

Parâmetros de Auxílio a Tomadas de Decisões Clínicas e Tolerâncias em Testes de Garantia de Qualidade para Gating Respiratório

Clinical Decision-making Parameters and Tolerances in Quality Assurance Tests for Respiratory Gating

Milena Foltran de Miranda¹, Juan Valani Marques de Souza², Milena Giglioli¹, Lucas Francisco Carmello Guimarães¹

¹Departamento de Radioterapia – Hospital de Amor, Barretos, Brasil

²Hospital Casa de Portugal – Rede Oncoclínicas, Rio de Janeiro, Brasil

Resumo

Movimentação do tumor durante a respiração resulta em significantes incertezas dosimétricas e geométricas na entrega de dose, principalmente em regiões de tórax e abdômen. Estas incertezas quando refletidas sobre a modalidade de Radiocirurgia (*Stereotactic Body Radiation Therapy* - SBRT) podem estar relacionadas a danos sérios como morte celular de volumes importantes de tecidos sadios e a não tratamentos de volume alvo. Largas margens podem ser aplicadas para garantir a cobertura do alvo nestas regiões, porém, esta estratégia não é benéfica em termos de radioproteção dos órgãos em risco que circundam estas regiões de tratamento. Diversas técnicas de gestão do movimento respiratório (tomografia 4D, gating, breath holding, etc.) devem ser aplicadas como solução a este problema, todas com o objetivo de garantir a cobertura do alvo e diminuir as margens de tratamento quando possível. Parâmetros adequados para a realização de tratamentos com dispositivos de gestão do movimento respiratório precisam ser definidos para garantir qualidade de imagem e precisão de entrega. O presente estudo tem como objetivo revisar estes parâmetros e contribuir para o avanço das técnicas de tratamento que avaliem movimentações tumorais com base em avaliação de 99 amostras utilizadas em tratamentos da modalidade SBRT

Palavras-chave: física médica; radioterapia; gating respiratório; SBRT, time delay, garantia de qualidade, radioproteção.

Abstract

Tumor movement during respiration results in significant uncertainties in metrics and tumor dose delivery, particularly in the thorax and abdomen regions. These uncertainties when on the Stereotactic Radiation Therapy (SBRT) modality are related to serious issues such as cell death of important health tissue volumes and the non-treatment of target volume. Large internal margins are needed to ensure the fully cover of the target, but it can't be effective for risk organs that surround the treatment region. Several techniques of respiratory movement management (4D tomography, gating, breath holding, etc.) can be applied as a solution to this problem, all with the objective of reducing the treatment margins and still guaranteeing the coverage of the target. Adequate parameters for performing treatments with respiratory movement management devices need to be defined to ensure image quality and delivery accuracy. The present study aims to review these parameters and contribute to the advancement of treatment techniques that assess tumor movements based on the evaluation of 99 samples used in SBRT treatments.

Keywords: *medical physics; radiotherapy; respiratory gating; SBRT; time delay, quality assurance, radioprotection.*

1. Introdução

Para tratamentos radioterápicos a movimentação do tumor durante a respiração resulta em significantes incertezas dosimétricas e geométricas nas entregas de doses, principalmente em regiões de tórax e abdômen. Convencionalmente, largas margens internas são necessárias para que se cubra um alvo e considere as mudanças geométricas que ocorrem durante uma respiração livre, porém, estas podem resultar em irradiações de um volume importante de tecidos sadios (1). Em casos de Radiocirurgias (*Stereotactic Body Radiation Therapy* - SBRT), onde altas doses são entregues em curtas frações, estas incertezas devem ser analisadas de forma ainda mais meticulosa, já que as toxicidades desta exposição em tecidos sadios podem resultar na morte celular da região.

Algumas técnicas podem ser utilizadas para superar estas dificuldades: técnicas de manejo do

movimento do tumor devido a respiração, breath-hold, radioterapia com técnica de gating respiratório e técnicas 4D que auxiliem a redução das margens internas (1,2).

