

IMAGE GUIDANCE NEI TRATTAMENTI IPOFRAZIONATI



CARLO CAVEDON

UOC DI FISICA SANITARIA

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA

VERONA



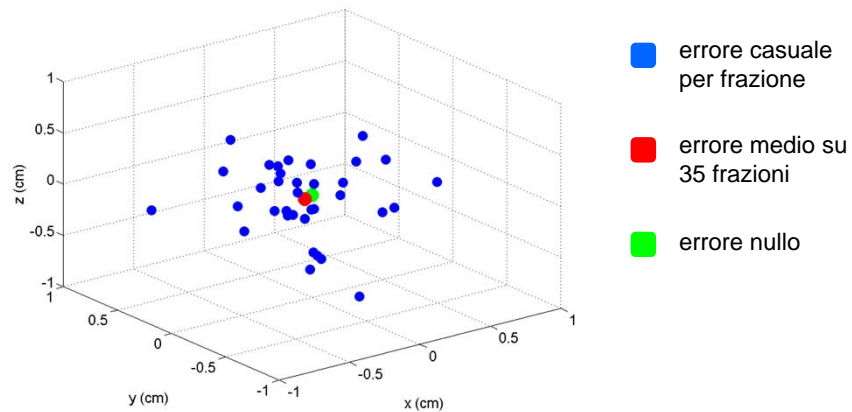
*Iprofrazionamento e tecniche innovative
Casa Comune dell'Area Radiologica
Roma, 29 aprile 2014*

- argomenti

- image guidance nelle tecniche ipofrazionate
- **perché** (razionale per image guidance in ipofraz.)
- **quando** (pianificazione / trattamento / image guidance con apparati stereotassici)
- **come** (2D-3D / tomografia RX / RMI / 4D / coregistrazione / tracking del movimento)
- **dove** (specificità per distretto anatomico)

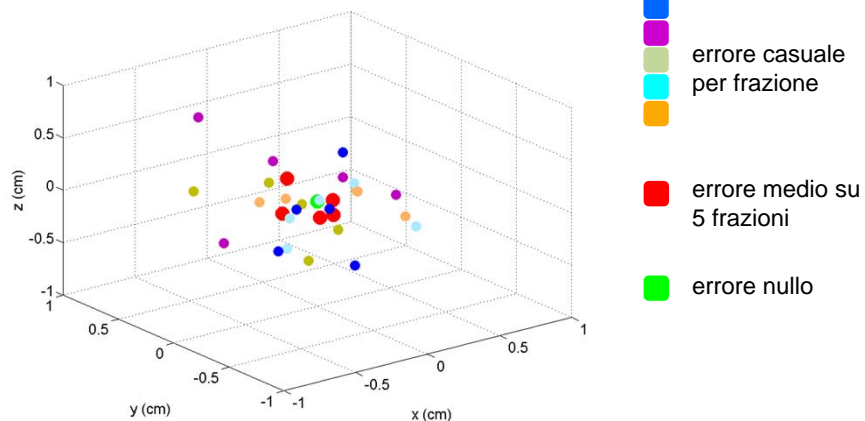
- Image guidance – perché?

- Simulazione singolo paziente - 35 frazioni - $\sigma = 3$ mm (ipotesi errore sistematico nullo)



- Image guidance – perché?

- Simulazione 5 pazienti - 5 frazioni - $\sigma = 3$ mm (ipotesi errore sistematico nullo)



- Image guidance – perché?

- ipofrazionamento => aumento errore geometrico “medio” a parità di prestazioni del sistema
- => aumento dei margini?

$$PTV = 2.5 \Sigma + 0.7 \sigma \quad (\text{van Herk et al.})$$

- Σ = errore interpaziente (SD della media)
- σ = errore casuale (SD interfrazione – stesso paziente)
- Σ ha peso \gg di σ

Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101

Stanley H. Benedict, Chairman^{a)}
University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia 22908

Medical Physics, Vol. 37, No. 8, August 2010

TABLE I. Comparison of typical characteristics of 3D/IMRT radiotherapy and SBRT.

Characteristic	3D/IMRT	SBRT
Dose/fraction	1.8–3 Gy	6–30 Gy
No. of fractions	10–30	1–5
Target definition	CTV/PTV (gross disease+clinical extension): Tumor may not have a sharp boundary.	GTV/CTV/ITV/PTV (well-defined tumors: GTV=CTV)
Margin	Centimeters	Millimeters
Physics/dosimetry monitoring	Indirect	Direct
Required setup accuracy	TG40, TG142	TG40, TG142
Primary imaging modalities used for treatment planning	CT	Multimodality: CT/MR/PET-CT
Redundancy in geometric verification	No	Yes
Maintenance of high spatial targeting accuracy for the entire treatment	Moderately enforced (moderate patient position control and monitoring)	Strictly enforced (sufficient immobilization and high frequency position monitoring through integrated image guidance)
Need for respiratory motion management	Moderate—Must be at least considered	Highest
Staff training	Highest	Highest+special SBRT training
Technology implementation	Highest	Highest
Radiobiological understanding	Moderately well understood	Poorly understood
Interaction with systemic therapies	Yes	Yes

- Image guidance – perché?

