

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA

SCUOLA DI SCIENZE
Corso di Laurea Magistrale in Fisica

**SVILUPPO DI UN SISTEMA PER
L'OTTIMIZZAZIONE DELLA DOSE
IN RADIOTERAPIA TRAMITE
“DOSE-PAINTING” BASATO SUI
VOXEL**

Relatore:
Prof.
NICO LANCONELLI

Presentata da:
LAURA PANIZZI

Correlatore:
Dott. MAURO IORI

Sessione II
Anno Accademico 2012/2013

Indice

Introduzione	3
1 Radioterapia	6
1.1 Panoramica storica sulla radioterapia	7
1.1.1 Dalla 3D-CRT alla IMRT	10
1.2 Trattamenti di Radioterapia	13
1.2.1 CT con immobilizzatori	14
1.2.2 Contouring e definizione dei volumi	15
1.2.3 TPS e pianificazione	16
1.3 Dose Painting	18
2 Modelli Radiobiologici	22
2.1 Modello Lineare Quadratico LQ	22
2.2 Tumor Control Probability	25
2.3 Equivalent Uniform Dose	29
3 Materiali e metodi	32
3.1 Immagini	32
3.1.1 CT	33
3.1.2 PET	34
3.1.3 MRI	35
3.2 Registrazione delle immagini	37
3.3 Funzioni di trasferimento	39
3.3.1 Densità dei clonogeni	39
3.3.2 Proliferazione cellulare	40
3.3.3 Ipossia	40
3.3.4 Radiosensibilità	42
3.4 Ottimizzazione della dose	43
3.5 Il software Plastimatch	45
3.5.1 Registrazione immagini 3D	46
3.5.2 Registrazione Rigida e Mattes Mutual Information	47

3.5.3	Test della registrazione	47
3.6	Il software CERR	48
4	Il Modulo BioOPT	51
4.1	Importazione e registrazione immagini in Plastimatch	52
4.2	Estrazione delle strutture di interesse	55
4.3	Passaggio nello spazio della dose	56
4.4	Definizione dei parametri	58
4.5	Ottimizzazione delle funzioni radiobiologiche	59
4.6	Stima del miglioramento della dose ottenuta	60
5	Risultati	62
5.1	Valutazione della registrazione con Plastimatch	62
5.2	Valutazione dell'interpolazione	66
5.3	Valutazione dell'andamento delle funzioni radiobiologiche . . .	69
5.3.1	Andamento del TCP al variare delle funzioni di trasferimento	70
5.3.2	Andamento dell'EUD al variare delle funzioni di trasferimento	82
5.3.3	Variazione del TCP al variare del frazionamento	87
5.4	Ottimizzazione della dose su più pazienti	88
	Conclusioni	90

Abstract

Il presente lavoro è stato svolto presso la struttura di Fisica Medica dell'Azienda Ospedaliera IRCCS "Arcispedale S. Maria Nuova" di Reggio Emilia e consiste nello sviluppo di un sistema per l'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.

La realizzazione del modulo di calcolo *BioOPT* è stata possibile grazie all'utilizzo dei due software open-source Plastimatch e CERR, specifici per l'elaborazione e la registrazione di immagini mediche di diversi tipi e formati e per la gestione, la modifica e il salvataggio di piani di trattamento di radioterapia creati con la maggior parte dei software commerciali ed accademici. 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). In questo lavoro il modulo è stato utilizzato principalmente per l'ottimizzazione della dose in pazienti affetti da Glioblastoma, un tumore cerebrale maligno tra i più diffusi e mortali.

L'ottimizzatore voxel-based, infatti, è stato sviluppato per essere utilizzabile all'interno di un progetto di ricerca finanziato dal Ministero della Salute per la valutazione di un programma di terapia che include l'uso di un innovativo acceleratore lineare ad alto rateo di dose per la cura di tumori cerebrali in fase avanzata. Al fine di migliorare il trattamento radiante, inoltre, lo studio include la somministrazione della dose tramite dose-painting con lo scopo di verificarne l'efficacia.

I risultati ottenuti mostrano che tramite il modulo sviluppato è possibile ottenere distribuzioni di dose eterogenee che tengono conto delle caratteristiche biologiche intratumore stimate a partire dalle immagini multimodali. Inoltre il sistema sviluppato, grazie alla sua natura 'open', è altamente personalizzabile a scopi di ricerca e consente di simulare distribuzioni di dose basate sui voxel e di confrontarle con quelle ottenute con i sistemi commerciali ad uso clinico, che non consentono questo tipo di ottimizzazioni.

Introduzione

La radioterapia è una disciplina medica che si occupa del trattamento loco-regionale dei tumori tramite l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, principalmente raggi X. La peculiarità della radioterapia risiede nella sua capacità di colpire in modo preciso il volume del tumore limitando la tossicità dei tessuti sani circostanti. Tradizionalmente lo scopo primario dei trattamenti radioterapici, formalizzato dall'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), era quello di eradicare tutte le cellule tumorali somministrando una dose uniforme al tumore. Questo approccio assumeva che i tumori fossero entità uniformi ed omogenee, un'assunzione ragionevole in assenza di tecniche affidabili per la precisa determinazione della struttura anatomica e funzionale del tumore e per il calcolo di distribuzioni di dose complesse. Tuttavia, i notevoli sviluppi tecnologici degli ultimi anni hanno portato all'avvento dell'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, hanno aperto la strada a nuovi approcci per la pianificazione radioterapica. Allo stesso tempo le nuove tecniche di imaging danno la possibilità di avere sempre più informazioni sulle variazioni strutturali, chimiche e biologiche all'interno del tumore.

Il *dose-painting*, a partire da questi sviluppi e nuove potenzialità dati 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.

L'obiettivo di questo lavoro è la realizzazione di un sistema per l'ottimizzazione radiobiologica della dose di tumori cerebrali, in particolare glioblastoma, tramite dose-painting. È stato scelto di applicare il sistema di ottimizzazione della dose al glioblastoma (noto anche come glioblastoma multiforme o con la sigla GBM) poiché, essendo uno dei tumori cerebrali maligni più diffusi e a prognosi fortemente infausta, rappresenta una buona palestra per investigare nuove tecniche di pianificazione che possano migliorare l'esito del trattamento. Inoltre questo tipo di tumore si presta per l'effettuazione di questo studio in quanto a dispone di diverse tipologie di imaging (CT, PET, MRI), utilizzate per la diagnosi e per la stadiazione del tumore stesso e risente poco dei problemi correlati alla deformazione delle immagini nel corso del trattamento del paziente. Il può essere infatti assimilato con un buon livello di accuratezza ad un corpo rigido.

Il sistema è stato implementato in ambiente MATLAB ed integrato con i software Open Source CERR e Plastimatch. CERR è un software per lo sviluppo di strumenti di visualizzazione ed analisi di piani di trattamento di radioterapia, compatibile con un'ampia varietà di TPS commerciali; Plastimatch è un software per l'elaborazione di immagini sviluppato principalmente per la registrazione volumetrica di immagini mediche.

L'ottimizzazione della dose è stata effettuata utilizzando funzioni radiobiologiche che descrivono la risposta del tumore alla radiazione al variare di alcuni parametri, come radiosensibilità, densità clonogenica e proliferazione cellulare. Le distribuzioni spaziali di tali parametri sono state stimate

dall'imaging multimodale ipotizzando alcune semplici funzioni di conversione.

Le distribuzioni di dose così calcolate e relative a simulazioni effettuate su dati di pazienti già sottoposti a radioterapia sono state confrontate, al variare dei parametri dei modelli ipotizzati, con i pattern di dose corrispondenti ai trattamenti effettuati a dose uniforme.

Capitolo 1

Radioterapia

La radioterapia (RT) è una disciplina medica specialistica che consiste nell'utilizzo di radiazioni ionizzanti, principalmente raggi X, per il trattamento dei tumori.

Le radiazioni ionizzanti utilizzate sono in grado di danneggiare il DNA del volume bersaglio, portando in questo modo alla morte le cellule tumorali, scarsamente capaci di riparare una tale tipologia di danni. Come la chirurgia, la radioterapia è una terapia di tipo loco-regionale che cerca di colpire direttamente le aree in cui sono presenti le cellule tumorali, cercando di risparmiare il più possibile le zone vicine in cui sono presenti tessuti sani e/o organi a rischio (OAR).

La radiazione viene prodotta in un'unità composta da un acceleratore lineare (elettroni con energie comprese tra 4 e 20 MeV convertiti, tramite l'effetto di Bremsstrahlung, in fotoni di alta energia), un collimatore multilamellare (MLC) che permette di conformare e/o modulare la fluenza del fascio incidente che impatta sul paziente, un lettino di trattamento robotizzato, su cui il paziente è posizionato con precisione, un flat panel detector per la ricostruzione di immagini 2D e 3D, che permette di verificare la riproducibilità del posizionamento (set-up) del paziente (localizzazione del volume bersaglio)

durante il trattamento.

1.1 Panoramica storica sulla radioterapia

Durante la seconda metà del secolo scorso, le innovazioni tecnologiche in diagnostica per immagini, in informatica e radioterapia hanno modificato significativamente le pratiche di routine in radioterapia, migliorando sostanzialmente le modalità di erogazione della terapia e conseguentemente l'esito del trattamento erogato[1](controllo locale della malattia e minore tossicità dei tessuti sani circostanti). Prima del 1950, i tumori che colpivano un paziente e che erano collocati in profondità, venivano trattati con fasci multipli di fotoni di bassa energia (50-300 kV) erogati da diverse orientazioni o con tecniche rotazionali in cui la rotazione continua di fasci attorno al paziente era in grado di ridurre e rendere accettabile la dose somministrata ai tessuti sani, come la pelle e le ossa. L'introduzione di fasci esterni di fotoni di alta energia, inizialmente ^{60}Co negli anni 50, ed infine di quelli prodotti con acceleratori lineari di elettroni ad alta energia (linacs) negli anni 60, ha permesso di aumentare la dose assorbita dal target senza accrescere significativamente quella acquisita dai tessuti sani. Negli anni 70 e 80 si sono ampiamente implementati sistemi di trattamento basati sull'uso di immagini diagnostiche radiologiche in due dimensioni. Il "simulatore", costituito da un sistema di imaging specializzato per la radioterapia comprendente un sistema di imaging a raggi-X e avente la stessa geometria e gradi di libertà di un linac, diventò ben presto uno strumento ampiamente utilizzato per la pianificazione e l'erogazione dei trattamenti. L'anatomia ossea era diventata visibile tramite le immagini radiografiche ma la localizzazione dei tessuti molli, tumori inclusi, era difficile da accertare e spesso era deducibile solo tramite



Figura 1.1: (a) Acceleratore lineare (linac) Synergy S (b) esempio di gantry e lettino di trattamento e collimatore multilamellare

punti di riferimento ossei, cavità d'aria, o immagini ad alto contrasto.

L'uso crescente di Tomografia Computerizzata a raggi-x (CT) negli anni 80 e di Imaging a Risonanza Magnetica (MRI) negli anni 90 ha permesso la valutazione della posizione e dell'estensione tridimensionale della malattia rendendo molto più affidabile la sua localizzazione e conformazione. Con questi miglioramenti nell'imaging e grazie ai progressi nelle tecniche di pianificazione di trattamento, cioè nello sviluppo di sistemi in cui si possono combinare le immagini anatomiche del paziente ed algoritmi che simulano le dosi generate dai fasci fotonici degli acceleratori sul paziente, divenne possibile progettare piani di trattamento che si adattassero più precisamente al volume del target (Figura 1.1).

Nella radioterapia convenzionale venivano utilizzati un numero limitato (3-4) di fasci coplanari, cioè posti su di un unico asse di rotazione, con fluenza uniforme o lievemente variabile lungo il campo, grazie all'uso di filtri meccanici. L'uso di leghe metalliche pesanti a basso punto di fusione ha permesso di produrre più facilmente piani di trattamento personalizzati rispetto a quelli realizzati con blocchi di piombo. Collimatori multilamellari (MLCs), progettati per sostituire i blocchi di metalli pesanti e realizzati con dita meccaniche

in tungsteno in modo da poter riprodurre schermi con forme variabili, hanno reso più semplice l'uso di campi multipli con forme complesse e personalizzate anche nella stessa sessione di trattamento. Inoltre la pianificazione di trattamenti tridimensionali ha reso possibile l'erogazione di fasci non coplanari (cioè non paralleli al piano delle immagini CT), specialmente nei tumori del cervello.

Molti linac sono stati equipaggiati di sistemi elettronici in grado di verificare il posizionamento del paziente, migliorando così la corrispondenza tra dose pianificata (cioè simulata con i sistemi CAD di pianificazione pre-terapia) e dose assorbita dal paziente. Queste innovazioni tecniche hanno permesso l'erogazione di piani di trattamento sul tumore più accurati, permettendo una più alta dose assorbita dal tumore ed aumentando così il controllo locale dello stesso o mantenendo la stessa dose sul tumore e riducendo parimenti la dose assorbita dai tessuti sani circostanti.

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 ad 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 coplanarità dei fasci).

L'ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), l'ente che governa la standardizzazione dei processi nel campo della radioterapia, ha sviluppato linee guida per la prescrizione, la registrazione e il report della dose assorbita in radioterapia. Questi documenti contengono le 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).

1.1.1 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 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.[2] 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 (Figura 1.2). 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).

In letteratura 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 [3]. E' infatti opinione confermata da vari studi che un miglior controllo locale del tumore porta ad una minor incidenza di metastasi

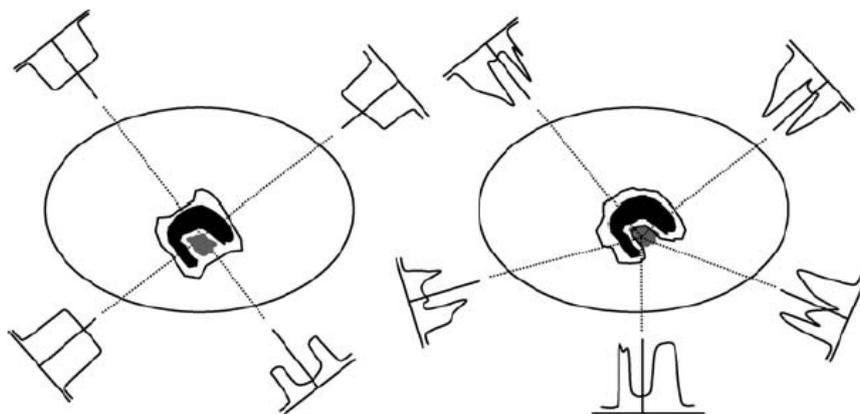


Figura 1.2: Confronto tra CRT (sinistra) e IMRT (destra). La capacità della CRT di alterare le linee di isodose è limitata dall'uso di MLCs e blocchi per la modulazione dei campi, di cunei per evitare tessuti e blocchi centrali per schermare gli organi critici. I fasci prodotti IMRT invece possono avere intensità altamente non-uniformi (fluenza) e sono in grado di produrre distribuzioni di dose più concave.

a distanza e quindi di insuccessi, aumentando pertanto la sopravvivenza del paziente [4]. La radioterapia conformazionale inoltre consente naturalmente di migliorare l'indice terapeutico attraverso un maggior risparmio dei tessuti sani anche nei casi in cui non è richiesto un aumento della dose prescritta oltre i valori convenzionali; questo consente trattamenti meno tossici per il paziente ed una migliore qualità di vita del paziente stesso. La superiorità della 3D-CRT rispetto alla RT tradizionale è stata documentata in diversi studi clinici che hanno mostrato una netta riduzione della tossicità da trattamento per diversi distretti anatomici.

La radioterapia ad intensità modulata o IMRT, è una forma evoluta di radioterapia conformazionale che aggiunge alla conformazione geometrica sul *target*, la modulazione in fluenza [5]. E' stato infatti dimostrato, tramite studi che utilizzano algoritmi di ottimizzazione della dose, posti all'interno dei treatment planning (*inverse planning*), che il pattern di radiazione ottimale,

nel caso in cui si usino più campi di trattamento proveniente da più direzione, è tipicamente non uniforme [6]. Tale fluensa viene riprodotta, tramite il collimatore multilamellare (per ogni fascio), sulle differenti angolazioni del target visti nella proiezione bidimensionale dei campi (BEV) ottenuta tenendo conto dei vincoli di dose e dose-volume definiti all'interno del modulo di pianificazione inversa (inverse planning). Con questa tecnica è diventato possibile realizzare distribuzioni complesse di dose che si conformano strettamente ai volumi tumorali di forma irregolare esponendo alle alte dosi quantità minori di tessuto sano (30-50% in meno di volume irradiato rispetto alle tecniche precedenti) (Figura 1.2). 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 (Figura 1.3); questo vantaggio risulta particolarmente significativo per gli organi collocati all'interno di tumori a superficie concava (es. occhio, midollo spinale, retto), situazione che si presenta nel 30% dei casi
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 fluensa 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.

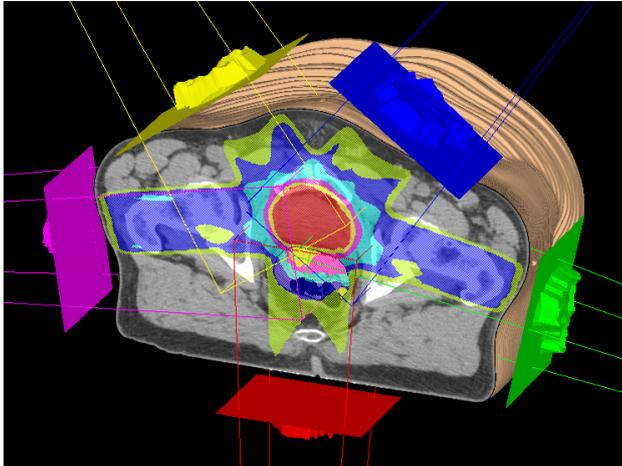


Figura 1.3: Esempio di una distribuzione di dose ottenuta tramite IMRT, visualizzata in isodosi (volumi di colori diversi). In ogni angolazione è possibile ottenere fluenze diverse in modo da avvicinare il più possibile la forma della distribuzione voluta, anche per superfici concave

1.2 Trattamenti di Radioterapia

L'uso della radioterapia per l'eradicazione o il controllo di tumori comporta la ricerca della miglior distribuzione di dose sul tessuto malato, risparmiando il più possibile quello sano (OAR, organi a rischio). I trattamenti di radioterapia sono strutturati in modo da erogare sul tumore (*target*) una dose totale sufficiente alla sua eradicazione (70-90 Gy), in un certo numero di frazioni (sedute). I trattamenti vengono effettuati su base ambulatoriale, in ospedali, 5 o 6 giorni alla settimana fino al raggiungimento della dose totale stabilita. La pianificazione di un trattamento di radioterapia comprende le seguenti operazioni:

1. Acquisizione di una Tomografia assiale computerizzata (CT) del paziente immobilizzato con sistema di immobilizzatori
2. Segmentazione (*contouring*) della lesione e degli OAR
3. Invio delle immagini CT al sistema di pianificazione computerizzato (Treatment Planning System) e creazione/ottimizzazione del piano di trattamento

4. Invio del piano di trattamento al Linac, controllo del posizionamento del paziente ed erogazione della seduta di radioterapia.

1.2.1 CT con immobilizzatori

Il primo step di un trattamento di radioterapia consiste nell'acquisizione di un'immagine CT, su cui verranno effettuati i contornamenti, con dispositivi di posizionamento ed immobilizzazione. Il posizionamento del paziente viene effettuato tramite dispositivi di immobilizzazione (varie tipologie di maschere) oppure tramite dispositivi *frameless* (tracking ottico e patient laser topography) (Figura 1.4). I primi sono agganciabili al lettino della CT e successivamente al lettino di trattamento dell'acceleratore, garantendo in questo modo la riproducibilità del posizionamento del paziente. I dispositivi *frameless* invece, tramite il riconoscimento di punti di repere artificiali o tramite l'accoppiamento di superfici, forniscono il vettore di spostamento mediante il quale il lettino di trattamento può raggiungere le condizioni di posizionamento del paziente al momento della scansione CT.



