



A ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS DE H POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COMO FERRAMENTA PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE TUMORES CEREBRAIS PRIMÁRIOS *versus* SECUNDÁRIOS

Palavras-Chave: Espectroscopia de prótons de H, Ressonância Magnética, Tumor de SNC.

Autores/as:

Natália Oliveira Fachinetti [UNICAMP]

Milena Kriek Farche [UNICAMP]

Prof. Dr. Fabiano Reis (orientador) [UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

A espectroscopia de prótons de Hidrogênio por Ressonância Magnética (H-ERM) é uma técnica utilizada para obter informações bioquímicas dos tecidos do corpo através da análise de seus metabólitos. O diagnóstico e tratamento de tumores cerebrais é um grande desafio para a medicina e depende principalmente de exames radiológicos, sobretudo tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM). Entretanto, uma biópsia com análise histopatológica é necessária para o diagnóstico definitivo. Desta maneira, informações adicionais através de técnicas não invasivas podem ser de grande valia para o manejo do paciente [1-11]. Este trabalho tem como objetivo verificar o papel da H-ERM para estabelecer quais metabólitos estão presentes em lesões tumorais primárias e secundárias do Sistema Nervoso Central (SNC) e quantificar as relações entre esses metabólitos.

METODOLOGIA:

Foi feita análise retrospectiva de H-ERM com tempo de eco curto (30 ms), realizadas no Hospital de Clínicas da Unicamp, de casos com diagnóstico posteriormente confirmado por estudo anatomopatológico, verificando a especificidade do método. O voxel de RM que foi colocado no interior da lesão, mede 2 x 2 x 2 cm. As máquinas utilizadas tinham 1,5 T ou 3,0 T. Realizando uma melhor análise dos dados coletados, notou-se que algumas curvas de metabólitos tinham o fenômeno de *rescaling* por excesso de lípides que suprime os demais metabólitos. Portanto, esses dados tiveram que ser excluídos da análise. Este trabalho recebeu consultoria estatística através das disciplinas ME 712 e ME 812 oferecidas pelo Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica (IMECC).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Sabendo que há um balanceamento do tipo de tumor (Tabela 1), foi avaliado as razões dos metabólitos entre os grupos de tumores. Na Figura 1, percebe-se que a razão Cho/Cr foi menor para os tumores

Tipo de Tumor	Frequência
1 (primário)	30
2 (secundário)	31

Tabela 1: Número de observações para cada tipo de tumor

primários comparado às metástases. Na literatura, a relação Cho/Cr é significativamente maior nos gliomas de alto do que nas metástases, tanto na região intratumoral quanto na região peritumoral (neste caso, uma consequência da natureza infiltrativa dos gliomas) [8, 10, 12]. Todavia, se a infiltração do tumor não for significativa, nenhum aumento de Cho é visto [13].

Semelhante ao que ocorre para a razão Cho/Cr, nota-se que a razão NAA/Cr foi menor para os tumores primários do que para as metástases (Figura 2). A redução nos níveis de NAA e na proporção NAA/Cr ocorre em geral nas metástases porque estas não contêm tecido neuro-glial responsável pelo pico de NAA. Neste trabalho foi visto o contrário. A redução da relação NAA/CR foi menor nos tumores primários do que nas metástases. Há alguns tumores primários altamente malignos que podem destruir todos os neurônios e axônios naquele local, vindo a apresentar, também, níveis baixos de NAA/Cr [12, 13, 14].

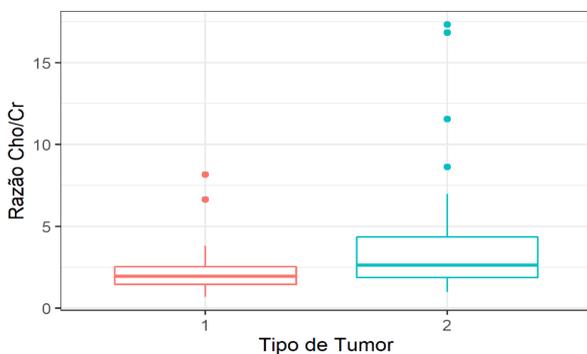


Figura 1: Boxplot da razão Cho/Cr para cada tipo de tumor. Legenda: (1) tumor primário e (2) tumor secundário.

