípio de funcionamento se baseia na utilização de raios X para calcular a distribuição de um parâmetro físico (coeficiente de atenuação linear) dentro de um corte transversal do corpo humano ao longo de um único eixo (Bharath 2008).

#### 3.1.1. PRINCÍPIOS FÍSICOS DOS RAIOS X

Os raios X são ondas eletromagnéticas que são geradas por processos físicos que ocorrem dentro da matéria ao nível atômico. Os comprimentos de onda ( $\lambda$ ), variam de  $10^{-12}$  a  $10^{-8}$ m. No entanto, no domínio das aplicações médicas, o intervalo de  $\lambda$  relevantes é ainda mais estreito, estando compreendidos entre  $6 \times 10^{-12}$  e  $1,2 \times 10^{-10}$ m. (Cierniak 2011) A energia de um fóton de raio X ( $E$ ) é inversamente proporcional ao seu  $\lambda$ , sendo descrita pela seguinte expressão:

$$E = \frac{hc}{\lambda} \quad (1)$$

onde  $h$  é a constante de Planck ( $6.63 \times 10^{-34} J \cdot s$ ) e  $c$  a velocidade da luz no vácuo ( $3 \times 10^8 m/s$ ). Deste modo, pode concluir-se que os fótons de raios X com energias mais elevadas têm  $\lambda$  mais curtos do que os fótons com energias mais baixas.

No que diz respeito ao uso clínico de raios X, a energia de um raio X é um fator decisivo que determina a utilidade de um fóton. Fótons de baixa energia são incapazes de penetrar em camadas mais espessas de matéria, enquanto os de alta energia, com maior frequência e mais penetrantes, não permitem obter informação de baixo contraste apropriado, tornando-se assim inúteis para a imagiologia de diagnóstico.

Tendo por base os processos físicos adjacentes à produção dos raios X, estes podem ser divididos em dois grupos distintos:

- 1) Radiação de *Bremsstrahlung*
- 2) Raios X característicos

A radiação de *Bremsstrahlung* (figura 9) é um processo físico que ocorre após a passagem de uma partícula carregada perto do núcleo, exercendo uma força de repulsão ou de atração, se a carga for positiva ou negativa, respetivamente. Esta interação entre a partícula carregada e o núcleo induz uma diminuição da velocidade da partícula e, conseqüentemente, diminuição da sua energia cinética. Esta perda de energia traduz-se na emissão de fótons. A probabilidade de uma partícula carregada perder energia é tanto maior quanto maior for a sua proximidade do núcleo, no momento da passagem pelo mesmo (Wong 2011).

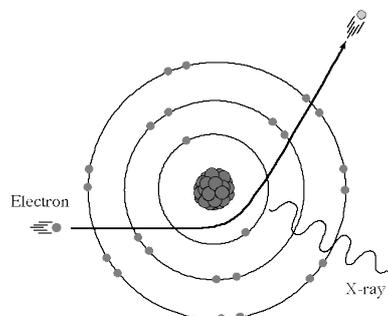


Figura 9 - Produção de radiação Bremsstrahlung, após passagem de uma partícula carregada ao perto do núcleo. Adaptado de (Als-Nielsen & McMorrow 2011)

A intensidade de radiação de *Bremsstrahlung* é inversamente proporcional ao quadrado da massa da partícula incidente. Esta radiação tem pouca importância quando se trata de partículas pesadas. A emissão da energia eletromagnética na forma de um fóton, pode variar de zero até à energia cinética total da partícula.

A intensidade total da radiação de *Bremsstrahlung* ( $I_{Bremsstrahlung}$ ) que resulta de uma partícula carregada de massa  $m$  e carga  $z_e$  incidente sobre os núcleos alvo com carga  $Z_e$  proporcional a:

$$I \propto \frac{Z^2 z^4 e^6}{m^2} \quad (2)$$

O processo de *Bremsstrahlung* é responsável pelo espectro contínuo de raios X, uma vez que a energia cinética perdida pelo eletrão é transformada em radiação eletromagnética.

O eletrão, ao desacelerar, pode transmitir parte da sua energia a um outro eletrão (colisão inelástica) ao mesmo tempo que é defletido. No entanto, o eletrão incidente pode ter energia suficiente para ejetar um eletrão do átomo. Um outro eletrão, de um nível de energia inferior, automaticamente preenche essa lacuna, emitindo-se um fóton, cuja energia é proporcional à diferença de energias entre os respetivos estados de energia (Pope 1999). O fóton emitido corresponde à emissão ou característica dos raios X.

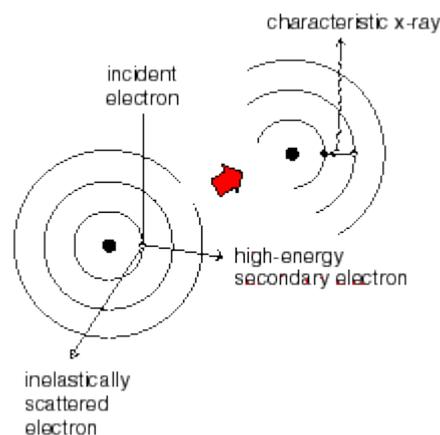


Figura 10 - Produção de radiação característica de raios X. Adaptado de (Als-Nielsen & McMorrow

2011)

Num caso mais extremo, o elétron incidente, pode transmitir toda a sua energia ao elétron (colisões elásticas), dando origem à ocorrência do efeito de Joule (geração de calor).

### 3.1.2. TUBO DE RAIOS X

A utilização de raios X é essencial em aplicações industriais e clínicas. A sua produção é feita a partir de um acelerador de feixe de elétrons designado por tubo de raios X. Estes dispositivos reúnem as condições necessárias para a produção de raios X, tanto radiação *Bremsstrahlung*, como raios X característicos.

Os tubos de raios X são essencialmente constituídos por uma âmpola a baixa pressão, um cátodo e um ânodo rotativo onde é produzida a radiação X (figura 11). Uma corrente elétrica é aplicada ao cátodo (filamento metálico, sendo utilizado frequentemente tungsténio) provocando o aquecimento deste. Quando a temperatura atinge um determinado limite, a energia térmica é absorvida pelos átomos originando a emissão de um pequeno número de elétrons da superfície metálica desse filamento (emissão termiônica). Os elétrons ejetados sofrem uma aceleração devido a uma diferença de potencial (na ordem das dezenas a centenas de keV) existente entre o cátodo, e o ânodo (Smith & Webb 2010).

Apenas cerca de 1% da energia proveniente da colisão do feixe de elétrons com o alvo metálico é transformada em raios X e a restante (99%) é convertida sob a forma de calor. Devido à produção de grandes quantidades de calor, o alvo encontra-se em constante rotação, distribuindo o calor uniformemente, para evitar o sobreaquecimento do mesmo.

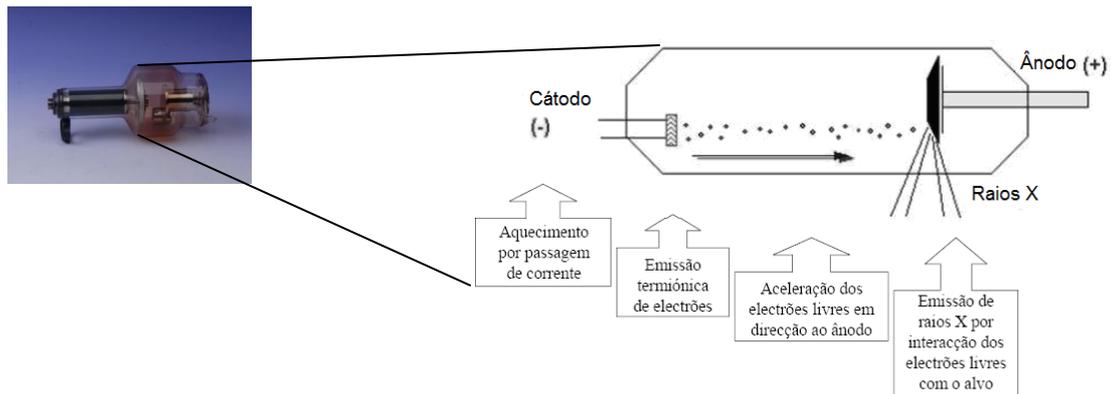


Figura 11 - Exemplo de um tubo de raio X. Adaptado de (Smith & Webb 2010)

Os raios X produzidos, imediatamente após a colisão dos eletrões no alvo metálico, são designados por radiação primária. No entanto, nem todos os raios X produzidos são adequados para diagnóstico, sendo os de baixas energias filtrados no tubo de raios X, ficando seleccionados apenas os raios X que possuem energia adequada para o diagnóstico pretendido – feixe útil (Smith & Webb 2010).

### 3.1.3. INTERAÇÃO COM A MATÉRIA DOS RAIOS X

Quando um fóton interage com a matéria, pode transferir parcial ou totalmente a sua energia, levando à excitação ou ionização dos átomos da mesma. Geralmente, quanto maior a massa das partículas da matéria, maior é a probabilidade da radiação ser absorvida pela mesma.

Existem várias formas dos raios X interagirem com a matéria. Uma vez que as energias típicas de fótons de raios X utilizados em CT estão na gama de 20 a 140 keV (Hsieh 2009), nem todos os mecanismos de interação serão aprofundados neste subcapítulo por não apresentarem interesse para a análise que se está a conduzir. Assim sendo, os mais relevantes são:

- 1) Efeito fotoelétrico
- 2) Efeito de Compton
- 3) Dispersão de *Rayleigh*

O efeito fotoelétrico é um processo que ocorre quando há interação dos fótons com elétrons orbitais do átomo levando à ionização do átomo (L'Annunziata 2012).

Neste processo, quando a energia do fóton ( $E_y$ ) é superior à energia de ligação do elétron ( $E_B$ ), o fóton transfere a sua energia, na sua totalidade, para o elétron fortemente ligado ao núcleo, ejetando-o do átomo (figura 12). O elétron ejetado é geralmente designado por fotoelétron (Noz et al. 2008). A energia cinética ( $E_c$ ) do fotoelétron ejetado é igual à diferença entre a energia do fóton incidente e a energia de ligação do átomo do meio.

$$E_c = E_y - E_B \quad (3)$$

A ejeção do elétron deixa uma lacuna na sua camada energética, sendo esta rapidamente preenchida através da captura de elétrons livres do meio e/ou rearranjo dos elétrons periféricos, resultando na emissão de radiação característica. (F. Khan 2003)

A probabilidade deste processo ocorrer ( $P_{Efeito\ Fotoelétrico}$ ) diminui com o aumento da energia dos fótons incidentes ( $E$ ) e aumenta com o aumento do número atômico do material ( $Z$ ).

$$P_{Efeito\ Fotoelétrico} = \frac{Z^3}{E^3} \quad (4)$$

O efeito fotoelétrico é dominante em tecidos humanos para energias aproximadamente inferiores a 50 keV, apresentando um papel determinante na aquisição de imagens de raios X.

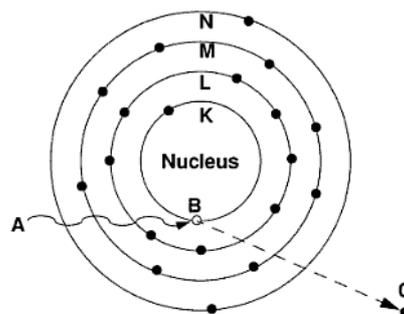


Figura 12 - Modelo representativo do efeito fotoelétrico. Adaptado de (Noz et al. 2008)

O efeito de Compton é um processo que ocorre quando há interação de um fóton com o elétron que se encontra numa das orbitais de menor energia (orbitais mais externas), resultando na sua expulsão do átomo. (L'Annunziata 2012)

Como a energia de ligação destes elétrons é muito baixa considera-se que o elétron é livre e a sua energia pode ser ignorada.

Depois da interação, o fóton incidente sofre uma alteração na sua trajetória e o elétron é ejetado do átomo com alguma energia cinética, sendo esta igual à diferença de energias do fóton incidente, antes e depois da interação (F. M. Khan 2003).

O fóton, ao continuar a atravessar a matéria, pode voltar a interagir com outros elétrons provocando ionizações, excitações (efeito de Compton, efeito fotoelétrico) ou simplesmente não voltar a interagir.

A energia transferida não depende das propriedades do material ou da densidade eletrónica.

De acordo com a energia inicial do fóton incidente, o ângulo de deflexão varia consideravelmente, entre 0 a 180 graus. Quanto maior for a energia, maior é a probabilidade de *forward scattering*, correspondendo a um ângulo de deflexão menor do que 90 graus (Michael 2001).

Tendo em conta a gama de energias usadas em diagnóstico através da aquisição de imagens CT, o efeito de Compton é considerado o tipo de interação predominante, relativamente à análise de tecidos moles. (Noz et al. 2008)

A probabilidade de ocorrer efeito de Compton depende da densidade eletrónica do meio, pelo que aumenta linearmente com o aumento do número atómico, e diminui linearmente com a energia do fóton  $\left(\frac{Z}{E}\right)$ .

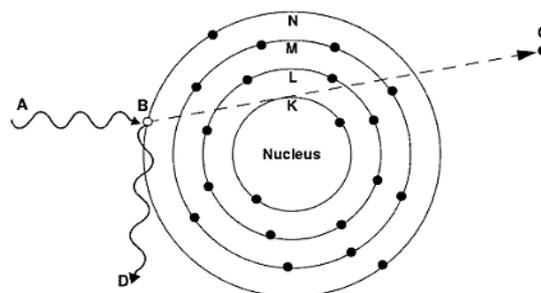


Figura 13 - Modelo representativo do efeito de Compton. Adaptado de (Noz et al. 2008)

A dispersão de *Rayleigh* ocorre quando um fóton incidente interage com um elétron orbital, sem haver excitação ou ionização, isto porque a energia do fóton incidente é inferior à energia de ligação do elétron orbital.

Este tipo de colisão é designada por colisão elástica, ocorrendo para pequenas energias e a sua probabilidade aumenta com o número atômico.

O fóton incidente é absorvido pelo átomo, sendo depois reemitido, sem qualquer alteração do seu estado energético, apenas com uma ligeira alteração na trajetória. A alteração sofrida na direção é tanto menor quanto maior for a energia do fóton. (Noz et al. 2008)

Considerando os três mecanismos de interação de raios X com a matéria descritos anteriormente, a dispersão de *Rayleigh* é o que tem menor probabilidade de ocorrência.

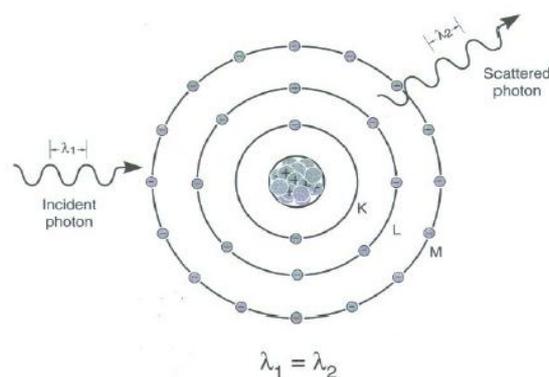


Figura 14 - Modelo representativo da dispersão de Rayleigh. Adaptado de (Noz et al. 2008)

À medida que a energia do fóton aumenta, a probabilidade de efeito fotoelétrico ocorrer diminui significativamente, para maiores energias de raios-X. Por sua vez, com o aumento da energia de raios X, o efeito de Compton começa a ocorrer com muito mais frequência. Relativamente à dispersão de *Rayleigh*, pode-se verificar que esta ocorre principalmente por via de raios-X de baixa energia. (Bui & Taira 2010)

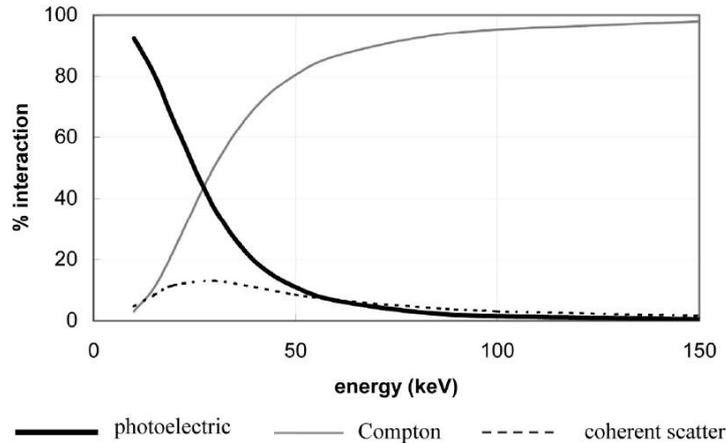


Figura 15 - Gráfico explicativo da contribuição relativa de cada tipo de mecanismo de interação de raios X com a matéria. Adaptado de (Hsieh 2009)

#### 3.1.4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA DA CT

A CT surgiu de forma a colmatar uma das maiores desvantagens da imagem de raios X convencional (sobreposição de órgãos/estruturas em imagens 2D). Esta foi a primeira tecnologia que permitiu a obtenção, de uma forma não-invasiva, de imagens transversais de alta qualidade do organismo humano *in vivo*, revolucionando as imagens médicas.

O primeiro sistema de CT para fins clínicos foi desenvolvido em 1971, por Godfrey Newbold Hounsfield, com a finalidade de realizar exames médicos somente à cabeça. Em 1974, foi instalado o primeiro sistema de corpo inteiro. Alguns detalhes técnicos foram aperfeiçoados entre 1980 e 1990, quando surgiu o primeiro sistema helicoidal, melhorando assim a capacidade de diagnóstico em técnicas de imagem 3D (Lindell et al. 2005).

Quando os raios X atravessam a matéria, podem ser transmitidos sem ocorrer interação, ou podem interagir segundo os processos físicos referidos anteriormente.

A combinação destes processos é genericamente designada por atenuação e é representada pelo coeficiente de atenuação linear ( $\mu$ ).

O  $\mu$  diminui com o aumento da energia dos fótons e aumenta com a densidade da matéria. Num feixe de fótons incidente, após sofrer atenuação, a intensidade do feixe transmitido ( $I_x$ ) é descrita pela lei de Beer-Lambert:

$$I_x = I_0 e^{-\mu x} \quad (5)$$

onde  $I_0$  representa a intensidade inicial dos raios X e  $x$  corresponde à espessura do material (uniforme).

Na figura 16 pode observar-se o  $\mu$  total em água, que é utilizado como referência no caso dos tecidos humanos moles (músculo, por exemplo).

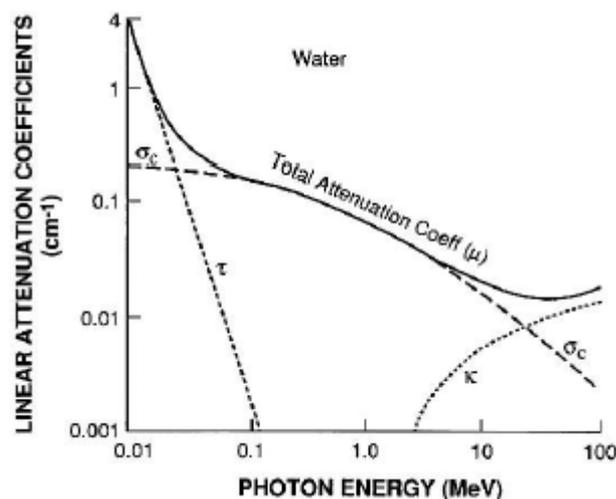


Figura 16 - Coeficiente de atenuação linear dos raios  $\gamma$ , com diferentes energias, na água. Adaptado de (Cierniak 2011)

Como o corpo humano não é constituído pelo mesmo tipo de material, este é considerado não uniforme e desta forma uma imagem CT é essencialmente um mapa espacial de coeficientes de atenuação do objeto em estudo.

Para ser possível a reconstrução de imagens de secções transversais de um objeto, a CT consiste em milhares de medições de atenuação.

O coeficiente de atenuação, para cada ponto da imagem, é determinado pela média de atenuação de todos os raios X que passam nesse ponto e é armazenado numa matriz quadrada.

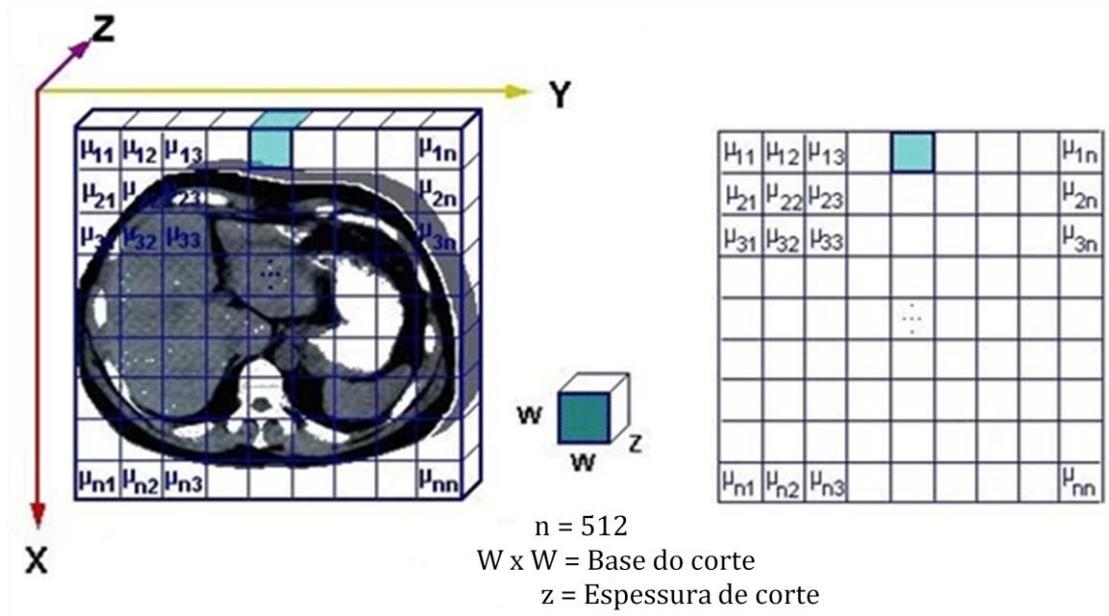


Figura 17 - Exemplo de uma matriz de determinação dos coeficientes de atenuação segundo uma determinada direção.

Adaptado de (Bui & Taira 2010)

Cada elemento da matriz corresponde a um pixel da imagem, que na realidade representa um pequeno volume (voxel). A cada voxel é atribuído um valor numérico de acordo com o grau de atenuação do raio X nesse mesmo voxel. No entanto, como este parâmetro varia de acordo com a energia do espectro de raios X, é necessário efetuar uma normalização dos dados. (Bailey et al. 2004)

Assim sendo, a intensidade de cada pixel num exame CT é dada em unidades de *Hounsfield* (HU), que é obtida segundo a seguinte expressão:

$$HU = \frac{\mu_x - \mu_{\text{água}}}{\mu_{\text{água}}} \times 1000 \quad (6)$$

onde  $\mu_x$  representa o coeficiente de atenuação do pixel correspondente e  $\mu_{\text{água}}$  o coeficiente de atenuação da água.

As HU são normalizadas numa escala que varia aproximadamente entre -1000 HU (correspondentes ao ar) e 3000 HU (correspondente a osso denso), onde a água é a referência. As HU são muito importantes na interpretação de imagens médicas auxiliando a classificação do tipo de tecido em causa (figura 18).

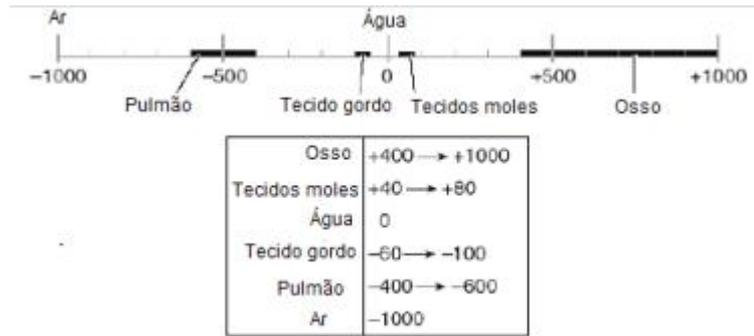


Figura 18 - Exemplo de coeficientes de atenuação lineares em alguns tecidos humanos para raios X com energia de 60 KeV em unidades de Hounsfield. Adaptado de (Brady 2011)

Os coeficientes de atenuação depois de serem traduzidos em HU são convertidos numa escala de tonalidades de cinzentos. Para uma interpretação mais correta e detalhada de certas estruturas do corpo/patologias, é possível, em tempo real, seleccionar uma escala de cinzentos modificada de modo a exibir a imagem da estrutura (figura 19).