Figura 1.4: Esempi di dispositivi di immobilizzazione testa-collo e di posizionamento tramite laser

1.2.2 Contouring e definizione dei volumi

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

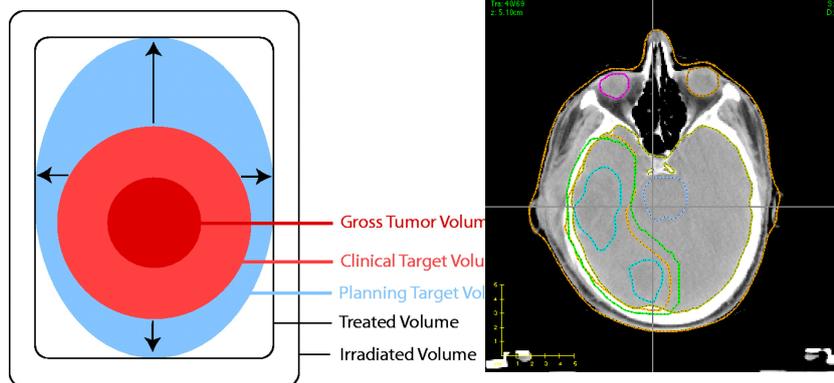


Figura 1.5: Schema dei volumi

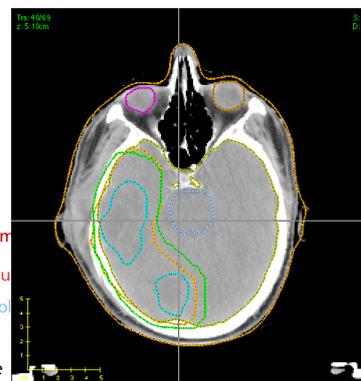


Figura 1.6: Esempio di volumi disegnati su un paziente

e gli OAR sono tutti quei tessuti sani che potrebbero essere irradiati e quindi influenzano la pianificazione del trattamento. Questi volumi hanno basi di tipo anatomico/fisiologico, al contrario di PTV e PRV, che sono concetti introdotti per assicurare che la dose somministrata al CTV e agli OAR corrisponda ai vincoli della pianificazione. In questi volumi è stato introdotto il concetto di un margine il quale deve garantire che durante le varie sessioni di terapia, i volumi bersaglio pre-citati, siano sempre all'interno della dose tumoricida o in zone di rispetto della dose. Il GTV è contornato utilizzando varie modalità diagnostiche; la selezione e il contornamento di CTV e OAR è una decisione medica risultante da un giudizio clinico che include diversi fattori. Inoltre, a differenza di PTV e PRV, la delineazione di CTV e GTV non dipende dalle tecniche di irradiazione (fotoni, elettroni, protoni o altri tipi di radiazione), ma solo da considerazioni di tipo oncologico (Figura 1.5 e 1.6).

L'imaging tridimensionale e la selezione e il contornamento di GTV, CTV e OAR sono passaggi cruciali della procedura di cura di un paziente con radioterapia.

1.2.3 TPS e pianificazione

Ogni trattamento di radioterapia, prima di essere somministrato al paziente, viene simulato utilizzando un TPS (Treatment Planning System). Un TPS (Figura 1.7) è un software che, basandosi sui dati che caratterizzano il tumore del paziente (anatomia, funzionalità, posizione), permette la pianificazione geometrica e radiologica della terapia tramite simulazioni e tecniche di ottimizzazione del trasporto della radiazione rispettando i criteri specificati dall'utente per la dose al target e alle strutture critiche (Figura 1.8).

Comunemente, per la costruzione del piano di trattamento, vengono utilizzate procedure di pianificazione diretta (*Forward Planning*) o inversa (*Inverse Planning*). Nella pianificazione diretta un utilizzatore, attraverso un percorso di *try and error*, ricerca la distribuzione di dose che meglio si conforma al tumore modificando ripetutamente il set-up del piano (numero di fasci da utilizzare, energia, angolazione) e risparmiando il più possibile gli organi a rischio. La bontà dei piani ottenuti con questa procedura dipende dall'esperienza dell'operatore e dal tempo consentito per la pianificazione. 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 necessita della definizione di determinate funzioni obiettivo da massimizzare o



Figura 1.7: Treatment Planning System (TPS)

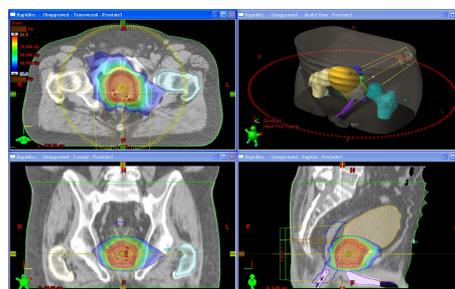


Figura 1.8: Esempio di piano di trattamento in un TPS

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, che riuniscono in un'unica funzione una combinazione delle precedenti funzioni obiettivo.

Le funzioni obiettivo di tipo fisico[7] 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. Poichè la dose rappresenta solo un surrogato dell'esito del trattamento, sono state proposte funzioni obiettivo di tipo biologico[8] 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 la TCP del tumore e di minimizzare l'NTCP degli organi a rischio.

1.3 Dose Painting

Dose-Painting è il termine coniato da Ling et. al [10] 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 [11, 12] 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[13].

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 e con ^{18}F -fluoromisonidazolo (FMISO) o ^{18}F -fluoroazomicina-arabino-side (FAZA) per identificare le regioni ipossiche [11, 13].

Il dose-painting basato sulla integrazione delle informazioni prodotte dell'imaging metabolico e funzionale, cioè la prescrizione di distribuzioni di dose inhomogenee adattate alla disuniformità biologica del tumore, è un nuovo metodo per la prescrizione della dose in radioterapia [14]. 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 esempio, alcuni studi presenti in letteratura parlano di alcune proprietà biologiche che influenzano la risposta del tumore alla radiazione come l'angiogenesi, l'ipossia, la proliferazione cellulare e la distribuzione della densità clonogenica [15].

Ci sono molte strategie possibili per il trattamento dei tumori con pattern eterogeneo di dose, fra queste due in particolare sono state trattate in lettera-

tura: il dose-painting by contours [13] e il dose-painting by numbers [13, 15]. La prima 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). Nella seconda invece si assume una relazione tra il valore del voxel dell'immagine "biologica" in questione e la radiosensibilità alla dose in quel voxel [16].

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.

Molti studi sull'efficacia delle strategie di dose-painting con diverse assunzioni radiobiologiche hanno stimato un significativo guadagno nella probabilità del controllo del tumore (dell'ordine di 10%) nonostante nessuno dei modelli utilizzati sia libero da ipotesi e da elementi di criticità[14][15]. Tra i parametri radio-biologici più studiati ci sono: ipossia, che causa resistenza del tumore alla radiazione, attività metabolica, proliferazione cellulare e densità

clonogenia. In regioni che presentano alti valori di questi parametri aumenta il rischio di fallimento locale della terapia e si stima pertanto che, potendo fornire valori adeguati di dose al loro interno, il controllo locale della malattia ne avrebbe un significativo guadagno ed incremento.

Capitolo 2

Modelli Radiobiologici

La radiobiologia è quella branca della biologia legata alla fisica che studia gli effetti delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti sugli organismi viventi. Tra i vari campi in cui si applica la radiobiologia troviamo la radioterapia, la radioprotezione e l'imaging biomedico.

I modelli radiobiologici, in particolare, sono strumenti matematici che possono essere utilizzati sia per *valutare* che per guidare ed *ottimizzare* i piani di trattamento di radioterapia.

2.1 Modello Lineare Quadratico LQ

Il formalismo lineare-quadratico (LQ) è il più comunemente usato per modellizzare la sopravvivenza cellulare. La morte delle cellule indotta da radiazioni è stata 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 [17]. La maggior parte delle DSB vengono riparate in modo corretto, tuttavia in alcuni casi si verificano riparazioni difettose del DNA che

possono portare alla produzioni 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[17]. 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. E' stato però dimostrato che per dosi e ratei di dose significativi in radioterapia, la produzione di lesioni letali è ben approssimata da una funzione LQ (Lineare Quadratica) della dose. Più precisamente la frazione di cellule che sopravvivono dopo l'irradiazione con una dose D può essere descritta dall'equazione

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (2.1)$$

in cui α e β sono coefficienti di radiosensibilità legati alle lesioni letali provocate dalla radiazione sul DNA. Il parametro α è legato alle lesioni letali provocate da un singolo evento che danneggia le due eliche del DNA nello stesso punto, β invece alle lesioni causate da due eventi che danneggiano ogni elica del DNA in punti diversi (Figura 2.1).

I coefficienti di radiosensibilità dipendono inoltre dalla linea cellulare presa in considerazione. In Figura 2.3 sono riportate alcune curve di sopravvivenza di diverse linee cellulari, da cui si derivano i valori di α e β .

Effetto del frazionamento della dose

Se consideriamo l'irradiazione frazionata come nella radioterapia a fasci esterni, in un numero di frazioni (sedute di radioterapia) n , ognuna di dose d tale

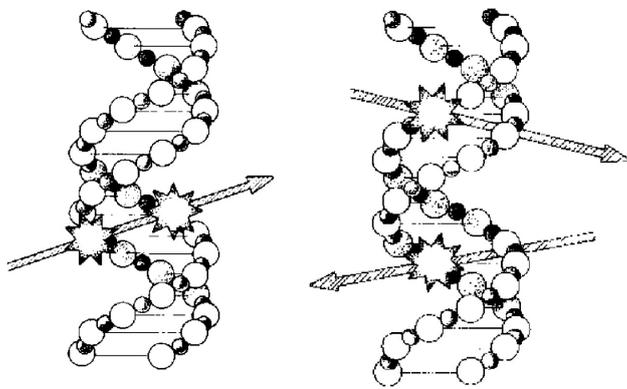


Figura 2.1: Esempi di DSB danni al DNA: a sinistra il danno rappresentato da α (singolo evento, rottura nello stesso punto) e a destra quello rappresentato da β (due eventi, rotture in punti diversi)

che $D = d \times n$, l'equazione 2.1 diventa

$$N_s = N_0 \exp \left[-\alpha D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d \right) \right] \quad (2.2)$$

dove N_0 è il numero iniziale di cellule e N_s è il numero di cellule che sopravvivono.

Nel caso in cui le frazioni di irraggiamento sono piccole (2 Gy al giorno) la pendenza effettiva della curva di sopravvivenza ha un andamento molto vicino alla curva in cui si considera soltanto α (Figura 2.2), cioè della forma

$$N_s \approx N_0 \exp[-\alpha D]. \quad (2.3)$$

Prevale quindi il contributo di α e l'andamento della curva tende a quello di una retta e può essere approssimato dalla formula 2.3.

Se si tiene conto anche del ripopolamento e della proliferazione delle cellule tumorali che avviene durante il trattamento, cioè l'aumento dell'attività proliferativa da parte dei tessuti sani e tumorali in risposta allo spopolamento determinato dalla radiazione, e reinserendo il termine β la formula 2.4 diventa

$$N_s = N_0 \exp \left[-\alpha D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d \right) + \gamma(T - T_k) \right] \quad (2.4)$$

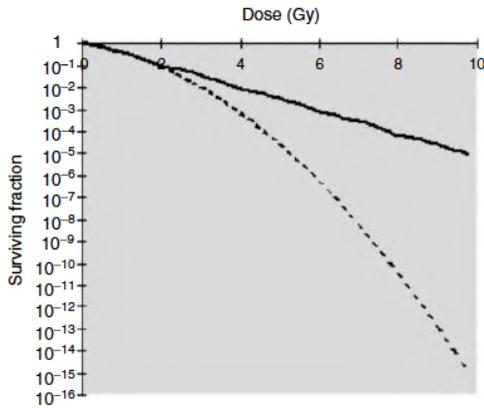


Figura 2.2: Esempio di andamento della curva di sopravvivenza per singola dose (linea tratteggiata) e frazionata in 2 Gy (linea continua)

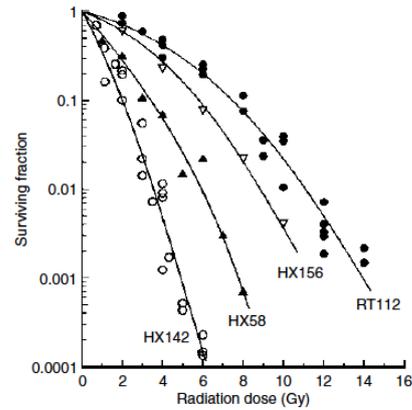


Figura 2.3: Esempi di curve di sopravvivenza per alcuni casi reali di tumori umani irradiati con alta dose

dove $\gamma = \ln 2/T_d$ è il fattore di ripopolazione, T_d è il tempo medio di raddoppiamento del tumore, T_k è il tempo a cui inizia la ripopolazione dopo l'inizio del trattamento e T è il tempo totale del trattamento. Questa proliferazione compensatoria, positiva per le cellule sane, che in questo modo possono ridurre l'entità del danno, è problematica per il trattamento del tumore e in quanto tale è importante tenerne conto.

2.2 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 LQ 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*. Questo può essere ottenuto tramite la statistica di Poisson

$$P(N, y) = \frac{e^{-N} N^y}{y!} \quad (2.5)$$

che fornisce la probabilità P dell'occorrenza di esattamente y eventi quando il numero medio di eventi è N ; l'equazione 2.5 è valida per grandi N . Di conseguenza, la probabilità desiderata, cioè quella di eradicare il tumore, corrisponde a $y = 0$ e l'equazione diventa

$$\text{TCP} = P(N, 0) = e^{-N}. \quad (2.6)$$

Combinando poi le equazioni 2.1 e 2.6, dove $N = N_s = N_0 S$, si ottiene

$$\text{TCP} = \exp[-N_0 \exp(-\alpha D - \beta D^2)] \quad (2.7)$$

nel caso in cui la dose sia somministrata in una sola "frazione". Se si considera invece il frazionamento della dose l'espressione per la TCP diventa

$$\text{TCP} = \exp \left\{ -N_0 \exp \left[-\alpha D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d \right) \right] \right\}. \quad (2.8)$$

La funzione TCP così definita in funzione della dose ha un andamento di tipo sigmoidale. L'andamento della funzione TCP è fortemente dipendente dai valori che assume il parametro α , infatti come si può vedere in figura 2.4 la variazione di tale parametro incide sulla pendenza della curva e sulla sua posizione sull'asse della dose. In particolare al diminuire di α la curva si sposta verso le alte dosi e la sua pendenza diminuisce. Dal punto di vista del trattamento di cura ciò significa che, a parità di dose, patologie che presentano un basso coefficiente di radiosensibilità α hanno un TCP più basso e quindi una minore probabilità di controllo del tumore.

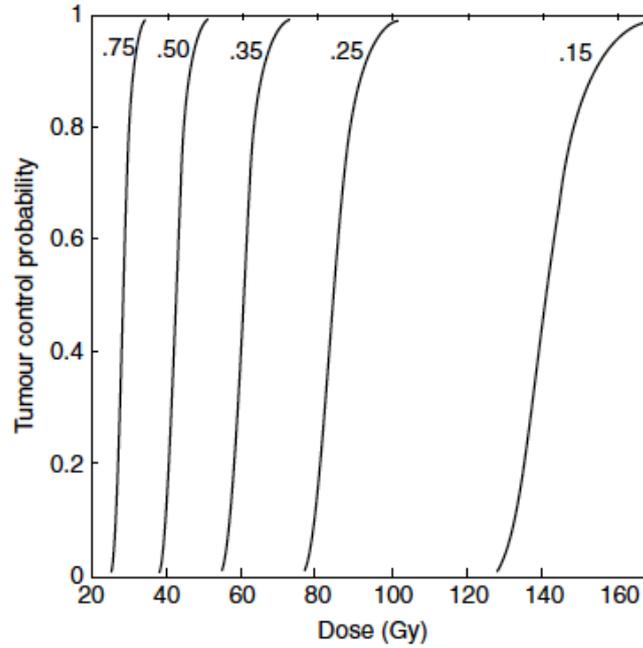


Figura 2.4: Esempi di curve di TCP al variare di α per valori realistici di $N_0 = 10^9$, $0.1 < \alpha < 1\text{Gy}^{-1}$ e $\beta = 0$ [18]

Disomogeneità della popolazione di pazienti

Le curve di controllo locale del tumore osservate clinicamente sono tuttavia meno ripide di quelle mostrate in Figura 2.4; negli anni sono state quindi avanzate diverse ipotesi per spiegare il diverso andamento dei dati sperimentali. Tra le varie ipotesi presenti in letteratura, la più accreditata suggerisce che il contributo maggiore sia dovuto alla eterogeneità *inter-paziente* dei parametri radiobiologici delle cellule tumorali, per esempio il valore di α . Il modello TCP di Nahum-Tait-Webb inserisce la variazione inter-paziente assumendo che α sia distribuito gaussianamente all'interno della popolazione di pazienti, con una deviazione standard σ_α . La formula finale del TCP diventa quindi

$$\text{TCP} = \frac{1}{\sigma_\alpha \sqrt{2\pi}} \int_0^\infty \left(\prod_i \exp \left[-\rho_{cl} v_i \exp \left\{ -\alpha D_i \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d_i \right) \right\} \right] \right) \exp \left[\frac{-(\alpha - \bar{\alpha})^2}{2\sigma_\alpha^2} \right] d\alpha \quad (2.9)$$

dove $\bar{\alpha}$ è il valore medio di α all'interno della popolazione.

Distribuzione non uniforme dei parametri

Le formule presentate finora sono tutte relative alla situazione in cui si considerino i parametri radiobiologici del tumore (d, D, α, β, N_0) uniformemente distribuiti. Tuttavia nella realtà questo non avviene, è quindi possibile suddividere il tumore in sottovolumi (voxel) ognuno dei quali avrà il proprio set di parametri. In questo caso se n è il numero di voxel ognuno di volume v [19], la probabilità di uccidere tutte le cellule tumorali entro un singolo voxel i è

$$\text{TCP}_i = \exp \left\{ -\rho_i v_i \exp \left[-\alpha_i D_i \left(1 + \frac{\beta_i}{\alpha_i} d_i \right) + \gamma_i \Delta t \right] \right\} \quad (2.10)$$

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:

$$\text{TCP}_{total} = \prod_{i=1}^N \exp \left\{ -\rho_i v_i \exp \left[-\alpha_i D_i \left(1 + \frac{\beta_i}{\alpha_i} d_i \right) + \gamma_i \Delta t \right] \right\}. \quad (2.11)$$

Per utilizzare questa formula è necessario conoscere la mappa dei parametri relativi al tumore; grazie ai recenti sviluppi nel campo dell'imaging medico si cerca di stimare queste informazioni a partire dalle varie tipologie di immagini, che rappresentano un surrogato di tali parametri. Per esempio le immagini acquisite tramite tomografia a emissione di positroni e imaging a risonanza magnetica permettono di osservare caratteristiche funzionali, come metabolismo cellulare e ipossia, da cui si possono derivare i parametri α_i, β_i e γ_i . Nel capitolo successivo verranno illustrati i metodi utilizzati per la quantificazione dei parametri radiobiologici a partire dalle immagini.

2.3 Equivalent Uniform Dose

E' uso comune assumere che l'irradiazione di un tumore composto da un grande numero di clonogeni indipendenti porti a una morte casuale dei clonogeni, ben descritta dalla statistica di Poisson. L'esito binario dell'irradiazione - controllo o fallimento - è determinato dal numero atteso dei clonogeni che sopravvivono. Pertanto due distribuzioni di dose al target possono essere considerate equivalenti se hanno come esito lo stesso numero di clonogeni sopravvissuti. Questa assunzione porta all'idea di dose uniforme equivalente: "Per qualsiasi distribuzione di dose, la corrispondente Dose Uniforme Equivalente (EUD) è la dose (in Gy) che, distribuita uniformemente all'interno del volume target, porta alla sopravvivenza dello stesso numero di clonogeni." [20]

Come nel caso precedente, la frazione di cellule che sopravvivono (SF) è espressa tramite il modello LQ 2.1; esprimendo SF per ogni sottovolume del target (voxel), si ottiene

$$SF(D_i) = \sum_{i=1}^N v_i SF(D_i), \quad (2.12)$$

dove v_i è il volume del voxel che riceve la dose D_i .

A questo punto per trovare l'EUD è necessario imporre la seguente uguaglianza:

$$SF(EUD) = SF(D_i). \quad (2.13)$$

Usando le formule 2.1 e 2.12 si ottiene la seguente formula per l'EUD

$$EUD(\text{Gy}) = D_{ref} \frac{\ln[\sum_{i=1}^N v_i SF(D_i)]}{\ln SF_2} \quad (2.14)$$

dove con SF_2 si intende la frazione di clonogeni sopravvissuta corrispondente alla dose D_{ref} di 2 Gy.

Distribuzione non uniforme dei clonogeni

La distribuzione dei clonogeni all'interno di un tumore è in generale non uniforme, tuttavia spesso non si ha modo di conoscerla. Nel caso questo fosse possibile si può inserire questa informazione nella formula 2.12 e la corrispondente EUD andrebbe calcolata secondo la seguente formula:

$$\text{EUD} = D_{ref} \frac{\ln \frac{\sum_{i=1}^N V_i \rho_i \text{SF}(D_i)}{\sum_{i=1}^N V_i \rho_i}}{\ln \text{SF}_2} \quad (2.15)$$

dove V_i è la frazione di volume locale preso in considerazione e ρ_i è la densità dei clonogeni in quel volume.

