



CATÓLICA

ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

ALGORITMOS COMPUTACIONAIS PARA ANÁLISE QUANTITATIVA DE BIOMARCADORES EM IMAGENS DE MEDICINA NUCLEAR

por

Vânia Daniela Lima Araújo

Setembro, 2017



CATÓLICA

ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

ALGORITMOS COMPUTACIONAIS PARA ANÁLISE QUANTITATIVA DE BIOMARCADORES EM IMAGENS DE MEDICINA NUCLEAR

Tese apresentada à Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica

por

Vânia Daniela Lima Araújo

Orientador: Prof. Dr. João Manuel R. S. Tavares

Prof. Associado com Agregação do Departamento de Engenharia Mecânica
Faculdade de Engenharia Universidade do Porto

Co-orientador: Diogo Borges Faria

HPP-Medicina Molecular, SA / Lenitudes Medical Center & Research
Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro

Setembro, 2017

Resumo

A presente Dissertação pertence ao domínio da Visão Computacional, mais concretamente à segmentação e análise de objetos representados em imagens. Enquanto que a Visão Computacional procura efetuar decisões sobre objetos reais baseado em imagens através da construção de sistemas artificiais, a segmentação e análise de imagem procura construir modelos capazes de caracterizar eficazmente objetos e efetuar a segmentação em novas imagens.

Com esta Dissertação pretende-se avaliar a resposta à terapêutica da metastização óssea multifocal e, adicionalmente avaliar o envolvimento cardíaco em doentes com suspeita de amiloidose. Com esse propósito foram implementados algoritmos computacionais para segmentação e análise de imagens para aplicação em estruturas como o esqueleto axial, algumas regiões do apendicular e o miocárdio.

O objetivo de avaliar a resposta à terapêutica multifocal advém da necessidade de avaliar quantitativamente a resposta à terapêutica prescrita. Normalmente os doentes com cancro ósseo metastizado realizam cintigrafias ósseas periódicas (3 em 3 meses) para avaliar a progressão ou regressão da doença. Contudo, esta análise é apenas qualitativa. O mesmo acontece em estudos para despiste de amiloidose cardíaca, a avaliação é meramente qualitativa, surgindo igualmente a necessidade de avaliar o envolvimento cardíaco quantitativamente. Consequentemente, foi desenvolvida uma metodologia para segmentar as regiões descritas através de imagens obtidas em Medicina Nuclear, mais concretamente cintigrafias ósseas com radiofármacos derivados de ^{99m}Tc , baseadas em modelos estatísticos deformáveis, nomeadamente modelos de forma.

Os modelos desenvolvidos permitiram segmentar as regiões de interesse e efetuar esta segmentação em novas imagens. Para além disso, a utilização de tais técnicas permitiu a extracção de medidas quantitativas nessas regiões que foram utilizadas para determinar os índices de captação de radiofármaco em focos hipercaptantes, particularmente as metástases em casos de metastização e o miocárdio em estudos para o despiste de amiloidose.

Os resultados obtidos pela aplicação da metodologia sugerem que a eficiência do modelo depende fortemente da imagem e da informação que está a ser extraída das regiões. Os bons resultados obtidos pela aplicação dos modelos de forma ativos para segmentação de regiões do esqueleto em novas imagens demonstram que este tipo de modelos pode ser utilizado para este propósito. No que diz respeito aos índices obtidos, de um ponto de vista global estes foram capazes de traduzir a resposta à terapêutica da metastização óssea e para o despiste de amiloidose cardíaca.

Em suma, a Visão Computacional e a modelação de objetos podem ser utilizadas para auxiliar nesta função como se demonstra nesta Dissertação. Assim, o modelo desenvolvido permite avaliar a resposta à terapêutica da metastização óssea e no despiste de amiloidose cardíaca.

Palavras Chave: Processamento e Análise de imagens, Metástases ósseas, Amiloidose Cardíaca, Segmentação de objectos, Modulação de objectos

Abstract

The present Dissertation belongs to the field of Computational Vision, more concretely to the segmentation and analysis of objects represented in images. While Computational Vision seeks to make decisions about real objects based on images through the construction of artificial systems, image segmentation and analysis seeks to construct models capable of effectively characterizing objects and segmenting into new images.

This Dissertation intends to evaluate the response to multifocal bone metastasis therapy and to evaluate cardiac involvement in patients with suspected amyloidosis. With this purpose, computational algorithms were implemented for segmentation and image analysis for application in structures such as the axial skeleton, some appendicular regions and the myocardium.

The aim of assessing the response to multifocal therapy comes from the need to quantitatively evaluate the response to prescribed therapy. Usually patients with metastatic bone cancer perform periodic bone scans (every 3 months) to assess the progression or regression of the disease. However, this analysis is only qualitative. The same is true in studies for the detection of cardiac amyloidosis, the evaluation is merely qualitative, and there is also a need to evaluate cardiac involvement quantitatively. Consequently, a methodology was developed to segment the regions described through images obtained in Nuclear Medicine, specifically bone scans with radiopharmaceuticals derived from ^{99m}Tc , based on deformable statistical models, namely shape models.

The developed models allowed to segment the regions of interest and to effect this segmentation in new images. In addition, the use of such techniques allowed the extraction of quantitative measurements in those regions that were used to determine the rates of uptake of radiopharmaceuticals in hypercaptive foci, particularly metastases in metastatic cases and the myocardium in studies for the detection of amyloidosis.

The results obtained by applying the methodology suggest that the efficiency of the model depends heavily on the image and the information that is being extracted from the regions. The good results obtained by the application of the active shape models for segmentation of skeletal regions into new images demonstrate that this type of model can be used for this purpose. With regard to the indices obtained, from an overall point of view, these were able to translate the response to the therapy of bone metastasis and to the detection of cardiac amyloidosis.

In short, Computational View and object modeling can be used to support this function as demonstrated in this Dissertation. Thus, the developed model allows evaluating the response to the therapy of bone metastasis and in the detection of cardiac amyloidosis.

Key-Words: Imaging Processing and analysis, Bone Metastasis, Cardiac Amiloydosis, Object Segmentation, Object Modulation

Agradecimentos

Gostaria de prestar o meu agradecimento ao meu orientador o Prof. João Manuel R. S. Tavares pelo contínuo apoio ao longo deste projeto e encorajamento para o progresso científico.

Gostaria também de prestar o meu agradecimento ao meu co-orientador o Dr. Diogo Borges Faria pela sua disponibilidade sempre que precisava.

Gostaria também de agradecer à Lenitudes Medical Center & Research, pelo acolhimento e apoio ao longo deste projeto e por encorajar e apoiar o progresso na área de Imagem Médica.

Á Ana Luísa, colega ao longo desta jornada, pelo apoio e colaboração mesmo quando não percebia o que eu estava a fazer.

Aos meus amigos, Cecília, Anita, Miguel, Ana Rita, Vânia e Filipa por todo o encorajamento e paciência.

Aos meus pais, ao meu irmão e à minha família, por toda a paciência e por acreditarem em mim.

Índice

Resumo	iii
Abstract	iv
Agradecimentos	v
Lista de tabelas	xii
Abreviaturas e Símbolos	xiii
Capítulo 1	1
Introdução	1
1.1. Enquadramento e Motivação	1
1.2. Objetivos	4
1.3. Estrutura da Dissertação	5
1.4. Contribuições Alcançadas	6
Capítulo 2	8
Medicina Nuclear: Princípios Básicos	8
2.1. Introdução	8
2.2. Física em Medicina Nuclear: Radioatividade	8
2.3. Química em Medicina Nuclear: Radionuclídeos e Radiofármacos	9
2.4. Imagem por radionuclídeos	10
2.5. Equipamento: Câmara Gama	11
2.5.1. Colimador	11
2.5.2. Cristal de Cintilação	15
2.5.3. Tubo Fotomultiplicador	17
2.5.4. Análise da Amplitude do Sinal Z (Pulse Height Analyzer)	18
2.6. Formação de Imagem	19
2.7. Conclusão	20
Capítulo 3	21
Cintigrafias Ósseas	21
3.1. Introdução	21
3.2. Radiofármacos	23
3.3. Técnicas de Aquisição de Imagem	24
3.4. Imagem de cintigrafia óssea	25
3.5. Aplicações de Cintigrafia Óssea	27
3.5.1. Diagnóstico e análise da progressão de metástases e tumores ósseos	27
3.5.2. Diagnóstico de Amiloidose Cardíaca	29
3.5.3. Diagnóstico de infecções osteoarticulares	32
3.5.4. Verificação do fracasso em próteses articulares	32
3.5.5. Diagnóstico de necrose óssea avascular	33
3.5.6. Diagnóstico de Traumatismos e patologia desportiva	33
3.6. Conclusão	33
Capítulo 4	34
Processamento e Análise de Imagem: Introdução	34
4.1. Introdução	34
4.2. Ruído	35
4.3. Realce e remoção de ruído da Imagem	37

4.3.1.	Equalização do histograma.....	37
4.3.2.	Wiener.....	40
4.3.3.	Difusão Anisotrópica	41
4.3.4.	Máscara	42
4.4.	Segmentação de regiões	43
4.4.1.	Binarização	43
4.4.2.	Modelos de Distribuição de Pontos	46
4.4.3.	Crescimento de regiões	48
4.5.	Conclusão.....	49
Capítulo 5.....		50
Processamento de Cintigrafias Ósseas		50
5.1.	Introdução.....	50
5.2.	Objetivos.....	50
5.3.	Descrição da Amostragem	51
5.4.	Realce de Cintigrafias Ósseas	51
5.4.1.	Metodologia.....	51
5.4.2.	Análise de Resultados	53
5.5.	Modelos de Forma para segmentar regiões do esqueleto.....	58
5.5.1.	Modelo de Forma do Corpo Inteiro	58
5.5.2.	Modelo de Forma do Crânio	59
5.5.3.	Modelo de Forma do Tórax.....	60
5.5.4.	Modelo de Forma do Pélvis	61
5.5.5.	Modelo da Forma do Fémur	62
5.5.6.	Avaliação da Qualidade da Segmentação.....	63
5.5.7.	Análise de Resultados	64
5.6.	Segmentação de Metástases.....	71
5.6.1.	Metodologia.....	71
5.6.2.	Análise de Resultados	71
5.7.	Conclusão.....	75
Capítulo 6.....		76
Modelo para quantificação da captação de radiofármaco em Cintigrafias Ósseas		76
6.1.	Introdução.....	76
6.2.	Objetivos.....	76
6.3.	Índices de Captação.....	77
6.3.1.	Metastização óssea multifocal.....	77
6.3.2.	Envolvimento cardíaco.....	78
6.4.	Desenvolvimento do Modelo	79
6.4.1.	Cintigrafias ósseas com ^{99m} Tc-MDP	79
6.4.2.	Cintigrafias ósseas com ^{99m} Tc-DPD	82
6.5.	Implementação do Modelo em Cintigrafias com ^{99m} Tc-MPD em doentes metastáticos... 83	
6.5.1.	Metodologia.....	83
6.5.2.	Análise de Resultados	83
6.6.	Implementação do Modelo em Cintigrafias com ^{99m} Tc-DPD em doentes amiloidóticos... 88	
6.6.1.	Metodologia.....	88
6.6.2.	Análise de Resultados	88
6.7.	Conclusão.....	92
Capítulo 7.....		93
Conclusão e Trabalho Futuro		93
Referências		95
Apêndice.....		98
A.1		99

Lista de figuras

Figura 1.1 - Atlas com as 12 regiões do esqueleto usadas para segmentação de cintigrafias ósseas segundo o BSI [Zafeirakis & Page, 2014].	2
Figura 1.2. Fluxograma da metodologia adotada.	Erro! Marcador não definido.
Figura 2.1 - Capacidade de penetração dos diferentes tipos de radiação [García & Moral, 2004].	8
Figura 2.2 - Componentes de um sistema padrão para obtenção de imagem em Medicina Nuclear [Powsner et al., 2013].	11
Figura 2.3 - Colimador de furos paralelos [Powsner et al., 2013].	12
Figura 2.4 - a) Colimador de furos paralelos; b) Colimador de furos em stan-hole [Powsner et al., 2013].	13
Figura 2.5 - a) Colimador convergente; b) Colimador divergente [Powsner et al., 2013].	14
Figura 2.6 - Colimador em pinhole [Powsner et al., 2013].	14
Figura 2.7 - Esquema de cintilação da câmara gama; O diagrama mostra um fóton a chegar ao cristal através do colimador e passando por absorção fotoelétrica. O tubo fotomultiplicador está acoplado ao cristal. O sinal elétrico de saída do respetivo PMT são processados posteriormente através de circuitos de posicionamento para calcular as coordenadas (x e y) e através de circuitos de adição para calcular o pulso z. Se o evento for aceite este é gravado espacialmente na localização determinada pelos pulsos de posicionamento [Ziessman & Thrall, 1995].	16
Figura 2.8 - Tubo fotomultiplicador; Fóton gama a atravessar o cristal e a atingir o fotocátodo [Ziessman & Thrall, 1995].	17
Figura 2.9 - Espectro de energia para o Tc-99m numa câmara gama [Ziessman & Thrall, 1995].	18
Figura 2.10 - Esquema de aquisição de imagem [Powsner et al., 2013].	19
Figura 3.1 - Cintigrafia óssea normal de um adulto. Rastreo de corpo inteiro obtido com ^{99m} Tc MDP. Projeções anteriores e posteriores.	26
Figura 3.2 - Cintigrafia óssea de um idoso em a) onde se observa maior captação nas articulações periféricas. Cintigrafia óssea de uma criança em b) onde se verifica captação intensa nas cartilagens em crescimento devido à intensa atividade osteoblástica [García & Moral, 2004].	27
Figura 3.3 - Cintigrafia óssea com múltiplas captações que correspondem a metástases ósseas.	29
Figura 3.4 - Cintigrafia óssea realizada com ^{99m} Tc DPD com captação de radiofármaco no coração em comparação com cintigrafia realizada com ^{99m} Tc-MDP sem captação no radiofármaco [Rapezzi et al., 2011].	30
Figura 3.5 - Exemplos que ilustram a captção com ^{99m} Tc DPD. Em a) doente sem qualquer captação (controlo) e em b) doente com amiloidose de cadeia longa sem captação de radiofármaco [Rapezzi et al., 2011].	31
Figura 3.6 - Exemplos que ilustram a captação de radiofármaco com ^{99m} Tc DPD; Em c) doente com amiloidose de cadeia longa que apresenta captação no miocárdio. Em d) e e) doentes	

com amiloidose de TTR que apresentam captação de radiofármaco no miocárdio [Rapezzi et al., 2011].	31
Figura 4.1 - Imagem transaxial do tórax com delimitação de regiões de interesse.....	35
Figura 4.2 - Imagem depois da equalização do histograma, utilizando a função de distribuição cumulativa da imagem original e o seu respetivo histograma de níveis de cinzentos.	39
Figura 4.3 - Imagem de alcance dinâmico e o respetivo histograma de nível de cinzentos.	39
Figura 4.4 - a) Versão com ruído da imagem original. b) Imagem com filtro anisotrópico depois de 15 iterações. c) Imagem com filtro anisotrópico depois de 30 iterações.....	42
Figura 4.5 - a) Imagem com ruído e o efeito de convulsão b).	43
Figura 4.6 - a) Cintigrafia Óssea; b) cintigrafia segmentada através do método de Otsu.....	46
Figura 4.7 - a) e b) Imagens treinadas, b) e e) pontos considerados e c) e f) as imagens marcadas com os pontos considerados [Vasconcelos & Tavares, 2008].	47
Figura 4.8 - a) Cintigrafia óssea com metastização óssea multifocal com semente (a vermelho) marcada no esterno; (b)-(d) crescimento de regiões com diferentes <i>thresholds</i>	48
Figura 5.1 - a) Imagem proveniente do ficheiro Dicom. b) Imagem proveniente da aplicação do comando <i>imcomplement</i>	53
Figura 5.2 - Histograma da imagem original.	54
Figura 5.3 - Imagem depois da aplicação da equalização do histograma adaptativo e o respetivo histograma da imagem.	54
Figura 5.4 - Resultados da aplicação da Difusão Anisotrópica à imagem 4.3. a) 5 iterações; b) 10 iterações; c)15 iterações.....	56
Figura 5.5 - Cintigrafia com os diferentes filtros aplicados. a) Difusão anisotrópica com 10 iterações; b) Filtro de Wiener; c) Máscara mediana 5x5.	56
Figura 5.6 - a) Imagem binária da imagem original; b) Imagem resultante da adição da image binária com a imagem original.	57
Figura 5.7 – Corpo Inteiro. a) Imagem treinada; b) pontos manualmente anotados; c) imagem sobreposta com os pontos selecionados.....	59
Figura 5.8 - Região do crânio. a) Imagem treinada; b) pontos manualmente anotados; c) imagem sobreposta com os pontos selecionados.....	59
Figura 5.9 - Região da região costal. a) Imagem treinada; b) pontos manualmente anotados; c) imagem sobreposta com os pontos selecionados.....	60
Figura 5.10 - Região do pélvis. a) Imagem treinada; b) pontos manualmente anotados; c) imagem sobreposta com os pontos selecionados.....	61
Figura 5.11 - Região da região do fémur. a) Imagem treinada; b) pontos manualmente anotados; c) imagem sobreposta com os pontos selecionados.....	62
Figura 5.12 - a) Imagem treinada do crânio; b) segmentação através do modelo de forma; c) segmentação manual.....	64

Figura 5.13 - Gráfico da distância euclideana centre os centroides na segmentação do crânio para as 10 imagens.	65
Figura 5.14 - Gráfico do coeficiente de Dice na segmentação do crânio para as 10 imagens.	65
Figura 5.15 - Gráfico da distância de Hausdorff na segmentação do crânio para as 10 imagens	65
Figura 5.16 - a) Imagem treinada da pélvis; b) segmentação através do modelo de forma; c) segmentação manual.....	66
Figura 5.17 - Gráfico da distância euclideana centre os centroides na segmentação da pélvis para as 10 imagens.....	66
Figura 5.18 - Gráfico do coeficiente de Dice na segmentação da pélvis para as 10 imagens.	67
Figura 5.19 - Gráfico da distância de Hausdorff na segmentação da pélvis para as 10 imagens.....	67
Figura 5.20 - a) Imagem treinada; b) segmentação através do modelo de forma; c) segmentação manual.	67
Figura 5.21 - Gráfico da distância euclideana centre os centroides na segmentação da região costal para as 10 imagens.	68
Figura 5.22 - Gráfico do coeficiente de Dice na segmentação da região costal para as 10 imagens.....	68
Figura 5.23 - Gráfico da distância de Hausdorff na segmentação da região costal para as 10 imagens.....	68
Figura 5.24 - a) Imagem treinada; b) segmentação através do modelo de forma; c) segmentação manual.	69
Figura 5.25 -Gráfico da distância entre centroides na segmentação da região fémur para as 10 imagens.....	69
Figura 5.26 - Gráfico da distância de Hausdorff na segmentação da região fémur para as 10 imagens.....	70
Figura 5.27 - Gráfico do coeficiente de Dice na segmentação da região costal para as 10 imagens.....	70
Figura 5.28 - Segmentações do fémur; a) modelo de forma; b) segmentação manual.	70
Figura 5.29 - Cintigrafia óssea de doente com metastização óssea multifocal.	71
Figura 5.30 - Imagem com três metástases distintas, com as respetivas segmentações manuais e com o algoritmo de crescimento de regiões com limiar de 0.1, 0.2 e 0.3.	72
Figura 5.31 - Gráfico com a distância euclideana entre centroides obtidas para cada uma das metástases.....	73
Figura 5.32 - Gráfico com o coeficiente de Dice para cada uma das metástases.....	73
Figura 5.33 - Gráfico com a distância de Hausdorff obtida para cada uma das metástases.	73
Figura 6.1 – Esquema-exemplo que representa as regiões de interesse para o cálculo dos índices de captação na metastização óssea multifocal.	77
Figura 6.2 - Esquema com as regiões de interesse para despiste de amiloidose cardíaca.....	78

Figura 6.3 - Modelo implementado para estudo da avaliação à terapêutica óssea multifocal	81
Figura 6.4 - Modelo implementado para despiste de amiloidose cardíaca.....	82
Figura 6.5 - Gráfico com a evolução dos índices de captação em doentes com cancro da próstata; 1º exame a vermelho; 2ºexame a amarelo.	84
Figura 6.6 - Gráfico com a evolução dos índices de captação em doentes com cancro da mama; 1º exame a vermelho; 2ºexame a amarelo.	85
Figura 6.7 – Evolução cintigráfica do doente 3.	86
Figura 6.8 - Evolução cintigráfica do doente 4.	86
Figura 6.9 - Evolução cintigráfica do doente 9.	87
Figura 6.10 - a) Captação de radiofármaco pelo miocárdio 3 horas após injeção; b) ausência de captação de radiofármaco pelo miocárdio.....	91
Figura 6.11 - Gráfico com os índices de captação e os "scores visuais".	91

Lista de tabelas

Tabela 3.1 - Tipos de aquisição de cintigrafia.....	21
Tabela 3.2 - Esquema geral do protocolo de aquisição de imagens.....	22
Tabela 5.1 - Valores dos parâmetros de condutância, k, e número de iterações aplicado a cada imagem.....	52
Tabela 5.2 - Percentagem retida ao longo dos primeiros 6 modos de variação do modelo construído para o crânio.....	60
Tabela 5.3 - Percentagem retida ao longo dos primeiros 4 modos de variação do modelo construído para o tórax.....	61
Tabela 5.4 - Percentagem retida ao longo dos primeiros 6 modos de variação do modelo construído para a pélvis.....	62
Tabela 5.5 - Percentagem retida ao longo dos primeiros 2 modos de variação do modelo construído para o fémur.....	62
Tabela 5.6 - Média e erro do desvio padrão das segmentações obtidas do crânio.....	
Tabela 5.7 - Média e erro do desvio padrão das segmentações obtidas da pélvis.....	66
Tabela 5.8 - Média e erro do desvio padrão das segmentações obtidas do tórax.....	68
Tabela 5.9 - Média e erro do desvio padrão das segmentações obtidas do fémur.....	70
Tabela 6.1 - Índices de captação obtidos nos dois estudos e resultados dos relatórios clínicos; Doentes de 1-7 com cancro da próstata (azul); Doentes com cancro da mama de 8-14 (rosa); Doente com cancro do pulmão (cinzento).....	83
Tabela 6.2 - Resultados obtidos do índice de captação de cada doente e respetivo "score visual"...	88
Tabela 6.3 - Média e Desvio-Padrão dos índices de captação e correspondência com "scores visuais".....	90

Abreviaturas e Símbolos

Lista de abreviaturas (ordenadas por ordem alfabética)

^{67}Ga	Gálio
^{201}Tl	Tálio
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Tecnécio
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ DPD	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ácido difosfonopropanodicarboxílico
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - metileno difosfonato
ADC	Conversor analógico digital
ATTR	Amiloidose hereditária/familiar
AL	Amiloidose de Cadeia Longa
AD	Difusão Anisotrópica
ASM	Modelos de Forma Ativos
Ci	Currie
CT	Tomografia Computadorizada
eV	elétron Volt
LEAP	<i>Low Energy All Purpose</i>
LEHS	<i>Low Energy High Sensibility</i>
LOR	Linha de Resposta
MBq	MegaBequerel
MEAP	<i>Medium Energy All Purpose</i>
PET	Tomografia Emissão de Positrões
PDM	Modelos de Distribuição de Pontos
PHA	Análise da Amplitude de Sinal
PMT	Tubo Fotomultiplicador
NM	Medicina Nuclear
ROI	Região de Interesse
SPECT	Tomografia de emissão de único positrão
T	Limiar (<i>threshold</i>)

Lista de símbolos

α	Raios Alpha
β	Raios Beta
γ	Raios Gama

Capítulo 1

Introdução

1.1. Enquadramento e Motivação

Metastização óssea Multifocal

O esqueleto é o órgão mais afetado pelo cancro metastizado, com maior prevalência para o cancro da próstata e da mama. Estes dois cancros levam em 80% dos casos ao aparecimento de metástases ósseas, sendo esta considerada a principal causa de morte. Em muitos casos as lesões metastáticas são multifocais, ou seja, estão localizadas por todo o esqueleto com maior incidência no esqueleto axial [Coleman, 2001].

O esqueleto encontra-se em constante remodelação devido à atividade coordenada dos osteoclastos e dos osteoblastos. No osso normal existe uma sequência balanceada: primeiro, os osteoclastos absorvem o osso e em seguida os osteoblastos formam osso no mesmo local. Nos casos de cancro metastizado, as células malignas secretam fatores que afetam este balanço levando à estimulação osteoblástica [Idota et al., 2016].

As metástases ósseas desenvolvem-se como resultado de muitas interações entre as células tumorais e as células ósseas. Inúmeros fatores explicam o aparecimento de metástases ósseas. O fluxo sanguíneo é maior nas áreas onde se encontra a medula óssea, o esqueleto axial, o que traduz no aumento de metástases nessas áreas [Coleman, 2001]. Em adição, as células tumorais produzem moléculas que se ligam às células do estroma da medula e à matriz óssea. Essas interações fazem com que as células tumorais aumentem a produção de fatores angiogénicos e fatores de reabsorção óssea que por consequência aumentam o crescimento tumoral no osso. O osso acaba também por ser um reservatório para alguns fatores de crescimento que são libertados e ativados durante a reabsorção óssea fornecendo qualidades ideias para as células tumorais crescerem.

As metástases ósseas causam elevada morbidade: dores, mobilidade reduzida, hipercalcemia, fratura, compressão na medula espinhal ou no nervo, e infiltração na medula óssea [Coleman, 2001].

Recentemente surgiram novas estratégias que permitem melhorar o diagnóstico e avaliar o efeito da terapêutica neste gênero de casos, nomeadamente na imagem do esqueleto, cirurgia ortopédica reconstrutiva e radioterapia.

A deteção prematura das metástases pode prevenir complicações, controlar o estágio da doença e ajudar a determinar o tratamento a seguir o que pode resultar numa maior probabilidade de sobrevivência e em melhorias na qualidade de vida.

A cintigrafia óssea é atualmente a técnica de imagem mais utilizada em NM para determinar a extensão destas lesões no esqueleto, uma vez que fornece uma imagem bi-dimensional do esqueleto e as metástases são evidenciadas como *hotspots* [Sadik et al., 2016]. Para além disso, apresenta uma boa sensibilidade e tem sido considerada como o primeiro método imagiológico alternativo capaz de diagnosticar metástases ósseas assintomáticas, dado que está facilmente disponível e fornece uma visualização esquelética completa com tempo e custos razoáveis [Uemura et al., 2016]. Contudo, a interpretação destes exames apresenta limitações significativas. A avaliação do exame ainda não se encontra padronizada tornando as interpretações subjetivas e dependentes da experiência do técnico. Em inúmeras situações estas avaliações são descritas em termos vagos como a presença ou ausência de propagação tumoral no esqueleto. Portanto, é necessária uma análise quantitativa dessas imagens para reduzir a variabilidade do observador, com o intuito de precisar a extensão das lesões no osso e identificar as alterações após o tratamento que são clinicamente relevantes. Para ultrapassar essas limitações, existe o *Bone Scan Index* (BSI) [Ulmert et al., 2012], que funciona como um biomarcador que objetivamente quantifica metástases ósseas sobre a percentagem total do esqueleto afetada pela doença metastizada (figura 1.1).

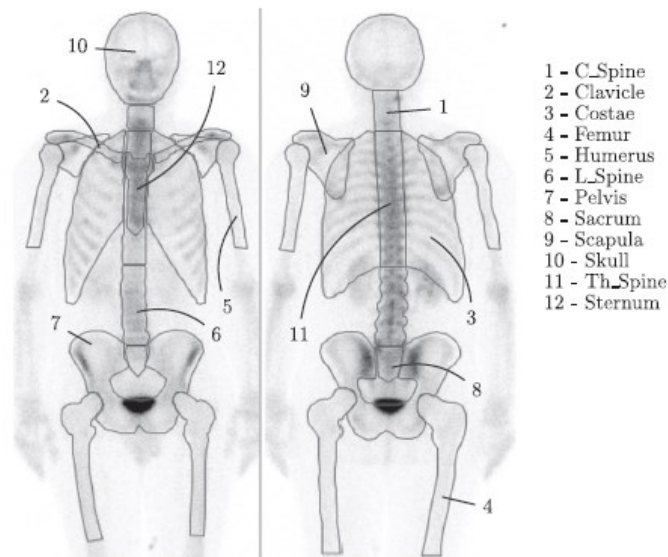


Figura 1.1 - Atlas com as 12 regiões do esqueleto usadas para segmentação de cintigrafias ósseas segundo o BSI [Zafeirakis & Page, 2014].

Este método foi desenvolvido para aumentar a objetividade e o uso clínico das cintigrafias ósseas para pacientes com cancro da próstata ou da mama. Alguns estudos, mostraram que o valor total de BSI, e a diferença de BSI entre os exames são indicadores de prognóstico que podem ser utilizados como biomarcadores imagiológicos para pacientes com estas patologias [Kalderstam et al.,

2014]. Esta diferença de BSI pode auxiliar o clínico a determinar se o tratamento prescrito está ou não a surtir efeito e se, a doença progrediu ou regrediu em relação ao último exame realizado. Para além disso, existem estudos que mostram que existe efetivamente uma relação entre o valor de BSI e a probabilidade de sobrevivência em doentes com cancro da próstata ou cancro da mama.

As cintigrafias ósseas são utilizadas na rotina clínica ou em ensaios clínicos, mas esta metodologia apresenta algumas insuficiências uma vez que é uma técnica planar (duas dimensões). Porém, a sensibilidade do método pode ser aumentada com o uso da SPECT (*Single Positron Emission Computed Tomography*) ou PET/CT que correspondem a métodos tridimensionais que podem fornecer melhorias na detecção de tumores e na análise de lesões no esqueleto, com o revês de serem técnicas mais dispendiosas e que não estão igualmente disponíveis comparativamente com a cintigrafia [Zafeirakis & Page, 2014].

A quantificação da percentagem óssea afetada pela doença metastizada revela-se de fundamental importância para o paciente e também para o clínico, ajudando-o a atuar nos problemas referidos anteriormente.

No mercado encontram-se já disponíveis sistemas que permitem este género de quantificação nomeadamente o *software* pertencente à EXINI que pré-seleciona e quantifica os *hotspots*, e calcula e apresenta o BSI através de cintigrafias ósseas. Nos sistemas em que as tecnologias de SPECT e CT se encontram acopladas, existe já uma tecnologia pertencente à Siemens, denominada xSPECT Bone™ que ajuda a distinguir as metástases ósseas do tecido circundante para localizar com precisão a infeção ou o dano. Para acompanhar o progresso dos pacientes ao longo do tempo o xSPECT Quant™ padroniza os valores captados para a detecção confiável da doença e avaliação da resposta à terapêutica.

Amiloidose Cardíaca

A amiloidose sistémica é causada pela infiltração de proteínas insolúveis que perturbam o funcionamento do órgão levando a uma variedade de manifestações. Qualquer órgão pode ser afetado, mas existe uma predominância para o coração, que leva a um prognóstico de falência cardíaca, angina ou arritmia [Tuzovic et al., 2017]. Existem muitos tipos de amiloidose cardíaca, contudo existem 3 subtipos que são mais frequentes: amiloidose de cadeia longa (AL – *Light Chain Amyloidoises*), amiloidose sistémica senil (wtATTR) e amiloidose hereditária/familiar (mATTR). Embora a proteína amiloide seja diferente em AL e ATTR o mecanismo de envolvimento cardíaco é semelhante e estas não são distinguíveis por microscopia de luz. A prevalência exata de envolvimento cardíaco não é conhecida, o que faz com que o diagnóstico seja negligenciado. O diagnóstico pode ser desafiante na medida em que os sinais e os sintomas de envolvimento cardíaco podem não ser específicos. É necessário um elevado nível de suspeita desta patologia para ser realizado um diagnóstico correto, e a falta de casos na família com este género de patologia pode atrasar o diagnóstico até que a doença atinga estágios mais avançados [Pettinato et al., 2011].

A amiloidose de cadeia longa é causada pela discrasia das células plasmáticas. Esta discrasia pode ocorrer de forma isolada ou pode ser causada pelo mieloma múltiplo. Nesta doença as células

monoclonais plasmáticas produzem de forma anormal imunoglobulina que se torna insolúvel no soro devido ao mau funcionamento da proteína e subsequente deposição no tecido. Este tipo de amiloidose afeta geralmente o coração e os rins, embora possa afetar outro órgão. A deposição de amiloide no miocárdio leva à necrose dos cardiomiócitos e fibrose intersticial. Este gênero de infiltração pode ser vista nos dois ventrículos, aurículas, válvulas e vasos sanguíneos [Tuzovic et al., 2017].

A amiloidose hereditária é uma doença hereditária comumente causada pela produção da proteína mutante transtirretina. A transtirretina é uma proteína de transporte encontrada no soro e é normalmente produzida pelo fígado. As mutações de transtirretina são herdadas por um padrão autosomal dominante. Os sintomas de falência cardíaca congestiva ocorrem normalmente na sexta década de vida. [Pettinato et al., 2011]

O principal meio de diagnóstico de envolvimento cardíaco é a ecocardiografia. Nesta, é demonstrada uma variedade de anormalidades diastólicas nomeadamente no aumento da espessura ventricular devido à infiltração da amiloide. Contudo, através da ecocardiografia, não é possível distinguir entre amiloidose de ATTR ou de AL, uma vez que estas não apresentam distinção morfológica.

Face a esta incapacidade, a NM tem surgido como uma especialidade promissora ao facilitar o diagnóstico da amiloide, particularmente no que diz respeito à sua capacidade na distinção dos diferentes subtipos. Para esse propósito têm sido estudados enúmeros radiofármacos sendo que os tecnécios derivados de fosfatos são os preferíveis, nomeadamente o ^{99m}Tc -DPD [Moore et al., 2017] e o ^{99m}Tc -PYP [Bokhari et al., 2013]. O mecanismo de captação de radiofármaco no miocárdio ainda não foi completamente compreendido, contudo, a ligação do fosfato ao cálcio mostra-se como o fator principal. Embora a razão para esse facto também não seja conhecida, é suposto que um maior conteúdo de cálcio e a maior duração de deposição de amiloide em ATTR sejam os fatores contributivos.

O ^{99m}Tc -DPD foi o primeiro radiofármaco que mostrou a maior capacidade em distinguir ATTR de AL e pode ter significância no prognóstico [Rapezzi et al., 2011]. Este apresenta elevada sensibilidade e especificidade quando aplicado em conjunto com a ecocardiografia [Hutt et al., 2015]. Os pacientes com AL não mostraram captação de radiofármaco; Todos os pacientes com amiloidose cardíaca (subtipo ATTR) mostraram níveis de captação de moderados a severos.

1.2. Objetivos

O domínio da Visão Computacional procura responder de forma real a objetos inseridos em imagens. É um domínio multidisciplinar da ciência e tecnologia que depende da informação extraída das imagens para criar sistemas artificiais que ambicionam simular a visão humana.

A evolução desta disciplina é influenciada pela necessidade de identificar, procurar e analisar objetos numa imagem ou sequência de imagens. Para este efeito, é necessário a execução de tarefas como a modulação de objetos, segmentação e análise. Estas últimas são as duas tarefas mais estudadas em Visão Computacional.

Nesta Dissertação, é dada particular atenção aos modelos deformáveis para a análise de imagens, que incluem técnicas de segmentação, modelos de distribuição de pontos e métodos físicos.

A Visão Computacional tem sido uma área disciplinar em constante desenvolvimento nas últimas décadas, principalmente no âmbito médico através da análise de imagens do corpo humano.

Esta tarefa não se encontra facilitada, uma vez que este gênero de estruturas não são constantes e variam ao longo do tempo.

