

# Análisis de textura de la imagen de ganglio centinela axilar para predecir la histopatología ganglionar en pacientes con cáncer de mama

Eduardo Noguera<sup>1</sup>, Ricardo Castro<sup>1</sup>, Emilio Kuschner<sup>1</sup>, Lorena Pringles Salas<sup>1</sup>, María Marta Cabral<sup>1</sup>, Miriam Carla Yonni<sup>1</sup>.

1 - Laboratorio Radioisótopos. Córdoba, Argentina..

## Resumen

El objetivo fue investigar en 100 pacientes con cáncer de mama (CM) la textura del ganglio centinela axilar (GCA), con el fin de explorar su capacidad para diferenciar el ganglio normal del metastásico. En la imagen centellográfica del GCA, se extrajeron categorías de texturas ganglionares mediante el programa MaZda. El diagnóstico histopatológico del GCA fue negativo (no metastásico) en 85 casos y positivo (metastásico) en 15. Los valores medios de 19 TG del histograma, matriz de co-ocurrencia y transformada de ondulaciones pequeñas, fueron significativamente más elevadas en los GCA negativos que en los positivos. Con el programa de minería de datos WEKA y el modelo RandomForest, los ganglios negativos se diferenciaron de los positivos con una sensibilidad del 97%, especificidad del 82 % y exactitud del 86 %. En conclusión, la textura de las imágenes de GCA ofrece información cuantitativa que permite predecir la histopatología del ganglio en pacientes con CM.

**Palabras clave:** Linfocentellografía, ganglio centinela axilar, análisis de textura, cáncer de mama.

## Abstract

The objective was to investigate the texture in the axillary sentinel node (ASN) in 100 patients with breast cancer (BC), in order to explore its role in differentiating a normal node from a metastatic one. In the ASN image, texture categories were extracted using the MaZda software. The histopathological diagnosis of ASN was negative (non-metastatic) in 85 cases and positive (metastatic) in 15 cases. The mean values of 19 texture parameters belonging to the histogram, co-occurrence matrix, and wavelet, were significantly higher in the negative ASN compared to the positive ones. Using WEKA software and the RandomForest model, negative nodes were differentiated from positive nodes with a sensitivity of 97%, specificity of 82%, and accuracy of 86%. In conclusion, the texture of the ASN images offers quantitative, non-invasive information that predicts the histopathology of the nodes in patients with BC.

**Key words:** Lymphoscintigraphy, axillary sentinel node, texture analysis, breast cancer.

## Introducción

En el cáncer de mama (CM), la extensión de las metástasis a los ganglios axilares es un factor crítico en el pronóstico y juega un rol central para decidir el tratamiento del paciente<sup>(1)</sup>. La linfocentellografía para identificar el ganglio centinela axilar (GCA), definido como el primer ganglio que drena el tumor primario y que está en mayor riesgo de metástasis, complementada mediante cirugía radioguiada con la sonda gamma y exéresis del ganglio para su posterior estudio histopatológico es una técnica comúnmente utilizada en la práctica clínica para estadificar el CM, como alternativa a la disección quirúrgica axilar. El concepto del ganglio centinela ha sido extensivamente estudiado y validado también en pacientes con melanoma cutáneo<sup>(2)</sup> además del CM<sup>(3)</sup>, entre otros tumores sólidos.

Las imágenes médicas digitalizadas en una región de interés (ROI) representan una serie de píxeles bidimensionales con patrones complejos de textura, que describen la estructura del tejido humano en base a la distribución espacial de los píxeles en el área examinada<sup>(4)</sup>. Algunos de estos patrones (como por ejemplo, el brillo) pueden ser apreciados visualmente, mientras que otros son imperceptible para el ojo humano. Un análisis de las características cuantitativas de la imagen utilizando métodos de computación convierte las imágenes médicas digitales en una serie de datos extraíbles de alta dimensión (proceso conocido como radiómica) que reflejan las propiedades de los tejidos, incluyendo su fisiología y patología<sup>(5)</sup>, imposibles de reconocer

visualmente<sup>(3)</sup>. En oncología clínica, varios estudios han aplicado el análisis de textura (AT) en imágenes de mamografía, ultrasonido (US), tomografía computada (CT), resonancia magnética (MRI) y PET / CT, con la finalidad de diferenciar lesiones benignas de malignas de tiroides, hígado, mama, linfoma renal, entre otras patologías, proporcionando información cuantitativa con potencial utilidad en el diagnóstico, pronóstico y terapia<sup>(5-11)</sup>.