Parâmetros adequados para a realização de tratamentos com dispositivos de gestão do movimento respiratório precisam ser definidos para garantir qualidade de imagem e precisão de entrega. Dados em literatura mostram que artefatos em imagem 4DCT afetam o correto delineamento de Volumes Tumorais Grosseiro (GTV) e entrega de dose (3–5).

Períodos de respiração, fases do ciclo respiratório e amplitudes de deslocamento, por exemplo, são parâmetros analisados nas simulações para tratamentos com gating respiratório e com base neles a tomada de decisão de amplitudes ideais ou fases ideais com movimentação mínima do tumor são escolhidas para a entrega de dose durante os tratamentos. Análises de padrões de curvas

respiratórias podem auxiliar para que erros de delineamentos do ITV (estrutura que abrange toda a movimentação do GTV – volume de tumor grosseiro) sejam evitados ao se utilizar curvas irregulares originadas pela própria respiração do paciente ou por erros de reconstrução da 4DCT (6).

O TG 142 recomenda valores de tolerância de 100ms para os testes de acurácia temporal (7) (incluindo testes de time delay), assumindo que os volumes não atingem velocidades maiores que 20mm/s, resultando em uma incerteza de posicionamento de 2mm. Porém, o próprio recomenda que sejam feitos estudos para revisão destas tolerâncias, destacando variações para sítios e técnicas.

Com base no que foi apresentado o presente estudo tem como objetivo estudar parâmetros que se correlacionem com a movimentação dos tumores que possam auxiliar nas tomadas de decisões clínicas bem como fazer análises de amplitudes de movimentação de tumores (desvios de posicionamento inicial de GTV), e velocidades atingidas pelos centros de massas dos mesmos para contribuir com a discussão e definição de valores de tolerâncias concisos de testes de garantia de qualidade para gating respiratório.

2. Materiais e Métodos

Um banco de dados foi criado na plataforma REDCap com um total de 99 amostras, onde cada uma contém informações sobre deslocamento do centro de massa tumoral, período respiratório (total, de inspiração e expiração), sítio e volume tumoral obtidas através de dados de tratamentos na modalidade SBRT feitas no Hospital de Amor de Barretos.

Dados de deslocamento do centro massa foram obtidos através do software ARIA® da empresa Varian, este permite que volumes tumorais sejam delineados fase a fase a partir de uma tomografia 4DCT e fornece informações sobre o deslocamento do centro de massa dessa estrutura. Os dados de deslocamento do centro de massa são normalizados na fase inicial (fase 0) e, portanto, nesta fase não há desvios de posicionamento. Nas demais fases foram recolhidos os dados de desvio em relação a fase de normalização.

Períodos de Inspiração e Expiração foram coletados através do software Real-time Position Management (RPM) da empresa Varian.

Os sítios utilizados para classificação foram Pulmões, subdivididos em direito (Lobo Superior - LSD, Médio - LMD e Inferior - LID) e esquerdo (Lobo Superior - LSE e Inferior LSI) e área abdominal, principais regiões onde são utilizados dispositivos de gestão de movimento respiratório na instituição de desenvolvimento da pesquisa, Hospital de Amor de Barretos.

Velocidades foram calculadas para cada intervalo entre fases (Deslocamento entre fase 0 e 10, 10 e 20, 20 e 30, 30 e 40, 40 e 50, 50 e 60, 60 e 70, 70 e 80, 80 e 90, 90 e 0 foram divididos pelo período/10 – os

10 intervalos entre fases) e destacado a maior velocidade atingida por centro de massa.

As unidades para avaliação de desvio de posição inicial e velocidades foram, respectivamente, em centímetros e centímetros por segundo, diferente das unidades que o Sistema Internacional de Unidades recomenda, porém, como se tratam de deslocamentos muito pequenos (0 a 5 cm), não foi conveniente utilizar metros para a análise.

Todos dados foram exportados para o software IBM SPSS Statistic e analisados para encontrar os parâmetros significativos, suas possíveis correlações e gerar tabelas e gráficos representativos.