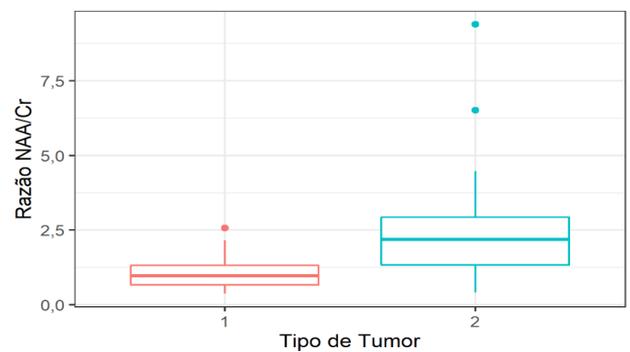


Figura 2: Boxplot da razão NAA/Cr para cada tipo de tumor. Legenda: (1) tumor primário e (2) tumor secundário.

Para aplicar o modelo de regressão logística aos dados, inicialmente foram consideradas todas as variáveis. Como NAA/Cr e Cho/Cr apresentam um índice de Correlação de Pearson de 0,6066, por ser mais significativa no modelo, foi escolhida manter apenas a NAA/Cr, a fim de evitar multicolinearidade. As variáveis que não apresentaram número significativo de observações foram excluídas do modelo. Dessa forma chegou-se ao seguinte modelo com as demais variáveis (Figura 1):

$$\log \left(\frac{\pi(x_i)}{1 - \pi(x_i)} \right) = \beta_{intercepto} + x_{iNAA/Cr} \beta_{NAA/Cr} + x_{iidade} \beta_{idade} + x_{isexo} \beta_{sexo} + x_{iNAA/Cr*idade} \beta_{NAA/Cr*idade} + x_{iNAA/Cr*sexo} \beta_{NAA/Cr*sexo} + x_{iidade*sexo} \beta_{idade*sexo},$$

Figura 3: Modelo final, onde i é referente ao indivíduo i .

Para encontrar o melhor modelo, foram realizados testes, utilizando o teste da razão de verossimilhança para reduzir o modelo, tirando os parâmetros não significativos. Além disso, foi feita a comparação pelos valores do Akaike Information Criterion (AIC) e The Bayesian Information Criterion (BIC). Assim, obteve-se o seguinte modelo reduzido final:

$$\log \left(\frac{\pi(x_i)}{1 - \pi(x_i)} \right) = \beta_{intercepto} + x_{iNAA} \beta_{NAA} + x_{iidade} \beta_{idade}.$$

Na Tabela 3 é apresentado o resultado das estimativas dos parâmetros, junto com o p -valor, do modelo final ajustado (modelo reduzido). Observa-se que todos os p -valores apresentaram valores menores que 0,05, evidenciando a significância das variáveis. Como as estimativas destes coeficientes são positivas, significa que o aumento dos valores dessas variáveis é associado com o aumento da probabilidade de o tumor ser do Tipo 2.

	Estimativa	Erro Padrão	p -valor
Intercepto	-4,9518	1,4707	0,0008
Idade	0,0525	0,0252	0,0369
NAA/Cr	1,5233	0,4878	0,0018

Tabela 3: Estimativas dos parâmetros do modelo reduzido.

A interpretação da razão de chances (RC) dos coeficientes do modelo reduzido é:

- Para um ano de idade a mais que o paciente tem, a chance de o tumor ser do Tipo 2 é $e^{0,0525} \approx 1,05$ vezes maior do que de ser do Tipo 1, fixando-se o valor da razão NAA/Cr;
- Para o incremento de uma unidade na razão NAA/Cr, a chance de o tumor ser do Tipo 2 é $e^{1,5233} \approx 4,59$ vezes maior do que de ser do Tipo 1, fixando-se a idade.

