

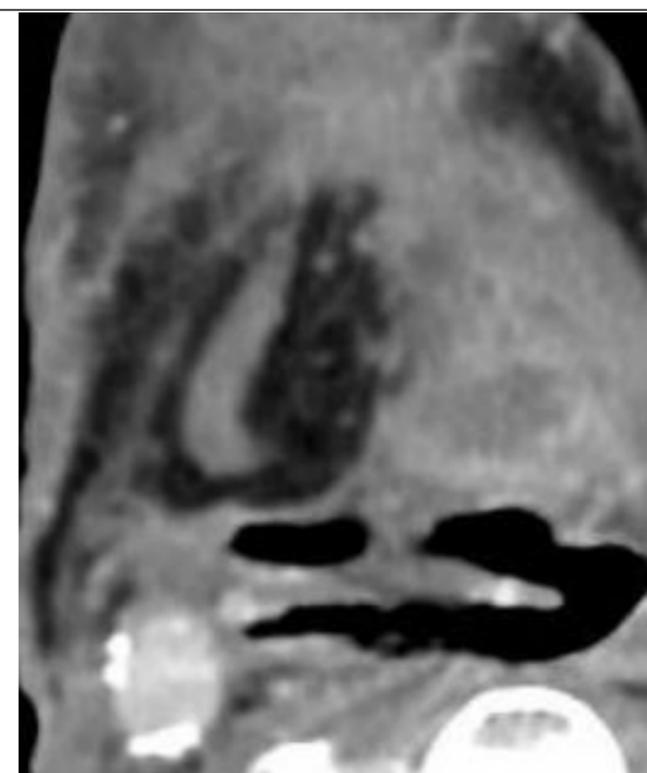
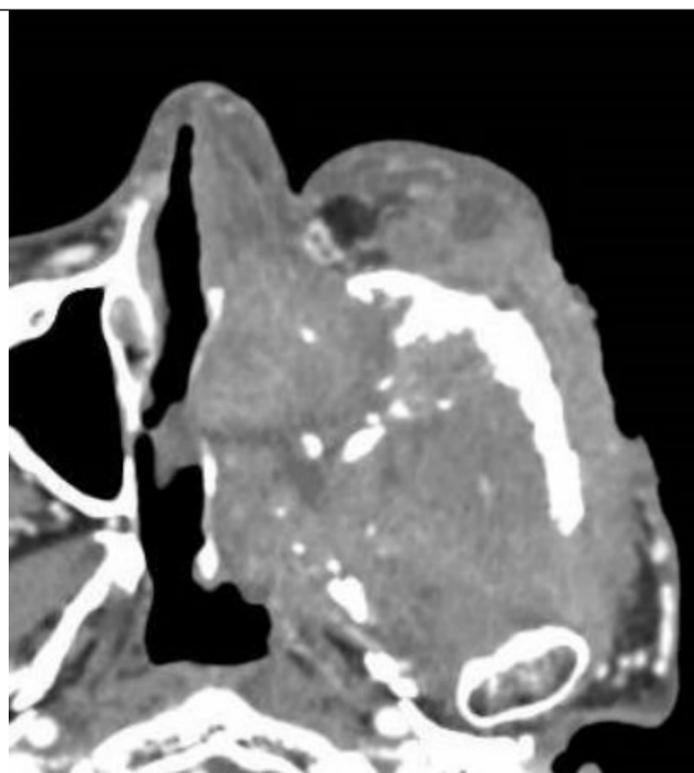
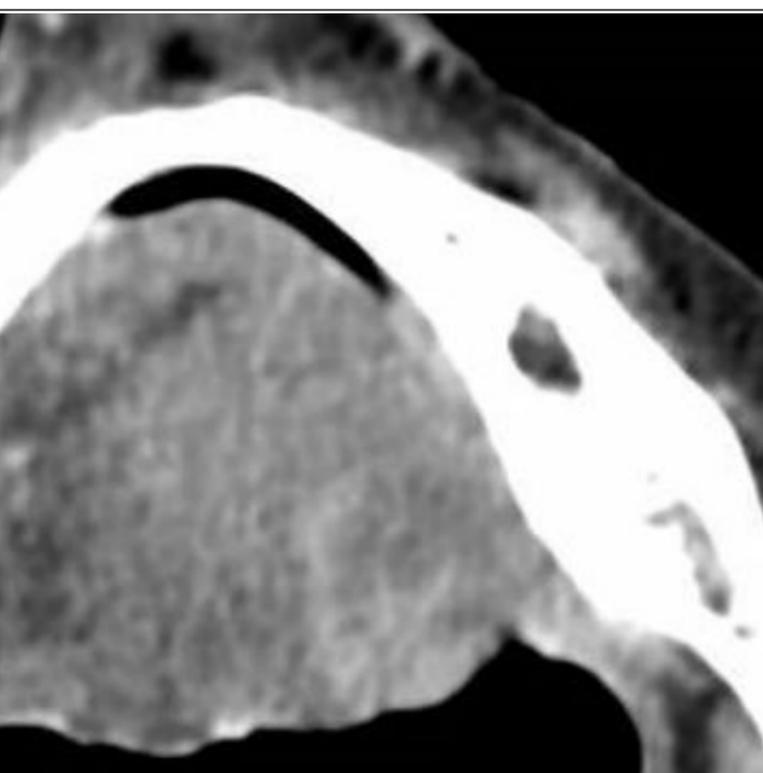
Irene Tamayo González<sup>1</sup>, Álvaro Ocaña Ledesma<sup>1</sup>, Helena Piñas Hormeño<sup>1</sup>, Javier Pérez Lara<sup>2</sup>, Eva Briceño García<sup>1</sup>, Francisco Sendra Portero<sup>3</sup>, Beatriz Asenjo García<sup>1</sup>, Almudena E. Pérez Lara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga

