



Politecnico
di Bari

Politecnico di Bari

Dipartimento di Ingegneria Elettrica e dell'Informazione



DIPARTIMENTO DI
INGEGNERIA ELETTRICA
E DELL'INFORMAZIONE

Sistemi intelligenti per l'ottimizzazione dei piani di trattamento

Vitoantonio Bevilacqua, Ph.D. Eng.

Full Professor in Electronic and Information Bioengineering

Coordinator of the Master's Degree in Medical Systems Engineering

Head of Industrial Informatics Lab - <http://labinfind.poliba.it/>

CEO of Apulian Bioengineering srl - <http://www.apulianbioengineering.com>

Affiliate Professor – BioRobotics Institute - Scuola Superiore Sant'Anna – Pisa - Italy

Dept. of Electrical and Information Engineering (DEI) - Polytechnic University of Bari

vitoantonio.bevilacqua@poliba.it



apulian
bioengineering
company

Introduzione e progressi tecnologici

La radioterapia è un trattamento locoregionale dei tumori tramite l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, principalmente raggi X.

La peculiarità risiede nella capacità di colpire in modo preciso il volume del tumore (target) limitando la tossicità per i tessuti sani circostanti e/o per gli organi a rischio (OAR).

Tradizionalmente lo scopo primario dei trattamenti, formalizzato dall'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), era quello di eradicare tutte le cellule tumorali somministrando una dose uniforme al tumore caratterizzato soltanto dal punto di vista anatomico e morfologico bidimensionale.

Già con l'avvento della IMRT (Intensity Modulated RadioTherapy), tecnica di radioterapia in grado di controllare tridimensionalmente la deposizione spaziale della dose, e dei TPS (Treatment Planning System), sistemi di calcolo in grado di pianificare un trattamento di radioterapia a partire dai volumi tumorali contornati sulle immagini radiologiche, si è aperta la strada ad approcci per la pianificazione sempre più avanzati.

Le attuali tecniche di imaging consentono di estrarre informazioni quantitative sulle variazioni strutturali, funzionali, chimiche e biologiche all'interno del tumore e quindi trattamenti di precisione con distribuzioni di dosi complesse.

Introduzione e progressi tecnologici

Quando le tecniche di pianificazione 3D vengono utilizzate per ridurre il danno ai tessuti sani vicini al target, si parla di Radioterapia Conformazionale (CRT) o Radioterapia Conformazionale tridimensionale (3D-CRT). Rispetto alle metodiche convenzionali, la 3D-CRT tende a usare più campi di trattamento e a ridurre la dose assorbita dai tessuti sani vicini al target, ma contemporaneamente causa un aumento di volume di tessuto sano attraversato (per la non complanarità dei fasci).

Dalla 3D-CRT alla IMRT: con la radioterapia conformazionale si è consolidata la rivoluzione iniziata con l'avvento della CT e si è passati definitivamente a un modo di costruire il trattamento radiante in cui l'evento primario è l'individuazione del volume del tumore, in seguito al quale si definiscono su di esso i campi di irradiazione (**tumor first/fields second**).

Secondo la classificazione di J. Dobbs e coll. la radioterapia conformazionale può essere suddivisa in due ampie classi:

la **radioterapia conformazionale geometrica (G-CRT)** e la **radioterapia modulata in intensità (IMRT)**.

Nella G-CRT rientrano le tecniche di trattamento nelle quali i fasci radianti, con fronte d'onda a fluenza uniforme o modulati da un filtro (filtri a cuneo meccanici o dinamici e filtri di compensazione), sono geometricamente conformati al target, fornendo distribuzioni delle alte dosi a superficie convessa.

Questa tecnica richiede un sistema di pianificazione fisica del trattamento (Treatment Planning) tridimensionale ed è in generale realizzata con un set di fasci radianti fissi, ognuno conformato sulla proiezione bidimensionale del target mediante il **beam eye's view (BEV)**.

Introduzione e progressi tecnologici

Esistono diverse definizioni di radioterapia conformazionale tutte accomunate da una caratteristica principale: la possibilità di incrementare la dose totale erogata (**dose escalation**) e quindi la possibilità di controllo locale della malattia mantenendo invariato il rischio di tossicità ai tessuti sani. **Miglior controllo locale del tumore porta a minor incidenza di metastasi.**

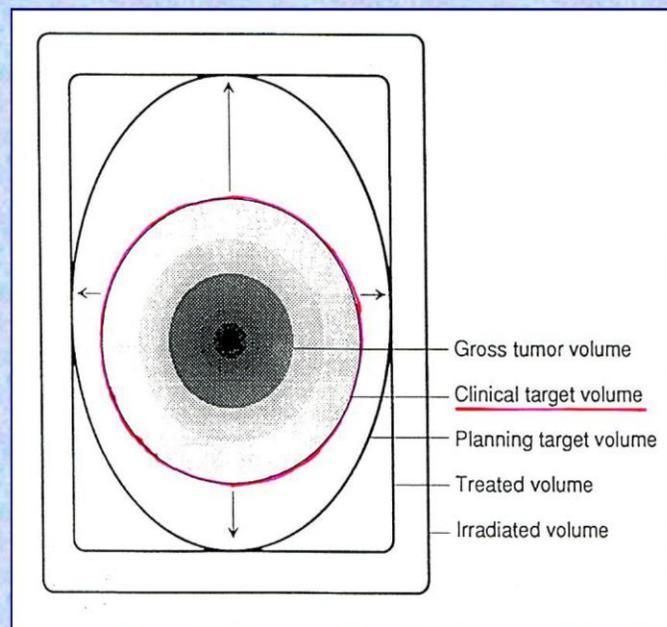
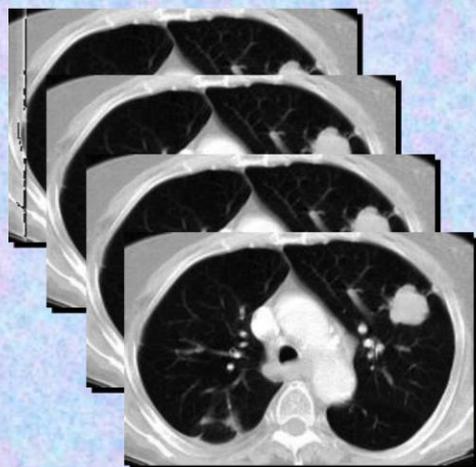
La IMRT, è una forma evoluta di radioterapia conformazionale che aggiunge alla conformazione geometrica sul target, la modulazione in fluenza. La maggiore conformazione raggiungibile dipende:

1. dalla capacità della IMRT di produrre **isodosi di prescrizione con superfici concave in tutte e tre le dimensioni**, a differenza della 3D-CRT in cui queste superfici sono convesse; questo vantaggio risulta particolarmente significativo per gli organi collocati all'interno di tumori a superficie concava (es. occhio, midollo spinale, retto);
2. dalla possibilità di compensare parzialmente la penombra del fascio (conformazione della dose vicino ai bordi del campo), e quindi di ridurre le dimensioni dei campi, grazie ad un incremento della fluenza ai bordi del target;
3. dalla minore influenza delle direzione dei fasci sulla distribuzione di dose, che permette di modellare più adeguatamente le basse isodosi intorno alle strutture critiche.

L'ICRU ha sviluppato **linee guida per la prescrizione, la registrazione e il report della dose assorbita in radioterapia**. Procedure per la **delineazione del tumore**, delle **strutture di tessuto sano** e dei **margini** da considerare per la potenziale **infiltrazione del tumore**, la **mobilità degli organi** durante il trattamento e gli errori di setup, **non riproducibilità** nel posizionamento del paziente durante le diverse sessioni di terapia

Il volume bersaglio

I volumi tumorali secondo l'ICRU Rep. 50



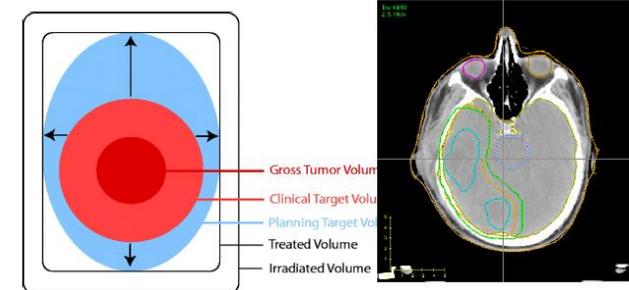
Nei successivi Rep. 62 e 83, con lo scopo di fornire i criteri per ridurre al minimo il rischio di danni radioindotti negli organi sani coinvolti nel trattamento sono stati definiti anche gli Organi a Rischio (OAR) e il Volume Pianificato di Organi a rischio (PRV)

Il contornamento del target e dei tessuti sani circostanti (OAR) è un passaggio fondamentale nei trattamenti di RT e viene fatto seguendo le molteplici raccomandazioni dell'ICRU 50, 62, 71 e 78 [9].

I volumi più comunemente definiti sono:

- Gross tumor volume o GTV
- Clinical target volume o CTV
- Planning target volume o PTV
- Organ at risk o OAR
- Planning organ-at-risk volume o PRV
- Treated volume o TV
- Remaining volume at risk o RVR

Il GTV corrisponde al volume macroscopico e visibile di tumore, il CTV contiene il GTV e comprende anche le zone di sospetta infiltrazione del tumore



GTV = Gross Tumor Volume: volume tumorale macroscopicamente evidente.

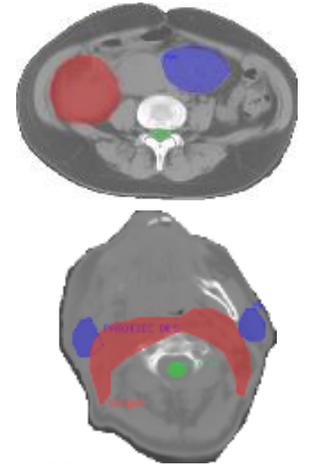
PTV = Planning Target Volume: volume aggiuntivo che tiene conto delle incertezze di set-up

Pianificazione del Trattamento e ottimizzazione

Il processo di ottimizzazione reso possibile dai TPS è basato, sostanzialmente, su due tipi di procedure, note come:

Forward Planning, utilizzabile per tumori con forma semplice, ovvero a simmetria sferica e convessa, e non contigui a OARs, in cui gli operatori che pianificano il trattamento (il medico radioterapista e il fisico medico), dopo aver individuato il CTV e il PTV scelgono, sulla base della loro esperienza, la tecnica di irradiazione più appropriata per ogni singolo caso, modificando:

1. numero, ampiezza e direzione di incidenza dei singoli fasci
2. eventuale uso di “filtri”(e.g.“filtri a cuneo”) per modificare il profilo di dose di uno o più dei fasci
3. dose totale da somministrare al PTV
4. frazione della dose totale da somministrare attraverso i singoli fasci



Inverse Planning è una tecnica di pianificazione che utilizza algoritmi per generare un «piano di trattamento» ottimizzato, anche per target concavo. L’ottimizzazione è basata su «vincoli di dose» o di «dose-volume» (**Dose Constraints**) fissati dal radioterapista, come le dosi minime e massime al CTV/PTV e/o agli OARs. Tali vincoli devono consentire di garantire la massima probabilità di conseguire il controllo locale del tumore e la minima probabilità di insorgenza di complicazioni negli OAR. Per raggiungere questa ottimizzazione il programma calcola una fluenza non omogenea del fascio nelle varie direzioni di incidenza, ottenibili con **IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy)**

Pianificazione del Trattamento e ottimizzazione

Nella pianificazione inversa, invece, partendo da una distribuzione di dose considerata ottimale e clinicamente efficace si cercano i parametri di trattamento (set-up dei fasci e fluenze non uniformi dei fasci da erogare) in grado di riprodurla su paziente. Un ulteriore software di ottimizzazione chiamato sequenziatore (sequencer) provvederà poi a calcolare la miglior traiettoria che dovranno percorrere le lamelle dell'MLC per generare, durante l'attivazione del fascio radiante del linac, le fluenze complesse calcolate dell'inverse-planning. La ricerca della migliore soluzione necessita quindi dell'introduzione di tecniche matematiche di ottimizzazione in grado di collegare l'outcome del trattamento desiderato alla fluenza dei fasci radianti utilizzati, rispettando i constraint prefissati (criteri clinici del medico radioterapista).