Frazionamento della dose e proliferazione

Inserendo gli effetti di frazionamento e del frazione della dose, la frazione di cellule sopravvissute prende la forma

$$\text{SF}(D) = 2^{\frac{T-T_k}{T_d}} \text{SF}(D)^{\frac{\alpha/\beta+D/N_f}{\alpha/\beta+D_{ref}}} \quad (2.16)$$

dove N_f è il numero di frazioni del trattamento, D_{ref} è la dose per frazione, T_k è il tempo a cui inizia la proliferazione e T_d è il tempo di duplicazione dei clonogeni.

Sostituendo la formula 2.16 nell'equazione generale 2.13 si ottiene un'equazione quadratica che dà come risultato:

$$\text{EUD} = \frac{N_f}{D_{ref}} \cdot \left[-\frac{\alpha}{\beta} + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^2 + 4 \frac{D_{ref}}{N_f} \left(\frac{\alpha}{\beta} + D_{ref}\right) \cdot \frac{\ln A}{\ln(\text{SF}_2)}} \right] \quad (2.17)$$

in cui la quantità A è definita come segue

$$A = \frac{\sum_{i=1}^N V_i \rho_i \cdot \text{SF}(D)^{\frac{\alpha/\beta+D/N_f}{\alpha/\beta+D_{ref}}}}{\sum_{i=1}^N V_i \rho_i} \quad (2.18)$$

Va notato che nella formula presentata per l'EUD è scritta in termini di SF_2 di conseguenza va usata con la dose D_{ref} pari a 2 Gy. Per renderla più generale è sufficiente sostituire SF_2 con $SF_{D_{ref}}$. Inoltre, come si può notare, non è presente alcun termine che comprende il fattore di proliferazione inserito nella formula 2.16; questo avviene perchè se l'EUD della distribuzione di dose è calcolata per lo stesso tempo complessivo di trattamento il termine di proliferazione si semplifica.

Disomogeneità della popolazione di pazienti

Come per il TCP, anche in questo caso si può introdurre la variabilità inter-paziente dei parametri. Assumendo che $\ln[-\ln(SF_2)]^1$ sia distribuita in modo gaussiano all'interno della popolazione, il valore di EUD può essere calcolato nel modo seguente:

$$EUD = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_S} \int_{-\infty}^{+\infty} \exp\left(-\frac{(S - \tilde{S})^2}{2\sigma_S^2}\right) EUD(S) dS \quad (2.19)$$

dove $S = \ln[-\ln(SF_2)]$, $\tilde{S} = \ln[-\ln(\tilde{S}F_2)]$, σ_S è la larghezza della gaussiana, $\tilde{S}F_2$ è la media di SF_2 nella popolazione in questione ed $EUD(S)$ è calcolata usando una delle formule presentate precedentemente.

¹Viene scelta la distribuzione Normale di $\ln[-\ln(SF_2)]$ perchè è distribuita in $(-\infty, +\infty)$ e più adatta di SF_2 per l'integrazione numerica.

Capitolo 3

Materiali e metodi

In questo capitolo sono descritti gli strumenti necessari allo sviluppo del sistema di calcolo e redistribuzione della dose tramite *dose painting*, quali tipi di immagini sono state considerate per la stima dei parametri biologici che hanno guidato le funzioni di ottimizzazione radiobiologiche utilizzate ed i software esterni utilizzati ed ottimizzati per la registrazione delle immagini e per l'estrazione e l'elaborazione dei dati.

3.1 Immagini

In questo lavoro sono state utilizzate immagini cerebrali, acquisite con diverse modalità, per pazienti sottoposti a radioterapia in seguito alla diagnosi di glioblastoma. Il protocollo per il trattamento di questo tipo di tumore cerebrale prevede l'acquisizione di immagini in risonanza magnetica con diverse sequenze di acquisizione e di immagini PET; la radioterapia invece prevede l'acquisizione di un'immagine CT. Di seguito saranno descritte in dettaglio le caratteristiche dei diversi tipi di imaging multimodali utilizzate.

3.1.1 CT

La tomografia computerizzata, o CT (dall'inglese *computed tomography*) è una metodica di imaging che utilizza la trasmissione di un fascio di fotoni X e consente di riprodurre strati (tomografia) corporei del paziente, fornendo informazioni di tipo anatomico.

La trasmissione di fotoni all'interno della materia viene descritta dalla legge di Lambert:

$$T(E) = \frac{I(x)}{I_0} = \exp^{-\mu x}$$

in cui I_0 è l'intensità iniziale del fascio, μ è il coefficiente di attenuazione lineare e $I(x)$ è l'intensità del fascio nella posizione x . Tramite l'acquisizione di profili di intensità $I(x)$ a diverse angolazione e la ricostruzione tomografica, la CT permette di ottenere una mappa puntuale del coefficiente di attenuazione lineare in una sezione trasversale dell'oggetto. Ad ogni pixel viene poi associato un valore numerico (Hounsfield Unit)¹ corrispondente a un certo valore di μ .

Le immagini CT utilizzate in questo lavoro sono quelle su cui viene pianificato il trattamento di radioterapia. Poichè queste immagini sono ottenute con fasci di raggi X di 30-120 kV, l'immagine prodotta ha un'elevata accuratezza e precisione anatomica ma basso contrasto. Grazie alla precisione spaziale propria di questo imaging, il primo passo del percorso di radioterapia è l'acquisizione di una CT di centratura su cui vengono contornati gli organi target e quelli a rischio (CTV, GTV e OAR), che saranno poi inseriti nel TPS per l'elaborazione del trattamento. La dimensione di queste immagini è $512 \times 512 \times (n.slice)$ pixel, con voxel di dimensione

¹Il numero di Hounsfield è definito come: $H = 1000 \cdot (\mu - \mu_{acqua}) / (\mu_{acqua} - \mu_{aria})$

($0.97mm \times 0.97mm \times 3mm$).

3.1.2 PET

La tomografia a emissione di positroni (o PET, Positron Emission Tomography) è una tecnica di medicina nucleare e di diagnostica medica utilizzata per la produzione di immagini di tipo metabolico del distretto anatomico esaminato. Con l'esame PET si ottengono quindi mappe dei processi funzionali all'interno del corpo.

Per effettuare l'esame PET viene iniettato al paziente un radiofarmaco formato da un radio-isotopo legato a una molecola attiva a livello metabolico; dopo un certo tempo il radio isotopo decade emettendo un positrone che dopo un percorso di pochi mm si annichila con un elettrone producendo una coppia di fotoni γ emessi in direzioni opposte, di energia 511 KeV. I fotoni vengono poi rivelati in coincidenza, cioè in un intervallo di tempo così breve da poter considerare gli eventi simultanei, per mezzo di due rivelatori posti in opposizione. Tramite questa informazione è possibile individuare la linea di risposta lungo la quale si trova il nucleo emettitore del positrone, ovvero la linea lungo la quale è possibile retroproiettare l'evento.

Il tracciante utilizzato per la produzione delle immagini usate in questo lavoro è la $[^{18}\text{F}]\text{Colina}$ e sono state acquisite con un sistema PET/CT General Electric Discovery STE.

Queste immagini (es. Figura 3.1(a)) hanno dimensione $256 \times 256 \times (n.\text{slice})$ pixel con voxel di dimensione pari a ($1.17mm \times 1.17mm \times 3.7mm$).

Standardized Uptake Value

Il SUV, *Standardized Uptake Value*, è un parametro di normalizzazione della dose che rende il segnale PET dei diversi pazienti indipendente dalle diverse condizioni anatomiche e dalla diversa quantità di attività somministrata al paziente.

Si calcola come il rapporto della concentrazione di radioattività di un tessuto a un certo tempo $c(t)$ (MBq/Kg) e la dose iniettata per chilogrammo del paziente

$$SUV = \frac{c(t)}{[\text{dose iniettata (MBq)}/\text{peso paziente (Kg)}]}.$$

Il SUV in altre parole è il rapporto tra la concentrazione di radioattività in un certo tessuto e la concentrazione nell'intero corpo. E' quindi un parametro adimensionale e può essere utilizzato per supportare l'interpretazione visiva delle immagini PET. 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.

3.1.3 MRI

L'imaging a risonanza magnetica (MRI, Magnetic Resonance Imaging) è una tecnica per la generazione di immagini basata sul principio fisico della risonanza magnetica nucleare e usata in campo medico prevalentemente a scopi diagnostici.

Le informazioni date dalle immagini a risonanza magnetica sono essenzialmente diverse rispetto a quelle ottenute con gli altri metodi di imaging, dà infatti la possibilità di discriminare i tessuti sulla base della loro composizione biochimica. Inoltre è una tecnica considerata non dannosa nei confronti

del paziente poichè quest'ultimo non è sottoposto a radiazioni ionizzanti come nel caso della CT e della PET.

Vi sono diverse applicazioni dell'imaging a risonanza magnetica, dipendenti dalla modalità con cui vengono acquisite. In questo lavoro sono state utilizzate immagini di risonanza magnetica pesata in diffusione e perfusione. L'imaging in diffusione permette la misurazione della distanza di diffusione delle molecole d'acqua e tramite le mappe ADC (Apparent Diffusion Coefficient) dà una misura quantitativa dei processi diffusivi (Figura 3.1(b)). L'imaging in perfusione, invece, permette la stima qualitativa e quantitativa della vascolarizzazione e del flusso regionale di sangue a livello microscopico (Figura 3.1(c)). Questo, con una certa approssimazione, è legato alla presenza di ossigeno in un tessuto e quindi alla ossicità o ipossicità dello stesso. Le immagini sono state acquisite con il sistema Philips Achieva con campo statico a 1.5T e bobina SENSE Head 8 canali.

In questo caso la dimensione delle due tipologie di immagini è diversa. Le mappe ADC hanno dimensione $256 \times 256 \times (n.slice)$ pixel con voxel di dimensione pari a $(0.67mm \times 0.67mm \times 3mm)$ e le mappe in perfusione $128 \times 128 \times (n.slice)$ e voxel di dimensione variabile.

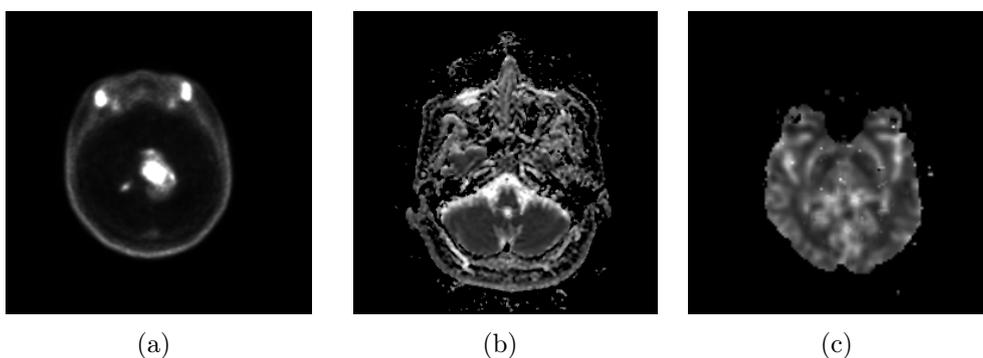


Figura 3.1: Esempi di diverse modalità di imaging, (a) PET, (b) mappa ADC e (c) mappa Perfusione.

Poichè le immagini prese in considerazione per questo lavoro sono state acquisite con sistemi differenti, presentano in generale sistemi di coordinate diversi e diverse orientazioni spaziali. Per poter sfruttare al meglio le informazioni legate ai voxel è stato quindi necessario registrarle.

3.2 Registrazione delle immagini

Nell'elaborazione digitale delle immagini, in generale, gli insiemi di dati acquisiti si troveranno in sistemi di coordinate diversi, in base al dispositivo o alla modalità in cui sono stati acquisiti. La registrazione (*image registration*) è quel processo che permette di fondere diverse tipologie di immagini trasformando i diversi sistemi di riferimento tramite trasformazioni di natura geometrica.

Gli algoritmi di registrazione possono essere suddivisi in due categorie principali: basati sull'*intensità* oppure sulle *caratteristiche*. In entrambi i casi si sceglie una delle immagini come “riferimento” (*fixed*) e l'altra come “mobile” (*moving*). La registrazione fa sì che, tramite trasformazioni spaziali, l'immagine mobile sia allineata all'immagine di riferimento. I metodi basati sull'*intensità* si basano su sistemi di correlazione di misura dell'intensità dell'immagine, confrontando cioè il valore assoluto dei pixel; la registrazione viene fatta sull'intera immagine o su sotto-immagini. I metodi basati sulle *caratteristiche* invece trovano corrispondenze tra le caratteristiche delle immagini come punte, linee e contorni; questi metodi stabiliscono corrispondenze tra un certo numero di punti delle due immagini e tramite quelli viene mappata la trasformazione.

Tipi di trasformazioni

Gli algoritmi di registrazione possono essere anche classificati secondo le tipologie di trasformazione che utilizzano per correlare lo spazio dell'immagine mobile allo spazio dell'immagine di riferimento. La prima ampia categoria di trasformazioni include le trasformazioni di corpo rigido che comprendono: traslazione, rotazione, scalatura e altre trasformazioni affini. Le trasformazioni lineari sono per loro stessa natura globali, non è quindi possibile modellare differenze geometriche locali tra le immagini. La seconda categoria comprende le trasformazioni dette elastiche o non rigide, quelle trasformazioni cioè capaci di deformare localmente l'immagine mobile per allinearla con l'immagine di riferimento. Le trasformazioni non rigide includono le funzioni di base radiali (splines di superficie, multiquadratiche e trasformazioni compattamente supportate), modelli fisicamente continui (fluidi viscosi) e diffeomorfismi[27].

Modalità e misure di similitudine

I metodi di registrazione si differenziano anche tra metodi a singola modalità e multi-modali. I metodi a singola modalità sono quelli utilizzati per la registrazione di immagini acquisite con lo stesso sistema (stesso tipo di scanner/sensore) mentre i metodi multi-modali sono quelli da utilizzare nel caso si abbiano immagini acquisite con diversi tipi scanner e sensori. Esempi di registrazioni multi-modali si hanno nel campo dell'imaging medico e sono del tipo PET/CT o RM/CT; quelli a singola modalità possono essere CT/CT (ad esempio due CT dello stesso paziente acquisite ad istanti diversi).

Una misura di similitudine tra due immagini quantifica il grado di somiglianza tra i loro pattern di intensità, la scelta di una particolare misura dipende

quindi dal tipo e dalla modalità d'acquisizione delle immagini sottoposte a registrazione. Tra le misure più comunemente utilizzate si ha la correlazione incrociata, l'informazione mutua (*Mutual Information*) e la somma del quadrato delle differenze di intensità (*MSE, Mean Square Error*). La MSE, confrontando i valori assoluti dei pixel, viene tipicamente utilizzata per la registrazione di immagini a singola modalità mentre l'informazione mutua è uno dei metodi utilizzati per la registrazione di immagini multi-modali, poiché il confronto viene effettuato tra le distribuzioni dei pixel.

3.3 Funzioni di trasferimento

I parametri radiobiologici sono stati derivati dalle immagini tramite quattro semplici 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 mentre le funzioni matematiche utilizzate sono la retta, la parabola, l'esponenziale e la logaritmica. In tutti e tre i casi dei parametri surrogati stimati si sono scelti come estremi dei range di attribuzione il valore minimo e massimo dell'imaging all'interno del volume considerato.

3.3.1 Densità dei clonogeni

La densità dei clonogeni per ogni voxel è stata calcolata a partire dalle immagini in risonanza magnetica ADC. E' noto dalla letteratura [21][22] che l'ADC è inversamente proporzionale alla densità cellulare e che una densità clonogenica (cellule tumorali che possono riprodursi) tipica è intorno a 10^7 cell/cm³[23]. Alcuni lavori stimano che ogni tot cellule ci possa essere una

frazione di clonogeni pari a $1/10$, $1/100$ o $1/1000$ quindi in generale la densità clonogenica non è da considerarsi uniforme all'interno del tumore e può avere un range di variabilità piuttosto ampio ($10^7 - 10^4 \text{ cell/cm}^3$). Nel nostro caso si sono scelti, come range di variazione della densità dei clonogeni, $10^4 - 10^5 \text{ cell/cm}^3$, $10^4 - 10^6 \text{ cell/cm}^3$ e $10^5 - 10^7 \text{ cell/cm}^3$ e come funzioni di trasferimento retta, esponenziale, logaritmo e parabola (Figura 3.2).

3.3.2 Proliferazione cellulare

Il parametro che tiene conto della proliferazione è definito come $\gamma = \ln 2/T_d$ (vedi Formula 2.4) dove T_d è il tempo medio di raddoppiamento del tumore. Non si conoscono precisamente i tempi di raddoppiamento dei tumori ma in letteratura esistono diverse stime di questo tempo e nel caso del glioblastoma variano tra i 3 e i 39.5 giorni [28], che equivale a una variazione di γ compresa tra 0.02 e 0.23. Il valore di γ per ogni voxel è stato calcolato a partire dai valori SUV in modo direttamente proporzionale (Figura 3.2). Alti valori di SUV indicano attività nel tumore e quindi alta proliferazione, viceversa bassi valori di SUV bassa attività e bassa proliferazione.

3.3.3 Ipossia

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. L'ipossia viene inclusa all'interno del modello LQ modificando i

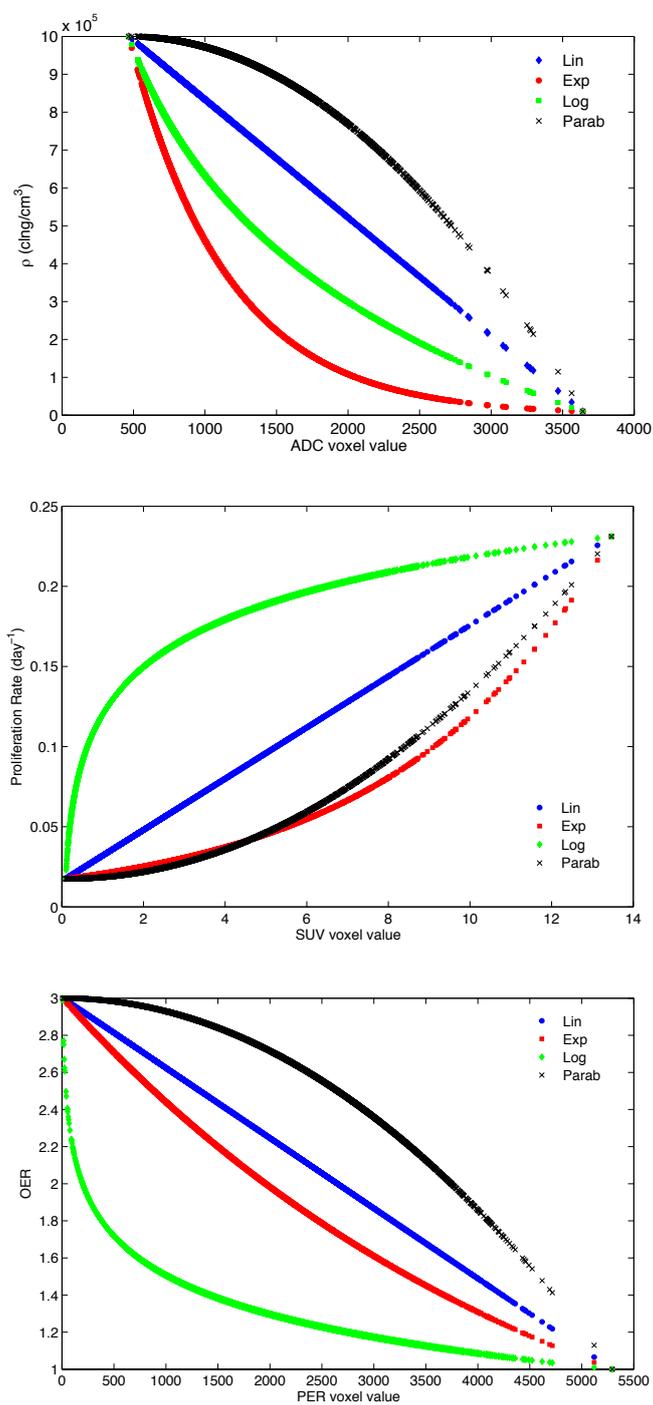


Figura 3.2: Distribuzione dei parametri (ρ, γ e OER) al variare delle delle funzioni di trasferimento

parametri α e β nel seguente modo

$$\alpha_{ipossico} = \frac{\alpha_{ossico}}{\text{OER}} \quad \beta_{ipossico} = \frac{\beta_{ossico}}{\text{OER}^2} \quad (3.1)$$

dove OER (Oxygen Enhancement Ratio) è il rapporto tra le dosi necessarie a produrre la medesima frazione di sopravvivenza nelle cellule ipossiche ed aerobiche ($\text{OER} = d_{ipo}/d_{oss}$). Per la maggior parte delle cellule irradiate con fotoni X, OER vale circa 3.0[23]. In alcuni lavori presenti in letteratura sono riportati valori di OER pari a 2.3, 2.7 e 2.75, in altri si suggerisce che OER sia tra 2.0 e 3.0.