En lo que respecta a la linfocentellografía del ganglio axilar mamario, la imagen de captación ganglionar solamente analiza visualmente la localización axilar del mismo. El objetivo de nuestro estudio fue investigar, en pacientes con CM, si el análisis cuantitativo mediante el AT es capaz de predecir si el ganglio es normal o metastásico, al correlacionarlo con el diagnóstico histopatológico.

## Material y método

### Pacientes

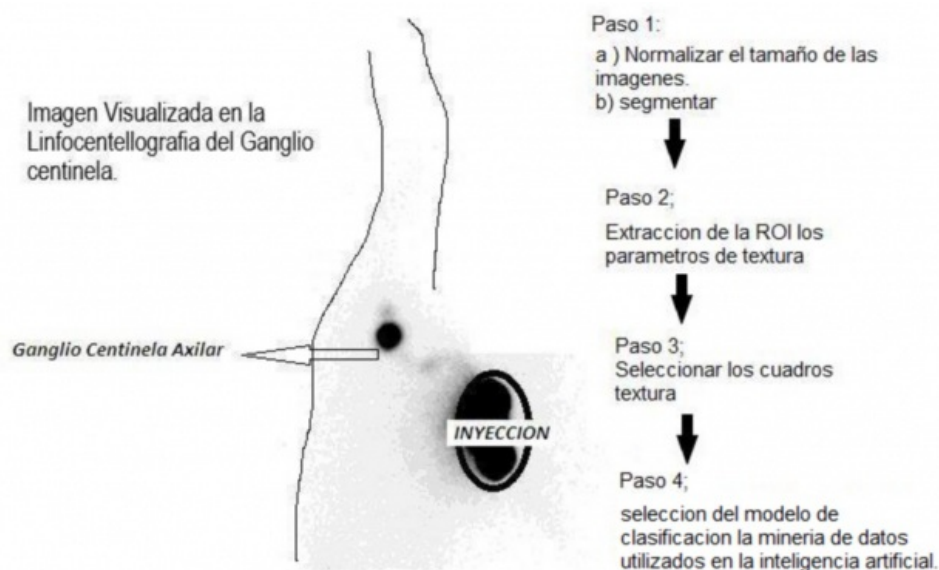
Entre diciembre de 2019 y noviembre de 2020, 100 pacientes consecutivos (edad  $35,8 \pm 12$  años, rango 23 a 75 años) con diagnóstico de CM fueron referidos para detección y localización del GCA mediante linfocentellografía realizada después de la inyección subareolar de  $99\text{mTc}$ -coloide, seguida de extirpación quirúrgica del ganglio para su estudio histopatológico. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: a) pacientes con cirugía mamaria o axilar previa, quimioterapia o radioterapia; b) pacientes con enfermedad multifocal; c) cuando se visualizaron en la linfocentellografía varias hipercaptaciones focales axilares, al ser difícil determinar cuál de ellas correspondían a ganglios positivos (metástasis) o negativos (no metástasis).

### Linfocentellografía

Treinta minutos después de la inyección subareolar de  $99\text{mTc}$ -coloide, se adquirieron en decúbito supino y forma secuencial imágenes planares en posición anterior, siguiendo por la posición lateral de uno o de ambos lados y oblicuas si fueran necesarias, de 5 minutos de duración cada una. Todos los estudios se obtuvieron mediante una cámara gamma de doble cabezal, equipada con un colimador de orificios paralelos y baja energía y conectada a una computadora que adquirió las imágenes en una matriz de  $128 \times 128$ . La detección del ganglio se consideró positiva cuando se visualizó en la zona axilar una hipercaptación focal definida del radiotrazador. Mediante el uso de la sonda gamma, el cirujano procedió a la detección y resección del ganglio observado en la imagen centellográfica, para su posterior estudio histopatológico.

### Análisis de textura (AT)

Sobre la imagen en gama de grises de la zona de captación correspondiente al ganglio centinela, se realizaron los siguientes pasos (fig. 1):



**Figura 1** Descripción de los métodos para analizar la textura (radiómica) en la linfocentellografía del ganglio centinela axilar en pacientes con cáncer de mama.

01. Normalización del tamaño de la imagen ("resize") y segmentación con el método "region growing", implementados como plugins en el programa.
02. Las imágenes se almacenaron en formato BMP y se abrieron con el programa MaZda (versión 4.6.0,

Institute of Electronics, Technical University of Lodz, Lodz, Poland)<sup>(12,13)</sup>. Se dibujó manualmente una región de interés (ROI) sobre el área de captación.