L'**ottimizzazione** prevede la definizione di **funzioni obiettivo** da massimizzare o minimizzare; ne esistono tre classi principali: di **tipo fisico**, che minimizzano la differenza tra la distribuzione di dose calcolata nel PTV e negli OAR rispetto a una distribuzione desiderata; di **tipo radiobiologico**, che massimizzano una funzione di score (punteggio) senza una soluzione ottimale data a priori; di **tipo misto**, combinazione delle precedenti funzioni obiettivo.

Le funzioni obiettivo di tipo fisico sono espresse in termini di quantità fisiche ben definite e misurabili quali la dose e il volume e sono principalmente di tipo lineare o quadratico. Poiché la dose rappresenta solo un surrogato dell'esito del trattamento, sono state proposte funzioni obiettivo di tipo biologico che quantificano la buona riuscita della terapia in termini di controllo locale del tumore (**TCP, Tumor Control Probability**) e con danni limitati ai tessuti sani circostanti (**NTCP, Normal Tissue Complication Probability**).

Un buon trattamento cercherà di **massimizzare TCP** del tumore e di **minimizzare NTCP** degli organi a rischio.

Pianificazione del Trattamento e ottimizzazione



Available online at www.sciencedirect.com



Image and Vision Computing 25 (2007) 196–203



www.elsevier.com/locate/imavis

Evolutionary approach to inverse planning in coplanar radiotherapy

V. Bevilacqua *, G. Mastronardi, G. Piscopo

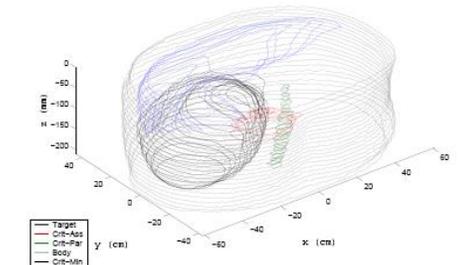
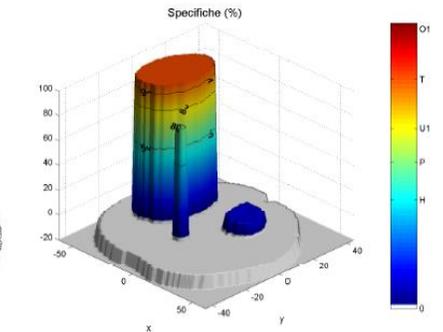
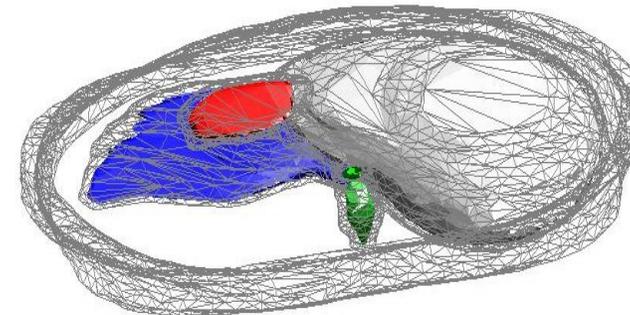
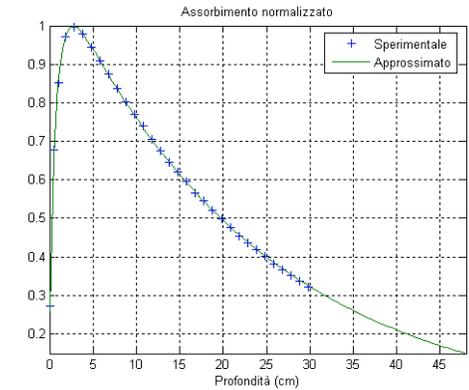
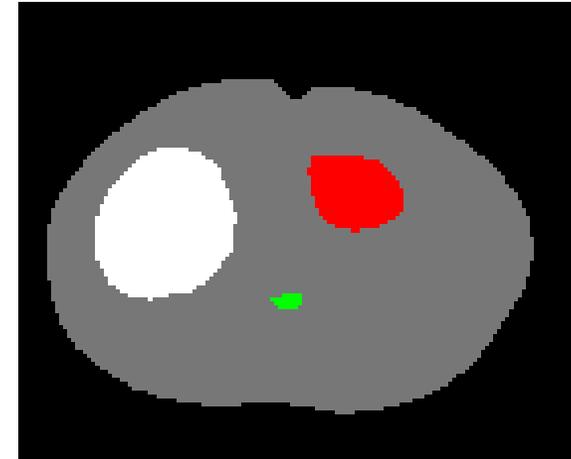
Department of Electrical and Electronic Engineering, Polytechnic of Bari, Via Orabona, 4, 70125 Bari, Italy

Received 26 April 2004; received in revised form 27 June 2005; accepted 31 January 2006

Abstract

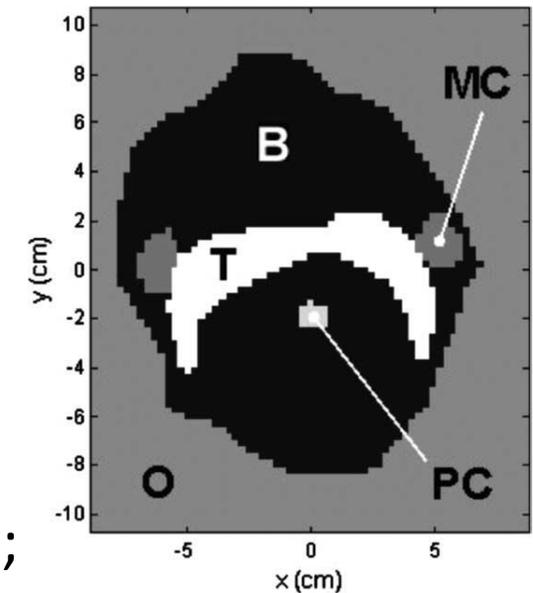
A unified evolutionary approach to coplanar radiotherapy inverse planning is proposed. It consists of a genetic algorithm-based framework that solves with little modification treatment planning for three different kinds of radiation therapy: conformal, aperture-based and intensity modulated. Thanks to evolutionary optimisation techniques we have been able to search for full beam configurations, that is beam intensity, beam shape and especially beam orientation. Unlike some previous works found in literature, our proposed solution automatically determines exact beam angles not relying solely on a geometrical basis but involving beam intensity profiles, thus considering the effective delivered dose. Our dose distribution model has been validated through comparison with commercial system: fixed the same beam configuration, both calculated beam shapes and DVH have been compared. Then we have tested the optimisation algorithm with real clinical cases: these involved both simple (convex target, far organs at risk) and complex (concave target, close organs at risk) ones. As stated by physician and by simulation with the same commercial system, our tools found good solutions in both cases using corresponding correct therapy.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.



Pianificazione del Trattamento e ottimizzazione

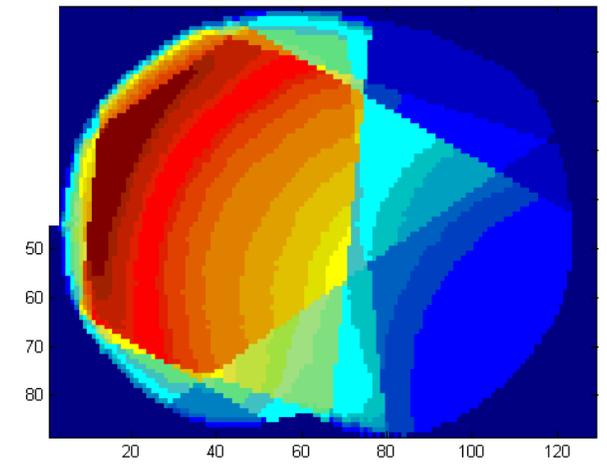
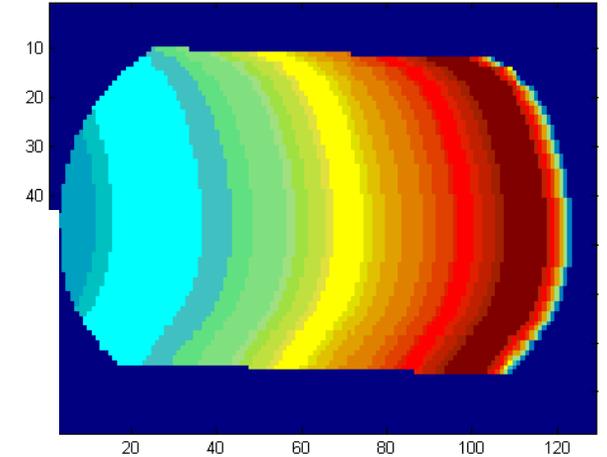
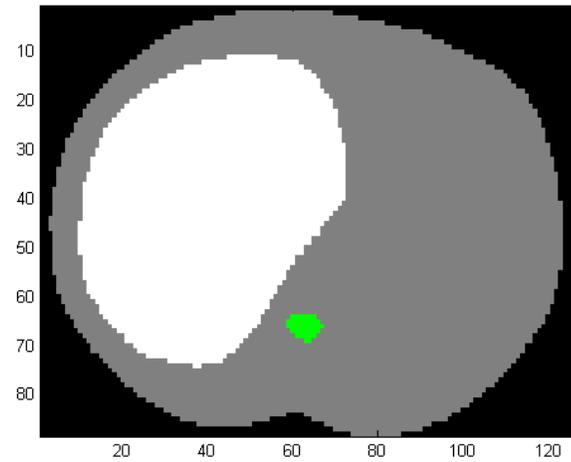
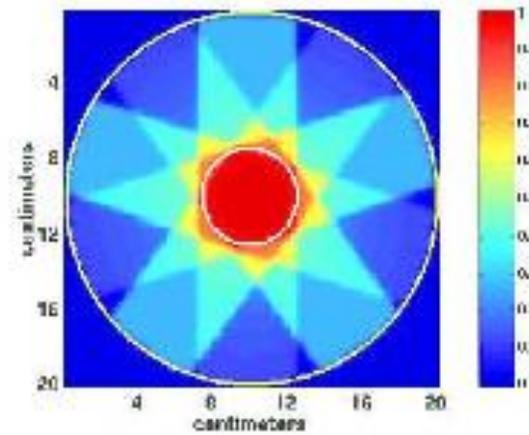
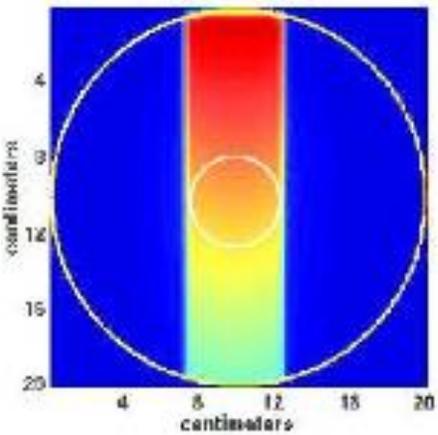
- 1) **target** l'insieme T dei pixel appartenenti al tessuto neoplastico;
- 2) **organo critico parziale** strutture sensibili che possono ricevere una dose di radiazione inferiore ad un tetto massimo, come ad esempio il midollo spinale;
- 3) **organo critico assoluto** strutture sensibili che non devono ricevere alcuna radiazione (reni);
- 4) **organo critico minimo possibile** strutture sensibili che devono ricevere la minore dose compatibilmente con il conseguimento degli altri obiettivi;



- 5) **body** tessuti del corpo meno sensibili alle radiazioni, quali ossa e muscoli;
- 6) **esterno** esterno del corpo, sui quali non viene effettuata alcuna operazione.

