

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Convegno
***Imaging* in radioterapia:
presente e futuro**

**Istituto Superiore di Sanità
Roma, 8-11 dicembre 2002**

Atti a cura di
Laura Guidoni e Anna Maria Luciani
Dipartimento di Tecnologie e Salute

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
04/25

Istituto Superiore di Sanità

Convegno. *Imaging in radioterapia*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8-11 dicembre 2002.

Atti a cura di Laura Guidoni e Anna Maria Luciani

2004, ii, 94 p. Rapporti ISTISAN 04/25 (in italiano e inglese)

Nel convegno è stata presentata una panoramica sullo stato dell'arte delle tecniche diagnostiche che hanno un rilevante potenziale applicativo in radioterapia, includendo l'uso di tecniche di *imaging* molecolare per caratterizzare la biologia del tumore sia a livello del genotipo che del fenotipo. Fra gli scopi dell'incontro, l'approfondimento del concetto dell'integrazione della conformazione fisica e biologica nella radioterapia 3D conformazionale è servito a stimolare discussioni interdisciplinari tra radiologi, radioterapisti e fisici. Una sessione del convegno è stata dedicata alla presentazione e discussione dei problemi connessi alla fusione delle immagini ottenute con le diverse tecniche.

Parole chiave: Imaging, Radioterapia

Istituto Superiore di Sanità

Conference. *Imaging in Radiotherapy*. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 8-11, 2002.

Proceedings edited by Laura Guidoni and Anna Maria Luciani

2004, ii, 94 p. Rapporti ISTISAN 04/25 (in Italian and English)

A general survey of the diagnostic techniques playing an important role in radiotherapy, including molecular imaging techniques aimed to the characterization of tumour biology at genotypic as well as phenotypic level, was presented. The integration of physical and biological conformation in 3D conformational radiotherapy was examined, raising an interdisciplinary debate among radiologists, radiotherapists and physicists. A session was devoted to the discussion of problems related to the fusion of images obtained by different techniques.

Key words: Imaging, Radiotherapy

Il Convegno è stato organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Istituto Scientifico Europeo (ISE) nell'ambito delle attività del progetto dell'Istituto Superiore di Sanità "Indicatori di Qualità in Radioterapia" (Responsabile Vincenza Viti), Unità Operativa 1 (Responsabile Antonella Rosi).

Comitato organizzatore del Convegno

Istituto Superiore di Sanità (Roma)

*Sveva Grande, Laura Guidoni, Anna Maria Luciani, Milena Mazzei,
Antonella Rosi, Antonella Tabocchini, Vincenza Viti*

Istituto Scientifico Europeo (Arona)

Roberto Cirio

Si ringrazia Tiziana Talucci per la collaborazione fornita nella preparazione del presente documento.

Per informazioni su questo documento scrivere a: guidoni@iss.it; luciani@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2004

