

Wavelets na quantificação de tumores de fígado em exames contrastados de tomografia computadorizada

Wavelets in quantification of liver tumors in contrasted computed tomography images

Bruna T. Rodrigues¹, Matheus Alvarez¹, Rafael T. F. Souza¹, Fernando G. Romeiro², Diana R. de Pina³, André Petean Trindade³ e José R. A. Miranda¹

¹Departamento de Física e Biofísica do Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP) – Botucatu (SP), Brasil.

²Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

³Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

Resumo

Neste trabalho, é apresentada uma metodologia original, baseada na transformada de *wavelet*, de segmentação de tumores hepáticos. Foi construído um fantoma virtual com mesma média e desvio padrão de intensidade de cinza do apresentado pelos tecidos hepáticos medidos. O algoritmo otimizado apresentou uma sensibilidade variando de 0,81 a 0,83, com uma especificidade de 0,95 para a diferenciação de tumores hepáticos de tecidos normais. Foi obtida uma concordância de 96% entre os *pixels* segmentados por um radiologista experiente e o algoritmo aqui apresentado. Pelos resultados demonstrados neste trabalho, o algoritmo encontra-se em fase ótima para começar os testes de quantificação de tumores hepáticos em exames retrospectivos.

Palavras-chave: hepatopatias, tomografia por raios X, análise de ondaletas.

Abstract

This paper presents an original methodology of liver tumors segmentation, based on wavelet transform. A virtual phantom was constructed with the same mean and standard deviation of the intensity of gray presented by the measured liver tissue. The optimized algorithm had a sensitivity ranging from 0.81 to 0.83, with a specificity of 0.95 for differentiation of hepatic tumors from normal tissues. We obtained a 96% agreement between the pixels segmented by an experienced radiologist and the algorithm presented here. According to the results shown in this work, the algorithm is optimal for the beginning of the tests for quantification of liver tumors in retrospective surveys.

Keywords: liver diseases, tomography, X-ray, wavelet analysis.

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o quinto câncer mais comum em homens e o oitavo mais comum em mulheres no mundo, resultando em, ao menos, 500 mil mortes por ano¹. É um tumor altamente maligno e dobra seu volume a cada 180 dias em média, mesmo em seu estágio inicial¹. Sua incidência tem aumentado nos últimos anos e, muitas vezes, o diagnóstico é feito quando o tumor já atingiu grandes proporções¹⁻⁵.

Atualmente, os nódulos são caracterizados utilizando-se os critérios de *Response Evaluation Criteria in Solid*

Tumors (RECIST) e de RECIST modificados (mRECIST)^{1,4}. Para um tumor ser classificado pelos critérios RECIST, deve ter pelo menos 1 cm em alguma dimensão, contrastar na fase arterial e ter sua imagem reproduzida em novos exames contrastados¹.

A classificação mRECIST, utilizada especificamente na avaliação do câncer de fígado, difere da anterior apenas em alguns detalhes, por exemplo, em como deve ser realizada a medida do tumor em sua maior dimensão¹. Nos critérios mRECIST, são medidos os maiores diâmetros da área contrastada do tumor¹.

Os critérios utilizam exames de alta resolução e com contraste arterial, como a tomografia computadorizada (CT), para quantificar o diâmetro do tumor, determinado pelo radiologista¹. Assim, de acordo com a avaliação pelos critérios mRECIST, a resposta do tumor é classificada com elevado grau de subjetividade e permite uma avaliação parcial da evolução da lesão.

O diâmetro da lesão, indicado por essas medidas, é amplamente utilizado na prática clínica diária, sendo de suma importância para tomadas de decisões clínicas¹.

Entretanto, nessa medida, não são levados em consideração o formato e as reentrâncias do tumor, o que dificulta as análises e a comparação entre as respostas aos tratamentos. Além disso, a classificação é subjetiva e imprecisa. Por exemplo, a resposta em tumores com redução entre 30 e 99% de seu volume é classificada igualmente como “resposta parcial”.