Pianificazione del Trattamento e ottimizzazione

- 1 direzione Vs 5 differenti direzioni



Pianificazione del Trattamento e ottimizzazione

A seconda delle rotazioni permesse, i fasci possono essere complanari o non complanari.

I collimatori permettono la conformazione del fascio alla forma del tumore

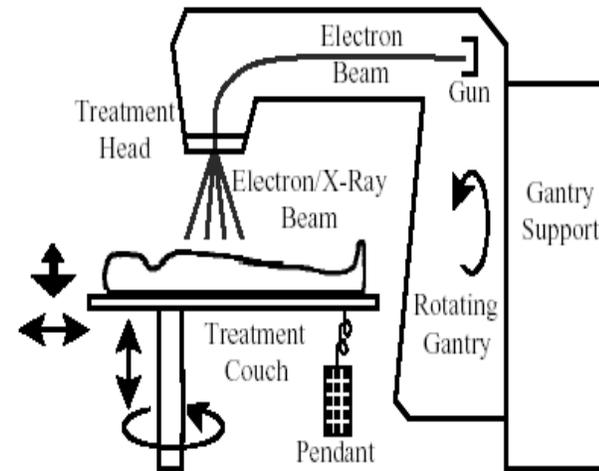
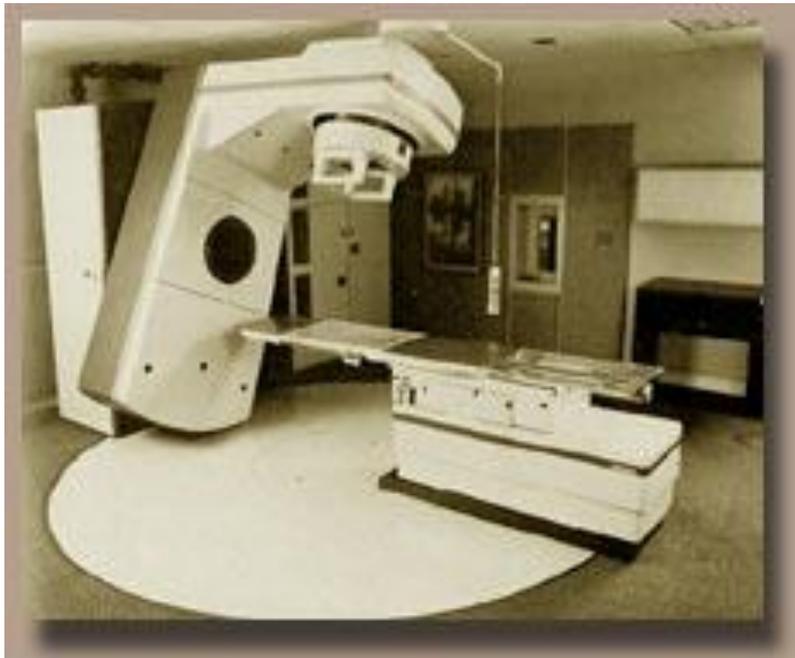
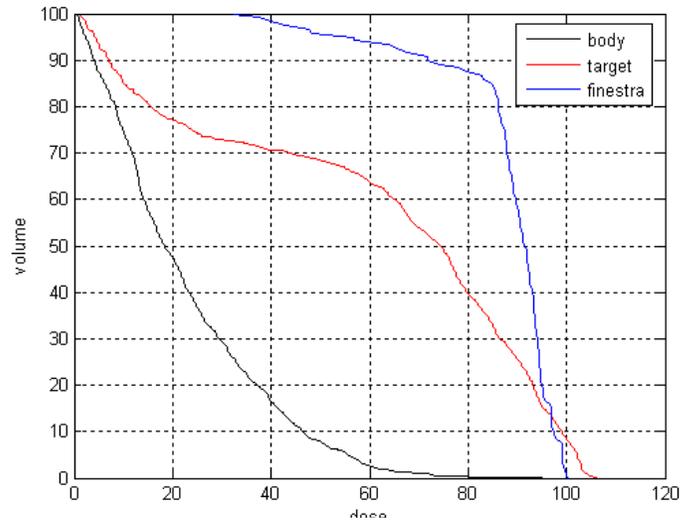


Fig. 1. Accelerator Outline

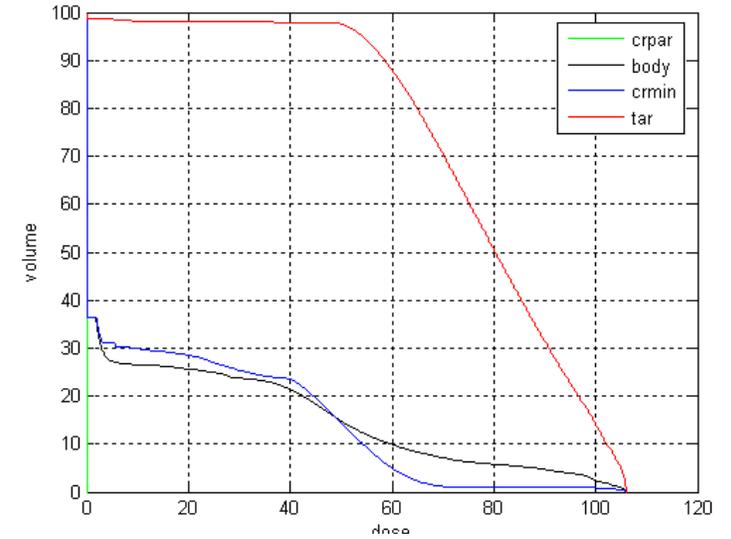


Valutazione: complanare Vs non complanare

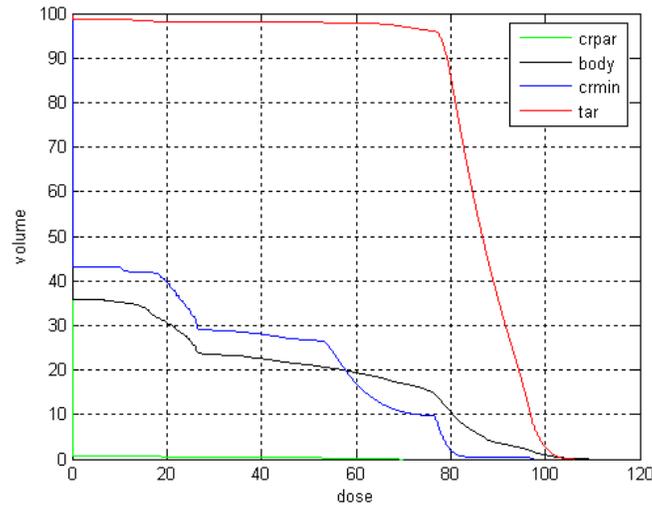
Fasci non complanari



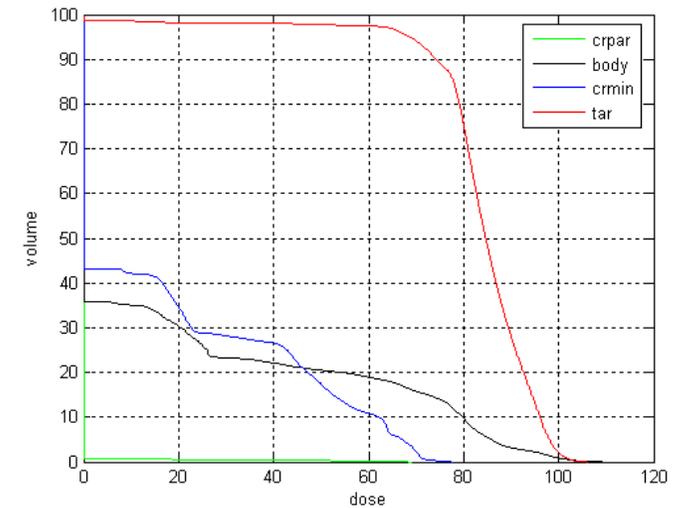
Fasci complanari con
funzione obiettivo che
tiene conto di tutti i voxel



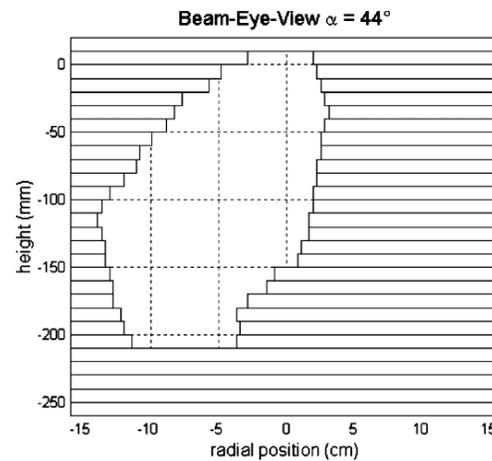
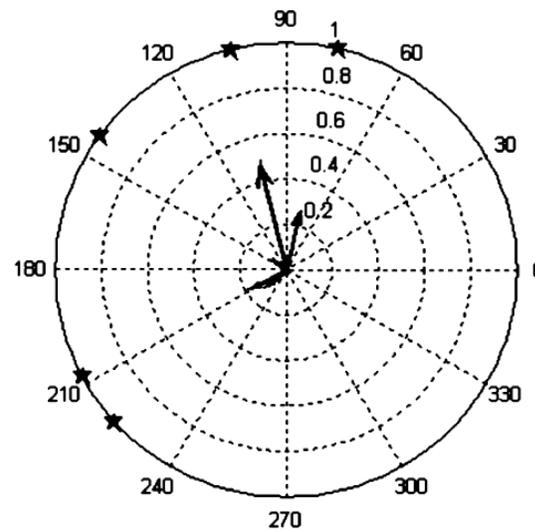
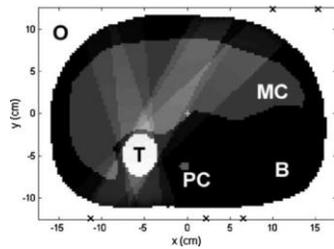
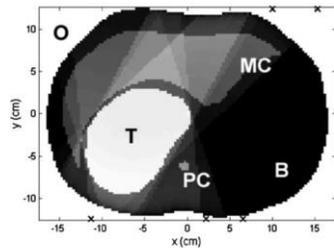
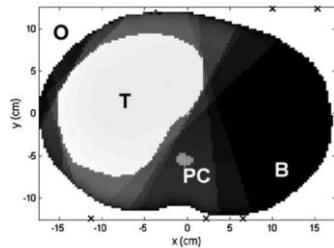
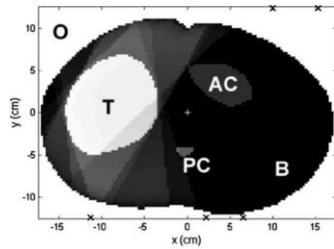
Fasci complanari
Pesi nella funzione
obiettivo