Per generare le mappe di ipossia si è partiti dalle immagini di risonanza magnetica in perfusione, poichè la vascolarizzazione del tumore può essere considerata come indicatore della quantità di ossigeno presente nel tumore. Il parametro OER è stato fatto variare tra 1 e 3, in modo da poter considerare anche le zone in cui non è presente ipossia ($\text{OER}=1$), in modo inversamente proporzionale (Figura 3.2). Alta perfusione indica un alto flusso di sangue e quindi ossicità.

3.3.4 Radiosensibilità

I coefficienti di radiosensibilità sono legati alla tipologia di tumore presa in considerazione e possono essere determinati tramite misure *in vitro* oppure biopsie. Non avendo a disposizione questo tipo di informazione, si è utilizzato per α il valore 0.23 ± 0.06 , ottenuto facendo una media di tutti i valori trovati in letteratura[29] (Tabella 3.1) ed assumendo un $\alpha/\beta = 10$. Il valore così ottenuto è stato utilizzato per tutte le ottimizzazioni.

Per le funzioni 2.9 e 2.19, quelle cioè in cui si tiene conto della disomogeneità della popolazione di pazienti, è necessario anche inserire i parametri σ_α e σ_S , rispettivamente. Il parametro σ_α è stato posto uguale a 0.06, valore

α (Gy^{-1})
0.05
0.1
0.31
0.36
0.45
0.61
0.17
0.167 ± 0.052
0.370 ± 0.077
0.25 ± 0.03
0.32 ± 0.04
0.387 ± 0.121
0.226 ± 0.023
0.482 ± 0.055
0.038 ± 0.004
0.05 ± 0.007
0.031
0.017
0.058

Tabella 3.1: Valori del parametro α del Modello LQ corrispondenti a diverse linee cellulari del GBM

compatibile con la variabilità dei dati in tabella 3.1 e σ_S è stato calcolato secondo la formula

$$\frac{\sigma_\alpha}{\alpha} = \frac{\sigma_S}{S}$$

poichè dipende unicamente dalla variabilità della popolazione e la popolazione considerata è la stessa.

3.4 Ottimizzazione della dose

Dopo aver derivato le informazioni radiobiologiche dalle immagini di un paziente, il set di parametri può essere utilizzato per il dose-painting, cioè per

l'ottimizzazione della distribuzione di dose a livello dei voxel. Tra i tanti metodi possibili per il problema dell'ottimizzazione della dose, si è scelto di utilizzare un metodo che massimizza la funzione radiobiologica scelta con i seguenti vincoli:

- $\frac{1}{N_{vox}} \sum d_i = costante$, dose media costante alla struttura considerata
- $LB \leq d_i \leq UB$, dove LB e UB sono i limiti inferiore e superiore per il valore che può assumere la dose.

Questo metodo è stato scelto in quanto le potenzialità offerte dalla IMRT e l'ampio numero di gradi di libertà che si possono ottenere aumentando il numero dei fasci radianti posti attorno al volume tumorale da irradiare consentono di calcolare facilmente una distribuzione di dose, per un certo valore di dose media, su di un dato target rispettando la dose degli OAR vicini. Impostare come constraint nell'ottimizzatore che verrà descritto in seguito e che lavora unicamente sul target, quello stesso valore di dose media, facilita un TPS completo (cioè che comprende anche le informazioni dosimetriche sugli OAR) nella possibilità di poter ridistribuire anche la dose nel target secondo il pattern di dose ottenuto tramite l'ottimizzazione.

L'ottimizzazione è stata fatta utilizzando le due funzioni radiobiologiche TCP ed EUD presentate nei paragrafi 2.2 e 2.3 e tramite la funzione di Matlab `fmincon`, specifica per la ricerca di minimi vincolati².

Questo particolare metodo di ottimizzazione, al contrario del TPS, assegna un valore di dose ad ogni voxel e non tiene conto degli OAR. Una volta ottenuta la distribuzione di dose voluta, però, è possibile reimportarla nel TPS, suddividerla in isodosi, e tramite inverse planning, normalmente impiegato

²Per poter adattare l'uso di `fmincon` alla ricerca del massimo sopra citata, le funzioni TCP ed EUD sono state cambiate di segno, rendendolo in questo modo un problema di minimo

nella pianificazione reale sul paziente, trovare una soluzione che si può erogare realmente e che tenga conto anche degli OAR.

3.5 Il software Plastimatch

Plastimatch è un software open-source, distribuito sotto una licenza BSD, per l'elaborazione delle immagini[24]. Questo software è stato pensato e sviluppato principalmente per la registrazione volumetrica di immagini mediche 3D, come tomografia computerizzata (CT), imaging a risonanza magnetica (MRI) e tomografia a emissione di positroni (PET). Permette registrazioni uni-modali, cioè tra immagini della stessa tipologia (es. CT su CT) e multi-modali, tra immagini di tipologie diverse (es. CT su MR, CT su PET).

Tradizionalmente è stato concepito come un'applicazione end-user, è permesso cioè all'utente finale di poter adattare il sistema alle proprie specifiche esigenze. Il metodo standard per utilizzare plastimatch è la chiamata da linea di comando, con file di configurazione e opzioni (Figura ??).

Questa piattaforma in particolare consente di:

- Importare ed esportare immagini in diversi formati (Nifti, NRRD, MetaImage,..) e in particolare DICOM e DICOM-RT
- Registrare immagini bidimensionali e tridimensionali, dando la possibilità di scegliere tra diversi algoritmi e metriche
- Manipolare e comporre trasformazioni rigide e campi vettoriali
- Compiere diverse operazioni sulle immagini (scaling, crop, conversione in altri formati)

- Sfruttare il calcolo su GPU per velocizzare i tempi di calcolo.

3.5.1 Registrazione immagini 3D

Plastimatch è strutturato in modo da offrire all'utente la registrazione automatica delle immagini; la registrazione può essere di due tipi: a più fasi o a singola fase. Tra i vari algoritmi utilizzabili alcuni sono nativi di Plastimatch e altri si basano su ITK (Insight Segmentation and Registration Toolkit)[26] (Tabella 3.2).

Algoritmi di registrazione	ITK	Plastimatch
Align-center	X	
Translation	X	
Rigid	X	
Affine	X	
Viscous Fluid	X	X
B-spline	X	X

Tabella 3.2: Algoritmi disponibili in Plastimatch per la registrazione 3D

Per ognuno di questi algoritmi di registrazione è possibile scegliere il tipo di ottimizzazione da utilizzare e la metrica. Le metriche disponibili sono Mean Square Error (MSE), Mutual Information (MI) e Mattes Mutual Information (MATTES) per gli algoritmi di ITK e MSE e MI per quelli di Plastimatch. Nella registrazione a più fasi è possibile scegliere algoritmi e metriche diverse in ogni fase e salvare i risultati intermedi. In uscita il software fornisce un file di testo con i parametri della trasformazione applicata all'immagine e l'immagine trasformata.

In questo lavoro Plastimatch è stato utilizzato per la registrazione delle diverse tipologie di immagini 3D da utilizzare nel sistema di calcolo. La versione utilizzata è la 1.5.13-beta, scaricabile dal sito plastimatch.org dove sono

presenti la documentazione e le istruzioni di utilizzo.

3.5.2 Registrazione Rigida e Mattes Mutual Information

Per effettuare la registrazione Plastimatch necessita di un file di testo che contenga i percorsi delle immagini da registrare e le istruzioni per la registrazione vera e propria (tipo di trasformazione, tipo di metrica, numero di step, parametri per la convergenza, ecc.). L'algoritmo scelto per la registrazione delle immagini è quello di registrazione rigida, poichè sono immagini di cranio quindi non soggette a deformazioni tra una acquisizione e l'altra. La registrazione rigida ha sei gradi di libertà: 3 per la traslazione (x,y,z) e 3 per la rotazione rispetto agli assi. Come metrica è stata utilizzata la Mattes Mutual Information poichè le immagini sono multimodalità. Per ogni coppia di immagini è stato scritto un file di testo contenente le istruzioni di registrazione, essendo la registrazione fortemente dipendente dalle immagini selezionate. In tutte e tre i casi la registrazione è a due step: uno step iniziale di allineamento dei centri delle immagini (align-center) e uno step di registrazione rigida.

3.5.3 Test della registrazione

Come metodo per testare il software e per valutare la bontà della registrazione tra due immagini si è definita una misura di similarità a partire dagli "oggetti" presenti all'interno delle immagini. Considerando due immagini che rappresentano lo stesso oggetto in sistemi di coordinate differenti, chiameremo A l'oggetto nella prima immagine e B lo stesso oggetto nella seconda. Per quantificare la sovrapposizione dei due oggetti e quindi la bontà della

registrazione, si è presa come misura di similarità l'indice

$$s = \frac{A \cap B}{A \cup B}. \quad (3.2)$$

Una misura così definita darà un valore compreso tra 0 e 1; in particolare varrà 1 se gli oggetti sono esattamente sovrapposti e 0 se sono completamente non sovrapposti. Si è scelta una misura di questo tipo poichè con gli strumenti a disposizione è stato relativamente semplice esprimere gli oggetti presenti in un immagine in modo logico (oggetto con pixel uguali a 1, tutto il resto con pixel uguali a 0).

3.6 Il software CERR

CERR (Computational Environment for Radiotherapy Research) è una piattaforma software per lo sviluppo e la condivisione dei risultati ottenuti nella ricerca nel campo della pianificazione dei trattamenti in radioterapia. E' implementato in Matlab (versione 7.0 o successive) e consente perciò lo sviluppo a basso costo di strumenti di visualizzazione e analisi.

Il software permette di importare e visualizzare piani di trattamento da un'ampia varietà di TPS, commerciali o accademici, sia nel formato RTOG che DICOM-RT. Inoltre permette di elaborare e visualizzare immagini tridimensionali e multimodali e di visualizzare e confrontare piani di trattamento IMRT. Ognuna di queste operazioni può essere eseguita in modo semplice ed intuitivo grazie al sistema di finestre e Menu con cui è stato sviluppato il software. In figura 3.3 è mostrato come si presenta la finestra del software. Come si può notare è presente un Menu superiore che permette di gestire la dose, le immagini e le strutture. Tramite la voce *IMRT* è possibile pianificare un vero e proprio piano di trattamento e tramite la voce *Metric* è

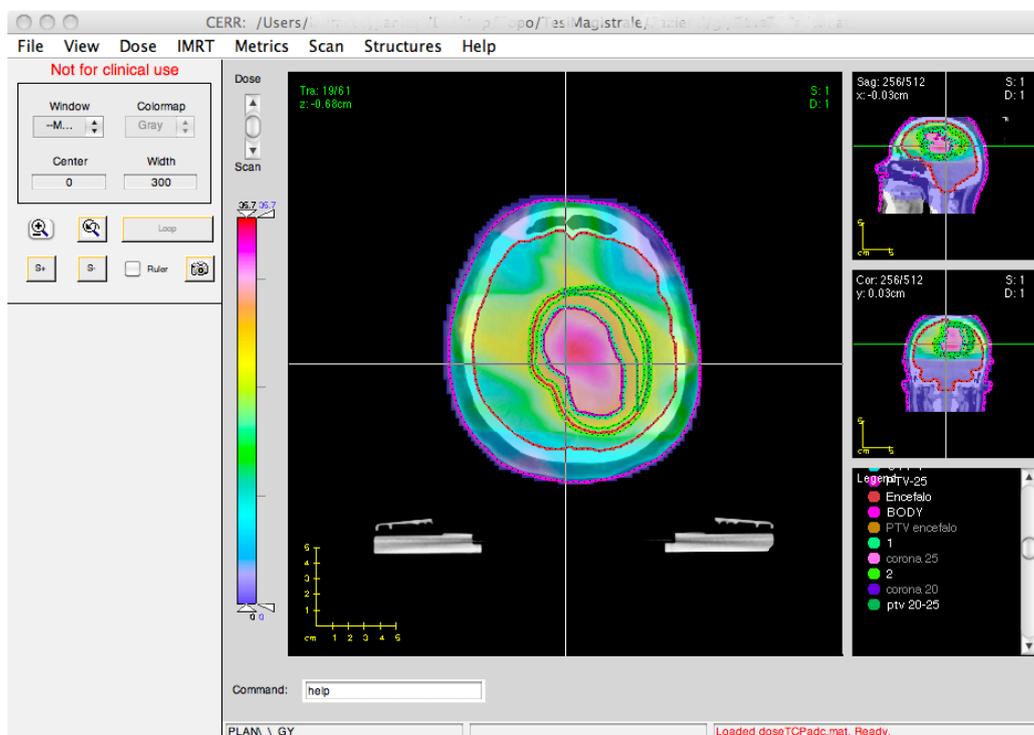


Figura 3.3: Esempio di una CT con piano di dose visualizzata in CERR

possibile eseguire diverse operazioni sulla dose come calcolo di DVH e altre misure (es. confronto tra piani, massimo, minimo). Per quanto riguarda la visualizzazione CERR consente di visualizzare l'immagine nelle tre direzioni (trasversale, coronale e sagittale) e di poterla sovrapporre a un piano di dose oppure ad un'altra immagine. La scelta della dose da visualizzare viene fatta tramite la voce *View* e tramite il menu *Scan* è possibile gestire le immagini, scegliere quale visualizzare e sovrapporre.

Nella sua ultima versione CERR inoltre è stato interfacciato con il software Plastimatch, permettendo all'utente di chiamare gli algoritmi di ITK e Plastimatch direttamente dall'ambiente CERR/Matlab e di salvare i risultati al suo interno.

In questo lavoro è stato utilizzato per lo sviluppo del sistema di calcolo e

dell'ottimizzazione della dose, sia nella fase di registrazione delle immagini, sia per le estrazioni delle informazioni necessarie dalle immagini tramite funzioni specifiche presenti in CERR.

La versione utilizzata è CERR 4.4 ed è scaricabile dal sito www.cerr.info da cui è possibile scaricare anche la documentazione e collegarsi al forum ufficiale.

Capitolo 4

Il Modulo BioOPT

In questo capitolo è riportato lo schema di lavoro del software *BioOPT*, sviluppato per l'ottimizzazione della dose in radioterapia a partire da parametri radiobiologici. Il codice è stato sviluppato in Matlab con l'ausilio dei tool software dei moduli Plastimatch e CERR.

I passi principali eseguiti dal programma sono:

1. Importazione e registrazione delle immagini in Plastimatch (una CT, una PET e due MR in modalità diffusione e perfusione);
2. Importazione delle immagini registrate in CERR ed estrazione del CTV, struttura di interesse per l'ottimizzazione; la struttura viene poi copiata sulle altre tipologie di immagini;
3. Riduzione della dimensionalità dallo spazio della CT a quello della dose;
4. Calcolo dei parametri radiobiologici da inserire nella funzione da ottimizzare a partire dall'imaging; i parametri considerati sono: la densità dei clonogeni, il fattore di proliferazione e il fattore OER legato all'ipossia. Il calcolo di tali parametri può essere effettuato utilizzando diverse funzioni di trasferimento;

5. Ottimizzazione delle funzioni radiobiologiche TCP ed EUD e salvataggio della dose ottenuta in CERR;
6. Valutazione della dose ottenuta.

4.1 Importazione e registrazione immagini in Plastimatch

Importazione immagini in CERR

La piattaforma CERR viene chiamata da Matlab digitando il comando CERR dal prompt dei comandi. All'apertura si ha una finestra (Figura 4.1) che dà la possibilità di importare ed esportare immagini in diversi formati e di visualizzare singole immagini o piani di trattamento.

Selezionando l'importazione di immagini in formato DICOM, CERR scan-



Figura 4.1: Finestra iniziale di CERR

siona la cartella contenente i file e salva le informazioni in un Cell Array chiamato `planC`; all'interno del `planC` vengono salvate, in celle diverse, le informazioni presenti nell'header DICOM, l'immagine (in un array tridimensionale) e tutte le informazioni relative ad essa (coordinate tridimensionali, orientamento, ecc.), il set delle strutture e i piani di dose tridimensionali. Una struttura di questo tipo permette all'utente di estrarre le informazioni relative all'immagine, di apportare modifiche e di salvarle in modo semplice e rapido. Nel sistema implementato viene importata in CERR la CT fornita dalla radioterapia, contenente il set di strutture e il piano di dose di riferimento somministrato al paziente, dopodichè si procede alla registrazione tramite Plastimatch.

Registrazione in Plastimatch

Matlab dà la possibilità di chiamare applicazioni eseguibili da linea di comando tramite il comando `system`, è quindi possibile utilizzare Plastimatch anche all'interno di Matlab; in questo modo si ha la possibilità, al termine della registrazione, di salvare direttamente i risultati all'interno del `planC`, grazie anche ad alcune funzioni specifiche implementate dal team di CERR. Le immagini, per essere registrate da Plastimatch, devono essere in formato *Meta-Image* (.mha), un formato di ITK simile al DICOM; come prima cosa si sono quindi convertite le immagini in formato .mha. Poichè si intende riportare nel TPS la dose calcolata al termine delle ottimizzazioni con BioOPT, si scelto di tenere come immagine fissa la CT della radioterapia e su di essa sono state registrate in sequenza la PET e le due RM. Alla fine, le immagini registrate vengono salvate nel `planC` tramite le funzioni messe a disposizione da CERR: `mha_read_header`, `mha_read_volume` e `mha2cerr` che

permettono di leggere il formato .mha, header e volume dell'immagine, e di salvare l'immagine nel planC. In Figura 4.2 si possono vedere due esempi di

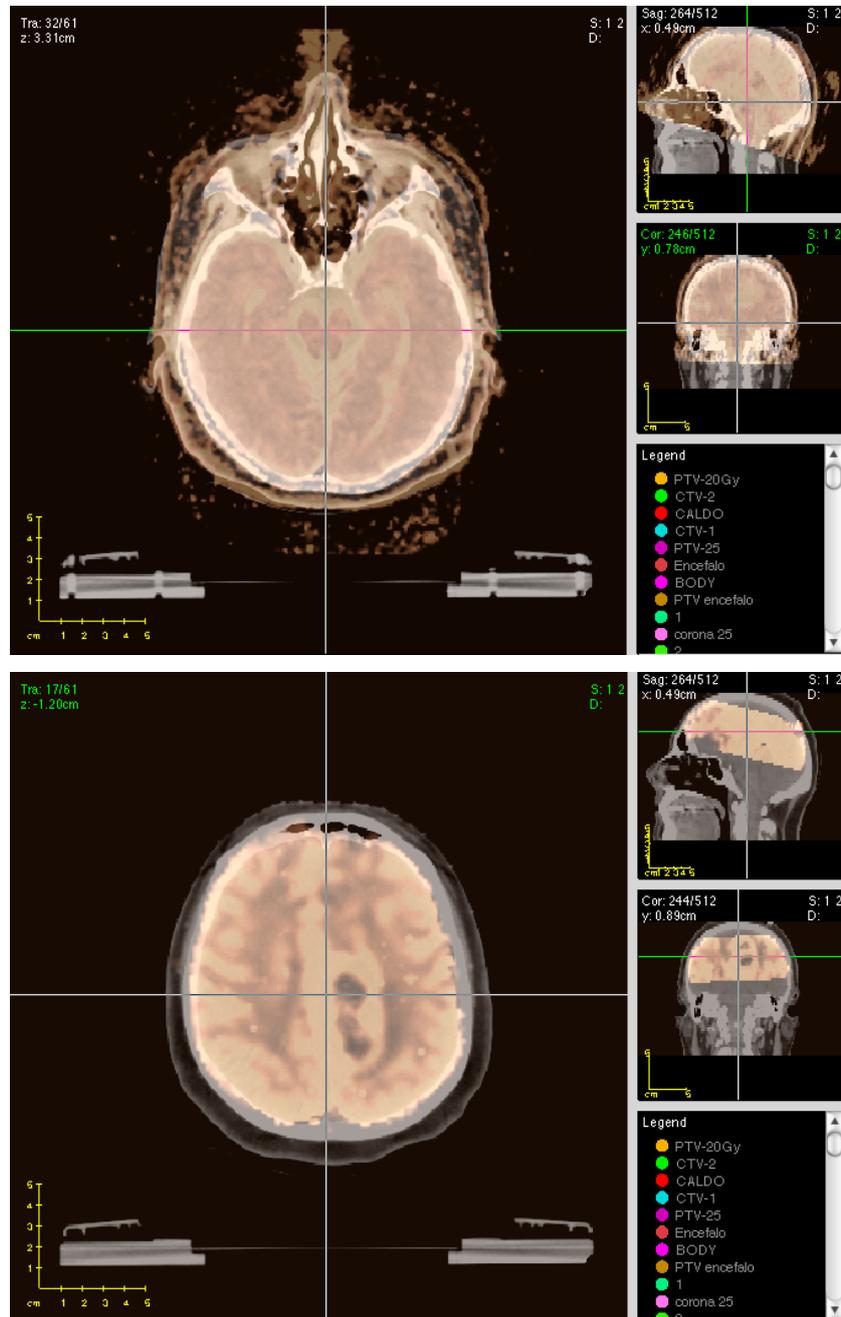


Figura 4.2: Esempio di registrazione di una immagine ADC (sopra) e di un'immagine in perfusione (sotto) con la stessa CT, visualizzate in CERR

registrazione di una risonanza ADC e una perfusione registrate con la stessa CT. Al termine della registrazione si ha un planC che contiene le varie tipologie di immagini registrate, le strutture e il piano di dose della radioterapia.