- riduzione dei margini => migliore accuratezza spaziale COMPLESSIVA del sistema
- ottenibile per mezzo di GUIDA DA IMMAGINI



Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101

Stanley H. Benedict, Chairman^{a)}
University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia 22908

Medical Physics, Vol. 37, No. 8, August 2010

I. INTRODUCTION AND SCOPE

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) refers to an emerging radiotherapy procedure that is highly effective in controlling early stage primary and oligometastatic cancers at locations throughout the abdominopelvic and thoracic cavities, and at spinal and paraspinal sites. The major feature that separates SBRT from conventional radiation treatment is the delivery of large doses in a few fractions, which results in a high biological effective dose (BED). In order to minimize the normal tissue toxicity, conformation of high doses to the target and rapid fall-off doses away from the target is critical. The practice of SBRT therefore requires a high level of confidence in the accuracy of the entire treatment delivery process. In SBRT, confidence in this accuracy is accomplished by the integration of modern imaging, simulation, treatment planning, and delivery technologies into all phases of the treatment process; from treatment simulation and planning, and continuing throughout beam delivery.

imaging = fattore critico per l'accuratezza nelle tecniche ipofrazionate

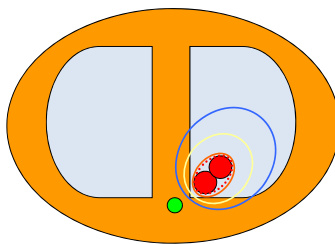
- imaging in pianificazione
- imaging in trattamento

“COERENZA TEMPORALE” NELL’IMAGING PER LA PIANIFICAZIONE IN RADIOTERAPIA:

- i dati utilizzati per la pianificazione devono **descrivere la situazione al trattamento**
- l’**impiego simultaneo** di modalità d’immagine diverse richiede schemi di acquisizione/studio tra loro **coerenti**
- volumi di riferimento basati su una **quantificazione** richiedono accuratezza => correzione degli effetti del moto

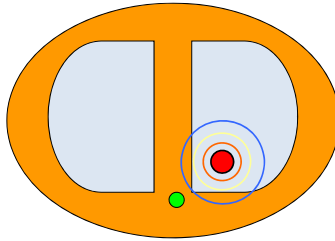
RESPIRATORY MOTION - IMPLICIT MANAGEMENT

- tecniche **motion encompassing**
 - *l’irradiazione interessa tutto il volume definito dall’involuppo delle posizioni del bersaglio*
- **ITV = internal target volume** (ICRU 62) = CTV+IM
- imaging: **informazione su tutto il ciclo respiratorio** - risolta temporalmente, media (es. MIP), estremi ...



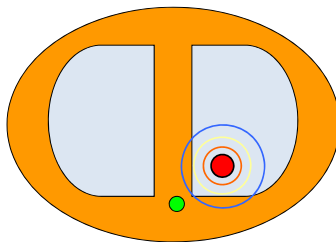
RESPIRATORY MOTION – EXPLICIT MANAGEMENT

- tecniche **respiratory gating**
 - *irradiazione solo all'interno della "gating window"*
 - *risparmio di volume / tessuti sani*
 - *lunghi tempi di trattamento*
- imaging: intervallo temporale (**gating window**) scelto per il trattamento



RESPIRATORY MOTION – EXPLICIT MANAGEMENT

- tecniche **respiratory tracking (sincronizzate)**
 - *il fascio è reindirizzato sul bersaglio in tempo reale*
 - *risparmio di volume / tessuti sani e tempo di trattamento*
- imaging: **informazione su tutto il ciclo respiratorio** (anche per calcolo distribuzione di dose)

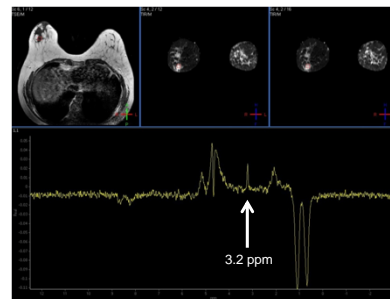


- Image guidance – quando?

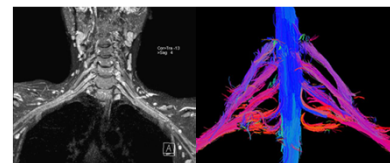
- *image guidance* in pianificazione
 - **CT**: alta accuratezza spaziale – calcolo distribuzione di dose
 - **MRI**: tecnica consolidata per pianificazione – problemi legati a coregistrazione e artefatti da movimento
 - **PET-CT (e PET-MR)**: sempre più utilizzata per pianificazione – nuovi radiofarmaci – problemi legati a algoritmi di delineazione e artefatti da movimento

MRI – nuove applicazioni

- imaging quantitativo MR
 - *fMRI*
 - *spettroscopia (es. a 3T)*
 - *imaging in diffusione DWI (ADC, DTI ...)*
 - *crescente traslazione dall'ambito cerebrale ad applicazioni whole-body*
- controllo del movimento respiratorio in MR



S Montemezzi, C Cavedon et al., "MR Spectroscopy of the Breast at 3T: A Clinical Experience", RSNA 2013.