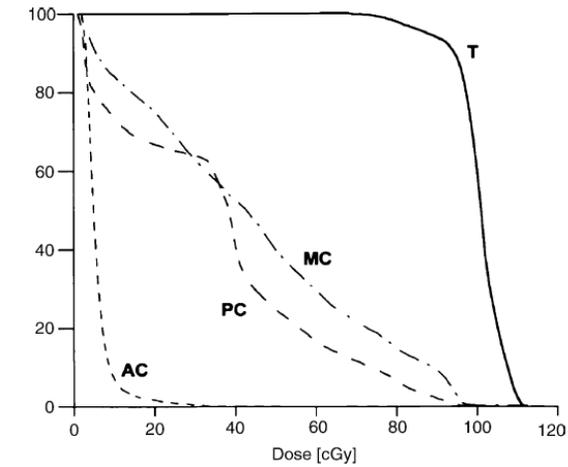
Fasci complanari
Modulazione dell'intensità
nelle singole direzioni



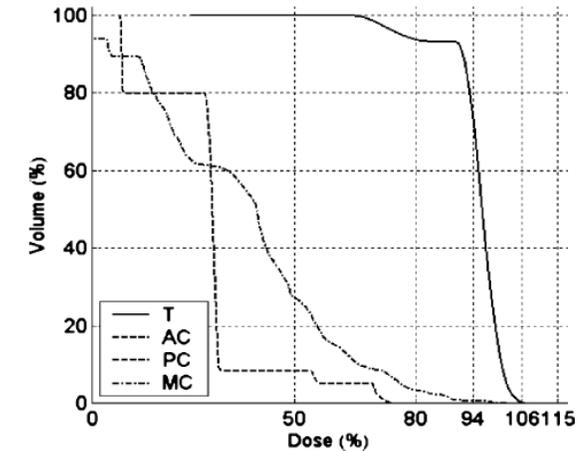
Valutazione dei risultati e confronti



DVHs calculated with commercial system.



DVHs calculated with designed software.



Rimozione di artefatti e Pianificazione del Trattamento

Metallic Artifacts Removal in Breast CT Images for Treatment Planning in Radiotherapy by Means of Supervised and Unsupervised Neural Network Algorithms

V. Bevilacqua¹, A. Aulenta¹, E. Carioggia², G. Mastronardi¹, F. Menolascina^{1,2},
G. Simeone², A. Paradiso², A. Scarpa¹, and D. Taurino¹

¹ Dipartimento di Elettrotecnica ed Elettronica, Polytechnic of Bari,
Via E. Orabona, 4, 70125, Bari, Italy

² I.R.C.C.S. - Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"
Via S. Hahnemann, 10, 70126, Bari, Italy

bevilacqua@poliba.it, giovanni.simeone@oncologico.bari.it

Abstract. In this paper medical applications of supervised and unsupervised neural networks image processing algorithms are presented and discussed by means of quantitative experimental results in the field of radiotherapy. The investigated case study concerns the problems and the consequent solutions referred to the two phases of the treatment plan necessary after the quadrantectomy of a cohort of patients affected by breast cancer.

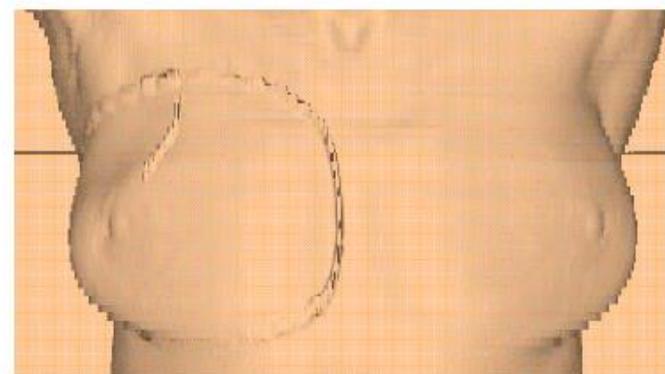


Fig. 1. 3D reconstruction of patient skin with applied wide maps

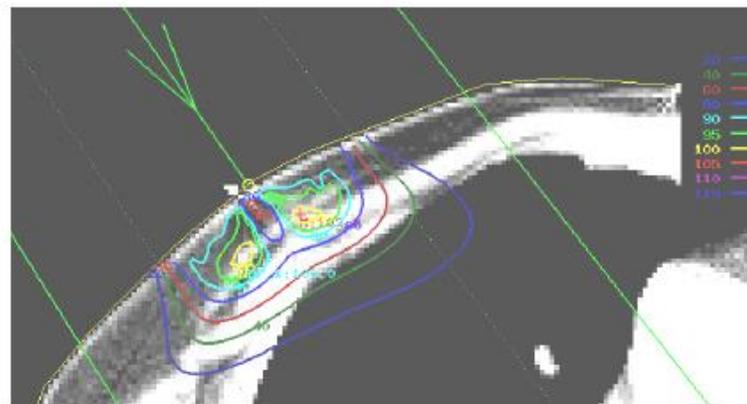


Fig. 2. Iso-dose lines for electrons' field before artifacts' removal maps



Fig. 3. Region of interest and its edge maps

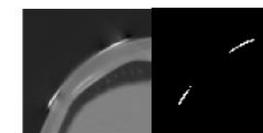


Fig. 4. Region of interest and its segmentation

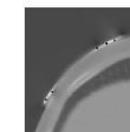
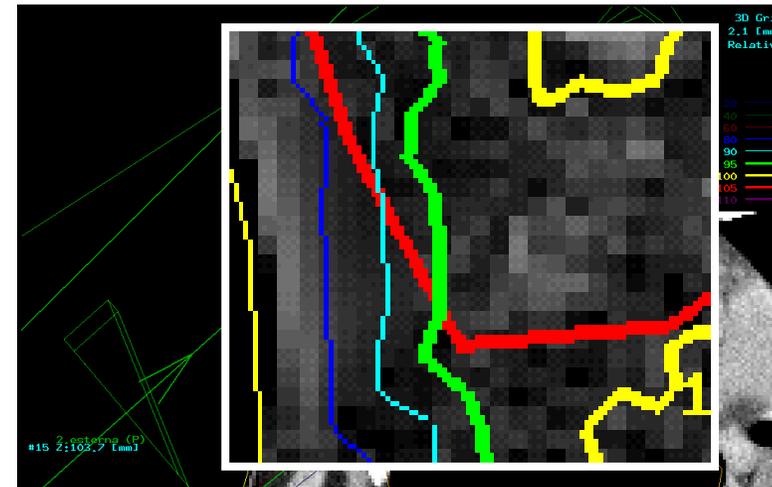
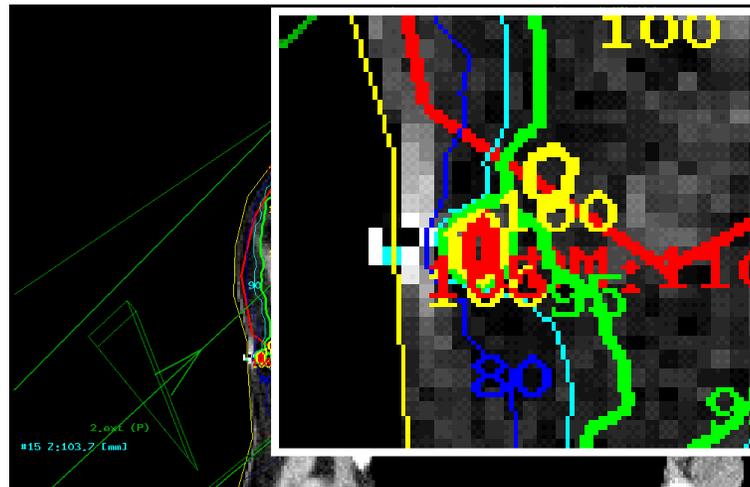
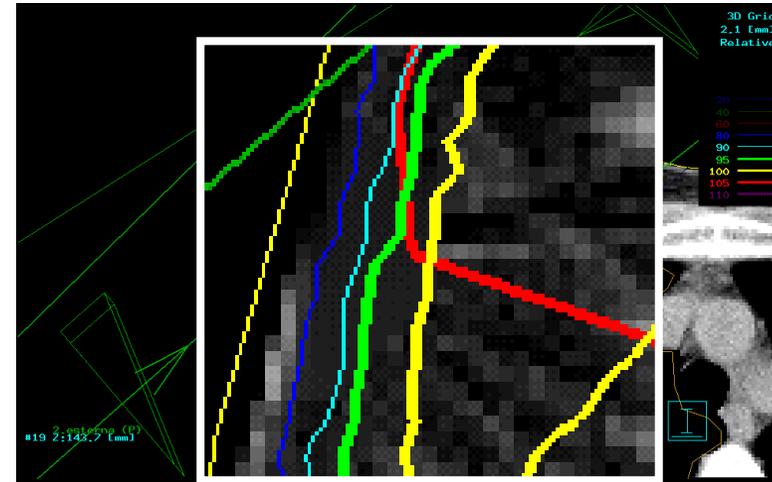
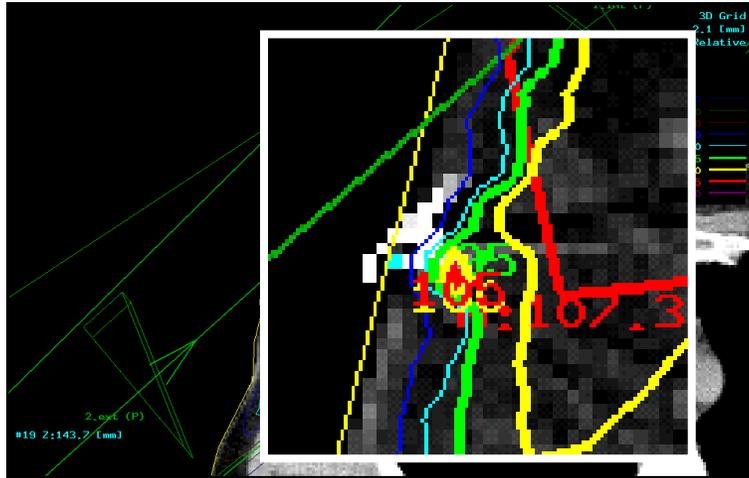