4.2 Estrazione delle strutture di interesse

Le strutture degli organi e dei volumi della radioterapia sono “ancorate” alla CT (Figura 4.4), hanno cioè le stesse coordinate e sono salvate in una matrice delle stesse dimensioni della CT. Per estrarre le informazioni dalle altre tipologie di imaging è stato perciò necessario copiare la struttura sulle due MR e sulla PET, da cui precedentemente si sono calcolati i SUV tramite la funzione `calc_suv` di CERR . Questo è stato possibile grazie alla funzione `getStructureMask` che salva in una matrice tridimensionale di tipo logico (con elementi uguali a 1 nel volume della struttura e a 0 all'esterno) una specifica struttura dal planC, permettendo di utilizzarla per diverse operazioni. Il fatto che le immagini siano state registrate precedentemente, facendo in modo che le coordinate spaziali di ognuna corrispondano a quelle della CT, ha permesso di estrarre i volumi dalle altre immagini semplicemente moltiplicandole per la struttura così ottenuta (Figura 4.3).

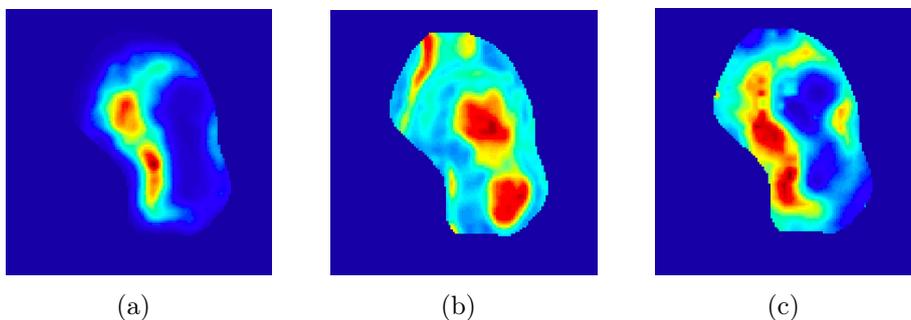


Figura 4.3: Esempi di una fetta della struttura CTV estratta, dopo la registrazione, nelle varie modalità di imaging: (a) SUV, (b) ADC e (c) perfusione

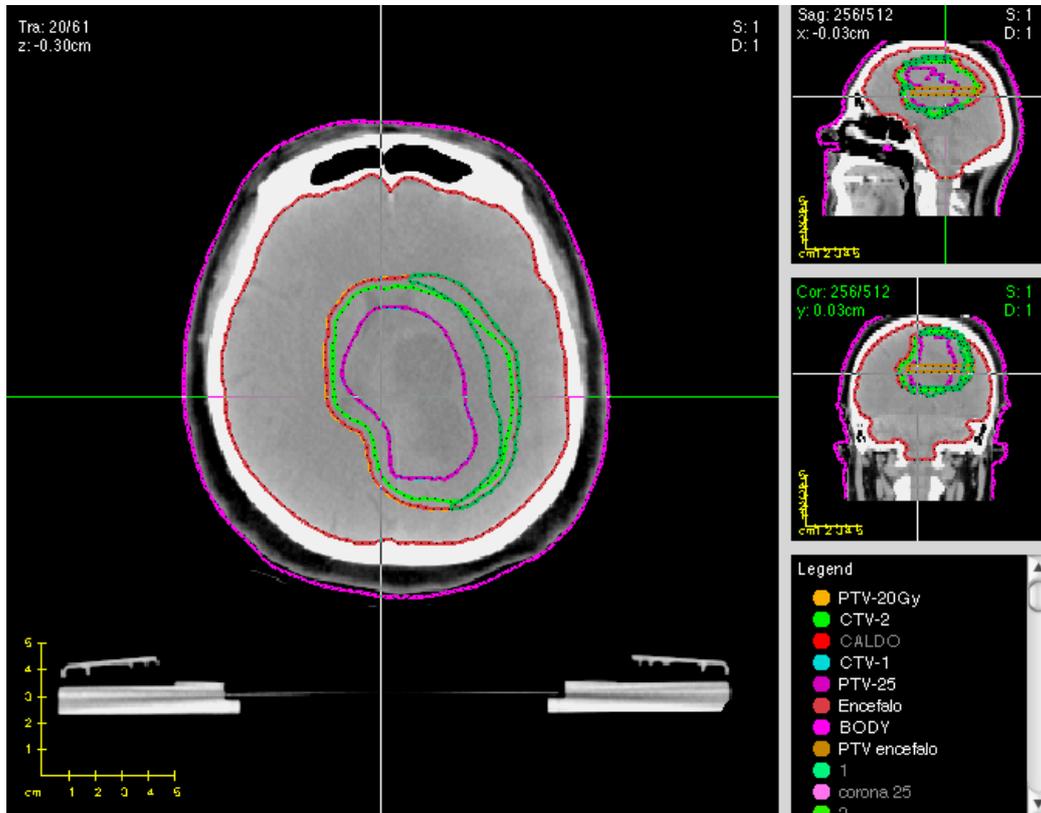


Figura 4.4: Esempio di immagine CT cerebrale con strutture visualizzata in CERR

4.3 Passaggio nello spazio della dose

Lo spazio della CT, su cui si sono registrate le altre immagini e su cui sono disegnati i contorni, ha dimensione $(512 \times 512 \times 61)$ con voxel di dimensione $(0.6 \times 0.6 \times 3 \text{ mm}^3)$ ed è quello a risoluzione maggiore. Questo rappresenta un vantaggio dal punto di vista della visualizzazione, ma il numero di voxel in gioco è molto elevato e spesso non sostenibile da un punto di vista computazionale in fase di ottimizzazione della dose. La griglia su cui si ottimizzata la dose tramite il TPS, invece, ha generalmente una spaziatura maggiore rispetto alla CT $(2.5 \times 2.5 \times 3 \text{ mm}^3)$, conseguentemente, un minor numero di

pixel. La dimensione della griglia in numero di pixel e la dimensione del voxel varia a seconda del distretto anatomico considerato e dipende dal grado di precisione richiesto in fase di ottimizzazione. Un campo del planC è occupato dalle informazioni relative alla distribuzione di dose, prodotta con il TPS, in cui sono presenti le coordinate spaziali, la dimensione dei voxel e la matrice di dose vera a propria. Avendo a disposizione queste informazioni, si è deciso di fare un'interpolazione delle strutture tra lo spazio della CT e lo spazio della dose. L'interpolazione è stata fatta tramite la funzione `interp2` di Matlab, poichè lo spessore delle slice delle strutture (quindi dell CT) e della matrice di dose è uguale. Per l'interpolazione è stato utilizzato il metodo *Nearest Neighbour*, dopo aver verificato che è quello che mantiene meglio la forma della distribuzione della dose (vedi Risultati).

Si è scelto di interpolare la struttura con lo spazio della dose poichè essendo a dimensionalità minore permette di ridurre considerevolmente la dimensione delle strutture in termini di voxel riducendo il tempo di calcolo; inoltre sarebbe un passaggio da fare in ogni caso per salvare i risultati nel planC e poterli visualizzare in CERR, come piano di dose sovrapposto all'immagine, ed importarli nel TPS. In figura 4.5 si riporta un esempio di una slice di una

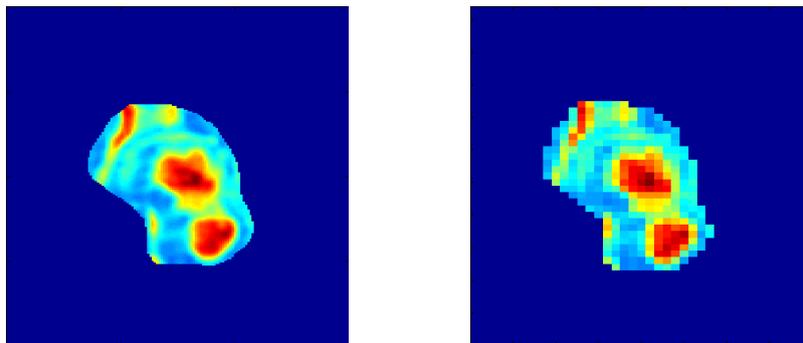


Figura 4.5: Esempio di una slice di una struttura, di un'immagine MR. A destra si è nello spazio della CT ($512 \times 512 \times 61$) con voxel di dimensione ($0.6 \times 0.6 \times 3 \text{ mm}^3$), a sinistra in quello della dose dopo l'interpolazione ($92 \times 81 \times 61$) con voxel di dimensione ($2.5 \times 2.5 \times 3 \text{ mm}^3$)

struttura nello spazio della CT e in quello della dose.

Dopo la riduzione della dimensionalità i valori dei voxel della struttura vengono salvati in un vettore lineare.

4.4 Definizione dei parametri

Una volta selezionati i volumi di interesse dalle immagini si procede a definire i parametri per l'ottimizzazione delle funzioni radiobiologiche. I parametri che vengono impostati manualmente dall'utente sono: il numero di frazioni e la dose per frazione del trattamento, i limiti inferiore e superiore per i valori che può assumere la dose, i coefficienti di radiosensibilità α e β , σ_α e il ΔT per il termine di proliferazione. Vengono anche calcolati i parametri radiobiologici voxel-dipendenti, a partire dall'imaging, tramite funzioni scritte appositamente.

Calcolo dei parametri radiobiologici a partire dall'imaging

I parametri radiobiologici calcolati a partire dall'imaging sono la densità dei clonogeni ρ_i , il coefficiente di proliferazione γ_i e il calcolo del fattore di ipossia OER_i . Per ognuno di questi parametri è stata definita una funzione che prende come input il vettore dei voxel dell'immagine appartenenti alla struttura di interesse e tramite alcune funzioni elementari selezionabili dall'utente, dà come output un vettore della stessa dimensione contenente i valori dei parametri. Gli estremi scelti per le funzioni di trasferimento sono il valore massimo e minimo dei voxel per quanto riguarda l'imaging, mentre per ρ , γ e OER sono stati presi dalla letteratura[28]. Le funzioni di trasferimento

selezionabili sono: retta, parabola, logaritmo ed esponenziale (Figura 3.2).

4.5 Ottimizzazione delle funzioni radiobiologiche

Ottenuto il set di parametri, si procede all'ottimizzazione della distribuzione della dose. L'ottimizzazione della dose può essere fatta tramite la massimizzazione delle funzioni:

- TCP con disomogeneità della popolazione (Formula 2.9)
- TCP con distribuzione non uniforme dei parametri (Formula 2.11)
- EUD con disomogeneità della popolazione (Formula 2.19)
- EUD con distribuzione non uniforme della popolazione (Formula 2.17)

In tutte le ottimizzazioni si è imposto che la dose media sia costante e limitata superiormente e inferiormente. La scelta dei limiti inferiore e superiore della dose è stata fatta seguendo indicazioni di tipo medico. Il limite inferiore è stato calcolato sottraendo il 10% della dose media (dose minima tumoricida) e il limite superiore aggiungendo il 25% della dose media (limite di dose massima per frazione). Come punto di partenza dell'ottimizzazione si è preso una distribuzione di dose costante pari alla dose per frazione scelta per il trattamento. In figura 4.6 è riportato un esempio di una distribuzione di dose ottenuta ottimizzando la funzione TCP (Formula 2.9) inserendo solamente il parametro ρ_i calcolato a partire dall'immagine in risonanza ADC. Come si può vedere dall'immagine, la distribuzione di dose ottenuta non è uniforme ed è presente soltanto all'interno della struttura CTV, utilizzata per l'ottimizzazione.

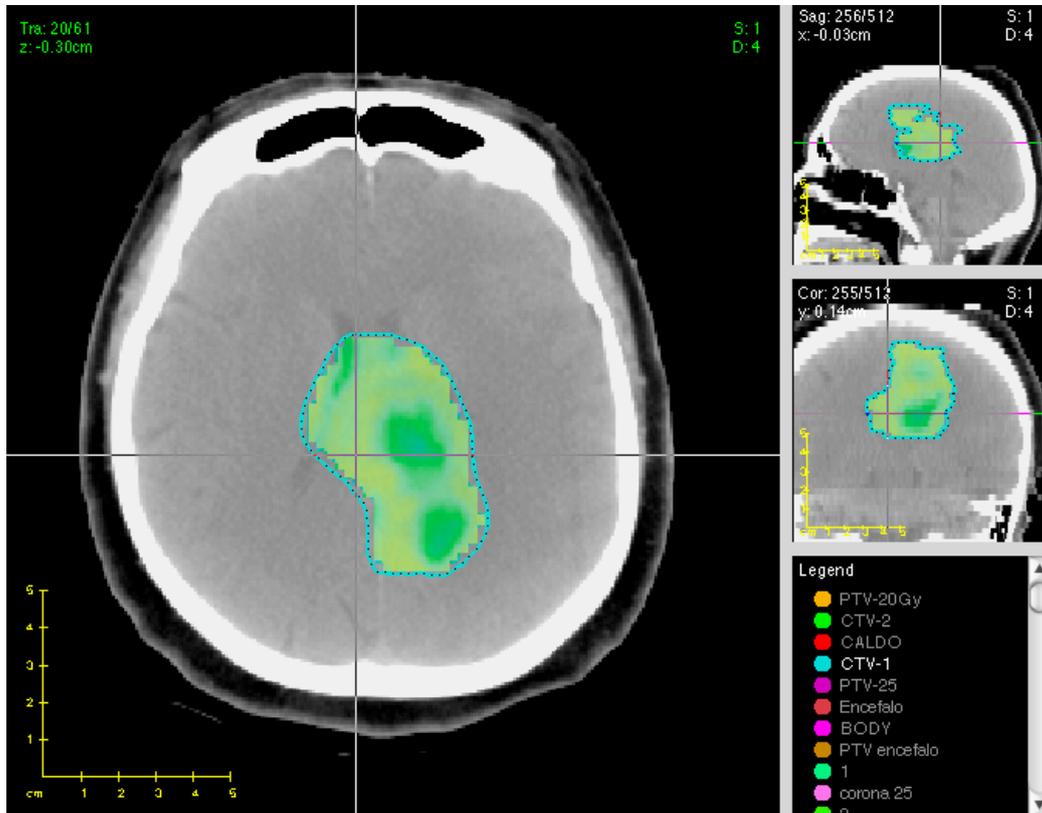


Figura 4.6: Esempio di un’ottimizzazione, visualizzata in CERR, della funzione TCP inserendo solamente il parametro ρ (densità dei clonogeni). La struttura contornata in azzurro è il CTV, su cui si è effettuata l’ottimizzazione

4.6 Stima del miglioramento della dose ottenuta

Essendo il TCP una funzione che quantifica la probabilità di controllo del tumore, la sua massimizzazione fa sì che la distribuzione di dose ottenuta sia “migliore” di quella di partenza. Il miglioramento della dose ottenuta si è calcolato nel seguente modo

$$\Delta\text{TCP}(\%) = \frac{\text{TCP}_f - \text{TCP}_i}{\text{TCP}_i} \cdot 100 \quad (4.1)$$

dove TCP_i è il valore del TCP iniziale, cioè relativo alla distribuzione uniforme di dose, e TCP_f è il valore del TCP al termine dell'ottimizzazione.

Per quanto riguarda le ottimizzazioni effettuate con la funzione EUD, la stima del miglioramento è stata fatta sempre utilizzando la formula 4.1, calcolando in un secondo momento il valore di TCP_f corrispondente alla distribuzione di dose ottenuta ottimizzando l'EUD.

Capitolo 5

Risultati

In questo capitolo vengono presentate la valutazione della bontà della registrazione con il software Plastimatch e dell'interpolazione delle strutture dallo spazio della CT a quello della dose. In seguito sono presentati i risultati ottenuti ottimizzando le distribuzioni di dose tramite il sistema BioOPT su pazienti al variare dei parametri radiobiologici, delle funzioni di trasferimento e degli schemi di frazionamento.

5.1 Valutazione della registrazione con Plastimatch

Prima di inserire il modulo di registrazione Plastimatch all'interno del software BioOPT, sono stati effettuati due tipi di test per verificare il funzionamento e la bontà della registrazione. Il tipo di algoritmo testato è quello di registrazione rigida con la metrica Mattes Mutual Information, lo stesso che è stato poi utilizzato per registrare le immagini nel software BioOPT. Il primo test è stato effettuato su un fantoccio, il secondo su un immagine cerebrale reale.

Fantoccio

Per effettuare il primo test della registrazione è stato disegnato un fantoccio tramite la funzione *synth* di Plastimatch. Questa funzione dà la possibilità di creare immagini sintetiche contenenti diversi tipi di oggetti tridimensionali (sfera, parallelepipedo) ed organi stilizzati. Nel nostro caso si è scelto di creare due immagini contenenti un parallelepipedo: in una il parallelepipedo è al centro dell'immagine e con la stessa orientazione degli assi cartesiani, nell'altra è ruotato e traslato rispetto al primo. Inoltre le due immagini hanno dimensione e risoluzione diversa.

Per quantificare la bontà della registrazione si è utilizzata la formula 3.2 tra i parallelepipedo, prima e dopo la registrazione. In Tabella 5.1 è riportato il risultato ottenuto.

pre-registrazione	post-registrazione
0.34	0.98

Tabella 5.1: Valore della misura di correlazione tra i due fantocci prima e dopo la registrazione

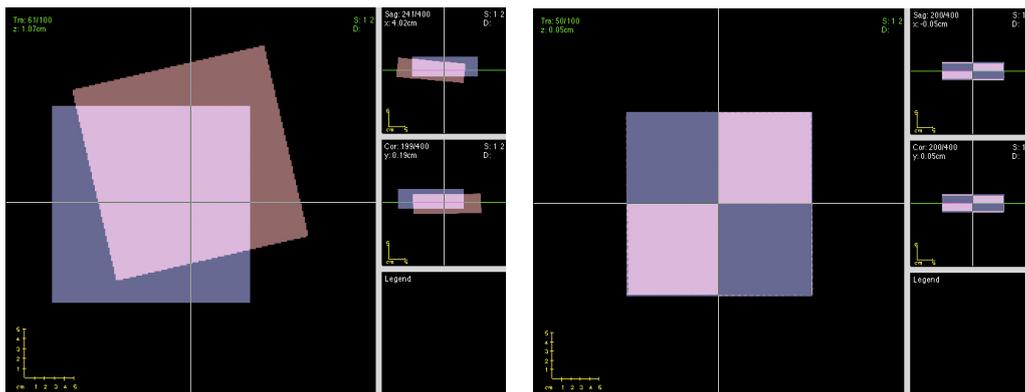


Figura 5.1: I due fantocci prima della registrazione (sinistra) e dopo la registrazione (destra)

Risonanza cerebrale

Il secondo test della registrazione è stato effettuato utilizzando un'immagine cerebrale reale. Come immagine fissa si è tenuta l'immagine originale, come immagine mobile invece si è presa l'immagine originale traslata, ruotata ed a cui si è modificata la risoluzione (numero di pixel e dimensione dei pixel). Per gli angoli di rotazione, le traslazioni e la risoluzione sono stati scelti valori compatibili con le differenze di risoluzione e le rototraslazioni presenti nelle immagini reali.

