

Desenvolvimento de um software de análise estatística do sinal respiratório para realização tomografia 4D

Development of a statistical analysis software for respiratory signal evaluation on 4D Tomography

Juan Valani M.S., Lucas F. C. Guimarães, Milena Giglioli

Departamento de Radioterapia, Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, Brasil

Resumo

A melhora na qualidade de tratamentos radioterapêuticos, do ponto de vista do aumento do controle tumoral e diminuição de danos aos tecidos sadios, levou à criação, dentre outras tecnologias, da 4DCT retrospectiva. Essa tecnologia permite a obtenção de imagens tomográficas relacionadas à fase respiratória, criando assim uma tomografia 4D. Contudo, a confiabilidade desta modalidade de imagem está diretamente relacionada a reprodutibilidade da respiração do paciente. Devido a isto, o departamento utiliza uma análise visual da qualidade do sinal respiratório, que abrange quatro parâmetros: amplitude dos picos, amplitude dos vales, período dos ciclos e variações pontuais. Atualmente, o processo de análise é realizado de maneira qualitativa, o que gera grande divergência entre os observadores e risco de que algum problema não seja detectado. O objetivo deste trabalho foi criar uma ferramenta que permita a análise de parâmetros quantitativos do sinal respiratório medido, para auxiliar na análise qualitativa dos observadores. Os dados obtidos como saída do *software* são a média e desvio padrão das amplitudes dos picos, das amplitudes dos vales e dos períodos de picos e vales. O programa gera, ainda, gráficos para análise visual dos parâmetros. O *software* permitiu a obtenção de características quantitativas da respiração do paciente durante a rotina clínica, adicionando informações que anteriormente não estavam disponíveis para o observador.

Palavras-chave: radioterapia; tomografia 4D; 4DTC; respiração.

Abstract

The quality improvement in radiotherapy treatments, from the point of view of increased tumor control and decrease in normal tissue damages led to the creation, among other technologies, of retrospective 4DCT. This technology allows the obtaining of tomographic images related to the respiratory phase, thus creating a 4D tomography. However, the reliability of this imaging modality is directly related to the patient's breath reproductivity. Because of this, the department uses a visual analysis of respiratory signal quality that covers 4 parameters: peak amplitude, valley amplitude, cycle period and point variations. Currently, the analysis process is carried out qualitatively, which generates great divergence between observers and the risk that some problem is not detected. The objective of this work was to create a tool that allows the analysis of quantitative parameters of the measured respiratory signal, to assist in the qualitative analysis of the observers. The data obtained as software output are the mean and standard deviation of the amplitudes of the peaks, the amplitudes of the valleys and the peak and valley periods. The program also generates graphs for visual analysis of parameters. The software allowed the achievement of quantitative characteristics of the patient's breathing during the clinical routine. Adding information that was previously not available to the observer.

Keywords: radiotherapy; 4D tomography; 4DCT; respiratory gating; breathing.

1. Introdução

Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece diversos indicadores de qualidade que devem ser buscados para que o tratamento seja classificado como uma modalidade que “aumenta a chance de atingir resultados desejados”, ou seja, que este tratamento seja de alto nível de qualidade. Dentre estes princípios citados pelo órgão estão a efetividade, segurança e centralidade no paciente (1).

Trazendo ao contexto da Radioterapia, que é definida como o “uso de radiação ionizante para tratamento de neoplasias e algumas condições benignas” (2), os tratamentos realizados devem ser efetivos no sentido de controle tumoral, aumento de sobrevida global e livre de doença, dentre outros parâmetros de avaliação de efetividade. Devem ser seguros em não causar maiores danos ao paciente do que benefícios, poupando órgãos em risco enquanto irradia o volume de tratamento e ainda controlando toda fonte de riscos. Por fim, este tratamento deve ser centrado no paciente, ou seja, humanizado de maneira a criar uma maior aceitação e permitir que com isso seja efetivo e seguro.

Mesmo antes destas definições pela OMS e outros órgãos, a Radioterapia sempre buscou o avanço de qualidade através de equipamentos, técnicas e protocolos. Um exemplo desta busca constante é o tratamento de lesões afetadas pelo movimento respiratório (3).

