



Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto - FFCLRP
Programa de Pós Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia
(FAMB)
Universidade de São Paulo – USP

Quantificação de radiodermite utilizando radiomics a partir de imagens
digitais da pele

Orientando: Marcos Eduardo Fonseca – 8506972

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Juliana Fernandes Pavoni

Marcos Eduardo Fonseca
 Juliana Fernandes Pavoni

Julho 2021

1. Introdução

A radioterapia é uma das opções para o tratamento de câncer. Utiliza radiações ionizantes e podem ser classificados em dois tipos: braquiterapia e teleterapia. A braquiterapia usa fontes perto ou dentro do tumor e a teleterapia usa raios externos. Como a radiação auxilia na redução ou na eliminação de tumores sem ter que operar o paciente, é utilizado para qualquer parte do corpo. O ponto principal da técnica é atingir o DNA celular, no qual a radiação impede que o processo de reprodução celular se complete e leve a célula à morte. No decorrer do tratamento, a pele (que é a primeira camada de tecido e o primeiro órgão a receber a radiação) receberá mais, ou menos, doses de radiação de acordo com o tipo de tratamento empregado ou com a geometria do paciente e feixes empregados para irradiação, conseqüentemente, ela sofrerá danos por sua radiosensibilidade. Este efeito é mais evidenciado em pacientes que se submetem à radioterapia na região de cabeça e pescoço e mama, pois devido às irregularidades da superfície irradiada, a incidência do feixe de radiação não é perpendicular a todo o tecido, e conseqüentemente, em regiões de incidência oblíqua, a máxima dose de radiação, que deveria ocorrer na profundidade de alguns centímetros (dependendo da energia do feixe de radiação), acaba ocorrendo mais próxima à superfície e provocando um maior dano à pele do paciente. Alguns estudos sugerem que até 95% dos pacientes com câncer de mama tratados com radioterapia experimentarão algum tipo de reação cutânea^[1,2]

O tratamento da radioterapia do paciente depende do grau da radiodermite, pois se estiver em um grau avançado, o tratamento de radioterapia deve ser interrompido, comprometendo ou a cura ou o controle primário do tumor primário.

Há na literatura a classificação de dois tipos de efeitos adversos na pele: agudo e tardio. O efeito agudo apresenta uma aparência visual que ao longo do tratamento, a vermelhidão da cutis se intensifica. Esta coloração, chamada de eritema, é consequência de um aumento no volume sanguíneo no plexo vascular subpapilar. A extensão do eritema dependerá da dose, do fracionamento, da qualidade do feixe e do tamanho de campo, ademais, o esforço para diminuir o dano à pele^[1]

A avaliação clínica do eritema pode ser feita por diferentes escalas, sendo os

mais usados o critério de toxicidade do *Radiation Therapy Oncology Group* e a *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (RTOG/EORTC) e o critério de toxicidade para eventos adversos do *National Cancer Institute* (NCI). A tabela 1 apresenta essas duas escalas^[3,4].

Tabela 1: Escalas para classificação clínica do eritema.

Grau	0	1	2	3	4	5
NCI	Sem mudanças	Eritema seco, descamação seca	Eritema moderado, Descamação úmida irregular	Descamação úmida em áreas diferentes das dobras cutâneas, sangramento induzido por trauma menor	Consequências com risco de vida, Necrose / ulceração da pele de espessura total, Sangramento espontâneo, Enxerto de pele indicado	Morte
RTOG	Sem mudanças	Eritema fraco, Descamação seca, Depilação, Diminuição da transpiração	Eritema sensível ou brilhante, Edema moderado, Descamação úmida irregular	Descamação úmida em áreas diferentes das dobras cutâneas, Edema de depressões	Ulceração, Hemorragia, Necrose	Morte

Podemos observar que ambas as escalas propostas para classificação do eritema são subjetivas e depende do médico que avalia. Por isso a fim de desenvolver uma ferramenta quantitativa para esta avaliação o uso de imagens digitais foi empregado. Um dos primeiros trabalhos foi feito em 1996 quando a evolução temporal do eritema foi apresentada através da análise da intensidade em dois sistemas de cores, "RGB" (*Red, Green e Blue*) e "HSI" (*Hue, Saturation e Intensity*). Para isso, 12

voluntários e imagens digitais obtidas após 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas e 12 horas de queimas térmicas controladas foram avaliados^[5].