03. El programa MaZda normaliza las imágenes en el rango de intensidad de ( $\mu-3SD$ ,  $\mu+3SD$ ) para minimizar la influencia de la variación del contraste y del brillo. De la ROI, se extrajeron alrededor de 300 rasgos de textura divididos en 6 categorías estadísticas, descritas por Hasralich y cols<sup>(14)</sup> (tabla 1).
04. Los valores computados fueron divididos de acuerdo a los resultados histopatológicos del GCA y clasificados en normales o metastásicos según los modelos incluidos en el programa de minería de datos Weka (versión 3.9.1, University of Waikato, New Zealand)<sup>(15)</sup>.

**Tabla 1:** Diferentes variables de texturas computadas con el programa MaZda.

Grupo	Variables
Niveles de grises del histograma.	Media, varianza, media, varianza, asimetría, curtosis, percentiles 1%, 10%, 50%, 90% y 99%.
Gradiente absoluto (información sobre la variación espacial de los valores de nivel de gris).	Media, varianza, asimetría, curtosis y porcentaje de píxeles con gradiente distinto de cero.
Matriz de longitud de carreras (informa sobre las ejecuciones de píxeles con los mismos valores de nivel de gris en una dirección determinada).	Longitud de carreras no uniformes, no uniformidad de niveles de grises, énfasis de carrera larga, énfasis de carrera corta, fracción de imagen en carreras.
Matriz de co-ocurrencia (informa sobre la distribución de valores de nivel de gris de pares de píxeles, separados por una distancia definida en una dirección dada).	Segundo momento angular, contraste, correlación, suma de cuadrados, momento diferencial inverso, suma promedio, suma varianzas, suma entropía, entropía, diferencias varianzas y diferencia entropías.
Análisis de transformada de ondulaciones pequeñas.	Energía de los coeficientes de pequeñas ondulaciones en sub-bandas.
Modelo autorregresivo (descripción de textura basada en la correlación estadística entre píxeles vecinos).	Theta vector de parámetros del modelo (4 parámetros). Sigma desviación estándar del ruido.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa Jasp 0.14 (University of Amsterdam); la estadística descriptiva se resume como la media, desvío y error estándar con 95% de intervalo de confianza. La textura de los ganglios negativo y positivo fue comparada usando el test T de Student para muestras independientes; se consideró un valor de  $P < 0.05$  para indicar una diferencia significativa entre ambos grupos.

## Resultados

Las texturas extraídas de las imágenes correspondientes a las captaciones focales del ganglio centinela se dividieron en dos grupos, de acuerdo a los resultados histopatológicos: a) ganglios negativos (sin metástasis,  $n = 85$ ) y b) ganglios positivos (con metástasis,  $n = 15$ ).

Dado que analizar en cada imagen cerca de 300 cuadros de textura no es clínicamente práctico, se hace necesario reducir información irrelevante y redundante que podría influir en el modelo de clasificación. Las variables de textura mejor clasificadas fueron: a) media, la simetría del histograma con respecto de la media; b) texturas basadas en la matriz de co-ocurrencia (S3-3 suma de cuadrados, S3 -3 suma de varianzas, S44 suma promedio, S44 suma de entropía, S44 entropía, S4-4 suma de entropía, S50 suma de entropía, S50 entropía, S05 suma de entropía, S55 suma de entropía, S5-5 suma de promedios, S5-5 suma de entropía, S5-5 entropía, S40 entropía, S04 suma de entropía, S50 entropía); c) texturas basadas en el análisis de ondulaciones pequeñas (wavelet), (energía de transformación de las ondulaciones EnLL\_s-1, y EnLL s-2).

El T-test para muestras independientes mostró que excepto la textura media, las otras texturas fueron significativamente más elevadas en los ganglios negativos, en comparación con los positivos ( $p < 0.05$ ) (tabla 2). Subsecuentemente, utilizando la plataforma de análisis de conocimiento WEKA (15), realizamos la clasificación de las texturas de los ganglios negativos vs. los ganglios positivos con el modelo RandomForest, empleando 17 (85%) de las 20 texturas con valores de área ROC superior a 0.50 (tabla 3). La curva ROC se usa ampliamente en el área del reconocimiento de patrones para probar si un parámetro (característica) resulta discriminativo o no<sup>(10-16)</sup>. Con estas texturas, el modelo discriminó correctamente (en el 86%) los ganglios negativos de los positivos, con una sensibilidad del 97%, especificidad del 82% y precisión de 87%. La tabla 3 muestra los resultados de sensibilidad, especificidad y exactitud de las texturas individuales, calculados con los resultados de la matriz de confusión y área ROC estimada por el modelo RandomForest.

**Tabla 2:** Estadística descriptiva de 20 parámetros de textura con valores significativos ( $p < 0.05$ ) entre ganglios Negativos vs. Positivos.