Além de ser um movimento sempre presente no corpo humano, esse deve ser considerado por poder atingir uma amplitude grande quando comparada às margens de tratamento, com magnitudes descritas na literatura em torno de 4 cm para tumores de abdome alto. Dessa maneira, se não for estimado corretamente, este movimento pode causar a diminuição na efetividade do tratamento.

Mesmo utilizando modalidades convencionais como Tomografias Helicoidais, a respiração pode causar artefatos nas imagens adquiridas para delineamento de órgãos em risco e alvo, causando a definição imprópria dos limites geométricos de tratamento (4).

O TG-76 da AAPM cita que várias abordagens são possíveis para detecção do movimento respiratório dentre elas Ultrassom (5), Ressonância Magnética

(6), Fluoroscopia (7), aplicação de fiduciais para melhor visualização do alvo (8), Tomografias de inspiração profunda e expiração (9). Ainda cita o uso de Tomografia Computadorizada 4D (4DTC) como um método que atinge um patamar de resolução temporal próxima à fornecida pela fluoroscopia e resolução geométrica próxima à da Tomografia 3D convencional (4).

A aplicação dessa Gestão do Movimento Respiratório (GMR) em Radioterapia tem crescido e se tornado mais popular nos últimos anos. Dentre os motivos para este crescimento está a popularização de tratamentos de alta complexidade de planejamento e aplicação como a técnica de SBRT (do inglês, Stereotactic Body Radiation Therapy) ou também chamada de SABR (do inglês, Stereotactic Ablative Radiotherapy). A técnica de SBRT é definida pela entrega de grandes doses de radiação em poucas frações em sítios de tratamento extra craniais (10).

Para que a técnica de SBRT seja realmente eficaz, os princípios de Baumann P, Nyman J, Lax I, Friesland S, Hoyer M, Ericsson SR, *et al.* (2006) devem ser aplicados que são: 1) localização do alvo, 2) planejamento e cálculo de dose, 3) hipofracionamento e 4) GMR durante entrega do tratamento (11). No primeiro princípio está inclusa a localização do alvo por imagens, a imobilização do paciente e as imagens feitas dentro da sala de tratamento, ou seja, o IGRT (do inglês, Image Guided Radiation Therapy). Este estudo será focado apenas no princípio de qualidade de localização do alvo por imagens (3).

Uma das técnicas citadas anteriormente mais utilizadas para localização e definição do movimento respiratório é a 4DTC, técnica criada no início dos anos 2000 e considerada vantajosa para o uso em SBRT quando comparada a tomografia 3D convencional (12,13). Essa técnica, quando retrospectiva, é realizada utilizando um objeto posicionado no abdômen para monitorar a respiração. O sinal respiratório obtido com essa monitoração é sincronizado com as imagens realizadas e a cada imagem é atribuída uma fase na qual ela foi obtida.

São criadas séries de imagens 3D para cada fase respiratória, utilizando fases de 0% a 90% com incrementos de 10% entre elas, sendo que este valor em porcentagem representa que o início do ciclo em 0% é o momento de inspiração máxima ou pico respiratório e a fase 50% indica o momento de expiração máxima ou vale respiratório conforme ilustrado pela Figura 1 (14).

Apesar de fornecer informações valiosas para a quantificação do movimento da lesão e órgãos em risco, a confiabilidade desta modalidade de imagem está diretamente relacionada à regularidade da respiração, isto é, ciclos diferentes poderão gerar posições diferentes do alvo entre uma imagem e a próxima ou que haja a perda desse ciclo na imagem, levando a uma descontinuidade na tomografia 4D (12,15,16). Estes artefatos na imagem podem ser muito prejudiciais quando afetam a região do alvo,

levando a inconsistências que podem diminuir ou aumentar o volume considerado de GTV (do inglês, Gross Tumor Volume) conforme mostrado na Figura 2 a seguir (17).