Nesta Dissertação, pretende-se desenvolver algoritmos computacionais para segmentar e analisar imagens. O esqueleto axial, as regiões metastizadas presentes no esqueleto e o miocárdio foram os objetos selecionados para serem analisados. Consequentemente, os objetivos definidos neste projeto incluem:

- Verificar os algoritmos existentes para a análise de imagem usados para segmentar o esqueleto axial e algumas regiões do apendicular;
- Analisar a necessidade da aplicação de técnicas de realce para esta classe de imagens;
- Desenvolver algoritmos computacionais para caracterizar tais objetos nas imagens, principalmente no que diz respeito à forma dos objetos;
- Avaliar a qualidade das segmentações;
- Desenvolver um algoritmo que extraia a informação quantitativa das imagens referentes à patologia em causa;
- Testar os algoritmos desenvolvidos;
- Comparar a informação obtida com as avaliações clínicas do doente.

Assim, a quantificação de captação de radiofármaco em casos de metastização óssea multifocal e a quantificação da captação de radiofármaco pelo miocárdio em doentes com amiloidose com envolvimento cardíaco é fundamental para garantir um diagnóstico mais objetivo, baseado em dados matemáticos e não apenas na avaliação do técnico. Espera-se que no fim o sistema produza medições corretas com alguma exactidão e precisão, tornando-se válido e apto para as suas funções. É fundamental garantir um sistema deste gênero nos centros de diagnóstico para que ajude os especialistas a obter um diagnóstico mais rigoroso e avaliar os resultados da resposta à terapêutica prescrita ao doente. Atingir este objetivo é evidentemente de extrema importância. Por este motivo, a realização do *software* deve ser realizada sob as melhores condições e seguindo metodologias adequadas a cada método de diagnóstico. A realização de sistemas para a tecnologia planar ou tomográfica é diferente o que por consequência requer abordagens distintas. Atualmente já estão disponíveis ferramentas que permitem este gênero de abordagem, contudo ainda não se encontram disponibilizadas uma vez que são do uso exclusivo da marca. No entanto, e dada a importância e a frequência com que são realizadas cintigrafias para este tipo de condições seria bastante conveniente se se fizesse uma ferramenta que estivesse disponível e que melhorasse o diagnóstico destas patologias.

1.3. Estrutura da Dissertação

A presente Dissertação encontra-se dividida em 7 capítulos. No capítulo 1 é realizada uma breve introdução acerca do tema que a motivou, incluindo uma pequena contextualização e os

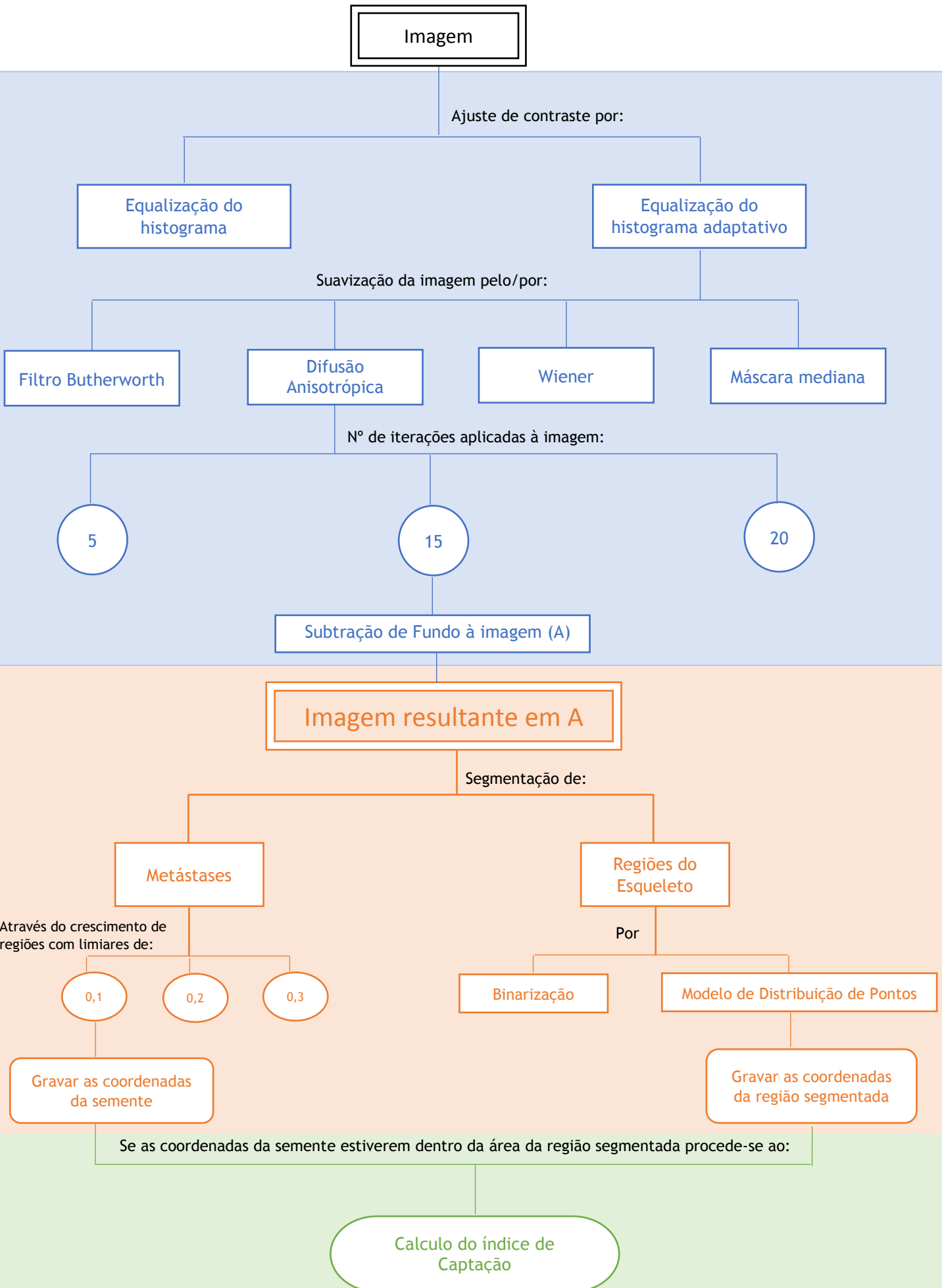
principais objetivos do trabalho. O capítulo 2 consiste na fundamentação teórica da NM, incluindo as suas bases teóricas e a instrumentação dos equipamentos. O capítulo 3 insere-se nas cintigrafias ósseas, nomeadamente no processo de aquisição deste tipo de imagem. No capítulo 4 são expostas técnicas de processamento e segmentação de imagem utilizadas em NM. No Capítulo 5 são descritas as metodologias utilizadas para suavizar e realçar a imagem e os respectivos resultados. Estão igualmente descritos os modelos deformáveis aplicados a algumas regiões do esqueleto e a comparação destas segmentações com segmentações manuais, bem como a implementação de um algoritmo para segmentar os focos hipercaptantes em imagem cintigráfica. O capítulo 6 refere-se à implementação do modelo em dois âmbitos distintos, nomeadamente a metastização óssea multifocal e o despiste de amiloidose cardíaca. Em adição, foram determinados os índices de captação para 15 doentes metastáticos e 70 doentes para despiste de amiloidose. Os resultados obtidos encontram-se no presente capítulo. Por fim, o capítulo 7 insere-se nas conclusões finais e nas perspectivas futuras do trabalho desenvolvido.

1.4. Contribuições Alcançadas

Com a presente Dissertação foi possível abordar e reunir informação acerca da instrumentação em NM. Foi igualmente possível demonstrar as particularidades do protocolo de aquisição de imagem assim como as técnicas de tratamento da informação obtida, nomeadamente, a implementação de modelos automáticos para quantificação em NM.

O fluxograma seguinte apresenta o fluxo de atividades realizadas nesta Dissertação.

No que toca a contribuições mais específicas, verificou-se que as segmentações de regiões do esqueleto através de modulação estatística oferecem resultados semelhantes às segmentações manuais. Estas segmentações permitiram extrair informações dessas regiões que possibilitaram o cálculo de índices de captação de radiofármaco. Assim, foi possível verificar que os índices de captação são, de forma generalizada, indicadores de avaliação à terapêutica da metastização óssea multifocal. Numa outra vertente, foi possível determinar os índices de captação de radiofármaco no miocárdio em estudos para o despiste de amiloidose com envolvimento cardíaco e verificar a correlação dos mesmos com as avaliações clínicas.



Capítulo 2

Medicina Nuclear: Princípios Básicos

2.1. Introdução

Os nossos sentidos não conseguem detetar a radiação, pelo que existe a necessidade de recorrer a equipamentos que possam detetá-la. Do ponto de vista médico, não é apenas interessante detetá-la, mas também identificar a sua intensidade e energia. Ao identificar a sua intensidade, é possível discriminar a maior ou menor captação de radiofármaco nas diferentes regiões corporais e, portanto, conhecer como este está distribuído. A deteção de nível energético permite diferenciar a radiação primária da radiação dispersa e, filtrando esta última melhorar a resolução da imagem.

2.2. Física em Medicina Nuclear: Radioatividade

A radiação, descrita como o transporte de energia através de ondas electromagnéticas ou partículas atómicas pode ser classificada segundo duas características principais: radiação não ionizante, que não possui a capacidade de ionizar matéria porque o seu estado de energia por *quantum* está abaixo do potencial de ionização dos átomos; e radiação ionizante, que pode direta ou indiretamente ionizar matéria porque o estado de energia por *quantum* excede o potencial de ionização dos átomos [García & Moral, 2004]. As radiações penetrantes são as mais energéticas, pois possuem o poder de atravessar os tecidos do corpo humano. Estas últimas permitem a sua aplicação no diagnóstico clínico, quer por raios X na radiologia convencional ou raios gama na NM (figura 2.1).

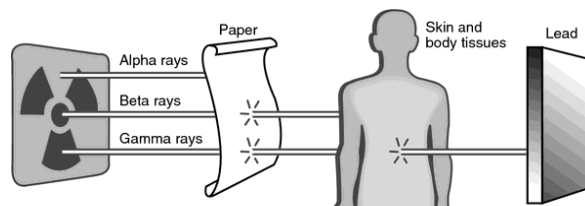


Figura 2.1 - Capacidade de penetração dos diferentes tipos de radiação [García & Moral, 2004].

O átomo é um conjunto de prótons, nêutrons e elétrons. Os prótons e os nêutrons estão no núcleo e os elétrons orbitam em torno do núcleo com níveis discretos de energia. O número de nêutrons é designado por N e o número de prótons por Z (também designado por número atômico). O número de massa, é representado por A e traduz a soma de N e Z. Por definição todos os isótopos de um elemento têm o mesmo número de prótons e diferem apenas no número de nêutrons. Alguns desses isótopos têm configurações nucleares instáveis de nêutrons e prótons [Chris & Ffutch, 2005].

Um núcleo instável eventualmente muda para uma combinação de prótons-nêutrons mais estável através da emissão de partículas *alpha*, *beta* ou *gama*. O fenômeno de emissão espontânea de tais partículas do núcleo é denominado de radioatividade e os núclídeos de radionúclídeos. A mudança de um estado de energia instável (pai) para um estado mais estável (filho) é denominado de decaimento radioativo ou de desintegração. Durante esse processo ocorre a emissão de partículas nucleares e a libertação de energia. As partículas libertadas nos diferentes tipos de decaimento radioativo são: partículas alpha no decaimento α ; elétrons no decaimento β^- ; pósitrons no decaimento β^+ ; nêutrons no decaimento β^- ; antineutrons no decaimento β^- ; raios gama no decaimento γ [Khalil, 2010].

Os estudos em NM realizam-se através da administração de um radiofármaco no paciente, que consiste num material radioativo que contem radionúclídeos na sua composição. Os radionúclídeos podem ser emissores de radiação α , β ou γ , ou então com formas mistas [Cherry et al., 2012]. Devido ao seu baixo poder de ionização e por consequência maior capacidade de penetração, esta faz dos emissores γ ideais para o diagnóstico por imagem. Em contrapartida os emissores β^- possuem maior poder de ionização o que os torna ideais para aplicações terapêuticas. Os emissores α são radiotóxicos e por isso carecem de aplicações médicas.

2.3. Química em Medicina Nuclear: Radionúclídeos e Radiofármacos

O radionúclídeo é um átomo radioativo e é o elemento chave em NM. Os radionúclídeos fornecem a emissão radioativa que permite, através da sua detecção externa, a aquisição de imagem, reflexo da atividade funcional e da distribuição do radiofármaco no órgão ou no sistema em estudo. Assim, para que possam ser aplicados na prática clínica, os radionúclídeos devem ser de fácil acesso para o uso hospitalar.

Os radionúclídeos podem ser naturais, provenientes da natureza e sem manipulação do Homem, ou artificiais, gerados pela atividade industrial. Os radionúclídeos utilizados na medicina nuclear moderna são de origem artificial e podem ser produzidos num reactor nuclear ou num ciclotrão. No primeiro, a obtenção de radionúclídeos num reator nuclear baseia-se numa reacção de fissão do urânio-235 (^{235}U). Os produtos de fissão têm sempre um excesso de nêutrons e são submetidos a um decaimento radioativo por emissão β^- até que um núclídeo estável seja alcançado. Se um dos intermediários radioativos tem um tempo de semi-vida suficientemente longo, este pode ser extraído dos produtos de fissão e usado como radionúclídeo [Cherry et al., 2012]. O ciclotrão é um acelerador de partículas que permite bombardear o elemento branco ao invés de nêutrons, com partículas

subatômicas com carga elétrica, gerando outros radionuclídeos diferentes dos obtidos do reator nuclear.

A exploração clínica necessita de radionuclídeos com tempo de semi-vida curto para que a dose radioativa absorvida pelo paciente seja curta. Devido ao seu baixo período de semi-desintegração estes radionuclídeos devem obter-se no hospital ou nas suas proximidades.

Um gerador de radionuclídeos consiste num sistema “pai-filho” envolvendo um radionuclídeo pai com longo tempo de vida que por decaimento origina um radionuclídeo filho com tempo de semi-vida curto [Cherry et al., 2012]. É denominado de gerador devido à sua capacidade de gerar continuamente um radionuclídeo com tempo de semi-vida curto. O radionuclídeo pai e o radionuclídeo filho não são isótopos, o que possibilita a sua separação química.

O radiofármaco resulta da união do fármaco com o radionuclídeo. Apesar da sua denominação, 90% destes tem aplicações de diagnóstico e não terapêuticas. Para serem administrados estes devem cumprir todos os requisitos próprios dos fármacos e drogas convencionais. O radiofármaco ideal deve possuir as seguintes características [García & Moral, 2004]:

- a) A escolha da molécula a ser utilizada para o estudo prende-se com a afinidade desta com o órgão que se pretende estudar;
- b) A escolha do radionuclídeo prende-se com o período de semi-desintegração efetivo necessário para realizar o estudo de forma completa;
- c) O radiofármaco deve reunir uma elevada eficiência e estabilidade. Para assegurar a administração do radiofármaco num estado correto devem ser realizados estudos de controlo de qualidade e, após esse fato assegurado administrar imediatamente no paciente assim que preparado;
- d) Os componentes que integram o radiofármaco devem reunir fácil disponibilidade e economia.

A administração do radiofármaco pode ser realizada por via oral, intravenosa, a mais comum, inalatória, subdérmica e intradérmica, ou inalatória.

2.4. Imagem por radionuclídeos

O objetivo da imagem por radionuclídeos é obter uma imagem da distribuição de radioatividade das moléculas marcadas dentro do corpo após estas terem sido administradas no paciente. Este processo é alcançado através da gravação da radioatividade com detetores de radiação externos localizados em diferentes locais no paciente [García & Moral, 2004]. Como referido em secções anteriores, os raios γ são preferíveis nestas aplicações, porque são suficientemente penetrantes nos tecidos. As duas principais categorias são os sistemas de Câmara Gama e os sistemas de emissão de positrões (PET). Nesta Dissertação pretende-se discutir os principais componentes de Câmara Gama e como estes são usados para formar imagens a duas dimensões (2D).

2.5. Equipamento: Câmara Gama

A câmara gama foi desenvolvida por Hal Anger e não sofreu alterações significativas desde a sua criação em 1958. Por esta razão a câmara gama é também conhecida por câmara de Anger [Bailey et al., 2014].

A câmara gama é o “centro de operações” em Medicina Nuclear, sendo esta constituída por quatro elementos principais: o colimador, que define as linhas de resposta (LORs); o detetor, que converte os fótons incidentes em luz visível (cintilação), que depois é transformada e amplificada num sinal elétrico por um tubo fotomultiplicador (PMT); o computador que utiliza os dados do detetor para criar uma imagem bi-dimensional dos fótons contados; e a *gantry*, que suporta e move a câmara gama e o paciente. A principal função deste sistema é fornecer uma projecção de uma imagem da distribuição de radioatividade no paciente ao formar uma imagem dos raios gama que saem do corpo. A formação de uma imagem implica uma relação entre os pontos da imagem planar e as posições do objeto, à qual se denomina LOR (*Line of Response*) [Bailey et al., 2014].

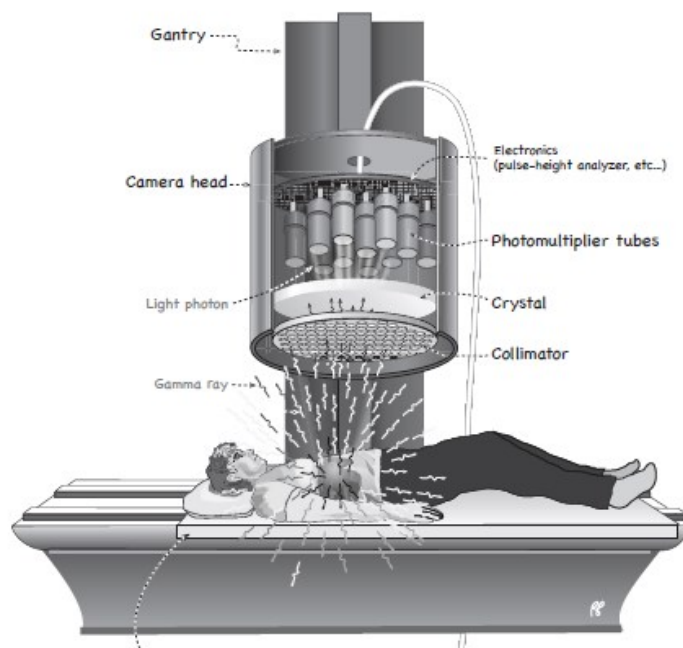


Figura 2.2 - Componentes de um sistema padrão para obtenção de imagem em Medicina Nuclear [Powsner et al., 2013].

2.5.1. Colimador

O colimador é um dispositivo que está colocado entre o paciente e o cristal de cintilação e consiste numa tira de chumbo com espessura variável, com as mesmas dimensões do cristal e no qual estão dispostos orifícios (septos) dispostos geometricamente [Powsner et al., 2013]. Os espaços entre os orifícios são denominados de septos. O colimador constitui a interface entre o doente e o cristal de cintilação permitindo que apenas os fótons com direções apropriadas sejam detetados pelo cristal. A maior parte da radiação que chega em ângulos oblíquos não é incluída na imagem final.

O colimador define as LORs ao impedir que os fótons emitidos em direcções que não se localizam nas LORs, cheguem ao detetor. Assim, os colimadores consistem num conjunto de furos num material denso com elevado número atómico, normalmente chumbo [Bailey et al., 2014]. Os furos são paralelos às LORs. Idealmente, cada ponto no objeto deveria contribuir para apenas uma LOR, sendo que para isto é necessário o uso de um colimador com furos longos e estreitos. Contudo, estes furos permitem que apenas alguns fótons passem pelo colimador e sejam detetados. Em convergência, ao aumentar o diâmetro ou diminuído o comprimento leva a um maior alcance de ângulos a passar pelo colimador, o que resulta na degradação da resolução/aumento de sensibilidade.

Em NM, o termo resolução refere-se à habilidade da câmara em distinguir entre os pontos adjacentes num órgão, permitindo a deteção ao detalhe. Quanto maior a resolução, mais próximos estão os pontos que podem ser distinguidos (Powsner et al., 2013). A utilização de furos mais largos e/ou mais estreitos aumenta a resolução. A resolução de um colimador é determinada pelo ângulo de aceitação. Apenas os fótons que estão dentro do ângulo de aceitação podem alcançar o cristal. Existe uma relação entre sensibilidade e resolução. Para isto, é importante lembrar que furos maiores admitem mais fótons (alta sensibilidade), e reduzem a resolução (maior ângulo de aceitação). O termo sensibilidade refere-se à habilidade da câmara em detetar os fótons gerados pelos núclídeos utilizados. Um sistema de baixa sensibilidade deteta um menor número de fótons; um sistema de alta sensibilidade deteta um maior número de fótons. Para um dado cristal, aumentar a área ocupada pelos furos aumenta a sensibilidade [Powsner et al., 2013].

Existem diversos tipos de colimadores desenhados para canalizar fótons de diferentes energias. Através de uma escolha apropriada de colimador é possível aumentar ou diminuir a imagem e optar pela rapidez na obtenção de imagem ou na qualidade desta. Assim, os colimadores podem dividir-se segundo três aspectos [García & Moral, 2004]:

1) Segundo a energia dos fótons filtrados

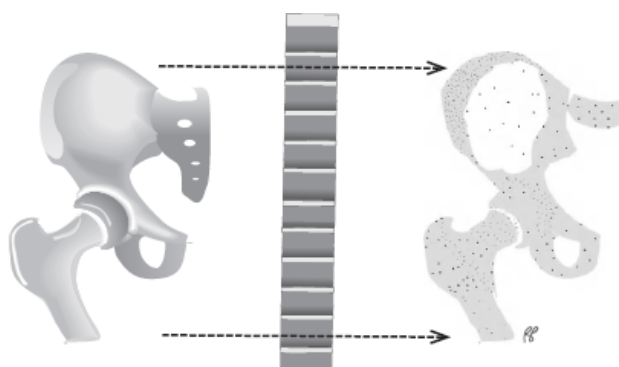


Figura 2.3 - Colimador de furos paralelos [Powsner et al., 2013].

- *Low Energy All-Purpose (LEAP)* – estes colimadores têm furos relativamente largos que permitem a passagem de muitos fótons provenientes do paciente. Assim sendo, eles têm elevada sensibilidade. Devido à largura dos furos, os fótons que surgem de uma larga região

são aceites. Assim, a resolução da imagem é diminuída. Estes colimadores são ideais para fótons de baixa energia como o tálio (^{201}Tl).

- *High and Medium-energy* – os colimadores de baixa energia não são adequados para fótons de alta energia como o Gálio (^{67}Ga). Os colimadores de média energia têm características entre os colimadores de alta e baixa energia.

2) Segundo a sensibilidade e resolução:

- *Elevada Resolução e baixa sensibilidade* – estes colimadores fornecem imagens de maior resolução do que os de LEAP. Estes possuem mais furos, que são mais pequenos em diâmetro e mais longos em comprimento.
- *Baixa resolução e alta sensibilidade* – permitem a rápida aquisição de imagens à custa da perda de qualidade. Podem estar indicados para estudos dinâmicos, onde a fonte radioativa está em movimento e, em pacientes que não podem manter-se imobilizados durante o tempo que é necessário para realizar-se o estudo.
- *Média resolução e média sensibilidade* – na prática são os mais utilizados.

3) Segundo a disposição dos orifícios:

- *Stan-hole* – todos os orifícios estão em paralelo entre si, porém o eixo mais longo dos orifícios não apresenta direção perpendicular ao cristal cintilador (como no caso dos orifícios paralelos). Tipicamente, os orifícios apresentam uma inclinação de 25° em relação ao eixo perpendicular do cristal cintilador (figura 2.4a e 2.4b).

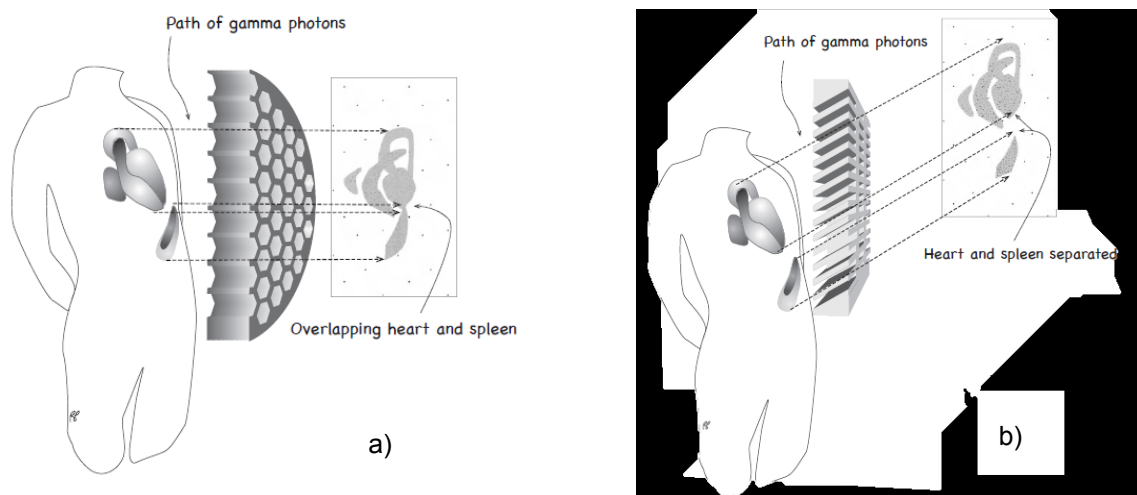


Figura 2.4 - a) Colimador de furos paralelos; b) Colimador de furos em stan-hole [Powsner et al., 2013].

- *Nonparallel-hole* – este gênero de colimadores fornecem vistas mais estreitas ou mais largas. O padrão em cone dos furos permite que esses colimadores aumentem ou diminuam o tamanho da imagem;

- *Convergentes e Divergentes* – Neste tipo de colimadores o objeto e a imagem têm o mesmo tamanho. No colimador convergente (figura 2.5a), os furos não estão em paralelo, mas sim direcionados para dentro, em direção ao órgão. Conseqüentemente, o órgão parece maior. A imagem obtida é ampliada, mas não invertida do objeto em estudo. A sensibilidade neste tipo de colimadores aumenta, à medida que se afasta o objeto do colimador, até que a posição coincida com o ponto de convergência. Os colimadores divergentes (figura 2.5b) permitem um raio de visão mais largo, atravessando os furos na direção oposta, para fora e em direção ao órgão. Este, é normalmente utilizado em câmaras com um cristal pequeno. Ao usar um colimador divergente, um órgão largo, como o pulmão, pode ser capturado por um cristal mais pequeno.

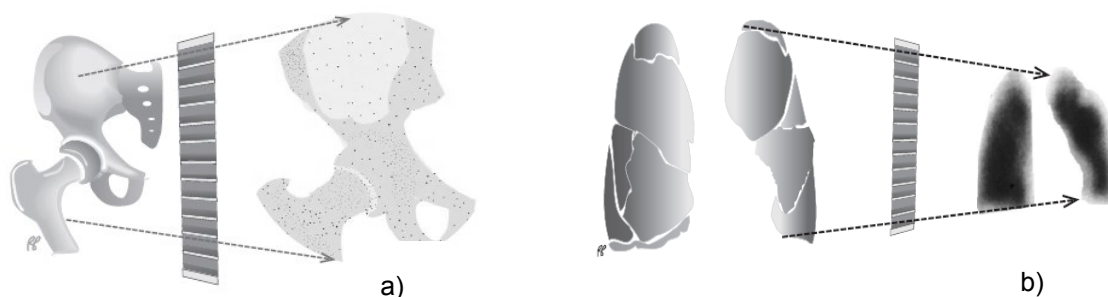


Figura 2.5 - a) Colimador convergente; b) Colimador divergente [Powsner et al., 2013].

- *Pinhole* – Estes têm um único furo – o pinhole – normalmente com 2-4mm de diâmetro. Neste tipo de colimadores a imagem pode ser ampliada ou reduzida. O pinhole projeta a imagem ao contrário e invertida da direita para a esquerda. Este tipo de colimador permite alta resolução de pequenos órgãos, uma vez que permite aumentar as imagens de um órgão pequeno como a tireoide ou uma articulação. O tamanho da imagem depende da distância entre o objeto e o colimador (figura 2.6).

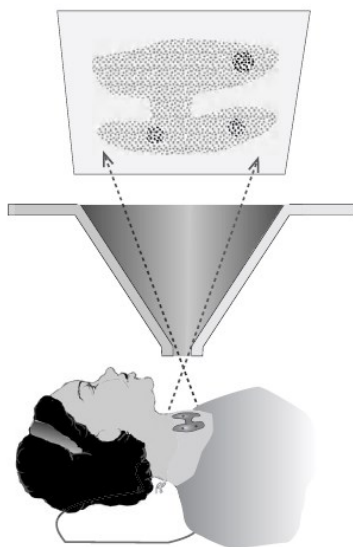


Figura 2.6 - Colimador em pinhole [Powsner et al., 2013].

- *Fan beam* - estes colimadores são uma mistura entre os colimadores convergentes e os paralelos. Eles são apropriados para câmaras com cabeças retangulares quando órgãos pequenos como o coração ou o cérebro estão a ser visualizados. Ao ver de uma determinada direcção, os furos estão em paralelo. Quando vistos de outra direcção os furos convergem. Este arranjo facilita a visualização do paciente e aumenta a sensibilidade das imagens obtidas.

Na prática, reunindo as três características mencionadas – energia filtrada, sensibilidade/resolução e disposição dos orifícios, é possível reduzir os colimadores aos seguintes:

- LEAP (Low Energy all Purpose) – colimador de orifícios paralelos, filtro de baixa energia e resolução/sensibilidade médias. É o mais utilizado para estudos planares e tomográficos;
- MEAP (Medium energy all purpose) – semelhante ao anterior com septos de maior grossura capazes de filtrar radiações até aos 300keV;
- LEHS (Low energy high sensibility) – colimador de furos paralelos, filtro de baixa energia e alta sensibilidade adequado para situações em que é necessário detetar muitas contagens num curto espaço de tempo;
- Colimador cónico pinhole – são indicados para órgãos pequenos e superficiais. É um colimador de alta resolução e, portanto, baixa sensibilidade.

2.5.2. Cristal de Cintilação

A cintilação é outro termo para luminescência, mas aplica-se especificamente pela emissão de luz por cristais que estão expostos à radiação.

A cintilação ocorre quando um fóton incidente interage com os constituintes do cristal para produzir fotoelétrons ou dispersão de Compton. Os electrões resultantes viajam curtas distâncias no cristal para produzir mais interações na forma de excitações ou ionizações dos átomos e moléculas do cristal [Mettler & Guiberteau, 2011].

O cristal de cintilação é o segundo componente que encontra os fótons incidentes depois destes passarem pelo colimador.

O cristal ideal deve possuir as seguintes características:

- ✓ Elevado número atómico e elevada densidade;
- ✓ Converter todos os fótons nele incidentes em fótons luminosos (fotoconversão com resposta linear);
- ✓ Comprimento de onda dos fótons luminosos detectável pelos equipamentos disponíveis comercialmente;
- ✓ Não deve ser higroscópico;
- ✓ Não deve absorver os fótons luminosos produzidos;
- ✓ Deve ter um índice de refacção aproximado ao vidro (cerca de 1.5);
- ✓ Dimensões adequadas;

O cristal mais utilizado na câmara gama é o de iodeto de sódio ativado por tálio NaI(Tl), porque apresenta um conjunto de características que o tornam quase ideal, nomeadamente, a presença de tálio, que permite que este cintile à temperatura ambiente, elevado teor de iodo e de densidade, que permitem alta probabilidade de absorção por efeito fotoelétrico (70 a 365keV), elevada eficiência de conversão (13% da energia depositada é convertida em luz) e boa resolução energética [Powsner et al., 2013].

O processo de conversão de raios gama em luz (figura 2.7) pode ser sumariado como a absorção de radiação gama pelo cristal deixando os seus eletrões num estado excitado. O fóton gama transfere a energia através de interações fotoelétricas ou de Compton com o cristal. Cada um dos eletrões produzidos por essas interações de raios gama distribui a energia ao longo do cristal, deixando-os num estado excitado. À medida que estes retomam ao seu estado original, alguma dessa energia é libertada como fótons de luz. Num típico detetor, os tubos fotomultiplicadores estão acoplados aos cristais de cintilação para detetar esses fótons de luz.

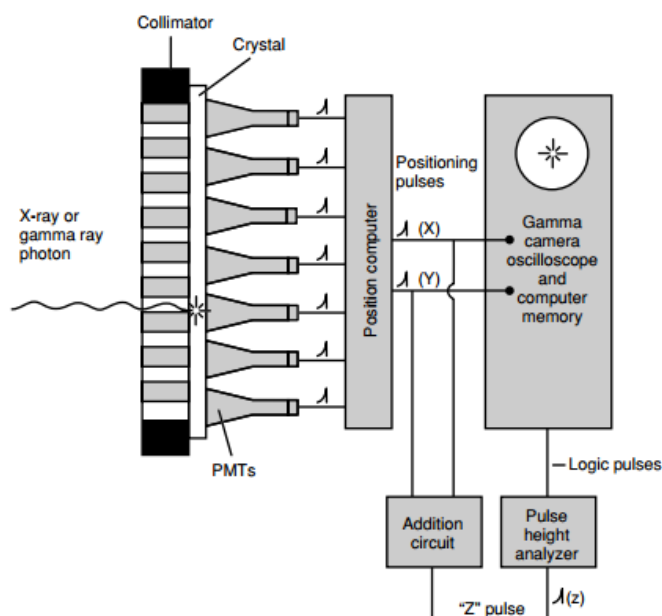


Figura 2.7 - Esquema de cintilação da câmara gama; O diagrama mostra um fóton a chegar ao cristal através do colimador e passando por absorção fotoelétrica. O tubo fotomultiplicador está acoplado ao cristal. O sinal elétrico de saída do respetivo PMT são processados posteriormente através de circuitos de posicionamento para calcular as coordenadas (x e y) e através de circuitos de adição para calcular o pulso z. Se o evento for aceite este é gravado espacialmente na localização determinada pelos pulsos de posicionamento [Ziessman & Thrall, 1995].

O *design* do cristal afeta a sua performance. Os cristais de cintilação podem ser quadrados, rectangulares ou circulares. Um cristal mais largo ou com maior diâmetro tem um maior raio de visão, mas é mais dispendioso e tem a mesma resolução espacial que um cristal com menor diâmetro/largura [Bailey et al., 2014]. Quanto à espessura, quanto mais fino for o cristal pior a resolução espacial, contudo a deteção dos raios gama é mais eficiente.

O cristal encontra-se envolto com uma película de chumbo com o objetivo de o proteger da luz e da humidade.

2.5.3. Tubo Fotomultiplicador

Os tubos fotomultiplicadores (PMT) estão localizados na parte posterior do cristal e são dispositivos que convertem luz num sinal mensurável. Um tubo fotomultiplicador (figura 2.8) é constituído por uma janela de entrada, um fotocátodo, elétrodo de focagem, multiplicador de eletrões (dínodes) e um ânodo colocado num tubo de vidro selado em vácuo [Mettler & Guiberteau, 2011]. O fotocátodo é localizado na entrada do fotomultiplicador que emite eletrões quando é atingido por luz visível. Os fotões provenientes do cristal de cintilação interagem com o fotocátodo, transferindo a sua energia para os eletrões do material do fotocátodo. Os eletrões ejetados pelo fotocátodo são depois acelerados em direção ao primeiro dínodo. Os eletrões interagem com o primeiro dínodo causando a ejeção de mais eletrões que são acelerados por outra diferença de potencial em direção ao segundo dínodo. Este processo é repetido com a multiplicação da carga a cada estágio entre os dínodes. A carga é finalmente recolhida no ânodo gerando um sinal que depois de moldado e amplificado, é analisado [Bailey et al., 2014].