In questo caso, per poter applicare la formula 3.2 e confrontare la sovrapposizione di volumi, è stato necessario contornare delle strutture. Si è scelto quindi di contornare il *body*, cioè tutto il volume del cranio, e l'occhio sinistro. Il contornamento è stato fatto utilizzando il tool di contouring di CERR. Il *body* è stato contornato tramite l'utility "treshold" che permette di impostare una soglia sull'intensità, discriminando in questo modo il volume dallo sfondo; una volta discriminati CERR contorna automaticamente la regione. Per quanto riguarda l'occhio sinistro non è stato possibile trovare una soglia che permettesse di isolarlo, quindi il contornamento è stato effettuato manualmente. La misura di sovrapposizione, anche in questo caso, è stata fatta prima e dopo la registrazione per entrambe le strutture disegnate. I risultati ottenuti sono riportati in Tabella 5.2.

	pre-registrazione	post-registrazione
Body	0.81	0.97
Occhio SX	0.65	0.91

Tabella 5.2: Valore della misura di correlazione effettuata sulle due strutture cerebrali

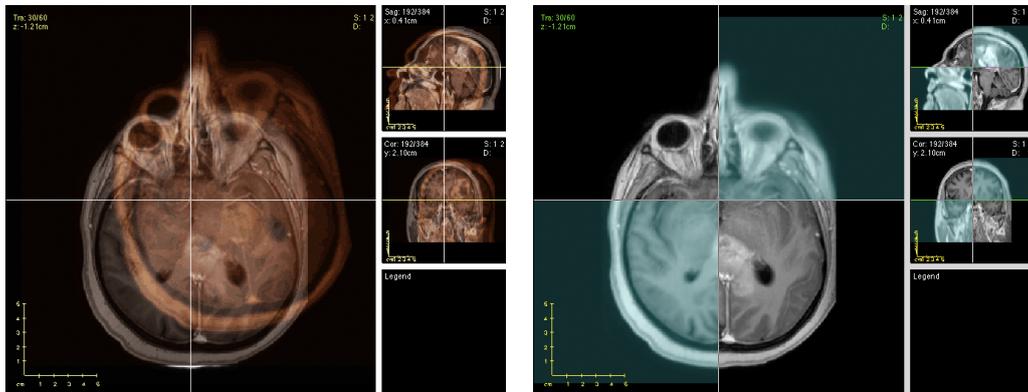


Figura 5.2: Risultato della registrazione dell'immagine cerebrale (sinistra)

In entrambi i casi i dati riportati per la fase di post-registrazione indicano che il risultato della registrazione è stato molto soddisfacente, raggiungendo un'elevata qualità della registrazione. Sia nel caso del fantoccio che nel caso del paziente per la struttura *Body* si è infatti ottenuto un valore della misura di sovrapposizione maggiore di 0.95; per quanto riguarda l'occhio sinistro il valore ottenuto è leggermente inferiore a 0.95. In questo secondo il volume nettamente inferiore dell'organo ha avuto un peso maggiore rispetto alla registrazione, sia perchè effettuato manualmente sia perchè l'organo è molto più piccolo rispetto al contorno precedente. Infatti l'imprecisione nella registrazione, intesa come numero di pixel delle due strutture che non si sovrappongono dopo la registrazione, al diminuire del volume diventa paragonabile al numero di pixel della struttura stessa.

5.2 Valutazione dell'interpolazione

Il passaggio nello spazio della dose, necessario per motivi computazionali e di visualizzazione nel TPS (vedi Par. 4.3, è stato effettuato interpolando la struttura di interesse tramite la funzione `interp2` di Matlab. Siccome questa funzione dà la possibilità di scegliere il metodo di interpolazione, è stato effettuato un test per scegliere quello più adatto al caso in questione. Poichè il dose-painting si basa sull'ottimizzazione della dose a partire dal valore del segnale in ogni voxel dell'immagine, si è deciso di scegliere il metodo di interpolazione che mantenesse più possibile invariata la distribuzione dei voxel di partenza. In Figura 5.3 e Figura 5.4 sono mostrate rispettivamente le distribuzioni di SUV ed ADC, all'interno della struttura CTV di un paziente, prima e dopo l'interpolazione con i metodi Nearest Neighbour, Linear e Bicubic. Come si può notare dagli istogrammi, nel caso del SUV tutti e tre i metodi mantengono sostanzialmente invariata la forma della distribuzione; per quanto riguarda l'ADC i metodi Lineare e Bicubico (Figura 5.4(c) e 5.4(d)) fanno comparire una coda nella zona dei voxel a bassa intensità, mentre con il metodo Nearest mantiene la distribuzione è troncata intorno al valore 500. Tutti e tre i metodi di interpolazione, tuttavia, non modificano significativamente la forma della distribuzione. Per il sistema implementato è stato scelto perciò di utilizzare l'interpolazione Nearest Neighbour perchè più semplice e veloce dal punto di vista computazionale.

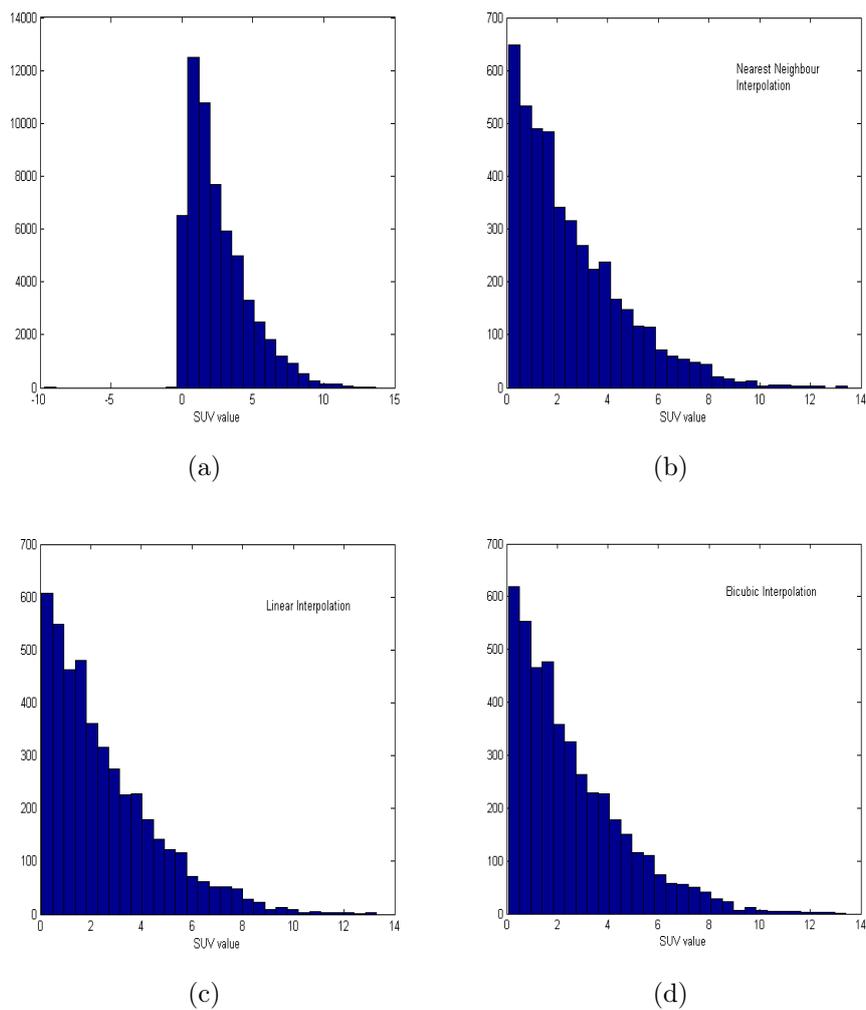


Figura 5.3: Distribuzione del SUV all'interno della struttura CTV di un paziente (a) prima dell'interpolazione e dopo l'interpolazione con i diversi metodi (b) nearest neighbour, (c) lineare e (d) bicubico

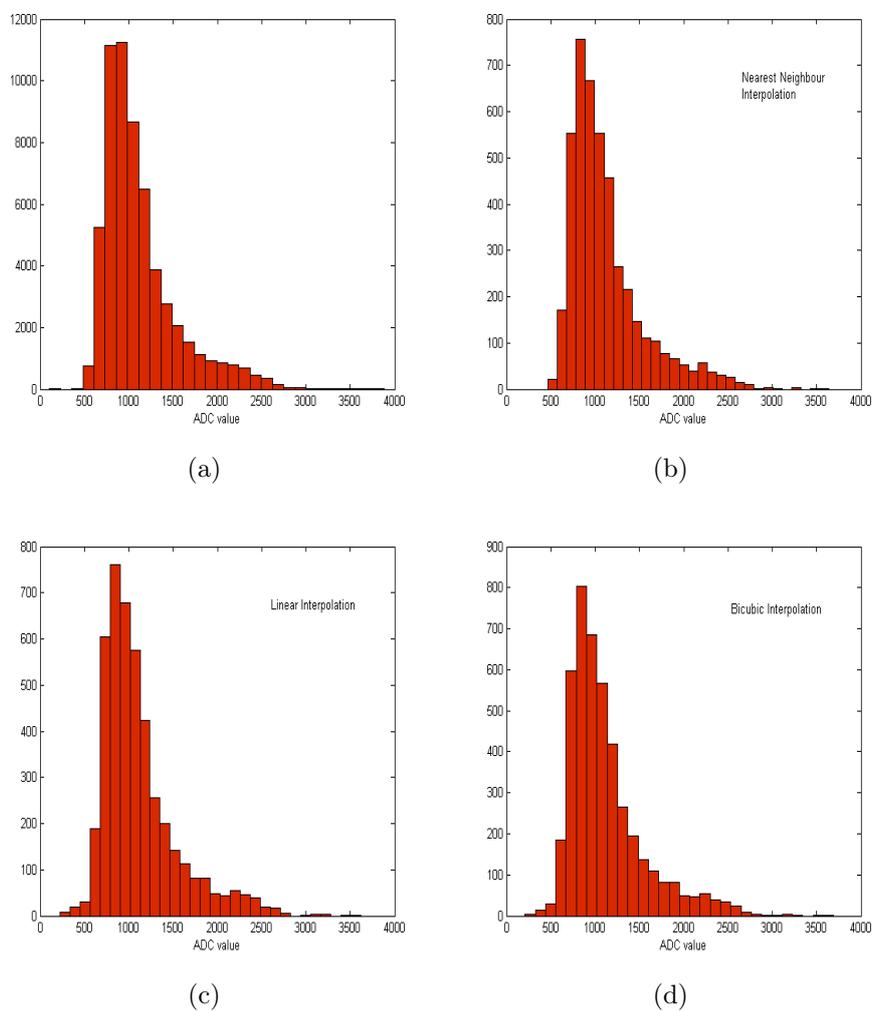


Figura 5.4: Distribuzione dell'ADC all'interno della struttura CTV di un paziente (a) prima dell'interpolazione e dopo l'interpolazione con i diversi metodi (b) nearest neighbour, (c) lineare e (d) bicubico

5.3 Valutazione dell'andamento delle funzioni radiobiologiche

Preliminarmente è stato effettuato un controllo del corretto funzionamento dell'algoritmo confrontando i valori ottenuti calcolando le funzioni TCP ed EUD implementate con quelli ottenuti con il software BIOPLAN[30]. I risultati sono consistenti entro lo $(0.7 \pm 0.3)\%$.

In seguito le ottimizzazioni della dose sono state effettuate su 7 pazienti affetti da GBM e già sottoposti ad un trattamento di radioterapia con frazionamento standard. Due di questi pazienti hanno il set completo di immagini (PET, ADC e Perfusion) e i 5 rimanenti soltanto PET ed ADC. Tutte le immagini utilizzate sono tutte state acquisite prima dell'inizio del trattamento; in Figura 5.5 si riporta un esempio di set completo in cui è stato contornato il tumore. Con i pazienti completi di tutte le tipologie di immagini sono state effettuate ottimizzazioni sistematiche al variare delle funzioni di trasferimento e dei loro parametri per studiare l'andamento della dose al variare delle funzioni di trasferimento. Infine sono state fatte le ottimizzazioni su tutti e sette i pazienti utilizzando lo stesso set di parametri ed un'unica funzione di

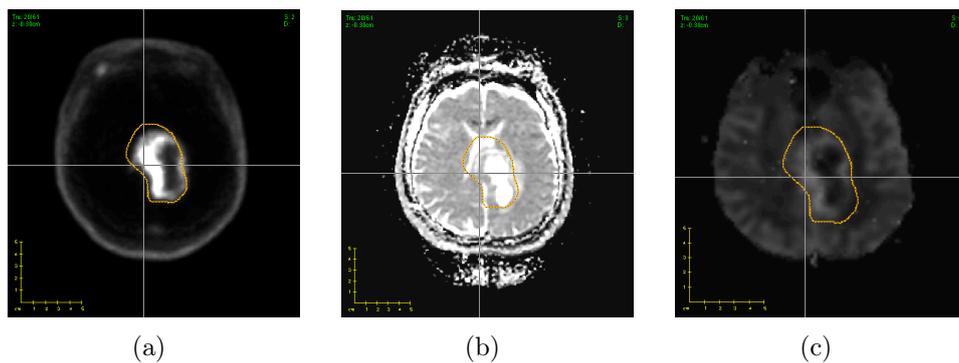


Figura 5.5: Esempio di un set completo di immagini rappresentanti un GBM nelle tre diverse tipologie di imaging: (a) PET (b) ADC e (c) Perfusion

trasferimento, al fine di stimare la variabilità del processo all'interno di un campione di pazienti.

Le ottimizzazioni della dose sono state fatte utilizzando le funzioni TCP ed EUD su un paziente tenendo come parametri fissi $\sigma_\alpha = 0.06$, $\alpha = 0.23$ e $\beta = 0.023$ ($\alpha/\beta = 10$), valori calcolati a partire dai dati di letteratura (vedi Capitolo 3), e come frazionamento di dose 2 Gy per 30 frazioni (frazionamento standard per il GBM). Si sono invece fatte variare le funzioni di trasferimento utilizzate per calcolare i parametri (densità dei clonogeni, coefficiente di proliferazione ed ipossia) ed il loro range di variazione.

5.3.1 Andamento del TCP al variare delle funzioni di trasferimento

Per entrambi i pazienti, ogni parametro è stato calcolato utilizzando le funzioni di trasferimento lineare, esponenziale, logaritmica e parabolica e per ogni caso è stato calcolato il guadagno percentuale in termini di TCP. Le ottimizzazioni sono state effettuate facendo variare singolarmente i tre parametri ρ_i , γ_i e OER_i tenendo i rimanenti due valori costanti, in modo tale da osservare il contributo di ognuno di essi.

Densità dei clonogeni

In tabella 5.3 sono riportati i risultati delle ottimizzazioni della dose al variare delle funzioni di trasferimento e dell'intervallo di densità, con i relativi guadagni percentuali, per entrambi i pazienti. In queste ottimizzazioni non si è tenuto conto del coefficiente di proliferazione ($\gamma_i = 0$) e dell'ipossia ($OER_i=1$). I dati ottenuti mostrano che il valore di TCP diminuisce al crescere della densità dei clonogeni, è cioè dipendente non solo dalla forma della

distribuzione ma anche dai valori assoluti dei parametri. Questo è in accordo con ciò che ci si aspettava, poichè un maggior numero di clonogeni implica un minor controllo del tumore e quindi valori più bassi di TCP. Il guadagno percentuale non supera il 5% e la funzione esponenziale è quella che porta ad un guadagno maggiore. Si nota inoltre che i valori iniziali di TCP variano, a parità di volume, al variare della distribuzione di densità (dipendente dalle funzioni di trasferimento); la variazione delle funzioni influenza anche i valori di dose massima e minima, riportati in tabella in Gy (d_{max} e d_{min}). La dose massima varia leggermente al variare della funzione di trasferimento, mentre la minima è sempre uguale al limite inferiore imposto nell'ottimizzazione a causa del vincolo sulla dose media all'interno della struttura.

Per entrambi i pazienti sono mostrate una slice significativa della struttura CTV rappresentante il segnale ADC e la distribuzione di partenza del segnale ADC nell'intero volume (Figura 5.6 e 5.8) e le distribuzioni di dose ottenute (Figura 5.7 e 5.9) relative alla tabella 5.3. E' apprezzabile anche visivamente che la funzione esponenziale è quella che porta ad una variabilità maggiore in termini di dose e quella parabolica ad una variabilità minore, il che è in accordo con i dati riportati nelle tabelle. Tutte le distribuzioni ottenute, inoltre, si discostano significativamente dalla distribuzione uniforme di partenza pari a 2 Gy. Infine osservando la distribuzione di partenza del segnale, inoltre, si può notare che le zone a segnale più alto, cioè a densità minore, sono quelle a cui è assegnata una dose più bassa il che è in accordo con quanto ci si aspettava.

	Paziente 1				Paziente 2			
$\rho \in [10^4, 10^5]$	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	TCP _i	Δ TCP	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	TCP _i	Δ TCP
Lineare	1.8	2.02	0.523	0.25%	1.8	2.05	0.464	0.22%
Esponenziale	1.8	2.05	0.543	0.66%	1.8	2.30	0.503	0.00%
Logaritmica	1.8	2.05	0.544	0.52%	1.8	2.15	0.510	0.23%
Parabolica	1.8	2.01	0.509	0.09%	1.8	2.02	0.439	0.11%

	Paziente 1				Paziente 2			
$\rho \in [10^4, 10^6]$	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	TCP _i	Δ TCP	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	TCP _i	Δ TCP
Lineare	1.8	2.02	0.326	0.48%	1.8	2.06	0.277	0.43%
Esponenziale	1.8	2.09	0.374	3.21%	1.8	2.32	0.376	2.05%
Logaritmica	1.8	2.05	0.349	1.12%	1.8	2.15	0.327	0.80%
Parabolica	1.8	2.01	0.313	0.17%	1.8	2.02	0.254	0.20%

	Paziente 1				Paziente 2			
$\rho \in [10^5, 10^7]$	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	TCP _i	Δ TCP	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	TCP _i	Δ TCP
Lineare	1.8	2.02	0.167	0.66%	1.8	2.06	0.134	0.60%
Esponenziale	1.8	2.08	0.202	4.50%	1.8	2.34	0.203	2.75%
Logaritmica	1.8	2.05	0.183	1.55%	1.8	2.15	0.167	1.02%
Parabolica	1.8	2.01	0.158	0.23%	1.8	2.03	0.119	0.25%

Tabella 5.3: Guadagno percentuale di TCP al variare degli intervalli di densità e delle funzioni di trasferimento per il calcolo di ρ_i

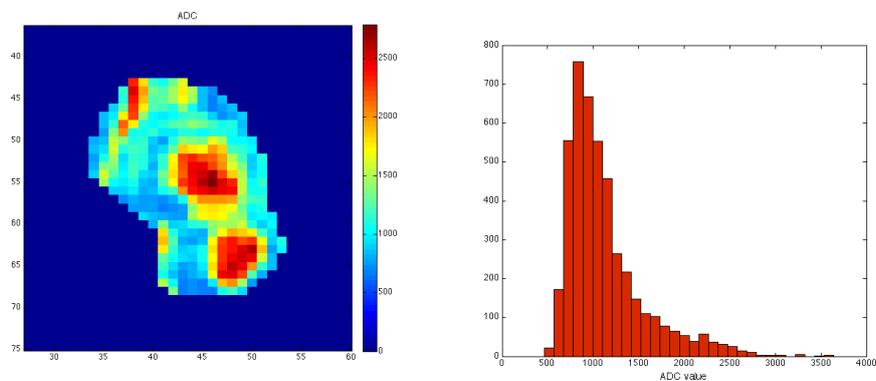


Figura 5.6: Esempio di una slice di struttura dell'immagine ADC del *Paziente 1* (sinistra) e distribuzione dell'ADC sul volume (destra)

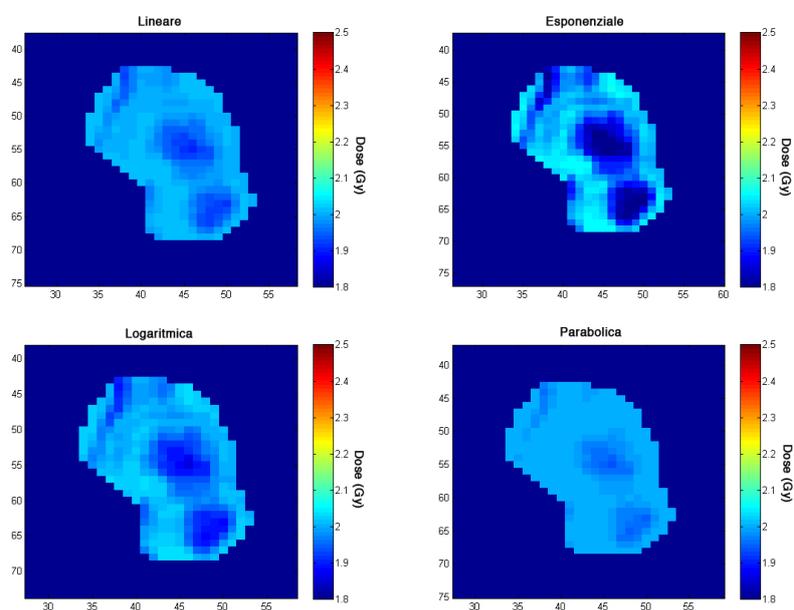


Figura 5.7: Distribuzione di dose ottimizzata con TCP in una slice del *Paziente 1* al variare delle funzioni di trasferimento per il calcolo di ρ_i con $\rho \in [10^4, 10^6]$