2.1. Estatística

A quantidade de unidades amostrais foi definida em 98 dados para um poder de 90% através do cálculo amostral.

A amostra foi caracterizada através de frequências (absoluta e relativa) para as variáveis qualitativas e média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo para as quantitativas. Para as associações foram utilizados os testes Qui-quadrado, Exato de Fisher e Kruskal-Wallis (após a verificação de normalidade dos dados através do teste Shapiro-Wilk). As comparações múltiplas (teste post-hoc) foram exploradas através do Teste de Bonferroni e as correlações entre as variáveis quantitativas foram estimadas através do coeficiente de correlação de Spearman. As análises foram executadas no software IBM-SPSS v.27.0 e o nível de significância assumido foi de 5%.

2.2. Questões Éticas e Legais

O estudo foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Amor de Barretos e aprovado para desenvolvimento.

3. Resultados

Como é possível observar na Figura 1, no geral a fase em que ocorre o maior desvio da posição inicial (Fase 0) acontece na metade do ciclo respiratório (Fase 50), porém, pode-se notar que há um número considerável de unidades amostrais em que este máximo desvio ocorre nas fases 40, 60 e 70.

Ao relacionar a Razão entre os períodos de Inspiração e Expiração e a Fase em que houve o Máximo Desvio na Figura 2, nota-se uma redução na mediana quando o máximo desvio ocorre na Fase 70, porém sem significância estatística pelo teste de Kruskal-Wallis ($p=0.083$).

As velocidades máximas atingidas foram quantificadas sítio a sítio, e como podemos notar na Tabela 1 e Figura 3, as maiores velocidades são atingidas nas regiões do Lobo Inferior Esquerdo e Direito do Pulmão e as mínimas estão associadas aos Lobos Superiores (tanto direito quanto esquerdo) dos mesmos.

Tabela 1. Análise descritiva dos valores de máxima velocidade para os diferentes sítios estudados, valores estão apresentados em unidades de centímetros por segundo (cm/s)

Sítio	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Desvio padrão	Percentil 95	Percentil 05
Abdômen	1.05	1.06	1.96	.30	.36	1.51	.50
Pulmão LID	1.79	1.63	4.71	.46	.95	2.92	.79
Pulmão LIE	1.82	1.58	3.53	.36	.99	3.53	.36
Pulmão LMD	1.48	1.28	2.61	.77	.59	2.61	.77
Pulmão LSD	.89	.57	3.36	.32	.91	3.36	.32
Pulmão LSE	1.02	.87	2.72	.45	.60	2.72	.45

Fonte: O Autor (2022).

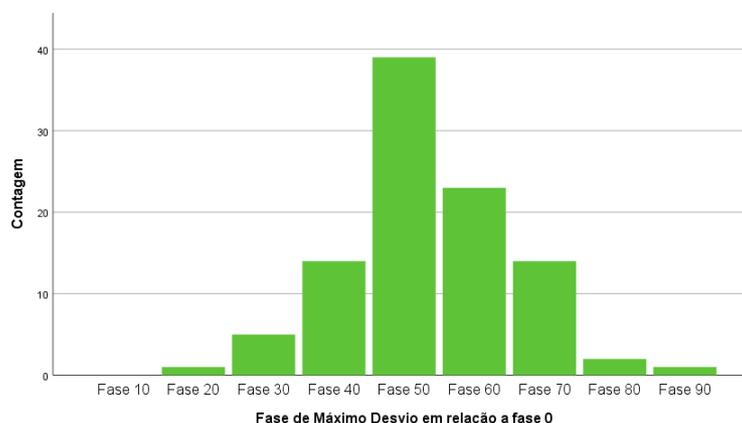


Figura 1. Quantificação dos casos por Fase de Máximo Desvio.