Como as variáveis têm escalas diferentes, é relevante analisar a interpretação do modelo na discrepância entre os valores observados. A Tabela 4 apresenta três observações selecionadas dos dados originais da pesquisa, seus respectivos valores das variáveis presentes no modelo reduzido, além do tipo de tumor que o paciente foi diagnosticado na biópsia. Aplicando a interpretação da RC nas características destas observações têm-se:

Observação	Idade	NAA/Cr	Tipo de Tumor
10	36	1,32	1
34	36	1,13	2
55	44	1,32	2

Tabela 4: Número das observações e seus respectivos valores observados.

- Um paciente com as mesmas características da observação 10 tem $e^{(1,32-1,13) \cdot 1,5233} \approx 1,34$ vezes mais chances de carregar um tumor do Tipo 2 do que um paciente com as mesmas características da observação 34;
- Um paciente com as mesmas características da observação 55 tem $e^{(44-36) \cdot 0,0525} \approx 1,52$ vezes mais chances de possuir um tumor do Tipo 2 do que um paciente com as mesmas características da observação 10;

A matriz de confusão do modelo final escolhido pode ser vista na Tabela 5. É possível perceber que o modelo predisse corretamente a maioria das observações, o que indica que o modelo tem um razoável potencial preditivo.

	Diagnosticado	
	1	2
Predito	1	8
	2	23

Tabela 5: Matriz de confusão do modelo final: Frequência do tipo de tumor predito e diagnosticado.

As estatísticas e seus valores obtidos a partir da matriz de confusão são:

- A acurácia foi 0,7377, o que indica que o modelo predisse 73,77% dos tipos de tumores corretamente, o que reforça os indícios de um poder de predição razoável;
- A sensibilidade foi 0,7333, ou seja, o modelo tem uma capacidade razoável de prever tumores do Tipo 1 corretamente;
- A especificidade foi 0,7419, ou seja, o modelo tem uma capacidade razoável de prever tumores do Tipo 2 corretamente;

Para fazer o diagnóstico analisando a semelhança entre os tipos de tumores preditos e os diagnosticados foi utilizado o coeficiente de *Kappa* e, no caso do modelo final, ele foi de 0,4753, o que indica que há uma concordância moderada entre os tipos de tumores diagnosticados e os preditos pelo modelo. Isto reforça a capacidade razoável do modelo em prever os tipos de tumores corretamente.

Outro método importante para investigar a capacidade preditiva do modelo final é através da curva ROC (Figura 4). Nota-se que o modelo apresenta um equilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade ao utilizar o ponto de corte de 0,4, ou seja, se o modelo prever que a observação tem probabilidade menor que 0,4 de o tumor ser do Tipo 2, ele é classificado como do Tipo 1; caso contrário,

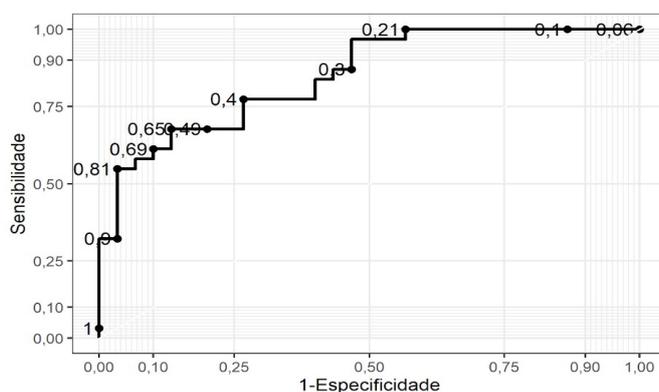


Figura 4: Curva ROC do modelo final.

é classificado como do Tipo 2. Para todos os resultados deste projeto foi utilizado o ponto de corte de 0,4, pois é o ponto que melhor aproxima e maximiza a especificidade e a sensibilidade simultaneamente. A AUC (área sob a curva) da curva ROC do modelo é de 0,8495, o que é um valor que, pela proximidade de 1, também evidencia uma boa capacidade de predição do modelo.

O nível de confiança obtido pela validação cruzada com 10 partições (3-Fold Cross-Validation) é de 95%, ou seja, há 95% de chances de o intervalo conter a verdadeira acurácia do modelo (Tabela 6). O resultado reforça que o modelo tem um poder de predição razoável, pois a borda inferior é de 0,5532, ou seja, o modelo é capaz de acertar mais da metade das previsões que realiza.

