

Algoritmo de estimación volumétrica RECIST automático para seguimiento de cáncer de pulmón en TCMD.

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: Jorge Juan Suárez Cuenca, Gonzalo Ferro Costas, **Miguel Souto Bayarri**

Objetivos

El criterio RECIST [1,2] establece una serie de recomendaciones para evaluar la respuesta al tratamiento en tumores sólidos, utilizando para ello diferentes pruebas de imagen médica (Tomografía Computarizada, Resonancia Magnética y Radiografía Torácica).

A grandes rasgos el criterio RECIST define como parámetro de seguimiento la suma de los diámetros máximos de todas las lesiones diana (lesiones medibles de forma precisa y de diámetro mayor de 10 mm). El cambio porcentual de este parámetro entre dos estudios radiológicos consecutivos, da lugar a una de las 4 posibles respuestas de la evolución temporal del tumor: respuesta completa (CR), respuesta parcial (PR), enfermedad estable (SD) o enfermedad en progreso (PD) (ver Tabla 1).

Criterio RECIST en función de la suma de diámetros mayores.

Respuesta	Criterio
CR	Desaparición de lesiones
PR	Disminución del 30% de la suma de diámetros
PD	Aumento del 20% en la suma de diámetros
SD	Ni PR ni PD

La base del criterio RECIST es una medida unidimensional, el diámetro mayor de la lesión, que en caso de tumores inhomogéneos e irregulares, puede dar lugar a una estimación inadecuada de su evolución [3]. Además, la estimación manual del diámetro del tumor presenta una gran variabilidad inter- e intra- observador, que repercute directamente en una evaluación errónea de la respuesta RECIST [4,5]. Estudios recientes demuestran que este tipo de limitaciones podrían superarse si, en vez de utilizarse como parámetro de seguimiento una medida unidimensional, se utilizase medidas volumétricas automáticas [6,8].

En este trabajo se presenta un prototipo de algoritmo para el cálculo semiautomático de un parámetro de seguimiento para proporcionar una respuesta RECIST, basado en una evaluación volumétrica en vez de una evaluación unidimensional, en tomografías computarizadas (TC) de pulmón. A grandes rasgos nuestro prototipo calcula el volumen de tejido blando en dos estudios radiológicos consecutivos, de tal modo que la diferencia de dichos volúmenes estará directamente relacionada con el cambio en volumen del tumor.

Este sistema forma parte de un proyecto de CAD mayor incluido en el plan de innovación del SERGAS innova Saúde, cuyo principal propósito es la implementación de una plataforma digital que conecte todos los hospitales del SERGAS permitiendo el uso de los diferentes módulos de CAD incluidos en dicho proyecto.

Material y métodos

Base de datos.

La base de datos utilizada para el estudio y evaluación del algoritmo está formada por 10 pacientes (6 varones y 4 mujeres). Cada paciente consta de dos estudios TC consecutivos: el primer estudio lo denominaremos **Basal** y al estudio posterior **Seguimiento**. De los 10 estudios 9 fueron adquiridos con un scanner Emotion 6 de SIEMENS y el décimo con LightSpeed Pro de GE Medical Systems. *Parámetros de adquisición*: kilo Voltaje entre los 110 y los 130 kV y corriente de tubo entre 115 y 232 mA. El espaciado entre píxeles (*pixel spacing*) entre 0.56 y 0.86 mm y el grosor de corte (*slice thickness*) fue para todos los casos de 1.25 mm, excepto para un estudio de seguimiento que fue de 2.5 mm (estudio PA_10 en la Tabla 2).

Cada paciente presentaba un sólo tumor pulmonar de entre 23 y 72 mm de diámetro en los estudios basales y entre 15 y 105 mm en los casos de seguimiento. Cuatro de los tumores estaban localizados en el pulmón izquierdo y 6 en el derecho. El intervalo de tiempo entre estudios de un mismo paciente varió entre 2 y 11 meses.

Un radiólogo experto identificó los tumores en ambos estudios y delimitó su diámetro mayor siguiendo las indicaciones del criterio RECIST.

Todos los estudios fueron obtenidos de la práctica clínica diaria del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, con el consentimiento informado del paciente y la aprobación de su comité ético.

Esquema del algoritmo.