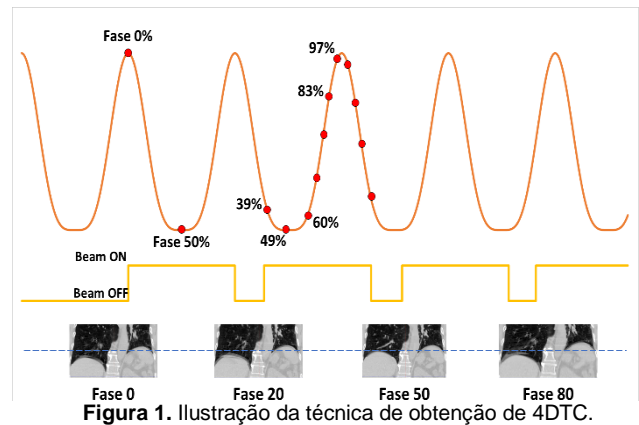


Figura 1. Ilustração da técnica de obtenção de 4DTC.

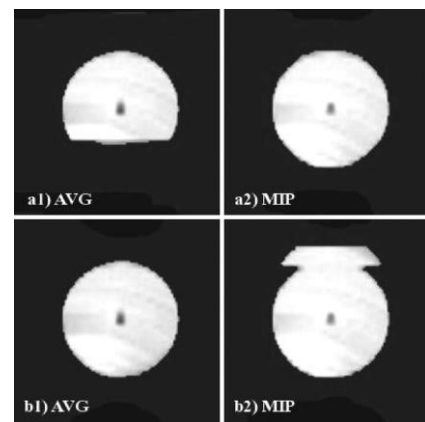


Figura 2 - Comparação qualitativa da imagem média (AVG) e de máxima intensidade de pixel (MIP). A imagem que deveria ser uma esfera perfeita, apresenta artefatos nas regiões afetadas por uma falha de reconhecimento do pico induzida propositalmente.

Fonte: Mutaf YD, Antolak JA, Brinkmann DH, (2007)

Considerando estas questões na aquisição da 4DTC, foi implementado no departamento uma análise qualitativa do sinal respiratório que abrange 4 parâmetros:

1. Amplitude dos picos.
2. Amplitude dos vales (baseline).
3. Período dos ciclos.
4. Variações pontuais.

A amplitude dos picos corresponde à fase 0% e deve ter pouca variação para não gerar artefatos na imagem. Há, naturalmente, uma variação deste parâmetro, pois a fisiologia da respiração permite que façamos inspirações forçadas ou superficiais, porém é importante que não haja muita variação durante a aquisição da imagem. Este parâmetro causa também uma variação na velocidade do alvo, podendo atribuir artefatos em velocidades altas.

A amplitude dos vales indica o quanto o paciente consegue manter o chamado *baseline*, que é a amplitude da fase de 50%. Por ser um parâmetro mais estável, pois dificilmente liberaremos mais ou menos ar durante uma respiração livre, o uso desta parte da respiração para tratamentos com *gating* é bastante comum. Se houver grandes variações neste parâmetro pode indicar que o paciente teve uma

relaxação ou contração do diafragma, ou houve uma movimentação do paciente como um todo.

O período dos ciclos é importante para a tomografia 4D retrospectiva, pois é através do período médio que a imagem é obtida. Nesta modalidade, o tempo de feixe ligado em cada posição de mesa ou tempo de cine, é definido pelo período médio e somado o tempo de uma rotação do *gantry* (aproximadamente 1s). Se em algum momento da aquisição de imagem o período do paciente for maior que o tempo definido para imagem, este ciclo será prejudicado e não serão obtidas imagens de todo o ciclo. Neste caso, aquela posição de mesa não terá imagens para todas as fases do ciclo, causando artefatos muito prejudiciais.

Variações pontuais são definidas como toda grande variação que prejudique muito a imagem. Mesmo não havendo uma grande variabilidade nos parâmetros anteriores, os pacientes podem ter momentos de perda total no padrão respiratório, como exemplos temos tosse, inspiração profunda, quando o paciente dorme, entre outros. O último exemplo é bastante presente na rotina e causa artefatos muito consideráveis, pois há um grande aumento no período respiratório, o que pode levar, até mesmo, a irradiar dois ciclos respiratórios praticamente sem movimentação, subestimando o movimento da lesão e, em muitos casos, de maneira não detectável na imagem.