Fig. 5. Region of interest and its centroids

Risultati della rimozione sul piano di trattamento



Ottimizzazione del piano di trattamento

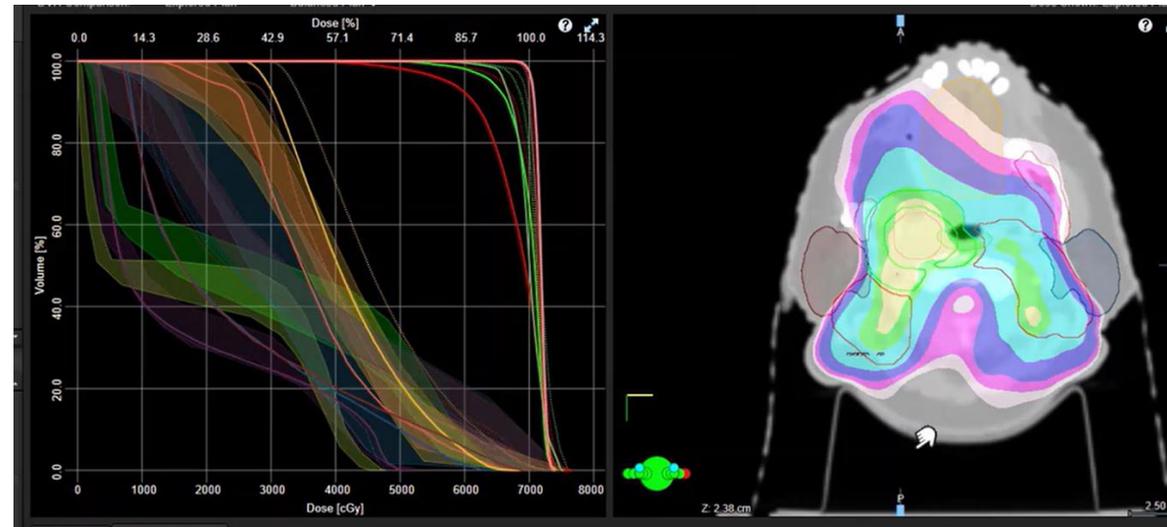
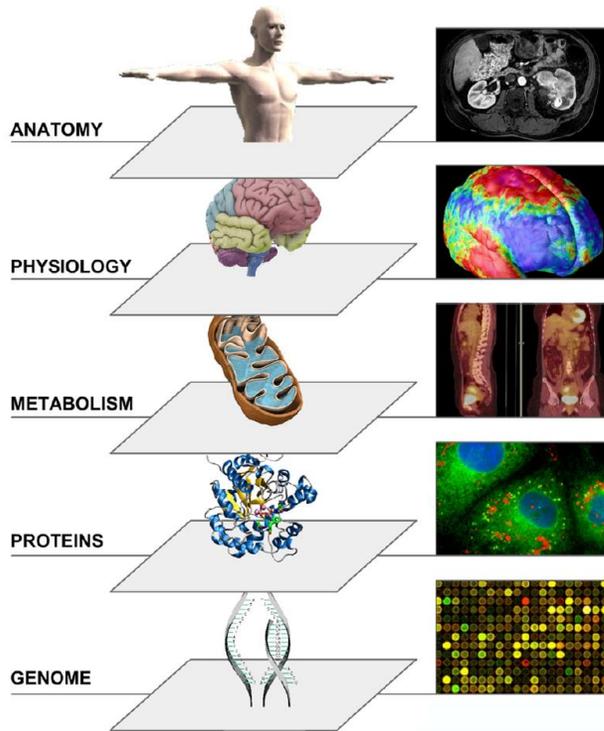
Caratterizzazione della neoplasia

Definizione volumi bersaglio e OAR

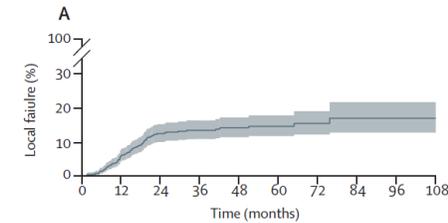
Selezione del trattamento

Piano di trattamento

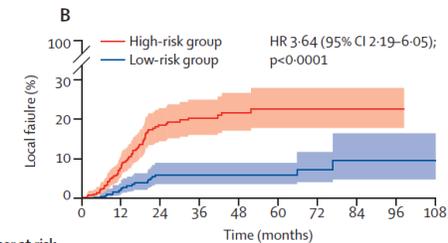
Risposta al trattamento



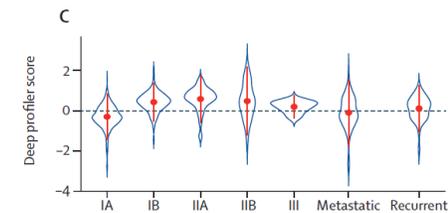
Verifica del trattamento



Number at risk 849 590 339 214 135 73 38 15 5 3



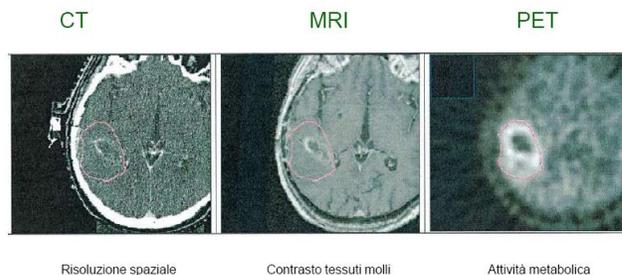
Number at risk
High-risk group 469 297 166 107 71 37 16 6 1 0
Low-risk group 380 293 173 107 64 36 22 9 4 3



Dose Painting : immagini multimodali

PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO

- Fino a qualche anno fa la metodica principalmente utilizzata per la pianificazione dei trattamenti radianti è stata la CT.
- La CT, grazie alla sua elevata risoluzione spaziale, consente il calcolo delle distribuzioni 3D della dose e fornisce corrette informazioni sulle densità delle strutture.
- La sua principale limitazione è rappresentata dallo scarso contrasto dei tessuti molli e dalla mancanza di informazioni di tipo biologico.
- La PET ha attualmente un ruolo emergente grazie alle informazioni di tipo metabolico-funzionale che è in grado di fornire.
- Permette di caratterizzare dal punto di vista biologico il target, individuare il BTM, la componente ipossica (radioresistente), di studiare l'angiogenesi tumorale, di evidenziare il rimodellamento biologico del target.



Negli ultimi anni si è assistito alla diffusione di scanner multimodali integrati

Oggi PET/CT e SPECT/CT sono sul mercato. In evoluzione sistemi combinati PET/RM (es. Siemens per il cervello)

L'evoluzione tecnologica ha reso disponibili numerose tecniche (tomografiche) di imaging che forniscono informazioni complementari sui tessuti viventi

Se il paziente non si muove le immagini ottenute sono intrinsecamente coregistrate (condividono lo stesso sistema di coordinate)

Imaging multimodale per neuronavigazione

Le biopsie cerebrali sono effettuate con l'ausilio di neuronavigatori

La neuronavigazione è guidata da immagini morfologiche di risonanza magnetica e CT

Queste possono essere fuse con altre modalità per avere informazioni aggiuntive

MR-Guided Biopsy: A Review of Current Techniques and Applications
Chihua P. Wang, MD, David Garani Hsu, MD, and Jonathan S. Lewis, MD*

Neuronavigazione PET-FDG guidata

Neuronavigazione con ausilio PET-collina

Fusione di immagini CT e RM nel distretto cerebrale

Cambiando i parametri di acquisizione cambia il tipo di contrasto (T1, T2, densità protonica)

La teca cranica è rigida

Le immagini possono essere registrate rigidamente (traslazioni-rotazioni) con la CT facendo uso di repere anatomici, marker esterni o tecniche automatiche

Tecniche avanzate RM: danno informazioni metabolico-funzionali.

Hanno scarso dettaglio anatomico: si possono registrare con la CT passando attraverso le immagini RM morfologiche nell'ipotesi che non ci siano movimenti macroscopici

Informazione morfologica

Diffusione Perfusione T1

Tecniche di registrazione

registrazione rigida

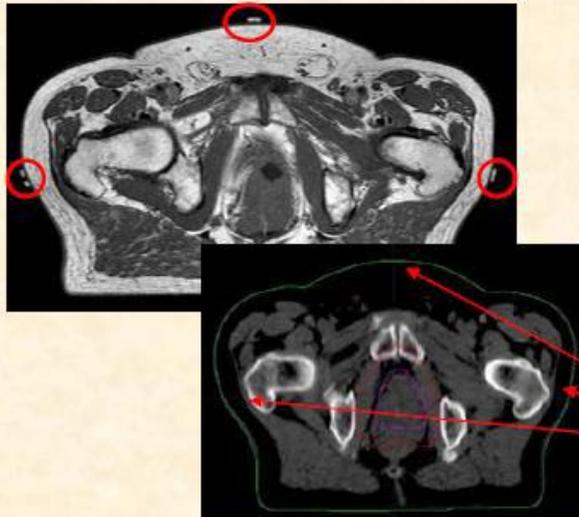


rotazioni e traslazioni

registrazione NON rigida



tiene conto di possibili movimenti
(es. respirazione)



utilizzo di marker esterni:

si applicano sul paziente alcuni marker di materiale che sia visibile su una o entrambe le modalità che si vogliono coregistrare (es: goccia di ^{18}F per la PET, olio-grasso per la RM)

tatuaggi per la centratura CT

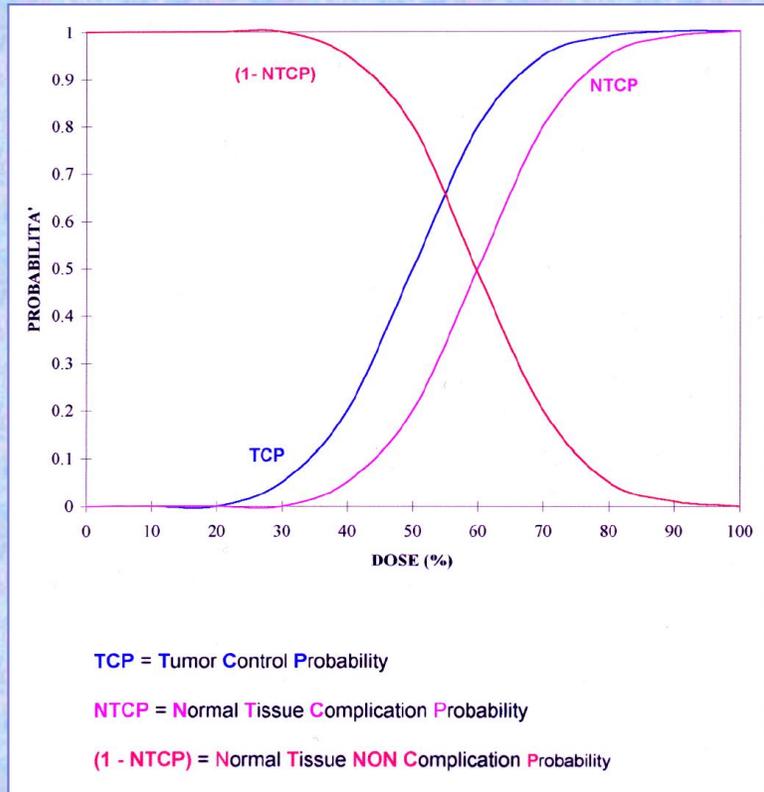
a posteriori, via software, gli strati in cui sono visibili i marker sono fatti corrispondere con la posizione prefissata



utilizzare marker disposti sia su un piano che su piani diversi, posizionare il paziente in modo *identico* utilizzando i marker anche per la centratura

Innovativa Pianificazione del Trattamento e ottimizzazione

Gli scopi della radioterapia oncologica



- migliorare il controllo locale
- ridurre gli effetti collaterali
- risparmiare gli organi a rischio
- ridurre il rischio di un secondo tumore radioindotto

Relazioni dose/effetto in radioterapia

Come è possibile raggiungere questi scopi ?