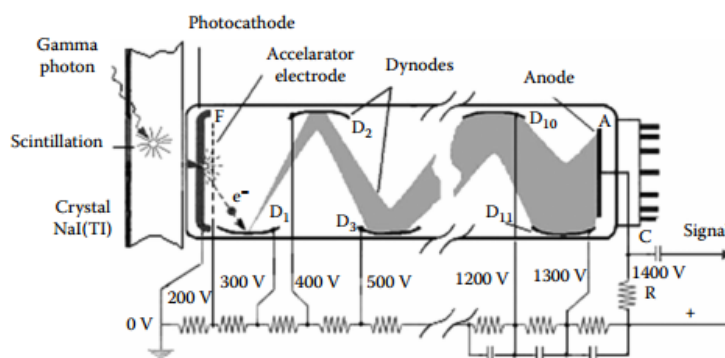


Figura 2.8 - Tubo fotomultiplicador; Fóton gama a atravessar o cristal e a atingir o fotocátodo [Ziessman & Thrall, 1995].

É frequente colocar uma película de plástico entre o cristal e os tubos fotomultiplicadores, para aumentar a eficiência na captação de luz. Aproximadamente 30% da luz de cada evento chega ao PMT. Um evento de cintilação a ocorrer no cristal pode ser detetado por um ou mais PMT [Powsner et al., 2013]. A localização do evento na imagem final depende da quantidade de luz detetada por cada tubo fotomultiplicador e depois no padrão de saída de voltagem do tubo. A soma do sinal para cada evento de cintilação é então formada pelo peso do *output* de cada tubo. Este sinal tem três componentes: coordenadas espaciais, x e y , e um sinal (z) relacionado com a intensidade (energia) [Mettler & Guiberteau, 2011].

As coordenadas x e y podem ser diretamente convertidas para o *display* ou gravadas no computador. A interação de luz causada pela radiação gama geralmente ocorre perto do colimador e do cristal. Apesar de um cristal mais fino ser teoricamente mais eficiente, o tubo fotomultiplicador está mais longe do ponto de cintilação e é incapaz de determinar as coordenadas eficazmente, o que torna a resolução espacial menor. O número de tubos é importante para a resolução, quanto maior o número de PMT maior a resolução.

2.5.4. Análise da Amplitude do Sinal Z (Pulse Height Analyzer)

O princípio base da análise de amplitude de sinal é descartar sinais de fundo e radiação dispersa ou radiação proveniente de outros isótopos interferentes, de modo a que fótons provenientes apenas do fotopico do isótopo sejam refletidos e gravados. A análise de amplitude de sinal z permite a discriminação entre os eventos que ocorrem no cristal e que vão ser armazenados e visualizados na imagem final, dos eventos que vão ser rejeitados. A análise da amplitude do sinal pode fazer esta discriminação porque a energia depositada por um evento de cintilação no cristal suporta uma relação linear com o sinal de tensão que emerge do tubo fotomultiplicador [Mettler & Guiberteau, 2011].

O fotopico é o resultado da absorção total do maior raio gama proveniente do radionuclídeo.

O pico de *backscatter*, pode resultar quando os raios gama primários sofrem dispersão de 180° e depois entram no detetor e são completamente absorvidos. Isto pode ocorrer quando os raios gama atingem o material atrás da fonte de dispersão de volta ao detetor.

O pico de *lead x-ray* (figura 2.9) é causado pelos raios-gama primários passando por absorção fotoelétrica no colimador e, como resultado, os raios-x característicos (75 a 90keV) são detetados. O efeito de Compton disperso no detetor leva um pico de 0 a 50keV. Se a fonte da radiação está no paciente a dispersão de Compton ocorre dentro do tecido do paciente, alguns dos raios gama dispersos viajam pelo detetor com energia de 90 a 140keV [Ziessman & Thrall, 1995]. Esses fótons dispersos dentro do paciente causam dificuldades na aquisição da imagem porque a dispersão de Compton ultrapassa a distribuição do fotopico.

A informação de intensidade do sinal é correspondida com a análise de amplitude do sinal contra uma janela apropriada que é na realidade um discriminador de voltagem. Para permitir que a energia proveniente do fotopico seja gravada, a janela tem limites inferiores e superiores de voltagem que limitam a sua amplitude. Portanto, uma janela simétrica de 20% para um fotopico de 140keV [Mettler & Guiberteau, 2011] significa que vão ser aceites raios gama de 140 ± 14 keV. Qualquer sinal acima ou abaixo, particularmente a radiação dispersa são rejeitados. Algumas câmaras têm múltiplas análises de amplitude de sinal, que permitem que vários fotopicos sejam utilizados de uma vez.

Cada isótopo emite fótons de energia característica. A amplitude do pulso detetado é proporcional à energia depositada no cristal. É apenas considerado um evento válido, aquele em que toda a energia do fóton incidente é depositada no cristal.

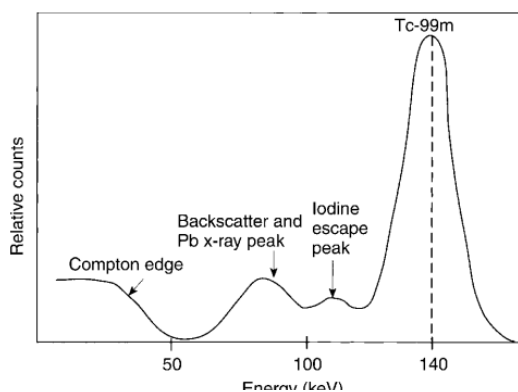


Figura 2.9 - Espectro de energia para o Tc-99m numa câmara gama [Ziessman & Thrall, 1995].

2.6. Formação de Imagem

De forma generalizada, o processo de formação de imagem pode ser descrito da seguinte forma [Lima, 2016]:

- 1) Colimação mecânica;
- 2) Cintilação e geração de luz, com intensidade proporcional à energia do fóton incidente;
- 3) Luz de cintilação coletada pelos PMT de acordo com a proximidade espacial ao local de interação.
- 4) Conversão de luz num pulso elétrico em cada PMT, proporcional à intensidade de luz;
- 5) Combinação de pulsos num circuito de posicionamento e seleção de energia pelo PHA.
- 6) A informação é guardada numa imagem de projecção 2D, criação de imagens digitais, na forma de matrizes em que cada elemento se denomina pixel e representa o número de eventos detetados num determinado local do cristal da câmara gama.

Os pulsos x e y gerados na câmara de cintilação definem a localização do evento [Mettler & Guiberteau, 2011]. Em câmaras mais antigas, esses pulsos estão na forma analógica e devem ser convertidos para a forma digital para processamento. Para alcançar isto, é necessário um conversor analógico-digital entre a câmara gama e o computador. As câmaras mais recentes convertem os sinais (x , y) para a forma digital através do próprio circuito da câmara. O pulso Z é usado na aquisição de dados para indicar que um determinado evento deve ser aceite e armazenado. Na figura 2.10 encontra-se representado esquemáticamente o processo de aquisição de imagem.

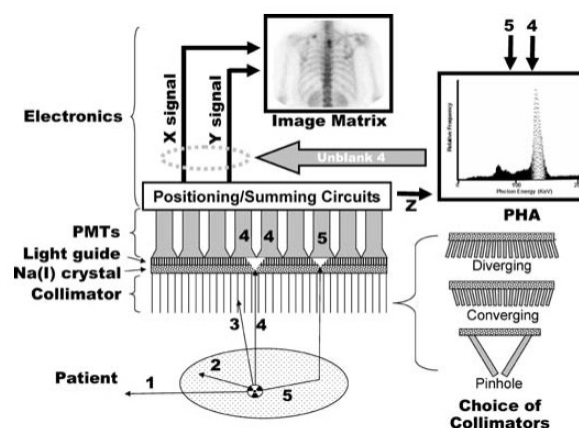


Figura 2.10 - Esquema de aquisição de imagem [Powsner et al., 2013].

2.7. Conclusão

A detecção de radiação baseia-se nos efeitos que a radiação gera ao atravessar a matéria. Para esse efeito são utilizados detetores. A câmara gama é o equipamento que permite captar a distribuição corporal de radiofármaco, detetando a radiação gama. Existem diferentes tipos de câmara gama: a simples, de corpo inteiro e tomográfica. Todas elas têm elementos comuns, entre os quais se destacam: o cristal de cintilação, o fotocátodo e os PMT, o equipamento electrónico de tratamento de sinal e criação de imagem, e a *gantry*. Para reduzir a contribuição da radiação dispersa na formação de imagem, que acaba por reduzir a resolução, é seleccionada uma janela energética em torno do fotopico e utilizam-se os colimadores para detetar a radiação. Os parâmetros que definem a qualidade de uma cintigrafia são a uniformidade, a resolução espacial e temporal, e a sensibilidade e linearidade. Estes parâmetros permitem obter uma imagem física de características adequadas para obter uma imagem médica de qualidade.

Capítulo 3

Cintigrafias Ósseas

3.1. Introdução

A imagem obtida mediante técnicas de NM denomina-se de cintigrafia. A cintigrafia é o registo gráfico da distribuição corporal de radioatividade emitida pelo radiofármaco captado ou metabolizado no órgão.

A forma de classificar os estudos em NM passa pelo estado cinético do radiofármaco durante a aquisição de imagens. De acordo com este aspeto, os estudos podem ser estáticos ou dinâmicos [García & Moral, 2004]:

- a) Nos estáticos, o radiofármaco tem uma distribuição estável no órgão ou estrutura que se pretende analisar. Um exemplo deste caso é a cintigrafia tiroideia. Uma vez que as células captam o radiofármaco, este permanece no seu interior tempo suficiente para se obter as imagens, sem que durante a aquisição se altere a sua distribuição.
- b) Nos estudos dinâmicos, o radiofármaco está em movimento durante a aquisição das imagens. Por exemplo, no caso da ventriculografia isotópica com hemácias marcadas com ^{99m}Tc , adquirem-se imagens enquanto o radiofármaco está a ser bombardeado no coração, variando a cada instante a sua distribuição. Os estudos dinâmicos são normalmente espaçados, adquirindo-se imagens a cada intervalo de tempo.

Tabela 3.1 - Tipos de aquisição de cintigrafia.

• Estática
• Multiestática
• Dinâmica
• Corpo Inteiro
• Tomográfica

Outra forma de classificar os estudos isotópicos é em função da representação anatómica da imagem. Assim, um estudo pode ser [García & Moral, 2004]:

- 1) Planar, ou seja, bidimensional com perda da profundidade da imagem. Se a patologia que se pretende estudar está circunscrita a uma zona, o estudo planar limita-se a essa região. No caso de patologias com distribuição sistémica (por exemplo, patologias cancerosas com metastização), é preferível realizar um rastreio corporal total (RCT), que efectua o exame de corpo inteiro.
- 2) Tomográfico, caso se necessite de um plano ou corte anatómico. Com as referências do plano axial pode construir-se os planos coronal e sagital. O software informático permite realizar este género de reconstruções tri-dimensionais.

O tipo de estudo a realizar condicionará as características técnicas da aquisição da cintigrafia.

A aquisição de imagens em NM apresenta uma sequência comum a diversos estudos. A tabela 3.2 apresenta o protocolo de aquisição de imagens, sendo que nas posteriores secções é apresentado o protocolo de aquisição específico a determinados órgãos ou sistemas.

Tabela 3.2 - Esquema geral do protocolo de aquisição de imagens.

- a) Preparação prévia do paciente (retirada de medicação, micção...)
- b) Administração do radiofármaco
- c) Instrumentação: Colimador, Janela, Matriz e Zoom
- d) Tempo de Espera
- e) Aquisição de Imagem
 - **Posição do Paciente**
 - **Projecções**
 - **Tempo de aquisição/nº de cuentas**
- f) Processamento de Imagem
 - **Quantificação da atividade**
 - Delimitação das regiões de interesse
 - Criação de curvas atividade/tempo
 - **Operações com imagens**
 - Subtração de fundo
 - Suavização
 - Interpolação
 - Obtenção de imagens funcionais
 - **Reconstrução tomográfica**
 - **Reconstrução tri-dimensional**
- g) Visualização e apresentação das imagens
- h) Arquivo das imagens

O esqueleto é um órgão ativo e em constante renovação. É formado por hidroxiapatite, um fosfato de cálcio cristalino $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, matriz inorgânica de colagénio e por vasos sanguíneos. O osso responde ao dano e à doença através de tentativas de auto-reparação. Este processo fisiológico pode ser visualizado através de um radiofármaco que localiza as áreas de formação óssea [Coleman, 2001].

As cintigrafias ósseas são o exame mais requisitado num serviço de NM, representado uma utilização de 30-40% da totalidade de estudos realizados neste âmbito.

As cintigrafias ósseas têm utilizado durante décadas o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ marcado com difosfonatos como o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP para obter imagens do esqueleto. As cintigrafias ósseas apresentam-se como ferramentas versáteis para a visualização de patologias e na distinção entre a malignidade ou não destas [Ziessman & Thrall, 1995]. Além disso, é um exame imagiológico sensível, facilmente disponível, que permite obter imagens de todo o esqueleto a um preço razoável sendo preferível em detrimento das ressonâncias magnéticas, CT ou PET.

As técnicas radiológicas necessitam de alterações nos níveis de cálcio ósseo na ordem dos g/cm^3 para que sejam detetadas, enquanto que na cintigrafia alterações na ordem dos pg/cm^3 já são detetadas. A maior desvantagem prende-se com a sua baixa especificidade. Inúmeras doenças benignas como a artrite, que causam maior captação de radiofármaco ao aumentar o fluxo sanguíneo e a atividade osteogénica nessa região, podem levar a dificuldades na interpretação do resultado. Portanto, é de fundamental importância conhecer o histórico clínico do doente e perceber se existe a necessidade de correlação radiográfica para efetuar o diagnóstico correto.

3.2. Radiofármacos

Desde que em 1971, Subramanian e Mc Afee incorporaram fosfonatos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, estes radiofármacos tornaram-se a base da cintigrafia óssea [Ziessman & Thrall, 1995]. Um radiofármaco ideal para este âmbito deve ser pouco dispendioso, estável, localizar rapidamente o osso, excluir os tecidos moles e ter boas características imagiológicas e dosimétricas. Estes radiofármacos são classificados pelo tipo de ligação de fosfonatos. O primeiro desses agentes, o pirofosfonato e os polifosfonatos de cadeia longa foram rapidamente substituídos pelos difosfonatos, que mostraram ser mais estáveis no corpo e excluem melhor o fundo. O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, é o mais utilizado e o que apresenta melhores resultados.

O radiofármaco é administrado por via intravenosa e alcança o osso através da circulação sanguínea, incorporando-se pela ação dos osteoblastos e mediante o fenómeno químico de absorção na hidroxiapatite presente no osso.

Portanto, a intensidade da captação depende de dois fatores [García & Moral, 2004]:

- O grau de vascularização óssea, sendo que uma diminuição do fluxo sanguíneo no local provoca uma hipocaptação do radiofármaco (imagem fria) e um aumento da perfusão está associado a uma hipercaptação de $^{99m}\text{Tc-MDP}$, ainda que não se mostrou uma relação linear entre captação e vascularização.
- O grau de atividade osteoblástica; quanto maior a atividade osteoblástica maior o nível de captação. Por esse motivo a captação em osso imaturo e em cartilagem em crescimento é superior à do resto do osso numa relação 1.8/1 o que permite facilmente diferenciar a cintigrafia óssea de uma criança da de um adulto que finalizou a sua etapa de crescimento. Por essa mesma razão podem ser detetados focos hipercaptantes em lesões que estimulem atividade osteoblástica.

Em torno de 50-60% da dose de $^{99m}\text{Tc-MDP}$ administrada é depositada no esqueleto, enquanto que a restante é excretada pela urina.

3.3. Técnicas de Aquisição de Imagem

Existem dois protocolos com indicações distintas:

- **Cintigrafia óssea simples:** onde é pretendido apenas avaliar a distribuição final da captação de radiofármaco no esqueleto com um tempo de espera de pós-injecção de 2-4h, adquirindo imagens da zona de estudo do corpo inteiro.
- **Cintigrafia óssea de 3 fases:** é valorizada a perfusão sanguínea que alcança o osso; os seus resultados dependem unicamente do aporte sanguíneo da zona osteoarticular estudada. A captação óssea inicial do radiofármaco é realizada nos primeiros 5-10 minutos, em que os resultados dependem do fluxo sanguíneo e da atividade osteoblástica. A distribuição final, 2 a 3 horas depois da injecção, que corresponde à cintigrafia óssea simples que depende unicamente da atividade osteoblástica.

No caso da cintigrafia óssea simples:

- **Preparação prévia do paciente:** Este exame não necessita de planeamento prévio. Contudo é importante que o doente beba água abundantemente. Em alguns casos o doente deve urinar antes da aquisição de imagens para que a bexiga não oculte focos de captação.
- **Radiofármaco:** A dose administrada a um doente adulto deve ser de 740-1.110MBq (20-30mCi) de $^{99m}\text{Tc-MDP}$ por via intravenosa. Em doentes pediátricos a administração é de 0.28mCi/Kg de peso.
- **Equipamento:** Discovery GE Electronic NM 360.
- **Instrumentação:** Colimador, em geral de LEAP (baixa energia e resolução/sensibilidade média, ou de alta resolução). Em crianças é preferível a utilização de um colimador em pinhole.

Janela, 20% inferior centrada a 140keV. Matriz, 256x256 em cintigrafia planar 256x1024 em corpo inteiro.

- **Tempo de espera:** entre 2h-4h desde a injeção de radiofármaco. Em situações particulares necessita-se de adquirir uma nova imagem 18-24h depois.
- **Posição do doente:** Depende da zona que se pretende estudar. Em estudos de corpo inteiro a posição habitual é a de indolente.
- **Projeções:** Depende da região que se pretende estudar, em estudos de corpo inteiro realizam-se projecções anteriores e posteriores.
- **Tempo de aquisição/nº de contagens:** em estudos de corpo inteiro alcança 1.5 milhões de contagens em cada projecção. (anterior e posterior).

No fim, é conveniente que o doente beba água abundantemente para eliminar o radiofármaco.

3.4. Imagem de cintigrafia óssea

Na imagem cintigráfica (figura 3.1) é possível evidenciar a simetria esquelética de um e do outro plano sagital médio, facto este importante para validar a normalidade da cintigrafia. A metade direita é semelhante à metade esquerda e qualquer assimetria com focos de captação numa metade e ausentes na outra podem ser indicativos da presença de patologia. Para além disso a captação de radiofármaco é uniforme, embora em algumas regiões a captação é maior devido à sua atividade metabólica. Essas regiões distribuem-se da seguinte forma [Ziessman & Thrall, 1995]:

- **Cabeça e pescoço:** as suturas da abóboda e a base do crânio, a nasofaringe e os maxilares principalmente na região alveolar e em torno da dentição são hipercaptantes. Em algumas ocasiões, as cartilagens da laringe também podem aparecer como zonas hipercaptantes. O crânio é altamente variável em aparência e pode mostrar aumento de captação no osso frontal devido à hiperosteose benigna frontal interna.
- **Tórax:** O esterno, as articulações esternoclaviculares, e as margens da clavícula, principalmente o ângulo inferior, são hipercaptantes. A coluna e as costelas são claramente visíveis. Em idosos, é possível ver as cartilagens costais calcificadas e essa razão leva a uma maior captação nessa zona. O esterno muitas vezes tem centros de ossificação residual e a articulação esternomanubial pode ter maior captação. A articulação costochondral é um local comum de captação.
- **Abdómen:** Devido à excreção de radiofármaco, as silhuetas renais são visíveis na projecção posterior. Não se visualiza nem o sistema de cálices, nem os ureteres, à exceção de casos com patologia obstrutiva.
- **Pélviz:** Na projecção anterior, as cristas ilíacas e a sínfese púbica são por vezes ocultadas pela bexiga cheia de urina com ^{99m}Tc-MDP. Na projecção posterior, observa-se especialmente hipercaptação nas articulações sacroilíacas.

- **Extremidades:** Em geral a captação nas extremidades é escassa, salvo em zonas periarticulares e na região intertrocantera e no trocante maior do fêmur.



Figura 3.1 - Cintigrafia óssea normal de um adulto. Rastreo de corpo inteiro obtido com ^{99m}Tc MDP. Projeções anteriores e posteriores.

A idade do paciente também condiciona a imagem. Em crianças e adolescentes, destaca-se hipercaptação localizada na cartilagem de crescimento assim como na sincondrose isquípúbica (figura 3.2b). Em doentes idosos, as articulações, com especial frequência nas rótulas, podem mostrar aumento assimétrico e focal da captação provocado por mudanças artríticas (figura 3.2a). Em geral existe uma relação inversa entre a idade do paciente e a qualidade da imagem cintigráfica [García & Moral, 2004].

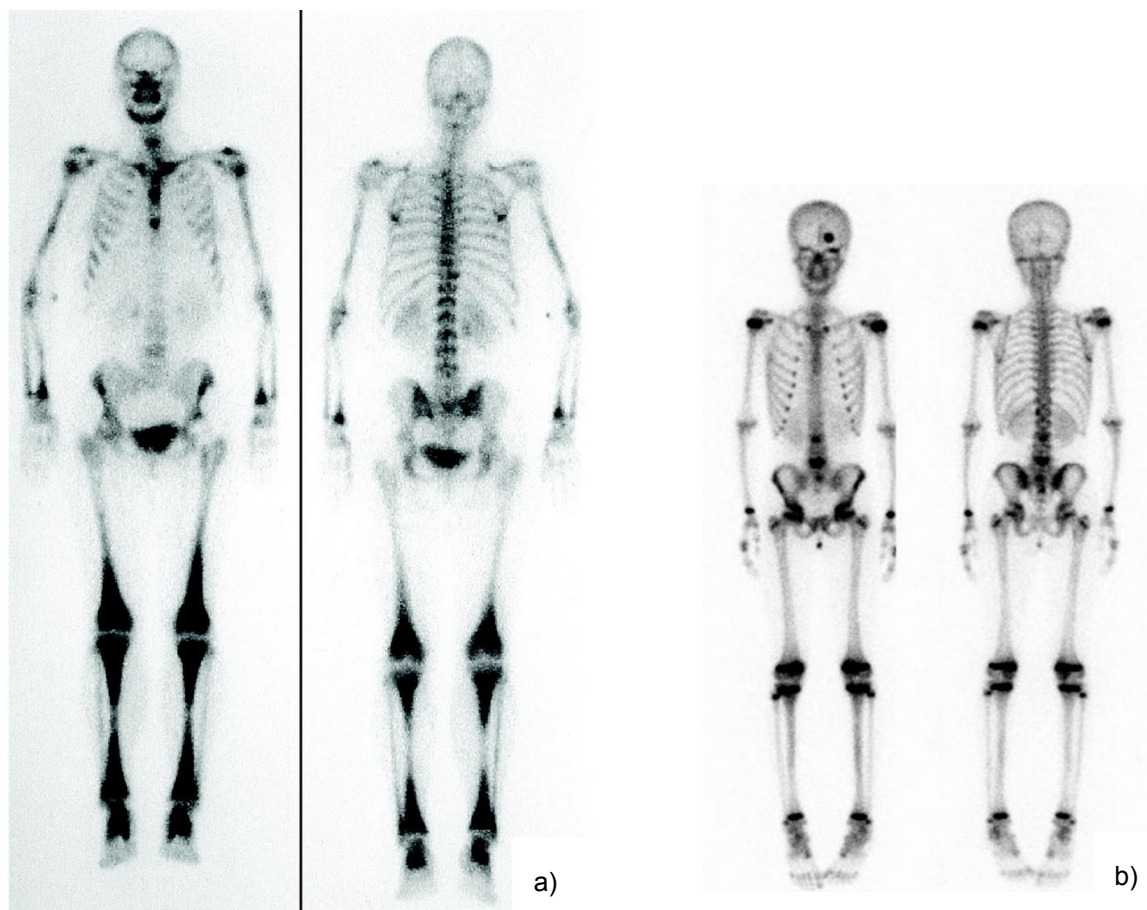


Figura 3.2 - Cintigrafia óssea de um idoso em a) onde se observa maior captação nas articulações periféricas. Cintigrafia óssea de uma criança em b) onde se verifica captação intensa nas cartilagens em crescimento devido à intensa atividade osteoblástica [García & Moral, 2004].

3.5. Aplicações de Cintigrafia Óssea

3.5.1. Diagnóstico e análise da progressão de metástases e tumores ósseos

Devido à sua sensibilidade e periodicidade, a cintigrafia é o melhor método de análise na detecção e progressão de metástases ósseas. A incidência de falsos negativos é de 3%. A discrepância face à radiografia é evidente [Ziessman & Thrall, 1995]. Aproximadamente 30% das metástases passam despercebidas numa radiografia simples. Para visualizar uma lesão radiograficamente deve estar destruído 40 a 50% de tecido ósseo. Para além disso, a cintigrafia mostra as lesões com muita antecedência comparativamente à radiografia - 6 meses antes da média - e as infecções fisiológicas do osso precedem às alterações morfológicas. Portanto, uma cintigrafia óssea normal descarta a metástase. A existir alteração cintigrafica, a lesão deve ser estudada com outros procedimentos menos específicos como a radiografia, biopsia...

Em torno de 70-80% de pacientes que apresentam dor óssea e estão diagnosticados com cancro propensos a produzir metástases ósseas apresentam metástases [García & Moral, 2004]. Em contrapartida, aproximadamente 40% dos pacientes com metástases não têm dor no momento do

diagnóstico, pelo que são obrigados a ser seguidos periodicamente através da cintigrafia. Os cancros com maior propensão a produzir metástases são o da mama, pulmão e próstata [Coleman, 2001]. Em média, a sua localização distribui-se do seguinte modo: 80% no esqueleto axial (vertebras, costelas, pélvis e porções proximais do fémur e úmero), 10% no crânio e 10% nos ossos largos (figura 3.3).

A imagem cintigráfica consiste quase sempre (em 98% dos casos) em um ou vários focos hipercaptantes. Nos restantes 2% a lesão é hipocaptante por predomínio de atividade osteolítica. Se uma lesão fria está perfeitamente delimitada com bordas nitidas deve suspeitar-se de artefactos.

Em casos de metástases mais extendidas o radiofármaco é totalmente captado com um aumento excepcionalmente simétrico e generalizado de captação óssea e ausência quase total de captação renal. Forma-se uma imagem “excelente” por estar bem contrastada e com a mínima emissão de fundo [Ziessman & Thrall, 1995]. A esses, denominam-se *superscans*. A retenção de radiofármaco pelas metástases determina um atraso na sua eliminação urinária, daí que inicialmente não se visualize as bordas renais ou a bexiga [García & Moral, 2004]. Em alguns pacientes com cancro da próstata ou da mama, todo o esqueleto axial apresenta captação, ao qual se denomina de *superscan* ou *beautiful superscan*. A captação pode ser uniforme o suficiente que parece normal. Este é problema interpretativo menos comum do que no passado devido às melhorias na tecnologia e na qualidade da imagem, sendo assim possível discriminar metástases difusas. Normalmente a visualização ausente ou fraca dos rins é vista num *superscan*.

Provavelmente o maior desafio no diagnóstico seja a presença de um único foco hipercaptante em pacientes com antecedentes de cancro. Os estudos estatísticos mostram que estas lesões são malignas em 50% dos casos, ainda que esta percentagem varie consideravelmente segundo a sua localização [García & Moral, 2004]. Devem-se sempre descartar outras causas, fundamentalmente fraturas, tumores ósseos primitivos ou infecções. Em alguns casos, a localização ou características do foco captante sugerem uma causa.

Em pacientes que receberam quimioterapia, a reação osteoblástica reparativa das lesões prévias pode ser tão importante que provoque zonas muito captantes. Não deve interpretar-se como um deterioramento das lesões, mas sim como o contrário, indicando como bem vista a prescrição da quimioterapia. Esta pode ocorrer três meses após o tratamento.

Salvo os cancros citados, a prática sistemática de cintigrafia não é indicada.

Em tumores que não desencadeiam uma reação osteoblástica, por exemplo do mieloma múltiplo, o habitual é a presença de falsos negativos. Normalmente só aparece depósito de radiofármaco quando surge outra complicação sobre este processo patológico, por exemplo uma fratura. Por isto, em alguns casos é preferível a radiografia à cintigrafia.

No caso do diagnóstico de tumores primitivos a utilidade da cintigrafia é muito menor. Neste campo a radiografia seguida de estudo por imagem é mais importante. Através da idade do paciente e da localização da lesão, a imagem radiográfica pode sugerir um diagnóstico. A principal utilidade da cintigrafia é realizar um seguimento evolutivo de tumores já diagnosticados e na deteção de metástases ósseas ou recidivas locais em pacientes com tumores malignos. Além disso o estudo isotópico pode

ser útil para detetar lesões difíceis de avaliar pelos raios X, como as localizadas na coluna, e para orientar acerca da benignidade ou malignidade da lesão que em última instância deve ser confirmada pelo estudo de biopsia ou anatomopatológico. Os tumores malignos encontram-se mais vascularizados do que os benignos, e normalmente são hipercaptantes em cintigrafia de 3 fases. Os tumores benignos são pouco ou nada captantes nas primeiras fases, limitando a hipercaptação na fase tardia. A captação normal principalmente na terceira fase é um indicativo de benignidade. Convém recordar que quando a captação é intensa num tumor benigno há que suspeitar da existência de uma fratura [García & Moral, 2004].



Figura 3.3 - Cintigrafia óssea com múltiplas captações que correspondem a metástases ósseas.

3.5.2. Diagnóstico de Amiloidose Cardíaca

A NM tem experienciado vários avanços nos últimos anos, e é provavelmente nas suas aplicações cardiológicas que se tem testemunhado os progressos mais significativos. Atualmente os estudos cardiológicos apresentam aproximadamente 15-20% da exploração da imagem em muitos serviços de NM e ocupam o segundo lugar, logo atrás da cintigrafia óssea.

O ^{99m}Tc -DPD é um radiofármaco ósseo que permite visualizar a deposição da amiloide no coração (figura 3.4). Além disso, permite a distinção entre dois dos subtipos de amiloidose cardíaca, nomeadamente a amiloidose de cadeia longa e a amiloidose hereditária.

Desde a publicação de [Puille et al., 2002], acerca da cintigrafia com ^{99m}Tc -DPD para visualização da deposição da amiloide em ATTR, muitos estudos mostraram que de facto o ^{99m}Tc -

DPD apresenta uma grande afinidade e sensibilidade para infiltração de ATTR no miocárdio, mas pouca captação ou baixa em pacientes como AL, o que significa que o precursor da proteína tem um impacto no resultado da investigação [Rapezzi et al., 2011].

O mecanismo por detrás da alta sensibilidade e especificidade da cintigrafia com ^{99m}Tc -DPD ainda não é consensual, mas é sugerido que a elevada quantidade de cálcio na amiloidose por ATTR facilita a ligação entre o fosfonato e o radiofármaco [Rapezzi et al., 2011]. Contudo, uma explicação acerca da baixa ou ausente acumulação de radiofármaco em AL ainda não foi apresentada.

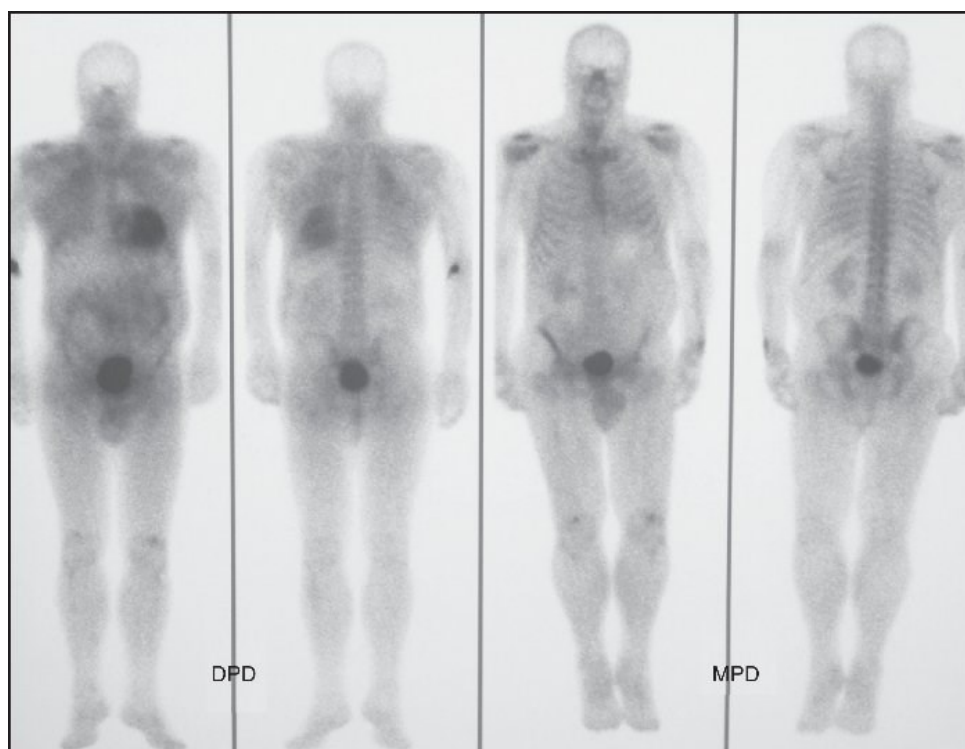


Figura 3.4 - Cintigrafia óssea realizada com ^{99m}Tc DPD com captação de radiofármaco no coração em comparação com cintigrafia realizada com ^{99m}Tc -MDP sem captação no radiofármaco [Rapezzi et al., 2011].

O processo de aquisição de imagem é semelhante ao protocolo apresentado para o caso da cintigrafia óssea. A dose administrada de ^{99m}Tc -DPD foi de 740 MBq por via intravenosa. O colimador utilizado foi o LEHR (*Low Energy High Resolution*), com cintigrafia planar de corpo inteiro (256X1024). As imagens planares foram obtidas 5 minutos e 3 horas após a injeção. A posição do doente foi a habitual, e as projecções realizadas foram as anteriores e posteriores.

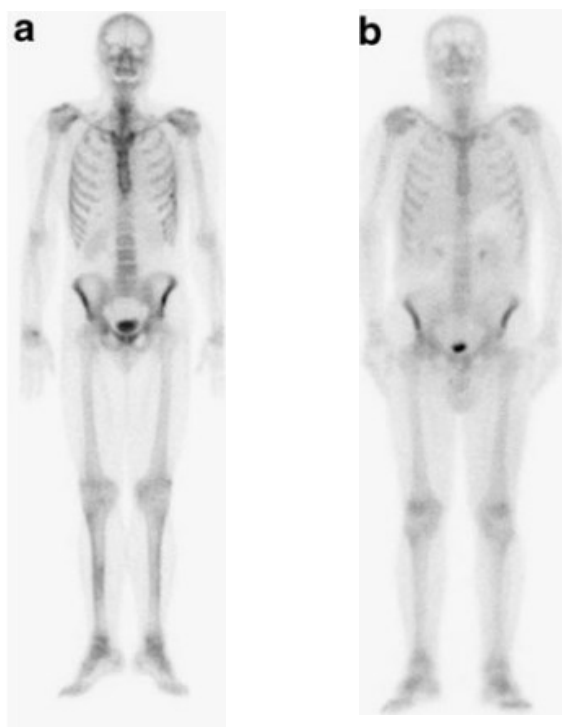


Figura 3.5 - Exemplos que ilustram a captação com ^{99m}Tc DPD. Em **a**) doente sem qualquer captação (controlo) e em **b**) doente com amiloidose de cadeia longa sem captação de radiofármaco [Rapezzi et al., 2011].