Seu diagnóstico é baseado na classificação *Barcelona Classification Liver Cancer* (BCLC)⁶ e seu estadiamento, no critério de Milão, dividindo-se os casos em precoces, intermediários e avançados^{6,7}. Apenas os pacientes com tumores precoces (quando é encontrado na sua fase inicial, antes mesmo que ele cause algum tipo de sintoma) têm classificação A. Sua indicação de terapia é curativa (transplante hepático, ressecção ou ablação tumoral), restando aos demais grupos terapias paliativas, buscando-se redução da neoplasia. Para os casos de tumor intermediário (classificação B), o tratamento mais utilizado é a quimioembolização arterial (QE), técnica paliativa⁷ que consiste na interrupção do fornecimento arterial ao tumor por meio de microesferas ou outros embolizantes. Para os tumores avançados (classificação C), utiliza-se o sorafenibe (quimioterápico sistêmico).

A QE é o único método aceito para *downstage* do tumor para pacientes com diagnóstico de CHC fora dos critérios de Milão que pode ser transplantado após a redução do tumor⁸.

Neste trabalho, foram desenvolvidos algoritmos baseados na transformada de *wavelet* que diferenciam de maneira automática o tecido hepático normal do contrastado⁹.

Este trabalho descreve um método original, baseado na transformada *wavelet*, de segmentação dos tecidos hepáticos em imagens tomográficas, com o objetivo de utilizar o algoritmo desenvolvido, capaz de detectar reais dimensões do CHC.

Material e Métodos

Foram utilizados 24 exames tomográficos retrospectivos de alta resolução do abdômen de pacientes do sexo masculino que apresentavam hepatocarcinoma. Esses exames foram previamente laudados por especialistas da área de radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade

Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (HC/FMB-UNESP), utilizando-se o critério mRECIST (Figura 1). As imagens foram obtidas no formato DICOM.

Utilizando-se ambiente Matlab®, foram realizadas medidas sobre a média e o desvio padrão da intensidade de cinza (em unidades *Hounsfield*, cuja sigla em inglês é HU) apresentada por tecidos com vascularização maior que o normal, normal e menor que o normal. Geralmente, tecidos que apresentam vascularização acima do normal são característicos de hepatocarcinomas e isso é um dos fatores essenciais para o diagnóstico da doença¹. Na Tabela 1, estão explicitadas as medidas obtidas para tecido contrastado, subcontrastado e normal.

A distribuição das intensidades de pixel de cada região medida foi aproximada por uma curva gaussiana com média e desvio padrão conhecidos. Assim, foi utilizada uma distribuição gaussiana com média e desvio padrão iguais aos medidos para a simulação de tecidos hepáticos. Na Figura 2, estão explicitadas as gaussianas utilizadas para a aproximação de tecidos medidos. Podemos observar que há uma grande área de intersecção entre as gaussianas, o que evidencia a dificuldade apresentada pelo problema.

Foi construído um fantoma virtual com mesma média e desvio padrão de intensidade de cinza do apresentado pelos tecidos hepáticos medidos. Na imagem gerada, foram inseridos 15 círculos com média e desvio padrão de intensidade de pixel variando entre $[M_{\text{normal}} - 3 \cdot SD_{\text{normal}} + M_{\text{normal}}]$, onde M é a média e SD, o



Figura 1. Quantificação do diâmetro do tumor de fígado, realizada de acordo com os critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* modificados (mRECIST), em uma imagem de tomografia computadorizada¹.

Tabela 1. Média e desvio-padrão provenientes dos exames avaliados.