<sup>2</sup>Departamento de Ingeniería, Universidad de Loyola

<sup>3</sup>Departamento de Radiología y Medicina Física, Universidad de Málaga

# Análisis de textura en la detección de recurrencia de carcinoma escamocelular en cabeza y cuello



# ÍNDICE

01

Objetivo

02

Material y método

03

Resultados

04

Conclusiones

05

Bibliografía

En la actualidad existe un interés creciente por la aplicación de técnicas de Inteligencia Artificial (IA) para la detección, caracterización y seguimiento de lesiones tumorales.

En cabeza y cuello, el carcinoma escamocelular es la estirpe tumoral más frecuente (95%) y presenta una elevada tendencia a recaer, tanto a nivel locorregional como ganglionar.

**Las técnicas de IA basadas en análisis de textura han demostrado capacidad para detectar metástasis ganglionares, y podrían ser de utilidad para detectar una recidiva tumoral en el lecho quirúrgico.**

## OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es **crear un algoritmo de IA** a partir de **datos de análisis de textura** que permita diferenciar, de forma automatizada, entre **tejido tratado libre de enfermedad** y **recidiva tumoral** de carcinoma escamocelular de cabeza y cuello.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de **carcinoma escamocelular** de cabeza y cuello entre 2012 y 2020.
- Todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico  $\pm$  terapia neoadyuvante / adyuvante / ambas.
- **CASOS:** pacientes con **recidiva local** (en lecho quirúrgico) durante el seguimiento, diagnosticada mediante TC y confirmada por análisis anatomopatológico.
- **CONTROLES:** pacientes **libres de enfermedad** en sucesivos controles por TC (mínimo 2 años de respuesta completa).

Todos los pacientes disponían de un TC de cuello con contraste intravenoso y grosor de corte de 0,625 mm en el momento de la recurrencia o en el momento en que se confirmó la estabilidad (2 años de respuesta completa).

# MATERIAL Y MÉTODOS

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estudios de TC con **artefactos** que degradan la imagen de forma significativa, ya sean artefactos de movimiento o por material de osteosíntesis empleado en reconstrucciones.
- Pérdida del seguimiento.
- Pacientes sin confirmación histológica de recurrencia.