Os doentes com amiloidose de ATTR apresentam sempre captação no miocárdio (figura 3.6d e 3.6e) enquanto que no caso de AL, apenas em alguns casos é apresentada captação no miocárdio (figura 3.5b e 3.6c).

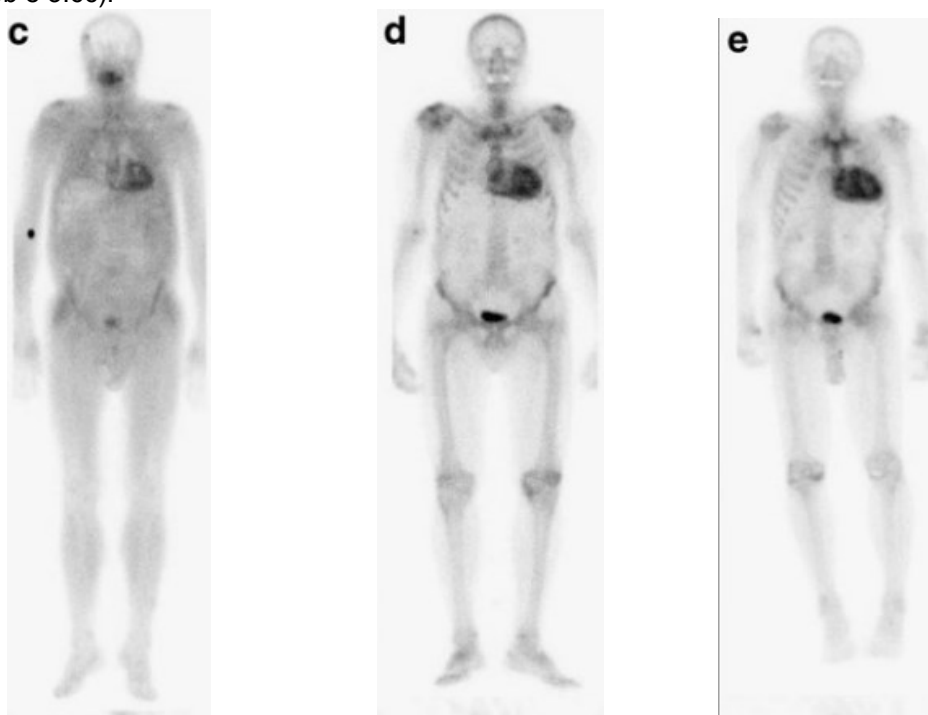


Figura 3.6 - Exemplos que ilustram a captação de radiofármaco com ^{99m}Tc DPD; Em **c**) doente com amiloidose de cadeia longa que apresenta captação no miocárdio. Em **d**) e **e**) doentes com amiloidose de TTR que apresentam captação de radiofármaco no miocárdio [Rapezzi et al., 2011].

3.5.3. Diagnóstico de infecções osteoarticulares

Entre os processos infecciosos osteoarticulares, diferenciam-se três atividades patológicas: osteomielite, artrite e celulite. A suspeita de infecção óssea é uma indicação clara na cintigrafia óssea de 3 fases. A radiologia não deteta a lesão até 1-2 semanas de ter sido iniciada a infecção, sendo que a cintigrafia permite o diagnóstico após 24-48h. A imagem caracteriza-se por uma lesão hipercaptante nas três fases do estudo, com maior captação na terceira. Um estudo muito precoce em formas graves pode oferecer um falso negativo, causado pela oclusão arterial provocada por trombos sépticos ou pelo aumento da pressão intramedular secundária à reação inflamatória [García & Moral, 2004]. A sensibilidade do diagnóstico de osteomielite aguda chega a 90% de falsos negativos em pacientes com idades inferiores a 1 ano, idosos e aqueles com antecedentes de tratamento antibiótico. A osteomielite crônica é pouco expressiva em cintigrafia. A artrite séptica é a infecção em tecidos sinoviais. A infecção geralmente alcança a articulação por via hemática e com menor frequência por inoculação direta durante uma intervenção cirúrgica ou traumatismo. As articulações mais afetadas são as rótulas e a pélvis. A cintigrafia não está indicada nestes casos salvo articulações de difícil acesso, como as sacroilíacas e as discites (inflamação nos discos intervertebrais).

Na infecção exclusiva a partes moles (celulite), a cintigrafia mostra intensa captação nas primeiras fases do estudo com atividade difusa extraóssea, sendo que a imagem final é ao fim de 2-4h.

3.5.4. Verificação do fracasso em próteses articulares

As articulações da pélvis e da rótula são as que apresentam a maior necessidade de próteses substitutivas. A infecção ou a falha mecânica são as causas mais frequentes de fracasso, com deslocamento da posição da prótese. A infecção apresenta-se em menos de 1% dos casos. Ainda que exista a possibilidade de apresentar-se no pós-operatório, é frequente que se desenrole mais tarde a partir de uma bactéria [García & Moral, 2004].

A cintigrafia deteta a falha/declínio com maior sensibilidade e precocidade do que a radiografia. Após o implante da prótese, a imagem cintigráfica mostra hipercaptação ao seu redor. A imagem permite diferenciar a hipercaptação pós-operatória fisiológica derivada de falha.

Ainda que a captação de radiofármaco tende a ser mais difusa em caso de infecção, por vezes é possível distinguir a falha mecânica da infecciosa apenas por cintigrafia óssea com ^{99m}Tc -MDP. Por esse motivo o estudo ósseo tradicional complementa-se com outros estudos realizados com radiofármacos mais específicos de infecção como o ^{67}Ga ou o de leucócitos marcados [García & Moral, 2004]. Se esta cintigrafia é normal e mostra imagens hipercaptantes semelhantes às obtidas com MDP, é provável que se trate de falha mecânica. Porém se esta segunda cintigrafia mostra imagens hipercaptantes mais intensas e localizadas em locais diferentes aos da cintigrafia óssea é provável que se trate de um problema infeccioso.

3.5.5. Diagnóstico de necrose óssea avascular

A morte de tecido ósseo por falta de aporte sanguíneo denomina-se de necrose óssea avascular ou osteonecrose. Geralmente é uma complicação secundária a fracturas, induzida pelo tratamento com esteroides ou idiopática. A imagem radiográfica pode demorar meses a dar sinais visíveis mostrando que a densidade óssea do osso desvitalizado é semelhante à do osso normal [García & Moral, 2004].

No momento do diagnóstico a cintigrafia mostra uma imagem hipercaptante causada pelo aumento de fluxo sanguíneo e pela atividade osteoblástica reparadora. Se a reparação óssea tem êxito, uma nova cintigrafia é realizada meses depois com a captação normalizada. A cintigrafia permite chegar a um diagnóstico mais cedo para que se inicie rapidamente o tratamento, evitando danos maiores na integridade funcional da articulação.

3.5.6. Diagnóstico de Traumatismos e patologia desportiva

As fraturas aparecem na imagem cintigrafica como lesões hipercaptantes desde as primeiras 24 a 48h e persistem durante 1 a 2 anos com uma diminuição progressiva da captação de radiofármaco. As principais aplicações da cintigrafia neste campo são: a deteção de fraturas ocultas, deteção de fraturas por fadiga e entesopatias [García & Moral, 2004].

3.6. Conclusão

As cintigrafias ósseas são o método de imagem mais requisitado em Medicina Nuclear, principalmente devido à sua fácil disponibilidade e versatilidade no diagnóstico de doenças.

O ^{99m}Tc -MDP é o radiofármaco mais utilizado em cintigrafias ósseas uma vez que permite uma visão total do esqueleto e da atividade osteoblástica que pode ou não estar a desenvolver-se. Este tipo de exame não exige ao doente uma preparação específica. O radiofármaco é injectado no paciente e, aproximadamente duas horas depois é adquirida a imagem. Em casos de cintigrafias ósseas de 3 fases, é também adquirida a imagem 10 minutos após a injeção. O colimador utilizado é normalmente o de LEAP, mas nas crianças é preferível utilizar o colimador em *pinhole* porque permite aumentar a imagem.

Este exame permite o diagnóstico de diversas patologias, desde o diagnóstico de metástases, infecções articulares, necrose óssea avascular, verificação do fracasso em próteses articulares e diagnóstico de traumatismos e patologia desportiva. Em adição, as cintigrafias ósseas permitem despistar a presença de amiloidose com envolvimento cardíaco desde que o radiofármaco utilizado seja o ^{99m}Tc -DPD, que mostrou ser eficaz na distinção entre amiloidose AL de ATTR.

Capítulo 4

Processamento e Análise de Imagem: Introdução

4.1. Introdução

Os recentes avanços em Medicina Nuclear têm sofrido melhorias significativas na obtenção de imagens anatômicas, funcionais e dinâmicas. Com estes desenvolvimentos, o diagnóstico assistido por computadores tem se tornado uma realidade mais presente, na medida em que se apresenta como uma área interdisciplinar que conjuga a visão computacional com processamento de imagem médica.

O processamento computacional tornou-se um pré-requisito para mostrar e quantificar imagens em NM. O resultado proveniente da leitura clínica e do diagnóstico depende diretamente das técnicas e do tipo de processamento utilizado. A aparência das imagens pode ser alterada de forma significativa, sendo que a forma como a informação é apresentada pode ser degradada ou realçada. Assim, essas ferramentas permitem aos técnicos entender e diagnosticar doenças através da interação virtual. O papel da imagem médica não está restrito à visualização e análise de estruturas anatômicas, mas vai para além do diagnóstico, como no planejamento cirúrgico, simulação e planejamento de radioterapia.

Esta modalidade de imagem começa por sofrer alterações no seu aspeto, isto, na medida em que numa fase inicial as imagens devem passar por processos de realce e de suavização com o propósito de remover o ruído e delimitar as bordas do objeto em estudo. A utilização de filtros apropriados para esta modalidade de imagem e a utilização de operadores lógicos ou aritméticos apresentam-se como técnicas para tornar a imagem mais nítida com o intuito de tornar mais simples a análise das regiões de interesse.

Com o propósito de identificar e quantificar a informação proveniente dessas imagens, as regiões de interesse (ROI) devem ser precisamente delineadas e separadas para posterior processamento. A este processo denomina-se de segmentação de imagens e é o passo mais crítico em imagem médica. A segmentação de imagem em Imagiologia Médica é assim importante na identificação automática de estruturas e lesões, quantificação e visualização de volume, correção para atenuação, estudo anatômico e planejamento do tratamento. As imagens nesta modalidade apresentam uma resolução espacial e uma taxa sinal/ruído baixa, e são afetadas severamente pela radiação

dispersa, atenuação fotônica, e movimentação dos pacientes, tornando os processos de segmentação de imagem mais difíceis do que em outras técnicas como na Ressonância Magnética.

O principal objetivo da segmentação é a partição de imagens em áreas ou regiões de interesse, classificadas segundo um determinado critério ou para obtenção de informações/parâmetros biológicos e/ou moleculares relevantes para o estudo em questão. Esta pode ser realizada através da identificação de todos os pixels ou voxéis que pertencem a uma região ou estrutura de interesse.

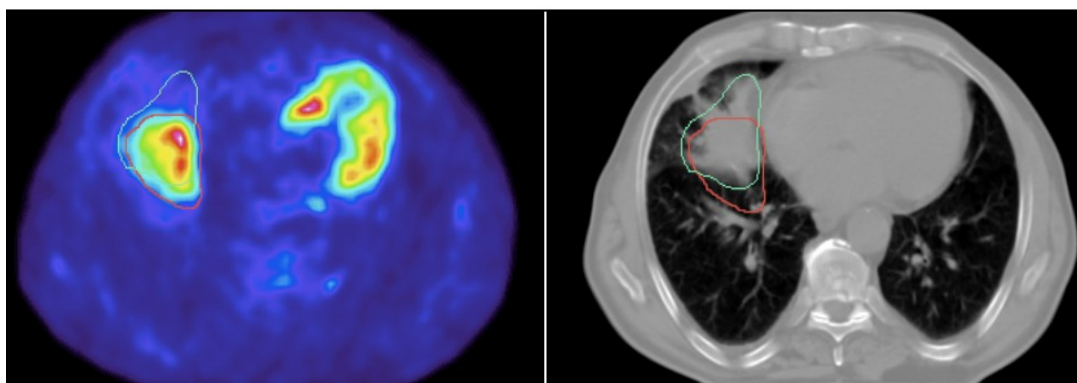


Figura 4.1 - Imagem transaxial do tórax com delimitação de regiões de interesse.

4.2. Ruído

O ruído traduz-se numa flutuação aleatória e indesejada numa imagem. A principal fonte de ruído num sistema de imagem em NM é o ruído fotônico (*quantum*) que advém da radiação electromagnética e da sua interação com a matéria, e o ruído electrónico proveniente dos detetores e amplificadores [Dougherty, 2009]. O processo de digitalização de uma imagem é também responsável por adicionar ruído (quantização) a uma imagem. O ruído fotônico normalmente obedece à função de distribuição de Poisson e o ruído electrónico é geralmente gaussiano.

Essas variações estocásticas indesejadas podem ser quantificadas mais facilmente numa região da imagem em que é esperado um maior contraste. A força do ruído P_n pode ser considerada como a variância, o quadrado do desvio padrão dos valores dos pixels numa região [Dougherty, 2009]. Para entender esta significância, o ruído deve ser comparado à média da força ou intensidade do sinal P_s , que é dado pelo valor médio dos pixels da imagem. O rácio sinal/ruído (SNR) é o rácio da intensidade do sinal à força do ruído.

Em sistemas de imagem por raios gama, o número de fotões emitidos por unidade de tempo da fonte varia, assim como as interações com o corpo do paciente [Buvat et al., 2014]. O resultado desses fatores resulta numa aleatoriedade temporal e espacial da imagem. Esta fonte de ruído também denominada de ruído *quantum*, é uma fonte inevitável de ruído em imagens médicas. O ruído *por quantum* é caracterizado pelas estatísticas de Poisson, que é utilizado para descrever os eventos. Uma importante característica da distribuição de Poisson é que o desvio-padrão no número de contagens é numericamente igual à raiz quadrada da média das contagens ($SD=raiz(N)$), onde N é o número de

fotões que levam o sinal) [Dougherty, 2009] [Buvat et al., 2014]. A largura relativa da distribuição diminui à medida que a média cresce. Assim, a variação relativa é [Dougherty, 2009]:

$$\text{variação relativa} = \frac{\sqrt{N}}{N} = \frac{1}{\sqrt{N}} \quad (4.1)$$

Ou conversamente, o rácio sinal/ruído é dado por

$$SNR = \frac{N}{\sqrt{N}} = \sqrt{N} \quad (4.2)$$

Uma vez que N é a medida de força do sinal. O rácio sinal/ruído aumenta à medida que a média aumenta [Dougherty, 2009]; portanto, para o maior número de raios gama que podem ser detetados maior o rácio sinal/ruído da imagem e a imagem aparece com menos ruído.

O ruído está sempre presente nas imagens de alguma forma. Os diferentes tipos de ruído podem ser identificados de acordo com a sua origem. A imagem em NM não está restrita apenas ao ruído fotónico (*shot*, ou *quantum*). No caso particular das cintigrafias, existe pouca consensualidade acerca do tipo de ruído presente nas imagens. O ruído fotónico é de facto o mais predominante, contudo existem outras fontes que sugerem a existência de ruído aditivo ou *speckle* [You et al., 1996].

No caso do ruído de quantização, este normalmente advém do consensor analógico-digital (ADC), quando os valores de amostras estão dentro de um número finito de níveis. Este ruído é aditivo e independente do sinal.

Para um sinal digitalizado que é delimitado com um pixel máximo e mínimo, a_{max} e a_{min} , respectivamente, o rácio sinal-ruído, SNR, é dado por:

$$SNR = 20 \log_{10}(a_{max} - a_{min}) / \sigma_n \quad (4.3)$$

Onde σ_n é o desvio-padrão do ruído.

No caso do ruído do tipo *speckle*, embora este tipo de ruído possa parecer idêntico ao gaussiano, estes resultam de diferentes processos e requerem diferentes abordagens para a sua remoção. Enquanto que o ruído gaussiano pode ser modulado por valores aleatórios adicionados aos valores dos píxeis de uma imagem, o ruído *speckle* é modulado por valores aleatórios que são multiplicados aos valores dos píxeis. Este tipo de ruído é frequentemente encontrado em imagens de ultrassonografias, mas também é possível evidenciá-lo em cintigrafias.

Existe uma relação direta entre a sensibilidade (que determina o ruído na imagem) e a resolução espacial. O ruído nesta modalidade de imagens, depende da função da atividade administrada, da duração da atividade e dos parâmetros de especificidade da câmara gama, como por exemplo, a escolha do tipo do colimador, a janela de energia ou a espessura do cristal de cintilação.

4.3. Realce e remoção de ruído da Imagem

O objetivo principal do realce é processar uma imagem para que o resultado seja mais favorável do que a imagem original para uma determinada aplicação. As abordagens pela qual pode recair o realce da imagem estão divididas em duas categorias: no domínio espacial ou o domínio das frequências. O termo domínio espacial refere-se ao plano da imagem, e as abordagens nesta categoria baseiam-se na manipulação dos píxeis da imagem. Enquanto que as técnicas no domínio da frequência referem-se a modificações na transformada de Fourier na imagem. Por vezes, são combinados diversos métodos de ambas as categorias para o realce da mesma.

Portanto, não existe uma teoria geral para o realce de imagem, este é um processo de interpretação visual do utilizador que decide qual o melhor método a empregar.

A escolha do filtro mais indicado para a remoção de ruído prende-se com o tipo de ruído presente na imagem. As máscaras surgem como uma alternativa porque para além de remover o ruído preservam as bordas da imagem. As máscaras médias globais, quer estas sejam uniformes ou não, desfocam as bordas, enquanto que as medianas que não são lineares, preservam as bordas e não as desfocam. O filtro de Wiener é provavelmente o mais utilizado em NM. É um filtro que é aplicado no domínio das frequências, removendo as que foram contaminadas com ruído. No caso do ruído *speckle*, surgem evidências que a difusão anisotrópica é eficaz para a remoção do ruído e na preservação das bordas [You et al., 1996].

4.3.1. Equalização do histograma

O histograma de uma imagem com níveis de cinzento de $[0, L-1]$ é uma função discreta

$$h(r_k) = n_k \quad (4.4)$$

onde r_k é o nível k de cinzento e n_k é o número de píxeis na imagem que têm o nível de cinzento r_k . É comum normalizar um histograma dividindo cada um dos seus valores pelo número total de píxeis na imagem denominado n [Dougherty, 2009]. Assim um histograma normalizado é dado por:

$$p(r_k) = \frac{n_k}{n}, \quad (4.5)$$

para $k=0, 1, \dots, L-1$. De forma simplista, $p(r_k)$ fornece uma estimativa da probabilidade da ocorrência do nível de cinzento r_k .

Os histogramas são a base de inúmeras técnicas de processamento de imagem no domínio espacial. A manipulação do histograma pode ser usada eficazmente para o realce da imagem. Para além de fornecer estatísticas úteis da imagem, a informação inerente nos histogramas é também útil em outras técnicas de processamento de imagem, como por exemplo a segmentação.

Considerando uma imagem de entrada, A , com histograma normalizado, ou função de probabilidade de densidade (PDF), $p(x)$ [Dougherty, 2009]. A função de transferência, $y=T(x)$, irá mapear a função de probabilidade de densidade numa função de probabilidade de densidade

alternativa, $p(y)$ descrevendo os níveis de cinzento da imagem de saída, B . Uma vez que o número de pixels mapeados de x para y se mantêm inalterados,

$$p(y)dy = p(x)dx \quad (4.6)$$

Se queremos que a imagem de saída tenha uma função de probabilidade de densidade equalizada então $p(y)$ deve ser constante (e igual a $1/255$ para uma imagem de 8bits). Assim [Dougherty, 2009]:

$$dy = p(x)dx \quad (4.7)$$

ou

$$\frac{dy}{dx} = p(x) \quad (4.8)$$

A função mapeada, $y=T(x)$, para a equalização do histograma é portanto:

$$A(x, y) = CDFB - 1\{CDFA(A(x, y))\} \quad (4.9)$$

onde

$$T(x) = \int_0^x p(u)du, T(0) = 0 \quad (4.10)$$

Intuitivamente, pode ver-se que:

- Se $p(x)$ é elevado, $T(x)$ tem um declive excessivo, dy vai estar escondido, causando $p(y)$ a ser baixo para manter $p(y)dy=p(x)dx$;
- Se $p(x)$ é baixo, $T(x)$ tem um baixo declive, dy vai ser estreito levando $p(y)$ a ser alto.

Para níveis de cinzentos discretos, o nível de cinzento da imagem de entrada, x , toma um dos valores discretos $x=[0,1,2,\dots,255]$ e a função integral de transferência torna-se discreta,

$$T(x) = \sum_{i=0}^x p_i \quad (4.11)$$

e a função de distribuição cumulativa (CDF) é a imagem de saída. Assim a função de transferência, necessária para alcançar a equalização do histograma é a função de distribuição cumulativa (CDF) adequadamente escalada para $0 < y < 255$, que é obtida ao integrar o histograma de valores dos pixels da imagem.

Na implementação discreta, a imagem de saída não será necessariamente equalizada. Cada imagem necessita do seu *look-up table*, obtido a partir do seu próprio histograma [Dougherty, 2009]. É monotónico e em geral, não linear, ao contrário da *look-up table* linear usada no alongamento do histograma. Na implementação discreta a imagem de saída pode não estar totalmente equalizada. A *look up table* escalada pode produzir valores que não são iguais aos níveis de cinzento quantificados

disponíveis, e os valores terão de ser quantificados aos níveis mais próximos. De facto, valores transformados podem ser quantificados ao mesmo nível, mesmo que estes sejam diferentes na imagem original; isto leva à técnica discreta de equalização do histograma. Existirão algumas lacunas no histograma da imagem de saída, porque os píxeis com o mesmo nível de cinzento no histograma de entrada não podem ser separados para satisfazer uma distribuição constante no histograma de saída. Isto resulta num histograma essencialmente plano [Dougherty, 2009]. Estes efeitos diminuem, à medida que o número de píxeis e os níveis de quantificação de intensidade aumentam. Apesar destas desvantagens, a equalização do histograma é um método essencial para o realce da imagem.

Contudo, a transformação global e a subsequente fusão dos níveis de cinzento que tiveram baixa probabilidade de ocorrência na imagem original pode ser um problema em imagens médicas. Para ultrapassar este problema, aplicou-se a equalização do histograma em determinados “locais”, denominando-se assim equalização do histograma adaptativo [Gonzalez & Woods, 2002]. A principal diferença prende-se que, neste caso, o histograma dos píxeis dentro de uma janela adaptada, centrada no pixel que está a ser processado, é aplicada a apenas aquele pixel e o processo é aplicado a cada pixel da imagem.

Na figura 4.2 encontra-se a imagem e o seu respetivo histograma. Enquanto que na figura 4.3 a imagem apresentada é proveniente da equalização do histograma.

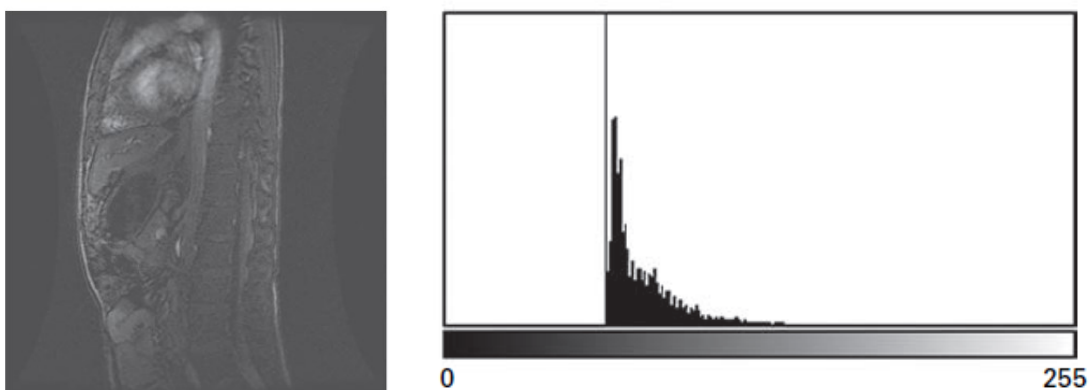


Figura 4.3 - Imagem de alcance dinâmico e o respetivo histograma de nível de cinzentos.

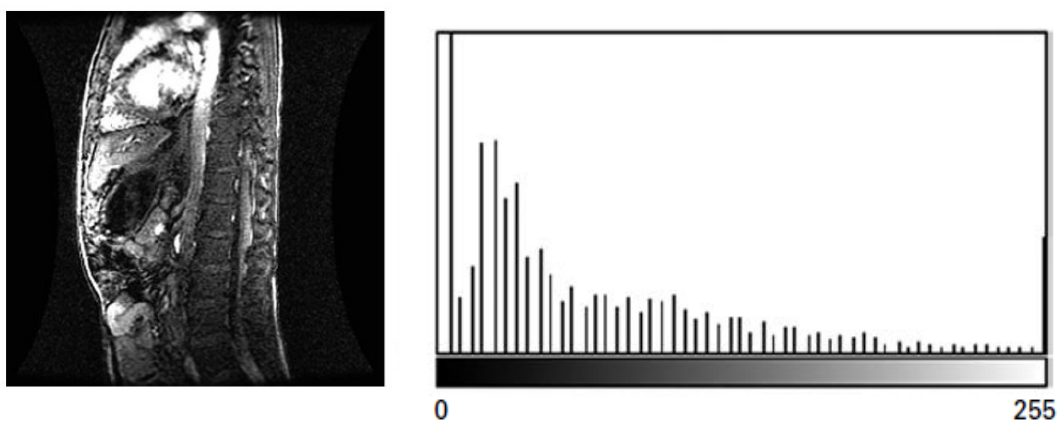


Figura 4.2 - Imagem depois da equalização do histograma, utilizando a função de distribuição cumulativa da imagem original e o seu respetivo histograma de níveis de cinzentos.

4.3.2. Wiener

A formulação do filtro de Wiener baseia-se na suposição de que o sistema de imagem é linear e estacionário. As câmaras gama em NM são lineares para taxas de contagens razoáveis e aproximadamente estacionárias, ainda que para sistemas que não o são, podem ser realizadas restaurações com técnicas lineares.

A aplicação do filtro de Wiener no domínio das frequências, permite remover as frequências que vão ser corrompidas com ruído. O filtro de Wiener é um filtro adequado no sentido que apresenta a imagem mais próxima da original com o mínimo ruído possível, e encontra a estimativa $g(x,y)$, da imagem não corrompida, $f(x,y)$ de tal forma que o erro médio quadrático entre estas seja minimizado [Dougherty, 2009]. A medida do erro é dada por:

$$e^2 = E \left\{ (f(x, y) - g(x, y))^2 \right\} \quad (4.12)$$

Contudo, o rácio sinal/frequência precisa de ser conhecido de forma precisa em cada frequência:

$$F(u, v) = \frac{1}{[H(u,v)]^2} \cdot \frac{[|H(u,v)|^2]}{[|H(u,v)|^2 + \frac{|N(u,v)|^2}{|F(u,v)|^2}]}. G(u, v) \quad (4.13)$$

Onde, $|N(u,v)|^2$ e $|F(u,v)|^2$ representam a potência do espectro do ruído e a imagem não degradada respetivamente.

O filtro de Wiener minimiza o erro quadrado médio entre o objeto e a imagem recuperada do objeto. Este género de recuperação produzida por este filtro, quando apropriadamente aplicado, tem-se tornado no método padrão para comparação com novas técnicas de processamento.

Na derivação do filtro de Wiener, é assumido que o ruído é aditivo com constante variância e não relacionado com o objeto. Em NM as imagens são degradadas pelo ruído de Poisson com a variância em cada pixel igual à contagem de cada pixel. Uma forma de remover o ruído é a partir da formulação descrita [King et al., 1983].

A forma do filtro é usada para facilitar o reconhecimento deste papel dual como filtro de realce e de remoção de ruído. O primeiro termo à direita do sinal de igual é o filtro inverso que é utilizado como uma recuperação de resolução. A segunda porção é o filtro passa-baixo que é dependente da magnitude do rácio do ruído do espectro de força do objeto comparado à raiz do $[H(u,v)]^2$ (função de transferência modulada) [King et al., 1983]. A determinação do ruído e do espectro de força do objeto são muito importantes uma vez que o rácio controla a transição desde o realce à atenuação da frequência espacial da imagem filtrada.

Uma vez que a modalidade cintigráfica é a compressão de informação tri-dimensional em duas dimensões onde a resolução espacial do sistema varia com a distância à face do colimador, não há um valor de função de transferência modulada que seja correto para a imagem como um todo [King et al., 1983].

4.3.3. Difusão Anisotrópica

Baseado na importância de uma representação “espaço-escala” das imagens, introduzidas por Witkin, Perona e Malik sugeriram uma nova definição do espaço-escala através da difusão anisotrópica, uma equação não-linear baseada no processo de difusão [Tsiotsios & Petrou, 2013] [Perona & Malik, 1990]. Para ultrapassar os efeitos indesejáveis de filtros de suavização, como a desfocagem ou a deslocação de bordas da imagem, AD tornou-se numa ferramenta útil para suavizar ruído, detetar bordas, segmentar imagens e realçar as mesmas. A difusão anisotrópica pode suavizar o ruído enquanto respeita as fronteiras das regiões e as pequenas estruturas presentes na imagem [You et al., 1996], enquanto que alguns dos parâmetros cruciais são determinados ou estimados corretamente. A função de condutância, o parâmetro de limite de gradiente, e o parâmetro de *stop* formam um conjunto de parâmetros que definem o comportamento e extensão da difusão [Tsiotsios & Petrou, 2013]. Estimar exageradamente um destes parâmetros pode levar numa imagem demasiado suavizada e desfocada, enquanto que subestimar estes parâmetros pode levar a que o ruído permaneça na imagem.

A difusão anisotrópica assemelha-se a um processo que cria um espaço-escla, onde uma imagem gera uma família parametrizada de imagens cada vez mais turvas baseado num processo de difusão.

Perona e Malik propuseram um método de difusão não linear para evitar o “*blurring*” e a localização de problemas de filtragem de difusão linear.

A equação base para a difusão anisotrópica é [Tsiotsios & Petrou, 2013]:

$$\frac{\partial I(x,y,t)}{\partial t} = \text{div} [g(\|\nabla I(x,y,t)\|)\nabla I(x,y,t)] \quad (4.14)$$

onde t representa o parâmetro do tempo, $I(x,y,0)$ é a imagem original, $\nabla I(x,y,t)$ é o gradiente da versão da imagem no tempo t e $g(\cdot)$ é a função de condutância. Esta função é escolhida para satisfazer $\lim_{x \rightarrow 0} g(x) = 1$, para que a difusão seja máxima dentro de regiões uniformes, e $\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = 0$, para que a difusão pare nas bordas. As duas funções propostas por Perona e Malik foram:

$$g_1(x) = \exp\left[-\left(\frac{x}{k}\right)^2\right] \quad (4.15)$$

e,

$$g_2(x) = \frac{1}{1 + \left(\frac{x}{k}\right)^2} \quad (4.16)$$

onde, k é o parâmetro de limite de gradiente que controla o rácio da difusão e serve como um limite suave entre os gradientes da imagem que são atribuídos ao ruído e aqueles distribuídos à imagem.

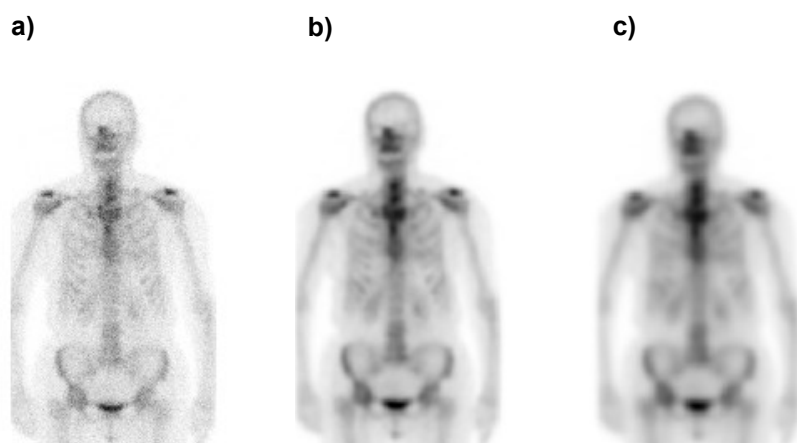


Figura 4.4 - a) Versão com ruído da imagem original. b) Imagem com filtro anisotrópico depois de 15 iterações. c) Imagem com filtro anisotrópico depois de 30 iterações.

As experiências de Perona e Malik eram visivelmente expressivas: as fronteiras mantinham-se estáveis ao longo de muito tempo. Foi demonstrado que a detecção de fronteiras com este processo supera claramente o detetor de bordas, “Canny”, mesmo sem a aplicação de um limite de supressão e histerese [Weickert, 1998]. Isto é devido ao facto da difusão e a detecção de bordas interagirem num único processo ao invés de dois processos independentes que são aplicados subsequentemente. A difusão anisotrópica é normalmente implementada pela média da aproximação da equação da difusão: cada nova imagem na família é computada aplicando a equação à imagem anterior. Consequentemente a difusão anisotrópica é um processo iterativo onde um conjunto de cálculos são utilizados em cada imagem sucessivamente, e este processo é contínuo até que um grau favorável de suavidade seja alcançado.

As vantagens da difusão anisotrópica concentram-se sobretudo na suavização intra-região e na preservação de bordas. A difusão anisotrópica apresenta uma boa execução em imagens corrompidas com ruído aditivo. Para além disso, verificou-se que a difusão anisotrópica permite a diminuição de ruído *speckle* nas fronteiras da imagem.

A figura 4.4a) apresenta uma versão da imagem com ruído. A figura 4.4b) e 4.4c) apresenta a mesma figura após aplicação da difusão anisotrópica com manipulação do parâmetro de *stop*, nomeadamente 15 e 30 iterações. É assim possível verificar as diferenças entre as imagens sendo que a 4.4b) se encontra mais suavizada e com menos ruído.

4.3.4. Máscara

Se a única degradação presente na imagem, $g(x,y)$ se trata de ruído aditivo, então [Dougherty, 2009]:

$$g(x, y) = f(x, y) + n(x, y) \quad (4.17)$$

Onde $f(x,y)$ é a imagem original sem degradação e $n(x,y)$ é o ruído; na frequência do domínio:

$$G(u, v) = F(u, v) + N(u, v) \quad (4.18)$$

O ruído aparece mais frequentemente num intervalo de frequências, enquanto que uma imagem tem a maioria da sua energia a baixas ou médias frequências. Assim, filtros passa baixo, que reduzem a amplitude de componentes de alta frequência podem ser usados para reduzir o ruído, embora que na prática é difícil alcançar uma boa redução de ruído sem desfocar as bordas da imagem [Dougherty, 2009]. Por vezes, essas operações são bem implementadas no domínio das frequências, como filtros, e às vezes mais convenientemente no domínio espacial como máscaras. As máscaras médias apresentam bons resultados apesar de por vezes desfocam as bordas. As medianas preservam as bordas e não as desfocam, como se encontra evidenciado na figura 4.5.

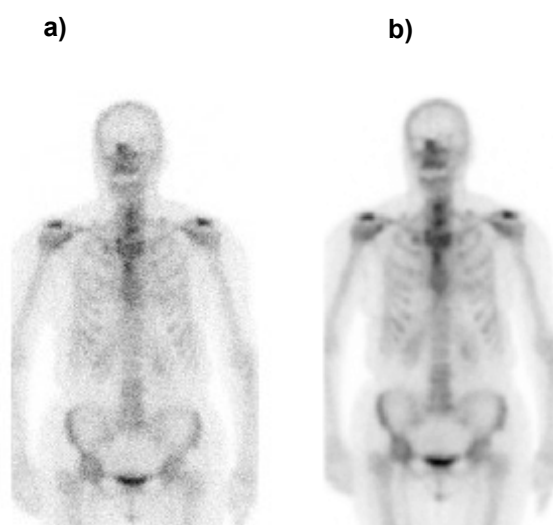


Figura 4.5 - a) Imagem com ruído e o efeito de convulsão b).