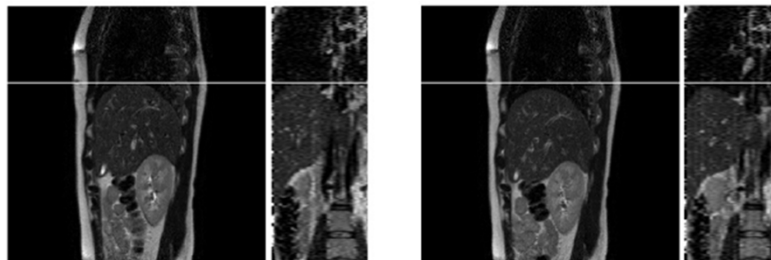
R Gasparotti, "New techniques in spinal imaging", Neuroradiology (2011) 53 (Suppl 1):S195-S197

strumenti – controllo del movimento resp. in MRI

- *trade-off* tra risoluzione, velocità e SNR
 - **Breath-hold**
 - lunghi tempi di acquisizione
 - scarsa riproducibilità
 - dinamica non corrispondente a stato stazionario
 - **Cine-MR / Echo Planar Imaging (SSH, EPI, ...)**
 - scarsa risoluzione spaziale
 - artefatti alle interfacce
 - **4D-MR - sorting**
 - segnale esterno: volume, strain-gauge, marker IR
 - segnale interno: eccitazione pencil-beam, 2D slice-stacking
 - disponibile generalmente come phase-based

strumenti - MR

- 4D-MRI in Radioterapia in costante sviluppo
- solitamente **phase-based triggering** => **solo T1** (TR limitati – piccoli per cfr con ciclo respiratorio)
- studi recenti su **amplitude-based triggering** (strain gauge) => **anche T2**
- apre la possibilità per es. a 4D-DWI in siti addominali



max espirio

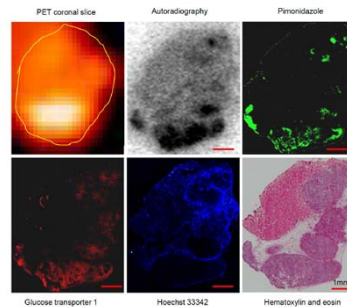
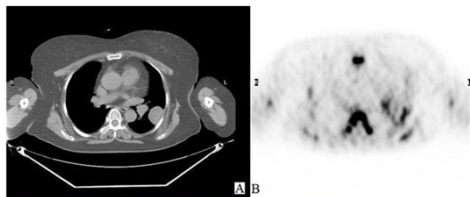
max inspirio

Y Hu, SD Caruthers, DA Low, PJ Parikh, S Mutic, "Respiratory Amplitude Guided 4-Dimensional Magnetic Resonance Imaging", *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 86, No. 1, pp. 198e204 (2013)

PET-CT / PET-MR nuove applicazioni

- imaging quantitativo PET
- volumi basati su SUV (^{18}F -FDG)
- ipossia (^{18}F -MISO, ^{64}Cu -ATSM, ...)
- proliferazione cellulare (^{18}F -FLT)
- trasporto aminoacidi (^{18}F -FET)
- neoangiogenesi

=> dose-painting by numbers?



esempio di ^{18}F -MISO PET-CT –
accumulazione in zone ipossiche
(NSCLC in modello animale)

T Huang et al., " ^{18}F -misonidazole PET imaging of hypoxia in micrometastases and macroscopic xenografts of human non-small cell lung cancer: a correlation with autoradiography and histological findings", *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013;3(2):142-153

esempio di ^{18}F -FLT PET-CT –
evidenza di zone di proliferazione
cellulare

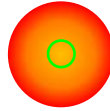
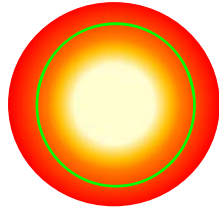
W Yang et al., "Imaging proliferation of ^{18}F -FLT PET/CT correlated with the expression of microvessel density of tumour tissue in non-small-cell lung cancer", *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013;3(2):142-153

- Variabilità in PET-CT

- Necessità di **standardizzazione**:
 - *Attività/massa corporea*
 - *Tempo di uptake*
 - *Time/bed*
 - *Variabilità inter-scanner (TOF, tipo cristalli e risoluz. temporale, risoluzione spaziale ...)*
 - *Metodo di ricostruzione*
 - *Metodo di analisi (ad esempio per la stima di un volume di uptake)*
 - ...

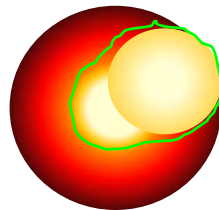
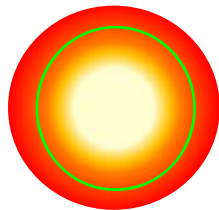
=> es.: discriminazione tra lesioni benigne e maligne con soglia SUV tra 2.5 e 5.0 g/mL ?