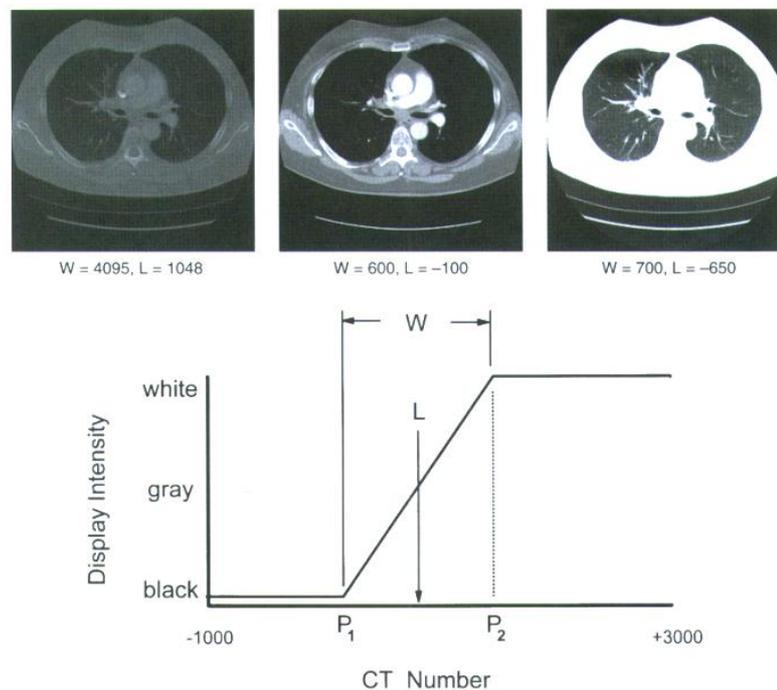


Figura 19 - Características distintas de uma imagem de CT ao exibir a mesma fatia seleccionando diferentes janelas. Adaptado de (Brady 2011)

### 3.1.5. SISTEMAS DE AQUISIÇÃO

Desde o aparecimento do primeiro equipamento de CT, verificou-se uma evolução significativa nesta tecnologia, resultando numa aquisição de dados mais fiável e precisa. Deste modo, foi permitido aos médicos realizarem um diagnóstico mais eficaz, bem como melhorar a monitorização de uma grande variedade de patologias.

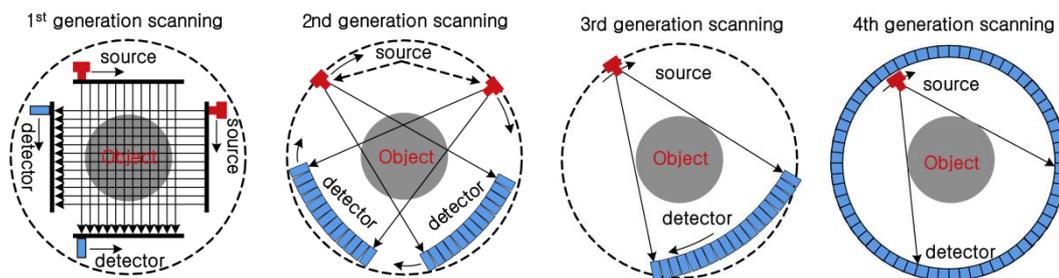


Figura 20 - Primeiras quatro gerações de scanners de CT. Adaptado de (Kim et al. 2011)

A evolução destes sistemas quanto ao modo de disposição dos detetores e da fonte de raios X em torno do objeto foi distribuída, até ao momento, por seis gerações.

As duas primeiras gerações de *scanners* foram usadas principalmente para aquisições de imagens da cabeça, onde os princípios de funcionamento consistiram em movimentos de translação e rotação em torno da cabeça do paciente (Oldham & Dillman 2009).

Os dispositivos de 1ª geração utilizam feixes paralelos muito finos onde a emissão do feixe de fótons é direcionada individualmente para cada detetor que se move com movimentos de translação e rotação. A principal desvantagem deste sistema é que o tempo de aquisição de imagem era demasiadamente longo ( $\pm 300$  s), o que aumentava a probabilidade de ocorrência de artefactos devido aos movimentos do paciente.

Para colmatar este problema, surgiram os feixes divergentes (feixe de fótons que à saída do tubo de raios X se dispersa devido à existência de uma pequena abertura angular). Embora tenham o mesmo tipo de movimento, a obtenção da imagem é bastante mais rápida ( $\pm 20$  s), devido à deteção dos feixes de fótons de

raios X transmitidos ser feita por um maior número de detetores. No entanto, as duas primeiras gerações foram rapidamente substituídas pela terceira e quarta gerações.

Estas duas gerações de CT eliminaram o movimento translacional, mantendo somente o de rotação.

Na terceira geração, tanto a fonte como os detetores, encontram-se dispostos sobre uma geometria equiangular, rodando sincronamente em torno do eixo central, obtendo-se tempos de aquisição mais rápidos (1 a 3 s).

Nestes sistemas são usados dois colimadores paralelos à saída do tubo de raios X de modo a moldar o feixe inicial com a abertura angular e espessura de corte desejadas. O feixe de fótons é emitido de uma forma pulsada e é colimado para aberturas angulares entre 30° a 45°.

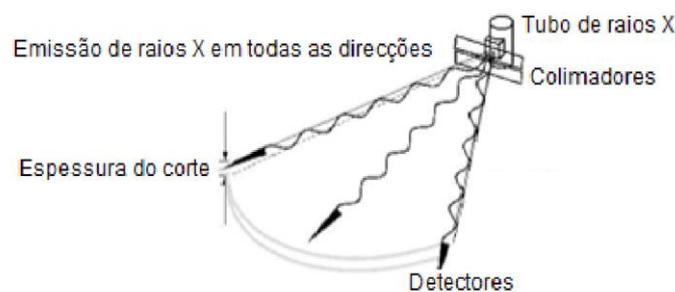


Figura 21 - Esquema da emissão de raios X ao passar por dois colimadores paralelos, definindo a espessura de corte desejada. Adaptado de (Pope 1999)

A única diferença entre os sistemas de terceira geração e os de quarta geração consiste na existência de um anel completo de detetores estáticos e na rotação exclusiva da fonte de raios X. No entanto, esta diferença não altera qualquer característica no modo de aquisição, nem melhorias no tempo de aquisição. (Saha 2012)

A necessidade de *scanners* com tempos de varrimento muito mais rápidos, para aplicações cardíacas, levaram ao desenvolvimento da tomografia computadorizada de feixe de elétrons (quinta geração). Este equipamento não utiliza peças móveis e é baseado na existência de uma espécie de tubo de raios X “gigante”, onde o foco é mudado eletronicamente, em torno do paciente. Esta geração obtém

imagens muito rápidas (até 33 ms), conseguindo boas resoluções mesmo para órgãos que exibam movimento, como o coração.

No entanto este equipamento acarreta uma grande desvantagem, a sua geometria.

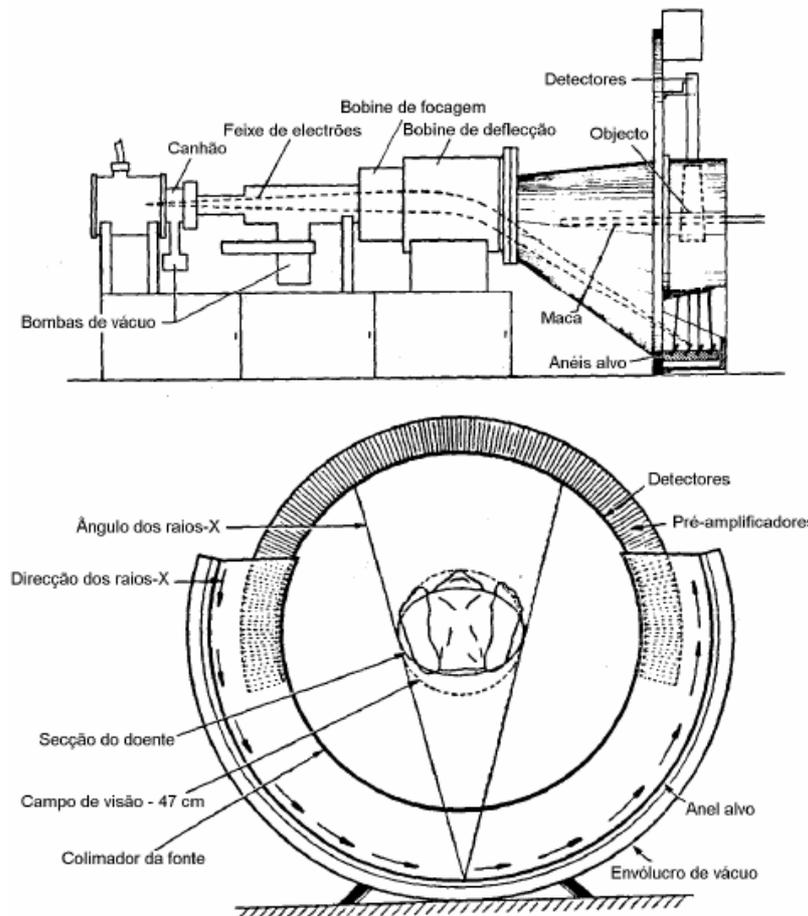


Figura 22 - Esquema de um equipamento CT de 5ª geração. Adaptado de (Hendee & Ritenour 2003)

Isso levou ao aparecimento dos equipamentos de sexta geração. Nesta geração, a imagem é obtida de forma semelhante, no entanto, a mesa onde o paciente se encontra sofre um movimento de translação. Por este motivo, estes equipamentos são também conhecidos por CT helicoidais ou em espiral (o feixe, relativamente ao doente descreve uma trajetória helicoidal).

A vantagem deste tipo de sistemas reside na capacidade de aquisição de vários cortes em simultâneo e, conseqüentemente, um menor tempo de aquisição e dose de raios X.

A rotação do tubo e dos detetores, assim como a abertura do feixe de fótons define o campo de visão (FOV, do inglês *Field of View*) desejado. Para além da rotação síncrona entre os detetores e o tubo de raios X, há que considerar o movimento simultâneo do sistema de transporte do objeto, possibilitando uma aquisição helicoidal do objeto em estudo.

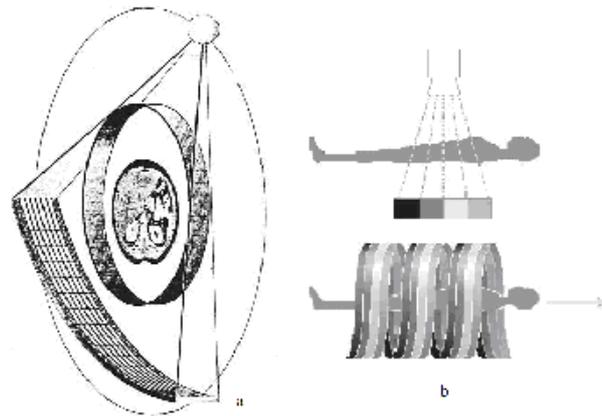


Figura 23 - (a) Princípio de um TC de múltiplos cortes. (b) Exemplo de uma aquisição helicoidal com quatro cortes em simultâneo. Adaptado de (Hendee & Ritenour 2003)

Atualmente é também possível encontrar equipamentos denominados multicorte onde são gerados cortes finos de regiões anatómicas através de aquisições volumétricas e sequenciais. Esta tecnologia permite uma avaliação mais fiável e precisa, com qualidade de imagem bastante superior relativamente às tomografias convencionais e helicoidais. (Saha 2012)

Normalmente, na tomografia helicoidal é adquirida uma imagem a cada segundo, enquanto na tomografia multicorte são adquiridos vários cortes a cada segundo. O número de cortes por segundo dependerá do número de detetores do aparelho. Como são obtidas várias imagens por segundo o tempo de varrimento é muito mais curto.

Com esta nova tecnologia é possível realizar reconstruções 3D, MPR (*Multiplanar Reconstrucion*), estudos dinâmicos (tomografia das artérias do coração), estudos de endoscopia virtual, angiotomografia da aorta e dos membros, bem como mensurar perfusões sanguíneas.

De realçar que, pela sua essência, as imagens obtidas com raios X são imagens anatómicas, ou seja, permitem distinguir a estrutura física dos diferentes tecidos, não fornecendo informação acerca da sua função celular.

### **3.1.6. ARTEFACTOS NAS IMAGENS CT**

As imagens podem apresentar artefactos que resultam, principalmente, do movimento do paciente e dos seus órgãos internos, do modo de aquisição das imagens e da reconstrução das mesmas.

A caracterização das propriedades das imagens sustenta-se na resolução espacial e no contraste. O ruído intrínseco de uma imagem resulta do movimento dos órgãos internos e da radiação oriunda da fonte e do recetor. Por sua vez, o contraste está diretamente relacionado com a atribuição da escala de tonalidades de cinzento no mapeamento dos coeficientes de atenuação, dependendo do tipo de equipamento. (Bharath 2008)

Para a reconstrução das imagens são implementados filtros, no software do sistema, de modo a melhorar o contraste e a resolução das mesmas. Consoante o tipo de filtro, as imagens são caracterizadas com altas ou baixas frequências. A aplicação de filtros passa-baixo, que atenua as altas frequências espaciais dá origem a imagens com menos contraste, mais suaves, mas com boa relação sinal/ruído. Por sua vez, a aplicação de filtros passa-alto, que atenua as baixas frequências espaciais, torna os contornos das imagens bem definidos e com melhor contraste. Conforme o tipo de diagnóstico que se deseja fazer, escolhe-se o tipo de filtro mais adequado. (Prokop et al. 2003)

Com a diminuição do tempo de aquisição, há uma redução dos artefactos relacionados com o movimento do paciente, obtêm-se imagens mais bem definidas, permitindo uma melhor deteção e caracterização de lesões. Outro aspeto associado a estes sistemas reside na capacidade destes aumentarem o campo de visão (FOV) na aquisição de imagem, essencial no desaparecimento do efeito de sobreposição nas imagens. No entanto, estes sistemas acarretam algumas desvantagens, nomeadamente, o aumento do ruído com a diminuição da espessura de corte e o

aumento da dose de raios X necessária para a aquisição de imagens de secções finas com grande qualidade. (Bharath 2008; Prokop et al. 2003)

### **3.2. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES**

A PET é uma técnica imagiológica de medicina nuclear, não invasiva, que utiliza compostos radioativos na determinação das propriedades fisiológicas do organismo, quantificando a sua biodistribuição *in vivo*. As imagens PET são caracterizadas pela emissão de radiação  $\gamma$  proveniente da aniquilação dos positrões emitidos do núcleo radioativo com os eletrões da matéria. (Wernick & Aarsvold 2004) Este tipo de exame permite a obtenção de informação relevante relativamente aos órgãos, função celular e sub-celular.

A produção comercial de sistemas PET, desde 1950 até inícios de 1980, contribuiu para uma maior divulgação da imagiologia médica. Desde então, as aplicações por emissão de radiação  $\gamma$ , em imagiologia médica têm aumentado nos centros médicos e universitários na maioria dos países.

O contínuo desenvolvimento de novas moléculas capazes de formar complexos com radioisótopos (radiofármacos) específicos está a aumentar a capacidade da PET para o estudo de uma ampla gama de fenómenos fisiológicos. Na última década têm ocorrido uma série de melhorias a nível da instrumentação, com o objetivo de melhorar as condições de diagnóstico médico, assim como, a correção dos artefactos nas imagens. (Wernick & Aarsvold 2004)

#### **3.2.1. PRINCÍPIOS FÍSICOS DOS POSITRÕES**

Um radioisótopo ou radionuclídeo caracteriza-se por apresentar um núcleo atómico instável que decai para um núcleo mais estável emitindo radiação sob a forma de partículas  $\alpha$ ,  $\beta^-$  e  $\beta^+$  (transições isobáricas), por captura eletrónica ou por emissão de raios  $\gamma$  (transição isomérica).

Os radionuclídeos usados em diagnósticos PET são diferentes dos habitualmente usados nos restantes exames de medicina nuclear, já que este tipo de diagnóstico se baseia no decaimento de núcleos emissores de positrões ( $\beta^+$ ). Este tipo de decaimento baseia-se na conversão de um próton ( $p$ ), num neutrão ( $n$ ) emitindo ao mesmo tempo uma partícula  $\beta^+$  e um neutrino ( $\nu$ ).



O positrão é emitido do núcleo com uma determinada energia cinética que, ao passar pela matéria, vai perdendo energia nas sucessivas colisões com outros átomos. Após perda da energia (atravessando apenas frações de milímetro de matéria), o positrão acaba por se aniquilar com um eletrão, quando ambos se encontram num estado muito próximo do repouso. Esta aniquilação ocorre com elevada probabilidade nos gases e metais, mas corresponde apenas a um terço dos casos que ocorrem em água ou em tecidos humanos (Bailey et al. 2004). A massa do neutrino, normalmente, considera-se desprezável e a ausência de carga significa que interage muito pouco com a matéria, por outro lado, as partículas  $\beta^+$ , que têm uma massa muito maior que os neutrinos, apresentam uma menor taxa de penetração na matéria.

Da aniquilação, resulta a emissão de dois fótons gama com energias de 511 keV cada, em direções quase opostas ( $\theta = 180 \pm 0.25^\circ$ ).

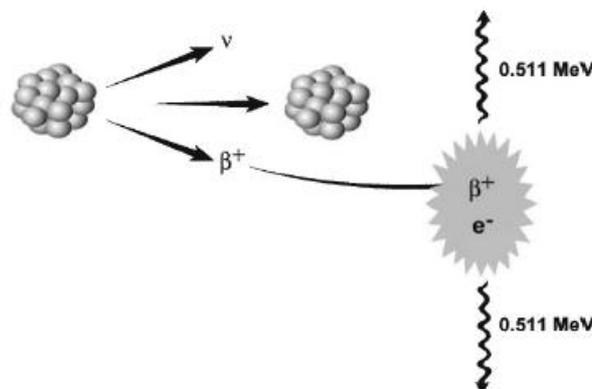


Figura 24 - Esquema da aniquilação do positrão com um eletrão. Adaptado de (Bailey et al. 2004)

A maioria dos radiofármacos utilizados em PET contém um dos quatro emissores de positrões mais conhecidos,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ . A vantagem do uso destes radiofármacos reside no facto dos seus ligandos serem análogos a moléculas biológicas, simulando os processos biológicos, depois de administrados. (Bailey et al. 2004)

Tabela 2- Radionuclídeos utilizados em PET. Adaptado de (Kutz 2009)

Radionuclídeo	Tempo de meia-vida	Energia do positrão (MeV)
$^{124}\text{I}$	4.2 dias	1.54, 2.17
$^{82}\text{Rb}$	76 segundos	3.35
$^{64}\text{Cu}$	12.7 horas	0.65
$^{68}\text{Ga}$	68.3 min	1.9
$^{18}\text{F}$	109.8 min	0.63
$^{15}\text{O}$	2.0 min	1.72
$^{13}\text{N}$	10.0 min	1.19
$^{11}\text{C}$	20.4 min	0.96

O  $^{18}\text{F}$ -FDG é o radiofármaco mais utilizado devido a ter um tempo de meia-vida relativamente curto ( $t_{1/2} = 109$  min) o suficiente para apresentar uma dosimetria de radiação aceitável para o paciente e, ao mesmo tempo, longo o suficiente para fazer a sua distribuição de forma eficaz, permitindo a aquisição de imagens de alta resolução. É ainda um análogo da glicose, o que permite a sua utilização para o estudo do metabolismo de órgãos e tecidos. Como geralmente as células tumorais apresentam uma taxa metabólica superior às células normais, o consumo da glicose é superior e assim sendo, a acumulação de  $^{18}\text{F}$ -FDG também será superior. (Wong 2011)

### 3.2.2. TIPOS DE EVENTOS

Como foi referido anteriormente, do processo de aniquilação são emitidos dois fótons gama de 511 keV, em sentidos opostos, que são detetados por dois detetores em coincidência, que se encontram no sistema PET.

Se  $a$  corresponde à distância percorrida pelo fóton, desde o ponto de aniquilação até ao detetor A, e  $b$  à distância percorrida pelo outro fóton, desde o ponto de aniquilação até ao detetor B, a probabilidade de deteção de um acontecimento em coincidência é dada por:

$$P_{coincid\ência} \propto e^{-\mu a} \times e^{-\mu b} \propto e^{-\mu(a+b)} \propto e^{-\mu D} \quad (8)$$

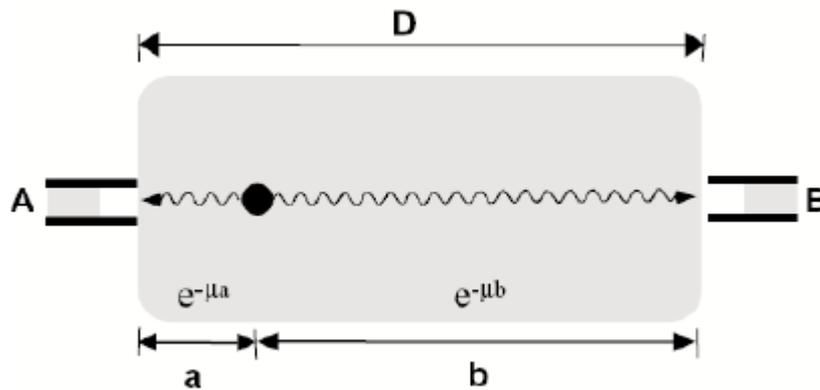


Figura 25 - Esquema representativo da deteção em coincidência de dois fótons. Adaptado de (Bailey et al. 2004)

onde  $D$  corresponde à espessura total da matéria e se considera  $\mu$  constante.

Quando os fótons atravessam diferentes materiais com diferentes espessuras, dando origem a diferentes coeficientes de atenuação, a equação anterior toma a seguinte forma:

$$P_{coincid\ência} = e^{-\sum_{i=0}^n \mu_i D_i} \quad (9)$$

onde,  $\mu_i$  e  $D_i$  correspondem ao coeficiente de atenuação e espessura de cada elemento de material que constitui o objeto, respetivamente, e  $n$  corresponde ao número de materiais por onde os fótons passam. Considerando um contínuo, o somatório da equação 9 transforma-se num integral.

Sendo assim, se dois fótons chegam aos detetores opostos dentro de uma janela de tempo pré-definido (2 a 12 ns em sistemas PET típicos ou centenas de ps em sistemas que utilizam informações de tempo de voo), esse evento é gravado.

Em circunstâncias ideais, apenas eventos verdadeiros (*true*s) devem ser registados, onde ambos os fótons foram originados na mesma aniquilação e não mudam de direção até a sua deteção. No entanto, a atenuação dos fótons provoca, por vezes, o aparecimento de não uniformidades nas imagens porque se perdem muitas contagens de eventos coincidentes, provenientes de aniquilações do centro do objeto, comparados com os que ocorrem na periferia do mesmo. Estes artefactos, que afetam as imagens PET, correspondem a coincidências aleatórias, de difusão (*scatter*) e múltiplas (figura 26).

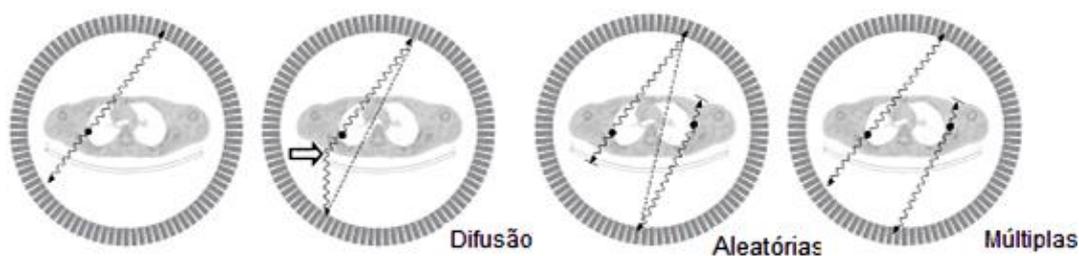


Figura 26 - Tipo de eventos que podem ocorrer durante a aquisição num dispositivo PET. Adaptado de (Bailey et al. 2004)

As coincidências aleatórias ocorrem quando dois núcleos decaem, aproximadamente, ao mesmo tempo. Depois da aniquilação dos dois positrões, são emitidos quatro fótons. Dois destes fótons, provenientes de diferentes aniquilações, são detetados dentro do mesmo intervalo de tempo, sendo considerados como eventos coincidentes, enquanto os outros dois são perdidos. Estes eventos são considerados como verdadeiros pelo sistema de aquisição sendo, no entanto, falsa essa informação. Nas coincidências múltiplas ocorrem três eventos (ou mais), provenientes de duas aniquilações diferentes, que são detetados no mesmo intervalo de tempo, equivalendo também a um evento verdadeiro. A dificuldade reside na escolha do par de fótons que provém da mesma aniquilação, fazendo com que este acontecimento seja ignorado (procedimento comum) ou seja selecionado aleatoriamente uma das possíveis linhas de resposta (LOR's, do inglês *line of response*). Por último, podem também ocorrer coincidências de difusão, onde os

fotões são detetados dentro do mesmo intervalo de tempo sendo que, no entanto, sofrem interações de Compton antes da sua detecção. Esta interação provoca perda de energia do fóton, podendo este ser ou não detetado, bem como um desvio no seu percurso, dando origem à detecção num LOR incorreto. (Saha 2012)

Todos estes tipos de eventos não contribuem para uma representação precisa do objeto subjacente e, portanto, devem ser corrigidos, não só para melhorar o contraste da imagem, mas também para extrair informações quantitativas precisas das imagens PET.