Mais recentemente, foram estudadas imagens de eritema da cútis sob condições de iluminação arbitrária de pacientes com terapia de feixe de carbono 3 horas, 30 dias e 90 dias após a irradiação. Avaliando os 3 canais de cores do espaço RGB, uma resposta linear entre a dose da pele e o valor do pixel foi obtida. Neste estudo, foram mencionadas três observações importantes. Primeiro, a imagem com uma condição de luz fixa é necessária para obter dados precisos (por exemplo, obter imagens em uma sala escura). Em segundo lugar, como apenas a cor da pele dos japoneses foi estudada, que apresenta poucas variações de cor entre a população, um estudo com outro tipo de peles daria mais informações. E, finalmente, que foram estudadas pacientes submetidas a radioterapia de íons de carbono, mas que uma análise similar poderia ser aplicada aos dados da terapia com fótons ou prótons^[6].

Uma possibilidade adicional no campo das imagens digitais é que pode resultar em um acréscimo no ganho de informações sobre a pele e sua camada ligeiramente mais profunda é por meio de aquisição de imagens com luz linearmente polarizada. Isso ocorre porque a propagação da luz através de tecidos biológicos provoca a alteração da polarização do fóton devido à dispersão dos tecidos. Sendo assim, pode-se selecionar a luz que se espalha no tecido da superfície, em contraste com a luz que se aprofunda no tecido antes da fuga final como reflectância difusa e cujo estado de polarização foi completamente randomizado. Assim, é possível analisar nas imagens adquiridas com luz polarizada as informações de regiões mais profundas da derme.

Essa técnica de imagem foi introduzida em 2002. Através da manipulação dos polarizadores, a imagem fornecia mais enfoque à superfície da pele ou nas estruturas de baixo da pele. A metodologia emprega uma placa de vidro sobre a pele, que é acoplada opticamente à ela por uma gota d'água. A câmera só coleta luz que entrou na pele e está espalhada para a câmera. A aquisição da imagem com o polarizador orientado em paralelo ao iluminador aceita o brilho de baixo da superfície da pele. Agora com o polarizador perpendicularmente ao iluminador, principalmente os fótons profundamente dispersados são aceitos. Ao somar as duas imagens, tem-se um resultado de uma imagem que suprime os fótons refletidos difundidos que penetram

profundamente na pele (Figura 1). A técnica apresentou a capacidade de obter imagens com profundidade de 300 μm .^[7]