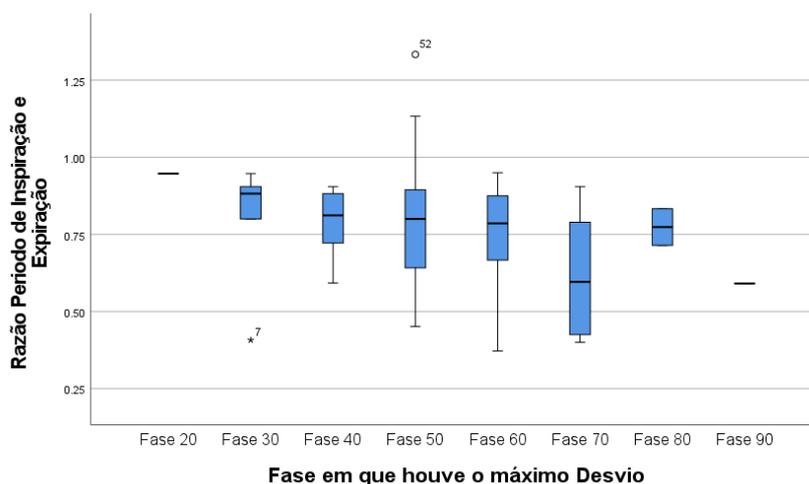


Figura 2. Relação entre a Razão dos Períodos de Inspiração e Expiração e a Fase de Máximo Desvio.

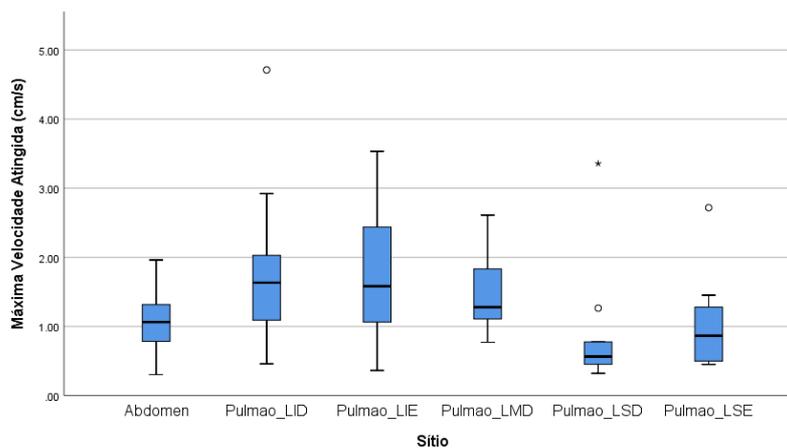


Figura 3. Gráfico BoxPlot de Velocidades Máximas atingidas subdivididas por sítio de tratamento

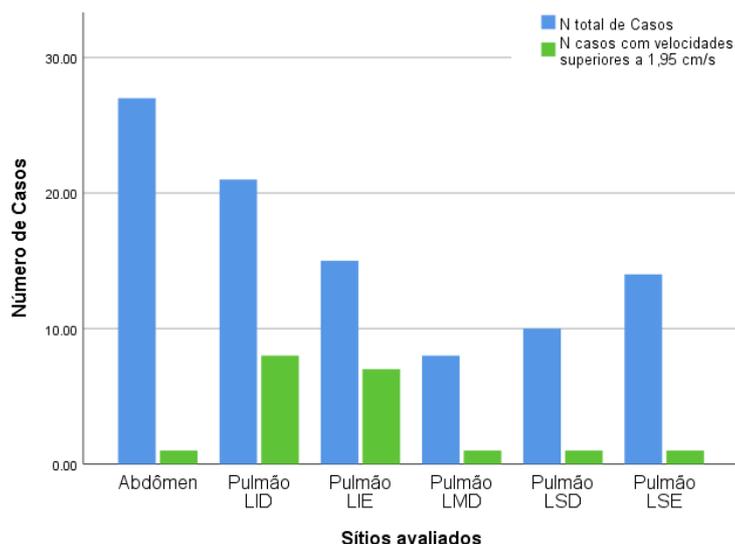


Figura 4. Comparação com relação ao total de dados das amostras que possuem velocidades superiores a 1,95 cm/s (utilizado este valor de corte como uma aproximação de valores para que fosse contabilizados dados muito próximos a 2 cm/s)