- threshold-based contouring (e.g. SUV=2.2)



- piccole lesioni sottostimate a causa di bassi valori di SUV – possibile sovrastima su grandi lesioni

- percentage-based contouring (e.g. 40% of SUV_{max})



- lesioni disomogenee tendono a sottostima di volume a causa di "hot spot" con alti valori di SUV

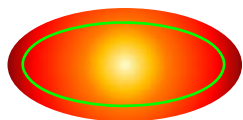
- **Artefatti da movimento in PET-CT**

- CT acquisita in secondi ($N \leq 1$ ciclo respiratorio)
- PET acquisita in minuti ($N \gg 1$ cicli respiratori)
- => **mancata corrispondenza** ai fini di localizzazione anatomica e correzione dell'attenuazione

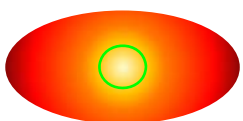
- **Imaging quantitativo => errore di quantificazione**

- Quantificazione di **attività metabolica** (SUV)
- Quantificazione di **volume**
- Movimento =>
 - **sottostima** di attività metabolica
 - **sovra- o sottostima** di volume

- contornamento e stima di volume in caso di movimento:



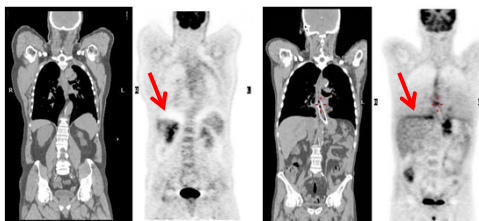
- sovrastima in caso di definizione "di bordo"
(visiva, gradiente, %max ...)



- sottostima in caso di definizione "di valore"
(soglia di SUV, grandezze basate su intensità di segnale, ...)

- necessità di algoritmi evoluti (ad es. algoritmi statistici riconoscimento oggetti ecc.) e controllo esplicito del movimento

- Artefatti da movimento in PET-CT

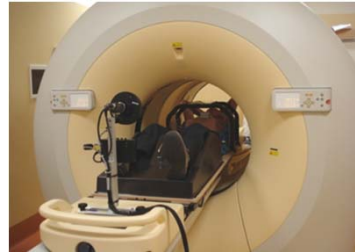


Courtesy: Tinsu Pan – MD Anderson Cancer Center – AAPM Virtual Library

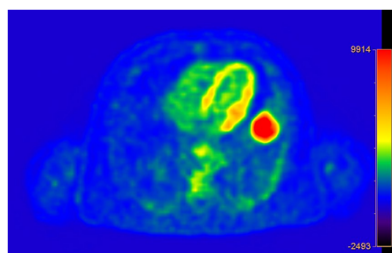
- esempio di mancanza di "coerenza temporale" tra CT ("istantanea") e PET (media temporale su più cicli respiratori)

STRUMENTI - PET-CT

- **gating** – 4D PET-CT
- segnale surrogato:
 - ottico
 - trasduttore “strain-gauge”
 - spirometria “tidal volume”
 - termometria
 - ...
- gating in fase
- CT prospettica o retrospettiva
- **perdita SNR** rispetto ad acquisizione non controllata

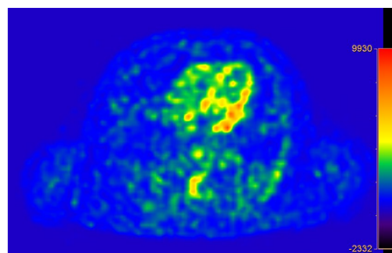


STRUMENTI – 4D PET-CT (*gating*)

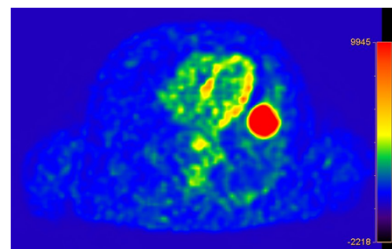


- sopra: acquisizione non controllata

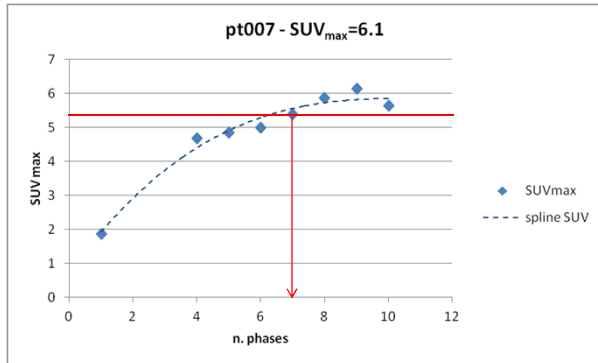
- sotto a **sn**: acquisizione “gated” - fase di **massimo inspirio**