### 3.2.3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA DOS DISPOSITIVOS PET

Os primeiros equipamentos PET fabricados caracterizavam-se por uma geometria simples, detetando a aniquilação dos fotões  $\gamma$  utilizando dois cristais opostos de iodeto de sódio ativados pelo tálio (NaI(Tl)) como detetores de radiação na maioria dos casos. No entanto, os cristais de NaI(Tl) não eram a melhor escolha para a detecção dos fotões de 511 keV, dada o seu baixo poder de paragem (*stopping power*) nesta faixa de energia. Posteriormente, novas geometrias foram aplicadas, sendo a mais amplamente utilizada a geometria de anel completo. Esta, juntamente com uma melhoria ao nível eletrónico, assim como os detetores de radiação (novos cristais), contribuíram para uma melhoria significativa na eficiência da detecção.

A detecção de raios  $\gamma$  é realizada utilizando detetores de cintilação, que são materiais caracterizados pela emissão de radiação visível após a absorção de energia na forma de raios  $\gamma$  ou raios X. Com o intuito de converter os fotões de luz visível num impulso elétrico proporcional, são utilizados fotomultiplicadores conjuntamente com os cristais de cintilação. Por último, o impulso elétrico é amplificado e, em seguida classificado por um analisador de altura de impulso que determina se um fóton correspondente a um determinado evento é aceite ou rejeitado, de acordo com sua energia.

O desempenho de um dispositivo PET é muito dependente da escolha do material do detetor. O poder de paragem do detetor depende do número atómico efetivo e da densidade do material do detetor. Quanto maior forem estes

parâmetros, menor será a distância percorrida pelo fóton até depositar completamente a sua energia no material do detetor. O tempo de decaimento é o parâmetro que determina a rapidez a que a luz visível é emitida depois da excitação pela radiação incidente. A eficiência do detetor é tanto maior quanto menor o tempo de decaimento. A emissão de luz visível de um cintilador determina a quantidade de fotoelétrons gerados no fotocátodo do fotomultiplicador. Quanto maior a quantidade de fotoelétrons, maior a relação sinal/ruído e, conseqüentemente, melhor a resolução energética. Quanto melhor for a resolução em energia do detetor, maior é o limiar de energia que distingue os fótons dispersos dos não dispersos. (Jeremic 2011)

O acoplamento de um grande número de detetores, com os respectivos fotomultiplicadores, torna o sistema muito denso, complexo e mais caro. Para contornar a complexidade e encarecimento adjacentes ao sistema, surgiram os primeiros sistemas PET “modernos”, onde um bloco de detetores é caracterizado por um determinado número de detetores (por exemplo, do tipo cristais de oxiortossilicato de lutécio (LSO, do inglês *Lutetium Oxyorthosilicate*)) acoplados a um pequeno número de fotomultiplicadores. (Bailey et al. 2004)

A introdução deste tipo de cintiladores com um tempo de decaimento muito curto permitiu utilizar, entre outras, a informação do tempo de voo (TOF, do inglês *time of flight*), que consiste na diferença de tempo da detecção de cada fóton aniquilado para estimar a localização onde a mesma ocorreu dentro da LOR, permitindo uma medida direta da atividade sem a necessidade de reconstrução da imagem com o objetivo de melhorar a relação sinal/ruído, e, portanto, a qualidade da imagem no geral, relativamente aos sistemas não-TOF.

A sensibilidade de um sistema PET é definida como sendo o número de contagens por unidade de tempo detetadas pelo dispositivo, por unidade de atividade presente na fonte (expressa, normalmente, em cps/ $\mu$ Ci ou cps/MBq). A sensibilidade depende das características geométricas do sistema e do seu modo de detecção, aumentando com a existência de um maior número de detetores. (Saha 2012)

Esta sensibilidade está também relacionada com o modo de aquisição em 2D ou 3D. Em 2D, são utilizados septos de tungstênio ou de chumbo, entre os anéis de cristais, com o intuito de eliminar as coincidências aleatórias e de difusão. Em 3D, são incluídos todos os eventos coincidentes provenientes de todos os pares de detetores, mesmo que estes se encontrem em anéis diferentes. Esta diferença provoca um aumento da sensibilidade de detecção em 3D quando comparada com sistemas 2D. Esta sensibilidade é maior no centro axial do FOV que na periferia. (Saha 2012)

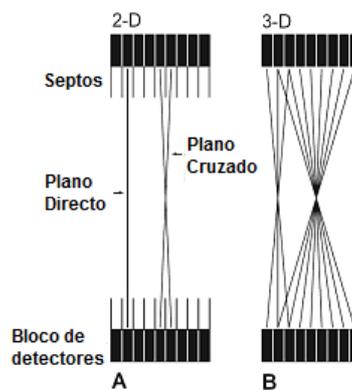


Figura 27 - Exemplo de sistemas PET 2D versus 3D. Adaptado de (Saha 2012)

No modo 3D, devido às coincidências aleatórias e de difusão, a resolução espacial da imagem tende a diminuir, sendo por isso necessária uma abordagem mais refinada para a correção de dados. No entanto, a sensibilidade do sistema 3D continua a ser maior que em 2D, melhorando o contraste da imagem.

De forma a obter informação fisiológica precisa, é necessário aplicar várias técnicas de correção aos dados de PET, tais como normalização e correção do tempo morto, correção do decaimento, correção da atenuação e correção da dispersão e aleatória.

Após a aplicação destes procedimentos, a quantificação dos dados de PET torna-se possível, onde o valor de cada voxel representa a concentração de atividade nessa localização. A intensidade de cada pixel de uma imagem PET é dada pelo valor padrão de captação (SUV, do inglês *Standard Uptake Value*), que tem em conta a dose injetada e o peso do paciente.

Relativamente à reconstrução de imagens em PET existem duas abordagens distintas, a analítica e a iterativa.

Nos métodos analíticos, a reconstrução de imagens é feita a partir da informação da projeção usando-se geralmente o método de retroprojeção filtrada (FBP, do inglês *filtered backprojection*). Apesar de esta ser uma abordagem simples e rápida, como este tipo de projeção amplifica as altas frequências, consequentemente, amplifica também o ruído da imagem.

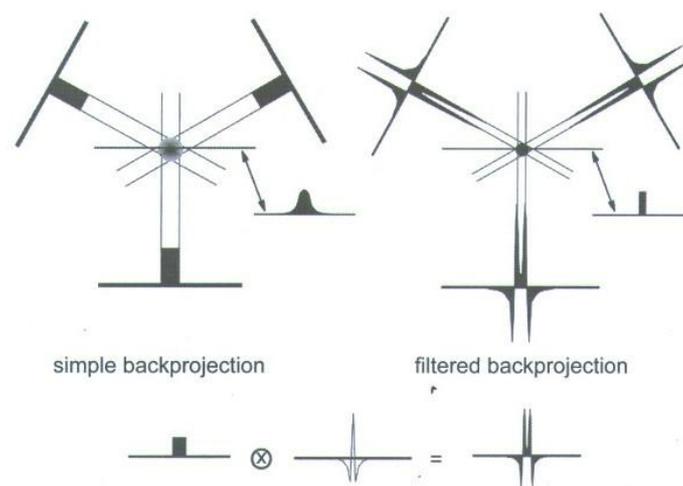


Figura 28 - Reconstrução de imagens por *backprojection*. Adaptado de (Saha 2012)

Por outro lado, os métodos iterativos permitem a implementação de modelos mais complexos, incluindo o sistema de aquisição e ruído. O cálculo analítico da imagem a partir das projeções é demasiado complexo para modelos realistas, sendo favorável uma aproximação passo a passo. A imagem inicial, que é uma estimativa dos valores de pixel iniciais do objeto, obtidos a partir das projeções da imagem inicial, são comparados com as projeções dos dados medidos e em seguida são realizadas correções sobre os pixels da imagem estimada. Após este tratamento dos dados, esta imagem passa a ser a imagem inicial para a iteração seguinte.

Vários algoritmos iterativos diferem na forma como as correções para o próximo passo são calculadas e replicadas a cada iteração:

- podem ser aplicadas aditivamente ou através de uma multiplicação;
- podem ser aplicadas imediatamente após serem calculadas ou serem guardadas e aplicadas apenas no fim de cada ciclo de iteração.

O ciclo de iterações prossegue até atingir um número predeterminado de iterações, até que um critério de convergência matemático seja atingido ou até que as projeções calculadas se aproximem (dentro de um determinado erro) das projeções medidas. Estes métodos levam a um aumento na qualidade das imagens obtidas.

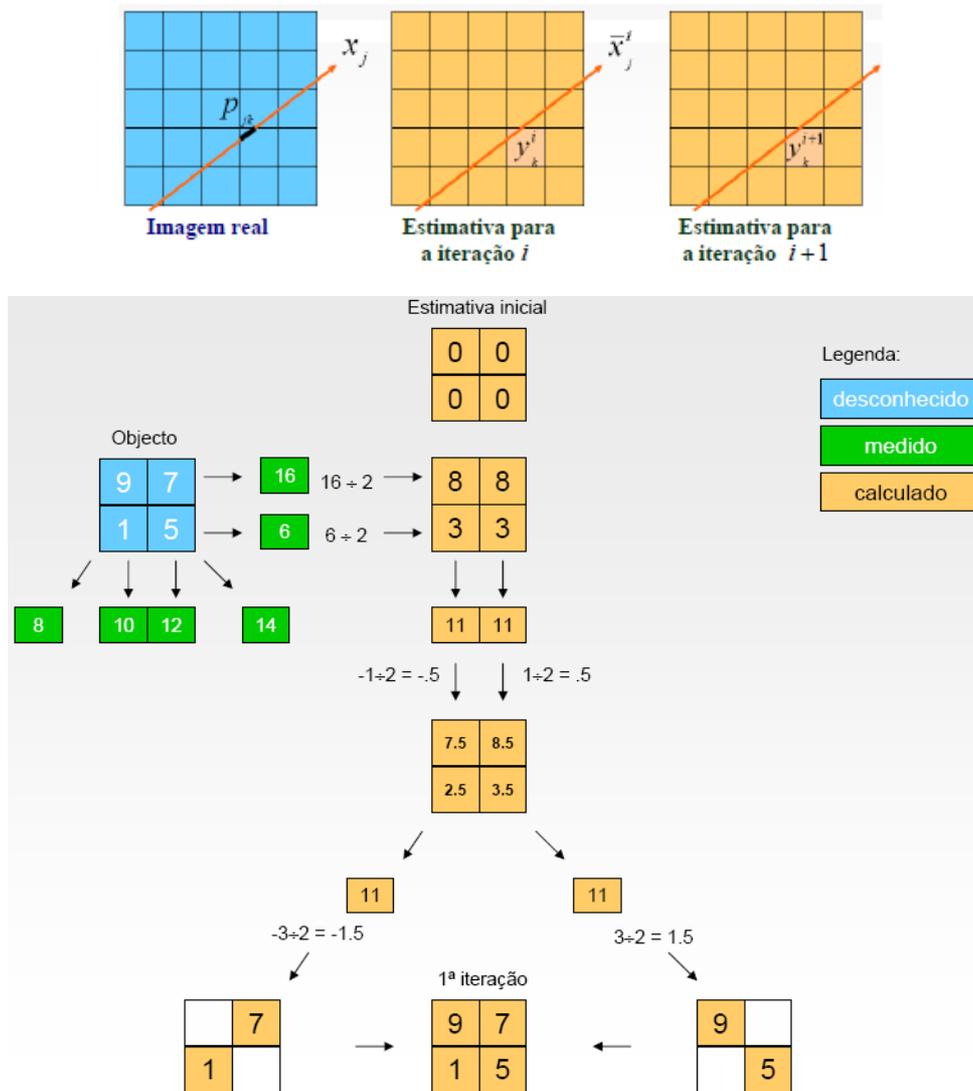


Figura 29 - Método de reconstrução de uma imagem por métodos iterativos. Adaptado de (Kutz 2009)

Os algoritmos iterativos apresentam uma melhor razão sinal/ruído em regiões de baixa captação do radiotraçador do que o FBP, sendo por isso os algoritmos de reconstrução de imagens PET mais utilizados.

### **3.3. IMAGIOLOGIA HÍBRIDA – PET/CT**

A grande abundância de informações fornecidas pela CT e PET só podem ser plenamente exploradas através da junção das duas modalidades, devido à sua complementaridade. O primeiro protótipo de PET/CT tornou-se operacional em 1998, e o primeiro dispositivo de PET/CT comercialmente disponível foi introduzido em 2001.

O sistema PET/CT contém ferramentas extremamente úteis na avaliação de doenças oncológicas. Contudo, o seu funcionamento é complexo, bem como a reconstrução e combinação das imagens provenientes de ambos os sistemas, CT e PET.

Existem vários fatores que afetam a precisão das imagens em PET/CT:

- a conversão dos valores de atenuação (em CT) para valores de 511 keV (em PET) é complexo e é feito mediante algoritmos matemáticos que envolvem a segmentação das imagens CT;
- o volume total do objeto em estudo afeta a imagem funcional, em PET, aquando da recuperação da concentração de atividade, relativamente à resolução espacial do sistema de imagem;
- o movimento dos órgãos (como a respiração e o batimento do coração), afeta a reconstrução das imagens anatómicas CT assim como as imagens PET. (Ishihara 2004)

#### **3.3.1. CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTAIS DOS DISPOSITIVOS PET/CT**

O sistema PET/CT integra a possibilidade de obter informação anatómica (CT) e funcional (PET) numa única imagem resultante do correjisto destas. O sistema PET/CT combina as modalidades de CT e PET no mesmo sistema físico, permitindo

aos pacientes realizar ambos os exames sem terem de se deslocar. As imagens resultantes, CT e PET, são adquiridas no mesmo referencial espacial sem ser necessário um alinhamento entre os dois sistemas. (Bettinardi et al. 2004)

O correção de imagens CT e imagens PET contribuiu para o desenvolvimento do diagnóstico em medicina nuclear, apresentando três vantagens técnicas:

- correção rápida, com pouco ruído, da atenuação dos fótons em PET;
- elevada resolução nas imagens anatómicas, o que possibilita detetar a localização específica do tumor, a partir da elevada concentração de radiofármaco;
- informação suplementar no diagnóstico final aquando da determinação do tamanho exato do tumor ou da deteção de lesões não visíveis em PET, devido à pouca concentração de radiofármaco nessas zonas.

Por outro lado, a PET dispõe de agentes metabólicos que servem como contraste e que facilitam a distinção de tecidos malignos dos benignos, assim como, a deteção antecipada de tumores ainda não visíveis em CT. (Wernick & Aarsvold 2004)

A construção de um sistema PET/CT consiste na existência de um sistema combinado na mesma gantry, tornando a máquina o mais compacta possível e permitindo, a ambos os sistemas, campos de imagem muito próximos, reduzindo assim os custos de fabrico.

O problema fundamental de engenharia não está na complexidade da combinação de CT com o PET dentro da mesma gantry mas sim na posição do paciente em cada um dos sistemas separadamente. Para superar este obstáculo foi desenvolvido um sistema de movimentação do doente (PHS) entre os dois anéis de detetores (figura 30). (Wernick & Aarsvold 2004)

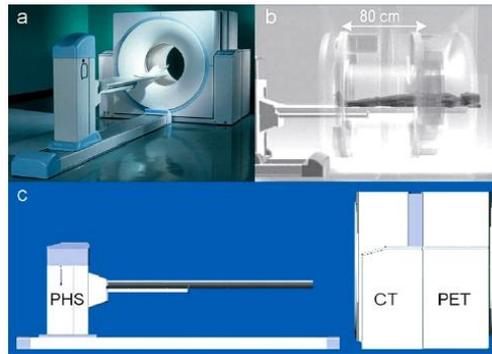


Figura 30 - Exemplo de um dispositivo PET/CT. Adaptado de (Wernick & Aarsvold 2004)

Para garantir uma aquisição correta da imagem, é importante minimizar qualquer deflexão vertical do PHS, quando este se desloca no interior da gantry. Adotou-se, como uma das soluções, a utilização de uma marquesa em fibra de carbono, que suporta o paciente, e que por sua vez é encaixada em cima de um tapete rolante. Contudo, apesar de a deflexão ser mínima, é necessário ter esse valor em conta aquando da aquisição das respetivas imagens. (Wernick & Aarsvold 2004)

A integração do controlo e do processamento da PET e da CT, é um fator preponderante na junção das operações em PET/CT. Cada uma das modalidades apresenta um conjunto de características próprias como a manipulação e a aquisição de imagens, a definição de regiões de interesse (ROI's) e a obtenção de valores padronizados de captação (SUV's). A utilização de software e de hardware específicos permite a aquisição e a reconstrução das imagens, utilizando algoritmos matemáticos apropriados, assim como a fusão das duas imagens. (Wernick & Aarsvold 2004; Shreve & Townsend 2010)

### 3.3.2. PROTOCOLO TÍPICO DE AQUISIÇÃO DE DADOS EM FDG-PET/CT

A aquisição de dados e o procedimento do protocolo são complexos em PET/CT, particularmente, quando envolve múltiplos cortes em CT, ou um determinado número de FOV's, necessário em aplicações oncológicas de corpo inteiro.

Antes da realização do exame clínico de PET/CT, o paciente é injetado com uma determinada dose de radiofármaco, que depende do seu peso. É necessário (para alguns radiofármacos) que o paciente repouse, aproximadamente 45-60 minutos, de modo a que haja acumulação suficiente do radiofármaco para posterior análise.

Após este período de preparação, o paciente é colocado e posicionado de forma correta no sistema de suporte do PET/CT. De seguida, é realizado um varrimento de raios X, de poucos segundos, (denominado topograma) com a finalidade de definir a extensão do FOV axial. O comprimento total a ser analisado é dado pelo número total de *beds* (termo técnico) onde cada *bed* corresponde a 20 cm, aproximadamente.

Depois da definição do FOV axial, realiza-se CT de multicortes de 5 mm de espessura que são, por defeito, as que melhor correspondem à resolução da PET, para efeitos dos coeficientes de atenuação. Durante a realização da CT é pedido ao paciente para sustar a respiração ou então para respirar lentamente de maneira a minimizar os artefactos adjacentes a esse movimento. O tempo de aquisição total CT depende do número de “beds” selecionado, do FOV escolhido e da constituição do paciente. Aquando da reconstrução das imagens CT, o sistema de suporte posiciona o paciente no anel de detetores de aquisição PET. O tempo total de aquisição PET depende da constituição do paciente, do FOV selecionado e da dose injectada de radiofármaco. Na reconstrução das imagens CT é formado um mapa de coeficientes de atenuação que entram na reconstrução das imagens PET, assim que são adquiridas as primeiras beds. Depois de finalizar a aquisição e a reconstrução das imagens PET, estas são transferidas para uma estação de trabalho onde podem ser visualizadas e analisadas pelos médicos, ou simplesmente podem ser arquivadas ou enviadas por um sistema de comunicação e armazenamento (PACS). (Shreve & Townsend 2010)

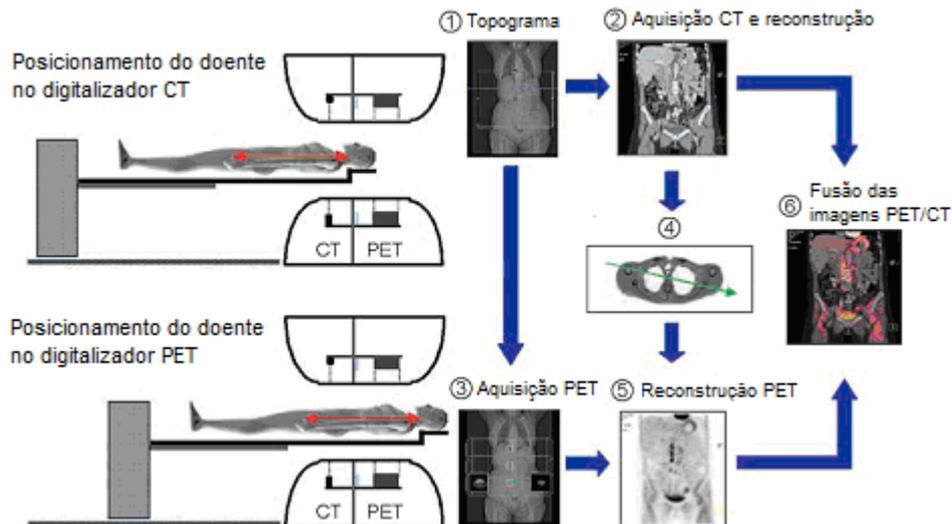


Figura 31 - Protocolo geral de aquisição de dados em PET/CT. Adaptado de (Wernick & Aarsvold 2004)

No software de sistema PET/CT é possível visualizar as imagens em três planos diferentes, transversal, sagital e coronal.

Até à data, as aplicações mais importantes de PET/CT utilizando o análogo de glucose radioativa de  $^{18}\text{F}$ -FDG são encontrados em oncologia. A comparação entre a modalidade PET/CT e PET ou CT quando utilizadas individualmente, mostrou que a precisão da técnica híbrida no estadiamento e re-estadiamento da maioria dos tipos de cancro é 10% a 15% superior. (Beyer et al. 2000)

## CAPÍTULO 4

# SIMULAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO TUMORAL

---

### 4.1. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Um tumor, tipicamente, é heterogêneo, contendo uma mistura de células normais não-cancerosas e uma ou mais subpopulações de células cancerosas. Sendo a heterogeneidade um fator relevante na terapêutica tumoral, não é coerente desenvolver um estudo para tumores que são sujeitos a ressecção cirúrgica onde o seu grau de heterogeneidade é irrelevante, uma vez que toda a sua massa será extraída, mas sim que sigam a via da eliminação por radioterapia (Heppner & Miller 1983).

Relativamente ao reconhecimento de padrões, esta é uma aptidão extremamente desenvolvida nos seres humanos e em alguns animais podendo, de uma forma genérica, afirmar-se que a encontramos em todas as atividades inteligentes.

Embora para seres humanos o reconhecimento de padrões seja uma tarefa com um baixo grau de dificuldade, para um computador esta não é uma atividade simples, sendo necessário recorrer ao uso de algoritmos e fórmulas muitas vezes complexos.

É comum encontrar as palavras Reconhecimento e Classificação juntas, pois existe uma forte relação entre as duas, embora possam ser vistas como duas etapas distintas.

Tendo por base esta temática é relevante mencionar a existência de vários tipos de padrões, como por exemplo: padrões visuais, temporais e lógicos. De forma

bastante resumida podemos dizer que, associando os padrões conforme a respetiva contribuição se pode fazer uma "classificação de padrões".

Assim sendo, pode afirmar-se que os padrões são os meios pelos quais o mundo é interpretado e, a partir dessas interpretações, são elaboradas atitudes e decisões. Percebe-se também, que a facilidade no reconhecimento de padrões por parte do ser humano está diretamente relacionada com os estímulos aos quais o indivíduo foi exposto anteriormente. Isso leva a supor que a estrutura selecionada pela evolução biológica para desempenhar bem a tarefa de reconhecimento de padrões incorpora, de alguma forma, a aprendizagem e evolui com a experiência. O grande desafio proposto atualmente é o de desenvolver máquinas que tenham tais comportamentos. Tarefas como reconhecimento de voz, de caligrafias e de textos impressos usando caracteres de tipos distintos estão em fase avançada de desenvolvimento, mas ainda são necessários grandes progressos para que o seu desempenho se assemelhe ao do ser humano. Algumas áreas que podem ser destacadas na aplicação do reconhecimento de padrões são:

- Identificação através de impressões digitais e análise da íris;
- Diagnósticos médicos;
- Análise de imagens aeroespaciais;
- Visão computacional;
- Diagnóstico pré, pós-natal e certos diagnósticos de cancro;
- Reconhecimento de voz;
- Processamento de imagens;
- Análise de peças para manutenção preventiva;
- Análise de caracteres manuscritos;
- Análise de eletrocardiogramas;
- Sinais de radar;
- Reconhecimento e identificação de cromossomas.

## 4.2. SIMULAÇÃO TUMORAL EM PET/CT

O'Sullivan *et al.*, desenvolveram, em 2003, um índice estatístico de heterogeneidade de um tumor baseado no desvio da distribuição de tecido a partir do contorno espacial de um modelo elíptico. Foi implementado um algoritmo baseado na região volumétrica de interesse do tumor, sendo posteriormente aplicado a imagens  $^{18}\text{F}$ -FDG PET de doentes com sarcoma. Uma análise de Cox sobre os dados obtidos revelou que o grau de heterogeneidade do sarcoma é o maior fator de risco associado à morte desses doentes, demonstrando que a heterogeneidade é um indicador relevante do prognóstico do doente.

Em 2008, o mesmo O'Sullivan e a sua equipa sugeriram que a heterogeneidade na distribuição espacial de  $^{18}\text{F}$ -FDG pode ser utilizada para prever a agressividade de um tumor. Implementaram um novo algoritmo de análise de heterogeneidade, aplicado e validado a imagens tumorais  $^{18}\text{F}$ -FDG PET de doentes com sarcoma, com o objetivo de avaliar e prever os seus estados clínicos. Os resultados dessa análise são comparados com as características e dados dos doentes e informação histológica recorrendo a análises uni e multivariada. Análises estatísticas demonstraram que a análise da heterogeneidade é um fator eficaz e independente da avaliação da evolução clínica do doente.