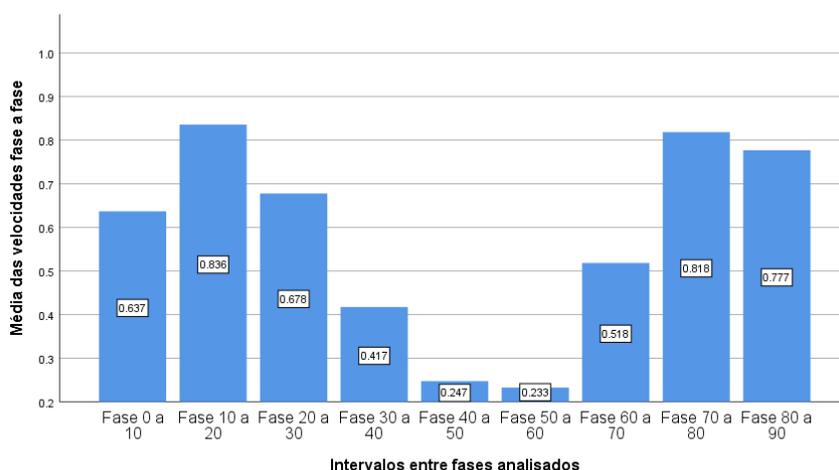


Figura 5. Comparação com relação ao total de dados das amostras que possuem velocidades superiores a 2cm/s

Na Tabela 1, em especial, há uma análise descritiva dos dados das velocidades máximas encontradas em cada amostra do estudo, entre as informações estão os valores mínimos e máximos encontrados em cada sítio, onde podemos observar que a maior parte dos sítios nos máximos valores passam de 2 cm/s e aquele que não passa, no caso, o do sítio abdômen, chega praticamente a este valor.

Se comparado ao número total de amostras por sítio podemos notar através do gráfico apresentado na Figura 4 que para os casos de Lobo Inferior de Pulmão (LID e LIE) eles são quase 50% dos dados.

Quando correlacionada a velocidade máxima e o sítio da lesão, há alta significância ($p < 0.000$) através do teste de Kruskal-Wallis. Na Tabela 2 há a indicação da significância entre as lesões com menos de 1.95cm/s e as lesões com mais que esse valor, divididas por sítio. Quando houver significância a letra ao lado da contagem será diferente entre as colunas.

Tabela 2. Tabulação cruzada entre os sítios e a velocidade máxima atingida.

		Velocidade		Total	
		< 1.95	>= 1.95		
Sítio	Abdomen	Contagem	26 ^a	1 ^b	27
		%	34.7%	5.0%	28.4%
	Pulmao_LID	Contagem	12 ^a	9 ^b	21
		%	16.0%	45.0%	22.1%
	Pulmao_LIE	Contagem	8 ^a	7 ^b	15
		%	10.7%	35.0%	15.8%
Pulmao_LMD	Contagem	7 ^a	1 ^a	8	
	%	9.3%	5.0%	8.4%	
Pulmao_LSD	Contagem	9 ^a	1 ^a	10	
	%	12.0%	5.0%	10.5%	
Pulmao_LSE	Contagem	13 ^a	1 ^a	14	
	%	17.3%	5.0%	14.7%	
Total	Contagem	75	20	95	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Fonte: O Autor (2022).

A análise das médias das velocidades fase a fase (Figura 5) nos mostram que as transições entre as fases intermediárias (10 a 20 e 70 a 80) são as que apresentam as maiores velocidades se comparadas com o meio do ciclo respiratório (Fase 50).

Através da metodologia de análise de correlação de Spearman, analisamos se há significância em correlacionar o pico de sinal respiratório com o valor de máximo desvio que o centro de massa apresentará em relação a posição da sua fase 0, e como apresentado na Tabela 3 vemos que essa correlação é baixa e não é estatisticamente significativa.