- sotto a **dx**: acquisizione “gated” - fase di **massimo espirio**

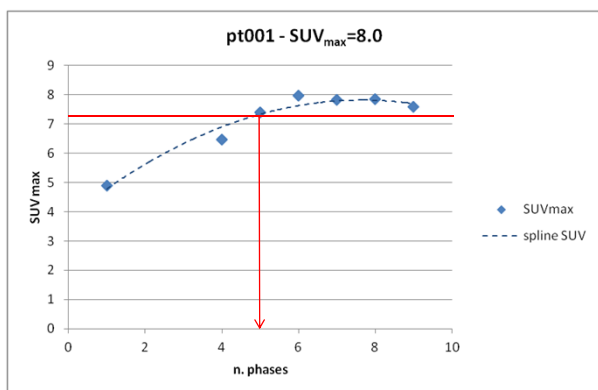


GATED PET-CT: n. fasi per quantificazione SUV



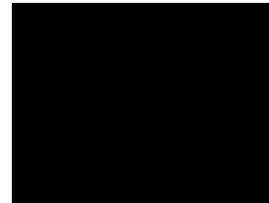
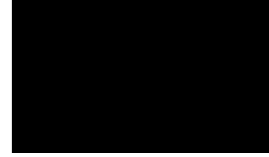
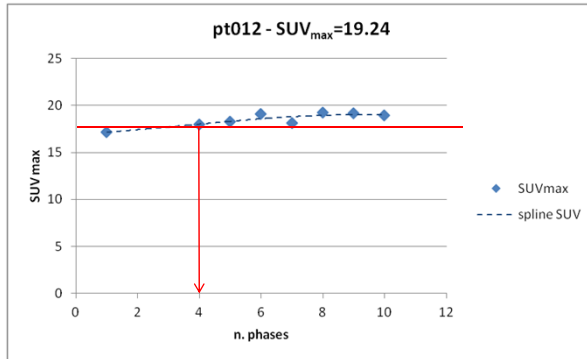
- *small lesion, 19 mm excursion, $SUV_{max}=1.8$ non-gated*
- *SUV_{max} significantly increases with motion control*
- *gating makes SUV increase from 1.8 to >4.5 – 6.1*
- *10% underestimation @ 7 bins*

GATED PET-CT: n. fasi per quantificazione SUV



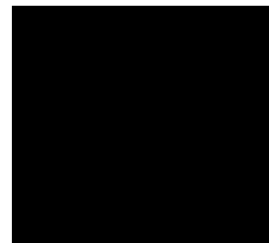
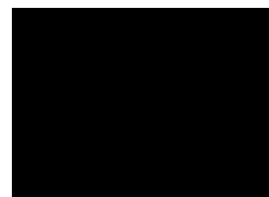
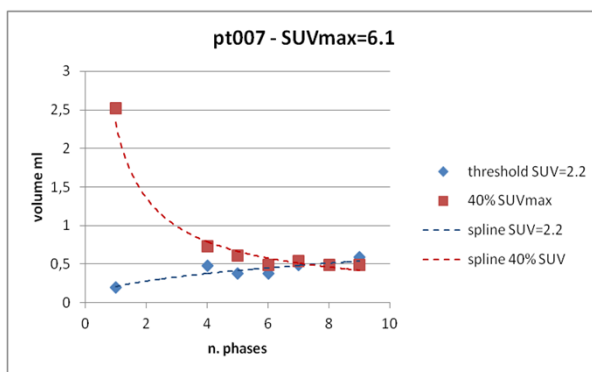
- *small lesion, 12 mm excursion, $SUV_{max}=4.9$ non-gated*
- *SUV_{max} significantly increases with motion control*
- *10% underestimation @ 5 bins*

GATED PET-CT: n. fasi per quantificazione SUV



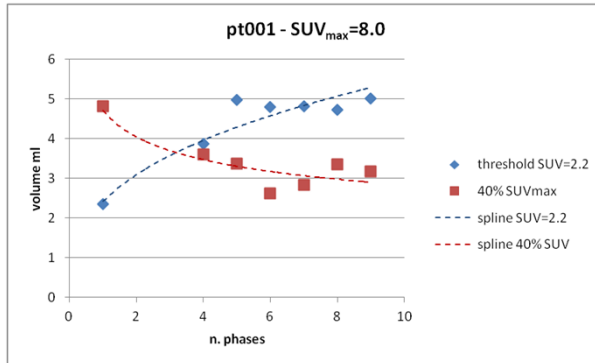
- *small lesion, 5 mm excursion, SUV_{max}=17.2 non-gated*
- *SUV_{max} does not increase significantly with gating*
- *10% underestimation @ 4 bins*

GATED PET-CT: n. fasi per quantificazione volume

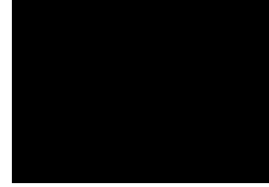


- *small lesion, 19 mm excursion, SUV_{max}=1.8 non-gated*
- *threshold-based volume increases with n. bins*
- *percentage-based volume decreases with n. bins*
- *convergence @ 6 bins?*