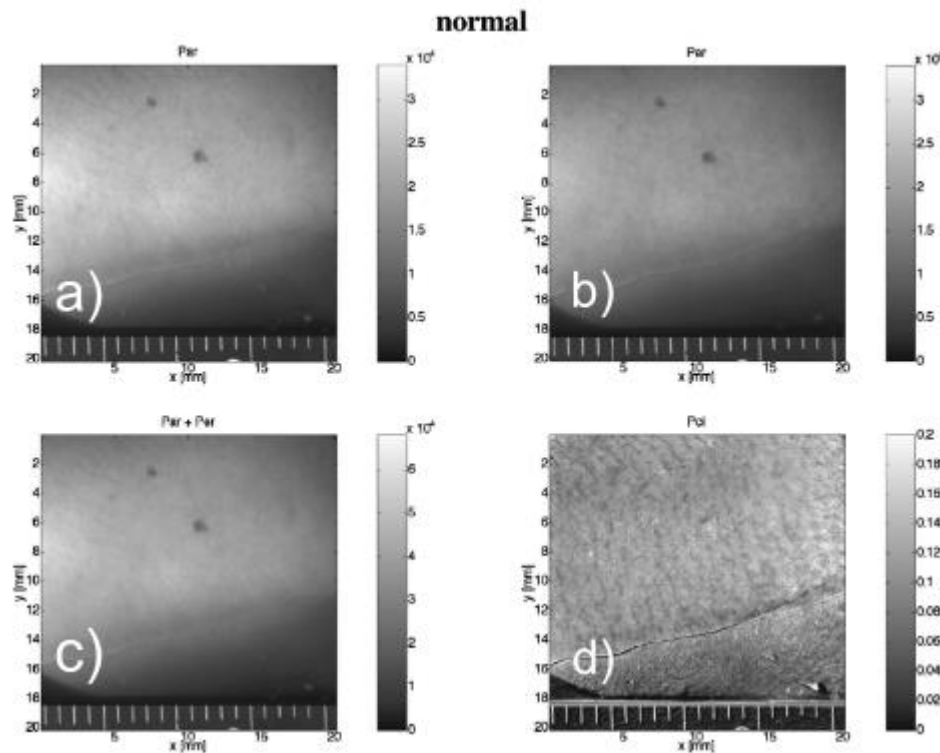


Figura 1: Imagens de uma cútis normal com um filtro polarizado. a) Imagem com filtro paralelo à iluminação. b) Imagem com filtro perpendicular à iluminação. c) Soma das imagens a) e b). d) Imagem polarizada que suprime a dispersão superficial revelando a estrutura superficial da pele 2

Este tipo de análise não foi aplicado à radio dermatite na literatura e considerando a capacidade de observar danos na pele a uma profundidade na qual a olho nu não é capaz de perceber, a radiodermite em pacientes pode ser descoberta antes do aparecimento do eritema e auxiliaria no planejamento do tratamento do paciente. Nosso grupo de pesquisa empregou uma metodologia usando luz polarizada para este fim e uma avaliação inicial da evolução da radiodermite foi realizada da escala RGB^[8]. No entanto, outras informações mais complexas podem ser exploradas destas imagens para quantificar ou até mesmo prever a radiodermite, como por exemplo a extração de descritores radiômicos^[9]

Descritores *radiômicos* podem ser extraídos em linguagem *Python*, usando o *Pyradiomics*, uma biblioteca *open-source*, facilitando *machine learning* e *deep learning*^[10]. É interessante utilizá-la pois cada vez mais algoritmos estão sendo usados para analisar imagens médicas, e *Pyradiomics* objetiva o desenvolvimento de uma “caixa de ferramenta” fácil de ler e fácil de usar para extrair um grande número de características quantitativas (forma, localização, vascularidade, especulação, anexos) de imagens médicas e conseguir ser utilizado em multiplataformas. *Pyradiomics* fornece um meio para extrair recursos de *radiomics* de dados médicos e contém recursos de primeira ordem tais como textura e forma da região. Depois que todos os recursos foram extraídos, os resultados são combinados e retornados ao usuário para análise.

2. Objetivos

O objetivo desta pesquisa é realizar a avaliação quantitativa da radiodermatite em pacientes de radioterapia para tratamento de radioterapia de mama através do processamento de imagens digitais de fotografias adquiridas com luz polarizada da região tratada.

3. Metodologia

Este trabalho utilizará imagens fotográficas de pacientes de câncer de mama adquiridas em dias aleatórios ao longo do tratamento radioterápico. Imagens frontais, laterais e do sulco infra mamário serão avaliadas.

A aquisição das imagens foi feita com uma câmara Casio EX-10, na qual polarizadores circulares foram colocados na frente da lente e do flash, o que permite a obtenção de informações da superfície da pele e de camadas um pouco mais internas. Isso ocorre porque a propagação da luz através tecidos biológicos causam perda de polarização de fótons devido ao espalhamento nos tecidos e dessa forma podemos distinguir a luz refletida de camadas mais profundas da pele, da luz refletida na superfície do tecido. As imagens foram disponibilizadas pelo Me. Ignácio Augustin Verdugo Naranjo, colaborador deste projeto, e seu uso já está aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da FFCLRP e do Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina de Ribeirão Preto (CAAE nº 73541017.20000.5407).