Região medida	Média ± 2*desvio-padrão
Fígado normal	65 ± 80
Fígado contrastado	90 ± 84
Fígado subcontrastado	30 ± 74

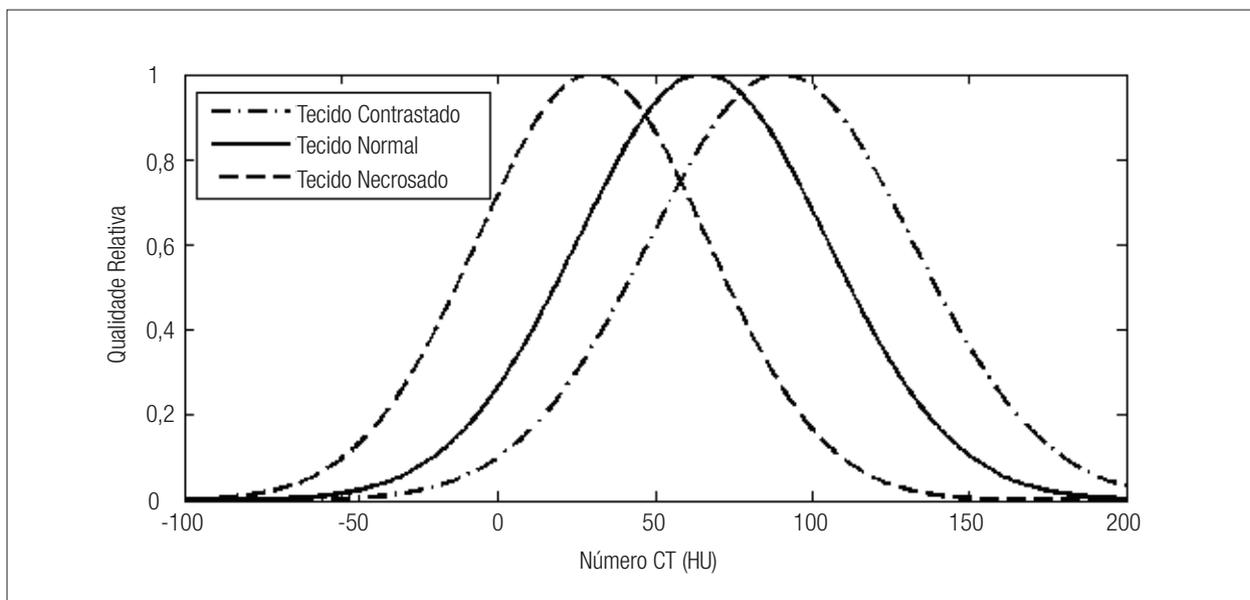


Figura 2. Distribuições gaussianas geradas pela média e desvio-padrão dos tecidos apresentados na Tabela 1.

desvio padrão. Esse fantoma, explicitado na Figura 3, foi utilizado para a otimização dos algoritmos de segmentação, e o algoritmo que melhor se adequou às nossas necessidades é apresentado a seguir:

- (1) Leitura da imagem DICOM pelo programa;
- (2) Delimitação da região do fígado pelo usuário;
- (3) Decomposição da imagem resultante após o passo 2 nas sub-bandas de frequência *wavelet* e posterior reconstrução da imagem utilizando-se os coeficientes da segunda sub-banda em diante. Esse é um limiar bastante utilizado na segmentação de estruturas e já foi bem empregado na segmentação da borda pulmonar por Korfiatis et al.^{9,10}. Com este passo, retiramos grande parte do ruído presente na imagem e conseguimos realçar os detalhes com tamanho na faixa de interesse do carcinoma hepatocelular (>1 cm);
- (4) A imagem resultante do passo 3 é binarizada por um limiar (th) de M_{normal} . Na Equação 1, é descrita matematicamente a fórmula para essa binarização.

$$B_{output}(x, y) = \begin{cases} 0 & \text{se } l(x, y) < M_{normal} \\ 1 & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (1)$$

onde $l(x, y)$ é a imagem resultante do passo 3 nas coordenadas x e y e M_{normal} é a média da intensidade dos pixels de tecido hepático normal;