INDICE

Introduzione	1
PROSPETTIVE DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA	3
Ruolo della tomografia computerizzata spirale multidetettore in oncologia <i>Roberto Passariello, Andrea Laghi, Carlo Catalano, Marco Francone, Pasquale Paolantonio</i>	5
Ruolo delle immagini nella simulazione virtuale e nella verifica del trattamento radioterapico <i>Valeria Landoni, Marcello Benassi</i>	12
Tomografia computerizzata multistrato: stato dell'arte <i>Giovanni Simonetti, Marco Carlani, Fabrizio Gaudiello, Gianluigi Sergiacomi</i>	17
Integrazione della tomografia computerizzata-risonanza magnetica nella definizione dei volumi di trattamento in radiocirurgia <i>Cristina Mantovani, Christian Fiandra, Simona Allis, Giancarlo Beltramo, Laura Rizzo, Riccardo Ragona, Stefania Greco Crasto, Marco Marchello, Gian Luca Sannazzari</i>	29
Integrazione della tomografia computerizzata-risonanza magnetica nella definizione dei volumi nel trattamento radioterapico del carcinoma della prostata <i>Alessia Guarneri, Maria Grazia Ruo Redda, Riccardo Ragona, Francesca Romana Giglioli, Giuseppe Isolato, Gian Luca Sannazzari</i>	33
PROSPETTIVE DELLA RISONANZA MAGNETICA	39
Risonanza magnetica nella definizione del <i>Gross Tumor Volume</i> e del <i>Clinical Target Volume</i> e nella valutazione di risposta e danno in radioterapia <i>Pietro Gabriele, Fernando Muñoz, Stefano Cirillo</i>	41
Spettroscopia a risonanza magnetica in vivo e <i>imaging</i> funzionale mediante risonanza magnetica nella ottimizzazione dei piani di trattamento radioterapici <i>Gianni Gobbi, Otello Presciutti</i>	45
Applicazioni della risonanza magnetica nella terapia per cattura neutronica del boro <i>Silvia Capuani, Renzo Campanella, Francesco Pastore, Paola Porcari, Bruno Maraviglia</i>	53
PROSPETTIVE DELLA <i>POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY</i>	57
Value of Integrated Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging for Radiation Treatment <i>Hans C. Steinert</i>	59
Application of positron emission tomography to the monitoring of heavy ion therapy <i>Katia Parodi, Paulo Crespo, Wolfgang Enghardt, Fine Fiedler, Jörg Pawelke, Falk Pönisch, Thomas Haberer, Corinna Kausch, Michael Krämer, Dieter Schardt</i>	63

FUSIONE DI IMMAGINI	71
Problematiche da affrontare nella fusione di immagini	
<i>Luciano Andreucci</i>	73
Fusione di immagini nella radioterapia del sistema nervoso centrale	
<i>Filippo Grillo Ruggieri</i>	78
Medical image registration in conformal radiotherapy	
<i>Valeria Mongioj, Anna Brusa, Marta Scorsetti, Patrizia Olmi</i>	86

INTRODUZIONE

Il progresso nella tecnica della radioterapia 3D ha permesso di migliorare sensibilmente la conformazione della distribuzione di dose al bersaglio, che è alla base del concetto di “dose escalation”. Accanto alla Tomografia Computerizzata (TC), le tecniche di Risonanza Magnetica (RM) insieme alla Tomografia ad Emissione di Positroni (*Positron Emission Tomography*, PET) sono oggi in grado di fornire informazioni sia fisiologiche che funzionali sul tumore e sugli organi adiacenti. In questo modo i volumi radioterapici possono essere definiti con grande precisione. Inoltre attraverso l’uso di tecniche di *imaging* molecolare sarà possibile caratterizzare la biologia del tumore sia a livello del genotipo che del fenotipo.

Per dibattere queste tematiche l’Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l’Istituto Scientifico Europeo ha organizzato nel periodo 8-11 dicembre 2002 il convegno “*Imaging* in radioterapia: presente e futuro”. Scopo del convegno era quello di effettuare una panoramica sullo stato dell’arte delle tecniche diagnostiche che hanno un rilevante potenziale applicativo in radioterapia e di esplorare il concetto dell’integrazione della conformazione fisica e biologica nella radioterapia 3D conformazionale, stimolando discussioni interdisciplinari tra radiologi, radioterapisti e fisici. Sono state, inoltre, discusse le potenziali applicazioni delle tecniche di *imaging* nel follow-up dei pazienti dopo radioterapia. Il convegno è stato rivolto a tutte le figure professionali coinvolte nel processo radioterapico.

Le sessioni si sono avvalse di relazioni di apertura di studiosi stranieri che hanno inquadrato la problematica da un punto di vista generale con particolare riguardo alle prospettive future. C. Ling del *Cancer Center* del *Memorial Sloan-Kettering* di New York e J. Michalski del *Mallinckrodt Institute* della *Washington University* di Saint Louis hanno presentato il punto di vista del fisico medico e del radioterapista a questo proposito.