- migliorando le tecniche di imaging per la diagnosi e la pianificazione del trattamento
- aumentando la dose somministrata al tumore
- aumentando la “selettività spaziale” della dose rilasciata
- aumentando l’efficacia biologica della dose somministrata al “bersaglio”

TCP e NTCP

- La probabilità di “controllo locale del tumore” (TCP) è tanto maggiore quanto più elevata la dose al CTV
- La probabilità di effetti collaterali indesiderati (NTCP) è tanto minore quanto più bassa la dose agli “organi a rischio” (OAR)
- Il miglioramento sostanziale dei risultati della RT negli ultimi anni è dovuto principalmente a:
 - miglioramento delle tecniche di imaging
 - sviluppo di tecniche avanzate di radioterapia conformazionale, che consentono di erogare dosi al CTV dosi molto più elevate rispetto alle tecniche “tradizionali”

Parametri Radiobiologici e Funzioni di trasferimento

I parametri radiobiologici derivati dalle immagini vengono messi in relazione con il valore di intensità del singolo voxel attraverso funzioni matematiche con andamenti di tipo come retta, parabola, esponenziale e funzione logaritmica.

densità dei clonogeni
proliferazione cellulare
ossigenazione
radiosensibilità

Parametri Radiobiologici e Funzioni di trasferimento

Densità dei clonogeni: (cellule tumorali che possono riprodursi) calcolata a partire dalle immagini di risonanza magnetica e inversamente proporzionale alla densità cellulare;

Proliferazione cellulare: tempo medio di raddoppiamento del tumore. Non si conoscono precisamente i tempi di raddoppiamento dei tumori ma il valore per ogni voxel può essere calcolato a partire dai valori SUV con la PET. Alti valori di SUV indicano attività nel tumore e quindi alta proliferazione, viceversa bassi valori di SUV bassa attività e bassa proliferazione.

In particolare nell'imaging oncologico un **aumento nel valore di SUV** può essere visto come un segno di **aumento di proliferazione cellulare** e può essere correlato anche al grado di necrosi del tumore.

Ossigenazione: la risposta delle cellule tumorali alla radiazione dipende fortemente dalla concentrazione di ossigeno all'interno del tumore. A parità di dose somministrata verranno uccise più cellule ipossiche rispetto a quelle ossiche, l'ipossia è quindi un fattore di cui bisogna tener conto ai fini della riuscita del trattamento.

Per generare le mappe di ipossia si è partiti dalle immagini di **risonanza magnetica in perfusione**, poiché la **vascolarizzazione del tumore** può essere considerata come indicatore della quantità di ossigeno presente nel tumore. Alta perfusione indica un alto flusso di sangue e quindi ossicità.

Radiosensibilità: i coefficienti di radiosensibilità sono legati alla tipologia di tumore presa in considerazione e possono essere determinati tramite **misure in vitro** oppure **biopsie**

Parametri Radiobiologici e Funzioni di trasferimento

Tumor Control Probability: per quanto riguarda il controllo dei tumori è possibile sviluppare modelli a partire dalla risposta delle cellule alla radiazione. In particolare un modello di controllo del tumore può essere derivato utilizzando il formalismo per la sopravvivenza cellulare. Il passaggio successivo è quello di inserire nel modello il punto di arrivo, cioè l'eradicazione del tumore. Un tumore si può considerare "morto" o in totale controllo quando ogni singola cellula clonogenica (per esempio cellule che potenzialmente possono dividersi in modo non controllato) è stata eliminata.

Perciò la quantità di cui si ha bisogno è la probabilità che nessuna cellula clonogenica sopravviva.

I parametri radiobiologici sono stati acquisibili dalle immagini tramite funzioni matematiche che mettono in **relazione il valore di intensità del singolo voxel di una data immagine ad un particolare parametro**. I parametri radiobiologici considerati sono la densità dei clonogeni, la proliferazione e l'ossigenazione. La morte delle cellule indotta da radiazioni è collegata al danneggiamento del DNA, in particolare alla rottura di entrambi i filamenti del DNA (Double Strand Breaks, DSB). In ambiente cellulare la relazione tra DSB e dose somministrata è lineare fino a dosi molto alte (40-50 Gy) e approssimativamente per ogni Gy vengono prodotte da 40 a 50 DSB. La maggior parte delle DSB vengono riparate in modo corretto, tuttavia in alcuni casi si verificano riparazioni difettose del DNA che possono portare alla produzione di lesioni letali e in altri la riparazione non avviene. L'induzione, la riparazione errata di DSB e la formazione di lesioni letali, come funzione del rateo di dose e del tempo, può essere descritta con un **sistema di equazioni differenziali**. La soluzione di queste equazioni per derivare la relazione dose-risposta nel caso di lesioni letali assume una forma complessa ed è utilizzabile solo in situazioni specifiche, per esempio nel caso in cui la somministrazione della dose sia istantanea e sia seguita da una riparazione completa.

Parametri Radiobiologici e Funzioni di trasferimento

Effetto del frazionamento della dose $D = d \times n$

Tumor Control Probability

$$\text{TCP} = \exp \left\{ -N_0 \exp \left[-\alpha D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d \right) \right] \right\}.$$

α è legato alle lesioni letali

provocate da un singolo evento che danneggia le due eliche del DNA nello stesso punto

$$N_s = N_0 \exp \left[-\alpha D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d \right) \right]$$

β invece alle lesioni causate da due eventi che danneggiano ogni elica del DNA in punti diversi

N_0 è il numero iniziale di cellule e N_s è il numero di cellule

dove ρ_i è la densità clonogenica nel i -esimo voxel e $D_i = n \times d_i$ è la dose totale. Il TCP totale per l'intero tumore è quindi il prodotto dei TCP di ogni voxel:

$$\text{TCP}_{total} = \prod_{i=1} \exp \left\{ -\rho_i v_i \exp \left[-\alpha_i D_i \left(1 + \frac{\rho_i}{\alpha_i} d_i \right) + \gamma_i \Delta t \right] \right\}.$$

Se si tiene conto anche del ripopolamento e della proliferazione

$$N_s = N_0 \exp \left[-\alpha D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d \right) + \gamma(T - T_k) \right]$$

T è il tempo totale del trattamento T_k è il tempo a cui inizia la ripopolazione
 $\gamma = \ln 2/T_d$ è il fattore di ripopolazione

Perché i Digital Twin

- In radioterapia un Digital Twin del Tumore può essere utilizzato per **monitorare**, **modellare** e **controllare** la controparte del Tumore biologico e conferire intelligenza al sistema di supporto alla pianificazione del trattamento, con particolare attenzione alla fisica dei fattori ambientali di proliferazione e morte cellulare.
- Un DT potrebbe rispecchiare la condizione attuale dello stato del tumore e degli OARs e includere i relativi dati cronologici rilevanti. Essendo quindi una replica virtuale **sincronizzata** del gemello biologico potrebbe essere utilizzato per analizzare la condizione attuale del microambiente e predirne il comportamento futuro, consentendo anche di perfezionare il controllo del sistema di trattamento e ottimizzarne il funzionamento.

Modellazione fisica

- Il modello è costruito usando i principi primi, ovvero le leggi fisiche di base
- Ogni parametro ha una chiara interpretazione fisica
- È possibile costruire modelli computazionali ad alta fedeltà
- È possibile calibrare il modello in una determinata condizione operativa e utilizzarlo per analizzare diversi scenari, quindi con buona capacità di estrapolazione

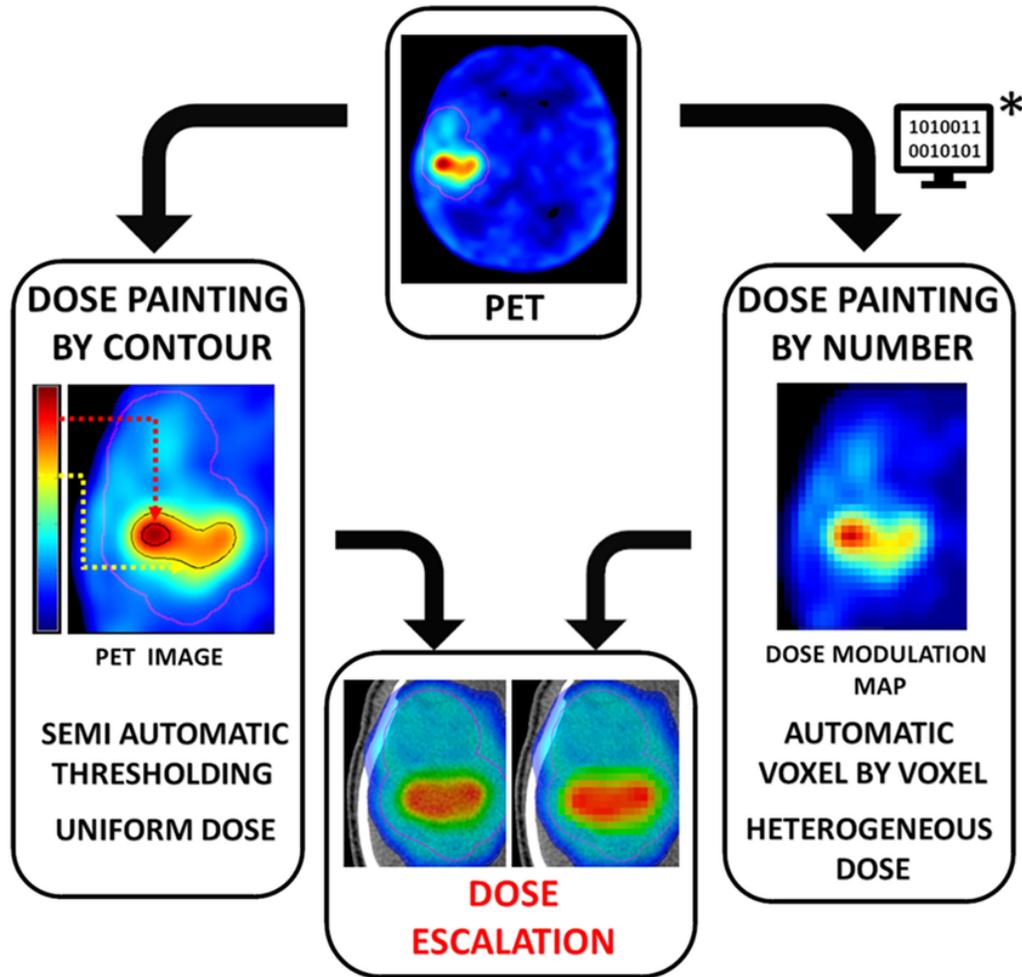
Dose Painting

Dose-Painting è il termine coniato da Ling et. al per definire la capacità dell'IMRT di adattare "biologicamente" la distribuzione di dose fornita al paziente, sulla base delle caratteristiche biologiche del tumore. Convenzionalmente i piani di radioterapia vengono pianificati in modo che la dose erogata al target sia uniforme, tuttavia questo metodo produce il miglior controllo del tumore nel caso non realistico in cui tutte le regioni del tumore abbiano le stesse caratteristiche biologiche e la stessa sensibilità alla radiazione. I recenti sviluppi nel campo dell'imaging metabolico e funzionale hanno messo a disposizione una vasta gamma di metodi che possono fornire informazioni di tipo metabolico, biochimico e fisiologico sul tessuto tumorale del singolo paziente e possono essere utilizzati per definire diverse aree biologiche all'interno del target, cioè il CTV.