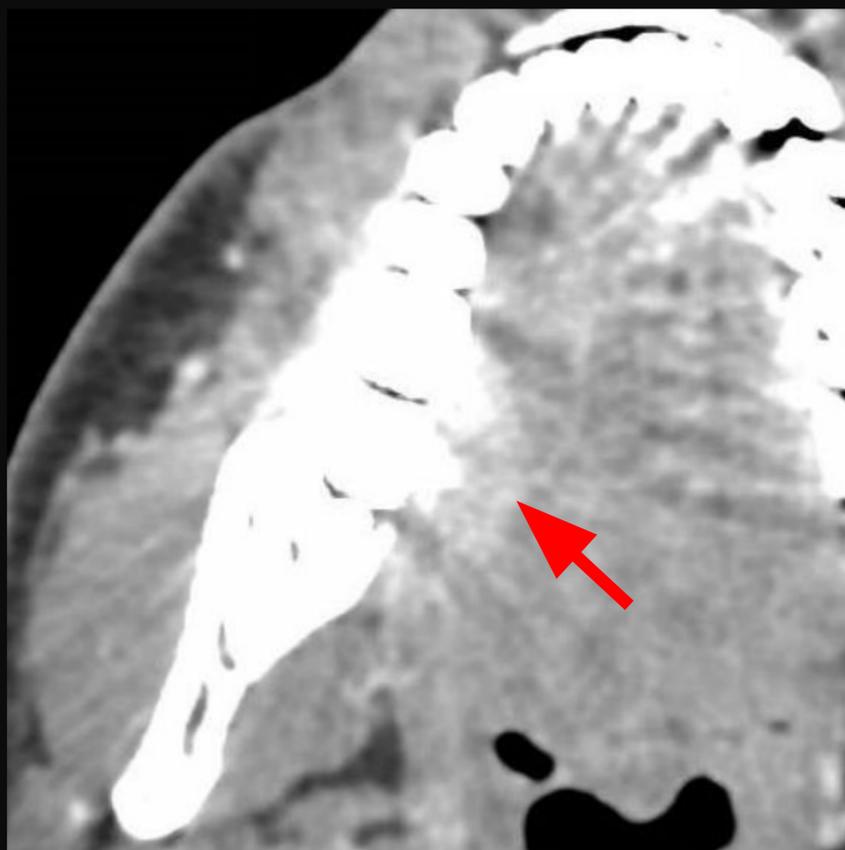


Figura 1. Paciente con recurrencia local de carcinoma escamocelular en lengua oral (flecha roja). Se aprecian artefactos secundarios a amalgamas en piezas dentarias del cuarto cuadrante, obscureciendo parcialmente la lesión. Este paciente fue descartado para este trabajo ya que el artefacto puede influir en los datos del análisis de textura.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## ANÁLISIS DE TEXTURA

Se emplea el software 3D Slicer v4.11.20210226, software libre y de código abierto para análisis de imágenes.

### 1. SEGMENTACIÓN

Se segmenta manualmente el área de interés en cada paciente.

- **CASOS:** segmentación del lecho quirúrgico incluyendo la recidiva tumoral + margen periférico de 1 cm de tejido sano como mínimo en torno a la recidiva (sin incluir hueso ni aire).
- **CONTROLES:** segmentación del tejido tratado libre de enfermedad (lecho quirúrgico y colgajo de reconstrucción si estaba presente).

No se incluyó en el área segmentada zonas con material quirúrgico, hueso, aire ni estructuras vasculares prominentes.

# MATERIAL Y MÉTODOS

Todas las segmentaciones fueron realizadas por una residente de radiodiagnóstico y revisadas por una radióloga especializada en cabeza y cuello.

## 2. EXTRACCIÓN DE DATOS

Se extrajeron **estadísticos de primer orden** del área segmentada, incluyendo la curtosis, percentil 10, percentil 90, entropía, rango intercuartílico, densidad máxima y mínima, media de densidad, mediana de densidad, desviación media absoluta, varianza, energía total, uniformidad y asimetría (skewness).

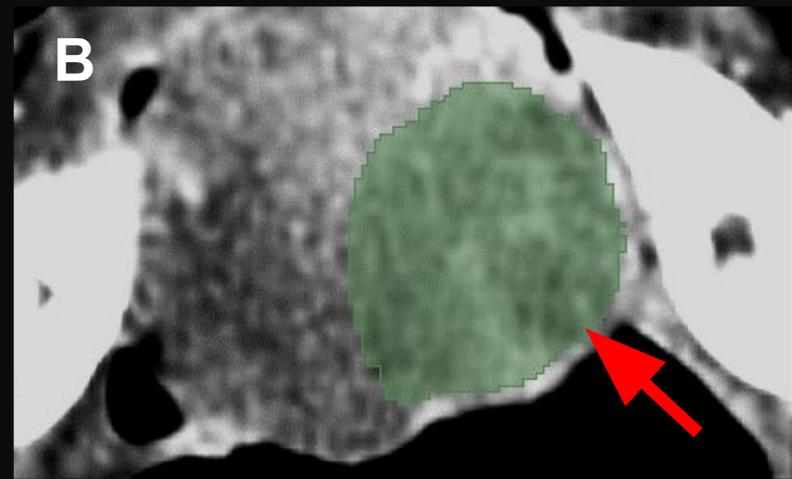
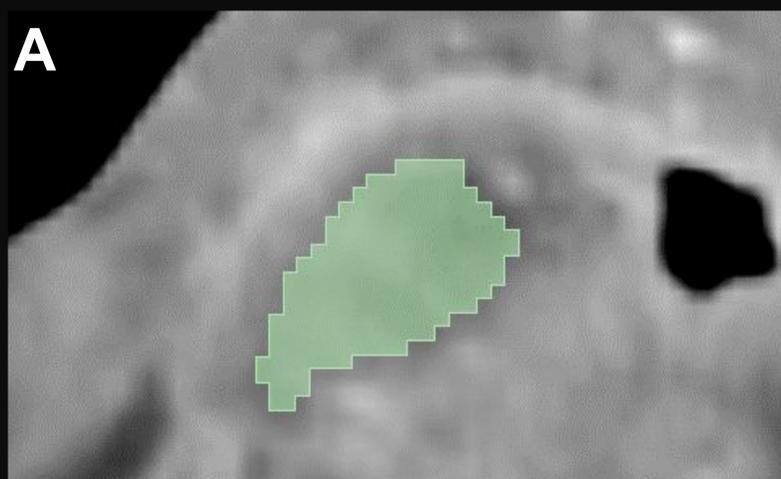