No mesmo ano, *Simon et al.* propuseram um método para realizar simulações altamente realistas e eficientes de aquisições de pacientes com cancro do pulmão. Usando imagens PET de  $^{18}\text{F}$ -FDG de 41 pacientes, foram delineados os contornos dos tumores pulmonares manualmente por um médico especialista em medicina nuclear. Usando essas formas tumorais, simulações de Monte Carlo (MC) das aquisições PET somente dos tumores, incluindo as distribuições de atividade uniformes ou heterogéneas, foram realizadas, encaixando os tumores num meio de atenuação derivado da informação da tomografia computadorizada de um indivíduo saudável. Cada sinograma tumoral foi fundido com o sinograma da aquisição PET do indivíduo saudável. A reconstrução dos sinogramas incorporados produziu imagens tumorais realistas, incluindo toda a heterogeneidade fisiológica da distribuição do marcador em tecidos não tumorais. Dois tipos de tumores foram simulados: tumores

com uma distribuição uniforme de atividade dentro dos contornos tumorais desenhados manualmente, com um valor SUV de 8, e tumores incluindo um núcleo parcialmente necrótico. Para modelar o núcleo necrótico, o contorno do tumor foi erodido utilizando um elemento estruturante esférico (raio de 2, 2.5, 3, 3.5 ou 4 centímetros). A atividade na parte não necróticas do tumor correspondeu a um SUV de 8, enquanto a atividade dentro do núcleo parcialmente necrótico correspondeu a um SUV de 2. A abordagem proposta de simulação, por modelação apenas da atividade do tumor, usando a abordagem de MC, é cerca de 100 vezes mais rápida do que uma simulação completa, podendo ser usado para gerar grandes conjuntos de dados para efeitos de avaliação.

Ainda em 2008, Elizabeth A.K. e Perry W. Grigsby propuseram avaliar a heterogeneidade metabólica de  $^{18}\text{F}$ -FDG intratumoral no pré-tratamento de tumores cervicais. Esta análise consiste no cálculo de um limite adaptativo tridimensional para o volume tumoral, de imagens  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, a partir da segmentação da imagem. A heterogeneidade intratumoral é assim obtida para cada doente calculando a derivada ( $dV/dT$ ) da função do limite tridimensional (volume), onde  $V$  é o volume do tumor e  $T$  o limiar. É assim então estabelecida uma relação entre a heterogeneidade intratumoral, os fatores específicos do tumor e o diagnóstico do doente. Este indicador permite auxiliar a tomada de decisão da terapêutica e prever o risco de reincidência e progressão tumoral. Concluíram ser um melhor índice de previsão da recidiva tumoral do que  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , apresentando, no entanto, uma limitação diretamente ligada ao volume tumoral, uma vez que pequenos tumores também podem ser heterogêneos.

Em 2012, Chicklore et al. propuseram quantificar a heterogeneidade intratumoral em imagens PET/CT através de uma análise de textura, uma vez que esta modalidade começava a ser rotineiramente utilizada em imagiologia oncológica para o diagnóstico e estadiamento precoces em resposta a tratamento. Nos últimos anos, lentamente ocorreram evidências que mostraram que os parâmetros obtidos pela análise de textura de imagens radiológicas, refletindo a variação espacial subjacente e heterogeneidade das intensidades do voxel dentro de um tumor, podem fornecer informação adicional relativamente a previsão e prognóstico. Esta

revisão foi feita tendo por base a esperança de que a medição destas características texturais pudesse permitir uma melhor caracterização tecidual, bem como uma melhor estratificação do tratamento em ensaios clínicos, ou individualização do tratamento do cancro futuramente na clínica.

Em 2013, FJ Brooks estudou a quantificação da heterogeneidade observada em imagens médicas. Neste trabalho obtiveram uma medida estatística da heterogeneidade da imagem medindo o desvio médio dependente da distância a partir da maior gradação suave de intensidades possível. Usaram essa estatística para classificar automaticamente as imagens de tumores em humanos *in vivo*, testando este método contra a prática atual de classificação de imagens via inspeção visual por especialistas. Descobriram que esta estatística proporciona um meio de quantificação de heterogeneidade além do obtido por outras estatísticas, tradicionalmente usadas para a mesma finalidade, obtendo resultados indicativos de que o método automatizado poderá ser utilizado de forma confiável e produz resultados objetivos que são mais consistentes do que as classificações visuais.

### **4.3. RECONHECIMENTO DE PADRÕES**

Ao abordar o tema reconhecimento de padrões, pode dividir-se o mesmo em duas categorias básicas (Tou & González 2002):

- estudo de seres humanos e organismos vivos com o objetivo de se parametrizar os modos pelos quais os mesmos desenvolvem e aprimoram as suas capacidades de reconhecimento de padrões;
- desenvolvimento de teorias e técnicas tendo como finalidade a construção de máquinas ou dispositivos capazes de apresentar características semelhantes às dos seres humanos no reconhecimento de padrões.

#### **4.3.1. PADRÃO E CLASSE**

Padrão pode ser definido como o conjunto de propriedades que possibilitam

o agrupamento de objetos semelhantes dentro de uma determinada classe ou categoria, mediante a interpretação dos dados de entrada, que permitam a extração das características relevantes desses objetos (Tou & González 2002). Por outro lado, a classe de um padrão pode-se considerar como um conjunto de atributos comuns aos objetos de estudo. Assim, um processo de reconhecimento de padrões pode ser definido como um procedimento onde se procura a identificação de certas estruturas nos dados de entrada, comparando-os a estruturas conhecidas, que posteriormente serão classificados dentro de categorias, de modo a que o grau de associação seja maior entre estruturas da mesma categoria e menor entre as categorias de estruturas diferentes (Peskin & Dima 2010). Os dados de entrada são medidos e selecionados segundo um critério, baseado nas informações relevantes para a decisão, passando por um processo de redução de dimensionalidade para que possam ser usados pelo classificador, o qual o direcionará para a classe que melhor o represente.

#### 4.3.2. FASES DO RECONHECIMENTO DE PADRÕES

Um sistema para reconhecimento de padrões engloba três grandes etapas: representação dos dados de entrada e sua mensuração, extração das características e finalmente identificação e classificação do objeto em estudo.

A primeira etapa refere-se à representação dos dados de entrada que podem ser mensurados a partir do objeto a ser estudado. Essa mensuração deverá descrever padrões característicos do objeto, possibilitando posteriormente a sua classificação numa determinada classe. O vetor que caracterizaria perfeitamente um objeto seria de dimensionalidade infinita, descrito pelo vetor  $X$  em seguida:

$$X = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ \vdots \\ \cdot \\ x_N \end{pmatrix} \quad \text{onde } x_1, x_2, x_3, \dots, x_N \text{ seriam as suas características.} \quad (10)$$

A segunda etapa consiste na extração de características intrínsecas e atributos do objeto com conseqüente redução da dimensionalidade do vetor padrão. Esta fase designa-se pela fase da extração das características. A escolha das características representa um passo de crucial importância para o bom desempenho do futuro classificador (Basu et al. 2011).

Esta escolha é feita destrinchando e procurando os componentes nucleares dos fenômenos que se pretende classificar, sendo essencial um conhecimento específico e aprofundado sobre o problema em estudo. Nesta etapa, os objetivos básicos são: a redução da dimensionalidade do vetor característico, sem que isso implique perda de informação que possa ser relevante para a classificação, tendo como objetivo a redução do esforço computacional e a seleção das características com maior relevância para a tarefa de classificação.

A terceira etapa em reconhecimento de padrões envolve a escolha de procedimentos que possibilitem a identificação e classificação do objeto numa classe de objetos. Numa ótica diferente da segunda etapa, aqui a concepção do classificador pode ser abordada de forma abstrata e independente da natureza do problema, pois, os métodos usados em reconhecimento de voz, análise de imagens, processamento de sinais de radar, inspeção de materiais, visão computacional ou detecção de avarias são muitas vezes os mesmos, possibilitando a aplicação dessas técnicas em contextos variados, sem perda de sua eficiência (Basu et al. 2011). Num sistema físico qualquer existe um número infinito de características que definem os padrões nele existente.

O extrator de características tem como função determinar e extrair as características mais significativas que contribuam para a descrição do objeto, entre as infinitas características que possam descrevê-lo. Outro dado relevante é que o extrator de características varia consoante o sistema a ser analisado. A tabela 3 exemplifica várias tarefas de classificação, propostas por um sistema de reconhecimento de padrões, mencionando os dados de entrada bem como os respectivos dados de saída.

Tabela 3 - Exemplos de tarefas de classificação. Adaptado de (Theodoridis &amp; Koutroumbas 2008)

<b>Tarefas de Classificação</b>	<b>Dados de Entrada</b>	<b>Dados de Saída</b>
Reconhecimento de Caracteres	Sinais óticos	Nome do caracter
Reconhecimento de Voz	Voz	Identificação da palavra
Diagnósticos Médicos	Sintomas	Identificação da Patologia
Previsão do Tempo	Mapas Atmosféricos	Chuva, Sol, entre outros

Uma vez extraídas as características é necessário efetuar a classificação do objeto. Esta classificação pressupõe a escolha de uma determinada classe para inserir o objeto, entre as várias que se apresentam. Nesta etapa o classificador aprende a distinguir entre classes, atribuindo o objeto à classe a que pertence.

Se o treino do classificador exigir um amplo conhecimento *a priori* da estrutura estatística dos padrões a serem analisados e o padrão de entrada for identificado como sendo membro de uma classe pré-definida pelos padrões de treino, o classificador será chamado de classificador paramétrico e a classificação processa-se de forma supervisionada.

Por outro lado, se o classificador utilizar um determinado modelo estatístico, ajustando-se através de processos adaptativos e a associação entre padrões se fizer com base nas similaridades entre os padrões de treino, o classificador será chamado de classificador não-paramétrico e a classificação irá processar-se de forma não supervisionada.

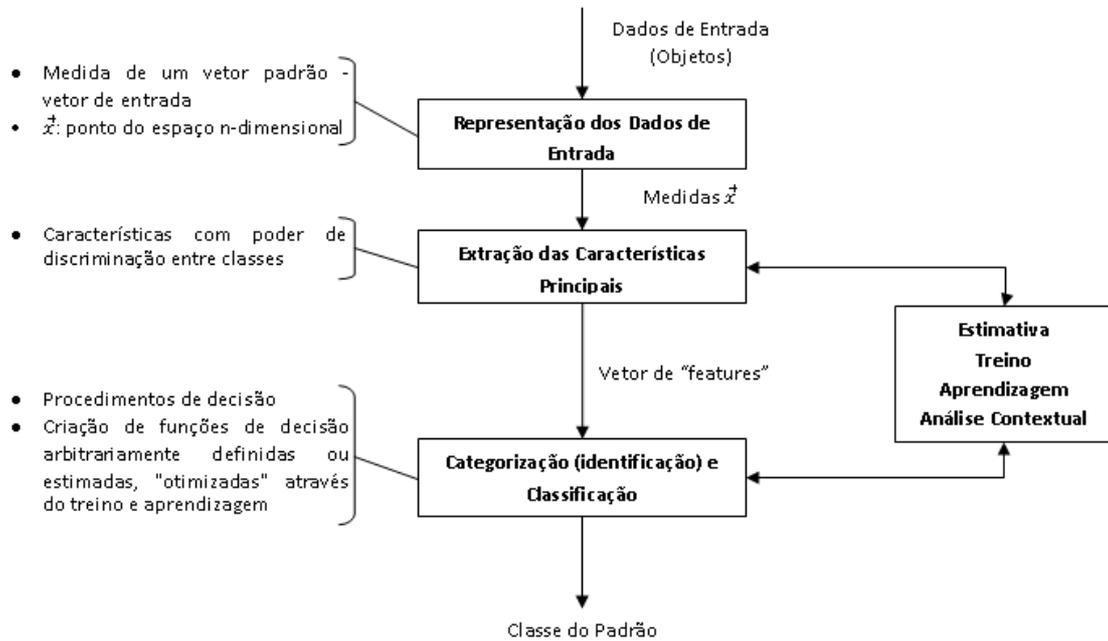


Figura 32 - Fases do processo de reconhecimento de padrões. Adaptado de (Murty & Devi 2011)

A grande dificuldade na implementação de um sistema de reconhecimento de padrões está na escolha da técnica adequada, para que as fases do reconhecimento de padrões ocorram de modo a representar satisfatoriamente os fenômenos reais.

A figura 32 ilustra, de forma mais detalhada, as diversas fases de um processo de reconhecimento de padrões.

#### 4.3.3. PLANEAMENTO DE UM SISTEMA DE RECONHECIMENTO DE PADRÕES

As abordagens possíveis para a execução de um projeto de reconhecimento de padrões são desenvolvidas em função da forma como as classes dos padrões são categorizadas ou definidas. Basicamente, são três as abordagens possíveis: template matching (correspondência baseada em modelos), feature matching (correspondência baseada na extração de características) e clustering matching (correspondência por agrupamento de dados). (Murty & Devi 2011)

- **Template Matching**

A caracterização de padrões mediante uma lista de padrões faz-se através de comparações com um modelo previamente armazenado cujas características servem de parâmetro para a comparação. É um procedimento bastante elementar, podendo em certos casos levar a classificações inadequadas em função de ruído (por exemplo, impressão de um caracter mal delineado em reconhecimento de caracteres) durante o processo de extração das características e posterior comparação com o padrão armazenado. É útil nas aplicações onde os padrões a serem comparados são bastante próximos do modelo padrão. A figura 33 ilustra a abordagem de projeto mediante a aplicação do conceito “template matching”.

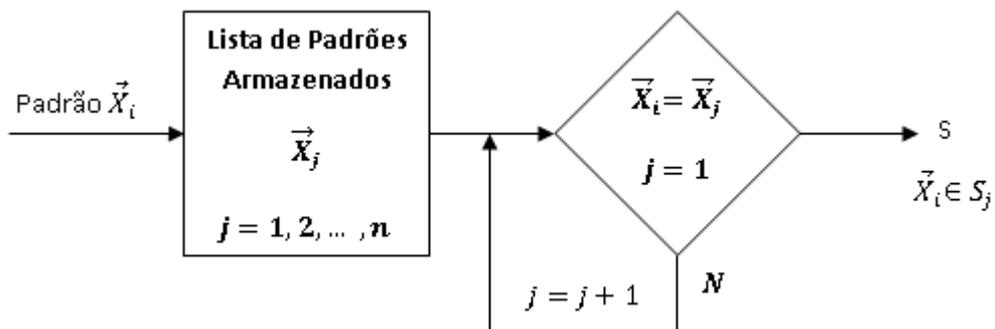


Figura 33 - Abordagem template matching. Adaptado de (Murty & Devi 2011)

- **Feature Matching**

A caracterização de padrões através de propriedades comuns efetua-se baseado em algumas “características principais” inerentes aos elementos desta classe. Padrões pertencentes à mesma classe possuirão propriedades comuns de discriminação dessa classe. Desta forma, quando um padrão desconhecido é observado pelo sistema, as suas características são extraídas e comparadas com as armazenadas anteriormente como diferenciadoras entre as classes. O classificador então “classificará” este novo padrão numa das classes existentes ou então designará o objeto a uma nova classe. O ponto principal desta abordagem está no extrator das características do sistema pois, dele dependerá o bom desempenho do reconhecimento de padrões. Se todas as características de um padrão de uma classe são determinadas a partir de uma amostra, o processo de reconhecimento reduz-se

simplesmente a estabelecer comparações com os novos objetos submetidos para análise. No entanto, é extremamente difícil encontrar todas as características determinantes de uma classe de padrão. A utilização deste conceito implica frequentemente o desenvolvimento de técnicas que permitam aperfeiçoar e otimizar a extração de características dos objetos em estudo.

- **Clustering Matching**

Quando os padrões de uma classe são vetores cujos componentes são números reais, a classe do padrão pode ser estabelecida sob forma de agrupamentos (“clusters”) desses pontos no plano. Havendo uma separação entre os pontos de forma clara, técnicas simples como a “distância-mínima” podem ser empregues. Caso haja sobreposição entre os “clusters”, técnicas mais elaboradas são necessárias, tais como: classificação por funções de similaridade (métodos estatísticos), por treino dos padrão (métodos determinísticos) ou outros algoritmos mais adequados.

#### **4.3.4. MÉTODOS USADOS EM RECONHECIMENTO DE PADRÕES**

As abordagens apresentadas anteriormente são implementadas através de três métodos de reconhecimento de padrões: métodos matemáticos, métodos linguísticos ou sintáticos e métodos heurísticos. Muitas vezes, é feita uma combinação dos métodos acima citados de forma a melhorar o processo de reconhecimento de padrões. (Murty & Devi 2011)

- **Métodos Matemáticos**

Os métodos matemáticos utilizam regras de classificação que são formuladas a partir de modelos matemáticos e são subdivididos em duas categorias principais: métodos determinísticos e métodos estatísticos. O classificador de padrões estatístico baseia-se na “Regra de Classificação de Bayes”, sendo empregue quando a função densidade de probabilidade das classes do padrão e a probabilidade de

ocorrência de cada classe do padrão são conhecidas. Assim, a principal tarefa para a utilização da classificação estatística é a avaliação paramétrica das funções densidade de probabilidade ou, se necessário, aproximação funcional dessas densidades de probabilidade. Se for apenas conhecida a média e a variância das distribuições, a função gaussiana será a preferida. Os métodos determinísticos têm uma formulação simplesmente matemática.

- **Métodos Linguísticos ou Sintáticos**

A abordagem é a efetuada por meio de feature matching, baseando-se na caracterização dos padrões através de uma estrutura hierárquica de sub-padrões e as suas relações. É particularmente útil para padrões que não podem ser descritos convenientemente através de medidas numéricas, ou então, são tão complexos que as suas características específicas não podem ser enunciadas, transformando-se então, em características globais.

- **Métodos Heurísticos**

Baseiam-se em procedimentos *ad hoc* para tarefas especializadas em reconhecimento de padrões. Embora a abordagem heurística seja um importante método no reconhecimento de padrões, pouco pode ser dito sobre os princípios nesta área, dado que cada problema requer a aplicação de regras específicas e elaboradas para tal fim. Por conseguinte, o desempenho de um sistema de reconhecimento de padrões baseado neste método dependerá do profundo conhecimento e intuição do elaborador do projeto.

#### 4.3.5. RECONHECIMENTO DE PADRÕES QUANTO À SUPERVISÃO

- **Reconhecimento de Padrões Supervisionado**

Neste caso os padrões representativos de cada classe estão disponíveis e o sistema é “ensinado” a reconhecer padrões por meio de esquemas de adaptação. Baseia-se na disponibilidade de padrões de treino e de um método de

aprendizagem. Alguns dos exemplos de algoritmos utilizados no reconhecimento supervisionado são o percetção, gradiente, erro quadrático mínimo, entre outros.

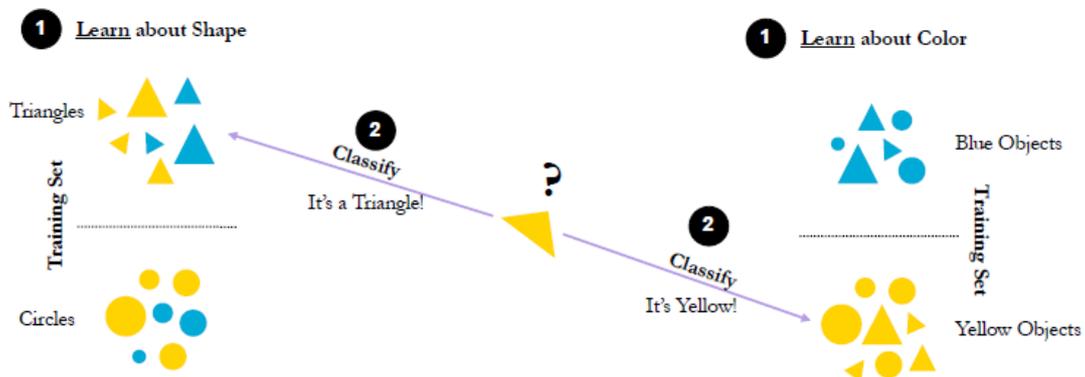


Figura 34 - Esquema representativo de um processo de reconhecimento de padrões supervisionado.

Adaptado de (Murty & Devi 2011)

- **Reconhecimento de Padrões Não-Supervisionado**

Nesta modalidade são disponíveis apenas padrões de treino de classificação desconhecida. O reconhecimento de padrões de forma não-supervisionada é empregue quando não existe informação a priori acerca das classes dos protótipos. Os métodos utilizados para associar um dado conjunto de dados a cada padrão seguem critérios de similaridade e são dependentes do algoritmo empregue, dos dados utilizados e da medida de similaridade adotada.

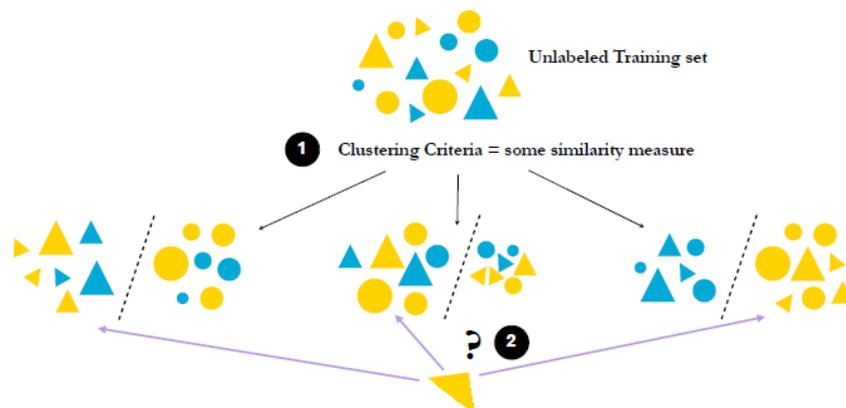


Figura 35 - Esquema representativo de um processo de reconhecimento de padrões não-supervisionado. Adaptado de (Murty & Devi 2011)



# CAPÍTULO 5

## MÉTODOS

---

### 5.1 DESENVOLVIMENTO DO SOFTWARE

No presente capítulo será apresentada uma descrição detalhada dos algoritmos desenvolvidos para a simulação de tumores pulmonares, tanto em CT como em PET. Além disso, é também descrita a metodologia desenvolvida para analisar e classificar tumores pulmonares em volumes de imagens  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, bem como os métodos de validação dos algoritmos implementados.

Para o desenvolvimento dos algoritmos, foram utilizados diversos volumes de imagens  $^{18}\text{F}$ -FDG PET e CT reais de corpo inteiro, devidamente anonimizados que foram gentilmente cedidos pelo ICNAS (Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde).

Os dados cedidos, em formato DICOM, eram constituídos por 34 volumes de imagens  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, de corpo inteiro, de doentes com tumores pulmonares e 12 volumes  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, de corpo inteiro, de indivíduos sem tumor. De todos estes volumes, apenas alguns foram selecionados para posterior análise e manipulação computacional.

É relevante mencionar que em todos os algoritmos existem métodos de controlo para que os volumes de imagens  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT sejam introduzidos corretamente, para que o número de ficheiros introduzido seja o correto, bem como para detetar se os exames carregados pertencem ao mesmo paciente. Caso uma destas premissas falhe, é apresentada uma mensagem de erro, e o algoritmo é automaticamente reiniciado.

## 5.2 SIMULAÇÃO DE TUMORES EM CT

Numa primeira fase desenvolveu-se uma rotina, recorrendo ao *software* Matlab®, que posteriormente será incorporada numa interface simples e intuitiva (interface final), tendo como propósito a simulação de tumores heterogêneos em volumes CT reais de corpo inteiro. O recurso ao desenvolvimento destas rotinas tem como objetivo a melhor estruturação do *software*, bem como a redução do tempo computacional dispendido nas tarefas a realizar.

À medida que o utilizador progride na interface do programa, surgem mensagens de ajuda para o guiar ao longo da execução do processo, de modo a que o utilizador conclua a simulação tumoral com sucesso. Esta rotina foi concebida de forma a auxiliar no processo de teste e validação do classificador final de heterogeneidade intratumoral.

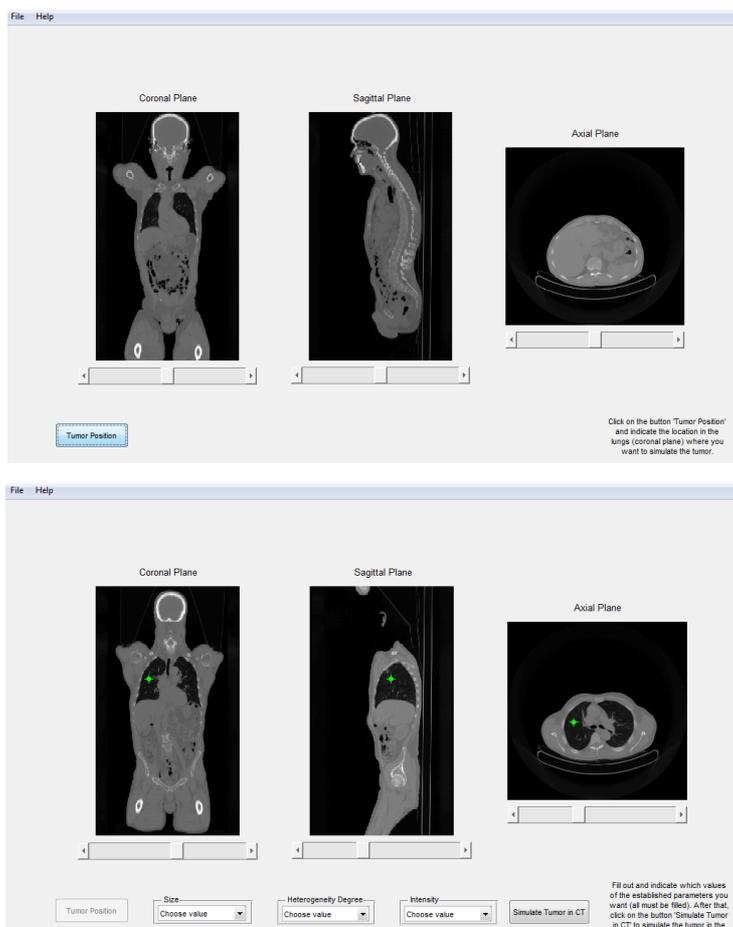


Figura 36 - Figura representativa da interface de simulação tumoral em volumes CT

Uma vez que não se obtêm facilmente vários volumes de tumores reais com diferentes graus de heterogeneidade, esta rotina permitirá simular lesões tumorais com características específicas, colmatando assim este entrave. Deste modo, uma validação correta desta rotina permitirá uma implementação mais rápida e precisa do classificador de heterogeneidade.