Nuestro algoritmo calcula, en el entorno volumétrico de la lesión, el volumen de tejido blando en el pulmón en los casos basal y de seguimiento. La diferencia porcentual de estos volúmenes será utilizado como parámetro de seguimiento para una evaluación RECIST. A continuación se describe someramente el algoritmo utilizado.

Nuestro prototipo de algoritmo recibe las siguientes entradas:

1. Estudio de TC Basal.
2. Estudio de TC de Seguimiento.
3. Localización del tumor a evaluar en la serie Basal: $(x_{ROI}^B, y_{ROI}^B, z_{ROI}^B)$, donde x e y son las coordenadas del centro del tumor en el corte correspondiente a la distancia z y, el diámetro aproximado de la lesión en en dicha serie (Φ^B).
4. Corregistros: localización de un punto fijo del pulmón tanto en la serie Basal $(x_{CR}^B, y_{CR}^B, z_{CR}^B)$ como en la de Seguimiento $(x_{CR}^S, y_{CR}^S, z_{CR}^S)$

Lo primero que calcula el algoritmo es, en el estudio basal, la distancia entre el corte que contiene la lesión y el corte del corregistro correspondiente:

$$d_z = |z_{ROI}^B - z_{CR}^B|$$

. A continuación se calcula el corte en el que se encuentra el tumor en el estudio de seguimiento mediante:

$$z_{ROI}^S = z_{CR}^S + d_z$$

.Una vez localizados los cortes de la lesión en el estudio basal, z_{ROI}^B , y en el de seguimiento,

z_{ROI}^S , se calcula el volumen de tejido blando del pulmón en los cortes adyacentes en ambos estudios. Para calcular dicho volumen se realiza una segmentación automática (ver apartado correspondiente) de dichos cortes. El resultado de la segmentación automática es una imagen binaria donde los píxeles en blanco conforman el tejido blando (ver Fig 1). El área de tejido blando del corte i-ésimo se calcula del siguiente modo:

$$A_i = Npb_i * PS^2$$

donde Npb_i es el número de píxeles en blanco del corte i-ésimo y PS el espaciado entre píxeles del estudio. El volumen de tejido “blando” en el entorno de la lesión vendrá dado por:

$$V = (A_0 + A_1 + \dots + A_{n-1} + A_n) * d_{cortes}$$

donde d_{cortes} es la distancia entre cortes y la suma de áreas se realiza entre un corte mínimo: $Z_{min} = Z_{ROI} - \Phi^B$ (cuya área sería A_0 en la ecuación anterior) y un corte máximo $Z_{max} = Z_{ROI} + \Phi^B$ (área A_n).

Algoritmo de segmentación automática

La segmentación automática consiste en la aplicación un umbral adaptativo del nivel de gris: se aplica un umbral inicial T_0 igual a:

$$T_0 = \max[\text{NivelGris}] / 2,5$$

Todos los píxeles en la imagen con un nivel de gris menor que T_0 se asignan a una clase que denominamos *tejido blando* mientras que los demás píxeles se etiquetan como *tejido denso*. Se calcula a continuación un nuevo umbral T_1 :

$$T_1 = (\mu_{glst} + \mu_{gldt}) / 2$$

donde μ_{glst} y μ_{gldt} son la media de los niveles de gris para los tejidos *blandos* y *densos* respectivamente. Si $T_1 \neq T_0$ se calculan nuevas clases y valores medios para tejidos *blandos* y *densos* usando T_1 en vez de T_0 . Este proceso se repite hasta que $T_1 = T_0$.

Este valor umbral óptimo T_0 se utiliza para generar, a partir de cada corte, una imagen binaria donde los píxeles con un nivel de gris menor que T_0 , en la imagen original, pasarán a blanco en la binaria representando el tejido blando del pulmón.

Todos los demás píxeles se pasarán a negro. En la Fig.1 se presenta un ejemplo de como funciona esta segmentación automática en: en la imagen de la izquierda se muestra un corte de TC donde aparece un tumor, y en la imagen de la derecha se muestra el resultado de la segmentación automática de dicha imagen.