O processo de avaliação destes parâmetros é realizado, atualmente, apenas de maneira qualitativa, o que gera grande divergência entre os observadores e risco de que algum problema não seja detectado. O objetivo deste trabalho é de criar uma ferramenta quantitativa de análise destes parâmetros para auxiliar na análise qualitativa já realizada.

2. Materiais e Métodos

2.1 Equipamentos utilizados

O sistema de gerenciamento respiratório empregado nesta análise é o RPM® (Real-time Position Management®, Varian Medical Systems). A aquisição do movimento respiratório é baseada na variação da posição de um paralelepípedo com dois círculos refletivos posicionado no abdome (Marker block®). A leitura do movimento é feita por meio de uma câmera de infravermelho que detecta estes círculos.

Tanto a amplitude do movimento anteroposterior do Marker block® quanto o momento de feixe ligado a partir do início da captação das imagens é registrado. Desta forma, ao final do estudo, o *software* exporta os dados em um arquivo de formatação ASCII, de extensão “.vxp”. Esse arquivo possui informações de amplitude, tempo, fase, momento em que ocorreu pico e vale, bem como outras informações. Após cada aquisição de imagens, este arquivo é exportado para o console do tomógrafo (Optima 580RT, GE Healthcare).

Antes de exportar o arquivo é opcional a revisão do reconhecimento automático dos picos respiratórios. Como rotina, essa revisão é realizada em todos os casos para garantir maior precisão na definição de fases das imagens.

Duas medidas de movimentação respiratória foram realizadas para, posteriormente, serem analisadas com o programa. A primeira foi realizada com o RPM® Phantom. A movimentação do Marker block® posicionado neste simulador de movimento foi considerada para esse trabalho como modelo padrão. A segunda medida analisada foi de um paciente. Ambas as medidas de movimentação seguiram o protocolo utilizado no hospital.

2.2 Programa para leitura dos arquivos VXP

No intuito de permitir uma análise quantitativa do sinal adquirido pelo RPM®, um programa em Python®, versão 3.8, foi desenvolvido. O programa foi construído para ler, tratar e disponibilizar parâmetros qualitativos e quantitativos a partir das informações contidas no arquivo VXP, objetivando uma análise rápida, mais precisa e com uma metodologia de utilização favorável a rotina clínica.

O algoritmo utilizado no programa segue a seguinte metodologia na Figura 3:

Leitura do arquivo com extensão “.vxp”

- Lê diretamente o arquivo

Cria arquivos de dados

- Sinal Respiratório X Tempo, Amplitude dos picos e dos vales

Cálculo de variáveis necessárias

- Determinação do período entre picos e vales

Análise dos dados obtidos

- Descrição estatística

Exibição das informações para o operador

- Exibição de gráficos e tabelas

Figura 3. Definições da rotina do algoritmo criado.

A validação do *software* foi realizada comparando o resultado do programa com análise manual dos dados.

2.3 Análise dos dados

O programa calcula média, desvio padrão da média e faz a regressão linear dos valores encontrados.

O desvio padrão permite quantificar também as variações pontuais, que podem demonstrar mudança brusca da respiração. Por fim, a regressão linear é utilizada como medida de tendência do sinal respiratório.

3. Resultados

Pode ser observado na Figura 4, a análise gerada no programa para a movimentação do RPM® Phantom e para a movimentação de uma curva representativa de paciente.

Os gráficos gerados pelo programa para a respiração do paciente analisado podem ser observados na Figura 5 e 6. Na Figura 7 é mostrada

uma comparação entre a respiração padrão gerada pelo phantom e a respiração do paciente.

O programa gasta cerca de 2 segundos para gerar as informações solicitadas.