Aquando da adição de lesões tumorais em volumes CT, é possível adicionar mais do que uma lesão tumoral em volumes com ou sem tumores reais. No entanto, optou-se por adicionar lesões tumorais unicamente em volumes de imagens de doentes sem tumor.

O processo é iniciado quando se carrega, através da interface, o exame de CT na memória, onde cada imagem representada num determinado corte, corresponde a uma matriz de píxeis de 512x512. O número de cortes de cada exame varia consideravelmente com a espessura do corte e com o comprimento do corpo que se pretende analisar.

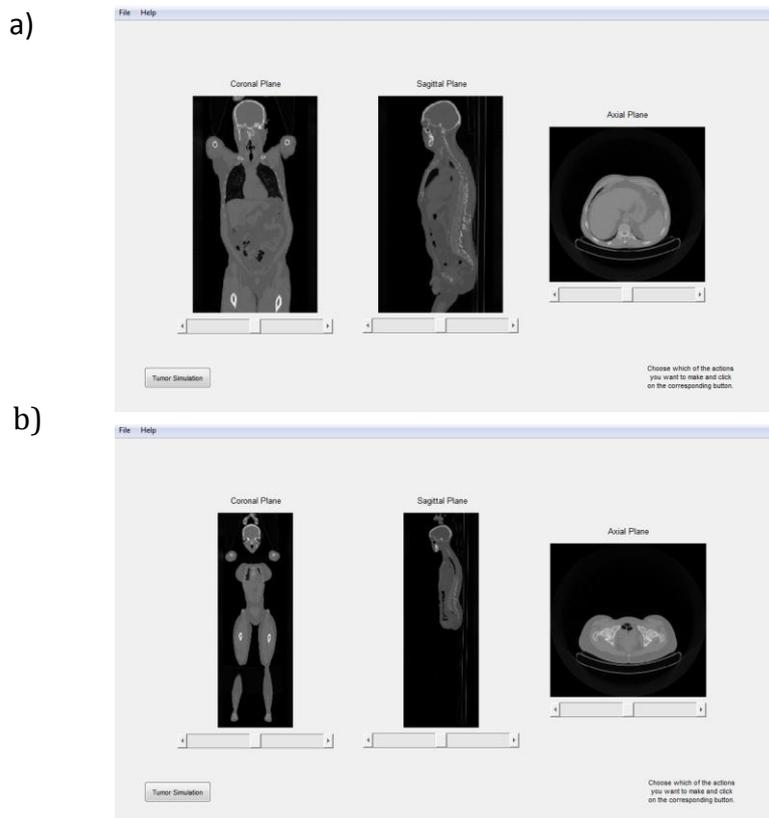


Figura 37 - Exemplo de 2 exames com número de cortes diferente; 37 a) contém 209 cortes enquanto 37 b) contém 347

Antes da rotina de simulação de tumores em imagens CT ser executada, o utilizador tem que seleccionar uma das várias opções possíveis, dentro de cada parâmetro que lhe é apresentado, para subsequente simulação do tumor. Aquando da implementação destes parâmetros no algoritmo, optou-se por conceder um menor grau de liberdade ao utilizador, de modo a que o processo seja mais controlado, onde o *background* do utilizador não coloque em causa a fiabilidade da simulação tumoral. Deste modo, os parâmetros de escolha (disponibilizados ao utilizador) implementados neste algoritmo foram otimizados para que o número de variáveis controladas pelo utilizador fosse o menor possível. Os parâmetros de escolha implementados, que são apresentados ao utilizador, foram os seguintes:

- Localização do tumor (escolhida por 'click' do rato)
- Tamanho do tumor (pequeno, médio ou grande)
- Grau de heterogeneidade (0, 1, 2 ou 3: escala crescente de heterogeneidade)
- Intensidade do tumor (pequena, média ou grande: escala crescente de HU)

Relativamente à localização e tamanho do tumor, o utilizador tem a possibilidade de definir a localização exata do mesmo (ajustada segundo os 3 planos anatómicos: coronal, sagital e axial), e optar pelo tamanho do tumor (pequeno, médio ou grande), cujo valor é gerado aleatoriamente dentro de cada um dos intervalos. Quanto ao grau de heterogeneidade, pode ser escolhido desde o grau 0 (homogéneo) até ao grau 3 (muito heterogéneo). Por último, a intensidade do tumor pode ser definida segundo uma escala qualitativa de três valores (baixa, média ou alta).

Após a escolha destes parâmetros, a rotina estocástica de simulação de tumores em CT é iniciada automaticamente, processando os restantes passos da simulação em "segundo plano", sem que o utilizador tenha essa perceção e cujo resultado final é a adição automática do tumor no volume original.

Inicialmente, nesta rotina, é criado um vetor com uma norma de acordo com o tamanho do tumor seleccionado pelo utilizador. Este valor é obtido aleatoriamente

tendo em conta de uma distribuição normal de tamanhos possíveis dentro do grau (pequeno, médio ou grande) escolhido pelo utilizador. O sentido e direção do vetor são determinados aleatoriamente. Para os graus de heterogeneidade 1, é originado um vetor antiparalelo a este, sendo desenhado um cone de revolução centrado neste vector. Este cone servirá para limitar a localização de centros de actividade, como adiante se explica. Para os graus 2 e 3, segue-se uma estratégia similar mas criando dois e três cones, respectivamente. Os cones gerados são espacialmente bem distribuídos. A simulação de um tumor é realizada com base na criação de uma esfera cujo raio é definido pelo utilizador na escolha do tamanho do tumor. O grau de heterogeneidade relaciona-se, na simulação desenvolvida, com o número de esferas que compõe um tumor. A criação de outras esferas pressupõe a escolha do seu centro e do seu raio. O centro é determinado por um ponto aleatoriamente escolhido dentro de cada cone. O raio é determinado segundo um algoritmo matemático explicado com maior detalhe seguidamente.

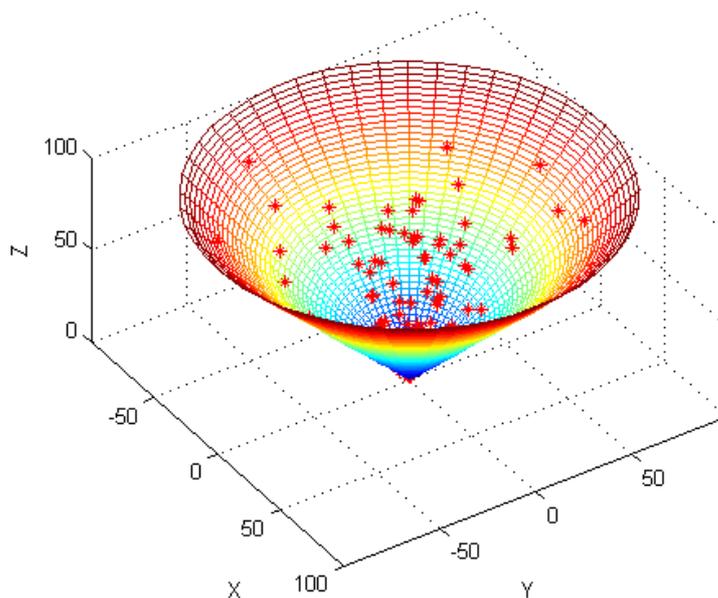


Figura 38 - Imagem comprovativa de que todos os pontos gerados pelo algoritmo estão contemplados no interior do cone. (n=100)

Quanto à representação visual de cada tumor relativamente ao seu grau de heterogeneidade, as especificações são as seguintes:

- Grau 0, só tem um centro e é homogéneo;
- Grau 1, tem 2 ou 3 centros, sendo mais homogéneo na fronteira;
- Grau 2, tem 2 ou 3 centros, sendo menos homogéneo na fronteira (intensidades dos centros são distintas);
- Grau 3, tem mais de 3 centros com intensidades muito distintas.

Relativamente ao tamanho dos raios de cada uma das esferas é dado segundo um algoritmo matemático. Considerando os dois raios ( $R1$  e  $R2$ ), como representado na figura 39, a soma dos raios tem de ser de tal forma que as duas esferas não se distingam perfeitamente uma da outra, nem que uma delas englobe a outra de forma a não a deixar ser evidente.

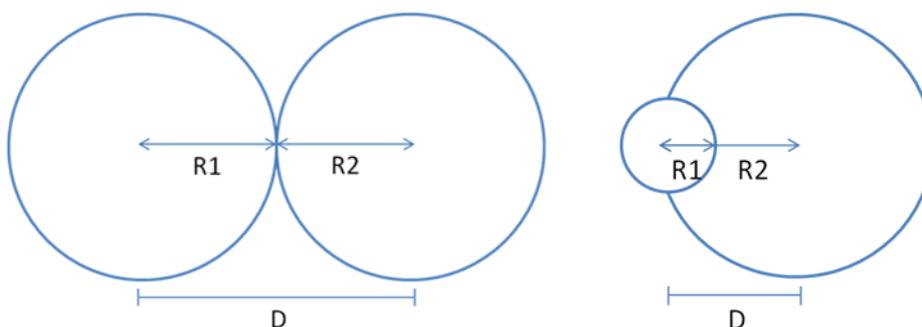


Figura 39 - Figura explicativa do critério matemático para a disposição dos centros das esferas geradas.

Sendo  $R1$  o raio da esfera 1,  $R2$  o raio da esfera 2 e  $D$  a soma dos dois raios, a relação matemática existente entre as duas variáveis é representada pela seguinte expressão:

$$D - \frac{3}{4} \times R1 \leq R2 \leq D + \frac{3}{4} \times R1 \quad (11)$$

Por último, é simulado o tumor, onde se tem em consideração a intensidade do mesmo, estando esta diretamente relacionada com o grau de heterogeneidade.

Após a análise de vários tumores em exames de CT, bem como através da literatura, as intensidades no interior e na fronteira do tumor foram padronizadas como consta na tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição de intensidades nos vários locais de um tumor.

Localização	Intensidade (HU)	$\mu$	$\sigma$
Background	$[-1000, -650]$	-800	100
Fronteira	$[-650, -150]$	-400	200
Interior	$[-150, 150]$	50	100

A perda de intensidade num tumor do centro para a periferia, é regulada matematicamente, segundo a seguinte função gaussiana:

$$I(x, y, z) = I_0 e^{-\left(\frac{x^2}{2\sigma_x^2} + \frac{y^2}{2\sigma_y^2} + \frac{z^2}{2\sigma_z^2}\right)} \quad (12)$$

onde  $I(x, y, z)$  representa a intensidade no voxel,  $x$ ,  $y$  e  $z$  são coordenadas representativas dos voxels provenientes de um determinado foco e  $\sigma$  regula a dispersão à volta do centro.

Por último, o volume é submetido a um filtro média tridimensional para que haja continuidade entre os diferentes cortes, sendo posteriormente adicionado ao volume de imagens CT original, criando um volume com um tumor simulado que posteriormente pode ser gravado.

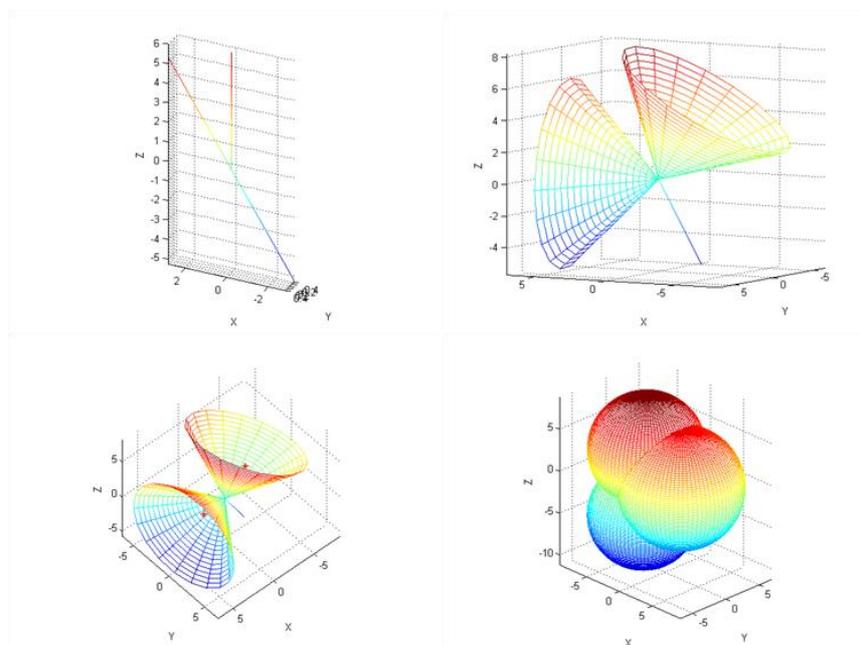


Figura 40 - Diferentes passos na execução de uma simulação de um tumor com 3 focos.

### 5.3 SIMULAÇÃO DE TUMORES EM PET

Anteriormente o tumor foi simulado apenas no volume CT, impõe-se nesta etapa do desenvolvimento da interface criar uma nova rotina que simule tumores num volume de imagens PET-FDG. Este algoritmo tem por base a informação do tumor simulado anteriormente no volume de imagens CT.

Na interface principal, após a simulação em CT ser efetuada, o utilizador clica no botão relativo à simulação do tumor em PET, iniciando assim a rotina automaticamente.

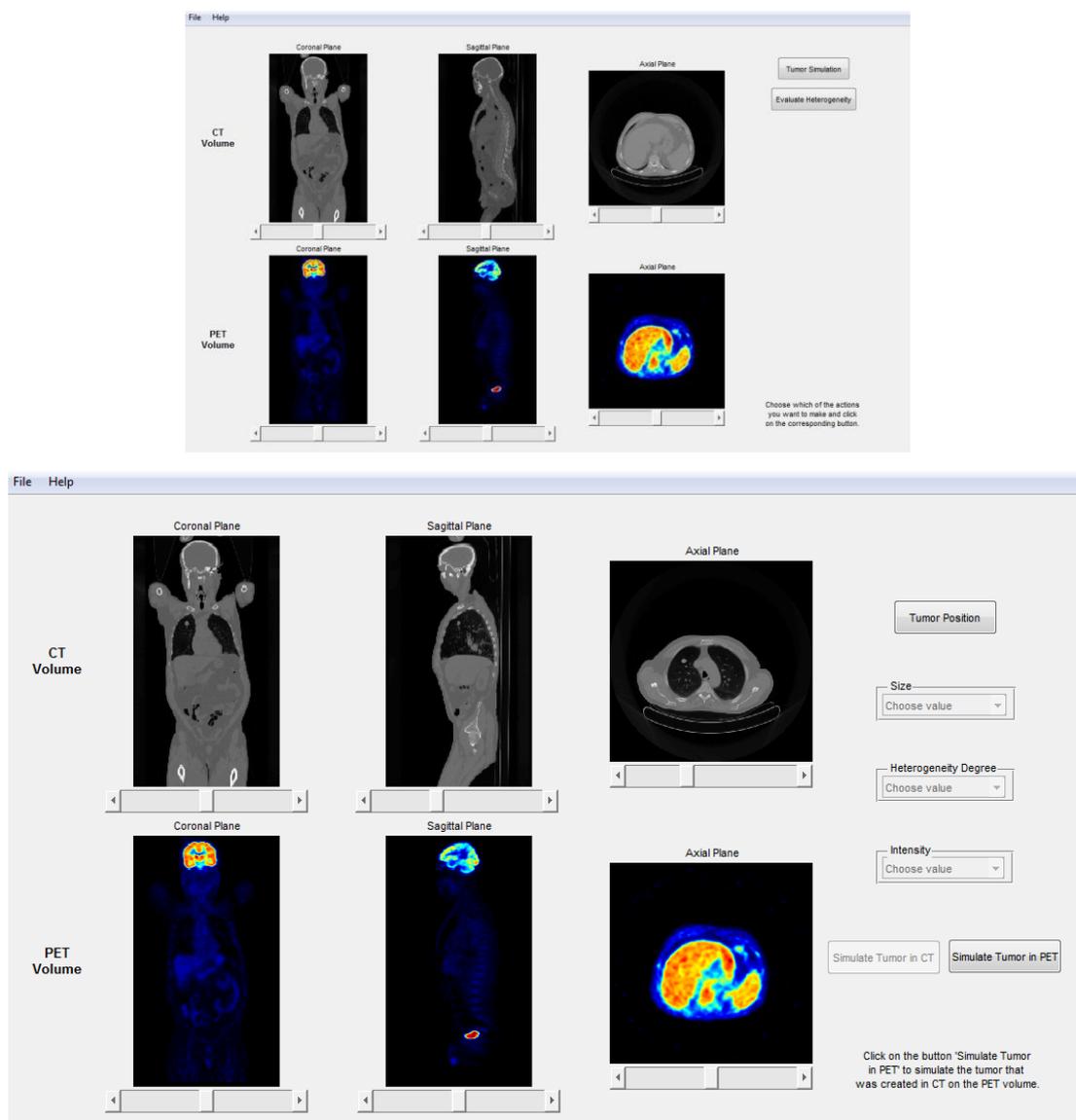
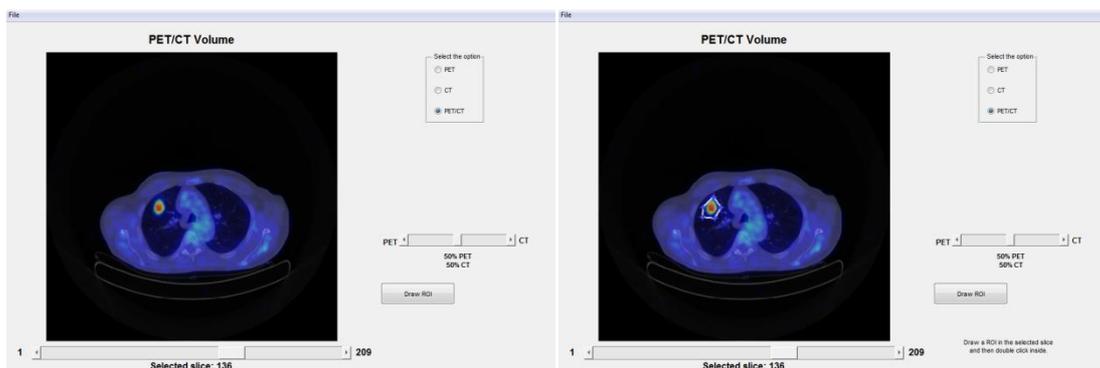


Figura 41 - Figura da interface desenvolvida demonstrando que o algoritmo desenvolvido é automático.

Mediante o grau de heterogeneidade do tumor gerado no volume CT, o algoritmo criado nesta rotina foi programado para carregar para a memória um ficheiro onde constam duas listas com valores de intensidade: uma com os valores relativos a CT (em HU) e a outra com os valores PET (em SUV) correspondentes. Para obter esta informação foi necessário criar uma rotina, elaborada para esse efeito, na qual foram analisados 34 volumes de imagens PET/CT com tumores reais. Numa primeira fase foi necessário desenhar ROI's, por observadores experientes, para delimitar os tumores. Estas podem ser desenhadas nas imagens contidas nos cortes de volumes PET-FDG, CT ou PET/CT, sendo que após essa delimitação todos os volumes ficam delimitados no mesmo local, no mesmo corte. Este procedimento pode ser efetuado no número de cortes que se ache conveniente, sendo limitado aos cortes onde consta o tumor. Após todo este processo os valores de correspondência obtidos são gravados num ficheiro de texto onde ficam registados as intensidades bem como o grau de heterogeneidade do tumor que o utilizador considerava ser.

Através desta rotina foi possível padronizar as correspondências de intensidade tendo por base o grau de heterogeneidade e, desta forma, obter as tabelas com a informação necessária para a posterior simulação dos tumores em PET.



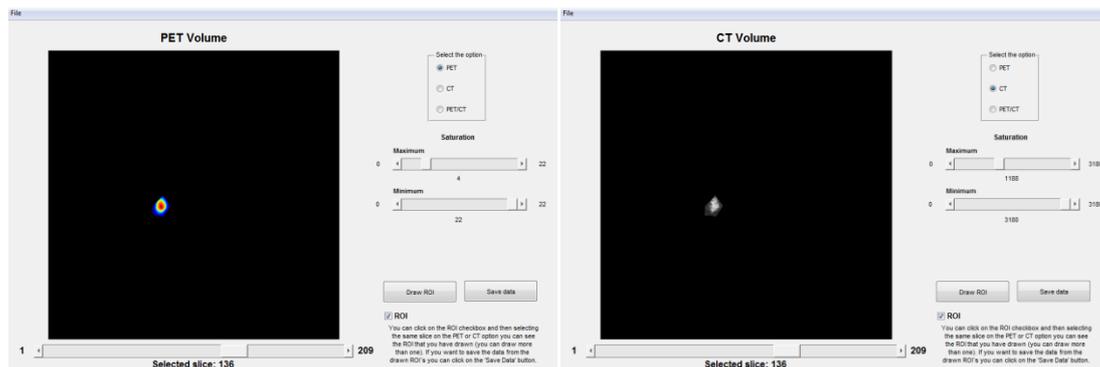


Figura 42 - Interface desenvolvida para o desenho de ROI's em exames PET/CT

Com base nesta informação, o volume do tumor simulado em CT é multiplicado por um fator de modo à matriz ser ampliada, sendo assim mais real a sua simulação, pois devido à presença de zonas frias e quentes nos tumores em PET, uma menor resolução espacial e consequente efeito do volume parcial, estes normalmente apresentam um tamanho superior em volumes de imagens PET do que em volumes de imagens CT.

Em seguida é calculado o centróide com base na ponderação das intensidades, de forma a este ser calculado no volume de imagens que contém o tumor simulado em CT, dando assim origem ao local que irá conter o pico de maior intensidade no tumor simulado em PET. Posteriormente, a cada pixel de intensidade CT, vai ser escolhido através de um método estocástico uma intensidade em PET definindo assim qual o valor do mesmo no volume originado. Se alguma das intensidades originárias do volume CT não existir na tabela de correspondências, o algoritmo vai interpolar o valor de intensidade. A distribuição de intensidades segue uma distribuição gaussiana de forma a ser obtida uma distribuição de intensidades mais próxima da apresentada em tumores reais, havendo assim uma dispersão mais real das intensidades quer a nível visual, quer relativamente ao valor de cada voxel. Por fim é aplicado um filtro média tridimensional para que haja continuidade entre os diferentes cortes e um filtro para replicar os pixéis da fronteira. Uma vez mais, é aplicado o método estocástico mencionado anteriormente mais uma vez, de forma a passar as intensidades que não estejam em SUV ou não façam parte do *background* para os correspondentes valores de SUV. Por fim, o tumor simulado é adicionado ao

volume de imagens PET original, criando um volume com um tumor simulado que posteriormente pode ser gravado.

#### 5.4 SIMULAÇÃO DE TUMORES EM PET/CT

Nesta terceira etapa, desenvolveram-se duas interfaces: uma para o correção dos volumes PET/CT e outra para a simulação de tumores com o grau de heterogeneidade desejada pelo utilizador em volumes PET/CT.

Para iniciar a interface de correção em PET/CT é pedido ao utilizador que carregue para a memória ambos os exames.

Como a informação fornecida pelas imagens CT é um mapa dos coeficientes de atenuação do corpo humano, a correspondência entre um certo intervalo de valores de intensidade e uma certa estrutura anatómica pode ser estabelecida.

Ao contrário de CT, as imagens de PET fornecem pouca informação anatómica, apresentando maioritariamente informação metabólica, tendo menor resolução espacial, aumento do ruído e do efeito de esborratamento que resulta da natureza intrínseca da técnica e da aquisição dos dados.

É importante complementar a informação metabólica fornecida pelo PET com os dados anatómicos fornecidos pelo CT. Para fundir os dados destas duas modalidades, foram utilizados os cabeçalhos de ambos os exames para extrair alguns parâmetros necessários ao correção, nomeadamente o tamanho do píxel nas dimensões X e Y, a espessura da fatia, e a posição relativa entre os volumes. O alinhamento é efetuado por interpolação tridimensional, de forma a calcular os valores do novo volume PET na matriz de coordenadas do volume CT.