4.4. Segmentação de regiões

Em secções anteriores, os métodos de processamento de imagens consistiam em métodos em que as imagens são as entradas e saídas, enquanto que nas secções seguintes os métodos de processamento de imagem consistem em métodos em que a entrada são as imagens e as saídas são os objetos extraídos dessas imagens. A segmentação é um passo nessa direção.

A segmentação subdivide uma imagem nas suas regiões ou objetos. O nível para o qual a subdivisão ocorre depende do problema a resolver. A segmentação só pára quando o objeto de interesse se encontra isolado.

4.4.1. Binarização

A binarização ou *thresholding* é uma técnica simples e de fácil implementação para segmentação de imagem, fazendo com que uma imagem de cinzentos se torne numa imagem binária. Esta permite a segmentação de imagens através da criação de uma partição binária das intensidades da imagem. Este processo é realizado interativamente ou automaticamente baseado na percepção

visual do operador. É executado através do mapeamento da imagem pixel a pixel como objeto ou fundo (*background*), caso o valor de intensidade de nível de cinzento é maior ou menor que um determinado valor pré-selecionado, T , determinado consoante a imagem em questão, existindo várias possibilidades para atribuir valores a essa variável [Gonzalez & Woods, 2002]. A forma mais simples de atuação com este algoritmo de *thresholding* é através da criação de um valor estático: cada valor de cinzento menor que um determinado valor T fica com o valor zero na imagem final e qualquer outro valor fica com o valor de 1 na imagem final.

O *thresholding* de uma imagem pode ser definido como uma operação que soluciona uma função T na forma de:

$$T = T[x, y, p(x, y), f(x, y)] \quad (4.19)$$

Onde $f(x, y)$ é o nível de cinzento num determinado pixel e $p(x, y)$ determina uma determinada característica nesse ponto. O *thresholding* é considerado global quando a imagem a segmentar tem um histograma bimodal, sendo possível extrair um objeto do fundo da imagem pela comparação dos valores da imagem com valor limiar T .

Uma imagem limiarizada $g(x, y)$ é definida por:

$$g(x, y) = \begin{cases} 1 & \text{if } f(x, y) > T \\ 0 & \text{if } f(x, y) \leq T \end{cases} \quad (4.20)$$

Obtem-se uma imagem em que os píxeis com intensidades maiores que o valor T pertencem a uma região de interesse, enquanto que os píxeis com valores menores que T pertencem ao fundo da imagem.

Em imagens com histogramas multimodais, o *thresholding* global não produz resultados satisfatórios. Se o fundo da imagem não é constante e o contraste dos objetos varia ao longo da imagem, os resultados obtidos apenas serão satisfatórios para algumas partes da imagem. Quando a imagem é dividida em várias sub-regiões e é determinado um valor de *threshold* para cada região, esta operação é chamada de *thresholding* local e pode ser conseguida pela divisão de imagens em subimagens e calculando o valor de T para cada uma, ou pela análise das intensidades vizinhas de cada pixel.

O método proposto por Otsu é um método de *thresholding* global para determinação do valor T ideal [Bankman & Morcovescu, 2002]. Seleciona o valor de T que minimiza a variância intra classe dos píxeis pretos e brancos que resulta no melhor agrupamento dos grupos de píxeis pertencentes ao objeto de interesse e aos píxeis de fundo (*background*) (figura 4.6). Este baseia-se no histograma normalizado da imagem como uma função densidade de probabilidade discreta:

$$p_r(r_q) = \frac{n_q}{n}, q = 0, 1, 2, \dots, L - 1 \quad (4.21)$$

Onde n é o número total de píxeis da imagem, n_q é o número de píxeis que têm intensidade r_q e L é o número total de possíveis níveis de intensidade na imagem. O método de Otsu escolhe o limiar

de valor k (tal que k é um nível de intensidade onde $C_0=[0,1,\dots,K-1]$ E $C_1=[k,1,\dots,K-1]$) que maximiza a variância entre classes σ_B^2 . Este é definido como $\sigma_B^2 = w_0(\mu_0 - \mu_r)^2 + w_1(\mu_1 - \mu_r)^2$ onde:

$$\begin{aligned}
 & w_0 \sum_{q=0}^{k-1} p_q(r_q) \\
 & w_1 \sum_{q=k}^{L-1} p_q(r_q) \\
 & \mu_0 \sum_{q=0}^{k-1} qp_q(r_q)/w_0 \\
 & \mu_1 \sum_{q=k}^{L-1} qp_q(r_q)/w_1 \\
 & \mu_r \sum_{q=0}^{L-1} qp_q(r_q)
 \end{aligned} \tag{4.22}$$

Foi desenvolvido um algoritmo de *thresholding* iterativo em que uma estimativa inicial do valor T é feita como por exemplo o valor de intensidade médio [Ridler & Calvard, 1978]. Os pixels acima e abaixo desse valor são atribuídos às classes brancas e pretas respectivamente. O valor de T é re-estimado como a média das duas classes.

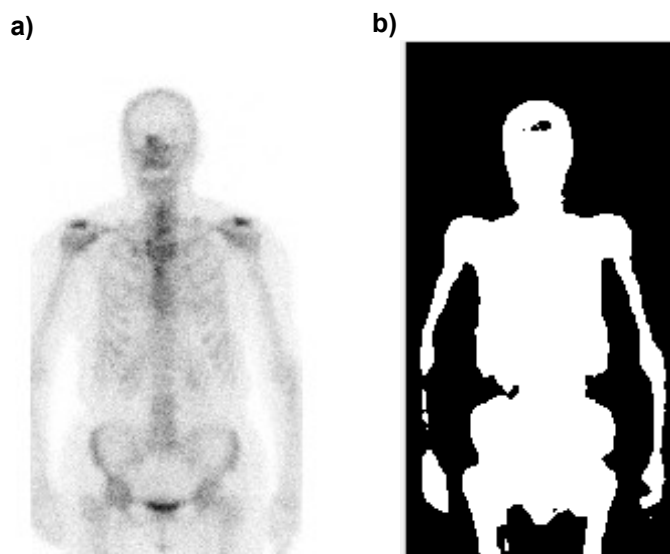


Figura 4.6 - a) Cintigrafia Óssea; b) cintigrafia segmentada através do método de Otsu.

4.4.2. Modelos de Distribuição de Pontos

Os modelos de distribuição de pontos (PDM) têm sido usados em modulação estatística de objetos para analisar as suas formas a partir de um conjunto de imagens treinadas. Assim, descreve a forma média do objeto modulado com variações admissíveis em relação à mesma média da forma [Vasconcelos & Tavares, 2008].

Os modelos de distribuição de pontos surgem como uma forma de representar um conjunto de formas através da utilização de um modelo flexível da posição de determinados pontos (*landmarks*) [Cootes & Taylor, 2004] [Cootes & Taylor, 1992] localizados em exemplos de imagens. Estes pontos devem refletir características importantes da forma do objeto. Esses pontos que definem a forma do objeto devem estar presentes de forma semelhante em todas as imagens treinadas. Na prática este é um método muito demorado sendo que alguns métodos automáticos e semi-automáticos estão a ser desenvolvidos.

No processo de construção de um PDM, cada forma do objeto a ser modelado deve ser representado num conjunto de imagens treinadas através desses pontos [Cootes & Taylor, 1992]. Uma vez estabelecidos os pontos, as coordenadas de todos os pontos k são concatenadas num vetor x que descreve a forma [Vasconcelos & Tavares, 2008]:

$$x = (x_{i1}, x_{i2}, x_{i3}, \dots, x_{in}, y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in})^T \quad (4.23)$$

Onde $i = 1, \dots, N$, com N a representar o número de formas do conjunto de imagens treinadas e n o número de pontos. Seguidamente, todas as imagens treinadas devem ser alinhadas no mesmo conjunto de coordenadas. Após o alinhamento das imagens, é possível encontrar a média das formas e a variabilidade. Os modos de variação caracterizam as formas em que as *landmarks* do modelo criado do objeto tendem a mover-se, e podem ser obtidos através de uma análise dos componentes principais (PCA) às derivações da média [Lindner et al., 2011]. Assim é possível reescrever cada vetor como:

$$x = \bar{x} + P_s b_s \quad (4.24)$$

Onde x representa o número de pontos da nova forma do objeto modelado, (x_k, y_k) é a posição da landmark k , \bar{x} é a posição média dos pontos, $P_s = (p_{s1} \ p_{s2} \ \dots \ p_{sn})$ é a matriz dos primeiros t modos de variação, p_n corresponde ao *eigenvectors* mais significativo do PCA das posições das variáveis, e $b_s = (b_{s1} \ b_{s2} \ \dots \ b_{sn})^T$ é um vetor de pesos para cada variação do modo da forma [Lindner et al., 2011]. Cada *eigenvector* descreve a forma em que x_i se move no *set* treinado. A equação representa o Modelo de Distribuição de um objeto e pode ser utilizada para gerar novas formas do mesmo. O ambiente de cinzento de cada ponto pode ser considerado para modular o objeto. Além disso, a informação estatística é obtida acerca da média e co-variância dos valores de cinzento dos pixels à volta de cada ponto. Esta informação é usada em variações de modelos de distribuição de pontos: para avaliar a correspondência entre pontos em *Active Shape Models (ASM)* e para construir *Active Appearance Models*, sendo que o primeiro vai ser discutido de seguida.

Considerando a existência de um modelo treinado, o *Active Shape Model* pode ser utilizado para encontrar o objeto na nova imagem. Através da posição aproximada do objeto, o ASM aplica um método de optimização iterativa para mover cada ponto para uma posição melhor. A tomada de decisão para encontrar a melhor posição é baseada em encontrar a melhor combinação de um modelo local ao longo do perfil normal da fronteira do objeto.

Para que a forma do modelo de forma seja bem-sucedida, a forma alvo necessita de ser suficientemente semelhante às formas do modelo que foi treinado e os pontos devem ser colocadas em estruturas locais distintas [Vasconcelos & Tavares, 2008].

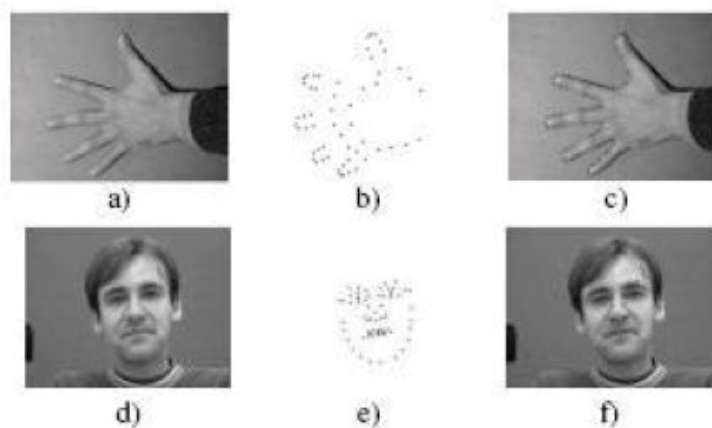


Figura 4.7 - a) e b) Imagens treinadas, b) e e) pontos considerados e c) e f) as imagens marcadas com os pontos considerados [Vasconcelos & Tavares, 2008].

A técnica referida é um esquema de optimização iterativa para que os PDM permitam estimativas iniciais de “pose”, escala e forma de um objeto para ser refinado numa nova imagem. A abordagem pode ser descrita nos seguintes passos: a) a cada ponto do modelo é calculado o movimento necessário para deslocar o ponto para uma posição melhor; b) calcula as mudanças na posição global, na orientação e escala do modelo que melhor satisfaz os deslocamentos; c) finalmente,

através do cálculo dos ajustamentos necessários para os parâmetros da forma, a diferença residual é usada para deformar a forma do modelo.

4.4.3. Crescimento de regiões

O crescimento de regiões, vulgarmente conhecido como *region growing*, é um processo que agrupa um conjunto de pixels ou sub-regiões em regiões mais largas baseado num critério predeterminado. A abordagem começa com uma “semente” (pixel) e a partir deste, as regiões começam a crescer anexando pixels vizinhos que tenham propriedades semelhantes (nomeadamente, brilho, cor, textura, gradiente, propriedades geométricas) à semente [Bankman & Morcovescu, 2002].

Assim, em primeiro lugar, seleciona-se uma semente ou um conjunto de sementes. A seleção das sementes pode ser automática ou realizada pelo utilizador, sendo que neste último é baseado no critério do utilizador (por exemplo, pixels num determinado nível de cinzento, pixels igualmente espaçados numa rede...) [Dougherty, 2009]. A região inicial começa na localização exata dessas sementes. As regiões começam então a crescer a partir das sementes para pontos adjacentes dependendo do critério de crescimento da região. O critério pode ser por exemplo, a intensidade do pixel, a textura de cinzentos ou a cor. Uma vez que, as regiões crescem com base nesse critério, a informação da imagem é importante. Por exemplo, se o critério for o *threshold* de intensidade de um pixel, o conhecimento do histograma da imagem pode ser útil, sobretudo para determinar um valor de *threshold* adequado para o critério de adesão à região [Gonzalez & Woods, 2002].

Quando o *threshold* se foca na intensidade dos pixels, o método de *region growing* procura por grupos de pixels com intensidades semelhantes. Após a seleção de um ou de dois pixels, os pixels da região são examinados um de cada vez e adicionados à região que está a crescer, isto se estes forem suficientemente semelhantes tendo em conta um teste de uniformidade (também denominado de critério de semelhança). O processo continua até que não haja mais pixels a ser adicionados. O objeto é então representado por todos os pixels aceites durante o processo de crescimento.

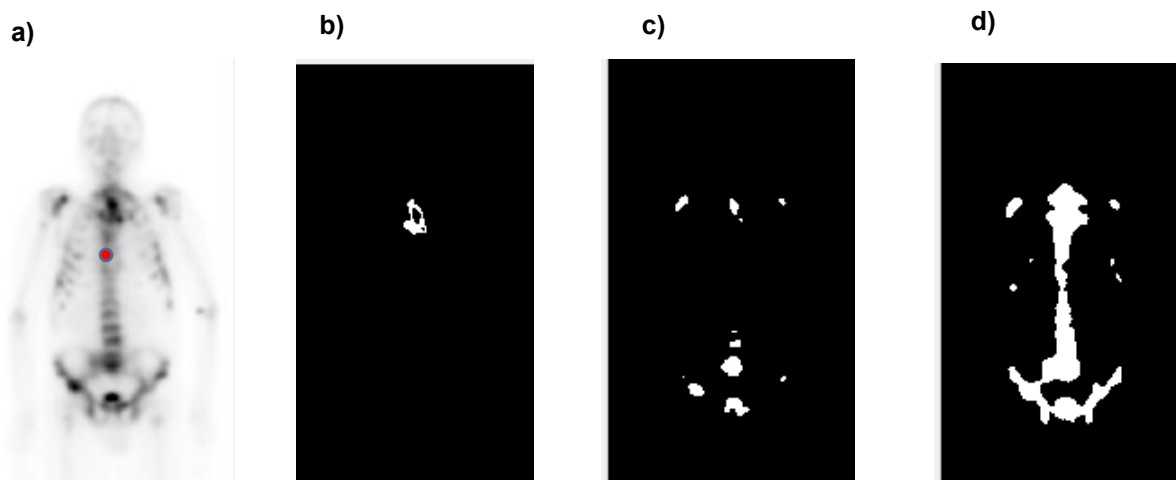


Figura 4.8 - a) Cintigrafia óssea com metastização óssea multifocal com semente (a vermelho) marcada no esterno; (b)-(d) crescimento de regiões com diferentes *thresholds*.

Um exemplo relativamente ao teste de uniformidade, é a comparação das diferenças entre o valor de intensidade do pixel e o valor médio da intensidade sobre a região [Dougherty, 2009](figura 4.7). Se a diferença for inferior ao valor predefinido, por exemplo $\sigma=0.2$ de intensidade sobre a região, o pixel é incluído na região, caso contrário é definido como um pixel de fronteira. O resultado do *region growing* depende quase exclusivamente da seleção do critério de homogeneidade. Se não for selecionado convenientemente as regiões dispersam e adicionam áreas ou mergem com regiões que não fazem parte do objeto de interesse. Outro problema deste processo é que diferentes pontos de início podem não crescer em regiões semelhantes.

A vantagem do método é que este é capaz de segmentar corretamente regiões que têm as mesmas propriedades e estão espacialmente separadas. Para além disso, consegue gerar regiões conectadas.

4.5. Conclusão

O processamento de imagens requer o realce das mesmas, para que em casos específicos as regiões presentes nestas imagens sejam delineadas para posterior quantificação. O processamento de imagem em NM normalmente requer esta prática.

Contudo, o processamento de imagens em NM exige uma análise específica uma vez que o ruído nestas imagens é dependente das estatísticas de Poisson. Além deste é sugerida a presença de ruído do tipo *speckle* ou de quantização. A escolha do filtro mais apropriado para suavizar a imagem está ligada com o ruído presente nesta, sendo que os filtros presentes na literatura para este efeito são o de Wiener ou a difusão anisotrópica. As máscaras medianas podem ser igualmente uma boa opção.

Após o realce da imagem, é necessário extrair desta as regiões necessárias, a este processo denominação de segmentação. Tal pode ser alcançado pelo método de Otsu ou de Limiarização, que consiste na partição das intensidades da imagem, dos modelos de distribuição de pontos, que a partir de um conjunto de imagens treinadas permite extrair esse objecto numa nova imagem, ou no algoritmo de crescimento de regiões que permite que a região cresça a partir de uma semente até a um determinado limiar que normalmente está dependente da intensidade da região.

Capítulo 5

Processamento de Cintigrafias Ósseas

5.1. Introdução

Neste capítulo são apresentadas as técnicas de processamento de imagem utilizadas nas cintigrafias ósseas. Na secção 5.4 são apresentadas as técnicas implementadas para o realce da imagem e os respetivos resultados. A secção 5.5 diz respeito aos modelos de forma ativos utilizados para segmentar determinadas regiões do esqueleto e os respetivos resultados comparados com segmentações manuais. Entretanto, na secção 5.6 é implementado o algoritmo de crescimento de regiões em metástases. Nesta secção encontram-se igualmente os principais resultados obtidos. Por fim, a secção 5.7 apresenta as principais conclusões.

5.2. Objetivos

O objetivo geral desta Dissertação consistiu em construir um modelo capaz de processar cintigrafias ósseas, mais concretamente, realçar, segmentar regiões de interesse e calcular os índices de captação de radiofármaco nessas regiões. Atingir esse objetivo, envolveu outros mais específicos, como:

- Realçar a imagem, quer a nível de ajustes de contraste, quer pela utilização de filtros ou máscaras que diminuam/removam o ruído;
- Avaliar quais as técnicas mais apropriadas para o realce da imagem;
- Segmentar através de modelos de forma ativos as regiões do esqueleto;
- Segmentar as metástases; regiões que foram afetadas pelo cancro metastizado.

5.3. Descrição da Amostragem

Foram selecionados 15 estudos de cintigrafia óssea com ^{99m}Tc -MDP realizados na Lenitudes Medical Center & Research. Os estudos considerados foram selecionados independentemente do sexo ou idade do doente. O protocolo de aquisição de imagem foi o protocolo interno da LMC&R, não existindo variação nos parâmetros de aquisição de imagem (secção 3.3). As imagens foram anonimizadas não existindo qualquer tipo de informação relativa ao doente que lhes deu origem.

5.4. Realce de Cintigrafias Ósseas

O realce das cintigrafias ósseas consistiu na combinação de técnicas para o ajuste de contraste e suavização da imagem, removendo o ruído presente nas imagens sem perder as características que a definem.

5.4.1. Metodologia

Os algoritmos utilizados para realçar a imagem foram os comandos existentes no Matlab.

As imagens geradas estão em formato *Dicom* (*Digital Imaging and Communications in Medicine*), e, por essa razão foram utilizados os comandos disponíveis na *Image Processing Toolbox* do Matlab para o carregamento e visualização das mesmas.

Para que a visualização do esqueleto seja mais facilitada optou-se por inverter a intensidade dos píxeis da imagem. O comando *imcomplement* converte os píxeis brancos (um) em pretos (zeros) e vice-versa, e neste género de imagens é uma técnica frequente pois facilita a identificação e distinção de regiões

Para o ajuste de contraste e remoção de ruído foram utilizadas as seguintes técnicas:

I. Equalização do histograma

Inicialmente, optou-se por visualizar o histograma da imagem através do comando *imhist* do Matlab. Para o ajuste de contraste, foi aplicada na imagem uma variante da equalização do histograma, a equalização do histograma adaptativo, através do comando *adapthisteq*.

II. Remoção de ruído

A remoção do ruído das imagens e a acentuação das fronteiras necessita da aplicação de filtros ou máscaras para este efeito. O filtro de Wiener, a Difusão Anisotrópica e a máscara mediana foram testadas neste tipo de imagens. No caso da Difusão Anisotrópica, pretende-se manipular os valores de condutância e o número de iterações para identificar quais os níveis destes parâmetros mais apropriados para estas imagens. Além disso, pretende-se comparar os resultados obtidos com a aplicação da máscara e do filtro de Wiener. No caso da máscara, a matriz utilizada foi de 5X5 em todas as imagens. No que diz respeito ao filtro de Wiener não existem valores específicos a serem aplicados, é apenas aplicado a função do filtro na imagem.

Assim, para a escolha do melhor filtro para remoção do ruído/realce das bordas foram realizados os seguintes passos:

- Em 5 imagens de cintigrafias ósseas com ajuste de contraste, foram manipulados os valores de condutância e o número de iterações. Para o primeiro, os valores só podem ser de 1 ou 2 de acordo com a função em causa (secção 4.3.3). Para k (parâmetro de limite de gradiente) o valor foi de 5 e o número de iterações oscilou de 5 a 20. Na tabela 5.1 encontram-se os registos para cada imagem.
- A imagem com melhor realce proveniente da difusão anisotrópica foi comparada com a imagem proveniente da máscara (*medianfilt2*) e com a imagem proveniente da aplicação do filtro de Wiener (*wiener2*)

Tabela 5.1 - Valores dos parâmetros de condutância, k , e número de iterações aplicado a cada imagem.

Imagem nº	Difusão Anisotrópica		
	Condutância	k	Número de Iterações
1	1	5	5
2	1	5	10
3	1	5	20
4	2	5	10
5	2	5	20

III. Remoção de fundo

A remoção de fundo visa a remoção de níveis de intensidade da imagem que não interessam para o propósito referido. Neste caso, a remoção de fundo traduz-se na remoção de tecidos moles que, para a determinação das regiões anatómicas a segmentar não desempenham qualquer função e até podem influenciar de forma negativa a identificação das regiões na nova imagem.

Através do método de Otsu, operador global, o valor do limiar é obtido globalmente supondo que imagem pode ser dividida em 2 classes, fundo e o objeto de interesse, considerando a variância entre classes e a variância total. O método de Otsu foi implementado em Matlab através da função *graythresh*. Esta função determina o *threshold* que minimiza a variância intra-classes dos pixels da imagem. Posteriormente, é realizada a soma entre a imagem original e a imagem binária proveniente do método anterior.

5.4.2. Análise de Resultados

A figura 5.1a) corresponde à imagem original aberta em Matlab através da *Imaging Processing Toolbox*. A figura 5.1b), resulta da operação *imcomplement* que converte a intensidade dos pixels.

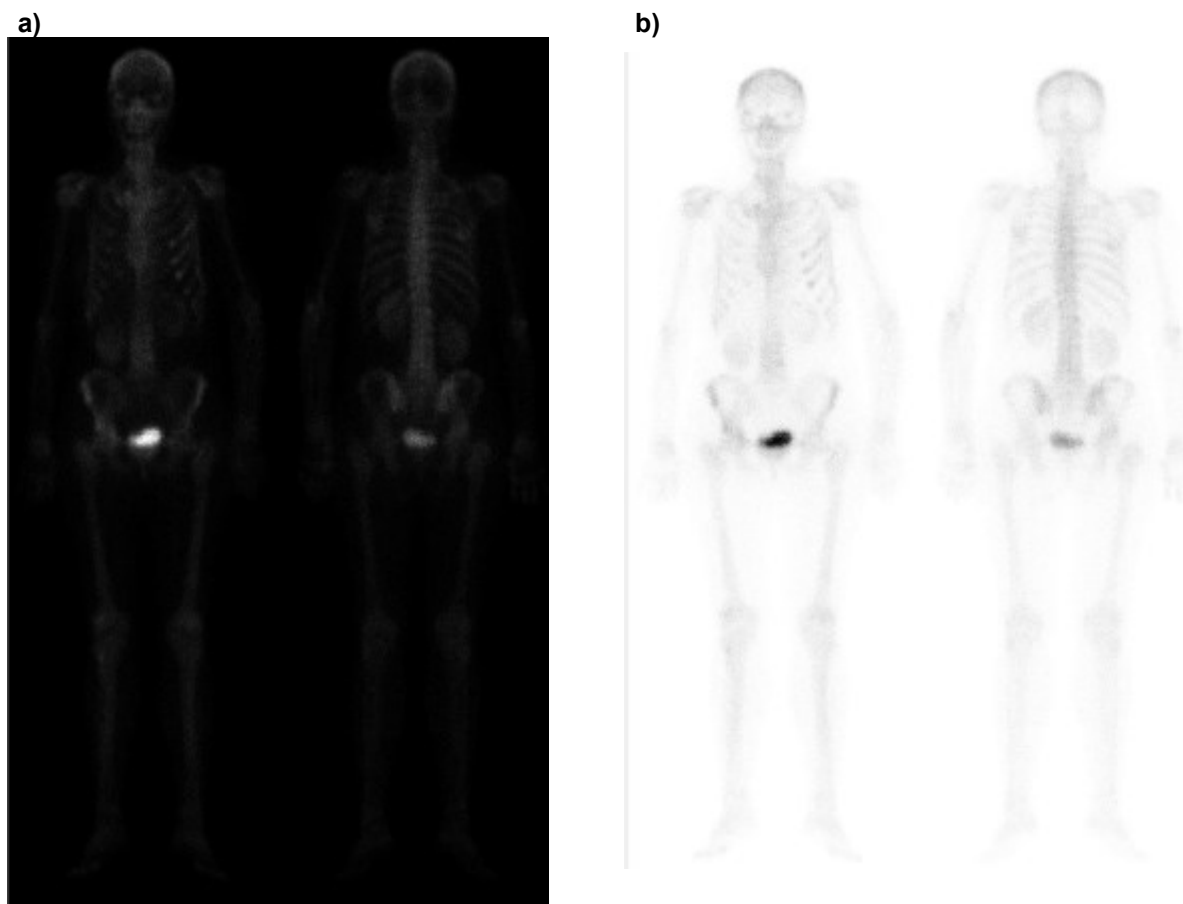


Figura 5.1 - a) Imagem proveniente do ficheiro Dicom. b) Imagem proveniente da aplicação do comando *imcomplement*.

No histograma da imagem original (figura 5.2), é possível verificar que os componentes do histograma estão concentrados no lado com maior escala de cinzentos. E, relativamente às intensidades, os maiores picos localizam-se na porção final do gráfico, na parte mais clara.

Com a realização da equalização do histograma adaptativo, os picos de intensidade da imagem encontram-se menos distribuídos, intercalados com níveis de intensidade maiores ou menores. É possível verificar com a equalização do histograma que o método melhora o contraste da imagem (figura 5.3) de forma a alongar o alcance da intensidade. A equalização implica mapear uma distribuição (histograma da imagem) para outra distribuição (uniforme) para que os valores de intensidade estejam distribuídos.

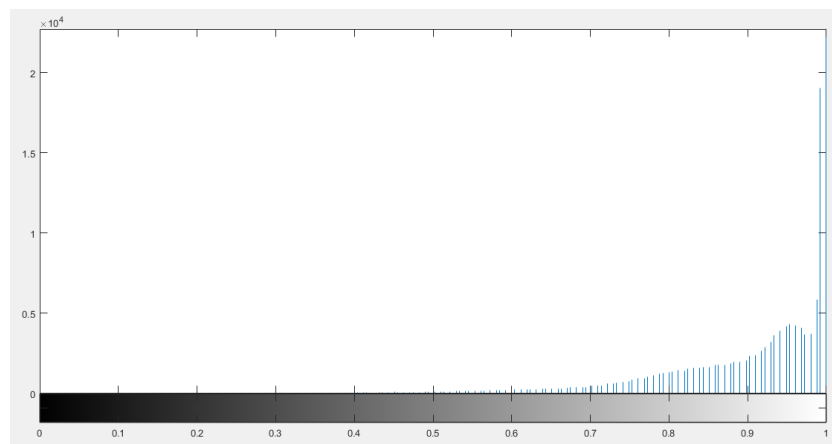


Figura 5.2 - Histograma da imagem original.

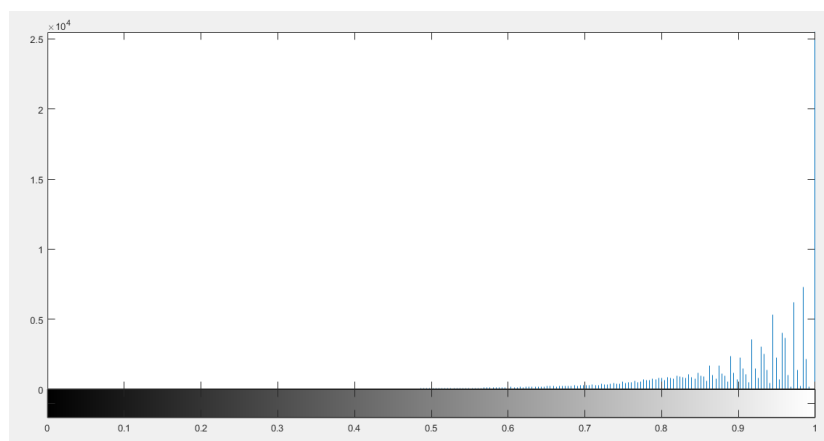


Figura 5.3 - Imagem depois da aplicação da equalização do histograma adaptativo e o respetivo histograma da imagem.

De seguida, procedeu-se à aplicação da difusão anisotrópica na imagem 5.3. Através da alteração entre a opção 1 ou 2 não foram verificadas quaisquer alterações na imagem. A alteração do número de iterações foi a que se mostrou mais significativa. Através de uma análise qualitativa à figura 5.4a), é possível verificar que um número de iterações de 5 ainda deixa algum ruído na imagem, mas se o número de iterações for de 20 a imagem fica esborratada dificultando a diferenciação de algumas regiões do esqueleto nomeadamente as clavículas e o sacro. Assim, é possível verificar que um número de iterações de 15 é o mais indicado para esta imagem.

No que diz respeito à comparação entre filtros, sendo que no caso da AD foi considerada a imagem 5.4b), é possível verificar que o filtro de Wiener ainda deixa transparecer algum ruído principalmente na região torácica e pélvia. A máscara e a difusão anisotrópica apresentam resultados semelhantes, mas na figura 5.5a), a imagem encontra-se mais suavizada, mas com maior perda das bordas do esqueleto.

Em suma, é possível concluir que a difusão anisotrópica é o filtro mais apropriado porque apresenta a melhor relação entre remoção de ruído e preservação das bordas e, para além disso é um filtro com condições adaptáveis o que se mostra ideal para esta modalidade uma vez que as cintigrafias não apresentam as mesmas características.

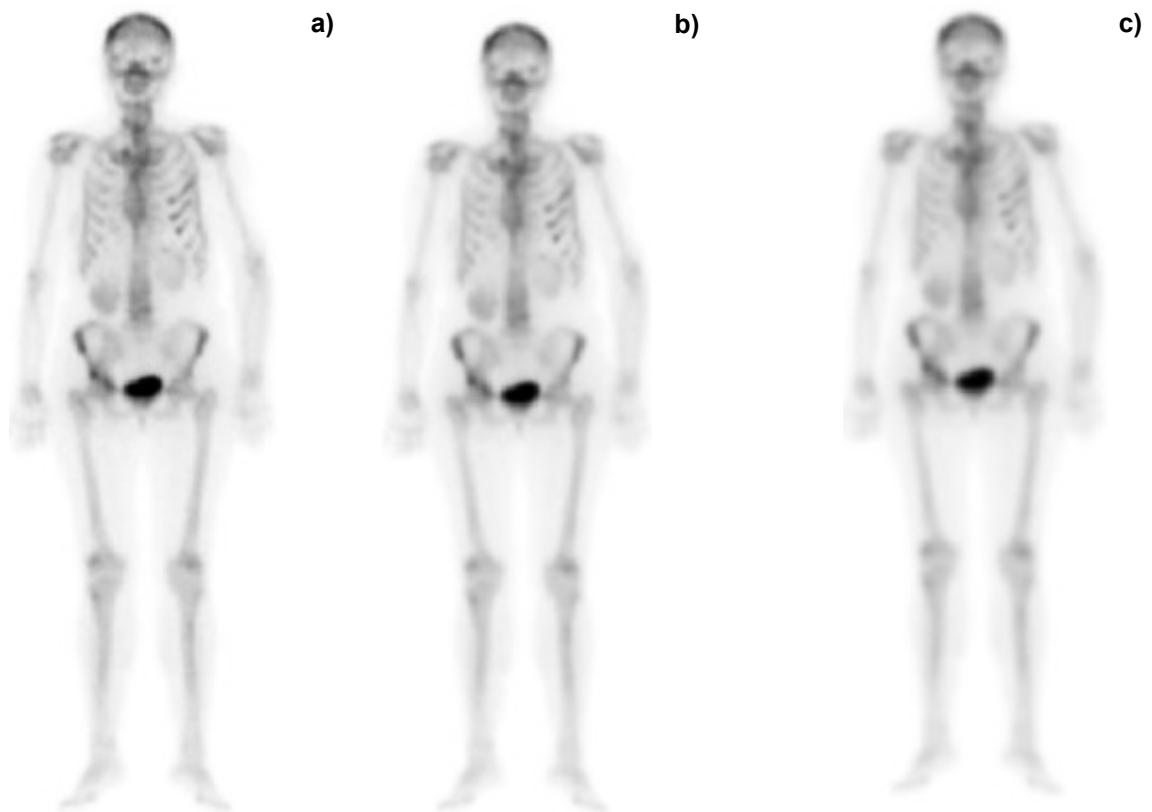


Figura 5.4 - Resultados da aplicação da Difusão Anisotrópica à imagem 4.3. a) 5 iterações; b) 10 iterações; c) 15 iterações.