- (5) Em seguida, é aplicada a operação de majoritiedade, onde os pixels da imagem resultante do passo 4 de valor 1 continuam com esse valor se, e somente se, a soma de sua vizinhança for igual ou maior que 5. Essa operação leva em conta que as gaussianas representantes do tecido normal e do contrastado se interpõem e a probabilidade de um pixel zero verdadeiro ser cercado por zeros

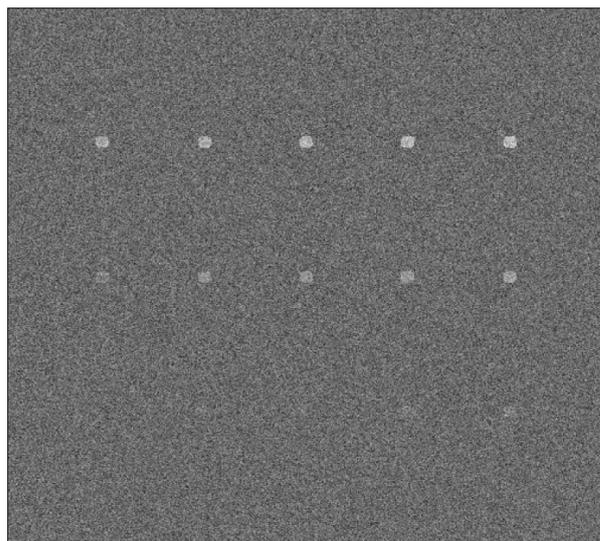


Figura 3. Fantoma virtual gerado para a otimização dos algoritmos de segmentação. Os círculos brancos simulam tumores de fígado contrastados no exame de tomografia computadorizada.

é maior do que a de um pixel um ser cercado por zeros. Um exemplo do que acontece nessa operação é demonstrado na Figura 4.

O algoritmo descrito nos passos 1 a 5 diferenciam de maneira aceitável os tecidos hepáticos normais dos doentes; porém, como uma forma de otimização do algoritmo, foram testadas 31 bases *wavelets* diferentes para a decomposição e reconstrução que são feitas no passo 3.

Ao final, o algoritmo foi aplicado em um exame de tomografia computadorizada contrastado e foi feita uma comparação entre a segmentação do radiologista e a realizada pelo algoritmo.

Resultados

As *wavelets* que apresentaram melhores resultados quando implementadas no algoritmo foram: a Biorthogonal 2.6, a Biorthogonal 2.8, a Coiflet 5 e a Symmlet 7, com sensibilidades de 0,83; 0,82; 0,82 e 0,81, respectivamente, e especificidades de 0,95. A curva ROC apresentada pelo algoritmo baseado na *wavelet* Biorthogonal 2.8 foi superior à de todos os outros, com uma área (A) equivalente a 0,92, como mostrado na Figura 5.

Em seguida, como é mostrado na Figura 6, o algoritmo foi aplicado para segmentação e posterior reconstrução em 3D (Figura 7) de um hepatocarcinoma de fígado. Quando confrontados os resultados das segmentações obtidas pelo algoritmo e pelo radiologista, a coincidência dos pixels foi de 96%.

Discussão e Conclusões Preliminares

Neste trabalho, foi apresentada uma técnica de quantificação do volume do tumor por meio de um algoritmo computacional. O uso da propriedade de multirresolução da transformada *wavelet* possibilitou uma melhor detecção das diferentes atenuações dos tecidos pelo algoritmo.

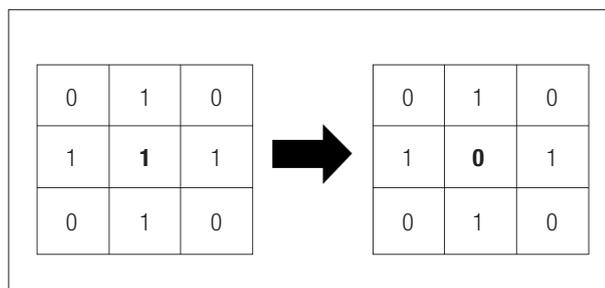


Figura 4. Exemplo da operação de *majority* (majoritariedade) aplicada aos cortes dos exames após a limiarização. A figura dá destaque à questão de que o pixel central torna-se 0 se a soma dos seus vizinhos for igual ou inferior a 4.