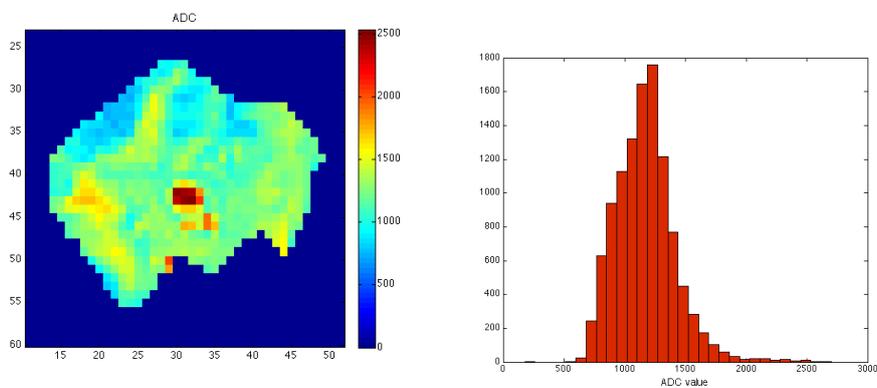


Figura 5.8: Esempio di una slice di struttura dell'immagine ADC del *Paziente 2* (sinistra) e distribuzione dell'ADC sul volume (destra)

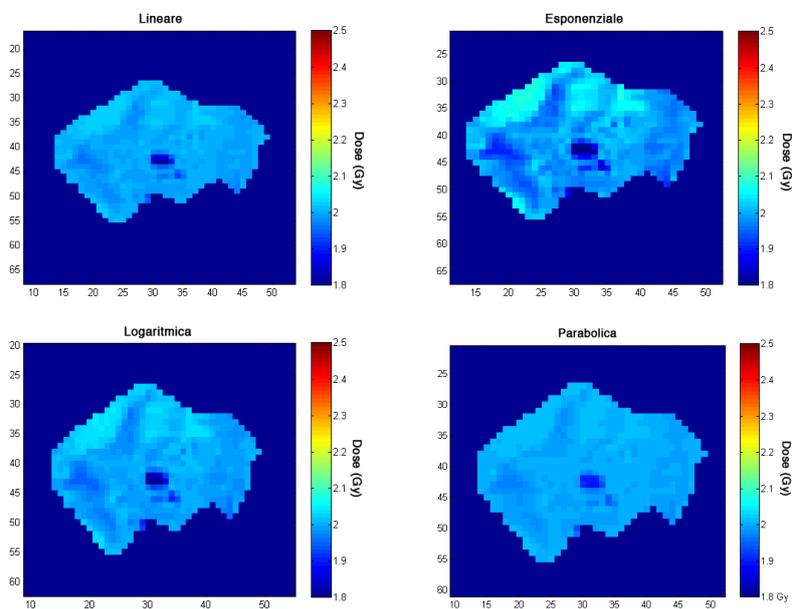


Figura 5.9: Distribuzione di dose ottimizzata con TCP in una slice del *Paziente 2* al variare delle funzioni di trasferimento per il calcolo di ρ_i con $\rho \in [10^4, 10^6]$

Proliferazione

In tabella 5.4 sono mostrati i guadagni percentuali di TCP nelle ottimizzazioni della dose in cui si è inserito il coefficiente di proliferazione, al variare delle funzioni di trasferimento. In questo caso, per osservare soltanto il contributo della proliferazione, si è posta la densità clonogenica costante in tutta la struttura e non si è tenuto conto dell'ipossia. Il coefficiente di proliferazione γ_i è stato calcolato a partire dai valori SUV tramite le funzioni di trasferimento e il suo range di variazione per il GBM è compreso tra 0.02 e 0.23 (dalla letteratura).

Come si può vedere dalla tabella, il coefficiente di proliferazione dà un contributo trascurabile all'ottimizzazione del TCP. I guadagni sono $< 0.05\%$ e le variazioni della dose sono trascurabili, la dose minima e massima infatti si discostano minimamente dal valore medio (2 Gy). Anche in questo caso si osserva la dipendenza del valore assoluto di TCP dalla densità clonogenica media e dalla funzione di trasferimento scelta.

Come nel caso precedente sono riportate anche le distribuzioni di dose per i due pazienti (Figura 5.11 e 5.13) ottenute al termine delle ottimizzazioni e la distribuzione di partenza del SUV (Figura 5.10 e 5.12). Nonostante la distribuzione di partenza di SUV sia disomogenea, la variabilità della dose ottenuta è minima ed apprezzabile in entrambi i pazienti soltanto nel caso della funzione logaritmica. Questo può essere dovuto al range di variazione di γ_i .

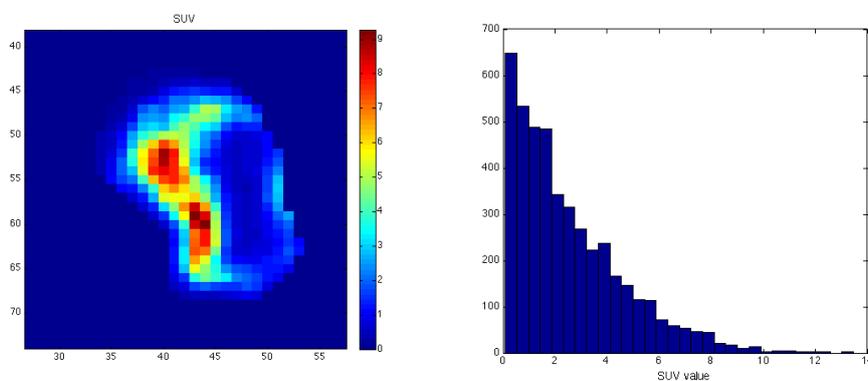


Figura 5.10: Esempio di una slice di struttura dell'immagine SUV del *Paziente 1* (sinistra) e distribuzione dell'ADC sul volume (destra)

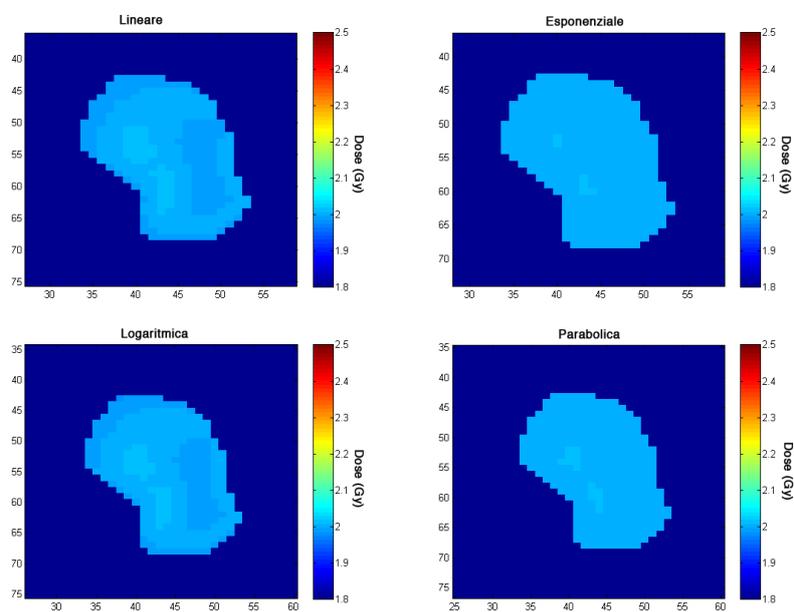


Figura 5.11: Distribuzione di dose ottimizzata con TCP in una slice del *Paziente 1* al variare delle funzioni di trasferimento per il calcolo di γ_i con $\rho = 10^5$

	Paziente 1				Paziente 2			
	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	TCP _i	Δ TCP	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	TCP _i	Δ TCP
$\rho = 10^4$								
Lineare	1.99	2.03	0.693	0.01%	1.99	2.03	0.623	0.002%
Esponenziale	1.99	2.04	0.696	0.003%	1.99	2.03	0.624	0.001%
Logaritmica	1.98	2.02	0.684	0.02%	1.99	2.02	0.617	0.007%
Parabolica	1.99	2.04	0.696	0.004%	1.99	2.03	0.625	0.001%

	Paziente 1				Paziente 2			
	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	TCP _i	Δ TCP	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	TCP _i	Δ TCP
$\rho = 10^5$								
Lineare	1.99	2.03	0.498	0.02%	2.00	2.03	0.422	0.003%
Esponenziale	2.00	2.03	0.501	0.004%	1.99	2.03	0.423	0.001%
Logaritmica	1.98	2.01	0.488	0.03%	1.99	2.02	0.415	0.01%
Parabolica	1.99	2.03	0.501	0.01%	2.00	2.03	0.423	0.001%

	Paziente 1				Paziente 2			
	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	TCP _i	Δ TCP	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	TCP _i	Δ TCP
$\rho = 10^7$								
Lineare	1.99	2.02	0.150	0.03%	1.99	2.02	0.110	0.005%
Esponenziale	1.99	2.02	0.152	0.01%	2.00	2.02	0.110	0.001%
Logaritmica	1.98	2.01	0.144	0.05%	1.99	2.02	0.106	0.021%
Parabolica	1.99	2.02	0.152	0.01	2.00	2.02	0.110	0.001%

Tabella 5.4: Guadagno percentuale di TCP al variare della densità media e delle funzioni di trasferimento per il calcolo di γ_i

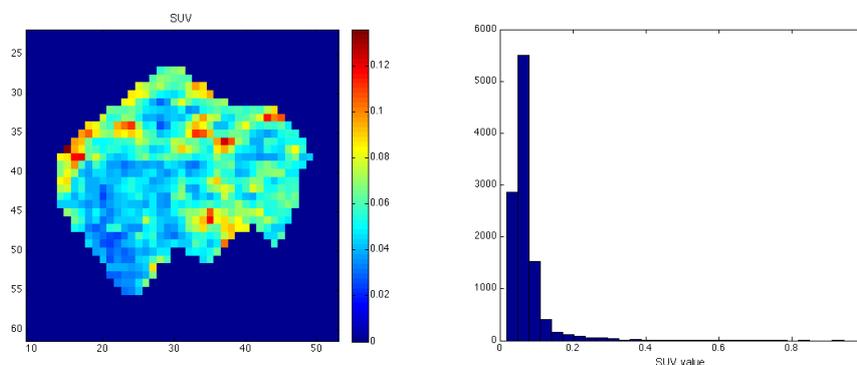


Figura 5.12: Esempio di una slice di struttura dell'immagine SUV del *Paziente 1* (sinistra) e distribuzione dell'ADC sul volume (destra)

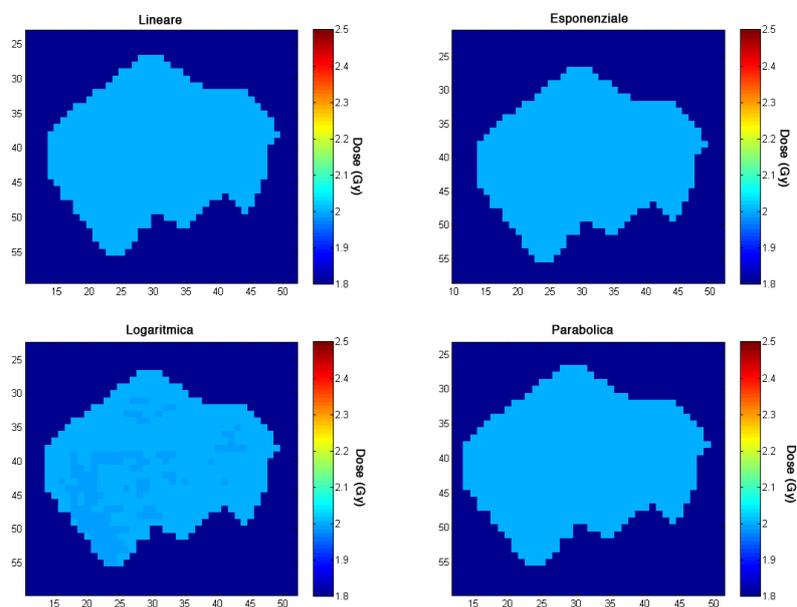


Figura 5.13: Distribuzione di dose ottimizzata con TCP in una slice del *Paziente 2* al variare delle funzioni di trasferimento per il calcolo di γ_i con $\rho = 10^5$

Ipossia

Le ottimizzazioni in cui si è tenuto conto del fenomeno dell'ipossia, calcolando il coefficiente OER_i tramite le diverse funzioni di trasferimento, ha dato come risultato un TCP uguale a zero per ogni funzione considerata. Questo avviene poichè la funzione TCP è fortemente dipendente dai valori di α ; piccole variazioni di α danno grandi variazioni nel valore di TCP. Inserendo il contributo dell'ipossia, i valori di α_i diventano molto piccoli, sono infatti calcolati dividendo il valore medio (nel nostro caso pari a 0.23) per OER_i (Formula 3.1), e fanno crollare il valore di TCP. Il vincolo della dose media costante, inoltre, fa sì che l'ottimizzatore non sia in grado di redistribuire la dose in modo tale da far aumentare significativamente il valore di TCP.

Per poter testare l'ottimizzatore anche inserendo il contributo dell'ipossia, è stata fatta una simulazione utilizzando $\alpha = 0.6$, il valore più alto tra quelli riportati in tabella 3.1. Il valore di densità è stato tenuto costante e non si è tenuto conto della proliferazione. In tabella 5.5 sono riportati i guadagni percentuali di TCP ottenuti. Come si può notare i valori di dose nei voxel sono molto più alti di quelli ottenuti nel caso della densità dei clonogeni e

	<i>Paziente 1</i>			
$\rho = 10^4$	$d_{min}(Gy)$	$d_{max}(Gy)$	TCP _{<i>i</i>}	ΔTCP
Lineare	1.80	2.45	0.764	22.54%
Esponenziale	1.84	2.50	0.865	13.10%
Logaritmica	1.99	2.50	0.998	0.17%
Parabolica	1.80	2.18	0.378	48.21%

Tabella 5.5: Guadagno percentuale di TCP al variare della densità media e delle funzioni di trasferimento per il calcolo di OER_i

della proliferazione; questo fatto è dovuto alla forte dipendenza del TCP al variare di α che in questo caso diventa voxel-dipendente. Questo risultato indica che il parametro α , cioè quello che quantifica la radiosensibilità del tessuto, è cruciale nell'ottimizzazione del TCP quindi, per avere risultati attendibili, è necessario poterlo determinare in modo preciso attraverso analisi microbiologiche.

In figura 5.14 sono anche riportate le distribuzioni del segnale di perfusione in una slice e nell'intero volume del CTV e in figura 5.15 le distribuzioni di dose, per la medesima sezione precedentemente visualizzata, relative ai dati riportati in tabella. Come si può notare le distribuzioni presentano gradienti molto forti e la dose occupa tutto il range [1.8, 2.5] Gy.

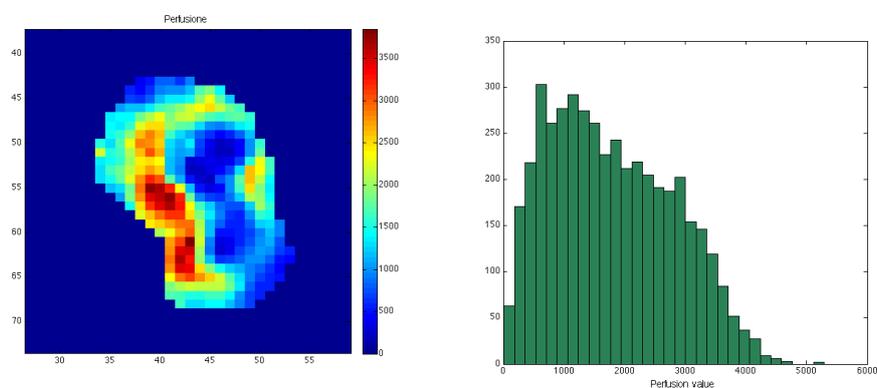


Figura 5.14: Esempio di una slice di struttura dell'immagine in perfusione del *Paziente 1* (sinistra) e distribuzione dei valori sul volume (destra)

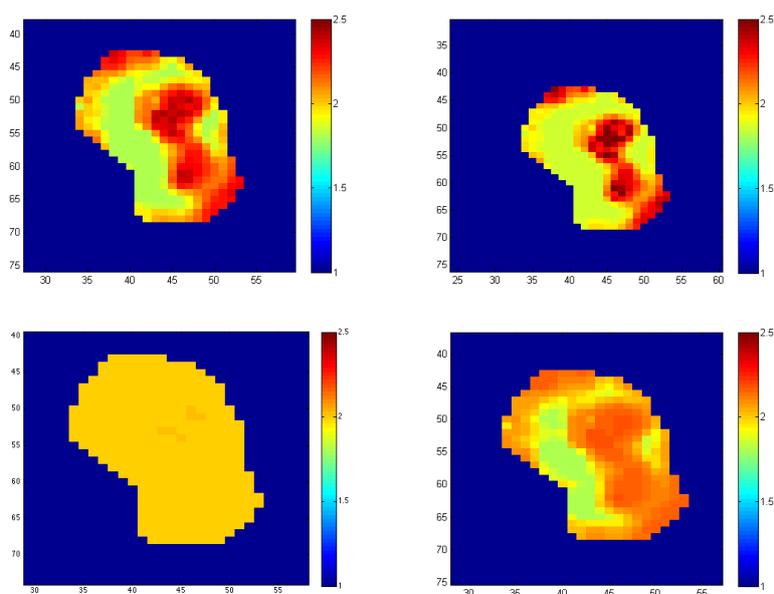


Figura 5.15: Distribuzione di dose ottimizzata con TCP in una slice del *Paziente 1* al variare delle funzioni di trasferimento per il calcolo di OER_i con $\rho = 10^4$

5.3.2 Andamento dell'EUD al variare delle funzioni di trasferimento

Come per le simulazioni effettuate con il TCP, anche in questo caso ogni parametro è stato calcolato utilizzando le quattro funzioni di trasferimento e la dose è stata trovata massimizzando l'EUD. Per poter confrontare i risultati con quelli ottenuti con l'ottimizzazione del TCP, è stato calcolato il valore di TCP relativo alla dose ottenuta. Le ottimizzazioni sono state effettuate al variare dei parametri ρ_i e OER_i poichè nella formulazione dell'EUD il termine di proliferazione non compare (vedi paragrafo 2.3).

A differenza del TCP, il valore di EUD non dipende dal valore assoluto dei parametri radiobiologici ma soltanto dalla forma della loro distribuzione. Questo fatto rende l'EUD una funzione obiettivo più robusta rispetto al TCP.

Densità dei clonogeni

Le ottimizzazioni sono state effettuate al variare delle funzioni di trasferimento per il calcolo della densità dei clonogeni. Per ogni funzione si sono riportati: il valore iniziale di EUD, il guadagno percentuale di EUD, il TCP finale relativo alla dose ottimizzata con la stessa combinazione di parametri (TCP_{TCP}) e il TCP relativo alla dose ottenuta con l'ottimizzazione dell'EUD (TCP_{EUD}). Per verificare l'effettiva dipendenza dell'EUD unicamente dalla forma della distribuzione, le simulazioni si sono effettuate utilizzando i due range di densità che danno valori di TCP più lontani ($\rho \in [10^4, 10^6]$ e $\rho \in [10^5, 10^7]$). Come si può vedere nelle tabelle 5.6 e 5.7 i guadagni di EUD ottenuti sono uguali nei due casi, dipendono quindi unicamente dal tipo di funzione di trasferimento e sono indipendenti dai range di densità, al contrario dei valori di TCP. Inoltre si può vedere che i due valori finali TCP_{TCP} e

TCP_{EUD} sono uguali, le distribuzioni di dose ottenute con l'ottimizzazione delle due funzioni sono quindi equivalenti. Questi due risultati confermano la maggior robustezza dell'EUD rispetto al TCP.

In figura 5.16 e in figura 5.17 sono riportate le distribuzioni di dose al variare delle funzioni di trasferimento per i due pazienti. Confrontandole con quelle ottenute tramite l'ottimizzazione del TCP si può notare che non sono significativamente diverse; i valori di d_{min} e d_{max} riportati in tabella lo confermano ulteriormente.