Tabela 3. Teste de Correlação de Spearman entre Pico do Sinal Respiratório (obtido das curvas respiratórias com sistema RPM) e Máximo Desvio da posição inicial em centímetros

Fatores	Pico do Sinal Respiratório	Máximo Desvio em cm
Coef. de Correlação	1.000	.111
Sig. (2 extremidades)	.	.274
N	99	99

Fonte: O Autor (2022).

4. Discussão

Para padrões irregulares de curva respiratória, como exemplificado na Figura 6, as fases definidas pelo sistema não corresponderão de forma concreta as fases respiratórias reais. A forma como o sistema RPM define a divisão do ciclo é através dos picos encontrados e uma distribuição linear entre eles e, portanto, quando a razão entre os períodos de inspiração e expiração não estão próximos a 1, os vales e as fases 50 podem não coincidir, conforme demonstrado na figura abaixo.

Esta informação não invalida a associação das fases indicadas pelo sistema onde ocorrem os maiores desvios, uma vez que as definições de gating e as divisões para delimitação fase a fase são baseadas nas fases geradas pelo software e, portanto, são parâmetros razoáveis para análise de movimentação dos alvos.

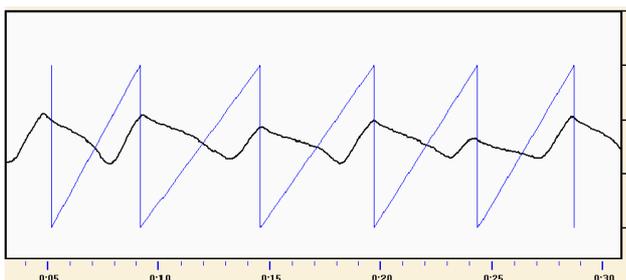


Figura 6. Exemplo de curva respiratória de paciente com padrão irregular. Período de Inspiração de 1,7 segundos e Expiração de 4 segundos (Razão = 0,425). Fonte: Sistema RPM, Hospital de Amor de Barretos.

Como irregularidades nas curvas respiratórias parecem estar associadas a períodos de inspiração e expiração distintos, e sua razão muitas vezes ser associada a diferentes direções de movimentação

(8), levantamos a hipótese de que a razão inspiração por expiração poderia também ter relação com a fase que de máximo desvio. Apesar de o teste de Kruskal-Wallis não mostrar uma correlação significativa ($p=0,085$), a Figura 2 demonstra uma tendência de que a razão inspiração/expiração foi menor para a fase 70 e vale uma investigação com maior quantidade de unidades amostrais para um teste mais preciso uma vez que o p valor se aproximou a 0,005.

Da análise do parâmetro de velocidade, questões interessantes podem ser discutidas. O primeiro ponto é que lesões localizadas em lobos inferiores do pulmão, grupo que apresentou velocidades relativamente altas em relação aos demais sítios devem ser tratadas com mais rigor. Dentre as alternativas para diminuição da incerteza estão o uso de gating mais restrito, técnica breath-holding e podem ser discutidas as possibilidades de mesmo com a utilização de dispositivos de controle respiratório margens mais abrangentes serem adotadas com a finalidade de cobrir as regiões de tratamento.

As recomendações sobre controle de qualidade para aceleradores lineares com gating respiratório é de um time delay máximo de 100 ms, considerando que a máxima velocidade atingida seria de 2cm/s. Os dados apresentados nos mostram que 21% das unidades amostrais apresentaram velocidades maiores que 2cm/s chegando até mesmo a valores de 4,7cm/s o que resultaria, com um time delay de 100ms em um erro de aproximadamente 0,5 cm, um erro ainda mais significativo quando se trata de tratamentos SBRT.

A análise das médias de velocidades nas transições entre fases é um parâmetro que pode ser relacionado as escolhas das fases indicadas para serem aplicadas aos tratamentos, com os resultados apresentados fases mais próximas da expiração devem ser indicadas.

A Tabela 3 nos mostra que não há correlação entre o pico do sinal respiratório e o máximo desvio apresentado pelo centro de massa tumoral e, portanto, não devem ser utilizados como parâmetros de avaliação ou definição de margens para este tipo de tratamento.