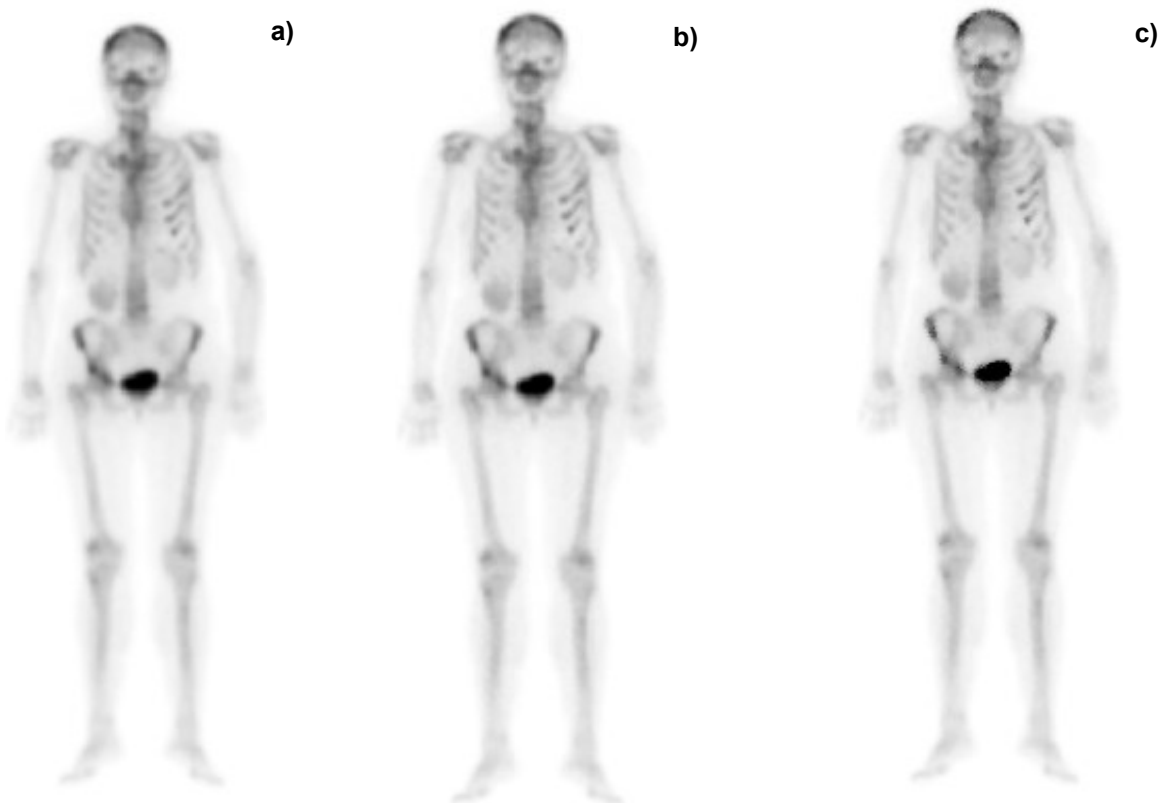


Figura 5.5 - Cintigrafia com os diferentes filtros aplicados. a) Difusão anisotrópica com 10 iterações; b) Filtro de Wiener; c) Máscara mediana 5x5.

Para a imagem binária obtida o *threshold* utilizado foi obtido através do método de Otsu automático. A soma da imagem binária obtida com a imagem original levou ao resultado presente na figura 5.6b). É possível verificar que determinados níveis de cinzento foram eliminados, isto porque o método de Otsu divide a imagem em duas classes.

De notar, por exemplo, na região dos fêmures que na imagem final é visualizado apenas o osso, ao contrário da imagem original em que se verifica osso e tecidos moles.

Existe perda de estruturas nos membros superiores nomeadamente na região do rádio e do cúbito, ou nas extremidades dos membros inferiores. Para o objetivo do trabalho a perda de informação nessas estruturas não é importante porque a região em análise trata-se do esqueleto axial, e algumas regiões do apendicular, nomeadamente, a pélvis, os fêmures, os úmeros, as clavículas e as omoplatas.

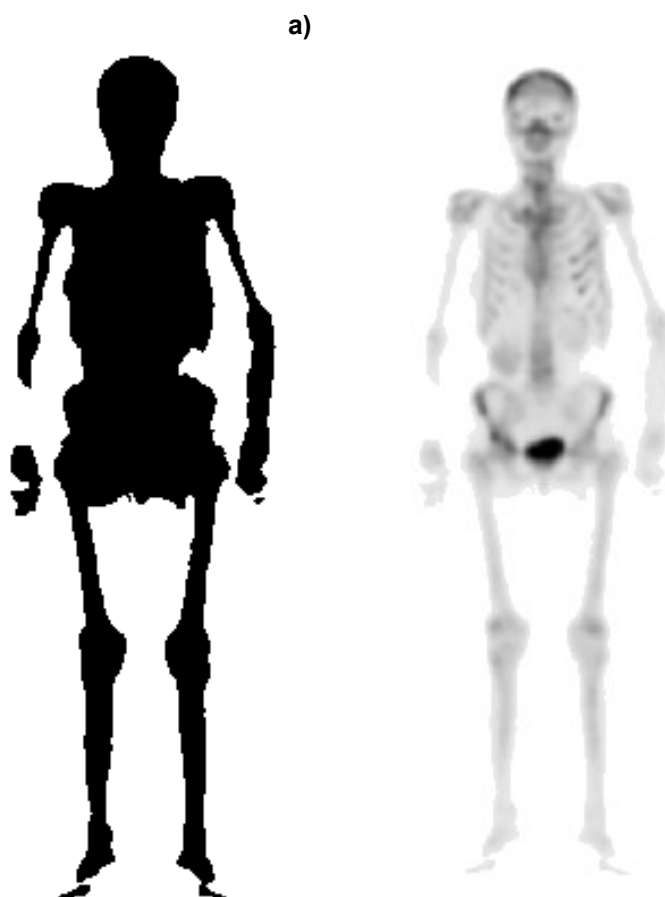


Figura 5.6 - a) Imagem binária da imagem original; b) Imagem resultante da adição da image binária com a imagem original.

5.5. Modelos de Forma para segmentar regiões do esqueleto

A presente secção descreve a implementação de vários modelos para o estudo das formas de diferentes regiões do esqueleto, quer do plano anterior e, do posterior, nomeadamente:

- Esqueleto axial e algumas regiões do apendicular
- Crânio (Anterior e Posterior)
- Úmeros (Anterior e Posterior)
- Coluna (Anterior e Posterior)
- Pélvis (Anterior e Posterior)
- Fémurs (Anterior e Posterior)
- Tórax (Anterior e Posterior)
- Esterno (Anterior)
- Clavículas (Anterior)
- Omoplatas (Posterior)

No caso dos úmeros, fémures, clavículas e omoplatas, foi realizado apenas o modelo do lado esquerdo e, posteriormente, foi realizada uma simetria para a obtenção desses modelos no lado direito.

Os algoritmos para a criação do modelo estatístico deformável foram desenvolvidos em Matlab (<http://www.mathworks.com>), à que se denominam de PDMs e ASMs.

Nas secções seguintes encontram-se as segmentações de algumas das regiões acima mencionadas, nomeadamente, o corpo inteiro, crânio, tórax, pélvis e fémur. Os modelos utilizados para a segmentação das restantes regiões encontram-se no Apêndice (A1).

5.5.1. Modelo de Forma do Corpo Inteiro

O modelo de forma do corpo inteiro foca-se no esqueleto axial e em algumas regiões do apendicular. Foi assim construído um PDM a partir de 10 imagens manualmente anotadas com 117 pontos ao longo das fronteiras de todo o esqueleto como discriminado na figura 5.7.

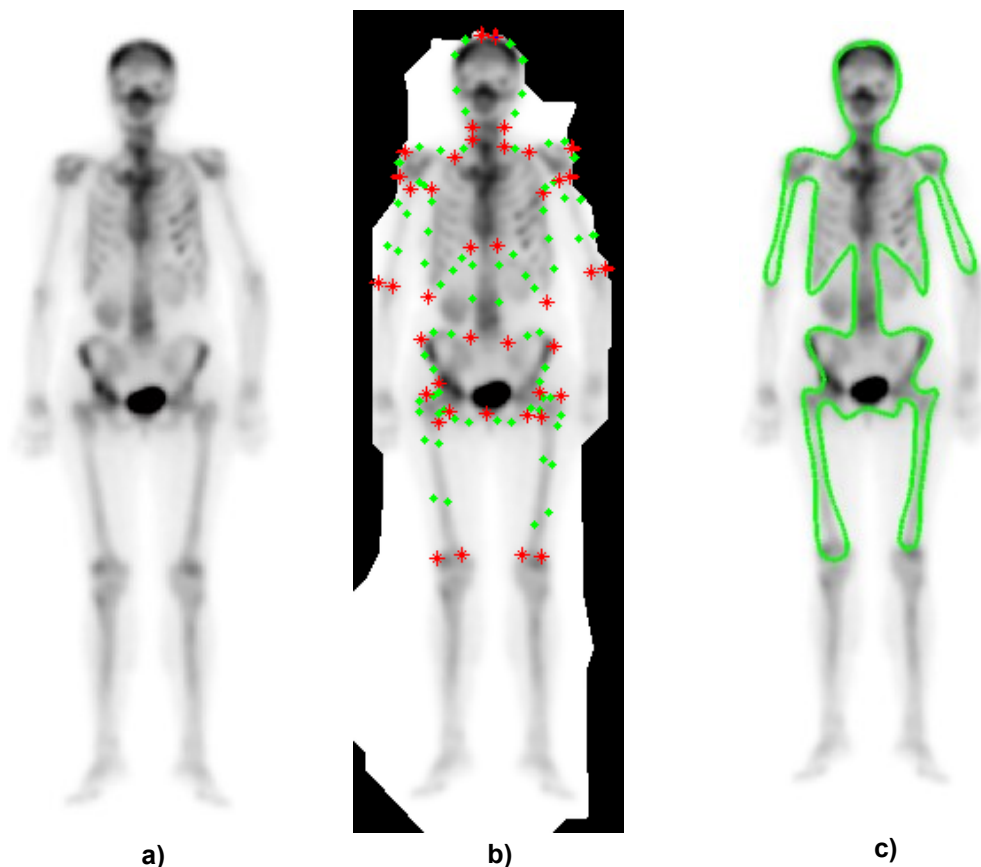


Figura 5.7 – Corpo Inteiro. a) Imagem treinada; b) pontos manualmente anotados; c) imagem sobreposta com os pontos selecionados.

5.5.2. Modelo de Forma do Crânio

A seguinte análise foca-se na configuração do plano anterior do crânio. Assim, foi construído um PDM a partir de 10 imagens manualmente anotadas com 16 pontos ao longo da fronteira como discriminado na figura 5.8 e considerando a simetria em relação ao plano sagital (8 pontos em cada plano):

- 3 pontos no osso frontal;
- 2 pontos no osso temporal;
- 3 pontos na mandíbula;

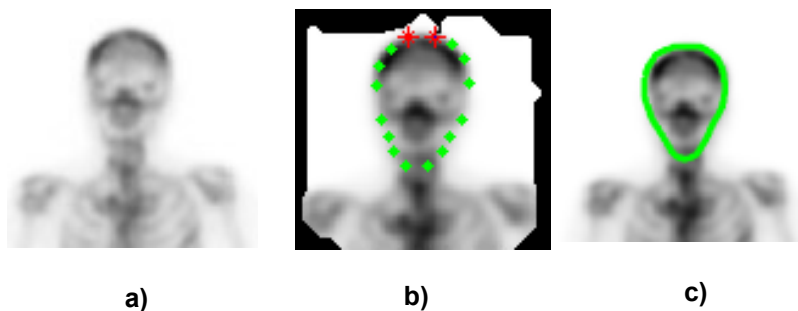


Figura 5.8 - Região do crânio. a) Imagem treinada; b) pontos manualmente anotados; c) imagem sobreposta com os pontos selecionados.

Através da análise da tabela 5.2, é possível evidenciar que os primeiros 5 modos do modelo estatístico deformável são capazes de explicar 93% de toda a variância, do modelo da forma do crânio, enquanto que os primeiros 6 modos conseguem explicar 93% de toda a variância. Isto indica que o PDM construído é capaz de reduzir o *data set* utilizado para representar todas as formas do crânio.

Tabela 5.2 - Percentagem retida ao longo dos primeiros 6 modos de variação do modelo construído para o crânio.

Modo de Variação	Percentagem retida	Percentagem retida cumulativa
λ_1	31.43%	31.43%
λ_2	30.23%	61.66%
λ_3	16.92%	78.58%
λ_4	7.44%	86.01%
λ_5	6.02%	93.45%
λ_6	3.56%	95.59%

5.5.3. Modelo de Forma do Tórax

No caso do Modelo de Distribuição de Pontos da zona costal posterior, foram manualmente anotados um total de 23 pontos ao longo das fronteiras do mesmo. A figura 5.9, apresenta a disposição desses pontos.

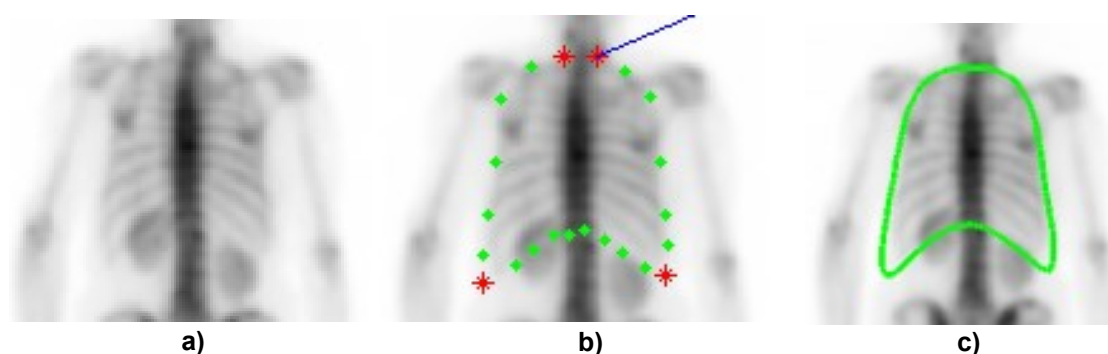


Figura 5.9 - Região da região costal. a) Imagem treinada; b) pontos manualmente anotados; c) imagem sobreposta com os pontos selecionados.

A partir da tabela 5.3, pode-se observar que os primeiros três modos do modelo da forma explicam 94% de toda a variância da zona costal posterior. E com apenas quatro modos de variação é possível explicar 97% de toda a variação da zona costal. Mais uma vez, este é um indicador que o *data set* utilizado pode ser substancialmente reduzido.

Tabela 5.3 - Percentagem retida ao longo dos primeiros 4 modos de variação do modelo construído para o tórax.

Modo de Variação	Percentagem retida	Percentagem retida cumulativa
λ_1	59.69%	59.69%
λ_2	29.01%	88.71%
λ_3	5.89%	94.59%
λ_4	2.69%	97.29%

5.5.4. Modelo de Forma do Pélvis

A seguinte análise centra-se na configuração do plano anterior da pélvis. Assim, foi construído um PDM a partir de 10 imagens manualmente anotadas com 23 pontos ao longo da fronteira, considerando uma simetria relativamente ao plano sagital, à exceção da sínfise púbica. O Modelo de Distribuição de Pontos encontra-se na figura 5.10:

- 5 pontos no ílium direito e esquerdo respectivamente;
- 3 pontos na púbis direita e esquerda;
- 3 pontos no isquium direito e esquerdo;
- 1 ponto na sínfise púbica;

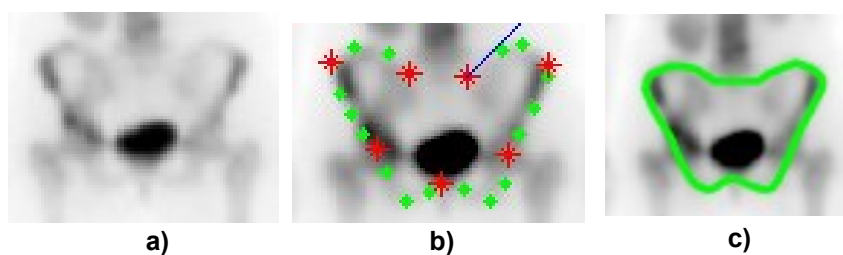


Figura 5.10 - Região do pélvis. a) Imagem treinada; b) pontos manualmente anotados; c) imagem sobreposta com os pontos selecionados.

No modelo da forma da pélvis é possível verificar que a partir do quinto modo de variação (tabela 5.4) a percentagem que explica toda a variância é de 93%. Uma vez mais este é um indicador que o *data set* utilizado pode ser reduzido.

Tabela 5.4 - Percentagem retida ao longo dos primeiros 6 modos de variação do modelo construído para a pélvis.

Modo de Variação	Percentagem retida	Percentagem retida cumulativa
λ_1	46.61%	46.61%
λ_2	23.91%	70.52%
λ_3	11.31%	81.83%
λ_4	6.76%	88.59%
λ_5	4.79%	93.37%

5.5.5. Modelo da Forma do Fémur

O PDM do fémur foi construído a partir de 10 imagens manualmente anotadas com 19 pontos distribuídos ao longo da fronteira do fémur, como discriminado na figura 5.11:

- 2 pontos, no epicondilo medial e lateral;
- 7 pontos no corpo do fémur;
- 10 pontos em redor da cabeça e dos tubérculos do fémur;

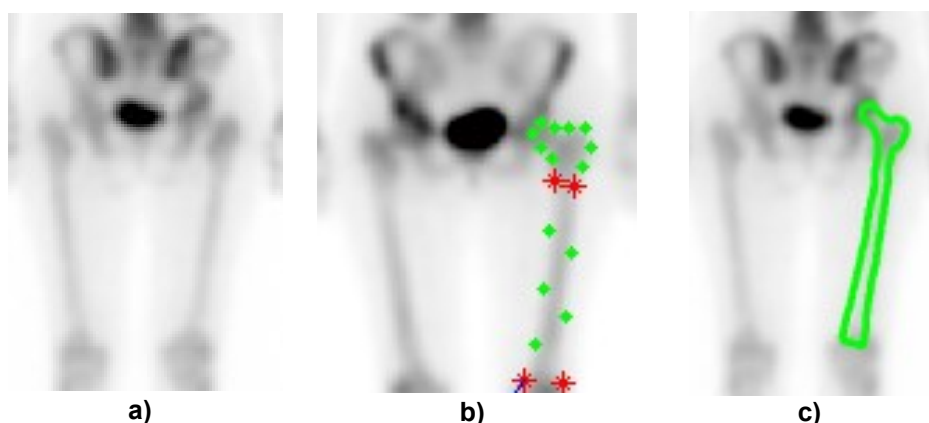


Figura 5.11 - Região da região do fémur. a) Imagem treinada; b) pontos manualmente anotados; c) imagem sobreposta com os pontos selecionados.

A partir da tabela 5.5, pode-se observar que o primeiro modo da forma explica 80% de toda a variância do fémur. Com apenas dois modos é possível explicar aproximadamente 97% de toda a variância da forma do fémur.

Tabela 5.5 - Percentagem retida ao longo dos primeiros 2 modos de variação do modelo construído para o fémur.

Modo de Variação	Percentagem retida	Percentagem retida cumulativa
λ_1	80.40	80.40
λ_2	16.39	96.80

5.5.6. Avaliação da Qualidade da Segmentação

Com o fim de avaliar a qualidade da segmentação do presente método foram segmentadas as mesmas regiões manualmente. Para comparar as duas segmentações, foram consideradas três medidas. A distância euclidiana entre centroides, o coeficiente de Dice e a distância de Hausdorff foram as três medidas consideradas neste trabalho, que permitem comparar a imagem segmentada manualmente com o modelo de forma.

a) Distância entre centroides

A distância mais simples para comparar formas é a distância Euclideana.

A partir das imagens binárias obtidas para a segmentação manual e para a segmentação a partir do modelo estatístico, é necessário encontrar a posição do centroide (centro de massa) de cada uma das imagens. Sendo a posição do centroide da região segmentada manualmente dada por (x_{man}, y_{man}) e a posição do centroide da região segmentada automaticamente como (x_{seg}, y_{seg}) , a distância euclidiana entre centroides é dada por:

$$DE = \sqrt{(x_{man} - x_{seg})^2 + (y_{man} - y)^2}$$

b) Coeficiente de Dice

O coeficiente de Dice é uma medida estatística usada para comparar dois exemplos, neste caso particular, duas imagens. A partir da estrutura segmentada manualmente (A), da estrutura segmentada a partir do modelo estatístico (B), e $|*|$ a representar o tamanho do set binário, o coeficiente de Dice é definido por:

$$C_{dic} = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}$$

O coeficiente de Dice representa o rácio da sobreposição das duas regiões segmentadas ($0 \leq C_{dic} \leq 1$). O valor máximo de C_{dic} é de 1, quando as duas regiões segmentadas são idênticas, e o valor mínimo é de 0 quando as regiões segmentadas não estão sobrepostas.

c) Distância de Hausdorff

A distância de Hausdorff tem sido muito utilizada para comparar imagens. Esta, corresponde à distância máxima de um conjunto de pontos, ao ponto mais próximo noutro conjunto de pontos. Assim, a distância de Hausdorff, de um conjunto A para um conjunto B é definida por:

$$h(A, B) = \max_{a \in A} \{ \min_{b \in B} \{ d(a, b) \} \},$$

onde a e b são os pontos do conjunto A e B respectivamente, e $d(A, B)$ é qualquer métrica entre esses. Nesta tese, é considerada $d(A, B)$ como a distância euclideana entre a e b.

5.5.7. Análise de Resultados

Foram realizadas as segmentações obtidas através do modelo do crânio, da pélvis, da região costal posterior e do fêmur com o intuito de as comparar com as segmentações manuais de cada uma destas regiões. Para além da comparação visual foram também comparadas as segmentações através das medidas anteriormente mencionadas. Para o efeito foram segmentadas dez cintigrafias ósseas.

Crânio

A figura 5.12, apresenta uma das dez imagens originais utilizadas. A figura 5.12b) refere-se à segmentação por modulação estatística, enquanto que a figura 5.12c) corresponde à segmentação manual realizada pela delimitação das fronteiras através do comando *imellipse* do Matlab. De realçar que a segmentação automática delimita com mais acentuação as fronteiras da mandíbula.

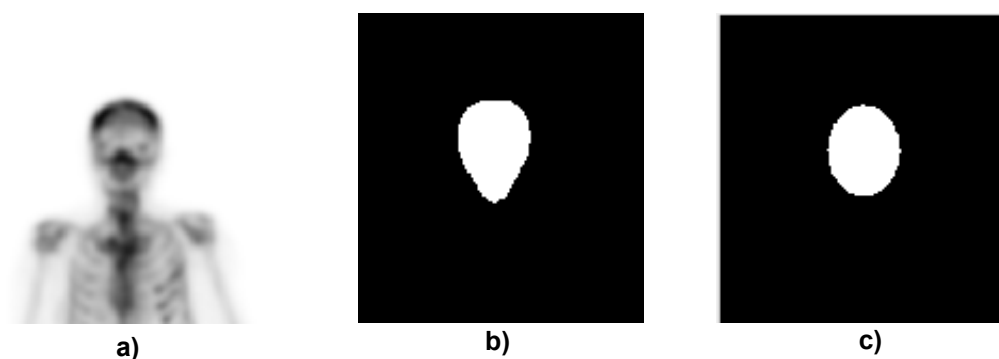


Figura 5.12 - a) Imagem treinada do crânio; b) segmentação através do modelo de forma; c) segmentação manual.

No que diz respeito aos resultados obtidos pelas três medidas utilizadas para comparar os métodos de segmentação, verificou-se que a distância média entre os centroides foi de 4.49 pixels sendo que estes resultados possuem um desvio padrão de 2.48 pixels. Relativamente ao Coeficiente de Dice, os resultados oscilam de 0.846 a 0.925. A média da distância de Hausdorff é de 3.24 pixels (tabela 5.6). Os resultados destas três medidas mostram que existe semelhança entre as imagens, principalmente devido aos elevados resultados do coeficiente de Dice, que são próximos de 1 (figuras 5.13 a 5.15).

Tabela 5.6 - Média e erro do desvio padrão das segmentações obtidas do crânio.

Distância entre centroides	Coeficiente de Dice	Hausdorff
4.49±2.48	0.89±0.024	3.24 ±0.53



Figura 5.13 - Gráfico da distância euclidiana entre os centroides na segmentação do crânio para as 10 imagens.



Figura 5.14 - Gráfico do coeficiente de Dice na segmentação do crânio para as 10 imagens.

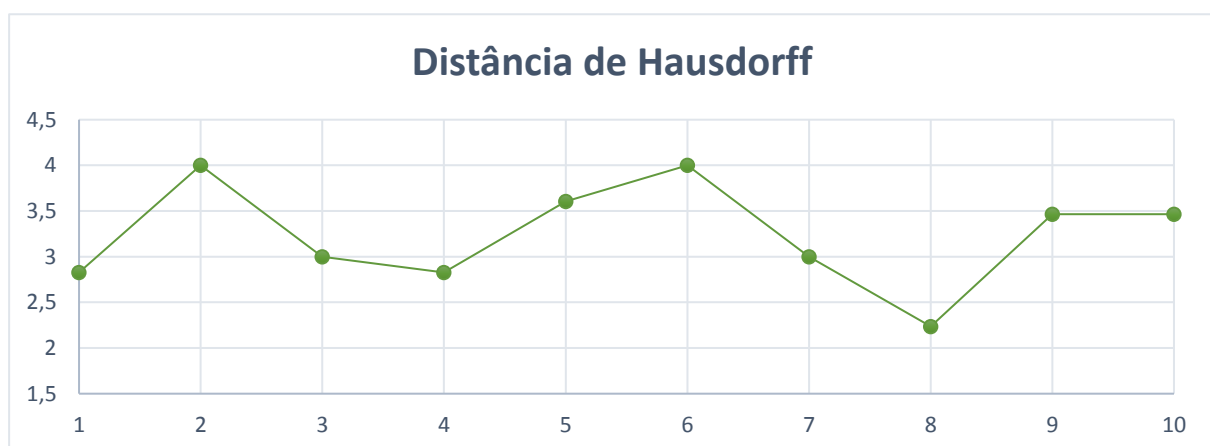


Figura 5.15 - Gráfico da distância de Hausdorff na segmentação do crânio para as 10 imagens

Pélvis

A segmentação do modelo da pélvis foi comparada à segmentação manual. Visualmente, as imagens obtidas são semelhantes, sendo que na segmentação manual (figura 5.16b) é possível distinguir melhor a púbis e o isquium.

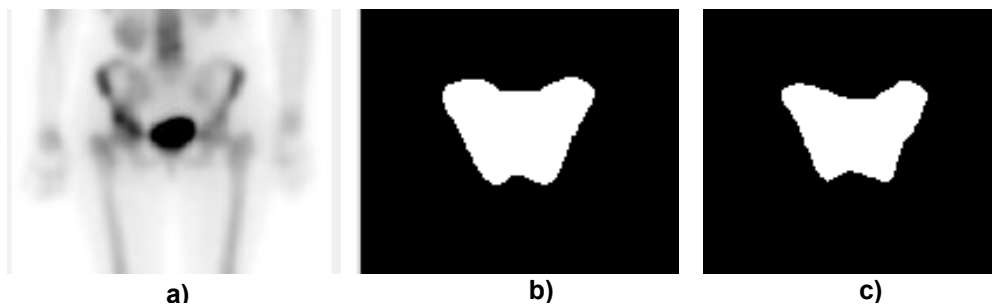


Figura 5.16 - a) Imagem treinada da pélvis; b) segmentação através do modelo de forma; c) segmentação manual.

Analisando as imagens de forma mais objetiva é perceptível relativamente aos resultados obtidos na distância euclidiana entre centroides que a média desta é de 3.44 pixels o que traduz na proximidade dos centros de massa das duas segmentações. No coeficiente de Dice, os resultados oscilam de aproximadamente 0.87 a 0.925. Estes resultados são elevados e mostram elevada similaridade entre as segmentações. A distância de Hausdorff é em média de 5.64 pixels o que à semelhança da distância entre centroides mostram que as segmentações são semelhantes (tabela 5.7).

Em suma, é possível concluir, quer pela avaliação visual ou das três medidas utilizadas para comparar as segmentações, que as segmentações são semelhantes (figuras 5.17-5.19).

Tabela 5.7 - Média e erro do desvio padrão das segmentações obtidas da pélvis.

Distância entre centroides	Coefficiente de Dice	Hausdorff
3.44±1.62	0.91±0.021	5.64 ±0.72

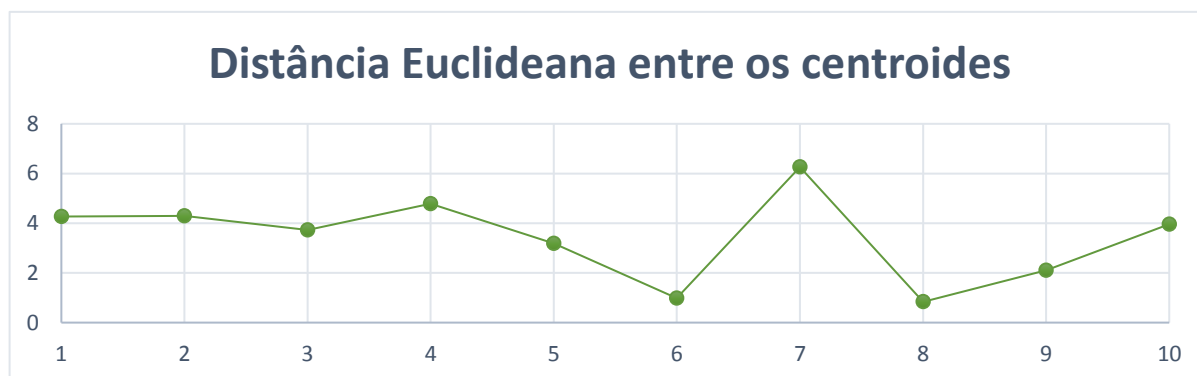


Figura 5.17 - Gráfico da distância euclidiana entre os centroides na segmentação da pélvis para as 10 imagens.



Figura 5.18 - Gráfico do coeficiente de Dice na segmentação da pélvis para as 10 imagens.



Figura 5.19 - Gráfico da distância de Hausdorff na segmentação da pélvis para as 10 imagens.

Região Costal Posterior

As imagens provenientes das segmentações da região costal posterior são visualmente semelhantes (figura 5.20).

A distância euclidiana entre centroides neste modelo é semelhante à obtida nos dois modelos anteriores. Os resultados do coeficiente de Dice são igualmente elevados, sendo este é um bom indicador para inferir a semelhança das imagens, e a distância de Hausdorff é de 5.41 pixels (tabela 5.8). Mais uma vez é possível concluir que as segmentações são semelhantes (figuras 5.21-5.23).

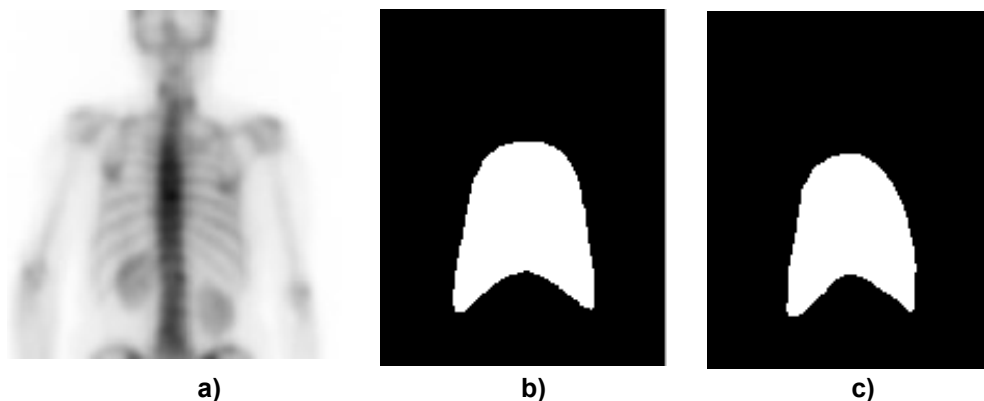


Figura 5.20 - a) Imagem treinada; b) segmentação através do modelo de forma; c) segmentação manual.

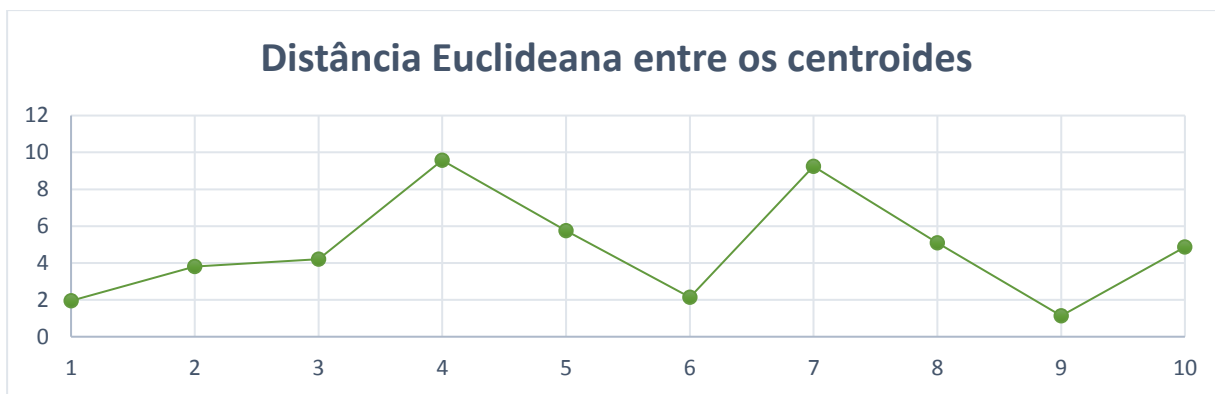


Figura 5.21 - Gráfico da distância euclidiana entre os centroides na segmentação da região costal para as 10 imagens.



Figura 5.22 - Gráfico do coeficiente de Dice na segmentação da região costal para as 10 imagens.

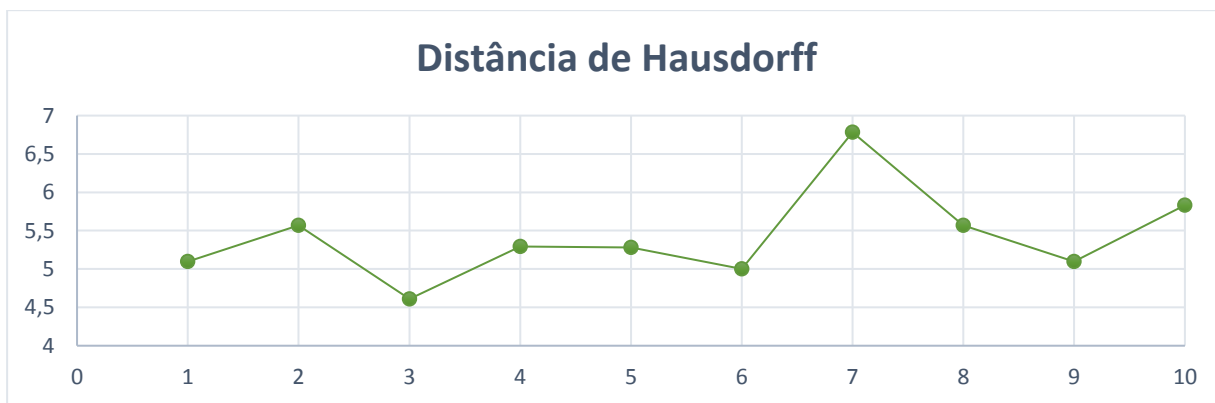


Figura 5.23 - Gráfico da distância de Hausdorff na segmentação da região costal para as 10 imagens.

Tabela 5.8 - Média e erro do desvio padrão das segmentações obtidas do tórax.

Distância entre centroides	Coeficiente de Dice	Hausdorff
4.78±2.71	0.89±0.038	5.41 ±0.56

Fémur

Os modelos de segmentação do fémur foram comparados com modelos segmentados manualmente (figura 5.24). A média da distância euclidiana entre centroides é superior em comparação com modelos anteriores (10.91 pixels). Além disso, verifica-se uma elevada oscilação entre os modelos segmentados, de destacar o caso da imagem 2 onde a distância entre centroides das segmentações foi de aproximadamente 0 em comparação com a segmentação manual, e logo de seguida na imagem 3 a distância entre centroides é superior a 20 pixels (figura 5.25). Os resultados obtidos para o coeficiente de Dice são inferiores em comparação com os modelos de outras regiões apresentadas, sendo que a média deste coeficiente está em 0.67. A distância de Hausdorff é em média 3.98. Estes resultados mostram que para a segmentação do fémur, os resultados comparativos das duas segmentações não são tão satisfatórios como nas regiões segmentadas anteriormente. Existem dois fatores que podem contribuir para estes resultados: por um lado, é difícil segmentar manualmente a cabeça do fémur; por outro lado, também se pode melhorar o modelo de forma do fémur aumentando o número de pontos manualmente anotados.