Image: Fig1. Ejemplo de la segmentación automática d

Imágenes en esta sección:

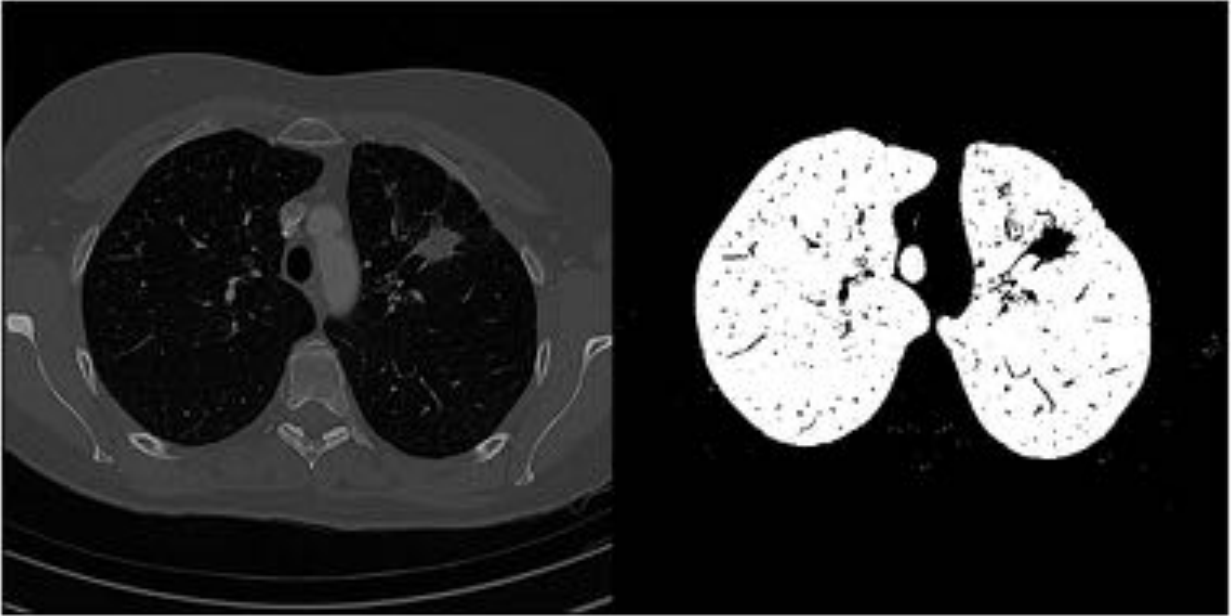


Fig. 1: Ejemplo de la segmentación automática de tejido "blando". En la imagen de la izquierda se presenta un corte de CT y en la de la derecha el resultado de la segmentación.

Resultados

En la Tabla 2 se presentan los resultados de nuestro algoritmo sobre los casos de la base de datos anteriormente descrita. En la segunda columna se presenta el parámetro de seguimiento unidimensional calculado por el radiólogo, siguiendo las recomendaciones del criterio RECIST, del siguiente modo:

$$\Delta = 100 * (\Phi^S - \Phi^B) / \Phi^B$$

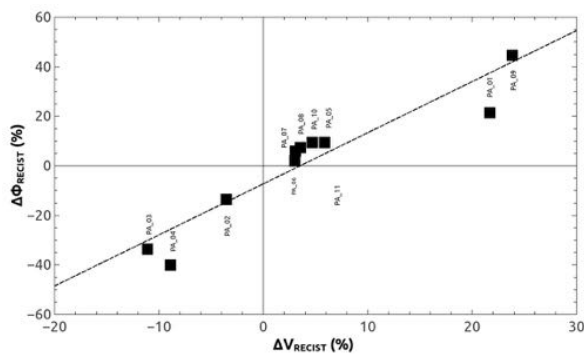
Donde Φ^S y Φ^B son el diámetro de la lesión en el estudio de seguimiento y en el basal respectivamente. En la tercera columna se presenta el diagnóstico RECIST basado en este Φ parámetro de seguimiento utilizando las directrices de la Tabla 1.

Tabla 2: Tabla de resultados. Se presentan los casos, el parámetro de seguimiento unidimensional calculado por el radiólogo (segunda columna), la correspondiente evaluación RECIST (tercera columna), el parámetro de seguimiento volumétrico calculado por nuestro algoritmo (cuarta columna) y correspondiente evaluación RECIST basada en los límites empíricos de la Tabla 3.