Alcune relazioni sono state affrontate dal punto di vista del diagnosta e dedicate agli sviluppi delle tecniche diagnostiche per immagini e alle potenziali ricadute in radioterapia. Su questo argomento sono state presentate relazioni da R. Passariello dell’Università La Sapienza di Roma e G. Simonetti dell’Università Tor Vergata di Roma per la TC, da R. Manfredi dell’Università Cattolica di Roma per la RM e da C. Messa dell’Università Vita Salute di Milano per la PET, A. del Guerra dell’Università di Pisa ha invece presentato gli sviluppi potenziali della PET relativamente a studi su animali da esperimento.

Una giornata intera è stata dedicata all’integrazione TC PET. La relazione introduttiva è stata tenuta da H. Steinert dell’Università di Zurigo dove sono stati realizzati prototipi di tomografi TC PET. Molto interesse ha suscitato in questa sessione la relazione di K. Parodi del *Forschungszentrum Rossendorf* (FZR) di Dresda sulle prospettive aperte dalle terapie con ioni nel campo delle immagini.

Le presentazioni dei radioterapisti italiani invitati hanno costituito il cuore del convegno mettendo in evidenza come in Italia esista una vivace attività in questo campo. Una intera sezione è stata dedicata alla TC in radioterapia con gli interventi dei radioterapisti G. Arcangeli, C. Greco e P. Olmi e dei fisici M. Benassi e G. Tosi. Un’altra sessione è stata dedicata alla RM in radioterapia con le relazioni dei radioterapisti F. Casamassima e P. Gabriele e del fisico G. Gobbi.

Un’intera sessione è stata dedicata alla fusione di immagini e gli interventi dei radioterapisti R. Santoni e F. Grillo Ruggieri nonché dei fisici L. Andreucci e V. Mongioj hanno inquadrato le numerose problematiche tuttora aperte esistenti in questo campo. Due comunicazioni di A. Guarneri e di C. Mantovani dell’Ospedale Le Molinette di Torino hanno messo in evidenza

come i problemi che si presentano, in particolare con la fusione di immagini RM e TC, non siano ancora del tutto risolti.

Una sessione esplicitamente dedicata alle nuove frontiere si è avvalsa della relazione di apertura di G. Li del *Cancer Center* del *Memorial Sloan-Kettering* di New York relativamente alle prospettive aperte dalla terapia genica nel campo dell'*imaging* molecolare. La sessione è continuata con le relazioni di S. Capuani dell'Università la Sapienza di Roma sui nuovi risultati ottenuti con la RM per la terapia per cattura neutronica del boro (*Boron Neutron Capture Therapy*, BNCT). La relazione di F. Campostrini ha invece messo in luce i nuovi risultati conseguiti dal suo gruppo con l'uso della linfoscintigrafia.

Sono state molto apprezzate le moderazioni delle varie sessioni poiché i moderatori non hanno solo guidato le discussioni, ma hanno anche offerto utili spunti per riflessioni di apertura e discussione delle sessioni da loro moderate. I crediti concessi all'evento sono stati 10 per i Medici, 11 per i Fisici Medici e 10 per i Tecnici Sanitari Radiologia Medica (TSRM).

In questo rapporto abbiamo raccolto le relazioni che ci sono pervenute che possono fornire una utile base di partenza per affrontare in futuro questi argomenti.

**Prospettive
della tomografia computerizzata**

RUOLO DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA SPIRALE MULTIDETETTORE IN ONCOLOGIA

Roberto Passariello, Andrea Laghi, Carlo Catalano, Marco Francone, Pasquale Paolantonio
Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Il concomitante sviluppo della ricerca biologica sulla patogenesi e terapia del cancro e delle metodiche di *imaging* ha portato ad una crescente consapevolezza del ruolo chiave del radiologo nell'approccio multidisciplinare al paziente oncologico.

Contemporaneamente l'aumento di incidenza e prevalenza delle neoplasie e il miglioramento delle possibilità terapeutiche comportano la necessità di effettuare controlli radiologici sempre più accurati e rapidi nei pazienti oncologici.