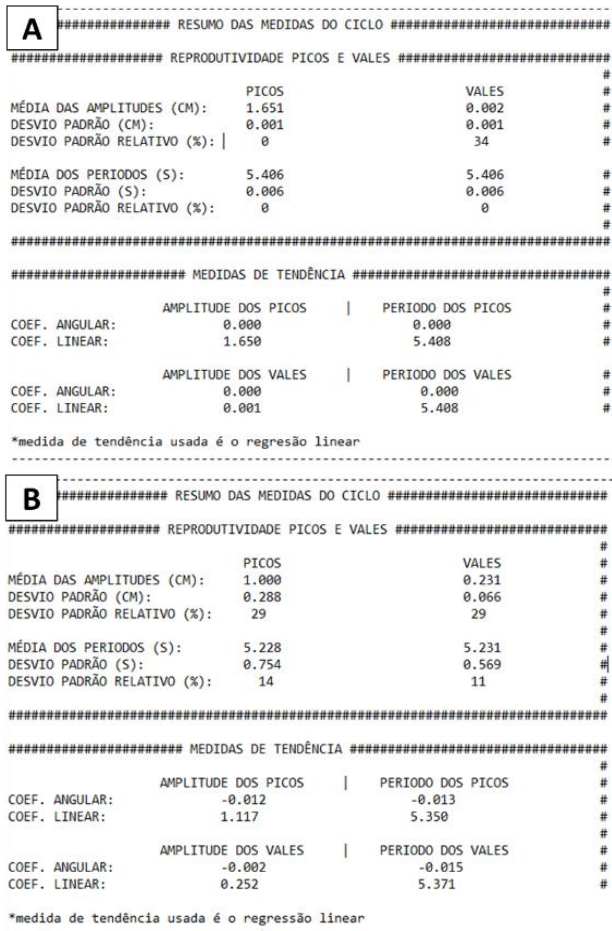


Figura 4. Exemplo de saída do programa. (A) Informações obtidas para leitura do RPM® Phantom. (B) Informações obtidas para movimentação do paciente.

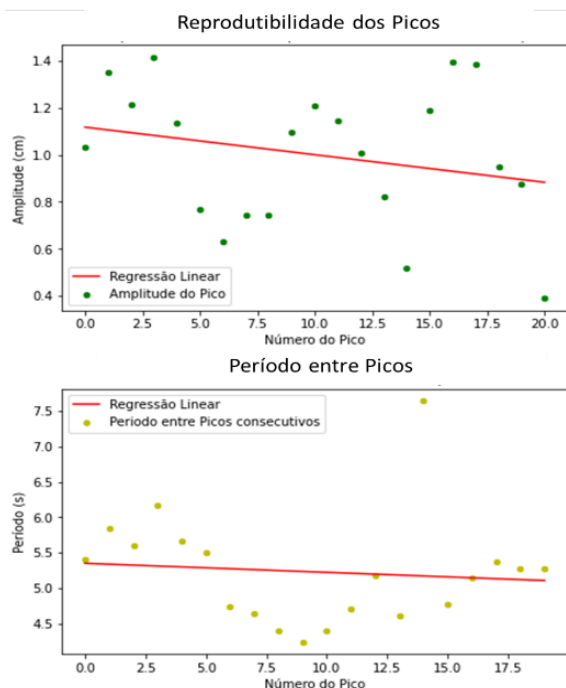


Figura 5. Gráficos exibidos pelo programa após a análise dos dados dos picos.

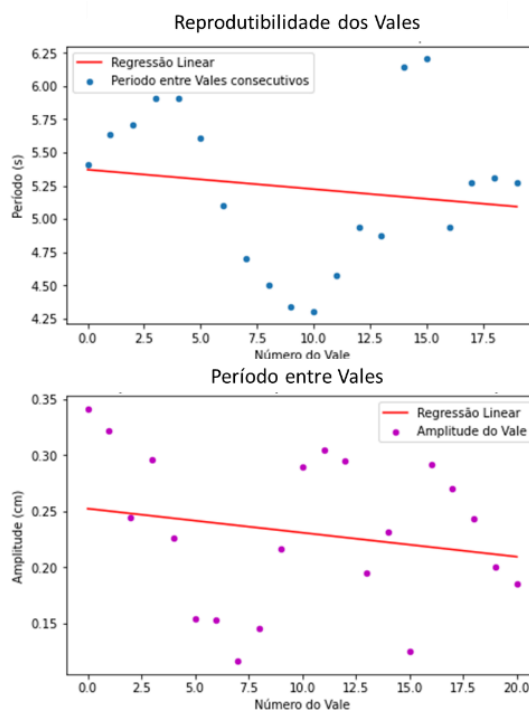


Figura 6. Gráficos exibidos pelo programa após a análise dos dados dos vales.