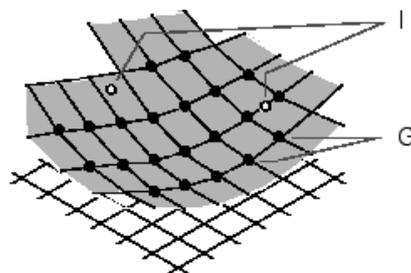


Figura 43 - Esquema explicativo de um processo de interpolação onde G representa os pontos da matriz e I os pontos interpolados

Após esta etapa, os exames têm ambos as mesmas dimensões e encontram-se alinhados entre si. Assim, podem-se combinar as informações de ambas as modalidades numa única imagem.

O alinhamento foi avaliado visualmente pela fusão das duas modalidades. Para que a fusão das imagens fosse mais rápida, procedeu-se a um rearranjo das imagens indexadas, transformando-as posteriormente de acordo com o seu mapa de cores (*MapPET* e *MapCT*). Esta operação é descrita pela seguinte expressão:

$$Fusion = PETCTval .* MapCT + (1 - PETCTval) .* MapPET \quad (13)$$

onde *PETCTval* é um valor que varia entre 0 e 1, correspondente ao nível de transparência e *Fusion* representa a matriz resultante correspondente a um corte da imagem híbrida de PET/CT.

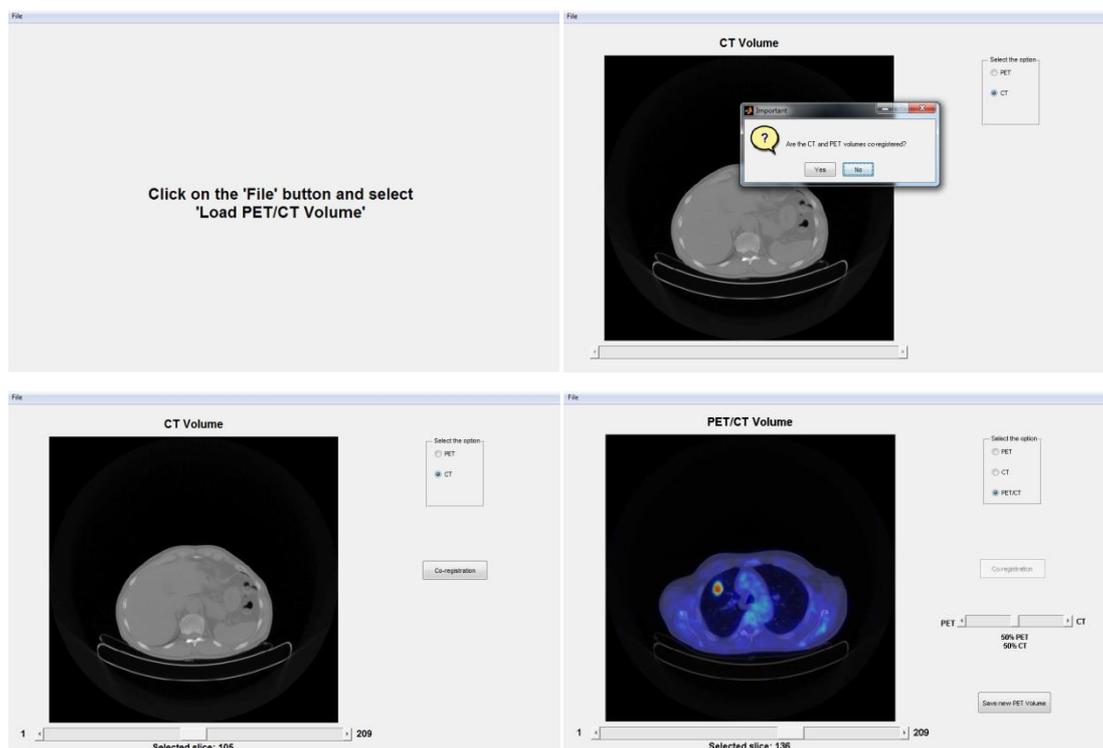


Figura 44 - Processo de fusão das modalidades PET/CT na interface desenvolvida para esse propósito.

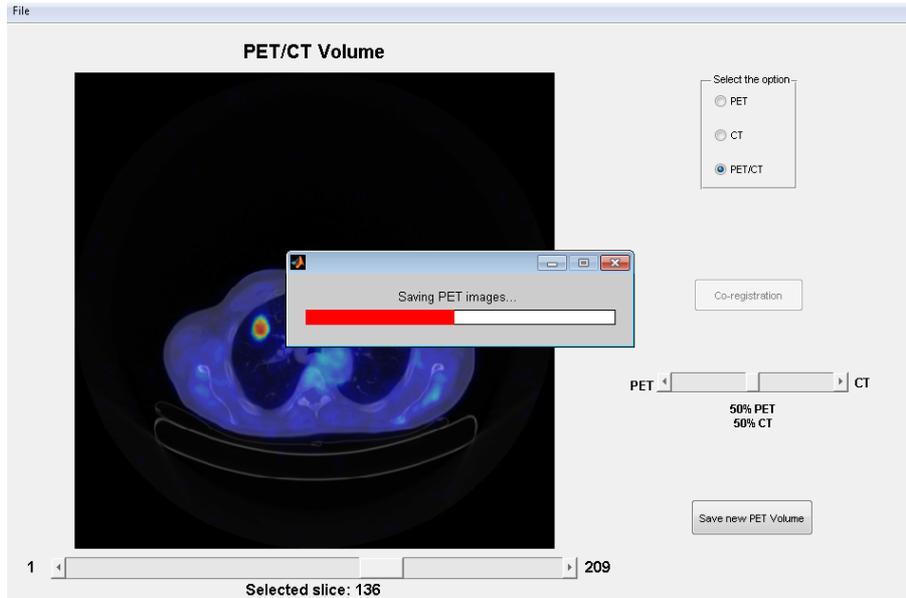


Figura 45 - Processo de gravação do novo volume de PET após ter sido corregistado

Finalmente, grava-se o volume de PET corregistado, estando deste modo apto a ser carregado na interface onde é simulado o tumor em PET/CT.

No interface de simulação, os volumes de PET corregistado e CT são carregados para a memória, sendo posteriormente apresentados na mesma interface, de forma distinta, com os respetivos mapas de cor associados, como se pode verificar na figura 41 apresentada anteriormente.

De seguida, o utilizador escolhe a localização e os parâmetros que quer para o tumor, seguindo o procedimento mencionado na secção 5.2, onde o tumor é simulado no volume de CT. Após este passo, o utilizador pede para ser simulado o tumor no volume PET, sendo este simulado de acordo com o algoritmo explicado na secção 5.3. No final desta etapa, o utilizador pode gravar os volumes gerados com o tumor simulado ou ver os volumes fundidos em 2D, podendo gerir a transparência/contributo de cada modalidade na apresentação da imagem final ou num modelo 3D.

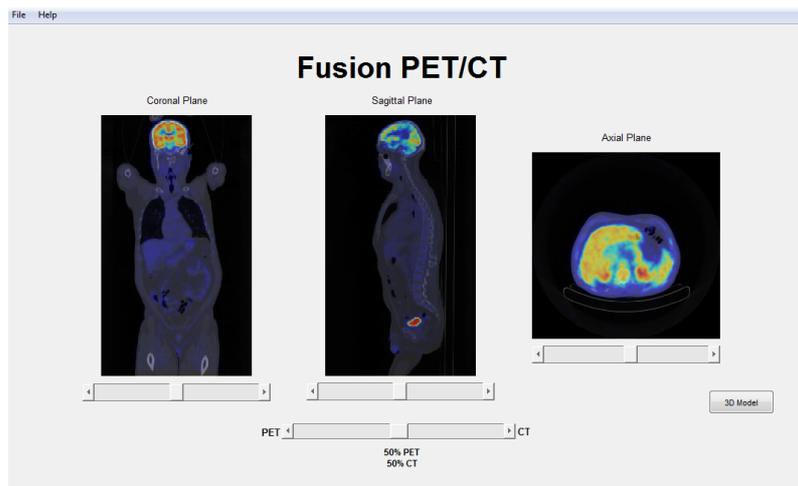


Figura 46 - Interface final onde é possível ver ambas as modalidades fundidas, bem como efetuar uma visualização do volume em 3D.

## 5.5 VALIDAÇÃO DO ALGORITMO

Após a fase de desenvolvimento de ambos os algoritmos era de extrema importância fazer a validação dos mesmos de forma a se obterem simulações com resultados similares a tumores reais. A fim de executar esta tarefa, é necessária a cooperação de vários especialistas para se poderem ter resultados fiáveis, quer na simulação em CT como em PET/CT.

Duas interfaces gráficas simples e intuitivas foram desenvolvidas especificamente para este propósito, para uso dos especialistas, para classificação dos tumores pulmonares em exames de ambas as modalidades de imagem.

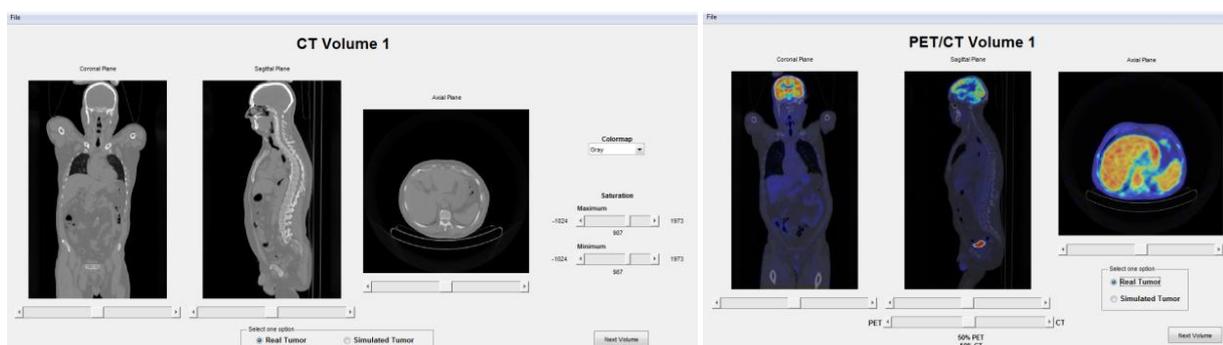


Figura 47 - Interfaces desenvolvidas para posterior validação e gravação dos resultados das mesmas.

Relativamente à validação da simulação de tumores em exames CT (e PET-FDG/CT) foram definidos dois grupos de volumes de imagens: um constituído por 6 volumes CT, de corpo inteiro, com tumores reais, e outro por 6 volumes CT, de corpo inteiro, com tumores simulados. Em ambos os grupos foram incluídos tumores representativos de cada grau de heterogeneidade, de modo à análise ser mais equilibrada e abrangente.

Ambas as interfaces, com os respetivos exames para posterior análise e classificação foram cedidos a quatro observadores experientes, aos quais foi pedido para analisarem os volumes de imagens e classificarem relativamente à veracidade das mesmas, bem como o seu grau de heterogeneidade.

Na interface de validação CT, os observadores carregam um volume de imagens, aparecendo em seguida um visualizador no qual podem alterar o mapa de cores bem como as intensidades máxima e mínima do volume e percorrê-lo em cada um dos planos anatómicos. Na validação em PET/CT, os observadores carregam um volume de imagens, aparecendo em seguida um visualizador no qual podem alterar a percentagem de contribuição de cada uma das modalidades na imagem a ser visualizada, bem como percorrê-lo em cada um dos planos anatómicos. Em ambas as interfaces o observador escolhe no painel qual a opção que lhe convém relativamente ao volume em questão (Tumor real ou Tumor simulado), aparecendo em seguida um botão no qual ao clicar irá carregar o próximo volume para o observador analisar.

Os volumes estão inicialmente numerados, dado que ao longo do processo é gerado um ficheiro de texto no qual estão incluídas as respostas do utilizador (número do exame, resposta relativamente à veracidade do mesmo (real ou simulado) e o grau de heterogeneidade do mesmo (no caso de PET/CT)).

Em relação ao grau de heterogeneidade a escala estabelecida varia entre 0 e 3, sendo o valor '0' relativo a um tumor homogéneo e o valor '3' a um tumor muito heterogéneo. A escala é propositadamente em número par, de modo a que na validação, em caso de dúvida relativamente ao grau de heterogeneidade, o especialista não opte por um valor central, contribuindo assim para uma análise mais cuidada e precisa aquando da classificação do mesmo.

Relativamente aos resultados relativos à veracidade dos tumores simulados, estes foram avaliados com base no erro percentual:

$$\varepsilon = \frac{(FP + FN)}{T} \quad (14)$$

onde FP são os falsos positivos, FN são os falsos negativos e T o número total de volumes (CT ou PET/CT).

Os valores de heterogeneidade atribuídos foram comparados entre si, definindo-se como graus de heterogeneidade finais as medianas das classificações feitas a cada tumor relativamente a cada grau. É extremamente relevante que a determinação e classificação destes valores seja feita por pessoas experientes na visualização deste tipo de imagens dado que estes valores são essenciais para o processo de treino do classificador final.

## **5.6 CLASSIFICAÇÃO DE TUMORES COM BASE NA SUA HETEROGENEIDADE**

### **INTRATUMORAL**

Após o desenvolvimento da rotina de simulação e validação dos respetivos algoritmos é necessário desenvolver aquele que é o objetivo final desta dissertação, implementar um classificador de heterogeneidade intratumoral tendo por base a informação disponibilizada nas imagens PET/CT. Para tal recorreu-se ao software Matlab® e SPSS® para o desenvolvimento do mesmo.

Foram então desenvolvidos dois classificadores distintos, um para efetuar uma classificação binária (0 - homogéneo/1 – heterogéneo) e outro para efetuar uma classificação em 4 classes (0 – homogéneo/1/2 ou 3 – muito heterogéneo).

Um processo de aprendizagem supervisionada implica, inicialmente, a definição de um conjunto de dados de treino, seguindo-se a etapa de extração das características mais representativas da totalidade do grupo.

Após terem sido efetuadas as ROI por observadores experimentados e terem sido extraídas as informações necessárias que relacionam a informação PET com a

informação CT como referido anteriormente na secção 5.3, procedeu-se a uma análise dessa mesma informação.

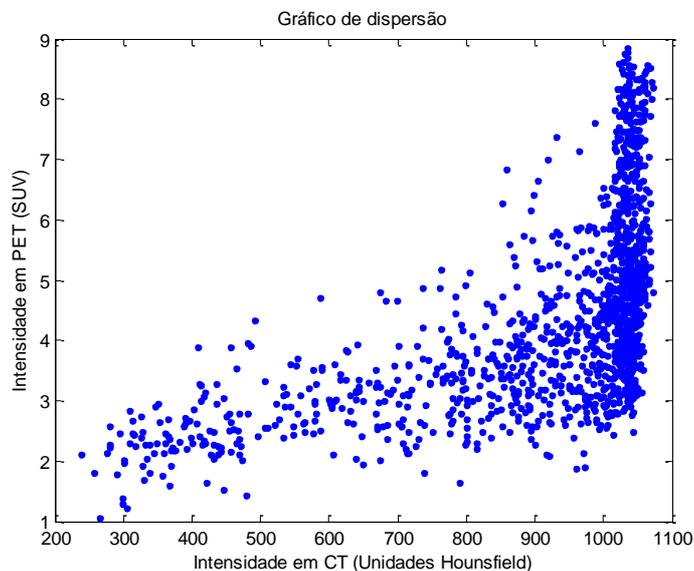


Figura 48 - Gráfico de dispersão, demonstrando a relação entre as intensidades PET e CT num exame analisado.

Foi criada uma rotina para efetuar a análise dos dados obtidos de forma a obter a distribuição da probabilidade conjunta dos mesmos, tendo assim um método de relacionamento direto entre os dados das diferentes modalidades. O número de *bins* pode ser ajustado de forma a obter uma melhor representação dos dados para posterior extração das características fundamentais para classificar cada classe.

Após o ajuste dos parâmetros anteriormente referidos, a rotina calcula o valor das características baseadas na probabilidade conjunta dos dados, guardando os mesmos valores num documento de texto, no qual consta o grau do tumor.

Em seguida foi arquitetado o classificador, recorrendo para isso ao software SPSS®, sendo que para o classificador binário se optou por efetuar uma regressão logística e para o classificador de 4 classes uma regressão ordinal.

Após efetuar uma mineração dos dados e otimização das variáveis foi possível obter os modelos que melhor descreviam cada um dos casos em estudo, bem como as equações analíticas que descreviam cada classificador.

As equações obtidas foram inseridas na interface principal de forma a estar apto a classificar novos tumores.

Nesta etapa são carregados os dois volumes, de cada modalidade e em seguida é apresentado o plano axial com ambas as modalidades fundidas.

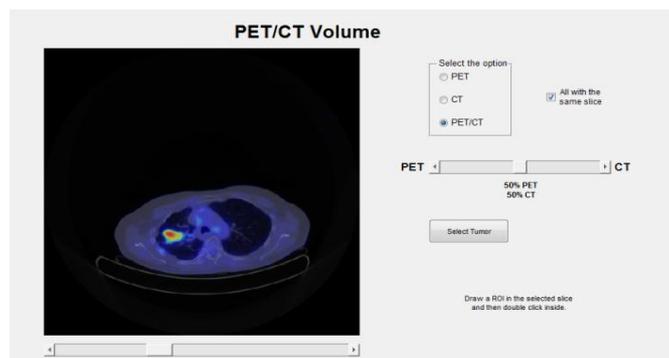


Figura 49 - Interface desenvolvida para a avaliação da heterogeneidade intratumoral num exame PET/CT

Em seguida o utilizador desenha uma ROI em torno do tumor nas imagens contidas nos cortes de volumes PET-FDG, CT ou PET/CT, sendo que após essa delimitação todos os volumes ficam delimitados no mesmo local, no mesmo corte. Este procedimento pode ser efetuado no número de cortes que se ache conveniente, sendo limitado aos cortes onde consta o tumor.

Por fim o utilizador clica no botão para ser efetuada a classificação do mesmo relativamente à heterogeneidade sendo assim enviados os dados de entrada para o classificador de forma a este, baseado no seu treino e otimização, classificar o tumor quanto ao grau.

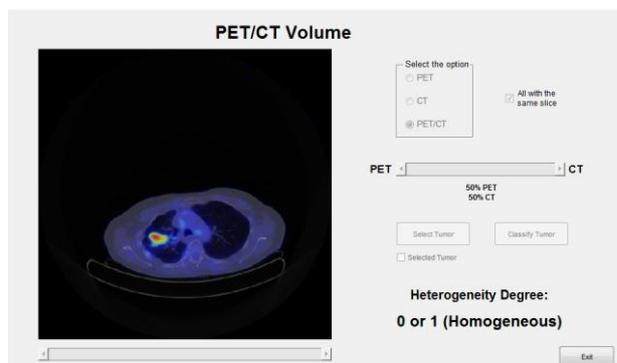


Figura 50 - Interface após ter classificado um tumor quanto à sua heterogeneidade. Trata-se do classificador binário e classificou corretamente neste caso.

## CAPÍTULO 6

# RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

### PREÂMBULO

Os resultados relativos à avaliação do desempenho de ambos os algoritmos desenvolvidos são apresentados e discutidos neste capítulo. Este irá também contemplar a discussão referente a todos os testes de validação realizados, bem como dos passos envolvidos no processo do desenvolvimento dos algoritmos.

Aquando do desenvolvimento dos respetivos algoritmos foi tida em conta a informação disponibilizada por cada tipo de modalidade bem como a resolução espacial de cada tipo de exame. Neste contexto, a resolução espacial tem grande importância, existindo geralmente uma associação como tamanho do voxel. Por essa razão o tumor é primeiramente simulado no volume de CT e só posteriormente no de PET, tendo por base a informação originada em CT.

Este facto também teve grande peso na etapa do registo, na tomada de decisão acerca de qual seria a modalidade a ser interpolada de forma a poder ser feita a fusão das imagens futuramente. Tendo todos estes fatores em conta interpolou-se a informação contida em PET tendo por base a de CT de forma a obter uma fusão das modalidades com um número de vóxeis superior.

Em seguida são mostrados exemplos de exames relativos às três modalidades ( $^{18}\text{F}$ FDG-PET, CT e PET/CT) de indivíduos saudáveis e indivíduos com tumor para uma melhor percepção da diferença entre as modalidades bem como de como são apresentadas as imagens.

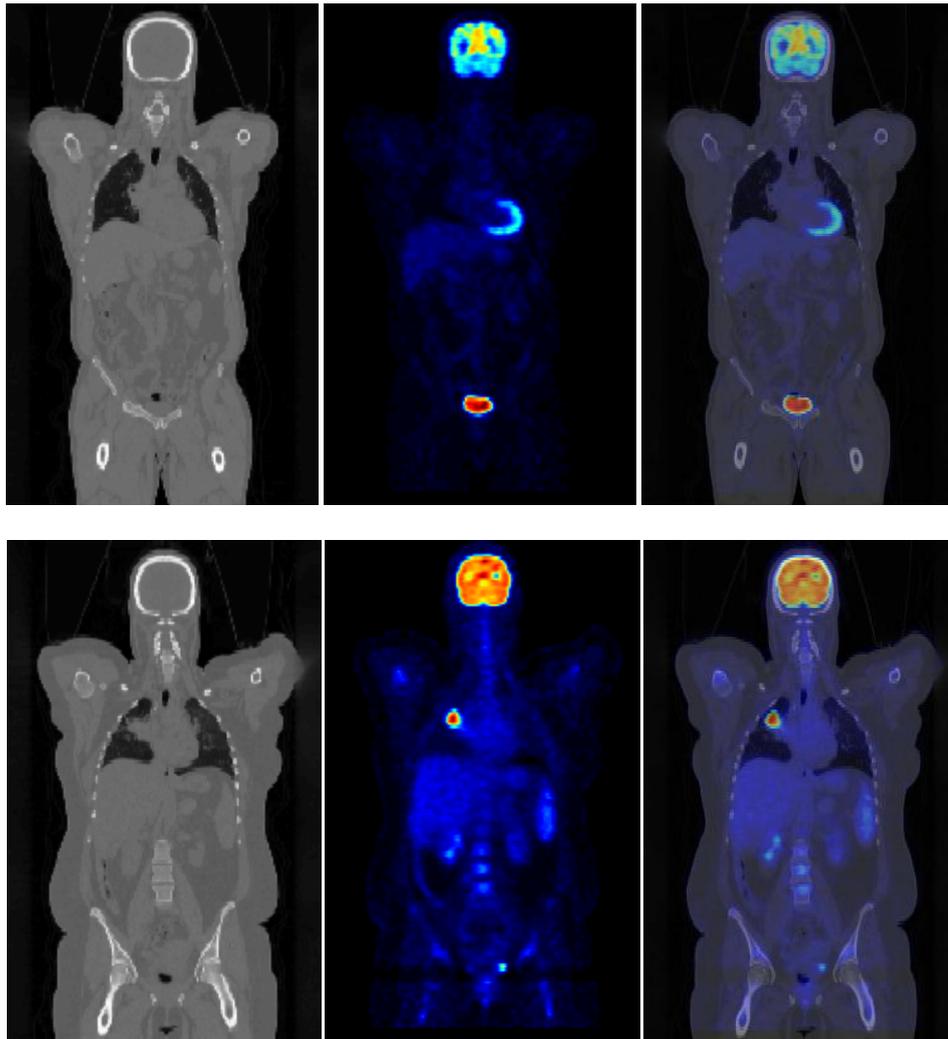


Figura 51 - Exames relativos às três modalidades, CT,  $^{18}\text{F}$ FDG-PET e PET/CT, respectivamente de um indivíduo saudável (3 imagens superiores) e um indivíduos com tumor (3 imagens inferiores).

Ao longo de todo o processo de desenvolvimento dos algoritmos e interfaces, houve sempre a preocupação de estruturar cada rotina como uma parte integrante de uma interface final, bem como estruturar cada etapa pensando também na ótica do utilizador, quer este fosse um utilizador experimentado e contextualizado com os parâmetros e temática em questão, quer fosse um utilizador comum com pouco conhecimento na área ou pouca experiência.

Relativamente às interfaces desenvolvidas são todas simples e intuitivas, cumprindo os requisitos necessários para qualquer tipo de utilizador poder operar com elas, na medida em que estas ajudam o utilizador ao longo de todo o seu percurso aquando da simulação. Seja através de mensagens de ajuda e explicação

dos passos a efetuar, mensagens de aviso se algum parâmetro inserido não é o correto ou está em falta, seja se os exames carregados são os corretos, pertencem ao mesmo paciente e se têm o mesmo número de cortes se este se tratar de um volume PET/CT.

Este facto pôde ser comprovado quando, ao fazerem a validação, as interfaces foram apresentadas aos observadores, e estes, sem dificuldade executaram as tarefas pretendidas sem ocorrerem erros na execução das mesmas.