L'oncologia fa ricorso all'*imaging* nelle seguenti situazioni:

- risposta ad uno specifico quesito clinico.
- stadiazione delle neoplasie.
- strumento di controllo dell'efficacia della terapia (chemio o radioterapia).
- strumento di monitoraggio in pazienti con lesioni sospette.
- potenziale strumento per lo screening.

La tecnologia spirale multidettore rende possibile un approccio rapido e affidabile in ognuno di questi step diagnostici.

Mc Kenzie suggerisce di valutare l'efficacia diagnostica di una metodica di *imaging* attraverso cinque diversi livelli (1):

- *performance* della tecnica (capacità di ottenere immagini di alta qualità).
- *performance* diagnostica (identificazione della patologia).
- impatto diagnostico (stima della sensibilità, specificità, accuratezza e valore predittivo).
- impatto terapeutico (influenza del risultato dell'indagine diagnostica sul *management* terapeutico).
- impatto sulla prognosi (influenza dell'esame sulla prognosi a distanza di malattia).

In generale, il miglioramento delle prestazioni tecniche (livello 1) influenza significativamente anche i successivi livelli di valutazione.

Dal punto di vista delle prestazioni, lo sviluppo della tecnologia multistrato ha rappresentato sicuramente uno delle più significative innovazioni tecniche degli ultimi anni modificando sensibilmente lo spettro di applicazioni cliniche e diagnostiche della tomografia computerizzata.

La TC multistrato, consente di acquisire multipli strati contigui con una singola rotazione del tubo radiogeno; i vantaggi più significativi riguardano essenzialmente la possibilità di acquisire volumi più ampi con elevata risoluzione spaziale, in tempi sensibilmente ridotti (elevata risoluzione temporale), consentendo inoltre di ottimizzare la somministrazione del mezzo di contrasto (mdc) (2); è sufficiente pensare che rispetto alla TC spirale a singolo strato, un apparecchiatura in grado di acquisire 4 strati/rotazione del tubo radiogeno con tempo di rotazione di 0,5 s esegue lo studio 8 volte più velocemente.

Da ciò deriva la possibilità di effettuare studi dinamici post-contrastografici, riducendo inoltre il volume totale di mdc somministrato per singolo paziente (3).

L'acquisizione delle immagini nelle diverse fasi contrastografiche, si rileva di fondamentale importanza, nella identificazione e nella caratterizzazione delle lesioni focali epatiche. La valutazione del parenchima epatico nelle diverse fasi pre-contrasto, arteriosa, portale e tardiva consente di differenziare le principali lesioni focali di tipo ipervascolare. Questo approccio

appare indispensabile nello studio degli epatocarcinomi (HCC) (Figura 1) sia per la diagnosi che per il follow-up post-trattamento (termoablazione e chemoembolizzazione) (4).

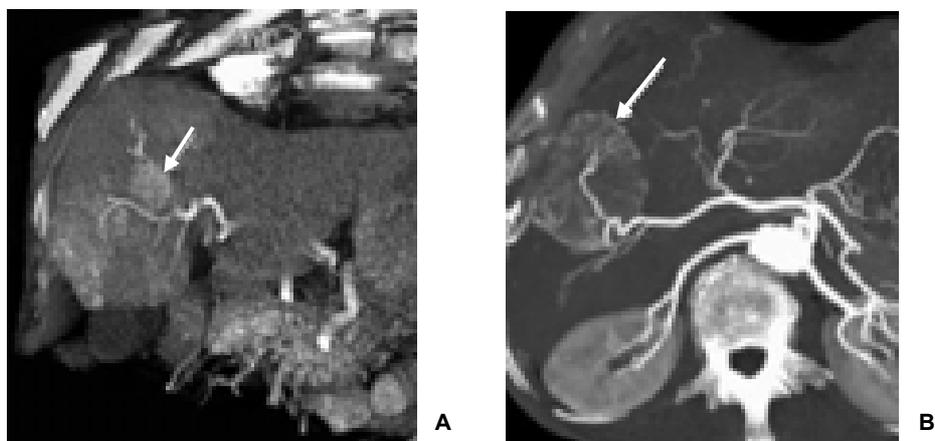


Figura 1. Epatocarcinoma

L'acquisizione di *voxel* isotropici permessa dalla TC spirale durante una fase arteriosa post-contrastografica consente una precisa e accurata identificazione dei noduli di epatocarcinoma e grazie alla riformattazione dei dati è possibile anche una valida valutazione delle loro afferente vascolari:

- (A) la ricostruzione 3D con algoritmo *Volume Rendering* (VR) mostra una lesione nodulare epatica ipervascolarizzata e mette in evidenza i rapporti di contiguità con i rami dell'arteria epatica;
- (B) Immagine ricostruita sul piano assiale con algoritmo MIP (*Maximum Intensity Projection*): si noti l'afferenza vascolare della lesione epatica

Lo studio dinamico del parenchima epatico permette anche una corretta diagnosi differenziale tra lesioni secondarie ipervascolari e alcune lesioni benigne come l'iperplasia nodulare focale (*Focal Nodular Hyperplasia*, FNH) e l'adenoma.

Altra importante applicazione della TC spirale multistrato del fegato è la possibilità di effettuare una precisa volumetria d'organo nei pazienti candidati a resezione epatica parziale, fornendo informazioni accurate sull'anatomia vascolare (rami arteriosi per il IV segmento) dell'organo (Figura 2).

L'acquisizione di *voxel* isotropici (volumi con dimensioni uguali sui tre assi spaziali xyz) consentita dalla TC spirale multistrato ha fornito grande impulso alla tecnologia del post-processing con sviluppo di algoritmi di ricostruzione dedicati che permettono l'elaborazione di ricostruzioni tridimensionali di sempre maggiore accuratezza e qualità iconografica.

La ricostruzione di immagini bidimensionali oblique o tridimensionali consente di chiarire i rapporti anatomici tra la neoplasia studiata e le strutture contigue, fornendo dati irrinunciabili per una valida pianificazione chirurgica e per una corretta valutazione di reseccabilità.

Negli adenocarcinomi del pancreas, in particolare, con l'impiego di protocolli ad alta risoluzione, è possibile acquisire informazioni sia sull'interessamento secondario del parenchima epatico che delle strutture vascolari contigue, valutando l'infiltrazione dei principali vasi peri-pancreatici, e definendo con elevata accuratezza diagnostica la potenziale reseccabilità della neoplasia (Figura 3) (5).

La TC rappresenta un indispensabile strumento di supporto anche per la pianificazione di procedure chirurgiche innovative quali le resezioni renali parziali, nelle quali la combinazione di immagini ad elevata risoluzione spaziale e di accurate ricostruzioni tridimensionali sia vascolari che parenchimali facilita significativamente il compito del chirurgo (Figura 4).

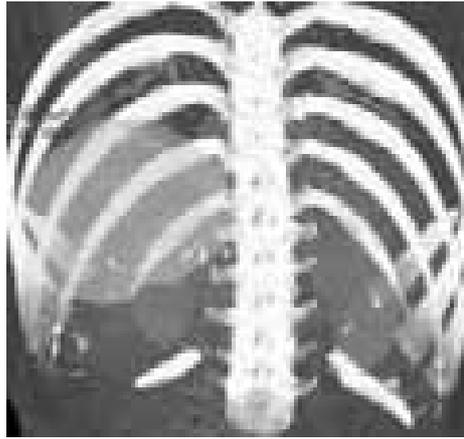
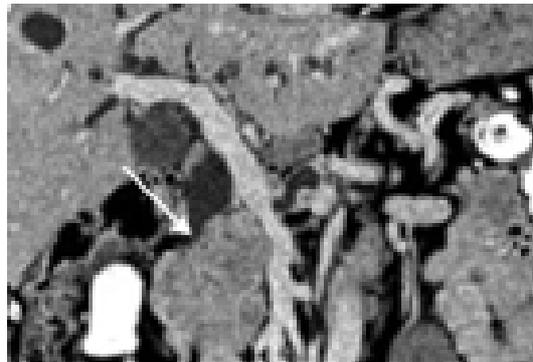