O processamento das imagens se iniciará através da segmentação das regiões da mama de acordo com o grau de radiodermatite avaliado qualitativamente pelo médico radioterapeuta, seguindo a escala qualitativa de uso clínico, em todas imagens disponíveis. Em seguida, serão extraídas as características radiômicas de cada uma das regiões, para isso o pacote Pyradiomics em linguagem Python será utilizado. Através da associação entre as características radiômicas e o grau avaliado de radiodermatite, um algoritmo de *machine learning* será treinado para identificar em uma nova imagem, qual o grau de radiodermatite presente na imagem.

O treinamento do algoritmo se iniciará com o pré-processamento dos dados de radiomics de entrada para a seleção das características de maior relevância para a classificação será realizada, de forma a eliminar problemas de sobreajuste (do termo em inglês *overfitting*). Na sequência, um algoritmo de aprendizado supervisionado será desenvolvido. Os dados disponíveis serão divididos em dois grupos para treino e teste.

O primeiro será usado para treino do modelo, com ele o algoritmo aprende como processar a informação através do ajuste de seus parâmetros intrínsecos, já o segundo conjunto de dados será usado para teste do modelo e avaliação de como o algoritmo se comporta com dados que ele nunca viu. Dentre os dados de treino, outra divisão para validação do modelo é realizada e uma metodologia de validação cruzada será empregada. Os resultados finais em termos de desempenho do modelo serão avaliados e o melhor algoritmo será escolhido.

Uma segunda análise de radiomics, similar a descrita acima, utilizará um pré-processamento adicional onde a melanina das imagens será removida. A técnica de remoção de melanina baseia-se no uso da lei de Beer-Lambert a partir do conhecimento dos espectros de absorção da melanina, hemoglobina oxigenada, e hemoglobina desoxigenada, nas janelas ópticas correspondentes aos canais R, G, e B da imagem^[11]. A melanina, a hemoglobina oxigenada, e a hemoglobina desoxigenada representam mais de 90% dos cromóforos da pele e em primeira aproximação, a absorção de luz pela pele é devida a essas três componentes. Especulamos que a remoção da contribuição da melanina das imagens permitirá comparação mais fidedigna da radiodermite de voluntárias de diferentes tons de pele

através da visualização direta do eritema.

4. Cronograma

Durante o mestrado de dois anos, as atividades serão realizadas de acordo com o quadro 2, que está incluso os prazos para todas as atividades:

Tabela 2: Cronograma das Atividades.

Atividades	1º Semestre	2º Semestre	3º Semestre	4º Semestre
Matérias				
Obtenção de Imagens				
Processamento de Imagens				
Análise de Dados				
Redação				
Eventos Científicos				

5. Referências

1. Nystrom J, Geladi P, Lindholm-Sethson B, Rattfelt J, Svensk A-C, Franzen L. Objective measurements of radiotherapy-induced erythema. *Skin Research and Technology* 2004;10(4).
2. Baines CR, McGuiness W, O'Rourke GA. An integrative review of skin assessment tools used to evaluate skin injury related to external beam radiation therapy. *Journal of Clinical Nursing* 2017;26(7–8).
3. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. 2009;
4. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of

- cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 1995;31(5).
5. Mattsson U, Jönsson A, Jontell M, Cassuto J. Digital image analysis (DIA) of colour changes in human skin exposed to standardized thermal injury and comparison with laser doppler measurements. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 1996;50(1).
 6. Matsubara H, Matsufuji N, Tsuji H, Yamamoto N, Karasawa K, Nakajima M, et al. Objective assessment in digital images of skin erythema caused by radiotherapy. *Medical Physics* 2015;42(9).
 7. Jacques SL, Ramella-Roman JC, Lee K. Imaging skin pathology with polarized light. *Journal of Biomedical Optics* 2002;7(3).
 8. Naranjo IAV, Pavoni JF, Cardoso GC. Image acquisition of breast cancer patients with circular polarization [Internet]. [cited 2021 Jul 22];Available from: http://inis.iaea.org/Search/search.aspx?orig_q=RN:50024306
 9. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016;278(2).
 10. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Research* 2017;77(21).
 11. Sampaio MS, de Sousa Dias AA, de Souza RP, Cardoso GC. Spectral optimization for RGB skin oxygenation measurements. In: 2021 SBFoton International Optics and Photonics Conference (SBFoton IOPC). IEEE; 2021.