Figura 2. Ejemplo de segmentación en paciente con antecedente de tumor en lengua oral sin recidiva local (A) y en paciente con tumor en base de la lengua con recidiva (flecha roja, B).

# MATERIAL Y MÉTODOS

## PROCESADO DE DATOS

Los datos extraídos se analizaron con Python, lenguaje de programación multiparadigma para crear diferentes algoritmos de IA.

1. Se realizó un **análisis de regresión logística** para analizar si existían **variables con capacidad discriminadora**.
2. Posteriormente se generó un **clasificador con K-Means** para trazar clusters de pacientes según similitudes en las variables medidas.
3. Por último se generó un **clasificador con Random Forest** para encontrar una **combinación de valores que predijese la presencia de recurrencia** en base a los datos de análisis de textura.

**El 75% de la muestra se seleccionó de forma aleatoria para el set de entrenamiento, y el 25% de la muestra se empleó para el set de test.**

Se calcularon la **precisión**, la **sensibilidad**, la **especificidad**, el **valor predictivo positivo** y el **valor predictivo negativo** de los modelos de Machine Learning.

# RESULTADOS

Se analizaron un total de 80 pacientes (40 casos y 40 controles).

## VARIABLES DEMOGRÁFICAS

### ● SEXO

	Casos	Controles	Total
Hombre	31	24	55
Mujer	9	16	25

### ● EDAD

	Casos	Controles	Total
<60 años	3	7	10
≥60 años	37	33	70

- Casos: edad mínima 56 y máxima 91. Media 75
- Controles: edad mínima 27 y máxima 90. Media 70

# RESULTADOS

## VARIABLES CLÍNICAS

### ● LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

	Casos	Controles	Total
Pabellón auricular	1	0	1
Nariz	2	0	2
Labio	3	1	4
Lengua	10	10	20
Suelo de la boca	4	6	10
Paladar	0	2	2
Mucosa gingival	12	13	25
Mucosa yugal	0	1	1
Trígono retromolar	3	4	7
Región amigdalar	2	0	2
Laringe	1	1	2

# RESULTADOS

## ANÁLISIS DE TEXTURA

Los datos medios obtenidos del análisis de textura en cada grupo fueron:

InterquartileRange	19,50
Skewness	-84,99
Uniformity	-10,78
Median	365.737.900
Energy	2,19
RobustMeanAbsoluteDeviation	38,73
MeanAbsoluteDeviation	3,99
TotalEnergy	92,23
Maximum	23,38
RootMeanSquared	-50,62
90Percentile	-53,95
Minimum	-139,08
Entropy	231,30
Range	16,35
Variance	66,36
10Percentile	0,65
Kurtosis	22.518.780.000
Mean	0,27

### RECURRENCIA

InterquartileRange	-5,85
Skewness	109,54
Uniformity	477.791.400
Median	2,70
Energy	59,48
RobustMeanAbsoluteDeviation	3,67
MeanAbsoluteDeviation	230,80
TotalEnergy	35,80
Maximum	58,30
RootMeanSquared	65,68
90Percentile	-110,25
Minimum	341,05
Entropy	25,28
Range	77,37
Variance	-0,61
10Percentile	50.083.710.000
Kurtosis	0,19
Mean	2.258,86