Tra le varie modalità di imaging a disposizione, la **risonanza magnetica (MRI)** e la **tomografia ad emissione di positroni (PET)** sono gli strumenti più importanti in questo contesto. **Per esempio, le sequenze dynamic contrast enhanced (DCE)-MRI sono state usate per stimare l'ossigenazione del tumore, la spettroscopia in risonanza magnetica (MRSI) è stata applicata per identificare regioni con attività metabolica alterata, l'imaging PET con ^{18}F fluorodeossiglucosio (FDG) è stato usato per identificare regioni con elevata attività metabolica entro il volume del tumore.**

L'idea che sta alla base è la possibilità di sostituire, in parte o completamente, il target definito anatomicamente e morfologicamente (grazie al solo imaging CT o a sequenze anatomiche di MRI), con una mappa della distribuzione spaziale di un particolare fenotipo del tumore che sia legato alla sua radioresistenza e/o radiosensibilità alle radiazioni ionizzanti, per identificare le regioni ipossiche.

Dose Painting



OTTIMIZZAZIONE DELLA DOSE IN RADIOTERAPIA TRAMITE DOSE-PAINTING BASATO SUI VOXEL.

Il dose painting è una tecnica di pianificazione del trattamento di radioterapia che si basa sull'assegnazione o redistribuzione della dose secondo le informazioni biologiche e metaboliche che i moderni sistemi di imaging sono in grado di fornire. Il dose-painting, a partire da questi sviluppi e nuove potenzialità date dalla tecnologia, è un metodo che si prefigge lo scopo di creare distribuzioni di dose non uniformi all'interno del tumore per tenere conto delle informazioni fornite dall'imaging metabolico e funzionale. Il sistema sviluppato è in grado di registrare le immagini relative ad un paziente, in generale ottenute da diverse tipologie di imaging e acquisite in tempi diversi ed estrarre le informazioni biologiche relative ad una certa struttura. Tali informazioni verranno poi utilizzate per calcolare le distribuzioni di dose ottimale che massimizzano il valore delle funzioni radiobiologiche utilizzate per guidare il processo di redistribuzione della dose a livello dei voxel (dose-painting).

Dose Painting

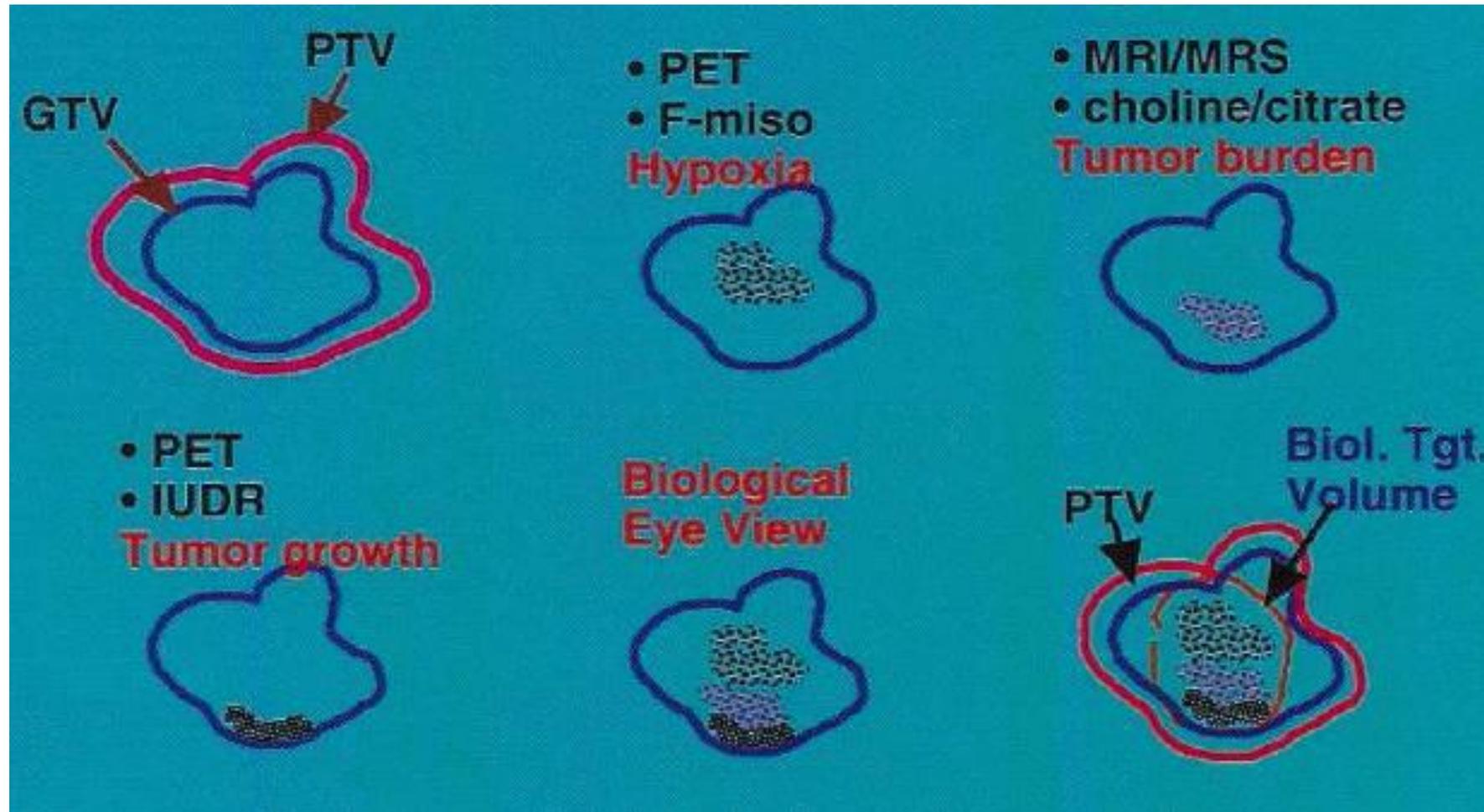
Dose-painting **by contours**: consiste nel selezionare una zona all'interno del tumore secondo una certa soglia: i voxel con valori al di sopra di questa soglia sono considerati ad alto rischio (necessitano pertanto di alta dose), quelli al di sotto a basso rischio (bassa dose).

Dose-painting **by numbers**: si assume una relazione tra il valore del voxel dell'immagine "biologica" in questione e la radiosensibilità alla dose in quel voxel.

Per rendere utilizzabile l'informazione fornita dall'imaging è necessaria una funzione di trasferimento che trasforma il segnale dell'imaging in mappe di dose o di qualche proprietà biologica da inserire in funzioni obiettivo radiobiologiche nel processo di ottimizzazione della dose. La funzione di trasferimento voxel-based più semplice è l'interpolazione lineare tra il massimo e il minimo valore di intensità di un dato segnale all'interno del tumore e il massimo e il minimo della dose da prescrivere al target. **Questa strategia, tuttavia, è da considerare come un'estrema semplificazione di quanto avviene nella realtà poichè le funzioni di trasferimento tra imaging e parametri biologici non si conoscono.**

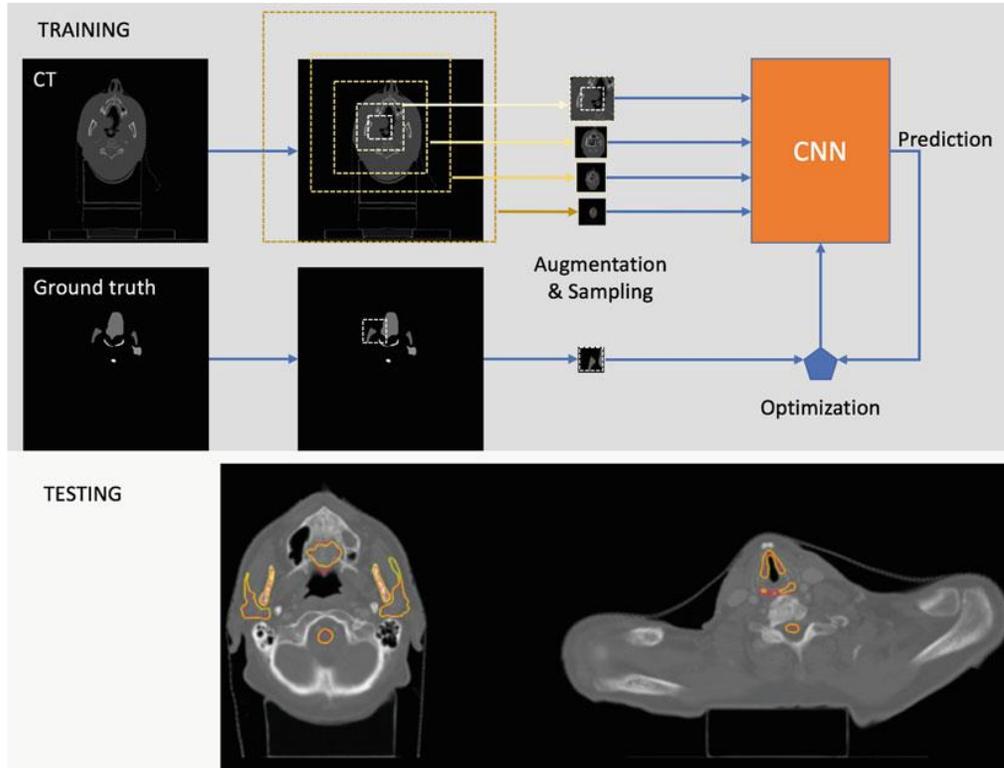
Le immagini biologiche e funzionali non forniscono infatti informazioni uniche e univoche su un singolo fattore radiobiologico, ne rappresentano unicamente dei dati surrogati, è quindi difficile identificare esplicitamente una relazione matematica tra il segnale dell'immagine e la dose da prescrivere.