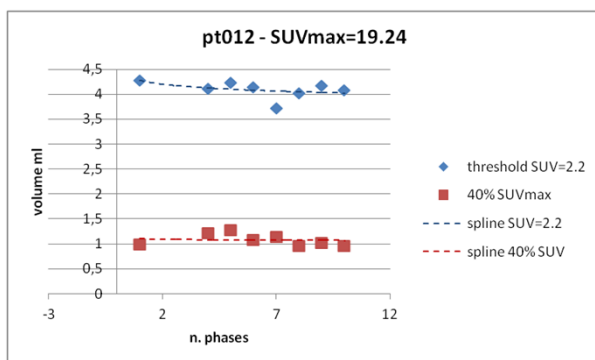
GATED PET-CT: n. fasi per quantificazione volume



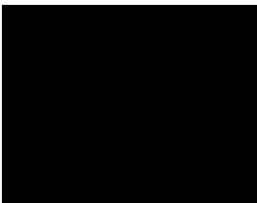
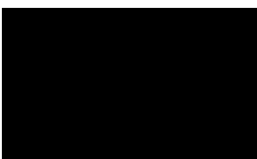
- small lesion, 12 mm excursion, SUV_{max}=4.9 non-gated
- same trend for threshold- and percentage-based
- no convergence - small volume with percentage-based
- plateau @ 5-6 bins



GATED PET-CT: n. fasi per quantificazione volume



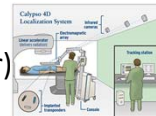
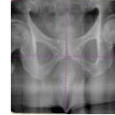
- small lesion, 5 mm excursion, SUV_{max}=17.2 non-gated
- no significant trend for threshold- and percentage-based
- even larger difference in volume
- => need for more complex segmentation algorithms



quantificazione volume -
soglia SUV=2.2 con
gating 4-6 fasi: risultati
comparabili a giudizio
esperto?

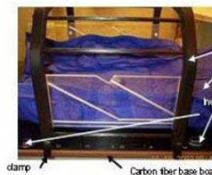
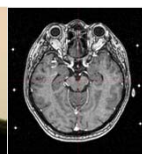
- In-room image guidance – come?

- tecniche **RX proiettive** (kV / MV)
- tecniche **2D-3D**
- tecniche **tomografiche** kV / MV
- imaging **ecografico**
- imaging **ottico**
- **non-imaging-based** tracking (es. EM trasponder)



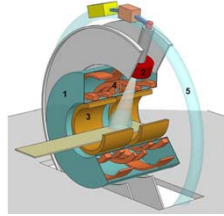
- Image guidance - apparati stereotassici

- ipofrazionamento spesso associato ad **apparati stereotassici**
- image guidance **“ponte”** tra pianificazione e trattamento
- accuratezza dipendente da **quanto il sistema è “solidale”** alla struttura anatomica di riferimento



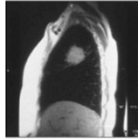
- In-room image guidance – come?

- tecnologie emergenti: MRI-guidance

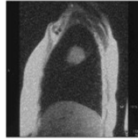


- **soluzione 1:** integrazione completa con scanner MR
- 1.5T – magnete sdoppiato
- problemi per compatibilità EM linac – scanner e difficoltà dosimetriche

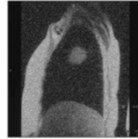
a. From Eur J Radiol 1999;29:152. 3 mm section acquired at 1.5 T in 302 ms using HASTE



b. Reproduced with 7.5 fold reduction in SNR to simulate 0.2 T



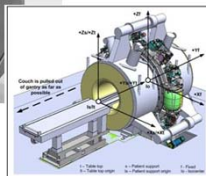
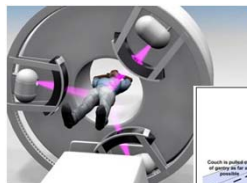
c. Simulated 0.2 T image with Parallel Imaging (2 x acceleration, 151 ms)



- **soluzione 2:** scanner MR 0.2T
- minori problemi di compatibilità EM e dosimetria

- In-room image guidance – come?

- **soluzione 3:** 3 sorgenti ^{60}Co + 3 double-focused MLC / sistema MRI 0.35 T



- pre-treatment imaging: ~ 5 sec ÷ 2 min (alta risoluzione)
- real-time gating (sub-second imaging)
- calcolo della distribuzione di dose ed eventuale *adaptive replanning*



- necessità di modelli evoluti di calcolo della dose
- evoluzione futura?