### ESTABILIDAD

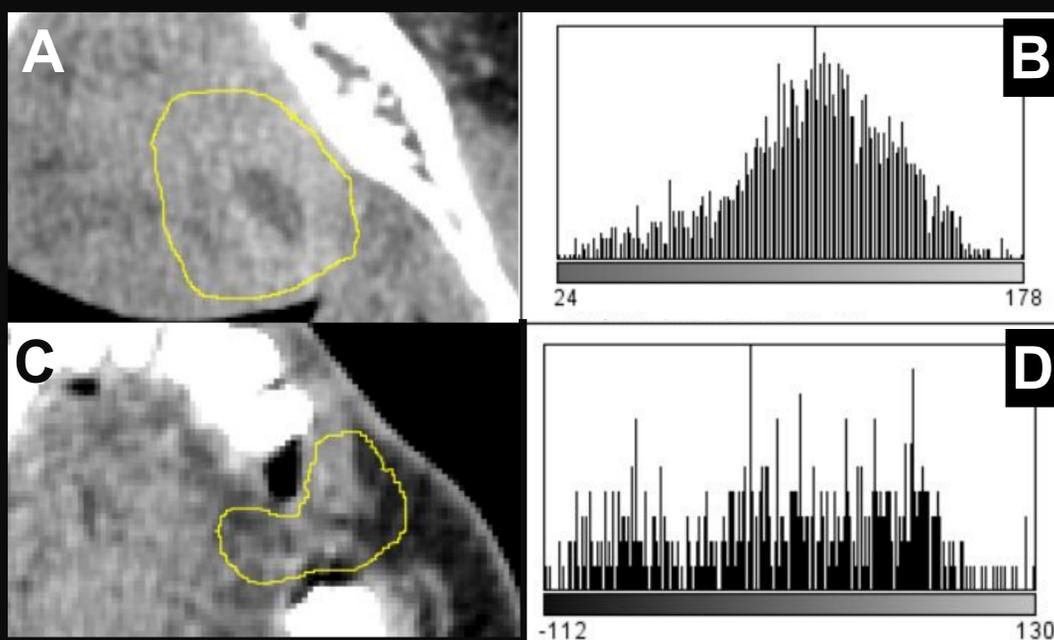


Figura 3. Ejemplo de histograma de una recurrencia (A, B) y de tejido sano (C, D). Nótese la diferencia en la distribución de píxeles, reflejada en distintas morfologías de curva y en el rango de densidades.

# RESULTADOS

## REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se realizó un análisis de regresión logística binaria con los datos de textura, mostrando una **precisión del 95%** para clasificar correctamente a los pacientes con estabilidad y con recurrencia.

Su **sensibilidad fue del 87%** y su **especificidad del 100%**.

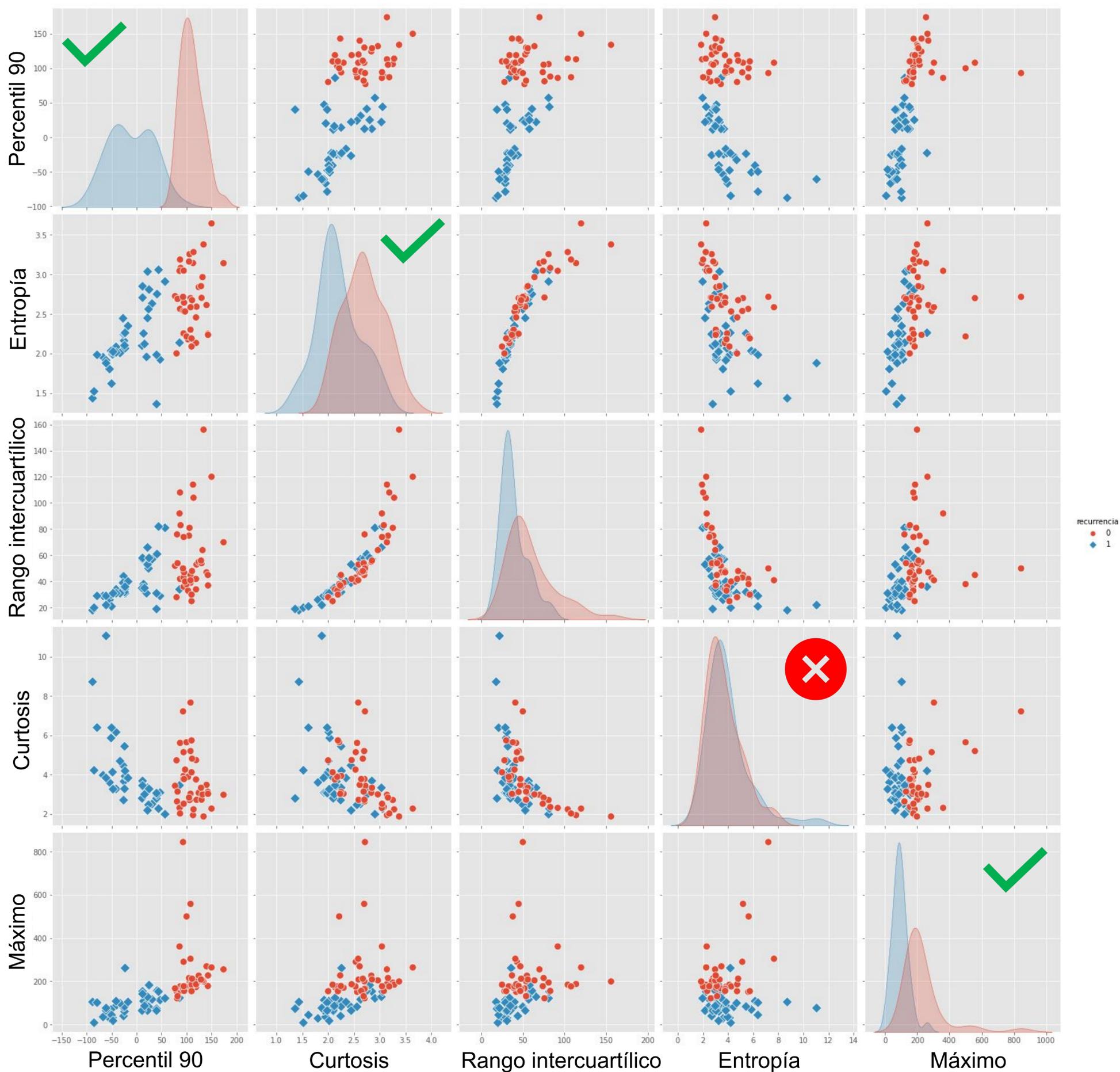
La tasa de falsos positivos fue del 0%, y de falsos negativos del 12,5% con un VPN del 92% y VPP del 100%.