CASOS	$\Delta\Phi_{\text{RECIST}}(\%)$	RECIST Radiólogo	$\Delta V_{\text{RECIST}}(\%)$	RECIST Algoritmo
-------	----------------------------------	------------------	--------------------------------	------------------

PA_1	21.6	PD	21.7	PD
PA_2	-13.5	SD	-3.6	SD
PA_3	-33.5	PR	-11.1	PR
PA_4	-39.9	PR	-8.9	PR
PA_5	9.6	SD	5.8	SD
PA_6	2.0	SD	3.0	SD
PA_7	5.9	SD	3.1	SD
PA_8	7.4	SD	3.5	SD
PA_9	44.6	PD	23.8	PD
PA_10	9.5	SD	4.7	SD

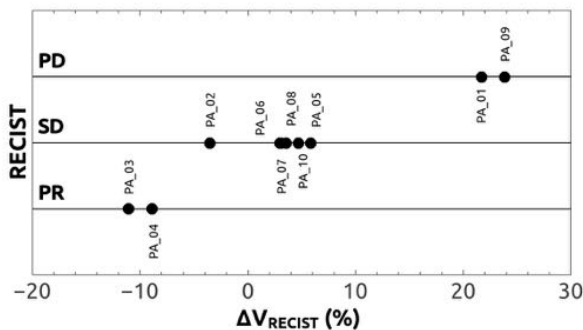
En la cuarta columna de la tabla se da el parámetro de seguimiento de nuestro algoritmo, calculado según la ecuación 5, para cada uno de los casos de la base de datos. En la quinta columna se presenta el resultado de la evaluación RECIST de nuestro parámetro de seguimiento unidimensional, utilizando los límites empíricos de la Tabla 3 (ver más adelante).



En la Fig.2 se representa la variación porcentual del diámetro de la lesión ($\Delta\Phi_{RECIST}$) frente a la variación porcentual de volumen (ΔV_{RECIST}) obtenido por nuestro algoritmo de seguimiento. La línea recta representa un ajuste lineal entre ambas variables que viene dada por la siguiente ecuación:

$$\Delta\Phi_{RECIST}=2,06*\Delta V_{RECIST}+7,26$$

Como se puede observar la relación lineal entre ambos parámetros de seguimiento es bastante fuerte (el coeficiente de correlación del ajuste lineal $r=0.939$), lo que demuestra una buena compatibilidad entre ambos parámetros de seguimiento.



En la Fig.3 se presenta la clasificación RECIST dada por el radiólogo frente al parámetro de seguimiento volumétrico de nuestro algoritmo. Como se observa una determinada clasificación RECIST se corresponde con un rango de variación volumétrica (ΔV_{RECIST}) bien delimitado. A partir de esta gráfica se establecen los límites empíricos, mostrados en la Tabla 3, que se utilizarán para obtener una clasificación RECIST a partir de nuestro parámetro volumétrico de seguimiento

Tabla 3: Límites de la evaluación RECIST para el parámetro de seguimiento volumétrico de nuestro algoritmo.

Respuesta	$\Delta V_{\text{RECIST}} (\%)$
PR	< -5 %
PD	>15 %
SD	Ni PR ni PD

Imágenes en esta sección:

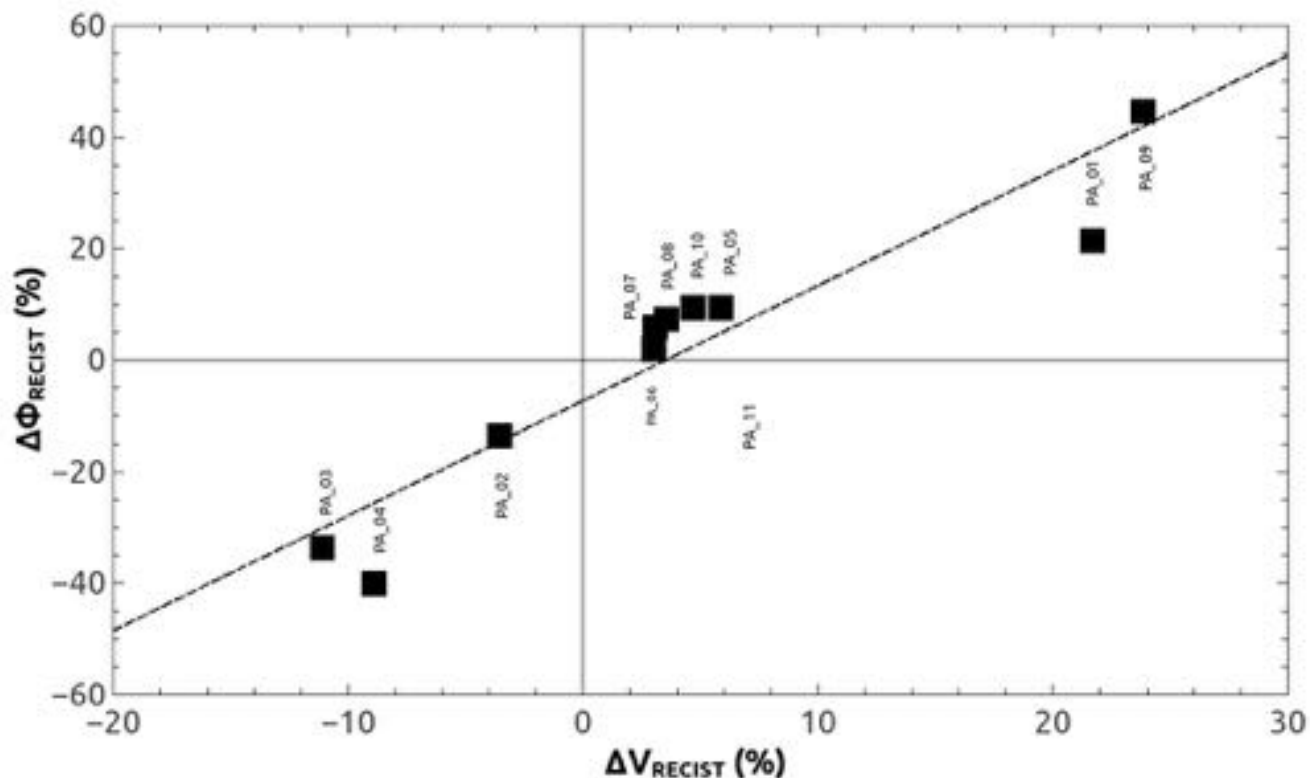


Fig. 2: Variación porcentual del diámetro de la lesión (eje vertical) frente a la variación de volumen de tejido "blando" (eje horizontal) obtenido por nuestro algoritmo. La línea recta representa el ajuste lineal entre ambas magnitudes.