Gestione di immagini multi-modalità: *registrazione*

Registrazione rigida: tecnica consolidata

Registrazione deformabile (DIR): difficoltà di implementazione

Le tecniche DIR si caratterizzano per:

- il **tipo di trasformazione**
- la **misura di similarità**
- l'algoritmo di **ottimizzazione** (metodo di ricerca del minimo della funzione costo di similarità)

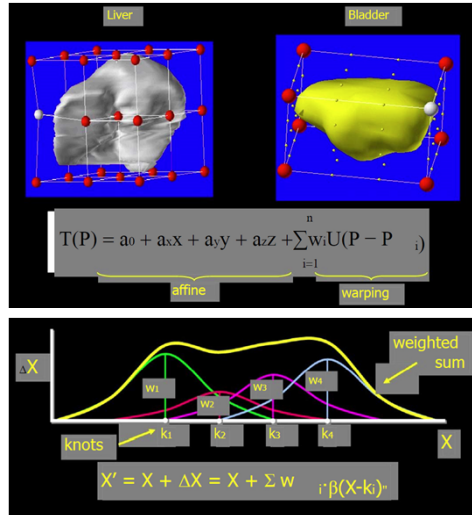
ciascuna caratteristica (specialmente le prime due) presenta vantaggi e limiti in funzione dello specifico problema affrontato (ad es. in funzione della regione anatomica)

TIPO DI TRASFORMAZIONE

Il tipo di trasformazione nelle tecniche di DIR può essere distinto in:

- **Fast free-form deformation (F3D)**
 - *B splines (cubic B splines) / thin plate splines*
 - *Trasformazione multiaffine (localmente affine)*
- **Modelli biomeccanici**
 - *Finite elements method (FEM)*
 - *Modelli visco-elastici*
- **Combinazioni dei precedenti**
 - *M-reps, snakes, ...*

TIPO DI TRASFORMAZIONE



thin plate splines: trasf. localmente affine + termine di deformazione (warping)

B splines: trasformazione costruita con funzioni di base polinomiali a tratti

courtesy: Kristy Brock

TIPO DI TRASFORMAZIONE

DIR basata su B-splines:

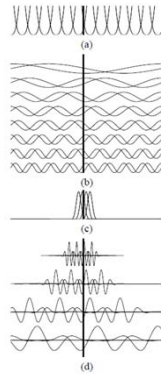
- funzioni **continue e derivabili** in ogni punto del dominio
- **semplicità** di implementazione – **velocità** di calcolo
- **difficoltà** nei “punti di discontinuità” anatomici

D Rueckert, LI Sonoda, C Hayes, DLG. Hill, MO Leach, DJ Hawkes, “Nonrigid registration using free-form deformation: Application to breast MR images,” IEEE Trans. Med. Imaging 18, 712–721 (1999).

J Kybic, M Unser, “Fast parametric elastic image registration,” IEEE Trans. Med. Imaging 12, 1427–1422 (2003).

TIPO DI TRASFORMAZIONE

“discontinuità” anatomiche: esempio di **interfaccia tra organi e tessuti** – moto polmone/gabbia toracica



(altri esempi: interfaccia polmone/fegato - fegato/intestino – pancreas/duodeno ecc.)

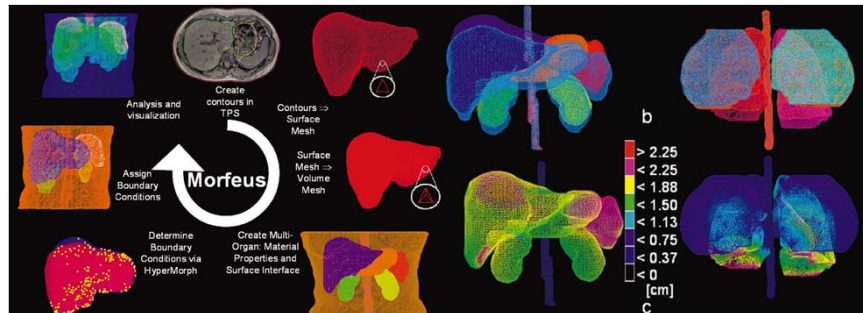
TIPO DI TRASFORMAZIONE

DIR basata su **modelli biomeccanici**:

- risolve (potenzialmente) il problema del mancato riconoscimento di caratteristiche fisiche di tessuti e organi delle tecniche *intensity-based*
- processo a più stadi:
 - **segmentazione** dei singoli organi
 - deformazione **singolo organo**
 - definizione **condizioni al contorno** sulle superfici
 - deformazione **multi-organo**

TIPO DI TRASFORMAZIONE

Esempio di DIR basata su modelli biomeccanici:
Finite Elements Method (Modeling) (FEM)



KK Brock, MB Sharpe, LA Dawson, SM Kim, DA Jaffray, "Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration". Med. Phys. 32(6), pp.1647-1659 (2005).

TIPO DI TRASFORMAZIONE

DIR basata su modelli biomeccanici:

- difficoltà in caso di **superfici/interfacce non ben definite** (ad es. prostata in CT)
- necessità di **conoscere caratteristiche fisiche** (visco-elastiche) dei singoli organi e tessuti
- ad es. **modulo di Young** – dati da letteratura omogenei per organo e non personalizzabili
- MR-elastography*? US?

* A Samani, J Bishop, MJ Yaffe, DB Plewes, "Biomechanical 3-Dfinite element modeling of the human breast using MRI data," IEEE Trans. Med. Imaging 20, 271–279 (2001).