Estos datos demuestran que **ciertas variables empleadas son útiles para predecir la presencia de recurrencia de carcinoma escamocelular de cabeza y cuello.**

	feature	correlation	abs_correlation	significance	significant
9	Median	-0.887047	0.887047	0.000000	True
1	90Percentile	-0.870208	0.870208	0.000000	True
8	Mean	-0.865062	0.865062	0.000000	True
14	Skewness	0.775248	0.775248	0.000000	True
0	10Percentile	-0.686028	0.686028	0.000000	True
6	Maximum	-0.575955	0.575955	0.000000	True
3	Entropy	-0.533239	0.533239	0.000000	True
16	Uniformity	0.497841	0.497841	0.000003	True
7	MeanAbsoluteDeviation	-0.482232	0.482232	0.000006	True
17	Variance	-0.464053	0.464053	0.000015	True
12	RobustMeanAbsoluteDeviation	-0.434581	0.434581	0.000056	True
11	Range	-0.417343	0.417343	0.000117	True
4	InterquartileRange	-0.412259	0.412259	0.000145	True
10	Minimum	-0.275474	0.275474	0.013391	True
13	RootMeanSquared	-0.266119	0.266119	0.017034	True
15	TotalEnergy	-0.146498	0.146498	0.194732	False
5	Kurtosis	0.102820	0.102820	0.364097	False
2	Energy	-0.077405	0.077405	0.494947	False

Tabla 1. Grado de correlación y significación estadística de las variables de análisis de textura para detectar recurrencias (calculado con correlación de Pearson). Las variables destacadas en rojo oscuro fueron estadísticamente significativas para dicha predicción, siendo las más relevantes la mediana, el percentil 90, la media, la asimetría y la densidad máxima.

# RESULTADOS



Gráfica 1. Gráfica de dispersión de pares de variables, selección de algunos pares significativos. Ciertos predictores como el percentil 90 de densidad, la entropía o la densidad máxima permiten realizar una adecuada diferenciación entre el grupo control y el grupo de recurrencia, mientras que otras variables como la curtosis no son útiles para separar ambos grupos.

# RESULTADOS

## K MEANS

Una vez demostrada la existencia de variables que permiten diferenciar entre recurrencia y estabilidad con regresión logística, se construyen modelos de Machine Learning (ML) para mejorar la capacidad de predicción del modelo de regresión.

Se generó un clasificador **K Means** que fue capaz de predecir la presencia de recurrencia con una **precisión del 93%** (sensibilidad 100%, especificidad 88%, VPP 87% VPN 100%).

El modelo de predicción **no superó la precisión de la regresión logística**.