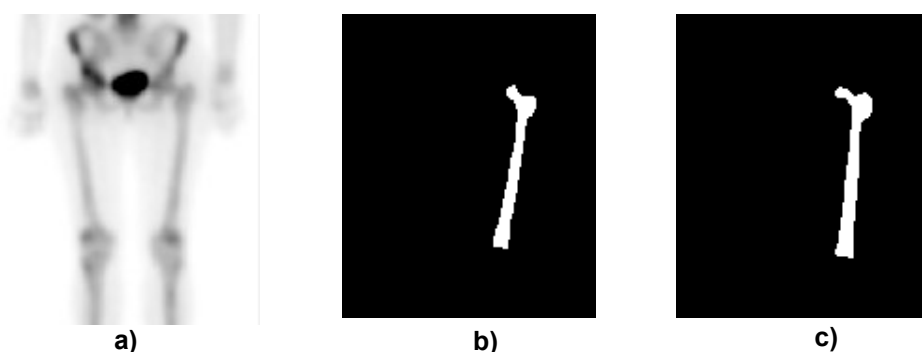


Figura 5.24 - a) Imagem treinada; b) segmentação através do modelo de forma; c) segmentação manual.

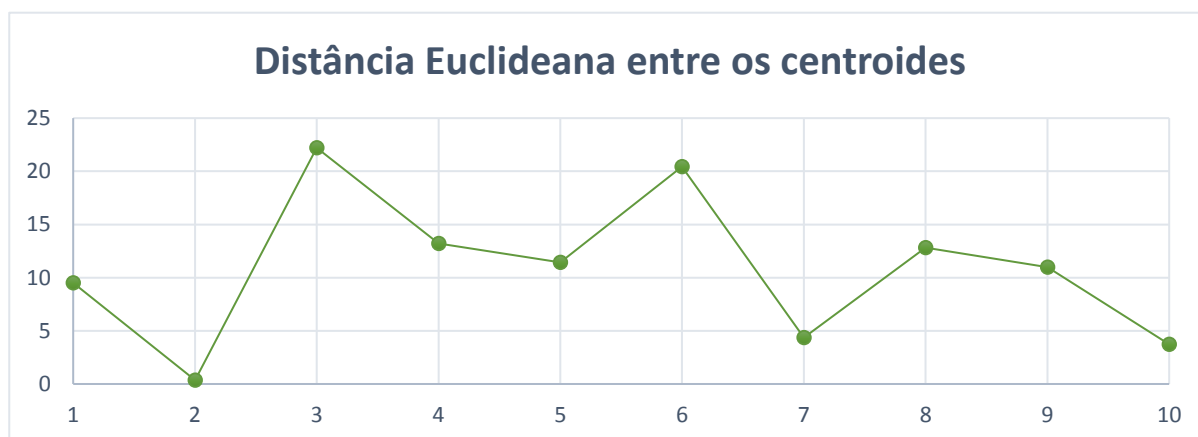


Figura 5.25 -Gráfico da distância entre centroides na segmentação da região fémur para as 10 imagens.



Figura 5.27 - Gráfico do coeficiente de Dice na segmentação da região costal para as 10 imagens.

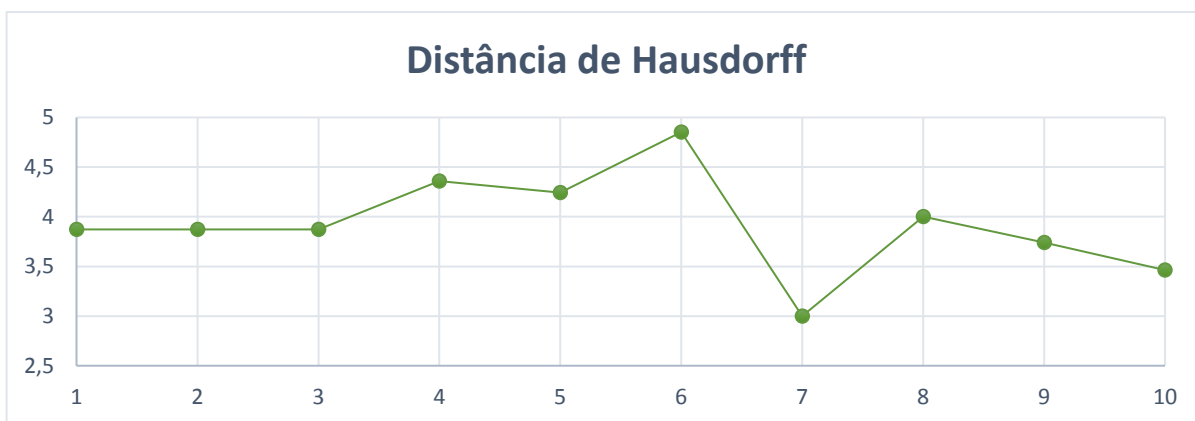


Figura 5.26 - Gráfico da distância de Hausdorff na segmentação da região fêmur para as 10 imagens.

Tabela 5.9 - Média e erro do desvio padrão das segmentações obtidas do fêmur.

Distância entre centroides	Coeficiente de Dice	Hausdorff
10.91±6.59	0.67±0.073	3.98 ±0.48

A figura 5.28, apresenta as imagens provenientes da segmentação do modelo do fêmur e da segmentação manual. Estas segmentações dizem respeito à imagem 9.

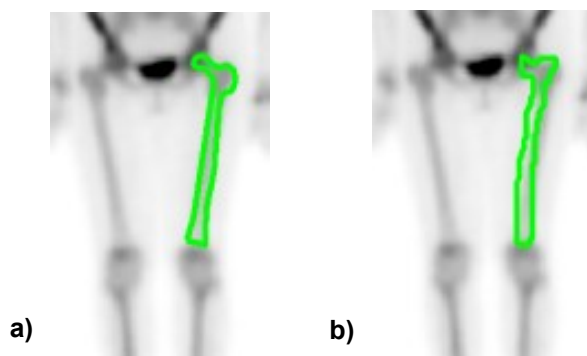


Figura 5.28 - Segmentações do fêmur; a) modelo de forma; b) segmentação manual.

5.6. Segmentação de Metástases

Para além de segmentar as regiões do esqueleto, existe a necessidade de segmentar as metástases.

5.6.1. Metodologia

O algoritmo utilizado para segmentar as metástases, foi o *region growing* já implementado em Matlab. Este método permite o crescimento de regiões a partir de uma semente. A região cresce iterativamente através da comparação com os pixels vizinhos. A diferença entre a intensidade do pixel e a média de intensidade da região é utilizada como medida de semelhança. O processo termina quando a diferença de intensidade entre a média da região e o novo pixel se torna maior que um certo limite. Assim, os valores de *threshold* utilizados para comparação com a segmentação manual foram de: 0.1, 0.2 e 0.3. À figura 5.29 foi aplicado o algoritmo com os limiares mencionados.



Figura 5.29 - Cintigrafia óssea de doente com metastização óssea multifocal.

5.6.2. Análise de Resultados

Com o intuito de avaliar a qualidade de segmentação do algoritmo, este foi aplicado a três metástases diferentes (figura 5.29). Em cada uma das metástases, foi realizada a segmentação manual e com o algoritmo com diferentes valores de *threshold*. A segmentação com cada um dos *thresholds* foi comparada com a segmentação manual através da distância euclideana entre centroides, o coeficiente de Dice e a distância de Hausdorff.

Através de uma análise subjetiva (figura 5.30 – 5.32) baseada na seguinte sequência de imagens, é possível verificar que no caso da primeira metástase, qualquer um dos *thresholds* utilizados permitem identificá-la corretamente. Porém, com $T=0.2$ são obtidos resultados visualmente mais semelhantes com a segmentação manual. Na metástase 2, valores de *threshold* de 0.1 e 0.2 são capazes de a detetar, sendo que o último é mais semelhante à segmentação manual, e, quando $T=0.3$, o algoritmo cresce para outras regiões com intensidades semelhantes e que não são importantes. Por fim, no caso da terceira metástase, verifica-se que apenas com $T=0.1$ é possível detetá-la corretamente, os restantes limites não são viáveis para o efeito.

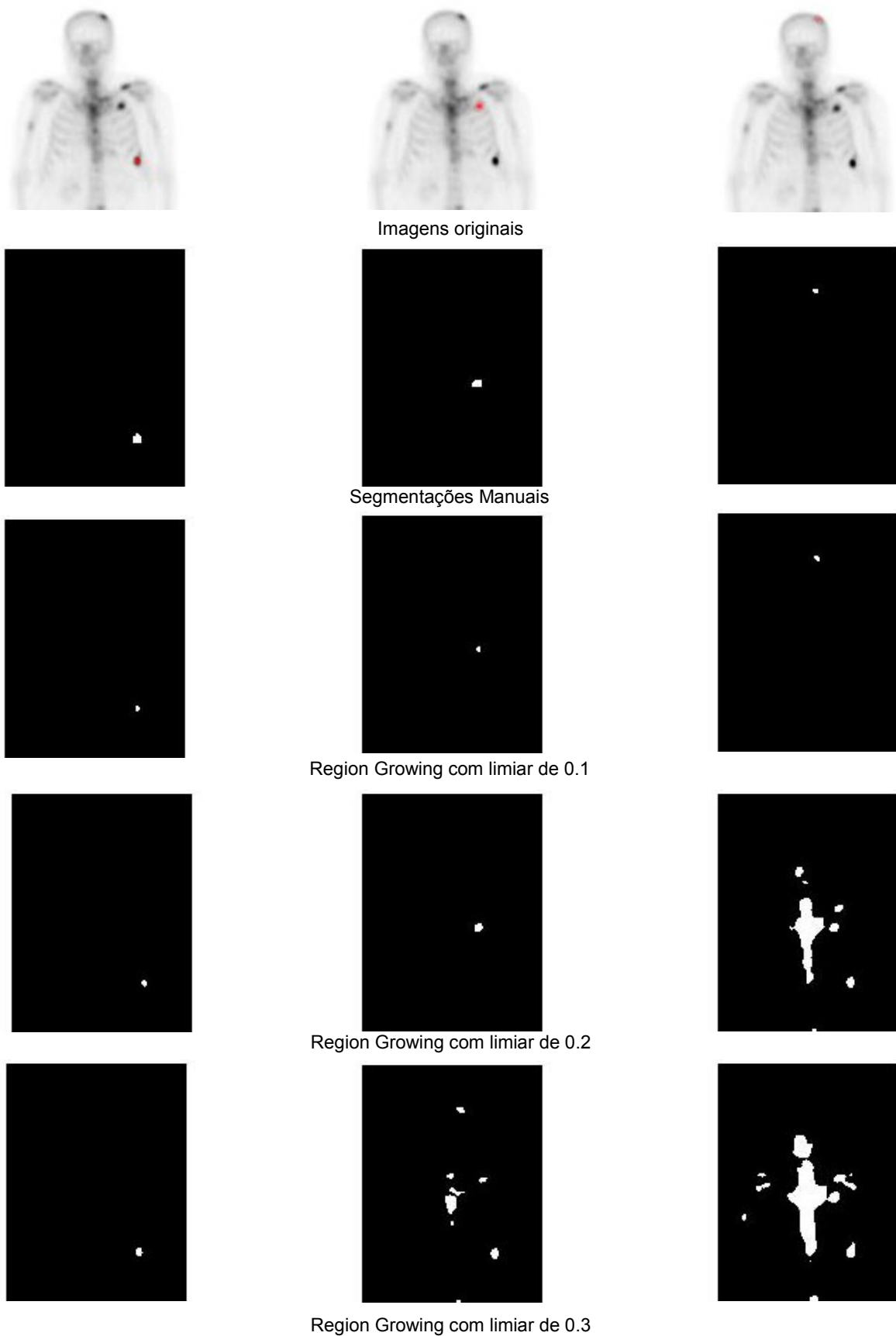


Figura 5.30 - Imagem com três metásteses distintas, com as respectivas segmentações manuais e com o algoritmo de crescimento de regiões com limiar de 0.1, 0.2 e 0.3.

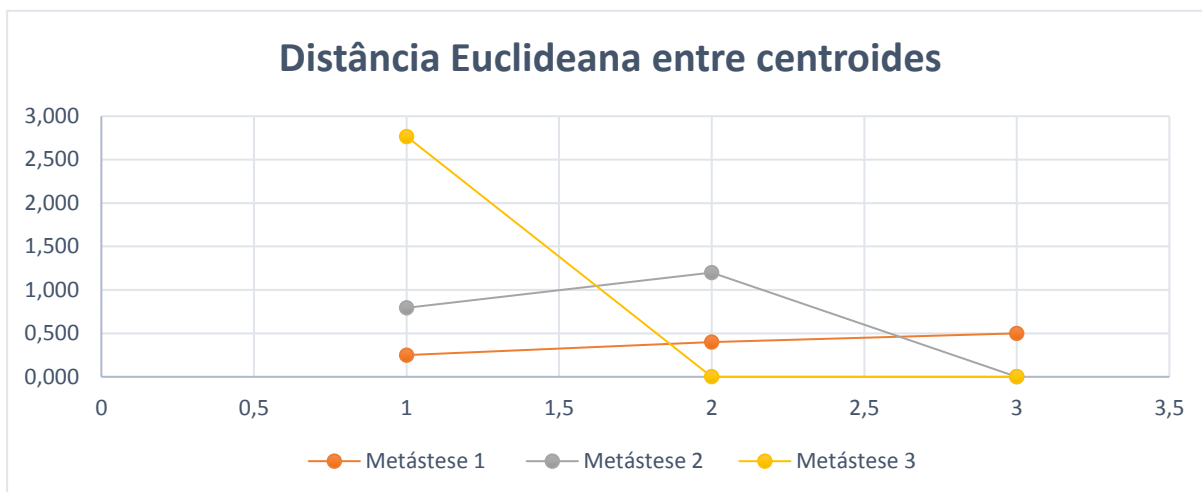


Figura 5.31 - Gráfico com a distância euclidiana entre centroides obtidas para cada uma das metástases.

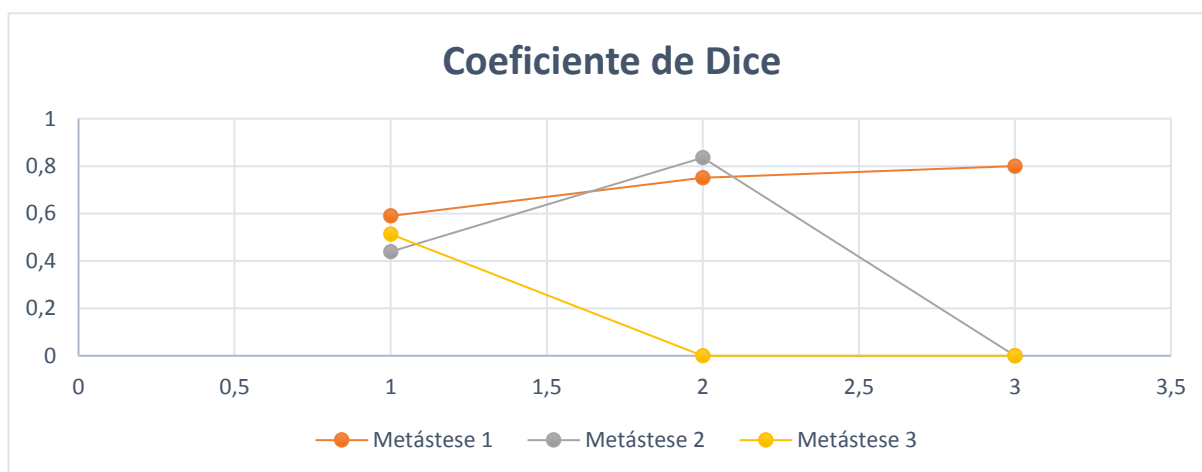


Figura 5.32 - Gráfico com o coeficiente de Dice para cada uma das metástases.

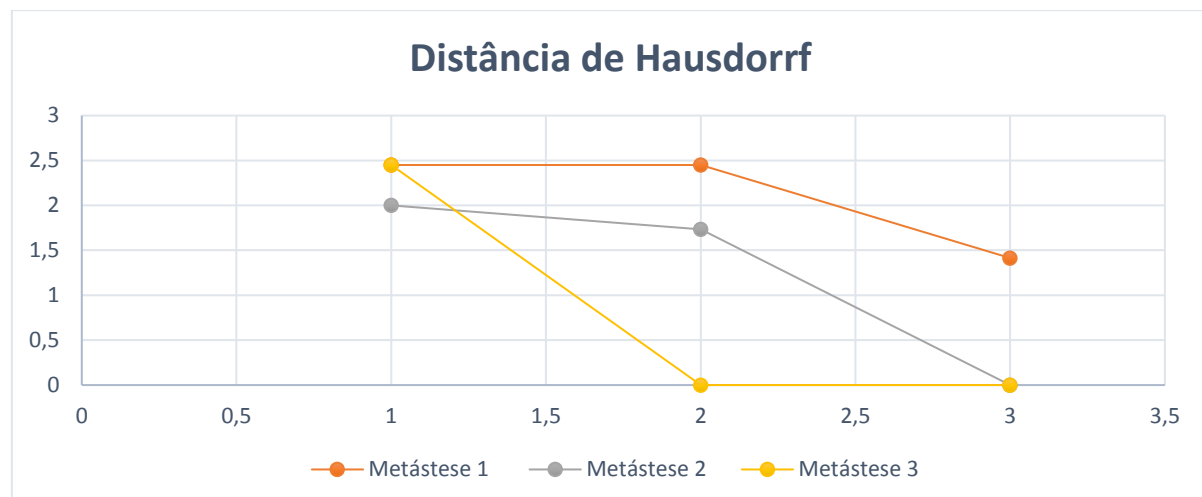


Figura 5.33 - Gráfico com a distância de Hausdorff obtida para cada uma das metástases.

Analisando de forma objetiva as diferenças obtidas, é possível verificar que no caso da metástase 1, a distância entre centroides aumenta à medida que o valor de T aumenta. Contudo, este aumento não é considerado significativo. O coeficiente de Dice, aumenta quase para o dobro desde o

valor de *threshold* de 0.1 para 0.3 enquanto que a distância de Hausdorff diminui substancialmente. Tendo em conta estes resultados, é possível chegar à conclusão que, um limiar de 0.3 dá origem a segmentações mais semelhantes à manual. Nos resultados obtidos da metástase 2, a distância entre centroides aumenta significativamente, até que para um limiar de 0.3 é inexistente. O mesmo acontece com o coeficiente de Dice e a distância de Hausdorff. Na metástase 3, apenas para um limiar de 0.1 é que a metástase é corretamente detetada.

Quando o limiar é de 0.1, as metástases são identificadas corretamente. Para valores de limiar de 0.2 e 0.3, é possível verificar que o algoritmo, como tem um *threshold* mais elevado, vai acumular pixels vizinhos, isto porque a diferença entre a média de intensidades da região e a intensidade do pixel é inferior ao limiar estipulado e por isso o algoritmo vai acumulando essas regiões.

Assim, e apenas baseando-se nas três metástases analisadas, é possível concluir que valores de T próximos de 0.1, fornecem segmentações mais próximas com a segmentação manual. Apesar da metástase presente no tórax não sustentar esta conclusão é importante referir que aquela é uma região muito bem delimitada devido à elevada captação do radiofármaco e, normalmente, as regiões metastáticas não estão sempre assim definidas. Normalmente as metástases surgem como aquelas que estão presentes na clavícula ou no crânio.

5.7. Conclusão

Para a suavização das imagens cintigráficas foram estudados os efeitos da Difusão Anisotrópica, do filtro de Wiener e da aplicação de máscaras medianas. Verificou-se que visualmente os três apresentam resultados semelhantes, mas, a difusão anisotrópica mostrou resultados ligeiramente superiores e ainda mostrou que o número de iterações altera a qualidade de imagem. Pode então concluir-se que este é o filtro mais apropriado, porque, para além de ter apresentado os melhores resultados, permite ajustar o número de iterações até que seja obtido um resultado satisfatório, com a remoção do ruído e suavização das bordas sem perda da qualidade de imagem, uma vez que as imagens cintigráficas não apresentam sempre a mesma uniformidade.

Para segmentar as regiões do esqueleto foram utilizados os modelos de distribuição de pontos e foram segmentadas como exemplo quatro regiões, nomeadamente o crânio, a pélvis, a região costal posterior e o fémur. Os modelos são provenientes de dez imagens manualmente anotadas para cada um dos modelos. As segmentações provenientes dos modelos foram comparadas com segmentações manuais. Visualmente, as segmentações das regiões são semelhantes, a maior diferença visual está no fémur principalmente em torno da cabeça do fémur. Para uma avaliação quantitativa foram utilizadas três medidas, nomeadamente a distância euclidiana entre centroides, o coeficiente de Dice e a distância de Hausdorff. No caso do crânio, da pélvis e da região costal posterior os resultados destas medidas indicam elevada similaridade entre as segmentações. A maior distinção está no caso do fémur, visto que para este caso os resultados do coeficiente de Dice foram inferiores e a distância entre centroides foi superior, o que indica que as semelhanças para este modelo não foram igualmente satisfatórias como para os modelos anteriores. Esta distinção pode ser resolvida com a melhor distribuição dos pontos manualmente anotados ao longo da fronteira do fémur na construção do modelo deste.

Por fim, foi avaliada a eficiência do algoritmo *region growing* na deteção de metástases ósseas. Além disso, pretendia-se identificar o valor de limiar mais adequado para o efeito. Verificou-se que, para um limiar de 0.1 o algoritmo deteta apenas as metástases e não se estende a regiões que não são importantes para o propósito. Porém, valores de *threshold* de 0.3 podem ser úteis em cintigrafias onde as metástases estão localizadas por todo o esqueleto (os denominados *superscans*) e é difícil identificar apenas uma metástase. Assim, o algoritmo estende-se por toda a região metastizada com apenas uma semente.

Capítulo 6

Modelo para quantificação da captação de radiofármaco em Cintigrafias Ósseas

6.1. Introdução

Neste capítulo é apresentado um modelo que permite a deteção e quantificação semi-automática de metástases onde existiu maior captação de radiofármaco. Através dos resultados obtidos no capítulo 5 desenvolveu-se um modelo. A partir desse modelo é possível introduzir a imagem, realçá-la, segmentar as regiões do esqueleto e as zonas de maior captação do radiofármaco. No fim são obtidos índices, que permitem avaliar quantitivamente a extensão das duas patologias mencionadas. Na secção 6.3 encontram-se as fórmulas que levaram à determinação dos índices de captação para cada uma das aplicações. A secção 6.4 diz respeito aos passos que levaram ao desenvolvimento do modelo. O modelo desenvolvido foi aplicado em cintigrafias ósseas com ^{99m}Tc -MDP para avaliar a resposta à terapêutica de 15 doentes com metastização óssea multifocal (secção 6.5). Em adição, o mesmo modelo foi igualmente aplicado a 70 cintigrafias ósseas com ^{99m}Tc -DPD, que permite visualizar a captação de radiofármaco no miocárdio em doentes com amiloidose com envolvimento cardíaco (secção 6.6). Na última secção (6.7) encontram-se as principais conclusões do capítulo.

6.2. Objetivos

Considerando o objetivo geral do trabalho (secção 1.2), este capítulo tem como objetivos:

- Desenvolver um modelo para a quantificação de captação de radiofármaco a partir de várias metodologias;
- Avaliar o desempenho do modelo em comparação com dados clínicos;

6.3. Índices de Captação

A determinação dos índices de captação está dependente da intensidade dos píxeis da imagem. Contudo, a abordagem para o cálculo de cada uma das situações, nomeadamente no caso da metastização óssea e no caso de pacientes com amiloidose é distinta.

6.3.1. Metastização óssea multifocal

O cálculo do índice de captação depende do valor de intensidade dos píxeis. Assim, suponhamos que a metástase se localiza no tórax: nesse foco hipercaptante é procurado, através do comando *regionprops* do Matlab, o pixel com maior intensidade; no tórax, é igualmente procurado o pixel com intensidade máxima à exceção da região metastizada. O calculo do índice nesta região seria:

$$I = \frac{1 - \text{Pixel de intensidade máxima (M)}}{1 - \text{Pixel com intensidade máxima (R)}} \quad (6.1)$$

Onde, a intensidade é subtraída por um, uma vez que a intensidade dos píxeis teria sido convertida através do comando *imcomplement* (secção 5.5.1).

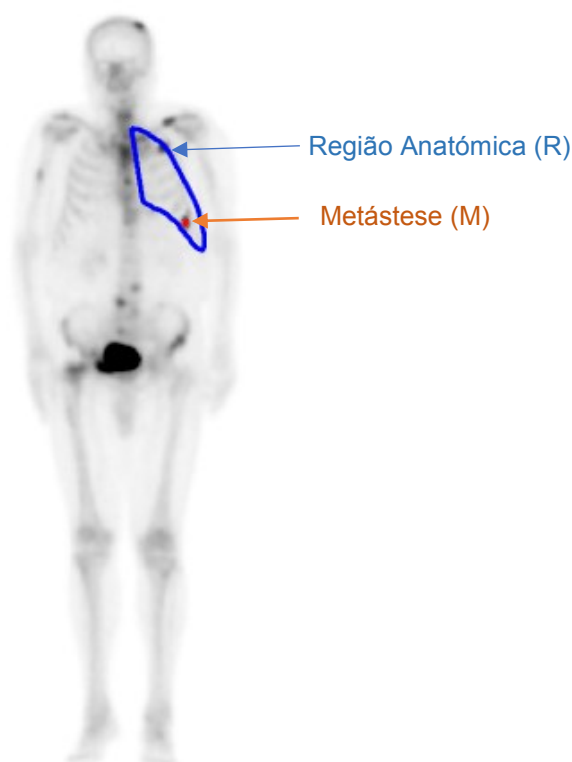


Figura 6.1 – Esquema-exemplo que representa as regiões de interesse para o cálculo dos índices de captação na metastização óssea multifocal.

O resultado final resulta do somatório de todas os resultados *I* obtidos (equação 6.1), assim é necessária a criação de uma variável global *I_{total}* em que à medida que vai encontrando correspondências entre o a metástase e a região onde este se localiza, realiza o cálculo presente na equação 6.1 e, este é somado ao resultado anterior, por exemplo:

$$I_{total} = I_{total} + I \quad (6.2)$$

A determinação do índice de captação pode ser sumariada nos seguintes passos:

- a) Selecionar as metástases;
- b) Computar o envolvimento tumoral baseado na intensidade dos pixels da imagem; na região anatómica onde se localiza o tumor, identificar o pixel de intensidade máxima nessa região (R) à exceção da região tumoral; identificar o pixel de intensidade máxima na região tumoral (M); calcular o rácio entre as duas intensidades;
- c) Adicionar todos os resultados de envolvimento tumoral de cada região.

É assim obtido um rácio entre a intensidade dos pixels, que permite comparar a intensidade máxima normal naquela região, de casos onde existe metastização.

6.3.2. Envolvimento cardíaco

Para a determinação do envolvimento cardíaco em doentes com amiloidose existe a necessidade de determinar quantitativamente a captação de radiofármaco no miocárdio através da intensidade máxima dos pixels de duas regiões de interesse, o tórax direito e o miocárdio. É assim estabelecido um rácio entre o pixel de intensidade máxima no miocárdio e o pixel de intensidade máxima no tórax direito. Esta relação é estabelecida com o tórax direito, porque assim é possível relacionar com o pixel de intensidade máxima normal na região torácica sem patologia.

$$I = \frac{\text{Pixel de intensidade máxima (C)}}{\text{Pixel de intensidade máxima (T)}} \quad (6.3)$$

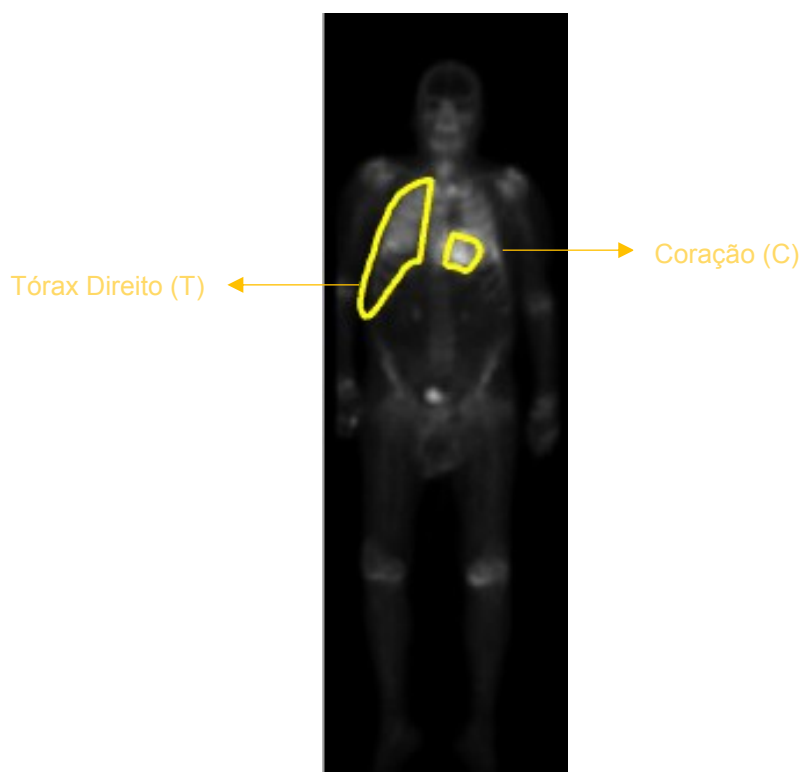


Figura 6.2 - Esquema com as regiões de interesse para despiste de amiloidose cardíaca.

6.4. Desenvolvimento do Modelo

A construção da interface tem como propósito contemplar todos os pontos acima referidos nomeadamente, o realce das imagens cintigráficas, a segmentação das regiões pelos modelos de forma e a seleção de metástases numa única página. Para isso, recorreu-se à aplicação do Matlab, a *Graphical User Interface (GUI)*.

6.4.1. Cintigrafias ósseas com ^{99m}Tc -MDP

I. Carregamento e Visualização das Imagens

Na GUI é possível recorrer aos diferentes comandos disponíveis para fazer o carregamento da imagem. O botão para o *load* da imagem encontra-se associado ao comando *uigetfile*, que permite abrir uma caixa de diálogo que lista todos os ficheiros existentes em formato *DICOM* existentes na pasta e, permite ao utilizador seleccionar o exame que pretende visualizar e analisar. A imagem seleccionada na pasta aparece replicada três vezes. As imagens neste formato, aparecem como projecções, onde a projecção anterior do corpo do paciente se encontra ao lado da projecção posterior. Com o intuito de analisar individualmente cada uma das projecções a imagem é dividida em duas. Para visualizar as diferentes projecções foram criadas *tabs*. Na primeira *tab* é possível encontrar a projecção anterior e na segunda *tab* a projecção posterior.

II. Remoção de ruído

Após a visualização do exame pretende-se filtrar a imagem. O utilizador dispõe de três botões que dizem respeito a este propósito, um para a máscara, para o filtro de Wiener e para a Difusão anisotrópica. Apenas um destes pode estar seleccionado. No caso da escolha da difusão anisotrópica, é aberta uma caixa de diálogo através do comando *inputdlg* que permite introduzir o número de iterações que a difusão vai fazer na imagem. Por defeito, essa caixa de diálogo encontra-se preenchida com 15 iterações (resultados secção 5.5.2), mas é possível ajustar esse número de acordo com a imagem.

III. Ajuste de Contraste

No caso do realce do contraste, está à disposição do utilizador um *slidebutton* que permite que permite ao utilizador ajustar o contraste mais favorável à imagem.

IV. Remoção do background

O *pushbutton* referente à remoção de fundo diz respeito ao procedimento mencionado na secção 5.5.3..

V. Seleccionar e segmentar as zonas de captação de radiofármaco

Em cada uma das *tabs* com as duas projecções, encontram-se *pushbuttons* que ao clicar sobre estes iniciam o algoritmo do *region growing*. O utilizador selecciona a semente onde

se encontra a metástase. Para cada uma é necessário clicar no botão para que o algoritmo inicie. Todas as coordenadas das sementes são guardadas numa *array* à qual se atribui o estatuto de variável global.

VI. Segmentação das regiões do esqueleto

Na respetiva tab, foi criado um *pushbutton* denominado de *Regions* que ativa os ASM e que permitirá identificar as regiões anatómicas na imagem.

O utilizador deve clicar na imagem a respetiva região anatómica que se pretende segmentar. As regiões anatómicas correm de forma contínua, desde o crânio, coluna, esterno, tórax, clavícula, úmero, pélvis e fémur.

Para facilitar a compreensão ao utilizador, na caixa de texto apresentada na tab, vão sendo disponibilizadas mensagens ao utilizador com a região onde é necessário realizar o clique.

Em casos de metastização óssea multifocal é mais apropriado a utilização do modelo de corpo inteiro, onde se encontra o botão denominado de *superscan*.

VII. Identificar em que região se encontra a metástase selecionada

À medida que se vai identificando a região anatómica, as coordenadas de todas as sementes guardadas na variável global são corridas para verificar se estas estão dentro dessa região, isto através do comando *inpolygon*. Neste comando, são introduzidos como *inputs*, as coordenadas das sementes que foram gravadas na variável global, e, as coordenadas das fronteiras da região anatómica analisada. Caso, o valor lógico do comando *inpolygon* seja de 1, isto significa que existe correspondência entre a metástase e a região, assim, os índices referidos na secção 6.3.1 são calculados e, o resultado obtido é gravado numa variável global. As correspondências seguintes são somadas a esta variável global para que se obtenha o resultado final.

Por fim, e para verificar o resultado final, ao clicar no botão *Create Results*, este faz com que seja aberta uma nova tab com a visão anterior e posterior do esqueleto com as metástases marcadas a vermelho. Além disso, surgem os resultados do número de metástases selecionadas, e o valor de *I* para a vista anterior, posterior e a total (soma das duas).

Como se pretende visualizar a avaliação da resposta à terapêutica, surge a necessidade de acompanhar a evolução do doente. Para isso, os resultados gerados do primeiro exame são gravados e é possível iniciar novamente todo o processo com a abertura do exame mais recente do doente. Por fim, ao clicar no botão, *Compare Results*, permite que os dois exames sejam exibidos lado a lado e o respectivo valor de *I* de cada um destes.

Filters

1st Image ▼

Anisotropic Wiener Mask

Enhancement

◀ ▶

Remove Background

Results

Data ▼

Save Results

Views

Anterior Posterior

Region Name	Index

◀ ▶

Create Results

Compare Studies

Press Start Hotspots button

Region Growing

Start


Edit Hotspots

Shape Models


Regions

Superscan


Shape Model



Hotspots



Skeleton



a estudo da avaliação à terapêutica óssea

6.4.2. Cintigrafias ósseas com ^{99m}Tc -DPD

O modelo até aqui elucidado é utilizado para avaliar a resposta à terapêutica da metastização óssea multifocal. Este modelo é aplicado a cintigrafias ósseas com ^{99m}Tc -MDP (figura 6.3).

Contudo, pretende-se também avaliar o índice de captação de radiofármaco no miocárdio para despiste de amiloidose cardíaca. Assim, para aplicar o mesmo modelo a cintigrafias ósseas com ^{99m}Tc -DPD é necessário realizar algumas alterações. Em primeiro lugar, neste caso não existe a necessidade de segmentar todas as regiões do esqueleto. As regiões de interesse são o tórax direito e o miocárdio, porque o objetivo deste modelo é quantificar a captação de radiofármaco no miocárdio. Estas regiões foram segmentadas com os modelos de forma. Em cada uma destas regiões é necessário encontrar o pixel de intensidade máxima (figura 6.4).