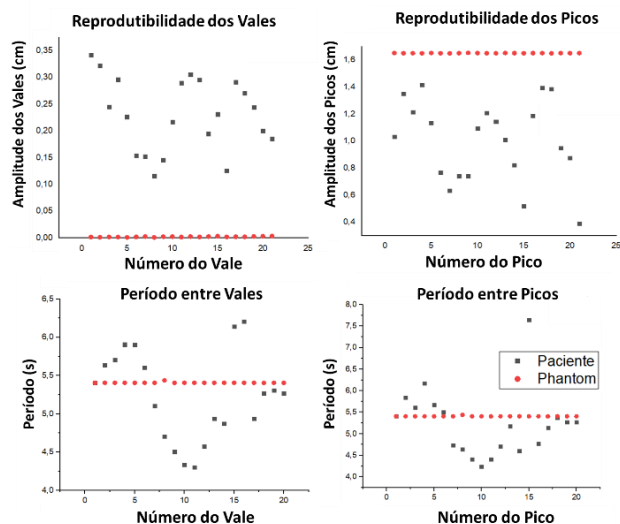


Figura 7. Comparação entre a movimentação do RPM® Phantom e a movimentação respiratória de um determinado paciente.

4. Discussão

O software permitiu a obtenção de características quantitativas da respiração do paciente durante a rotina clínica. Adicionando informações que anteriormente não estavam disponíveis.

A média e o desvio padrão são utilizados para analisar a variação da amplitude e periodicidade dos picos e dos vales, como forma de quantificar a regularidade da respiração.

Em relação à média dos períodos, ela permite inferir o período necessário para realização da 4DTC.

Este parâmetro já é fornecido pelo RPM®, porém em alguns casos somente esta informação não é suficiente para garantir a aquisição completa de todas as fases do ciclo respiratório. Para diminuir o risco de perda desta informação o desvio padrão do período medido pode ser utilizado para definir um tempo de

cine que considere efetivamente as variações da respiração.

O desvio padrão da amplitude dos picos permite inferir sobre a regularidade da inspiração máxima do paciente. Pode se considerar que quanto menor o valor do desvio padrão, maior a regularidade da inspiração.

O desvio padrão da amplitude dos vales pode demonstrar a inconsistência do baseline, ou seja, que o paciente não mantém a capacidade de relaxar o diafragma no momento da expiração durante todo o exame. Este parâmetro pode ser importante para avaliar a indicação do paciente para realizar ou não *gating* de fase ou amplitude (4). Caso haja muita variação, este paciente não deve ser indicado para a técnica.

O desvio padrão calculado para qualquer destes parâmetros pode ser utilizado para identificar de forma quantitativa uma variação pontual (*outlier*). Essa identificação de variação pontual pode ser definida como todo dado que exceder 3σ (17).

O coeficiente angular da reta gerada pela regressão linear pode indicar uma tendência de mudança durante a aquisição do sinal respiratório.

Todos estes parâmetros citados anteriormente foram analisados no paciente comparando aos parâmetros obtidos para o RPM® Phantom, esta comparação permitiu inferir sobre as incertezas do processo. Todos os dados calculados para o *phantom* demonstraram baixos valores de desvio padrão e coeficiente angular conforme esperado.

Os parâmetros obtidos pelo *software* podem fornecer informações para classificação do paciente para utilização de auxílio visual durante o procedimento quando estes parâmetros estiverem muito diferentes dos esperados.

É importante ressaltar que os valores informados pelo programa são utilizados, em um primeiro momento, como auxiliares. Segue em progresso estudos visando avaliar a eficácia desses indicadores, bem como a aplicação de outros.

O *software* também adiciona a possibilidade de realizar estudos retrospectivos que podem permitir relacionar causa e efeito em relação aos valores obtidos para uma determinada medida de respiração. Simulação de defeitos respiratórios, gerados por um phantom permitirão, também, relacionar determinado efeito a medidas realizadas e analisadas pelo programa.

5. Conclusões

O programa criado se mostrou eficaz para gerar parâmetros quantitativos para a análise do sinal respiratório. Este *software* pode ser implementado na rotina clínica como auxílio para as análises qualitativas feitas anteriormente.