Relativamente à simulação de lesões pulmonares, em ambos os casos após analisar o problema proposto optou-se por reduzi-lo e otimiza-lo ao máximo de forma a poder ser aplicado um algoritmo robusto mas que, ao mesmo tempo, cumprisse as premissas referidas anteriormente. Desta forma decidiu-se dar um menor grau de liberdade ao utilizador, de modo a que todo o processo seja mais controlado, fazendo assim com que o *background* do utilizador não coloque em causa a fiabilidade da simulação tumoral. Após a otimização do problema verificou-se que as variáveis necessárias para se efetuar a simulação eram a localização do tumor, o tamanho, o grau de intensidade e o grau de heterogeneidade do tumor. Sendo que o primeiro é feito com um clique do rato na imagem e todos os outros têm opções de escolha, sem ser necessário inserir qualquer valor ou variável - o algoritmo faz tudo interna e automaticamente. Aquando da simulação e após a escolha do utilizador, os parâmetros de tamanho, intensidade e grau de heterogeneidade são estimados e aplicados com base em informações retiradas de literatura e aplicados ao algoritmo de forma a obter-se um tumor simulado de forma realista.

## **6.1. SIMULAÇÃO DE TUMORES EM CT**

Neste sub-capítulo irão ser apresentados os resultados da simulação em CT, bem como da respetiva validação e consequente discussão de ambos. Em seguida é apresentado o resultado de uma simulação tumoral num corte coronal de um volume de imagens CT.

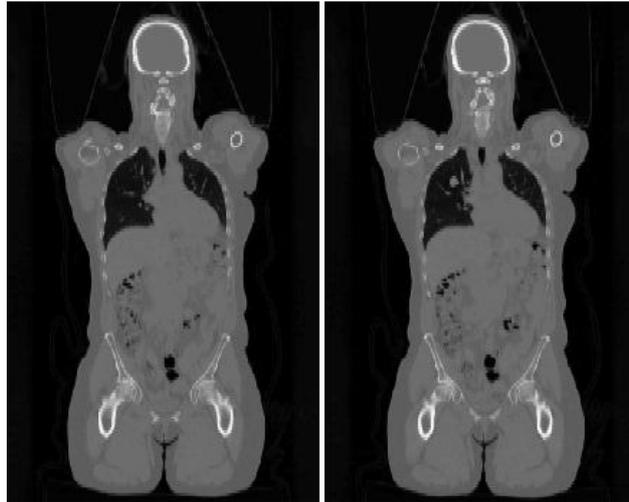


Figura 52 - Resultado da simulação de uma lesão pulmonar (imagem à direita) num exame de um indivíduo saudável (imagem à esquerda).

Neste volume foi gerada uma lesão no pulmão direito definindo como parâmetros de simulação um tamanho médio, grau de heterogeneidade 2 e intensidade média. Neste exemplo, é possível observar que o tumor gerado apresenta uma forma e um contorno irregular, típico de um tumor real. A sua localização é uma das frequentes num tumor pulmonar, encontrando-se no pulmão direito, lobo superior e região dos brônquios, uma das mais propensas a desenvolver este tipo de patologia.

Em seguida são apresentados mais exemplos de tumores simulados, tendo características diferentes, desde o tamanho, à forma, intensidade, localização e grau de heterogeneidade. De notar que como estamos a tratar volumes de imagens CT, visualmente não é possível distinguir o grau de heterogeneidade, dado todos terem aspetos semelhantes.

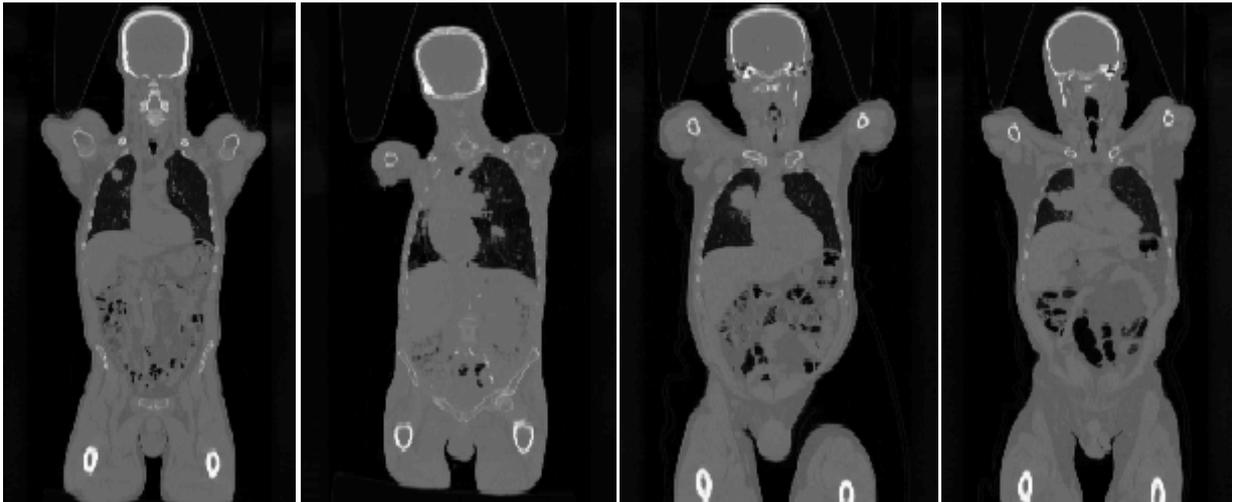


Figura 53 - Exemplos de tumores simulados em volumes de imagens CT de indivíduos saudáveis. Da esquerda para a direita estão representados os diferentes graus existentes (0/1/2/3).

Após a definição de 12 volumes para a validação do algoritmo de simulação em CT, foi efetuada a análise dos mesmos por 4 observadores experimentados familiarizados com este tipo de modalidade e imagens. Em seguida apresenta-se a tabela com os resultados obtidos onde cada linha contém o número do exame, a classificação real e a classificação de cada observador. Posteriormente está apresentado o tratamento estatístico dos dados que contém o erro percentual da simulação para cada observador, a percentagem de tumores reais e simulados classificados incorretamente, bem como a sensibilidade e especificidade associados a cada observador.

Tabela 5 - Tabela com os resultados obtidos após ter sido feita a validação junto dos quatro observadores experimentados, relativamente à simulação tumoral em CT.

Exame	Classificação Real	Observador			
		1	2	3	4
1	Simulado	Simulado	Simulado	Simulado	Simulado
2	Simulado	Real	Simulado	Real	Real
3	Real	Real	Simulado	Real	Real

<b>4</b>	Simulado	Simulado	Real	Real	Real
<b>5</b>	Real	Real	Real	Real	Simulado
<b>6</b>	Real	Real	Simulado	Simulado	Simulado
<b>7</b>	Simulado	Simulado	Simulado	Real	Real
<b>8</b>	Real	Real	Real	Simulado	Real
<b>9</b>	Simulado	Real	Real	Real	Simulado
<b>10</b>	Simulado	Simulado	Real	Real	Simulado
<b>11</b>	Real	Real	Simulado	Simulado	Real
<b>12</b>	Real	Real	Real	Real	Real

Tabela 6 - Tratamento estatístico dos dados obtidos aquando da validação do algoritmo de simulação tumoral em CT.

	<b>Observador</b>			
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Erro Percentual</b>	0,17	0,50	0,67	0,42
<b>% FP</b>	17	25	42	25
<b>% FN</b>	0	25	25	17
<b>Sensibilidade</b>	1,00	0,50	0,25	0,60
<b>Especificidade</b>	0,75	0,50	0,38	0,57

Pela análise da tabela 5 anteriormente apresentada pode-se observar que as avaliações diferem de observador para observador não havendo uma tendência definida no sentido de classificar tumores reais como simulados ou vice-versa. Pode-se observar também que apenas nos casos 1 e 12 a decisão é consensual e a classificação é feita corretamente, todos os observadores classificam o tumor 1 como simulado e o 12 como real. Pode-se por fim constatar que houve hesitações quanto à classificação dos tumores dado que a maior parte dos tumores simulados

foi avaliado como real por pelo menos um dos observadores que esteve envolvido no estudo.

Pela observação da segunda tabela 6 podemos constatar que o que as ilações mencionadas anteriormente são justificadas dado que, excetuando o observador 1 (observador mais experiente), todos os outros erros percentuais são relevantes e próximos, revelando dificuldade na classificação entre tumores reais e simulados.

Para se descrever a concordância entre dois ou mais observadores, utilizamos a análise Kappa que é baseada no número de respostas concordantes, ou seja, no número de casos cujo resultado é o mesmo entre os observadores. O Kappa é uma medida de concordância interobservador e mede o grau de concordância além do que seria esperado pelo acaso. Esta medida de concordância tem como valor máximo 1, que representa uma concordância total. Os valores próximos e abaixo de 0 indicam que não existe concordância. Um valor de Kappa menor que zero, negativo, sugere que a concordância encontrada foi menor do que a esperada pelo acaso. Sugere portanto, discordância, mas o seu valor não tem interpretação como intensidade de discordância.

Tabela 7 - Tabela representativa da correspondência entre os valores de Kappa e a sua interpretação.

Valor de Kappa	Interpretação
<0,00	Nenhuma concordância
0,00-0,19	Concordância pobre
0,20-0,39	Concordância baixa
0,40-0,59	Concordância moderada
0,60-0,79	Concordância substancial
0,80-1,00	Concordância quase perfeita

Para avaliar se a concordância é considerável entre os observadores, efetuamos um teste estatístico para avaliar a significância do índice de Kappa recorrendo ao software SPSS®, a qual consta na tabela seguinte.

Tabela 8 - Tabela com os valores de concordância relativos às avaliações efetuadas pelos observadores aquando da validação do algoritmo de CT.

Kappa / valor de p		Observador		
		2	3	4
Observador	1	0,000 / 1,000	-0,125 / 0,665	0,118 / 0,679
	2		0,333 / 0,221	-0,167 / 0,558
	3			0,118 / 0,679

Através dos dados obtidos por via desta análise Kappa, podemos constatar que existe baixa ou nenhuma concordância entre as classificações dos observadores sendo que, dentro desse intervalo, a concordância existente é entre o observador 1 e 4 e 3 e 4 na mesma proporção, bem como entre o observador 2 e 3. No entanto, nenhum destes valores de Kappa é estatisticamente significativo. Este facto vem sustentar as ilações mencionadas anteriormente, bem como confirmar a capacidade de classificação de cada observador relatada na tabela 8 e a dificuldade em distinguir um tumor simulado de um tumor real como era pretendido.

## 6.2. SIMULAÇÃO DE TUMORES EM PET/CT

Neste sub-capítulo irão ser apresentados os resultados da simulação em PET e PET/CT, bem como da respetiva validação e conseqüente discussão de ambos. Em seguida é apresentado o resultado de uma simulação tumoral num corte coronal de um volume de imagens PET.

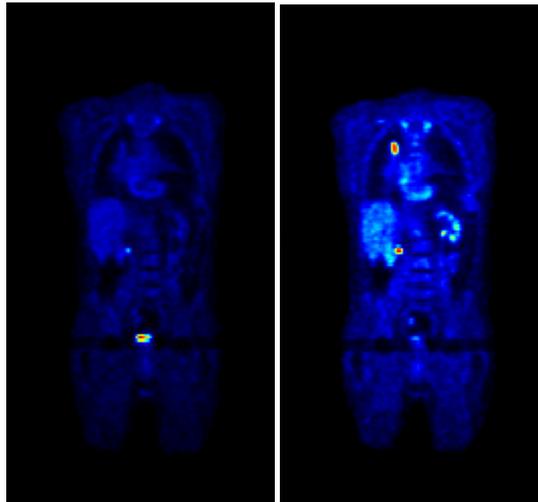
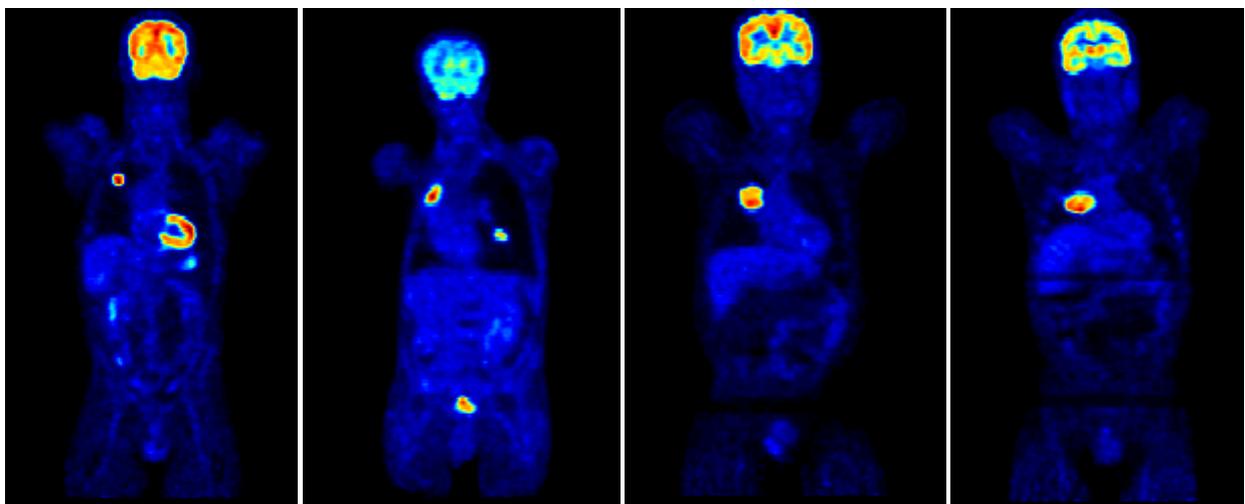


Figura 54 - Resultado da simulação de uma lesão pulmonar (imagem à direita) num exame de um indivíduo saudável (imagem à esquerda).

Neste volume foi gerada uma lesão no pulmão direito tendo como parâmetros de simulação um tamanho médio, grau de heterogeneidade 1 e intensidade média. Pode verificar-se que está localizado numa das posições mais frequentes de ocorrência e contém uma textura irregular típica de um tumor real.

Em seguida são apresentados mais exemplos de tumores simulados, tendo características diferentes, desde o tamanho, à forma, intensidade, localização e grau de heterogeneidade. Neste caso, ao serem apresentados tanto as imagens em PET como em PET/CT já vai ser possível distinguir o seu grau de heterogeneidade só pela observação das imagens.



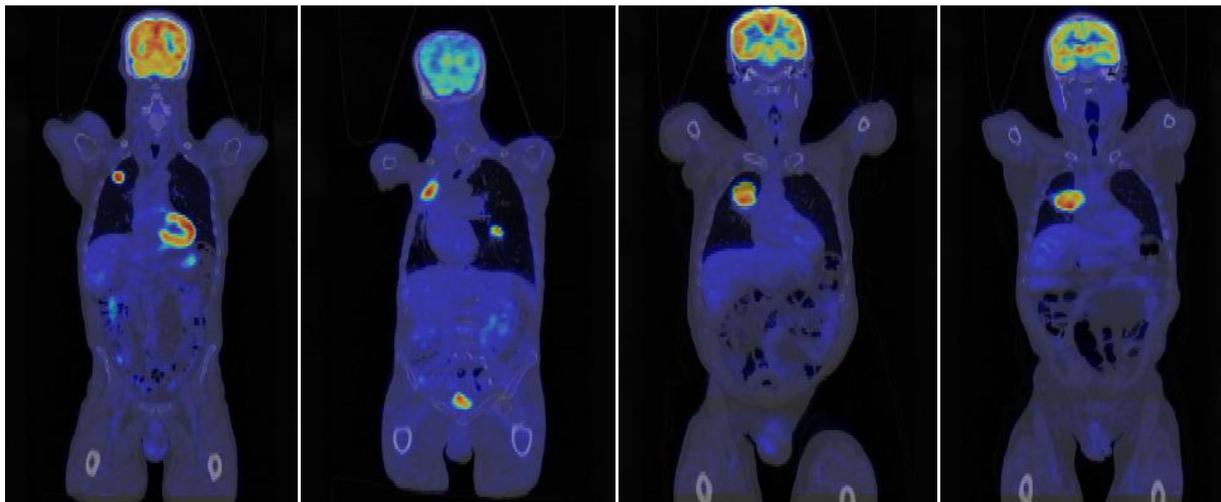


Figura 55 - Exemplos de tumores simulados em volumes de imagens PET e PET/CT de indivíduos saudáveis. Da esquerda para a direita estão representados os diferentes graus existentes (0/1/2/3).

Após efetuada a simulação de vários tumores em vários volumes, escolheram-se 12 volumes para a validação do algoritmo de simulação em PET/CT, tendo sido efetuada a análise dos mesmos pelos mesmos 4 observadores experimentados e familiarizados com este tipo de modalidade e imagens. Em seguida apresenta-se a tabela com os resultados obtidos onde cada linha contém o número do exame, a classificação real e a classificação de cada observador, como a tabela apresentada anteriormente. Posteriormente está apresentado o tratamento estatístico dos dados que contém o erro percentual da simulação para cada observador, a percentagem de tumores reais e simulados classificados incorretamente, bem como a sensibilidade e especificidade associados a cada observador.

Tabela 9 - Tabela com os resultados obtidos após ter sido feita a validação junto dos quatro observadores experimentados, relativamente à simulação tumoral em PET/CT.

Exame	Classificação Real	Observador			
		1	2	3	4
1	Simulado	Simulado	Simulado	Simulado	Simulado
2	Real	Real	Real	Real	Simulado

<b>3</b>	Simulado	Simulado	Simulado	Real	Simulado
<b>4</b>	Simulado	Simulado	Real	Simulado	Real
<b>5</b>	Real	Real	Simulado	Real	Real
<b>6</b>	Real	Real	Real	Simulado	Simulado
<b>7</b>	Simulado	Simulado	Simulado	Real	Simulado
<b>8</b>	Real	Real	Simulado	Simulado	Real
<b>9</b>	Simulado	Real	Real	Simulado	Simulado
<b>10</b>	Real	Real	Real	Real	Real
<b>11</b>	Real	Real	Simulado	Simulado	Real
<b>12</b>	Simulado	Simulado	Real	Real	Real

Tabela 10 - Tratamento estatístico dos dados obtidos aquando da validação do algoritmo de simulação tumoral em PET/CT.

	<b>Observador</b>			
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Erro Percentual</b>	0,08	0,50	0,50	0,33
<b>% FP</b>	8	25	25	17
<b>% FN</b>	0	25	25	17
<b>Sensibilidade</b>	1,00	0,50	0,50	0,67
<b>Especificidade</b>	0,86	0,50	0,50	0,67

Pela análise da tabela 9 pode-se constatar que as avaliações diferem de observador para observador não havendo uma tendência definida para classificar tumores reais como simulados ou vice-versa. Pode-se observar também que apenas nos casos 1 e 10 a decisão é consensual e a classificação é feita corretamente, todos os observadores classificam o tumor 1 como simulado e o 10 como real. Pode-se observar que houve hesitações quanto à classificação dos tumores dado que a maior

parte dos tumores simulados foi avaliado como real por pelo menos um dos observadores que esteve envolvido no estudo.

Pela observação da segunda tabela podemos constatar que o que as ilações mencionadas anteriormente são justificadas dado que, excetuando o observador 1 (observador mais experiente), todos os outros erros percentuais são relevantes e próximos, revelando dificuldade na classificação entre tumores reais e simulados, como também aconteceu para o caso da simulação em CT. No entanto neste caso, os erros percentuais do simulador foram inferiores, o que quer dizer que embora houvesse hesitação por parte dos observadores, já houve uma percentagem inferior de erro. Parte deste erro pode ser justificado pelo facto de alguns dos exames serem os mesmos utilizados aquando da validação para a simulação em CT, podendo algum dos observadores poderem ter reconhecido algum, contribuindo também para isso o período de tempo curto entre a validação da simulação em CT e a validação da simulação em PET/CT.

Para avaliar se a correlação entre os observadores é significativa, efetuou-se um teste estatístico para avaliar a significância do índice de Kappa recorrendo ao software SPSS®, a qual consta na tabela seguinte.

Tabela 11 - Tabela com os valores de concordância relativos às avaliações efetuadas pelos observadores aquando da validação do algoritmo de PET/CT.

Kappa / valor de p		Observador		
		2	3	4
Observador	1	0,167 / 0,558	-0,167 / 0,558	0,167 / 0,558
	2		0,000 / 1,000	0,000 / 1,000
	3			0,000 / 1,000

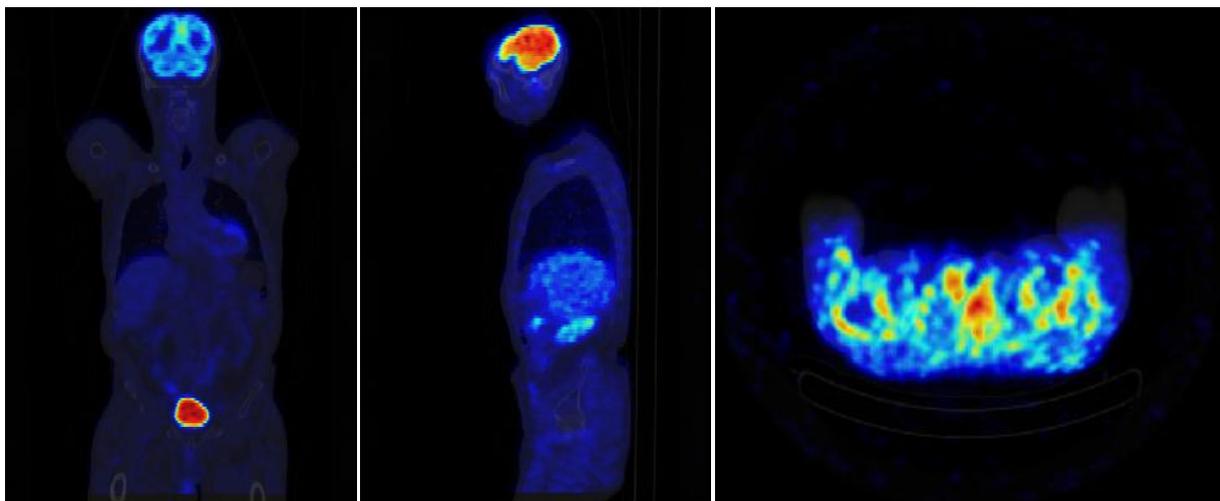
Através dos dados obtidos por via da análise Kappa, podemos constatar que existe baixa ou nenhuma concordância entre os observadores, sendo que dentro desse intervalo a concordância existente é entre o observador 1 com o observador 2

e 4 na mesma proporção. No entanto, nenhum destes valores de Kappa é estatisticamente significativo. Este facto vem sustentar as ilações mencionadas anteriormente, no entanto verifica-se que embora o erro percentual do simulador tenha diminuído e consequentemente houvesse menor número de erros, a dificuldade em distinguir tumores reais de simulados aumentou, dado que o índice de kappa geral passou de 0,046 para 0,028.

### 6.3. Fusão PET/CT

Como já foi referido no decorrer desta dissertação, é extremamente importante complementar a informação metabólica fornecida pelo PET com os dados anatómicos fornecidos pelo CT. Para fundir os dados destas duas modalidades, foram utilizados os métodos apresentados anteriormente na secção 5.4, no entanto nem sempre a fusão é fiável, dado que está sujeita a ser afetada por artefactos.

Pode-se constatar que a rotina desenvolvida para a realização da fusão das imagens das modalidades PET/CT provou ser muito útil para a análise qualitativa da simulação das lesões tumorais em PET/CT, por inspeção visual, bem como para o desenho das ROI's. Em seguida será dado o exemplo de um exame com artefacto de movimento e outra com uma fusão PET/CT bem executada.



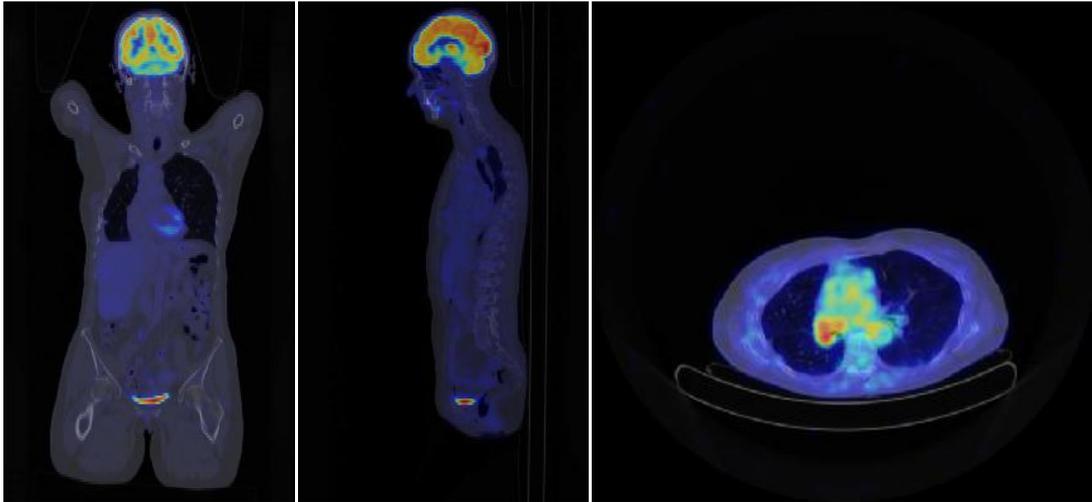


Figura 56 - Exemplo de um exame mal corregistado com artefacto de movimento (em cima) e um exame corretamente corregistado e fundido (em baixo).

#### 6.4. CLASSIFICAÇÃO DE HETEROGENEIDADE

Como já foi mencionado anteriormente na secção 5.6, foram elaborados dois classificadores de forma a proceder à classificação de tumores pulmonares com base na sua heterogeneidade intratumoral. Para tal, o classificador de heterogeneidade desenvolvido inicialmente (classificador binário), teve por base um método de regressão logística, o qual vai ser passado a ser explicado em pormenor seguidamente, bem como os seus resultados.