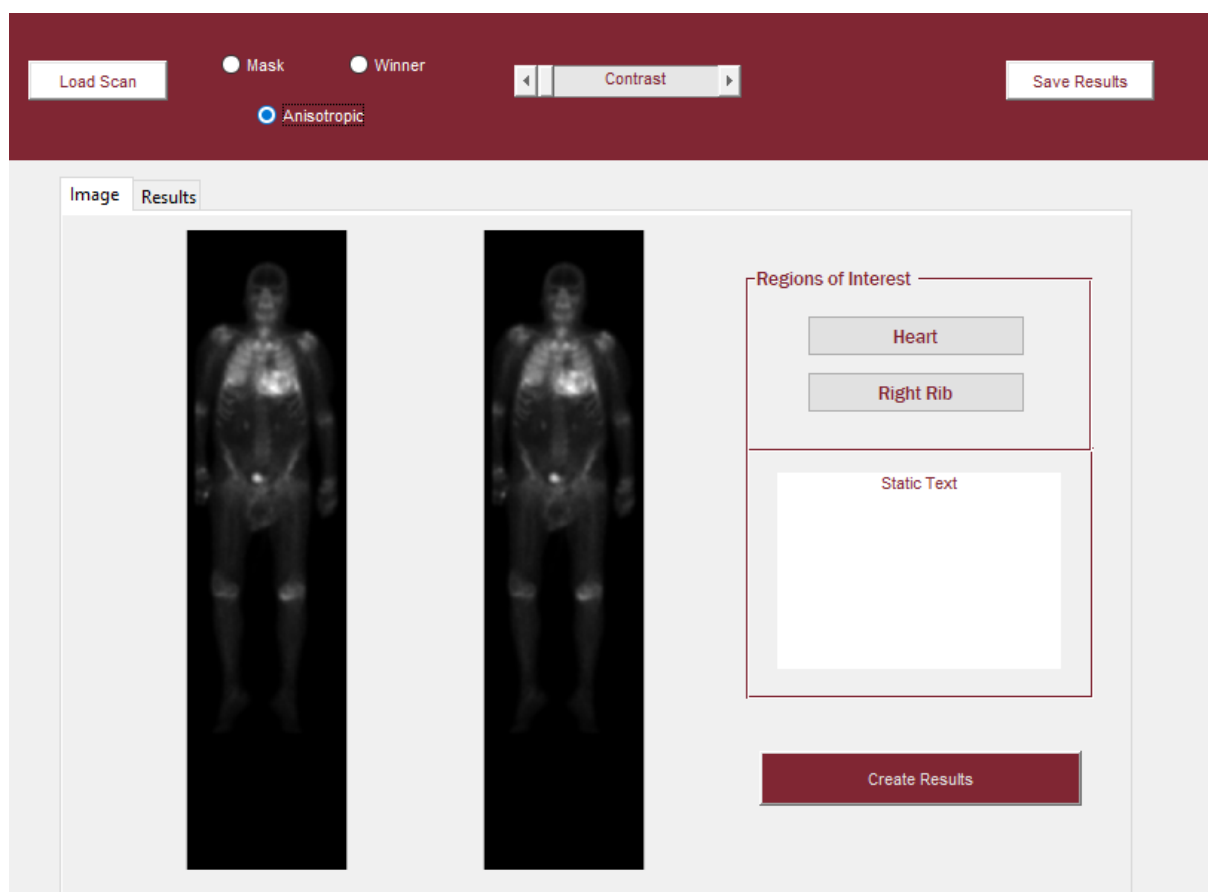


Figura 6.4 - Modelo implementado para despiste de amiloidose cardíaca.

6.5. Implementação do Modelo em Cintigrafias com ^{99m}Tc -MPD em doentes metastáticos

6.5.1. Metodologia

O modelo desenvolvido na secção 6.4 foi aplicado a 15 doentes com cancro. Foram analisados os dois últimos exames realizados por cada um dos doentes com o propósito de verificar se os índices obtidos são indicadores do estado de progressão ou regressão da doença óssea metastizada.

Em adição, os índices obtidos para avaliar o estado da doença foram comparados com os relatórios clínicos de cada doente.

6.5.2. Análise de Resultados

Na tabela 6.1 encontram-se os índices obtidos para cada doente. O índice de captação inicial, refere-se à penúltima cintigrafia realizada e o índice de captação atual diz respeito ao índice de captação da última cintigrafia realizada. Em adição, na última coluna encontram-se os resultados dos relatórios do último exame de cada doente.

Tabela 6.1 - Índices de captação obtidos nos dois estudos e resultados dos relatórios clínicos; Doentes de 1-7 com cancro da próstata (azul); Doentes com cancro da mama de 8-14 (rosa); Doente com cancro do pulmão (cinzento).

Doente	Índice Captação		Relatório
	Inicial	Actual	
1	2,76	1,61	Menor atividade osteoblástica
2	4	3,5	Menor atividade osteoblástica
3	4	5	Resposta Mista
4	2.65	2.1	Focos sobreponíveis em relação ao último estudo
5	3.28	2.48	Menor Intensidade osteoblástica
6	3.38	2.78	Diminuição significativa
7	7,24	4,23	Diminuição da atividade osteoblástica
8	2.56	1.63	Estabilidade ou Melhoria
9	3,58	3,28	Resposta Mista
10	5,00	6,00	Doença Metastática em eventual progressão
11	6,00	4,14	Metastização menos extensa/intensa
12	1,65	3,39	Metasteses osteoblásticas em progressão
13	2,86	2,99	Aspecto semelhante
14	2,46	2,34	Diminuição Ligeira da intensidade da captação
15	1.98	0	Boa resposta ao tratamento, quase completa

Foram analisados 15 doentes, 7 do sexo feminino com cancro da mama e 8 do sexo masculino, 7 dos quais com cancro da próstata e 1 com cancro do pulmão. Todos os doentes apresentavam metastização óssea multifocal. Em alguns dos casos, a metastização extendia-se por todo o esqueleto axial e até ao apendicular, pelo que nesses casos optou-se pela utilização do modelo de corpo inteiro. Nos casos onde a metastização era menos extensa foram analisadas as regiões que apresentavam focos hipercaptantes. É importante salientar que os índices de captação relacionam apenas a intensidade dos pixels das regiões e, nesta Dissertação não se teve em conta a área das mesmas. A maior parte dos resultados obtidos encontra-se em concordância com as avaliações provenientes dos relatórios clínicos.

A figura 6.5, apresenta os doentes com cancro da próstata com os respetivos índices de captação obtidos.

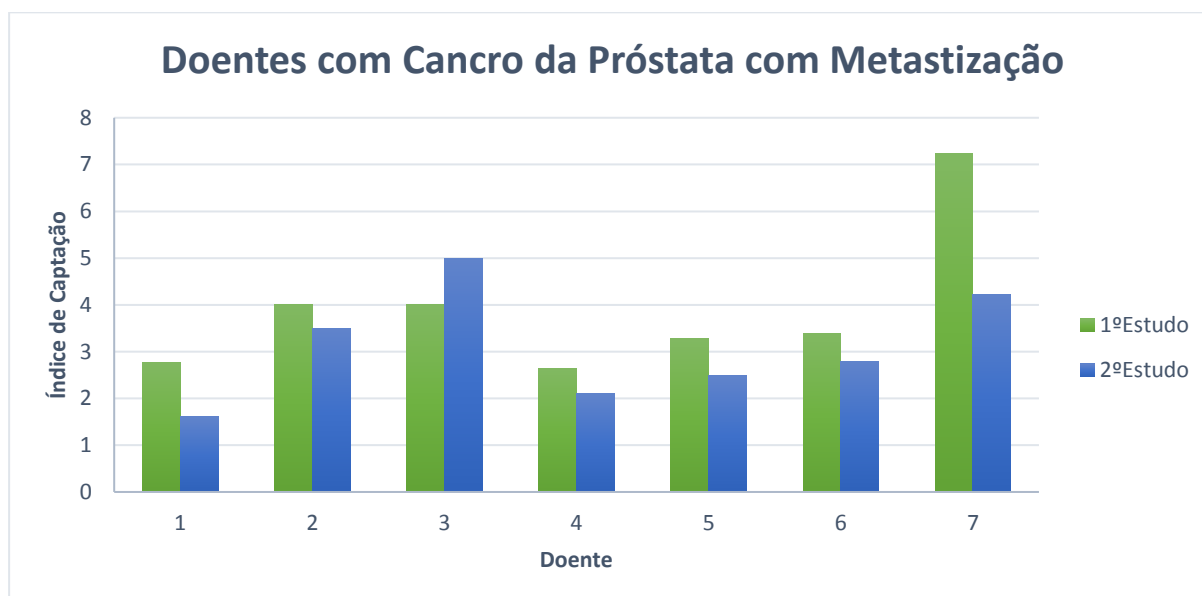


Figura 6.5 - Gráfico com a evolução dos índices de captação em doentes com cancro da próstata; 1º exame a vermelho; 2º exame a amarelo.

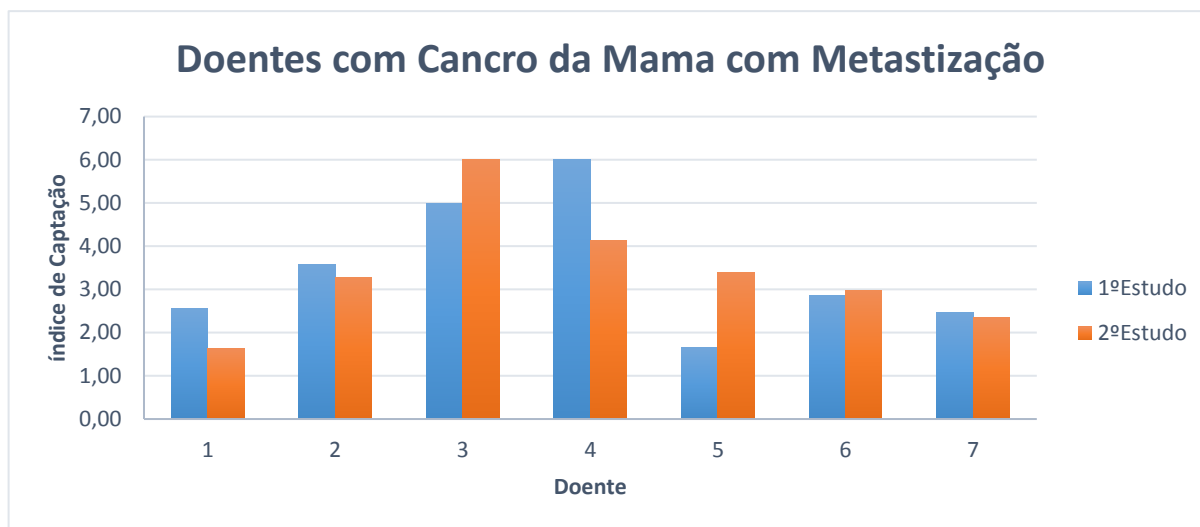


Figura 6.6 - Gráfico com a evolução dos índices de captação em doentes com cancro da mama; 1º exame a vermelho; 2º exame a amarelo.

A figura 6.6, apresenta o gráfico com os índices obtidos relativamente às doentes com cancro da mama com metastização óssea.

No caso dos doentes com cancro da próstata, é possível verificar que os resultados obtidos estão em concordância com as avaliações qualitativas. Por exemplo, nos casos onde o estudo é descrito como “menor intensidade osteoblástica”, é possível verificar uma diminuição dos índices de captação, o que traduz numa boa resposta à terapêutica prescrita. Contudo, no caso do doente número 3 é possível verificar uma súbita nos níveis de captação, e a descrição deste estudo é avaliada como “resposta mista”, isto acontece devido à regressão de alguns focos hipercaptantes presentes no primeiro exame e aparecimento de novos focos captantes. Porém, ao comparar os dois estudos através dos índices de captação é possível verificar a progressão da doença metastática (figura 6.7).

De ressaltar, o caso do doente número 4 onde a análise qualitativa é descrita como “focos sobreponíveis em relação ao último estudo”, e os índices obtidos mostram uma diminuição de 2.65 para 2.1 sugerindo melhorias nos focos hipercaptantes principalmente no isquium esquerdo (figura 6.8).



Figura 6.7 – Evolução cintigráfica do doente 3.



Figura 6.8 - Evolução cintigráfica do doente 4.

No caso das doentes com cancro da mama com metastização, todos os resultados estão em concordância com as avaliações clínicas. Para os casos onde existiu progressão da doença metastática verifica-se que o índice subiu de um estudo para o outro, enquanto que para casos onde existiu regressão da doença evidencia-se uma diminuição dos índices de captação. Existem também casos onde a variação dos índices de um estudo para o outro é pouco significativa o que leva a concluir que não existiram alterações relevantes de um estudo para o outro. Esta conclusão é sustentada pelas avaliações clínicas, como nos casos das doentes 9 (figura 6.9) e 13 onde estas são descritas por terem uma resposta mista (progressão de alguns focos e regressão de outros) e aspecto semelhante respectivamente.

Relativamente ao doente com carcinoma no pulmão, este passou de um índice de 1.98 no primeiro estudo para um índice de captação de 0, uma vez que já não existiam focos captantes no último estudo o que mais uma vez está de acordo com a avaliação clínica.

Em suma, é possível concluir que os índices de captação podem ser um bom indicador para traduzir a resposta à terapêutica da metastização óssea multifocal. Contudo, estes resultados podem em algumas situações não traduzir toda a informação necessária. Por exemplo, em estudos diferentes, onde o mesmo foco diminuiu de área do primeiro para o último estudo, mas manteve o mesmo nível de intensidade irá originar o mesmo índice de captação enquanto que a extensão do foco diminuiu e houve regressão da doença. Este apresenta-se como o maior revés neste método, uma vez que apenas se insere na intensidade dos focos e não na extensão dos mesmos.



Figura 6.9 - Evolução cintigráfica do doente 9.

6.6. Implementação do Modelo em Cintigrafias com ^{99m}Tc -DPD em doentes amiloidóticos

6.6.1. Metodologia

O modelo desenvolvido na secção 6.3 foi aplicado a 70 doentes com suspeita de amiloidose.

Foram analisadas as cintigrafias com ^{99m}Tc -DPD de cada um dos doentes com o propósito de comparar os índices de captação com os *scores* visuais que vão de 0 a 3 segundo o modelo de [Rapezzi et al., 2011].

6.6.2. Análise de Resultados

Na tabela 6.2 encontram-se os resultados obtidos para cada um dos doentes e o respetivo "Score Visual" proveniente do relatório de cada exame.

Tabela 6.2 - Resultados obtidos do índice de captação de cada doente e respetivo "score visual".

Doente	Score Visual	Índice de Captação
1	0	1.416
2	0	1.267
3	0	0.868
4	0	1.235
5	0	0.909
6	0	1.197
7	0	1.240
8	0	1.062
9	0	0.985
10	0	0.846
11	0	1.084
12	3	3.897
13	0	1.026
14	0	1.219
15	0	0.910
16	3	4.349
17	0	1.199
18	0	1.024
19	0	0.925
20	3	3.032
21	3	3.578
22	2	1.827
23	0	0.819

24	2	2.489
25	0	0.864
26	2	2.227
27	0	1.147
28	2	2.448
29	2	1.987
30	0	0.987
31	0	0.850
32	0	0.935
33	0	0.997
34	3	2.987
35	0	1.255
36	2	3.440
37	0	1.159
38	0	1.240
39	3	3.858
40	0	1.210
41	1	1.286
42	0	1.740
43	0	1.271
44	0	0.924
45	0	0.958
46	0	0.898
47	3	2.754
48	0	0.900
49	0	0.991
50	3	2.580
51	0	1.120
52	3	2.628
53	1	1.357
54	0	0.988
55	2	2.485
56	3	2.430
57	0	0.912
58	0	0.914
59	3	3.507
60	3	3.190
61	1	1.987

62	0	1.025
63	0	0.917
64	2	2.540
65	0	0.989
66	3	3.540
67	2	2.400
68	2	2.670
69	1	0.987
70	0	1.25

Os resultados obtidos foram comparados com a graduação do score visual que vai de 0 a 3, sendo que para resultados de zero significa que não existe captação, de 1 para ligeira captação de radiofármaco, 2 para captação moderada e 3 de severa. Quando são realizados este gênero de estudos é normalmente realizada a cintigrafia de 3 fases. Porém, para esta Dissertação foram apenas consideradas as imagens 3 horas após a injeção.

Através dos resultados obtidos, é possível verificar que para casos onde não existe captação de radiofármaco o índice obtido é em média de 1.06 (tabela 6.3), este resultado corresponde a estudos sem captação, uma vez que se estabelece o rácio entre o pixel de intensidade máxima entre o miocárdio e a região contralateral direita. O pixel de intensidade máxima na região em estudo e na região contralateral é aproximadamente o mesmo, o que traduz em resultados de aproximadamente igual a 1. Nesses casos o score visual é de zero. Em casos onde existem alguns sinais de captação a média dos índices obtidos foi de 1.89 para scores visuais de 1. Para casos de captação moderada (score visual de 2) foi possível verificar uma média de índices de 2.45, e por fim para casos de captação mais severa foi obtido um índice médio de 3.26.

Em contrapartida, existem casos onde o score visual é superior ao índice obtido. Por exemplo, no caso da figura 5.10b), o índice obtido foi de aproximadamente 1, o que permite concluir que não existe captação e, no relatório clínico do doente o score visual atribuído foi de 1, o que traduz em captação ligeira de radiofármaco. Neste caso o algoritmo não detetou qualquer gênero de captação.

Tabela 6.3 - Média e Desvio-Padrão dos índices de captação e correspondência com "scores visuais".

Score Visual	Média Índice Captação \pm Desv. Padrão
0	1.06 \pm 0.18
1	1.89 \pm 0.069
2	2.45 \pm 0.411
3	3.26 \pm 0.563

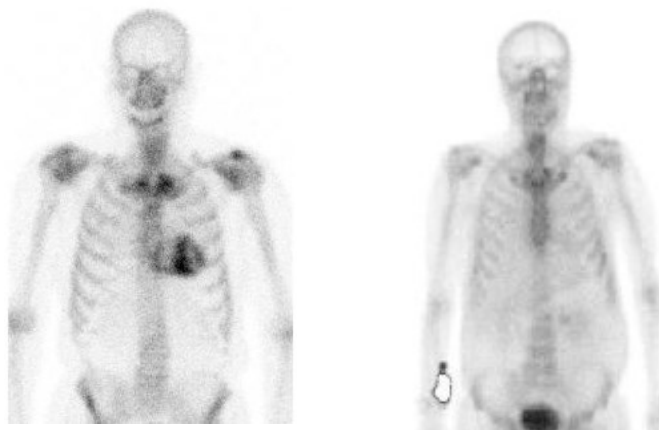


Figura 6.10 - a) Captação de radiofármaco pelo miocárdio 3 horas após injeção; b) ausência de captação de radiofármaco pelo miocárdio.

O aumento índices de captação deve-se sobretudo ao aumento de captação de radiofármaco naquela região. Esta informação é extraída através da intensidade dos píxeis, pois a intensidade máxima do pixel é superior nessa região em comparação com a região simétrica o que faz com que este rácio $C(\text{coração})/T(\text{Tórax})$ aumente e permita traduzir a severidade da patologia.

Na figura 6.11, é possível evidenciar a distinção entre o método atualmente em vigor dos índices de captação obtidos.

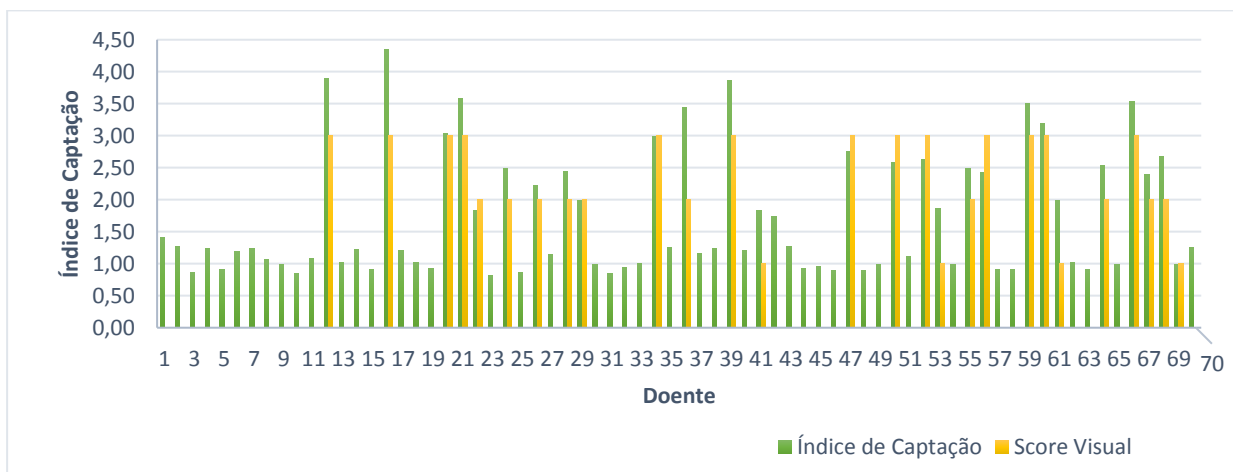


Figura 6.11 - Gráfico com os índices de captação e os "scores visuais".

6.7. Conclusão

Neste capítulo foi construído um modelo ou interface que permite ao utilizador introduzir as imagens, realça-las e segmentar as regiões de interesse. A partir das regiões segmentadas é possível extrair a informação necessária para determinar os índices de captação de radiofármaco.

No caso da metastização óssea multifocal, os índices foram sempre capazes de traduzir a resposta à terapêutica, sendo que estes resultados estavam de acordo com as avaliações clínicas. De ressaltar que os casos dos doentes 3 e 4 suscitaram mais dúvidas. A explicação destes resultados pode dever-se à avaliação do clínico, que como não se encontra padronizada depende da experiência deste. Outra razão para este problema pode dever-se ao facto de os índices recaírem apenas na intensidade dos focos de captação e não na extensão dos mesmos.

No caso dos estudos para quantificar a captação de radiofármaco no miocárdio, foi possível verificar que os índices obtidos servem como indicador para a intensidade de captação e que é possível estabelecer uma correspondência com os “scores visuais”.

Capítulo 7

Conclusão e Trabalho Futuro

Com esta Dissertação foi possível abordar e aprofundar os conhecimentos acerca de metodologias usuais na área da Visão Computacional para segmentação e quantificação de estruturas em imagens cintigráficas. Foi também possível implementar as técnicas desenvolvidas em casos reais, nomeadamente em estudos de avaliação à terapêutica da metastização óssea multifocal, e na avaliação da captação de radiofármaco em doentes com suspeitas de amiloidose com envolvimento cardíaco. Em adição foi possível aprofundar os conhecimentos na área da Medicina Nuclear principalmente no âmbito da instrumentação e nos protocolos de aquisição de imagem.

Na componente prática desta Dissertação foi possível avaliar as técnicas que melhor realçam este tipo de imagens, e avaliar a influência dos métodos de segmentação na quantificação de captação de radiofármaco. Os Modelos de Distribuição de Pontos mostraram-se eficazes em segmentar todas as regiões do esqueleto axial e algumas do apendicular. O algoritmo de crescimento de regiões, mostrou-se igualmente viável para identificar as metástases através de uma única semente. Para a aplicação destes métodos foi construído um modelo ou interface que permite ao utilizador seleccionar todas as metástases e identificar a região do esqueleto onde este se localiza. A informação extraída das segmentações é relativa à intensidade máxima do píxel presente nessa região. Os índices obtidos traduzem de forma geral a captação de radiofármaco. Contudo, estes podem mostrar-se menos eficazes em casos onde a extensão da metástase diminuiu do primeiro para o segundo estudo, pois como a intensidade máxima da região não diminui, o índice permanece aproximadamente o mesmo de um estudo para o outro.

No seguimento do trabalho da presente Dissertação, e como perspectiva futura, sugere-se o aumento da amostragem nos modelos de distribuição de pontos, foram utilizadas 10 imagens para este efeito, aumentar esta amostragem pode gerar resultados de segmentação mais satisfatórios. Em adição, e no sentido de aumentar a eficiência dos índices de captação sugere-se relacionar os índices obtidos com as áreas das regiões onde se localizam as metástases e a área das mesmas. Outra forma de melhorar o modelo apresentado nesta Dissertação seria torná-lo mais automático, isto conseguir-

se-ia através da detecção automática das metástases, por exemplo através da introdução de redes neurais.

O modelo criado para avaliar a resposta à terapêutica da metastização óssea multifocal pode ser melhorado para aplicação em imagens tridimensionais provenientes de SPECT. Além disso, este modelo pode ser aplicado a cintigrafias de leucócitos radiomarcadas para avaliar o grau de infecção em próteses articulares.

Referências

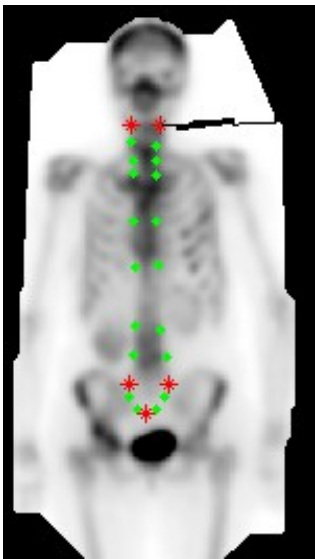
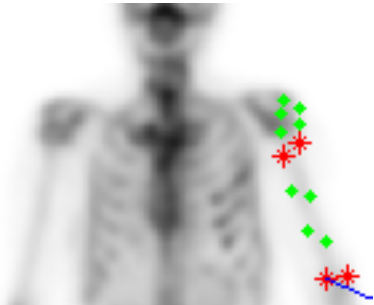

- Bailey, D., Huum, J., Todd-Pokropek, A., & Aswegen, A. (2014). Nuclear medicine physics: a handbook for teachers and students. In *Vienna: International Atomic Energy Agency (IAEA)*. (p. 766).
- Bankman, I. N., & Morcovescu, S. (2002). Handbook of Medical Imaging. Processing and Analysis. In *Medical Physics* (p. 911).
- Bokhari, S., Castaño, A., & Pozniakoff, T. (2013). 99m Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, CIRCIMAGING-112.
- Buvat, I., Frey, E., Green, A., & Ljungberg, M. (2014). Quantitative nuclear medicine imaging: concepts, requirements and methods. *Human Health Reports*, 9.
- Cherry, S., Sorenson, J., & Phelps, M. (2012). Physics in nuclear medicine (4th ed., p. 546). Elsevier Health Sciences.
- Chris, G., & Ffutch, D. (2005). An introduction to the principles of medical imaging (p. 421). Imperial College Press.
- Coleman, R. (2001). Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treatment Reviews*, 27(3), 165-176.
- Cootes, T., & Taylor, C. (1992). Active Shape Models-'smart snakes'. In *BMVC* (Vol. 92, pp. 266–275). Springer London.
- Cootes, T., & Taylor, C. (2004). Statistical models of appearance for computer vision (p. 125). University of Manchester.
- Dougherty, G. (2009). Digital image processing for medical applications (p. 485). Cambridge University Press.
- García, C., & Moral, F. del. (2004). Técnicas de exploración en medicina nuclear. Elsevier España.
- Gonzalez, R., & Woods, R. (2002). Digital Imaging Processing (2nd ed., pp. 567–642). New Jersey: Prentice Hall.
- Hutt, D., McPhillips, H., Mcknight, S., Gillmore, J., Whelan, C., Lachmann, H., ... Hawkins, P. (2015). DPD Scintigraphy for diagnosis of amyloidosis in 1191 patients – a single centre experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1), O16.
- Idota, A., Sawaki, M., Yoshimura, A., Hattori, M., Inaba, Y., Oze, I., ... Iwata, H. (2016). Bone Scan Index predicts skeletal-related events in patients with metastatic breast cancer. *SpringerPlus*, 5(1), 1095.
- Kalderstam, J., Sadik, M., Edenbrandt, L., & Ohlsson, M. (2014). Analysis of regional bone scan index measurements for the survival of patients with prostate cancer. *BMC Medical Imaging*, 14(1), 24.
- Khalil, M. (Ed. . (2010). Basic sciences of nuclear medicine (p. 420). Springer Science & Business Media.
- King, M. A., Doherty, P. W., Schwinger, R. B., & Penney, B. C. (1983). A Wiener filter for nuclear medicine images. *Medical Physics*, 10(6), 876–880.
- Lima, J. De. (2016). Nuclear medicine physics (p. 526). CRC Press.

- Lindner, C., Thiagarajah, S., Wilkinson, J., & Wallis, G. (2011). Short-term variability of proximal femur shape in anteroposterior pelvic radiographs. *MIUA*, 69–74.
- Mettler, F. A., & Guiberteau, M. J. (2011). *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*, 6th ed. (p. 584). Elsevier Health Sciences.
- Moore, P. T., Burrage, M. K., Mackenzie, E., Law, W. P., Korczyk, D., & Mollee, P. (2017). The Utility of 99m Tc-DPD Scintigraphy in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: An Australian Experience. *Heart, Lung and Circulation*, 1–8.
- Perona, P., & Malik, J. (1990). Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and*, 12(7), 629–639.
- Pettinato, C., Fanti, S., & Leone, O. (2011). Role of 99mTc-DPD Scintigraphy in Diagnosis and Prognosis of Hereditary Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 4(6), 659–670.
- Powsner, R., Palmer, M., & Powsner, E. (2013). *Essentials of nuclear medicine physics and instrumentation* (p. 243). John Wiley & Sons.
- Puille, M., Altland, K., Linke, R., & Steen-Müller, M. (2002). 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 29(3), 376–379.
- Rapezzi, C., Quarta, C. C., Guidalotti, P. L., Longhi, S., Pettinato, C., Leone, O., ... Branzi, A. (2011). Usefulness and limitations of 99m Tc-3 , 3-diphosphono-1 , 2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 38(3), 470–478.
- Ridler, T., & Calvard, S. (1978). Picture thresholding using an iterative selection method. *IEEE Trans Syst Man Cybern*, 8(8), 630–632.
- Sadik, M., Gjertsson, P., Lomsky, M., Anand, A., Morris, M. J., Kaboteh, R., ... Bjartell, A. (2016). Analytic Validation of the Automated Bone Scan Index as an Imaging Biomarker to Standardize Quantitative Changes in Bone Scans of Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(1), 41–45.
- Tsiotsios, C., & Petrou, M. (2013). On the choice of the parameters for anisotropic diffusion in image processing. *Pattern Recognition*, 46(5), 1369–1381.
- Tuzovic, M., Yang, E. H., Baas, A. S., Depasquale, E. C., Deng, M. C., Cruz, D., & Vorobiof, G. (2017). Cardiac Amyloidosis : Diagnosis and Treatment Strategies. *Current Oncology Reports*, 19(7), 46.
- Uemura, K., Miyoshi, Y., Kawahara, T., Yoneyama, S., Hattori, Y., & Teranishi, J. (2016). Prognostic value of a computer-aided diagnosis system involving bone scans among men treated with docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. *BMC Cancer*, 16(1), 109.
- Ulmert, D., Kaboteh, R., Fox, J. J., Savage, C., Evans, M. J., Gerdtsen, A., ... Edenbrandt, L. (2012). A Novel Automated Platform for Quantifying the Extent of Skeletal Tumour Involvement in Prostate Cancer Patients Using the Bone Scan Index. *European Urology*, 62(1), 78–84.
- Vasconcelos, M., & Tavares, J. (2008). Methods to automatically build point distribution models for objects like hand palms and faces represented in images.
- Weickert, J. (1998). Anisotropic diffusion in image processing, 1, 59–60.

-
- You, Y., Xu, W., & Tannenbaum, A. (1996). Behavioral analysis of anisotropic diffusion in image processing. *IEEE Transactions on Image Processing*, 5(11), 1539–1553.
- Zafeirakis, R., & Page, P. M. (2014). Scoring systems of quantitative bone scanning in prostate cancer : historical overview , current status. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 17(2), 136–144.
- Ziessman, H., & Thrall, J. (1995). *Nuclear medicine: the requisites* (p. 606). Elsevier Health Sciences.

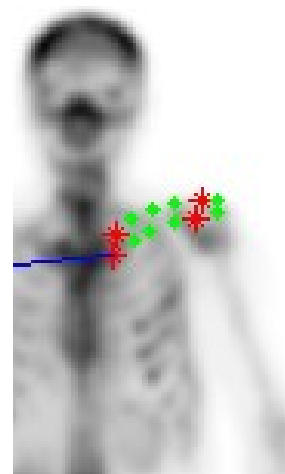
Apêndice

A.1

Distribuição dos Pontos	Região Anatômica
<p>O PDM da coluna foi construído a partir de 10 imagens manualmente anotadas com 23 pontos e considerando simetria com o plano sagital:</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 pontos na coluna cervical;• 4 pontos na região tóraxica;• 2 pontos na região lombar;• 3 pontos no sacro;• 1 ponto no cocxis;	 <p>Coluna</p>
<p>O PDM do úmero foi construído a partir de 10 imagens manualmente anotadas com 13 pontos ao longo da fronteira do úmero:</p> <ul style="list-style-type: none">• 8 pontos no corpo úmero;• 5 pontos em redor da cabeça do úmero;	 <p>Úmero</p>
<p>O PDM da região costal esquerda foi construído a partir de 10 imagens manualmente anotadas com 12 pontos ao longo da fronteira como discriminado na figura ao lado.</p>	 <p>Tórax</p>

O PDM da clavícula foi construído a partir de 10 imagens manualmente anotadas com 12 pontos ao longo da fronteira como discriminado:

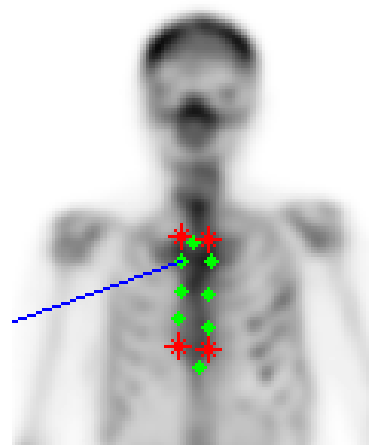
- **2 pontos na ponta esternal;**
- **4 pontos em redor da ponta acromial;**
- **6 pontos no corpo da clavícula**



Clavícula

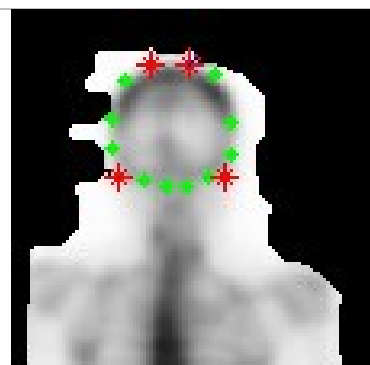
O PDM do esterno foi construído a partir de 10 imagens manualmente anotadas com 12 pontos ao longo da fronteira:

- **1 ponto na apófise xifóide;**
- **6 pontos no corpo do esterno;**
- **2 pontos no manúbrio;**
- **Um ponto em cada um dos nós claviculares;**
- **Um ponto no nó jugular;**



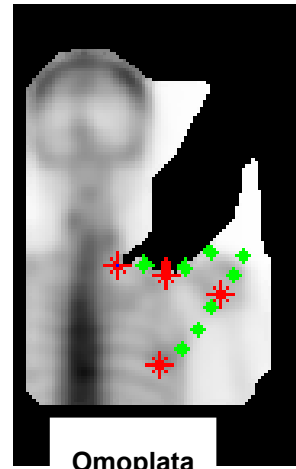
Esterno

O PDM da visão posterior do crânio contém 14 pontos dispostos ao longo da fronteira do mesmo.



Crânio

O PDM da omoplata tem um total de 11 pontos distribuídos manualmente ao longo da fornteira da mesma.



Omoplata