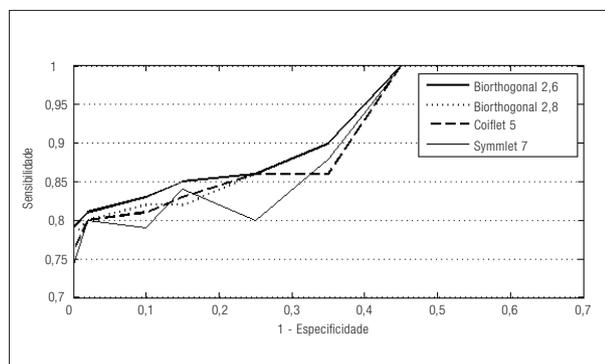


Figura 5. A imagem mostra as curvas ROC das maiores sensibilidades apresentadas pelas bases *wavelets* (Biorthogonal 2.6, Biorthogonal 2.8, Coiflet 5, Symmlet 7).

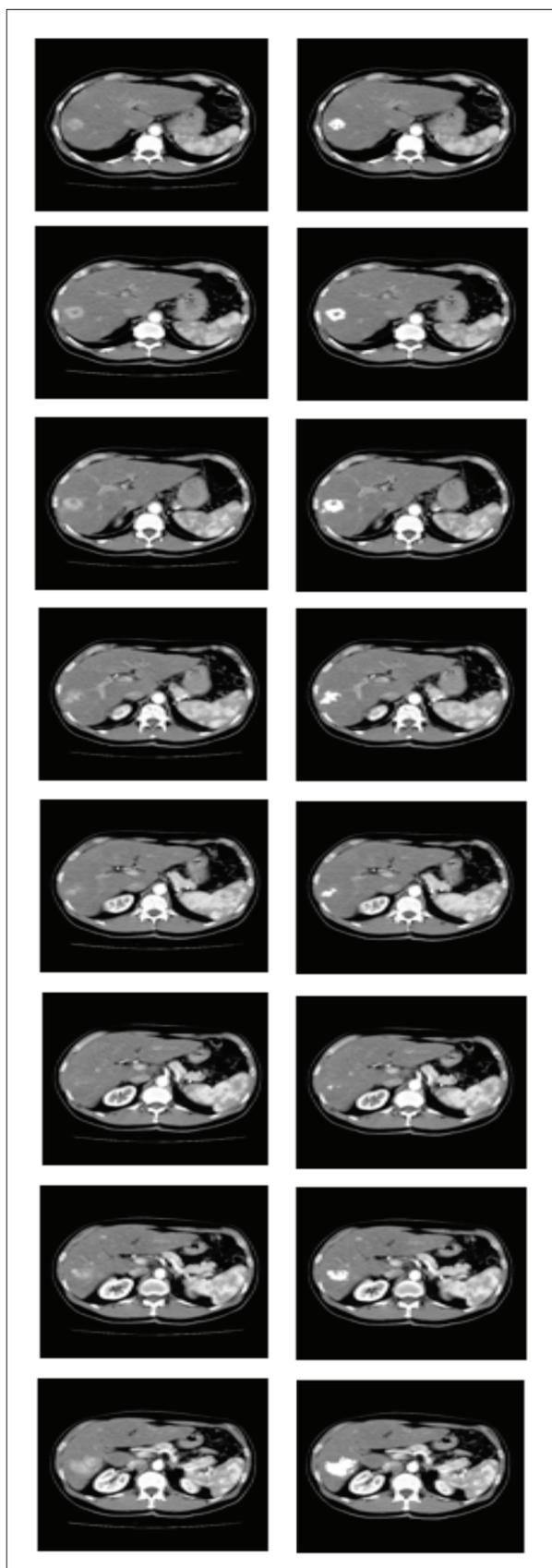


Figura 6. Imagens de um exame de tomografia computadorizada de alta definição, delimitando a região de interesse antes do processo de quimioembolização, pelos critérios do *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* modificados (mRECIST).