A análise de curvas respiratórias geradas por um objeto simulador pode auxiliar na definição de parâmetros estatísticos.

Há necessidade de avaliações para determinação de parâmetros aceitáveis para pacientes na rotina.

Agradecimentos

Agradeço a toda a equipe de profissionais do departamento de Radioterapia do Hospital de Amor de Barretos.

Referências

1. WHO. Delivering quality health services [Internet]. World Health Organization, World Bank Group, OECD. 2018. 1–100 p. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
2. Cochrane. Cochranelibrary - MeSH - Radiotherapy [Internet]. [cited 2021 Feb 24]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/mesh#0>
3. Aznar MC, Warren S, Hoogeman M, Josipovic M. The impact of technology on the changing practice of lung SBRT. *Phys Medica* [Internet]. 2018;47(December 2017):129–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.12.020>
4. AAPM. The Management of Respiratory Motion in Radiation Oncology Report of AAPM Task Group 76. 2006. Available from https://www.aapm.org/pubs/reports/rpt_91.pdf
5. Davies SC, Hill AL, Holmes RB, Halliwell M, Jackson PC. Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen. *Br J Radiol.* 1994; Available from <https://doi.org/10.1259/0007-1285-67-803-1096>
6. Korin HW, Ehman RL, Riederer SJ, Felmlee JP, Grimm RC. Respiratory kinematics of the upper abdominal organs: A quantitative study. *Magn Reson Med.* 1992; Available from <https://doi.org/10.1002/mrm.1910230118>
7. Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: A technical study. *Phys Med Biol.* 1996; Available from <https://doi.org/10.1088/0031-9155/41/1/007>
8. Chen QS, Weinhaus MS, Deibel FC, Ciezki JP, Macklis RM. Fluoroscopic study of tumor motion due to breathing: Facilitating precise radiation therapy for lung cancer patients. *Med Phys.* 2001; Available from <https://doi.org/10.1118/1.1398037>
9. Giraud P, De Rycke Y, Dubray B, Helfre S, Voican D, Guo L, et al. Conformal radiotherapy (CRT) planning for lung cancer: Analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; Available from [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01766-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01766-7)
10. Pan H, Simpson DR, Mell LK, Mundt AJ, Lawson JD. A survey of stereotactic body radiotherapy use in the United States. *Cancer.* 2011. Available from <https://doi.org/10.1002/cncr.26067>
11. Baumann P, Nyman J, Lax I, Friesland S, Hoyer M, Ericsson SR, et al. Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncol (Madr).* 2006;45(7):787–95. Available from <https://doi.org/10.1080/02841860600904862>
12. Kini VR, Vedam SS, Keall PJ, Patil S, Chen C, Mohan R. Patient training in respiratory-gated radiotherapy. *Med Dosim.* 2003;28(1):7–11. Available from [https://doi.org/10.1016/S0958-3947\(02\)00136-X](https://doi.org/10.1016/S0958-3947(02)00136-X)
13. Underberg RWM, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, Slotman BJ, Van Sörnsen De Koste JR, Senan S. Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; Available from <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.07.665>
14. Rietzel E, Pan T, Chen GTY. Four-dimensional computed tomography: Image formation and clinical protocol. *Med Phys.* 2005; Available from <https://doi.org/10.1118/1.1869852>
15. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mostafavi H, Shukla HP, Mohan R. Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal. *Phys Med Biol.* 2003;48(1):45–62. Available from <https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/1/304>
16. Rietzel E, Chen GTY. Improving retrospective sorting of 4D computed tomography data. *Med Phys.* Available from <https://doi.org/10.1118/1.2150780>
17. Mutaf YD, Antolak JA, Brinkmann DH. The impact of temporal inaccuracies on 4DCT image quality. *Med Phys.* 2007;34(5):1615–22. Available from <https://doi.org/10.1118/1.2717404>.

Contato:

Juan Valani Marques de Sousa
Hospital de Amor de Barretos
Rua Parassu Borges, 361, Jardim Soares, Barretos
CEP: 14.784-335
E-mail: Juan.valani@gmail.com