Figura 2. Volumetria epatica condotta su console dedicata

I dati acquisiti tramite scansioni volumetriche del fegato vengono processati attraverso software dedicati che consentono una precisa valutazione quantitativa dei volumi selezionati dall'operatore; in tal maniera è possibile calcolare il volume di fegato che residuerà dopo una epatectomia parziale, tale informazione è di fondamentale importanza nel *planning* della chirurgia epatica



A



B



C

Figura 3. Cancro del pancreas

Nella stadiazione del cancro del pancreas di fondamentale importanza è la valutazione dei rapporti tra neoplasia e strutture vascolari, la riformattazione delle immagini assiali su piani di scansione coronali e obliqui è di grande aiuto per il radiologo e per il chirurgo nello stabilire la resecabilità della neoplasia. (A) L'immagine assiale mostra una voluminosa formazione espansiva a carico della testa del pancreas (B) La riformattazione sul piano coronale mette in evidenza la compressione della vena mesenterica superiore da parte della neoplasia, appare comunque conservato un piano di clivaggio. (C) Immagine ricostruita sul piano coronale: la neoformazione pancreaticca infiltra la vena mesenterica superiore

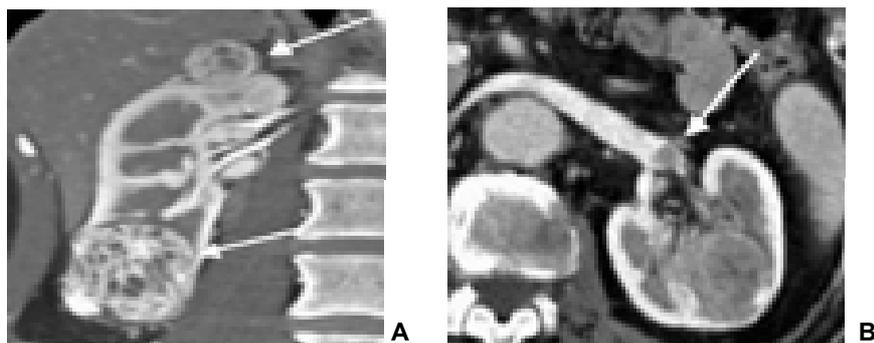


Figura 4. Neoplasie del rene

(A) Immagine acquisita in una fase post-contrastografica arteriosa e successivamente ricostruita sul piano di scansione coronale; si noti un tumore multifocale del rene. (B) Immagine assiale acquisita più tardivamente mostra la presenza di trombosi neoplastica della vena renale

Nei pazienti con processi espansivi del massiccio facciale candidati a chirurgia ricostruttiva, la multiplanarietà e l'elevata risoluzione spaziale delle ricostruzioni 3D dell'osso effettuabili con la TC spirale multistrato, consentono di pianificare con precisione l'approccio ottimale, in un contesto dove i margini di distanza tra le diverse strutture ossee sono minimi ed è spesso indispensabile effettuare misurazioni con margine di errore non superiore ad 1 mm.

Altro campo di applicazione di grandissima rilevanza oncologica è la colonscopia virtuale (CV). In questa metodica, i volumi di dati ricavati dalle scansioni vengono ricostruiti per ottenere immagini assiali, ricostruzioni multiplanari e immagini 3D endoluminali del colon (Figura 5).