Ruolo della fusione di immagini nel definire il volume bersaglio



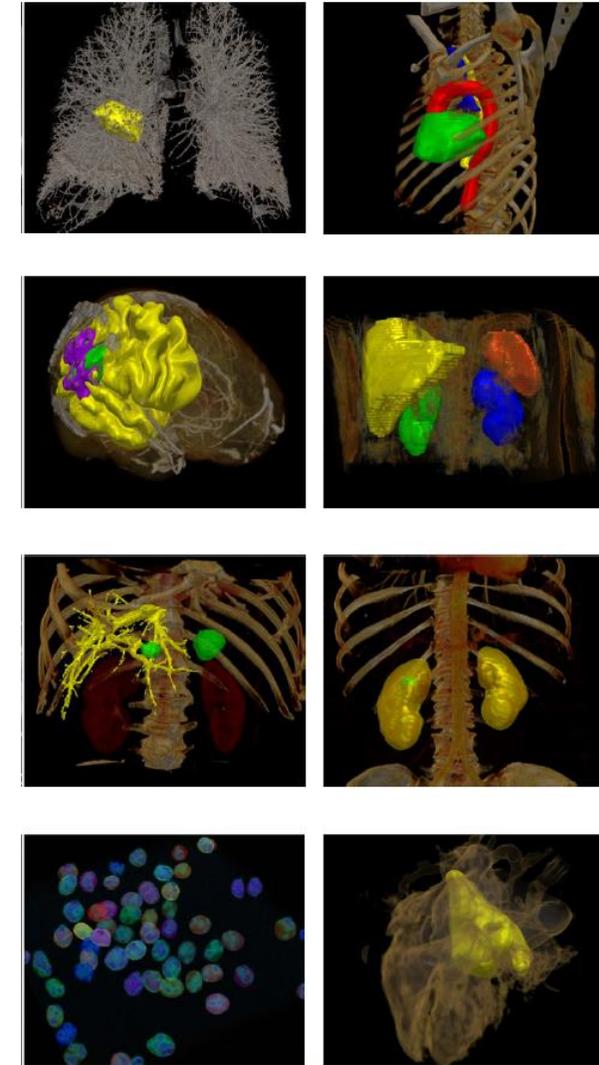
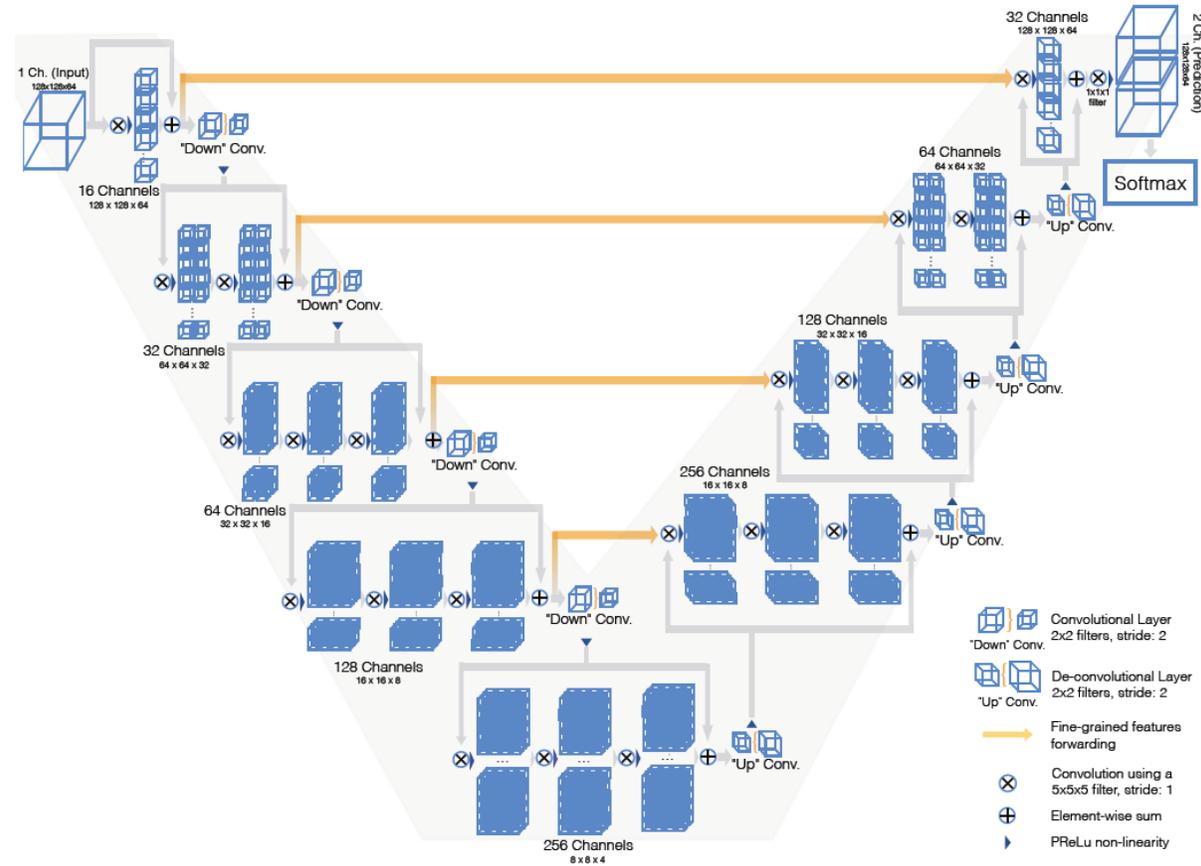
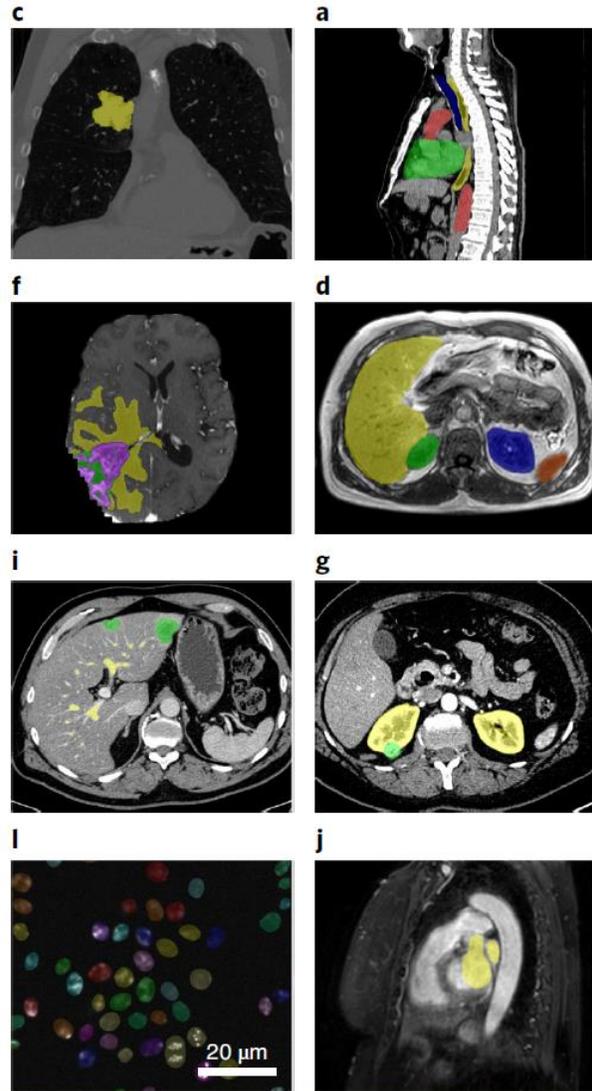
GTV = Gross Tumor Volume: volume tumorale macroscopicamente evidente.

PTV = Planning Target Volume: volume aggiuntivo che tiene conto delle incertezze di set-up

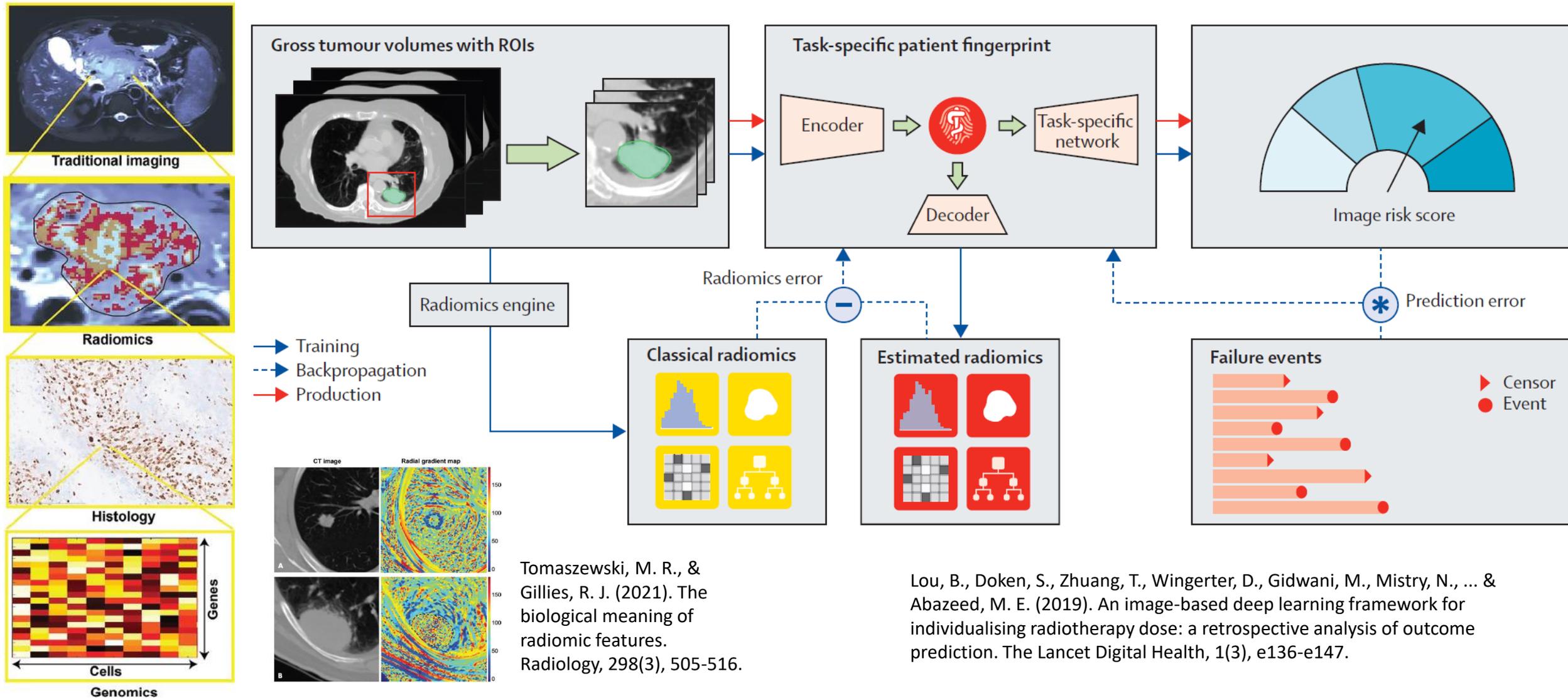


Pixel classification: example of a CNN trained for organ at risk delineation in a head and neck CT scan used for treatment planning in radiotherapy. The neural network predicts the object labels in a small patch around each voxel based on local intensity information at different scales and is trained by comparing its prediction (yellow) to the manual ground truth (red) using cross-entropy as loss function. The classifier generates delineations of multiple organs simultaneously: parotid glands, oral cavity, mandible, brainstem (left), glottic larynx, esophagus, spinal cord (right)

Segmentazione e pianificazione del trattamento



Imaging per individualizzare la dose di radioterapia



Grazie dell'attenzione

vitoantonio.bevilacqua@poliba.it



Politecnico
di Bari



DIPARTIMENTO DI
INGEGNERIA ELETTRICA
E DELL'INFORMAZIONE



apulian
bioengineering
company