5. Conclusões

Dos dados obtidos e as respectivas discussões apresentadas fica evidente que há situações de risco que necessitam ser consideradas. Pacientes com tumores nos lobos inferiores do pulmão apresentam uma probabilidade maior de ter grandes velocidades associadas às lesões tratadas. Com a tecnologia atual usada no serviço, a atribuição linear das fases indica uma inconsistência na Fase 50 que deveria ser o vale, podendo ser indicadas fases diferentes de 50, o que deve ser levado em consideração ao avaliar deslocamentos e indicações de tratamentos com gating.

As máximas velocidades encontradas acima do valor esperado pelo TG-142 de 2cm/s em aproximadamente 50% dos casos dos lobos

inferiores indicam que boa parte dos pacientes necessitam de uma abordagem diferenciada na análise de indicação de gating. Técnicas mais restritas que abranjam apenas as fases de expiração devem ser utilizadas, dessa maneira irradiando fases com velocidades menores. E em relação ao controle de qualidade, medições de acurácia de liberação do feixe (time delay) devem ser ainda mais restritas.

Um estudo de velocidades é sugerido para cada paciente para auxiliar na escolha da abordagem de controle do movimento indicada além de um controle de qualidade específico considerando a movimentação.

Referências

1. Shiinoki T, Kawamura S, Uehara T, Yuasa Y, Kamomae T, Kotakebayashi T, et al. Quality Assurance for Respiratory-Gated Radiotherapy Using the Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy System. *J Appl Clin Med Phys, Clinical Engineering and Radiation Oncology* [Internet]. 2014 Jun 12 [cited 2022 Mar 12];03(03):125–32. Available from: http://file.scirp.org/Html/2-2660081_48141.htm
2. Harada K, Katoh N, Suzuki R, Ito YM, Shimizu S, Onimaru R, et al. Evaluation of the motion of lung tumors during stereotactic body radiation therapy (SBRT) with four-dimensional computed tomography (4DCT) using real-time tumor-tracking radiotherapy system (RTRT). *Phys Med* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Mar 12];32(2):305–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.10.093>
3. Sothmann T, Gauer T, Werner R. Influence of 4D CT motion artifacts on correspondence model-based 4D dose accumulation. <https://doi.org/10.1117/12.2291481> [Internet]. 2018 Mar 12 [cited 2022 Mar 30];10576:86–92. Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/10576/105760F/Influence-of-4D-CT-motion-artifacts-on-correspondence-model-based/10.1117/12.2291481.full>
4. Sentker T, Schmidt V, Ozga AK, Petersen C, Madesta F, Hofmann C, et al. 4D CT image artifacts affect local control in SBRT of lung and liver metastases. *Radiother Oncol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Mar 30];148:229–34. Available from: <http://www.thegreenjournal.com/article/S0167814020301870/fulltext>
5. Persson GF, Nygaard DE, Brink C, Jahn JW, Munck af Rosenschöld P, Specht L, et al. Deviations in delineated GTV caused by artefacts in 4DCT. *Radiother Oncol*. 2010 Jul 1;96(1):61–6.
6. Antony R, Lonski P, Ungureanu E, Hardcastle N, Yeo A, Siva S, et al. Independent review of 4DCT scans used for SABR treatment planning. *J Appl Clin Med Phys* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Mar 13];21(3):62–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acm2.12825>
7. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Yin FF, Simon W, Dresser S, et al. Task group 142 report: Quality assurance of medical accelerators. *Med Phys*. 2009;36(9):4197–212.
8. Vergalaso I, Maurer J, Yin FF. Potential underestimation of the internal target volume (ITV) from free-breathing CBCT. *Med Phys* [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 30];38(8):4689–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21928643/>

Contato:

Milena Foltran de Miranda
 Equipe de Física – Departamento de Radioterapia –
 Hospital de Amor de Barretos.
 Rua Antenor Duarte Viléla, 1331, Dr. Paulo Prata,
 Barretos, São Paulo
 milena.foltran@unesp.br