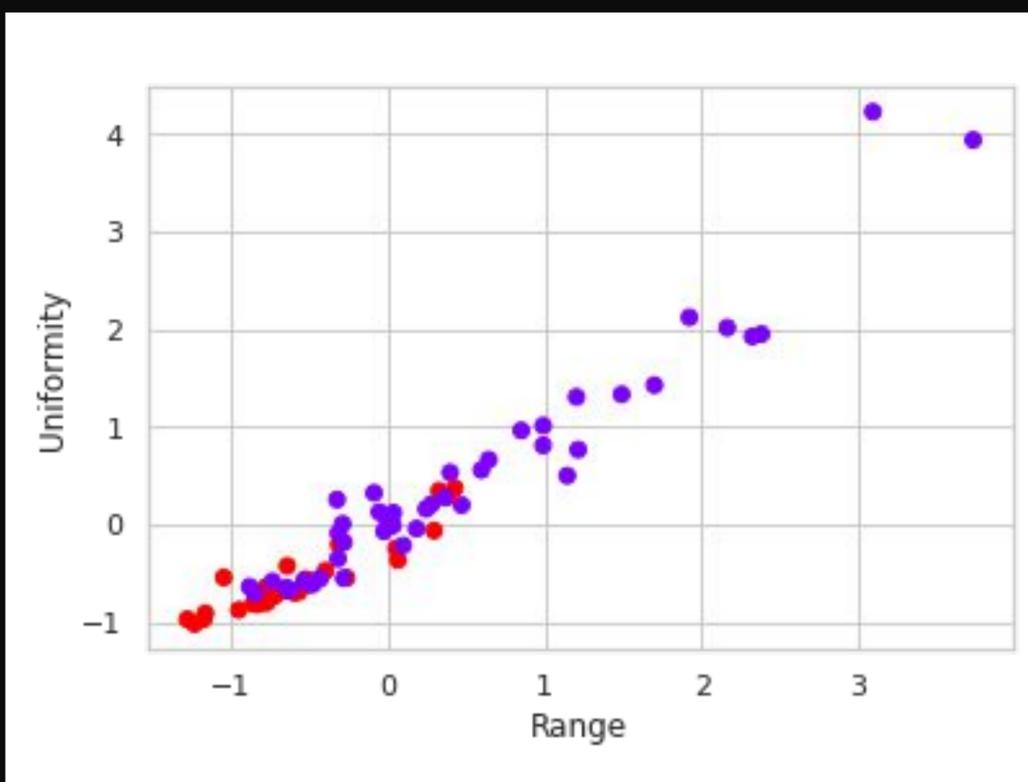


Gráfico 2. Representación en 2 dimensiones de dos variables, clasificador K Means.

Se observa una pobre separación del grupo control y del grupo con recurrencia mediante las variables ejemplo (uniformidad y rango intercuartílico). La agrupación de pacientes por clusters en base a similitudes en estas dos variables no fue útil para separar ambos grupos.