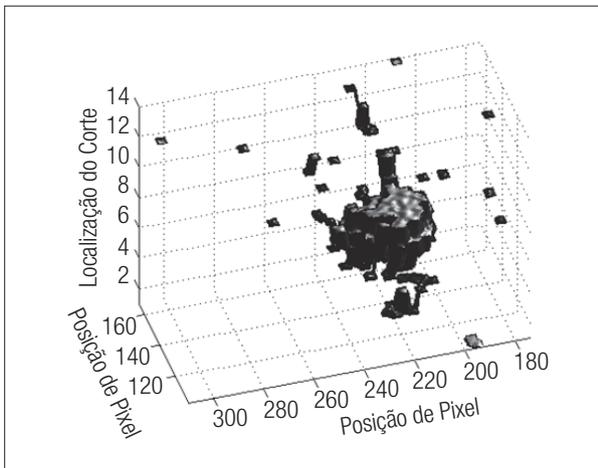


Figura 7. Visualização em 3D do hepatocarcinoma segmentado na Figura 6. Os cortes tomográficos foram alinhados de maneira que se pode estimar de maneira quantitativa a evolução do tratamento comparando seu volume e quantidade de tecidos contrastados.

A utilização de um fantoma virtual na otimização do algoritmo possibilitou uma contribuição ímpar para sua melhoria.

Pelos resultados demonstrados neste trabalho, o algoritmo encontra-se em fase ótima para começar os testes de quantificação de tumores hepáticos em exames retrospectivos.

Assim, esperamos que, se a eficácia do algoritmo for confirmada, as aplicações deste trabalho no estudo da volumetria do fígado, na simulação de volumetria pós-cirúrgica e na simples detecção e delimitação de carcinomas no fígado terão grande utilidade tanto para a rotina clínica quanto para a pesquisa de novas abordagens e tratamentos dos tumores hepáticos.

Referências

1. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30(1):52-60.
2. Sato Y, Watanabe H, Sone M, Onaya H, Sakamoto N, Osuga K, et al. Tumor response evaluation criteria for HCC (hepatocellular carcinoma) treated using TACE (transcatheter arterial chemoembolization): RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1 and mRECIST (modified RECIST): JIVROSG-0602. *Ups J Med Sci.* 2013;118(1):16-22.
3. Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol.* 2013;58(6):1181-7.
4. Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Carrai P, De Simone P, Pollina L, et al. Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants. *Eur J Radiol.* 2013;82(5):e212-8.
5. Vitale A, Saracino E, Boccagni P, Brolese A, D'Amico F, Gringeri E, et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc.* 2009;41(4):1260-3.
6. Peck-Radosavljevic M, Stauber RE. BCLC--now also an internationally acclaimed prognostic system? *Liver Int.* 2012;32(7):1037-8.
7. Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Park MS, et al. Applicability of BCLC stage for prognostic stratification in comparison with other staging systems: single centre experience from long-term clinical outcomes of 1717 treatment-naïve patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2012;32(7):1120-7.
8. D'Avola D, Iñarrairaegui M, Pardo F, Rotellar F, Marti P, Bilbao JI, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment across BCLC stages. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(7):1964-71.
9. Korfiatis P, Skiadopoulos S, Sakellaropoulos P, Kalogeropoulou C, Costaridou L. Combining 2D wavelet edge highlighting and 3D thresholding for lung segmentation in thin-slice CT. *Br J Radiol.* 2007;80(960):996-1004.
10. Gonzalez RC, Woods RE. *Digital image processing.* 3rd edition. Upper Saddle River, NJ: Pearson/Prentice Hall; 2008.