	<i>Paziente 1</i>					
$\rho \in [10^4, 10^6]$	$d_{min}(Gy)$	$d_{max}(Gy)$	$EUD_i(Gy)$	ΔEUD	TCP_{TCP}	TCP_{EUD}
Lineare	1.8	2.03	60	0.10%	0.328	0.328
Esponenziale	1.8	2.11	60	0.72%	0.386	0.386
Logaritmica	1.8	2.06	60	0.24%	0.353	0.353
Parabolica	1.8	2.01	60	0.03%	0.313	0.314
$\rho \in [10^5, 10^7]$						
Lineare	1.8	2.03	60	0.10%	0.168	0.168
Esponenziale	1.8	2.11	60	0.72%	0.211	0.211
Logaritmica	1.8	2.06	60	0.24%	0.185	0.186
Parabolica	1.8	2.01	60	0.17%	0.158	0.158

Tabella 5.6: Andamento dell'EUD al variare delle funzioni di trasferimento per il parametro ρ_i per il Paziente 1

	<i>Paziente 2</i>					
$\rho \in [10^4, 10^6]$	$d_{min}(Gy)$	$d_{max}(Gy)$	$EUD_i(Gy)$	ΔEUD	TCP_{TCP}	TCP_{EUD}
Lineare	1.8	2.06	60	0.08%	0.278	0.278
Esponenziale	1.8	2.32	60	0.46%	0.384	0.383
Logaritmica	1.8	2.15	60	0.16%	0.329	0.329
Parabolica	1.9	2.02	60	0.04%	0.254	0.254
$\rho \in [10^5, 10^7]$						
	$d_{min}(Gy)$	$d_{max}(Gy)$	$EUD_i(Gy)$	ΔEUD	TCP_{TCP}	TCP_{EUD}
Lineare	1.8	2.06	60	0.08%	0.135	0.135
Esponenziale	1.8	2.32	60	0.46%	0.208	0.208
Logaritmica	1.8	2.15	60	0.16%	0.169	0.169
Parabolica	1.9	2.02	60	0.04%	0.118	0.119

Tabella 5.7: Andamento dell'EUD al variare delle funzioni di trasferimento per il parametro ρ_i per il Paziente 2

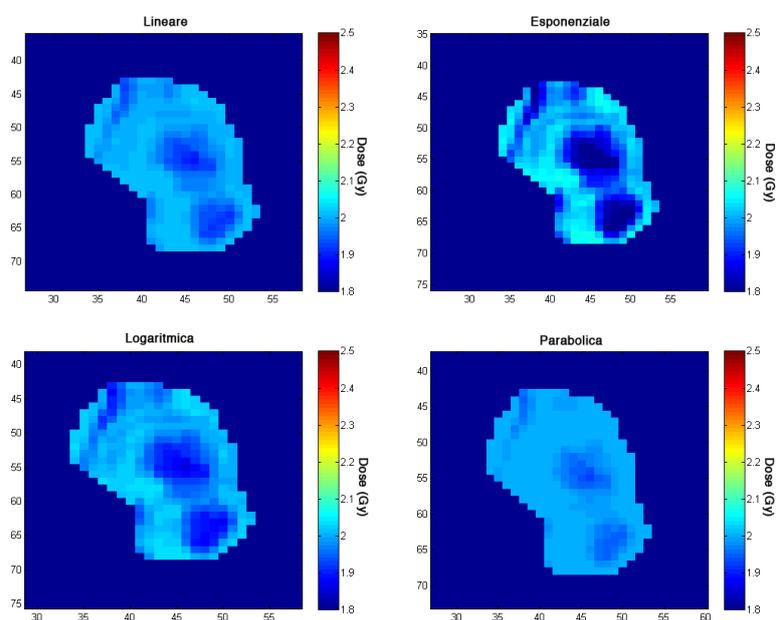


Figura 5.16: Distribuzione di dose ottimizzata con EUD in una slice del *Paziente 1* al variare delle funzioni di trasferimento per il parametro ρ_i

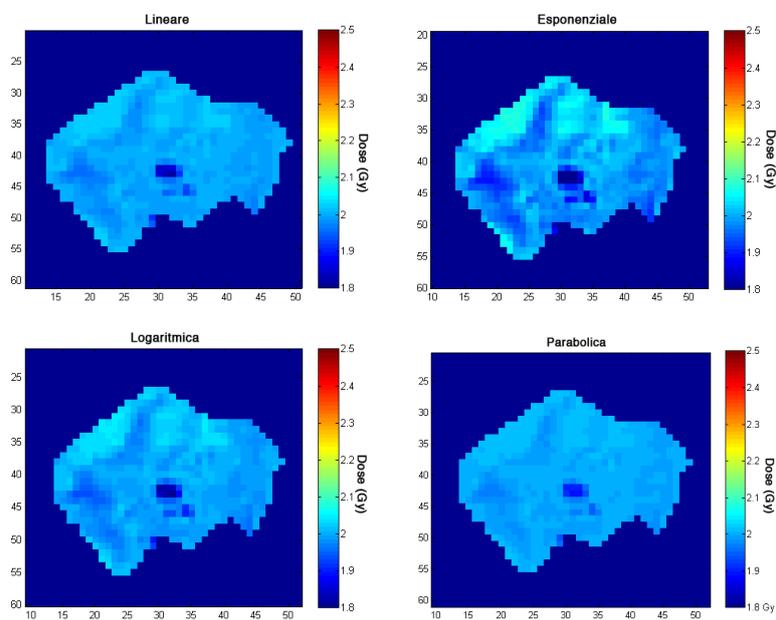


Figura 5.17: Distribuzione di dose ottimizzata con EUD in una slice del *Paziente 2* al variare delle funzioni di trasferimento per il parametro ρ_i

Ipossia

In tabella 5.8 sono riportati i risultati ottenuti ottimizzando la dose con la funzione EUD e inserendo il contributo dell'ipossia. Essendo l'EUD più robusto in questo caso è stato possibile effettuare le simulazioni mantenendo il valore di α pari a 0.23. Nonostante questo i risultati mostrano che il guadagno in termini di EUD è trascurabile e che la dose non è stata redistribuita in modo sostanziale per entrambi i pazienti. Questo dimostra ulteriormente il peso del parametro α sulla distribuzione finale della dose.

	<i>Paziente 1</i>					
$\rho = 10^4$	$d_{min}(Gy)$	$d_{max}(Gy)$	$EUD_i(Gy)$	ΔEUD	TCP_{TCP}	TCP_{EUD}
Lineare	1.99	2.01	60	0.001%	0.0	0.0
Esponenziale	2.00	2.01	60	0.001%	0.0	0.0
Logaritmica	1.99	2.00	60	0.001%	0.0	0.0
Parabolica	2.00	2.01	60	0.000%	0.0	0.0
	<i>Paziente 2</i>					
	$d_{min}(Gy)$	$d_{max}(Gy)$	$EUD_i(Gy)$	ΔEUD	TCP_{TCP}	TCP_{EUD}
Lineare	1.99	2.02	60	0.00%	0.0	0.0
Esponenziale	1.99	2.03	60	0.00%	0.0	0.0
Logaritmica	2.00	2.00	60	0.00%	0.0	0.0
Parabolica	1.99	2.00	60	0.00%	0.0	0.0

Tabella 5.8: Andamento dell'EUD al variare delle funzioni di trasferimento per il parametro OER_i per i due pazienti

5.3.3 Variazione del TCP al variare del frazionamento

Dopo aver studiato l'andamento del TCP al variare dei parametri e delle funzioni di trasferimento si è scelto di indagarne il comportamento al variare del frazionamento della dose (dose per frazione d e numero di frazioni n). Il frazionamento standard utilizzato per il trattamento di GBM è 2 Gy per 30 frazioni. Le ottimizzazioni sono state fatte con due diverse dose per frazione, 2 Gy e 7 Gy, e con $n = 30, 35, 40$ nel primo caso e $n = 5, 6, 7, 8$ nel secondo caso. La scelta di una frazione di 7 Gy è stata fatta poichè nel reparto sono applicati sia il frazionamento standard che i frazionamenti 7×5 o 7×6 , poichè dai dati presentati in letteratura[31] sembrano fornire la stessa efficacia clinica. Per la variazione della dose sono stati scelti gli stessi limiti inferiore e superiore del caso precedente (-10% dose media per quello inferiore, +25% dose media per quello superiore) e si è tenuto la dose media costante.

I dati mostrati in tabella 5.9 mostrano che il TCP aumenta all'aumentare

$d \times n$	dose _{min} (Gy)	dose _{max} (Gy)	TCP _i	TCP _f	Δ TCP (%)
2×30	1.8	2.09	0.375	0.387	3.2
2×35	1.8	2.09	0.600	0.610	1.7
2×40	1.8	2.09	0.755	0.762	1.0

7×5	6.3	7.29	0.126	0.134	6.5
7×6	6.3	7.28	0.362	0.374	3.4
7×7	6.3	7.28	0.589	0.599	1.8
7×8	6.3	7.28	0.746	0.754	1.0

Tabella 5.9: Andamento del TCP al variare della dose per frazione d e del numero di frazioni n per un singolo paziente con $\rho \in [10^4, 10^6]$ e funzione di traferimento esponenziale

di n , poichè aumenta la dose totale, ma diminuisce il suo guadagno percentuale. Inoltre i valori di TCP relativi ai frazionamenti 2×30 e 7×6 sono concordanti e questo sembrerebbe confermare un'equivalenza teorica dei due schemi.

Questi risultati sembrano infine indicare che il contributo del dose-painting aumenta al diminuire del numero di frazioni, quindi della durata complessiva del trattamento, e all'aumentare della dose per frazione. Un trattamento più breve, inoltre, garantirebbe una maggiore affidabilità della dose, calcolata a partire da un solo set di immagini all'inizio del trattamento.

5.4 Ottimizzazione della dose su più pazienti

Le ottimizzazioni di dose su tutti e sette i pazienti sono state fatte utilizzando la funzione EUD e un frazionamento di dose di 7 Gy per 6 frazioni. È stato scelto lo schema 7×6 poichè, come si è visto nel paragrafo precedente, ha la stessa efficacia teorica del frazionamento standard e contemporaneamente riduce di molto il numero di sedute, quindi la durata complessiva del trattamento. Inoltre, un trattamento così breve permette di poter trascurare l'effetto della proliferazione, che già è stato dimostrato essere poco rilevante anche per il trattamento lungo (2 Gy, 30 frazioni). Si è scelta l'esponenziale come funzione di trasferimento per il calcolo della densità dei clonogeni, poichè è quella che ha evidenziato un guadagno maggiore e i valori di TCP sono stati calcolati per l'intervallo di densità $[10^4, 10^6]$. In tabella 5.10 sono riportati i risultati delle ottimizzazioni, il volume del tumore in cm^3 e la densità media $\bar{\rho}$ per ogni paziente.

I risultati mostrano in primis che il tumore presenta una grande variabilità nel volume del target; questo conferma ulteriormente l'eterogeneità dell'ana-

#Pz	$\bar{\rho}$ (n.cl/cm ³)	V(cm ³)	d_{min} (Gy)	d_{max} (Gy)	EUD _i	Δ EUD	TCP _i	Δ TCP
1	$4.38 \cdot 10^5$	63.7	6.30	7.32	12	0.64%	0.386	3.29%
2	$2.41 \cdot 10^5$	69.9	6.30	7.61	12	0.59%	0.430	3.41%
3	$2.97 \cdot 10^5$	228.3	6.30	7.76	12	0.45%	0.312	2.62%
4	$4.43 \cdot 10^5$	83.2	6.30	7.34	12	0.62%	0.362	3.34%
5	$1.78 \cdot 10^5$	203.9	6.36	8.09	12	0.40%	0.363	2.09%
6	$3.75 \cdot 10^5$	174.7	6.30	7.41	12	0.21%	0.315	1.21%
7	$1.81 \cdot 10^5$	53.7	6.30	7.89	12	0.73%	0.517	2.90%

Tabella 5.10: Andamento dell'EUD e del TCP, con $\rho \in [10^4, 10^6]$, al variare dei pazienti

tomia e della fenomenologia con cui si presenta questo tipo di tumore. Per tutti i e sette i pazienti il guadagno in termini di TCP è di qualche punto percentuale, a conferma dei risultati ottenuti con le ottimizzazioni presentate precedentemente e sembra essere indipendente dal volume. Per quanto riguarda la dose viene quasi sempre raggiunto il limite inferiore pari a 6.3 Gy ma la dose massima, in questo caso, si discosta di più dalla dose media di 7 Gy.

Conclusioni

Il dose-painting è un metodo che si basa sull'assegnazione della dose da fornire in un trattamento di radioterapia partendo dalle caratteristiche di pianificazione della dose che calcola la distribuzione di dose biologicamente più efficace da erogare in un trattamento, partendo dalle caratteristiche funzionali e molecolari intra tumore, osservabili grazie alle nuove tecniche di imaging multimodale tridimensionale. Lo scopo di questa tecnica è quello di adattare il più possibile il piano di trattamento, e quindi la distribuzione di dose somministrata, al singolo paziente per aumentare l'efficacia del trattamento e limitare il più possibile la tossicità ai tessuti sani circostanti.

Nel presente lavoro viene descritta l'implementazione di un sistema di ottimizzazione della dose per il dose-painting basato sui voxel che, a partire da tre diverse tipologie di imaging, ridistribuisce la dose fornita al tumore tramite la massimizzazione delle funzioni radiobiologiche TCP ed EUD, che rappresentano degli indicatori di efficacia del trattamento.

Disponendo di pattern di imaging diversi, ciascuno dei quali rappresenta un differente comportamento biologico del tumore, diventa impossibile calcolare una distribuzione di dose ottimale che rappresenti il miglior compromesso tra le diverse distribuzioni di radioresistenza/radiosensibilità" individuati. L'uso di funzioni obiettivo radiobiologiche consente di dare una risposta teoricamente efficace", sebbene all'interno della validità dei vari modelli utilizzati (TCP, EUD), a questo problema di difficile soluzione.

Sebbene i guadagni ottenuti nelle ottimizzazioni, in termini di Δ TCP, siano dell'ordine di alcuni percento, la realizzazione del modulo BioOPT costituisce un modo per simulare nuovi approcci di pianificazione basati su "markers" biologici del tumore. La patologia affrontata, il glioblastoma, si è rivelato un tumore fortemente refrattario anche all'uso di nuovi metodi radioterapici in cui il dose-painting rappresenta la novità terapeutica proposta.

L'utilizzo del sistema BioOPT, tuttavia, non è limitato ai trattamenti cerebrali, ma è applicabile a qualsiasi altra sede anatomica di cui si dispongano più dati di imaging multimodale. Presso l'Arcispedale S. Maria Nuova è in corso di realizzazione un progetto di ricerca sull'uso del dose-painting ed il modulo sviluppato ne costituisce uno dei sistemi di ottimizzazione più efficace per simulare e stimare l'efficacia di nuovi pattern di cura nel campo della radioterapia.

Bibliografia

- [1] J. Bernier, E.J. Hall, A. Giaccia, Radiation oncology: a century of achievements, *Nat Rev Cancer*. 2004 Sep, 4(9):737-47, Review
- [2] J. Dobbs, J. Logue, H. McNair, S. McNee, S. Webb, Development and Implementation of Conformal Radiotherapy in the United Kingdom, The Royal College of Radiologists 2002, Published on www.rcr.ac.uk.
- [3] G.E. Hunt, A.L. Hanlon, T.E. Schultheiss, W.H. Pinover, B. Movsas et al., Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimisation, and future directions, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1998, 41:501-510
- [4] G.E. Hans, A.L. Hanlon, W.H. Pinover, et al., Survival advantage for prostate cancer patient treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy, *Cancer J. Sci. Am.* 1999, 5: 152-158
- [5] G.J. Kutcher, R. Mohan, S.A. Leibel et al., Computer Controlled 3D Conformal Radiation Therapy, Published in *Radiation Therapy Physics*, cap. 9; Springer e Verlag: Berlin 1995
- [6] A. Brahme, et al., Solution of an integral equation encountered in rotation therapy, *Phys Med Biol.* 27, 1221-9, 1982

- [7] T. Borfield, Optimised planning using physical objective and constraints, *Seminars in Radiation Oncology* 1999, 9 (1): 20-34
- [8] A. Brahme, Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives, *Seminars in Radiation Oncology* 1999, 9 (1):35-47
- [9] *Journal of the ICRU*, Vol 10 N.1 (2010), Report 83, Oxford University Press
- [10] C. Clifton Ling, Ph.D., John Humm, Ph.D., Steven Larson, M.D. et. al., Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality, *IntJRadiatOncolBiolPhys*, 47 (2000), pp. 1171-1182
- [11] R. Jeraj, M. E. Meyerand, “Molecular and functional imaging in radiation oncology”, in: S. M. Bentzen, P. M. Harari, T. R. Mackie, M. P. Mehta Editors, *Radiation Oncology Advances*, New York: Springer 62-94 (2008).
- [12] G. S. Patel, T. Kiuchi, K. Lawler, E. Ofo, G. O. Fruhwirth, M. Kelleher, E. Shamil, R. Zhang, P. R. Selvin, G. Santis, J. Spicer, N. Woodman, C. E. Gillett, P. R. Barber, B. Vojnovic, G. Kéri, T. Schaeffter, V. Goh, M. J. O’Doherty, P. A. Ellis, T. Ng, “The challenges of integrating molecular imaging into the optimization of cancer therapy”, *Integr. Biol. (Camb)* 3, 603-31 (2011).
- [13] S. M. Bentzen, “Dose painting and theragnostic imaging: towards the prescription, planning and delivery of biologically target dose distribution in external beam radiation oncology,” in: S. M. Bentzen, P. M. Harari, T. R. Mackie, M. P. Mehta editors, *Radiation Oncology Advances*, New York: Springer 40-61 (2008).

- [14] S. M. Bentzen, V. Gregoire, "Molecular Imaging-Based Dose Painting: A novel paradigm for radiation therapy prescription", *Semin. Radiat. Oncol.* 21, 101-9 (2011).
- [15] A. Søvik, M. Malinen, D. R. Olsen, "Adapting biological feedback in radiotherapy", *Semin. Radiat. Oncol.* 20, 138-146 (2010).
- [16] G. Meijer, J. Steenhuijsen, M. Bal, K. De Jaeger, D. Schuring, J. Theuws, Dose painting by contours versus dose painting by numbers for stage II/III lung cancer: Practical implications of using a broad sharp brush, *Radiotherapy and Oncology* 100 (2011) 396-401
- [17] R.K. Sachs et al., The link between low-LET dose-response relations and the underlying kinetics of damage production/repair/misrepair, *Int. J. Radiat. Biol.* 1997, 72 (4): 351-374
- [18] A.E. Nahum, B. Sanchez-Nieto, Tumor Control Probability Modelling: Basic Principle and Application in Treatment Planning, *Physica Medica* 2001, Vol. XVII,2
- [19] S. Webb, A.E. Nahum, A model for calculating Tumor Control Probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distribution of dose and clonogenic cell density, *Phys. Med. Biol.* 38, 653-666 (1993)
- [20] A. Niemierko, Reporting and analyzing dose distribution: A concept of equivalent uniform dose, *Med. Phys.* 24 (1), Jan 1997
- [21] H. Lyng, O. Haraldseth, E.K. Rofstad, Measurement of Cell Density and Necrotic Fraction in Human Melanoma Xenografts by Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging, *Magnetic Resonance in Medicine* 43:828-836 (2000)

- [22] R.K. Gupta, T.F. Cloughesy, U. Sinha, J. Garakian et al., Relationship between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma, *Journal of Neuro-Oncology* 50:215-226, 2000
- [23] G.S. Stamatakos, V.P. Antipas et al., A four-dimensional computer simulation model of the *in vivo* response to radiotherapy of glioblastoma multiforme: studies on the effect of clonogenic cell density, *The British Journal of Radiology*, 79 (2006), 389-400
- [24] Plastimatch, <http://plastimatch.org>
- [25] J.A. Shackelford, N. Shusharina, J. Verberg et al., Plastimatch 1.6 - Current Capabilities and Future Direction
- [26] The Insight Segmentation and Registration Toolkit, <http://itk.org>
- [27] A. Ardeshir Goshtasby, 2-D and 3-D Image Registration for Medical, Remote Sensing and Industrial Application, Wiley Press, 2005
- [28] M. Hingorani, W.P. Colley, S. Dixit, A.M. Beavis, Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor risk or hope for the future?, *The British Journal of Radiology*, 85 (2012), e770-e781
- [29] D.D. Dionysiou, G.S. Stamatakos, D. Gintides et al., Critical Parameters Determining Standard Radiotherapy Treatment Outcome for Glioblastoma Multiforme: A Computer Simulation, *The Open Biomedical Engineering Journal*, 2008, 2, 43-51
- [30] B. Sanchez-Nieto, A. E. Nahum, Bioplan: software for the biological evaluation of radiotherapy treatment plans, *Medical Dosimetry*, Vol. 25 No. 2, pp 71-76, 2000

- [31] P. Ciammella, M. Galeandro, N. D'Abbio et al., Hypo-fractionated IMRT for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a 6 years single institutional experience, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Vol.115(9), Sept.2013, 1609-1614