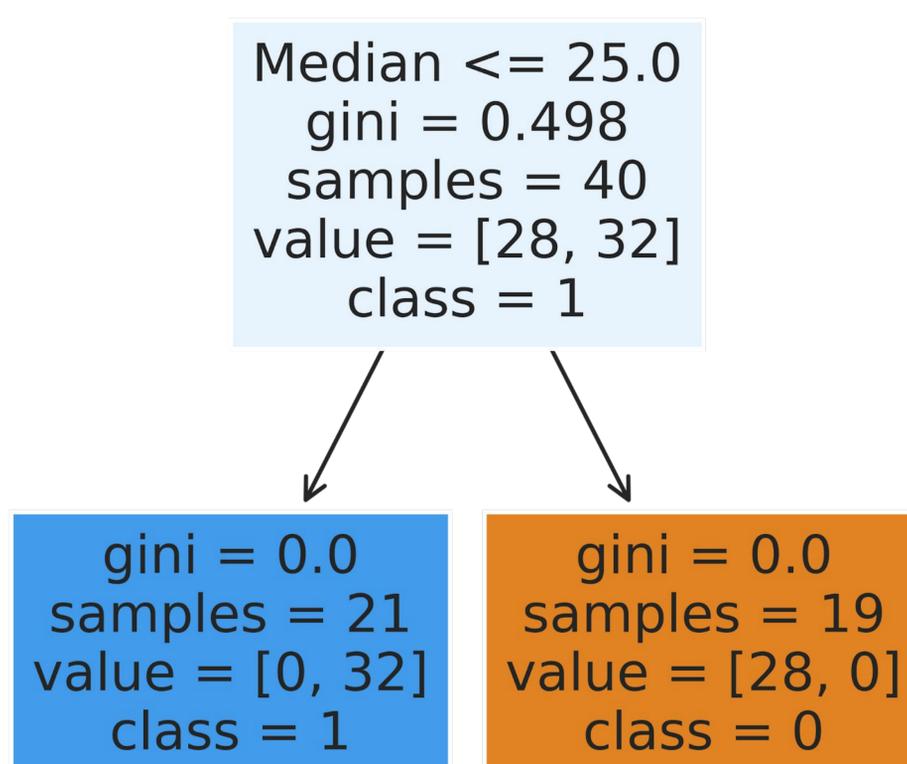
# RESULTADOS

## RANDOM FOREST

Se empleó un clasificador Random Forest (RF) para mejorar el rendimiento del modelo de predicción basándose en los datos de análisis de textura.

**El clasificador Random Forest mostró una precisión del 95%, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92% (VPP 87%, VPN 100%, tasa falsos negativos 0%).**

Este modelo mostró la misma precisión que la regresión logística, pero con una sensibilidad y un VPN del 100% para la detección de recurrencia. Este modelo descartaría la presencia de recurrencia con una **tasa de falsos negativos de 0.**



**Ejemplo de árbol de decisión realizado con clasificador Random Forest**

# RESULTADOS

## RANDOM FOREST.

Los clasificadores más relevantes para diferenciar entre ambos grupos fueron la **densidad media, el percentil 90 y la mediana**.

La relevancia de cada una de las variables (clasificadores) se refleja a continuación, ordenada de mayor a menor y expresada en 1%:

feature	importance
Mean	0.221263
90Percentile	0.216361
Median	0.213566
Skewness	0.108433
Maximum	0.078400
10Percentile	0.063073
Variance	0.017341
Entropy	0.013219
TotalEnergy	0.011420
Range	0.011187
MeanAbsoluteDeviation	0.010714
Uniformity	0.008356
Minimum	0.006597
RootMeanSquared	0.006222
RobustMeanAbsoluteDeviation	0.005062
InterquartileRange	0.004728
Energy	0.002969
Kurtosis	0.001088

# CONCLUSIONES

**Los modelos de IA han demostrado ser útiles en la detección de recurrencia local en tumores de cabeza y cuello, alcanzando una precisión del 95% con una sensibilidad del 100%.**

**El modelo de ML permite descartar recurrencia con un valor predictivo negativo del 100%. Esto implica que la tasa de falsos negativos es de 0 y por lo tanto la utilización de este algoritmo permitiría descartar con seguridad la presencia de recurrencia local, evitando así errores diagnósticos.**

**La especificidad alcanzó tasas del 92%. Es preciso aumentar el volumen de estudio para poder mejorar la especificidad y así conseguir clasificar adecuadamente a todos los pacientes, sin identificar como positivos a pacientes sanos.**



# BIBLIOGRAFÍA

1. Forghani, R., Savadjiev, P., Chatterjee, A., Muthukrishnan, N., Reinhold, C., Forghani, B. (2019). Radiomics and artificial intelligence for biomarker and prediction model development in oncology. *Computational and structural biotechnology journal*, 17, 995.
2. Forghani, R. (2020). Precision digital oncology: emerging role of radiomics-based biomarkers and artificial intelligence for advanced imaging and characterization of brain tumors. *Radiology: Imaging Cancer*, 2(4), e190047.
3. Savadjiev, P., Chong, J., Dohan, A., Agnus, V., Forghani, R., Reinhold, C., Gallix, B. (2019). Image-based biomarkers for solid tumor quantification. *European radiology*, 29(10), 5431-5440.
4. Liu, X., Maleki, F., Muthukrishnan, N., Ovens, K., Huang, S. H., Pérez-Lara, A., Forghani, R. (2021). Site-Specific Variation in Radiomic Features of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Its Impact on Machine Learning Models. *Cancers*, 13(15), 3723.
5. Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., Finet, J., Fillion-Robin, J. C., Pujol, S, Kikinis, R. (2012). 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic resonance imaging*, 30(9), 1323-1341.
6. Zhu W, Huang Y, Zeng L, et al. AnatomyNet: deep learning for fast and fully automated whole-volume segmentation of head and neck anatomy. *Med Phys*. 2018;46(2):579–89.
7. Cozzi L, Franzese C, Fogliata A, et al. Predicting survival and local control after radiochemotherapy in locally advanced head and neck cancer by means of computed tomography based radiomics. *Strahlenther Onkol*. 2019;195(9):805-818.
8. Diamant A, Chatterjee A, Vallie`res M, Shenouda G, Seuntjens J. Deep learning in head and neck cancer outcome prediction. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-10.