Foi então realizada uma regressão logística (método enter) com variável dependente a classificação de homogeneidade constituída por duas classes (0 - homogéneo e 1-heterogéneo) e como variáveis predictoras dois 'bins' do histograma conjunto representados por Var2, Var4, Var7 e Var8 (ver anexo). Estas variáveis são as que suscitam maior capacidade de predição e resultaram de um processo de depuração das variáveis efetuado por ajustamento de modelos logísticos baseados nos métodos backward stepwise (conditional) e forward stepwise (conditional).

No mesmo processo de depuração observou-se ainda a existência de 12 casos outliers (1, 18, 20, 21, 54, 61, 89, 122, 123, 129 e 131) em 136 casos, que foram excluídos do estudo.

O modelo obtido apresenta as variáveis predictoras testadas com significado: Var2 ( $p < 0,001$ ), Var4 ( $p < 0,001$ ), Var7 ( $p = 0,008$ ) e Var8 ( $p < 0,001$ ). A precisão obtida é de 90,3% contra o modelo nulo que em que é 60,5%. O ajuste do modelo é significativo (Hosmer e Lemshow,  $\chi(8) = 8,815$ ;  $p = 0,358$ ) e as variáveis predictoras explicam aproximadamente 83% da variável dependente (Cox e Snell  $R^2 = 0,609$ ; Nagelkerke  $R^2=0,825$ ).

Analiticamente o modelo pode ser descrito pela equação:

$$P = \frac{e^{-20.066+31.283 \times Var2+25.709 \times Var4-181.853 \times Var7+51.159 \times Var8}}{1 + e^{-20.066+31.283 \times Var2+25.709 \times Var4-181.853 \times Var7+51.159 \times Var8}} \quad (15)$$

onde P indica a probabilidade de ser um tumor heterogêneo.

Uma forma mais eficiente de demonstrar a relação normalmente antagônica entre a sensibilidade e a especificidade dos exames que apresentam resultados contínuos são as Curvas de Características de Operação do Receptor (Curvas ROC- *Receiver Operating Characteristic*). A Curva ROC é uma ferramenta poderosa para medir e especificar problemas no desempenho do diagnóstico em medicina por permitir estudar a variação da sensibilidade e especificidade para diferentes valores de corte.

Assim sendo e após se ter obtido a equação e os parâmetros mencionados anteriormente, fomos procurar o ponto ideal de cut-off através de uma curva ROC.

O gráfico seguinte mostra a curva ROC relativa ao ponto de corte da regressão logística anterior.

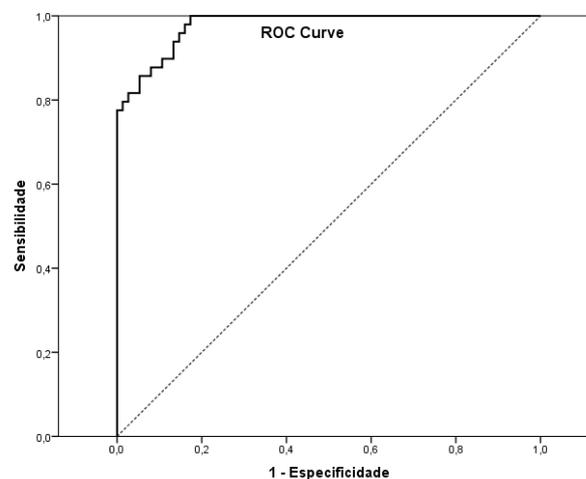


Figura 57- Curva ROC relativo à regressão logística apresentada com o classificador binário.

A área abaixo da curva é igual a 0,978 ( $p < 0,001$ ; IC95% - [0,959; 0,997]). O ponto de corte ótimo para a regressão é de 0,12 tornando a precisão 88.7% (especificidade 100% e sensibilidade 81.3%).

Em seguida foi desenvolvido o classificador de heterogeneidade que tem por base a classificação em 4 graus de heterogeneidade (0 – homogéneo / 1 / 2 e 3 – muito heterogéneo), tendo no método por regressão ordinal a sua base, o qual vai ser passado a ser explicado em pormenor seguidamente, bem como os seus resultados obtidos após o desenvolvimento do mesmo.

Como referido anteriormente, para avaliar se as variáveis calculadas têm influência na classificação de heterogeneidade realizámos uma regressão ordinal. Por análise cuidada dos resultados obtidos fomos eliminando variáveis tendo obtido o melhor modelo para as variáveis Var2, Var4 e Var8 usando como função *link* o *logit*.

O modelo é estatisticamente significativa ( $\chi^2(351) = 0,208$ ) com uma forte dimensão do efeito (Cox e Snell  $R^2 = 0,610$ , Nagelkerke  $R^2 = 0,655$ ). O pressuposto de homogeneidade de declives foi verificado ( $\chi^2(6) = 5,237$ ;  $p = 0,514$ ). Os coeficientes e a significância do modelo ordinal ajustado são apresentados na tabela 12.

Tabela 12 - Tabela com a informação obtida relativamente aos coeficientes e a significância do modelo desenvolvido.

	Estimativa	Erro Padrão	Wald	Grau de liberdade	Probabilidade de significância	Intervalo de confiança 95%		
						Limite Inferior	Limite Superior	
Posição								
	VAR00002	-15,498	2,847	29,624	1	,000	-21,079	-9,917
	VAR00004	-18,142	2,449	54,884	1	,000	-22,942	-13,342
	VAR00008	-18,813	2,985	39,720	1	,000	-24,664	-12,963

Função de ligação: Logit

Da análise do modelo verifica-se que as variáveis predictoras do modelo quando aumentam o seu valor diminui a probabilidade de se observarem valores de heterogeneidade inferiores (a escala está invertida).

Realizámos também uma análise de concordância (Kappa) entre os resultados previsto pelo modelo e o realmente observado, verificando-se uma concordância moderada ( $k = 0,489$ ;  $p < 0,001$ ).

Representa-se em seguida a matriz confusão, com os valores esperados se o modelo fosse aleatório bem como as percentagens de acerto (diagonal).

Tabela 13 - Tabela contendo a informação da matriz de confusão relativa ao melhor modelo encontrado através de uma regressão ordinal para o classificador desenvolvido.

		Categoria de Resposta Prevista				Total	
		3	2	1	0		
Grau_inv	3	Contagens	17	6	1	0	24
		Contagens esperadas	4,0	4,8	5,4	9,7	24,0
		% com Grau_inv	70,8%	25,0%	4,2%	,0%	100,0%
2	Contagens	3	12	1	4	20	
	Contagens esperadas	3,4	4,0	4,5	8,1	20,0	
	% com Grau_inv	15,0%	60,0%	5,0%	20,0%	100,0%	
1	Contagens	0	5	14	12	31	
	Contagens esperadas	5,2	6,3	7,0	12,5	31,0	
	% com Grau_inv	,0%	16,1%	45,2%	38,7%	100,0%	
0	Contagens	0	1	11	32	44	
	Contagens esperadas	7,4	8,9	10,0	17,7	44,0	
	% com Grau_inv	,0%	2,3%	25,0%	72,7%	100,0%	

Analisando a tabela 13, podemos constatar que o classificador ordinal revelou diferentes capacidades para classificar os vários graus de heterogeneidade, apresentando melhores resultados perante tumores de grau 0 e 3, e dificuldades em classificar corretamente tumores de grau 2, como seria de esperar dado ser o grupo que tinha menos exames para poder treinar o classificador.



## CAPÍTULO 7

# CONCLUSÕES

---

O desenvolvimento de um algoritmo de simulação de lesões tumorais, bem como o desenvolvimento de um classificador que tenha como objetivo efetuar a análise da heterogeneidade intratumoral em imagens PET/CT, reveste-se de grande importância dadas as vantagens que derivam do mesmo, bem como das informações que podem ser disponibilizadas, representando uma mais-valia evidente na prática clínica atual. Tanto quanto se sabe, esta é a primeira vez que se desenvolve uma simulação de lesões tumorais em volumes de imagem CT.

O algoritmo de simulação desenvolvido ajuda assim a colmatar algumas lacunas/entraves que no desenvolvimento deste tipo de trabalhos é fácil encontrar e ocorrer. Esta simulação contribui para a diminuição da constante cedência de volumes  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT pelas entidades responsáveis e permite a reprodução de tumores com as características desejadas pelo utilizador, principalmente o grau de heterogeneidade, que por vezes não é fácil de obter na realidade. Ou seja, a construção de bases de dados com um elevado número de exames onde se contemplam diferentes características, bem como diferentes graus de heterogeneidade, torna-se assim algo simples, acessível, exequível e com uma fiabilidade elevada. No entanto, a qualidade dos dados disponíveis nessas bases de dados, iria depender em muito do critério e experiência do utilizador/observador que utilizasse a aplicação, dado que lhe compete a decisão final da fiabilidade e credibilidade da simulação, dado dele competir a escolha do tumor simulado, constatando a veracidade da simulação e verificar se a mesma está de acordo com os parâmetros por ele pretendidos. Por outro lado, esta aplicação pode ter grande aplicabilidade no treino de observadores humanos

(médicos, técnicos de radiologia) ao nível da identificação de lesões em exames de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, quer em cada uma das modalidades individualmente.

No entanto, e como já foi referido anteriormente, a própria simulação apresenta alguns aspetos críticos que devem ser tidos em consideração. Embora o algoritmo de simulação seja robusto e ter como uma grande vantagem ser completamente automático, é necessário que o utilizador tenha muito cuidado a selecionar a localização do tumor simulado para que este se assemelhe o mais possível a um real. Assim, o bom resultado de uma simulação passará também por uma correta escolha dos parâmetros por parte do utilizador.

Apesar da validação preliminar, apresentada no presente trabalho, apontar para o sucesso da rotina, deve-se ter em conta que a mesma deveria ser mais rigorosa para poder ser futuramente aceite pela comunidade científica. Por um lado, a validação necessita de uma maior quantidade de exames para avaliação e, por outro lado, o número de observadores também deveria ser maior, os quais deveriam ser especialistas em tumores pulmonares.

No entanto, podemos considerar os resultados positivos, uma vez que com os volumes de exames apresentados para a validação do algoritmo, houve grande dificuldade entre os observadores, na distinção entre tumores reais e simulados, sendo grande parte destes tomados como simulados (quando em dúvida).

Relativamente aos classificadores desenvolvidos, estes irão estar sempre dependentes do processo do desenho manual das ROI's (foi desenvolvido um software projetado especificamente para esta finalidade) por parte dos observadores experimentados, bem como da correta classificação por parte dos mesmos, uma vez que os classificadores são treinados com base nesses pressupostos, no qual a experiência na visualização e classificação desse tipo de imagens por parte dos observadores tem um grande peso.

Tal como o processo de validação da rotina de simulação de lesões tumorais, a construção do classificador de heterogeneidade por classes (grau 0-3) carece de exemplos de modo a haver uma distribuição equitativa do número de casos em cada classe (grau 0 – 44 casos; grau 1 – 31 casos; grau 2 – 20 casos; grau 3 – 40 casos).

No entanto, perante os dados existentes pode-se concluir que os resultados obtidos foram bastante positivos. Relativamente ao classificador binário, este teve uma precisão de 88,7%, com uma sensibilidade de 81,3% e especificidade de 100%, indicando assim que o modelo classifica corretamente todos os tumores heterogêneos. Em relação ao classificador ordinal, este revelou diferentes capacidades para classificar os vários graus de heterogeneidade, apresentando melhores resultados perante tumores extremos, de grau 0 e 3, e dificuldades em classificar corretamente tumores de grau 2. O classificador poderá ainda ser melhorado, recorrendo para isso a um maior grupo de volumes de treino, procurando que seja cada vez mais representativo dos diferentes graus de heterogeneidade, contribuindo assim para uma melhor separabilidade entre classes.

Uma rotina adicional foi concebida para combinar as informações complementares fornecidas por ambas as modalidades de imagem tão amplamente estabelecidas na prática clínica atual. Isto permite uma avaliação visual superior dos resultados de simulação e classificação, particularmente na complementaridade da informação e melhor perceção da constituição anatómica e metabólica do tumor.

## 7.1. TRABALHO FUTURO

Futuramente, para que o algoritmo de simulação e os classificadores sejam mais robustos e fidedignos, podem ser feitos alguns ajustes e melhoramentos que seguidamente irão ser mencionados.

Relativamente à simulação de lesões em exames de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT podemos ter em consideração um maior número de exames para serem avaliados aquando da validação, um número mais elevado de observadores qualificados e experimentados, bem como efetuar uma análise mais intensa onde, se possível, realizar o a avaliação mais que uma vez, de modo a avaliar não só a consistência inter-observadores, mas também a consistência intra-observadores.

Poderia também constituir um melhoramento na simulação ter capacidade de prognóstico baseado na heterogeneidade do mesmo, simular a evolução de um tumor com o tempo ou ao longo de várias sessões de terapia e a taxa de mortalidade/sobrevivência do individuo associada ao grau de heterogeneidade do tumor. Através destes melhoramentos poderia ocorrer uma melhor análise do tumor e um ponto de partida para a combinação de diferentes técnicas e dosagens, promovendo a eliminação de toda a massa tumoral de um modo mais rápido, eficaz e evitando também grande parte das recidivas.

Em relação aos classificadores, para além de se poderem fazer análises comparativas com outros tipos de classificadores, poderá ser feito um melhor tratamento dos exames que irão servir de dados de treino, procurando dar aos observadores exames com tumores facilmente localizáveis e onde exista um só tumor no pulmão, de forma a reduzir a ambiguidade quando o observador for classificar o tumor quanto ao grau de heterogeneidade. Poder-se-ia também adicionar um novo grau no qual se teria em conta o caso onde existe necrose ou zonas sem captação no tumor observado, bem como adicionar um algoritmo de segmentação automática de tumores de forma a obter ROI mais precisas e onde o fator intra-observador é eliminado no desenho das ROI para futuros dados de treino.

Finalmente, o trabalho desenvolvido pode certamente ser uma ferramenta útil para outros projetos em andamento e futuros. Além de servir como uma possível base para o desenvolvimento de algoritmos de simulação e classificação, pode também ser integrado em software com objetivos mais abrangentes e complexos ao nível do estadio, tratamento e predição do desenvolvimento tumoral.



## REFERÊNCIAS

---

- Ahsan, H. & Thomas, D., 2004. Lung Cancer Etiology. *JAMA: the journal of the American Medical ...*, 292(24).
- Alberg, A.J. et al., 2013. Invited commentary: the etiology of lung cancer in men compared with women. *American journal of epidemiology*, 177(7), pp.613–6.
- Als-Nielsen, J. & McMorrow, D., 2011. *Elements of modern X-ray physics*,
- Antoch, G. et al., 2003. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology*, 229(2), pp.526–33.
- Appearance, C.T. et al., 2007. Five-year Lung Cancer Screening Experience : Purpose : Methods : Results : Conclusion : , 242(2).
- Bailey, D. et al., 2004. *Positron emission tomography: basic sciences*,
- Barata, F. & Costa, A.F., 2007. Carcinoma do pulmão de pequenas células–Estado da arte e perspectivas futuras. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English ...)*, XIII, pp.587–604.
- Basu, S., Hall, L. & Goldgof, D., 2011. Developing a classifier model for lung tumors in CT-scan images. *Systems, Man, and ...*, pp.1306–1312.
- Bettinardi, V. et al., 2004. Performance evaluation of the new whole-body PET/CT scanner: Discovery ST. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 31(6), pp.867–81.
- Beyer, T. et al., 2000. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 41(8), pp.1369–79.
- Bharath, a. a., 2008. *Introductory Medical Imaging*,
- Brady, L.W., 2011. *Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer*,
- Bui, A. & Taira, R., 2010. *Medical imaging informatics*,

- Cierniak, R., 2011. *X-ray computed tomography in biomedical engineering*,
- Collins, L.G. et al., 2007. Lung cancer: diagnosis and management. *American family physician*, 75(1), pp.56–63.
- Dela Cruz, C.S., Tanoue, L.T. & Matthay, R. a, 2011. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in chest medicine*, 32(4), pp.605–44.
- Fauci, A., 2008. *Harrison's principles of internal medicine*,
- Fischer, B. et al., 2009. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *The New England journal of medicine*, 361(1), pp.32–9.
- Fulda, S. & Pervaiz, S., 2010. Apoptosis signaling in cancer stem cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 42(1), pp.31–8.
- Hanahan, D. & Weinberg, R., 2000. The hallmarks of cancer. *cell*, 100, pp.57–70.
- Hendee, W.R. & Ritenour, E.R., 2003. *Medical Imaging Physics*, Wiley.
- Heppner, G.H. & Miller, B.E., 1983. Tumor heterogeneity: biological implications and therapeutic consequences. *Cancer metastasis reviews*, 2(1), pp.5–23.
- Hsieh, J., 2009. Computed tomography: principles, design, artifacts, and recent advances.
- Ishihara, Y., 2004. *Investigation of accuracy in quantitation of 18F-FDG concentration of PET/CT*.
- Jennings, S.G. et al., 2004. Lung tumor growth: assessment with CT--comparison of diameter and cross-sectional area with volume measurements. *Radiology*, 231(3), pp.866–71.
- Jeremic, B., 2011. *Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer*,
- Jerusalem, G. et al., 2003. PET scan imaging in oncology. *European Journal of Cancer*, 39(11), pp.1525–1534.
- Khan, F., 2003. *The physics of radiation therapy*,
- Khan, F.M., 2003. *The Physics of Radiation Therapy* 4 ed.,
- Kim, E.A. et al., 2003. Opacity on High-Resolution CT of Implications. , (December), pp.1417–1422.

- Kim, J. et al., 2011. Industrial gamma-ray tomographic scan method for large scale industrial plants. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 640(1), pp.139–150.
- Kutz, M., 2009. *Biomedical Engineering and Design Handbook, Volume 1 : Volume I: Biomedical Engineering Fundamentals: Volume I: Biomedical Engineering Fundamentals*, Mcgraw-hill.
- L'Annunziata, M., 2012. *Handbook of radioactivity analysis*,
- Lindell, R.M. et al., 2005. Lung cancer screening experience: a retrospective review of PET in 22 non-small cell lung carcinomas detected on screening chest CT in a high-risk population. *AJR. American journal of roentgenology*, 185(1), pp.126–31.
- Lobo, N. a et al., 2007. The biology of cancer stem cells. *Annual review of cell and developmental biology*, 23, pp.675–99.
- Marusyk, A. & Polyak, K., 2010. Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochimica et biophysica acta*, 1805(1), pp.105–17.
- Michael, G., 2001. X-ray computed tomography. *Physics Education*, 36(6), pp.442–451.
- Murty, N. & Devi, V.S., 2011. *Pattern Recognition: An Algorithmic Approach*, Springer.
- Nguyen, L. V et al., 2012. Cancer stem cells: an evolving concept. *Nature reviews. Cancer*, 12(2), pp.133–43.
- Noz, M., Maguire, G. & Erwin, W., 2008. Radiation Protection in the Health Sciences. *Journal of Nuclear Medicine*.
- Oldham, R. & Dillman, R., 2009. *Principles of cancer biotherapy*,
- Parente, B., Queiroga, H. & Teixeira, E., 2007. Documentos das Comissões de Trabalho Working Committee Documents. *Revista Portuguesa de ...*, XIII, pp.255–265.
- Peskin, A. et al., 2009. Robust Volume Calculations of Tumors of Various Sizes. *IPCV*, C(d).
- Peskin, A. & Dima, A., 2010. Modeling clinical tumors to create reference data for tumor volume measurement. *Advances in Visual Computing*, M, pp.1–11.

- Pope, J., 1999. *Medical physics: imaging*,
- Prokop, M., Galanski, M. & Van Der Molen, A.J., 2003. *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body: 332 Tables*, Thieme Medical Publishers.
- Rivera, M.P. & Mehta, A.C., 2007. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), p.131S–148S.
- Saha, G.B., 2012. *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine*, Springer.
- Shackleton, M., 2010. Normal stem cells and cancer stem cells: similar and different. *Seminars in cancer biology*, 20(2), pp.85–92.
- Shepherd, F.A., 1999. Chemotherapy for non-small cell lung cancer: have we reached a new plateau? *Seminars in oncology*, 26(1 Suppl 4), pp.3–11.
- Shreve, P. & Townsend, D.W., 2010. *Clinical PET-CT in Radiology: Integrated Imaging in Oncology*, Springer.
- Silva, A. e, Quintas, A. & Halpern, A., 2008. Bioquímica: organização molecular da vida.
- Smith, N. & Webb, A., 2010. *Introduction to Medical Imaging: Physics, Engineering and Clinical Applications*,
- Stevens, C.W. et al., 2004. Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 51(1), pp.62–8.
- Swensen, S.J. et al., 1998. Radiology Lung Cancer Screening with CT : Mayo Clinic Experience 1.
- Theodoridis, S. & Koutroumbas, K., 2008. *Pattern Recognition*, Elsevier Science.
- Tou, J.T. & González, R.C., 2002. *Pattern recognition principles*, Addison-Wesley Pub. Co.
- Tysnes, B.B. & Bjerkvig, R., 2007. Cancer initiation and progression: involvement of stem cells and the microenvironment. *Biochimica et biophysica acta*, 1775(2), pp.283–97.
- Visvader, J.E., 2011. Cells of origin in cancer. *Nature*, 469(7330), pp.314–22.
- Wernick, M. & Aarsvold, J., 2004. *Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT*,

WHO, 2005. *Global Action Against Cancer Now!*,

Witschi, H., 2001. A short history of lung cancer. *Toxicological Sciences*, 6, pp.4–6.

Wong, F., 2011. Nuclear Medicine Radiation Dosimetry: Advanced Theoretical Principles. *Journal of Nuclear Medicine*.

Yoder, L.H., 2006. An overview of lung cancer symptoms, pathophysiology, and treatment. *Medsurg nursing: official journal of the Academy of Medical-Surgical Nurses*, 15(4), pp.231–4.



# Anexo

- Passos para minerar os dados e análise dos mesmos de forma a obter os melhores parâmetros para um bom classificador (Primeira Tabela – Classificador Binário / Segunda tabela – Classificador Ordinal)

Passo	Metodo	n	Nagelkerke	Classif %	Variaveis	Outliers (n)	Cut - Off
1	Forward	136	0,408	79,4	8	1 / 61 / 123 / 129	0,5
2	Backward	136	0,481	77,9	8 (Var3 - 0,237)	20 / 55 / 61 / 123 / 129	0,5
3	Forward	136	0,427	79,4	7	18 / 61 / 123 / 129	0,5
4	Backward	136	0,465	79,4	7	61 / 123 / 129 (61 / 123 / 129)	0,5
5	Forward	133	0,590	83,5	7	1 / 18 / 20 / 55	0,5
6	Backward	133	0,590	83,5	7	1 / 18 / 20 / 55 (1 / 18 / 20 / 55)	0,5
7	Forward	129	0,728	85,3	7	21 / 54 / 122 / 131	0,5
8	Backward	129	0,728	85,3	7	21 / 54 / 122 / 131 (21 / 54 / 122 / 131)	0,5
9	Forward	125	0,806	88,8	7	89	0,5
10	Backward	125	0,823	90,4	7	89 / 108 (89).	0,5
11	Backward	124	0,841	91,1	7 (Var6 - 0,116)	88 / 97 / 108	0,5
12	Forward	124	0,825	90,3	7	88 / 108	0,5
13	Forward	124	0,825	90,3	6	88 / 108	0,5
14	Backward	124	0,825	90,3	6	88 / 108	0,5
15	Enter	124	0,835	90,3	6 (Var5 - 0,379) (Var9 - 0,306)	69 / 88 / 108	0,5
16	Enter	124	0,825	90,3	4	88 / 108	0,5
17	ROC Curve	124			4		area - 0,978 Youden - 0,827
18	Enter	124	0,825	88,7	4	88 / 108	0,12

Passo	Metodo	n	Nagelkerke	Graus	Variaveis	Outliers (n)	Kappa
1		136			8	(1 / 18 / 20 / 54 / 61 / 122 / 129 / 131)	
2	Boxplot	128			8 (Var5 / Var6 / Var9)	(27 / 95)	
3	Regressão Ordinal	126	0,584	Normal	5 (Var7 - 0,989)		
4	Regressão Ordinal	126	0,584	Invertido	5 (Var7 - 0,989)		
5	Regressão Ordinal	126	0,584	Normal	4 (Var3 - 0,674)		
6	Regressão Ordinal	126	0,584	Invertido	4 (Var3 - 0,674)		
7	Regressão Ordinal	126	0,584	Normal	3		
8	Regressão Ordinal Gravar probabilidades	126	0,584	Invertido	3		
9	Crosstabs	126	-	Invertido	3		0,438
10	Regressão Ordinal Gravar probabilidades	126	0,584	Normal	3		0,438
11	Boxplot	126			3 (Var5 / Var6 / Var9)	(6 / 40 / 88 / 74 / 15 / 83 / 52)	
12	Regressão Ordinal Gravar probabilidades	119	0,655	Normal	3		
13	Regressão Ordinal Gravar probabilidades	119	0,655	Invertido	3		
14	Crosstabs	119	-	Invertido	3		0,489