Medida	Estimativa Pontual	Intervalo de Confiança (95%)
Acurácia	0,7281	[0,5532; 0,9030]

Tabela 6: Intervalo de confiança da acurácia obtido pela validação cruzada.

CONCLUSÕES:

Através dos dados coletados foi possível obter um modelo para interpretar se um paciente carrega um tumor do tipo primário ou secundário, com a capacidade de prever, em média, 73% das observações corretamente. Existem evidências que quanto maior a idade do paciente, maior é a chance de o tumor ser secundário. Ademais, os dados demonstram que quanto maior a razão NAA/Cr, maior é a chance de o tumor ser metastático. Concomitantemente, é possível concluir que o sexo do paciente não influencia no tipo de tumor diagnosticado. É importante ressaltar que estas conclusões valem para a amostra dos pacientes do Hospital de Clínicas da Unicamp que têm tumor cerebral.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Goulardins CR, Reis F, Schwingel R. **A importância da detecção de picos de glutamina/glutamato pela técnica de espectroscopia de prótons em lesões extra-axiais.** XXV Congresso de Iniciação Científica da UNICAMP (2017). DOI: 10.19146/pibic-2017-77917
- [2] Leite CC. **Espectroscopia de prótons por ressonância magnética.** Radiol Bras (2001) 34(1):V–VI. DOI: 10.1590/S0100-39842001000100001
- [3] Bluml S, Panigrahy A. **MR Spectroscopy of pediatric Brains Disorders.** Springer Science (2013) 11-23. DOI 10.1007/978-1-4419-5864-8
- [4] Ramin SL, Tognola WA, Spolti A. **Proton magnetic resonance spectroscopy: clinical applications in patients with brain lesions.** São Paulo Med J (2003) 121(6):254-259. DOI: 10.1590/S1516-31802003000600008
- [5] Sajjad Z, Alam S. **Magnetic resonance spectroscopy (MRS): basic principles and applications in focal brains lesions.** Pakistan Journal of Neurological Sciences (2007) 2(1):42-46.
- [6] Rudkin T, Arnold D. **Proton Magnetic Resonance Spectroscopy for the Diagnosis and Management of Cerebral Disorders.** Basic Science Seminars in Neurology (1999) 56:919-926. DOI: 10.1001/archneur.56.8.919
- [7] Majós *et al.* **Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain tumors: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization.** Eur Radiol (2003) 13:582–591. DOI 10.1007/s00330-002-1547-3
- [8] Lukas *et al.* **Brain tumor classification based on long echo proton MRS signals.** Artificial Intelligence in Medicine (2004) 31:73-89. DOI: 10.1016/j.artmed.2004.01.001
- [9] Horská & Barker. **Imaging of Brain tumors: MR Spectroscopy and Metabolic Imaging.** Neuroimag Clin N Am 20 (2010) 293–310. DOI:10.1016/j.nic.2010.04.003
- [10] Opstad *et al.* **Differentiation of Metastases from High-Grade Gliomas Using Short Echo Time H Spectroscopy.** Journal of Magnetic Resonance Imaging (2004) 20:187–192. DOI 10.1002/jmri.20093
- [11] Callot *et al.* **H MR spectroscopy of human brain tumours: a practical approach.** European Journal of Radiology (2008) 67: 268-274. DOI: 10.1148/radiol.2432060493
- [12] Hamesa *et al.* **Magnetic resonance spectroscopy and diffusion imaging in the evaluation of neoplastic brain lesions.** The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine (2014) 45, 485–493. DOI: 10.1016/j.ejmm.2014.03.002
- [13] Brandão & Castillo. **Adult Brain Tumors: Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy.** Magn Reson Imaging Clin N Am 24 (2016) 781–809. DOI: 10.1016/j.mric.2016.07.005
- [14] Chernov *et al.* **Proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) of metastatic brain tumors: variations of metabolic profile.** Int J Clin Oncol (2006) 11:375–384. DOI 10.1007/s10147-006-0589-y