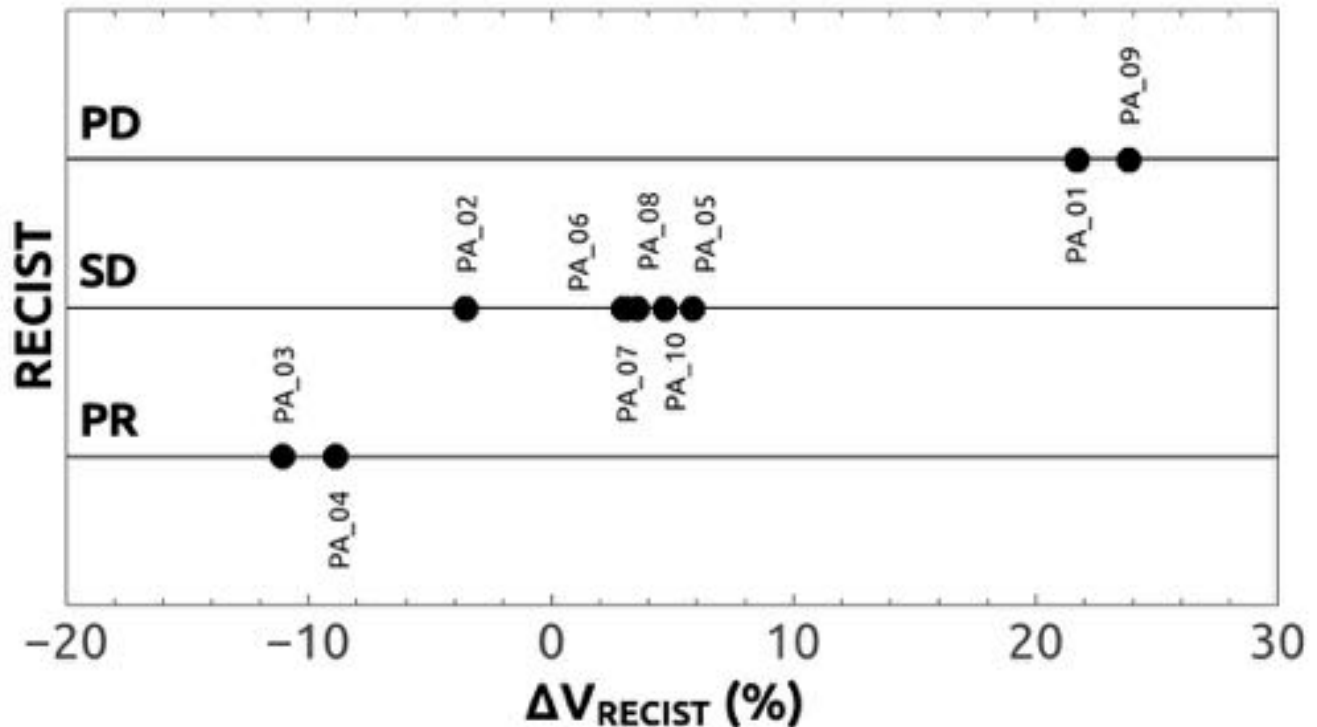


Fig. 3: Clasificación RECIST (eje vertical) en función del parámetro de seguimiento volumétrico obtenido con nuestro algoritmo (eje horizontal)

Conclusiones

En este trabajo se presenta un prototipo de algoritmo para el cálculo de un parámetro de seguimiento RECIST basado en la evaluación volumétrica del tejido blando de la región pulmonar. La relación entre nuestro parámetro de seguimiento volumétrico y el parámetro unidimensional del criterio RECIST es fuertemente lineal, lo que nos permite establecer unos límites empíricos que nos permiten adecuar nuestro parámetro de seguimiento a la clasificación RECIST (ver Tabla 3).

Utilizando estos límites empíricos la clasificación RECIST de nuestro parámetro de seguimiento se muestra en la quinta columna de la Tabla 2. Se puede observar que la coincidencia entre la evaluación RECIST del radiólogo y la obtenida por nuestro algoritmo es de un 100%.

Aunque los resultados son muy prometedores es necesario ampliar la base de datos para poder mejorar la evaluación de nuestro algoritmo, así como obtener una segunda base de datos totalmente independiente en la que testear nuestro algoritmo y comprobar que los límites empíricos de la Tabla 3 son los correctos.

También sería deseable obtener una evaluación del volumen real de los tumores de la base de datos, para poder evaluar de forma más rigurosa nuestro parámetro de seguimiento, ya que el parámetro de seguimiento unidimensional del RECIST supone que el tumor es esférico y no contempla cambios producidos en el tamaño de tumores irregulares e inhomogéneos.

Bibliografía / Referencias

[1] P. Therasse, S. G. Arbut, E.A. Eisenhauer, J. Wanders, R.S. Kaplan, L. Rubinstein, J. Verweij, M. Van Glabbeke, A.T.

- van Oosterom, M.C. Christian, S.G. Gwyther. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *Journal of the National Cancer Institute*, 92 (3), 205-216, 2000.
- [2] E.A. Eisenhauer, P. Therassem, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe y J. Verweij. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), *European Journal of Cancer*, 45 (2), 228 – 247, 2009.
- [3] S. Kharuzhyk, M. Fabel, H. von Tengg-Kobligk, and H.U. Kauczor. Image-based evaluation of tumor response to treatment: Where is Radiology today?, *Experimental Oncology*, 30 (3), 1-9, 2008.
- [4] J.J. Erasmus, G.W. Gladish, L. Broemeling, B.S. Sabloff, M.T. Truong, R.S. Herbst y R.F. Munden. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: Implications for assessment of tumor response, *Journal of clinical oncology*, 21 (13), 2574-2582, 2003.
- [5] K. Marten, F. Auer, S. Schmidt, G. Kohl, E.J. Rummeny, C. Engelke. Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria, *European Radiology*, 16 (4), 781-790, 2006.
- [6] D. F. Yankelevitz, A. P. Reeves, W. J. Kostis, B. Zhao y C. I. Henschke. Small Pulmonary Nodules: Volumetrically Determined Growth Rates Based on CT Evaluation, *Radiology*, 217 (1), 251-256, 2000.
- [7] W. J. Kostis, D. F. Yankelevitz, A. P. Reeves, S. C. Fluture y C. I. Henschke. Small Pulmonary Nodules: Reproducibility of Three-dimensional Volumetric Measurement and Estimation of Time to Follow-up CT, *Radiology*, 231 (2), 446-452, 2004.
- [8] D. Wormanns, G. Kohl, E. Klotz, A. Marheine, F. Beyer, W. Heindel y S. Diederich. Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility, *European Radiology*, 14 (1), 86-92, 2004.