K Uffmann, S Maderwald, W Ajaj, CG Galban, S Mateiescu, HH Quick, ME Ladd, "In vivo elasticity measurements of extremity skeletal muscle with MR elastography," NMR Biomed. 17, 181–190 (2004)

MISURA DI SIMILARITÀ E REGOLARIZZAZIONE

La misura di similarità nelle tecniche di DIR è generalmente strutturata come:

$$\hat{T} = \arg_T \max(\text{sim}(I_{Ref}, I_{fl} \circ T) + \lambda \text{Reg}(T))$$



*termine di
similarità*

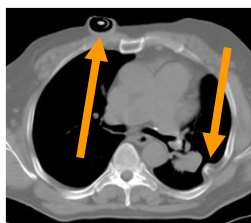


*termine di
regolarizzazione*

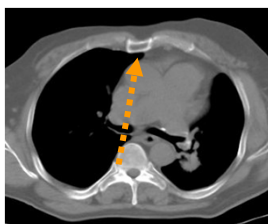
EFFETTO DEL TERMINE DI REGOLARIZZAZIONE



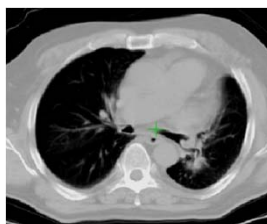
IMMAGINE "MOBILE" – FASE DI MASSIMO INSPIRIO



REGISTRATA SU FASE DI MASSIMO ESPIRIO – no regolarizzazione



REGISTRATA SU FASE DI MASSIMO ESPIRIO – regolarizzazione lieve

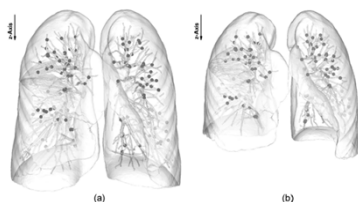


REGISTRATA SU FASE DI MASSIMO ESPIRIO – regolarizzazione forte

MISURA DI SIMILARITÀ E REGOLARIZZAZIONE

Termini di regolarizzazione:

la conservazione locale del volume può essere inadeguata in alcuni casi, ad es. nel polmone

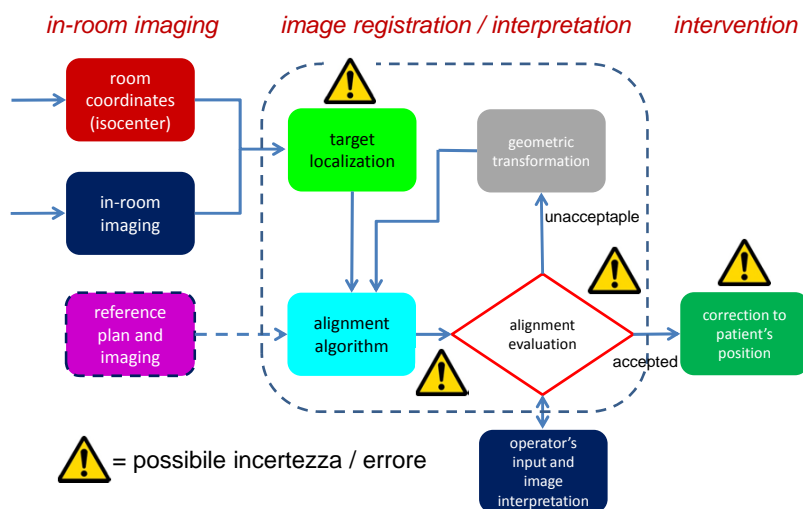


in alcune implementazioni conservazione della massa in alternativa

Y Yin, EA Hoffman, CL Linb, "Mass preserving nonrigid registration of CT lung images using cubic B-spline". Med. Phys. 36(9), 4213-4222 (2009).

- considerazioni finali

Riadattato da Lei Dong, MD Anderson CC, AAPM Summer School 2011

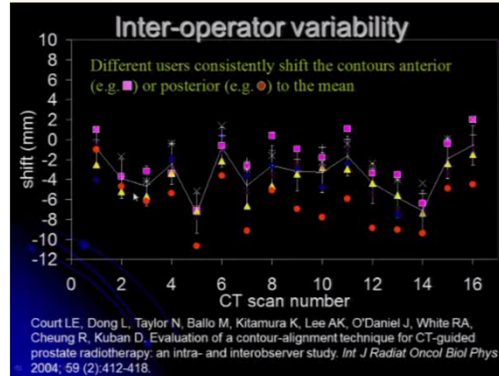


- considerazioni finali

- **errore umano** possibile nel processo di imaging-valutazione-correzione (4 punti nel diagramma precedente)

2011 AAPM Summer School Lei Dong, MD Anderson CC

Session: Image Guidance



esempi:

- variabilità correzione dopo in-room imaging
- variabilità interpretazione risultato della coregistrazione
- ...

- considerazioni finali

- importanza di **commissioning / QA**
- necessità di strumenti adatti ad **imaging multimodale** (ad esempio *motion phantom* compatibile con MR)
- esistono (pochi) documenti / **linee guida** / norme tecniche applicabili – attenzione anche a letteratura scientifica
- importanza degli **end-to-end test** per includere imaging
- imprescindibile **giudizio esperto** sulla accuratezza e robustezza di un metodo di image guidance