Textura	Ganglio centinela	N	Media	DS	ES	P
Media	Positivo	15	136.139	48.951	12.639	0.021
	Negativo	85	101.731	53.133	5.763	
Simetría	Positivo	15	-0.031	0.698	0.180	0.037
	Negativo	85	0.527	0.974	0.106	
	Negativo	85	105.613	34.602	3.753	
S3-Suma Varianzas	Positivo	15	128.981	147.290	38.030	
	Negativo	85	227.622	144.094	15.629	0.017
S44Suma promedio	Positivo	15	88.201	25.556	6.599	
	Negativo	85	111.755	44.510	4.828	0.050
S44Suma de Entropia	Positivo	15	32.605	35.028	9.044	
	Negativo	85	55.114	32.621	3.538	0.017
S44Entropia	Positivo	15	131.025	148.471	38.335	
	Negativo	85	215.070	140.286	15.216	0.036
S4-4Suma de Entropia	Positivo	15	32.713	35.154	9.077	
	Negativo	85	55.203	32.781	3.556	0.017
S55Suma Entropia	Positivo	15	32.583	35.090	9.060	
	Negativo	85	55.142	32.557	3.531	0.016
S5-5Suma promedio	Positivo	15	87.515	25.679	6.630	
	Negativo	85	112.280	42.935	4.657	0.033
S5-5Suma de Entropia	Positivo	15	32.516	35.020	9.042	
	Negativo	85	55.184	32.459	3.521	0.015
S5-5Entropia	Positivo	15	94.298	107.905	27.861	
	Negativo	85	167.528	109.242	11.849	0.018
S40Entropia	Positivo	15	137.138	153.325	39.588	
	Negativo	85	236.145	149.157	16.178	0.020
S04Suma de Entropia	Positivo	15	32.387	34.703	8.960	
	Negativo	85	54.272	31.818	3.451	0.017
S04Entropia	Positivo	15	146.041	162.608	41.985	
	Negativo	85	243.507	153.286	16.626	0.027
S05Suma de Entropia	Positivo	15	32.594	34.972	9.030	
	Negativo	85	54.982	32.653	3.542	0.017
S50Suma de Entropia	Positivo	15	32.690	35.078	9.057	
	Negativo	85	55.142	32.647	3.541	0.017
S50Entropia	Positivo	15	123.976	138.286	35.705	
	Negativo	85	212.541	136.283	14.782	0.023
Energia de Transformada EnLL_s-1	Positivo	15	1.091e +7	7.998e +6	2.065e +6	
	Negativo	85	3.948e +6	7.160e +6	776612.004	<0.01
Energia de TransformadaEnLL_s-2	Positivo	15	9.473e +6	7.033e +6	1.816e +6	
	Negativo	85	3.925e +6	6.697e +6	726420.045	0.004

**Tabla 3:** Resultados del clasificador RandomForest de 20 parámetros de textura para predecir ganglios negativos vs. positivos.

Textura	Área curva ROC	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud
Media	0.40	0.96	0.88	0.85
Simetría	0.59	0.90	0.88	0.82
S3-Suma de cuadrados	0.63	0.90	0.88	0.82
S3-Suma Varianza	0.57	0.90	0.89	0.82
S44-Suma promedio	0.6	0.84	0.87	0.76
S44-Suma de Entropía	0.5	0.86	0.85	0.76
S44-Entropía	0.63	0.91	0.89	0.83
S4-4-Suma de Entropía	0.66	0.88	0.84	0.78
S55-Suma de Entropía	0.51	0.79	0.81	0.69
S5-5-Suma promedio	0.58	0.86	0.78	0.75
S5-5-Suma de Entropía	0.53	0.86	0.88	0.78
S5-5-Entropía	0.68	0.86	0.90	0.80
S40-Entropía	0.56	0.83	0.76	0.73
S04-Suma de Entropía	0.46	0.87	0.80	0.76
S04-Entropía	0.47	0.85	0.86	0.77
S05-Suma Entropía	0.54	0.91	0.81	0.80
S50-Suma de Entropía	0.65	0.88	0.91	0.82
S50-Entropía	0.73	0.89	0.78	0.78
Energía Transformada EnLL-s-1	0.67	0.86	0.91	0.80
Energía de Transformada EnLL_s2	0.72	0.85	0.90	0.80

## Discusión

La radiómica se define como la extracción de características cuantitativas de una imagen médica y se basa en la premisa de que ciertos procesos fisiopatológicos pueden ser revelados a través del análisis de estas características. Esta metodología ha sido aplicada en imágenes de RMI, ultrasonido y PET, sobre todo para predecir la existencia de invasión ganglionar<sup>(17,18)</sup>. En la práctica diaria, la evaluación visual de las imágenes centellográficas del GCA no permite determinar si una captación focal se corresponde con un ganglio normal o metastásico. El objetivo principal de nuestro estudio fue cuantificar la textura en la captación linfocentellográfica del ganglio axilar y correlacionar los datos con los resultados histopatológicos, con el fin de realizar el diagnóstico diferencial entre un ganglio negativo o positivo. Los resultados preliminares del estudio muestran que, cuantificando la textura en la imagen de captación del GCA en pacientes con CM, los parámetros que discriminan con mayor sensibilidad y exactitud las propiedades tisulares benignas o malignas del ganglio son los que corresponden a la matriz GLCM. Nuestros hallazgos concuerdan con los estudios de Gibbs y cols.<sup>(8)</sup>, quienes también encontraron que los parámetros de la matriz de co-ocurrencia parecen ser los más útiles para diferenciar las lesiones benignas de las malignas.

En este estudio en pacientes con CM, además de la localización visual del GCA, demostramos que la cuantificación de su textura permite predecir la histopatología con adecuada exactitud. Es de consignar que la amplia accesibilidad de los programas empleados (ImagenJ, MaZda, Weka, Jasp) entre otros disponibles en Internet, sugiere que es factible implementar su análisis en la práctica diaria. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este es el primer estudio de AT que se realiza usando la imagen centellográfica del GCA en pacientes con CM.

Algunas limitaciones deben ser consideradas: a) se trata de un estudio de un solo centro; b) el número de ganglios normales (n=85) fue significativamente mayor que el de los ganglios con metástasis (n=15); c) es necesario realizar estudios multicéntricos mayores antes de su aplicación clínica.

## Conclusiones

En este estudio investigamos el AT realizado en la imagen de captación del GCA visualizado en la linfocentellografía en pacientes con diagnóstico de CM. Nuestros resultados sugieren que el AT es un método práctico, no invasivo, con alta sensibilidad y exactitud y potencialmente útil para predecir la presencia o ausencia de metástasis ganglionar axilar en la práctica clínica.

## Referencias

01. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-20.
02. Morton DL, Wen DR, Cochran AJ. Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy or "watch and wait". *Surg Oncol Clin North Am* 1992; 1:247-59.
03. Krag DN. Surgical resection and radiolocalization of the SLN in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-40.
04. Castellano G, Bonilha L, Li LM, et al. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol* 2004; 59: 1061-9.
05. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278:563-77.
06. Zhou H, Jin Y, Dai L, et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules using deep learning radiomics of thyroid ultrasound images. *Eur J Radiol* 2020;Jun;127:108992.
07. Manth N, Virmani J, Kumar V, et al. Application of texture features for classification of primary benign and primary malignant focal liver lesions. *Image Feature Detectors and Descriptors*, pp. 385–409, Berlin, Germany, Springer, 2016.
08. Gibbs P, Turnbull LW. Textural analysis of contrast enhanced MR images of the breast. *Magn Reson Med* 2003; 50:92-8.
09. Wang H, Zhou Y, Li L, et al. Current status and quality of radiomics studies in lymphoma: a systematic review. *Eur Radiol* 2020; 30:6228-40.
10. Rui Xu , Shoji Kido, Kazuyoshi Suga, Yasushi Hirano, et al. Texture analysis on 18F-FDG PET/CT images to differentiate malignant and benign bone and soft-tissue lesions. *Ann Nucl Med* 2014; 28:926-35.
11. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to radiomics. *J Nucl Med* 2020; 61:488-95.
12. Strzelecki M, Szczypinski P, Materka A, Klepaczko A. A software tool for automatic classification and segmentation of 2D/3D medical images. *Nucl Instrum Methods Phys Res* 2013; Sect A, 702:137-40.
13. Szczypiński PM, Strzelecki M, Materka A, Klepaczko A. MaZda—a software package for image texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2009; 94:66-76.
14. Haralick RM, Shanmugam K. Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern* 2009; 3:610-21.
15. Hall M, Frank E, Holmes G, et al. The WEKA data mining software: an update. *ACM SIGKDD Explorations Newsl* 2009; 11:10-8.
16. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recogn Lett* 2006; 27:861-74.
17. Zhong Y, Yuan M, Zhang T, et al. Radiomics approach to prediction of occult mediastinal lymph node metastasis of lung adenocarcinoma. *Am J Roentgenol* 2018; 211:109-13.
18. Dong Y, Feng Q, Yang W, et al. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on radiomics of T2-weighted fat-suppression and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol* 2018; 28:582-91.