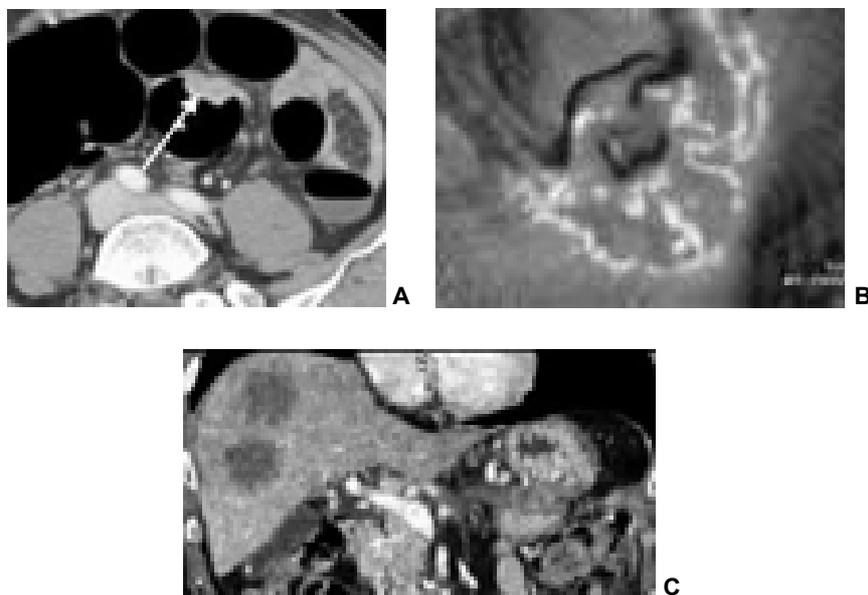


Figura 5. Cancro del colon

L'immagine assiale (A) mostra la presenza di una neof ormazione vegetante del colon traverso; in (B) visione simil-endoscopica della neof ormazione ottenuta tramite ricostruzioni di navigazione virtuale su console dedicata. (C) immagine ricostruita sul piano coronale dopo somministrazione di mdc mostra nello stesso paziente due distinte lesioni focali ipovascolari secondarie

Tale metodica è stata oggetto di molti studi che ne hanno dimostrato la validità e la riproducibilità nella identificazione delle lesioni del colon-retto (6). Oltre che nella individuazione delle lesioni neoplastiche maligne, la CV è in grado di individuare in maniera accurata, anche lesioni polipoidi di piccole dimensioni (< 10 mm) utilizzando protocolli a bassa dose di esposizione, e alcuni autori hanno proposto tale metodica come possibile strumento di screening (Figura 6) (7-8).



Figura 6. Polipo del colon

Ricostruzione endoscopica: formazione polipoide di 5 mm di diametro con impianto su una plica

L'utilizzo di protocolli a bassa dose sta trovando largo impiego anche nello studio dei noduli polmonari: la gestione del nodulo solitario subcentimetrico con valutazione a distanza delle modificazioni morfo-volumetriche attraverso software dedicati, consente infatti di caratterizzare con buona accuratezza e minima dose di esposizione la natura dei noduli stessi (Figura 7).

In altre parole, l'acquisizione volumetrica del parenchima polmonare consentita dalla TC spirale multistrato fornisce dati che processati con un software dedicato consentono di effettuare una accurata valutazione volumetrica dei noduli polmonari. Confrontando il volume del nodulo a distanza di tempo è possibile calcolarne il tempo di raddoppio e quindi caratterizzarne la natura (9). In uno studio recente è stato ad esempio calcolato, che il tempo di raddoppio degli adenocarcinomi e del carcinoma bronchiolo-alveolare (567 e 384 giorni rispettivamente) è significativamente più lento rispetto a quello dei carcinomi epidermoidali (122 giorni) (10).

In tema di screening, appare quindi evidente come nel prossimo futuro, sia la maggiore disponibilità (maggiore diffusione sul territorio e riduzione dei tempi di attesa e dei costi) di un esame altamente informativo come la TC spirale multistrato, sia l'impiego di protocolli a bassa dose di esposizione, potranno rappresentare uno strumento fondamentale e scarsamente invasivo per la prevenzione secondaria delle neoplasie di maggiore rilevanza epidemiologica; tuttavia, solamente da un corretto inquadramento clinico del paziente e da una stretta collaborazione tra oncologo, radioterapista, chirurgo e radiologo è possibile sfruttare al meglio e in maniera mirata tutti i vantaggi introdotti dalla tecnologia multistrato.

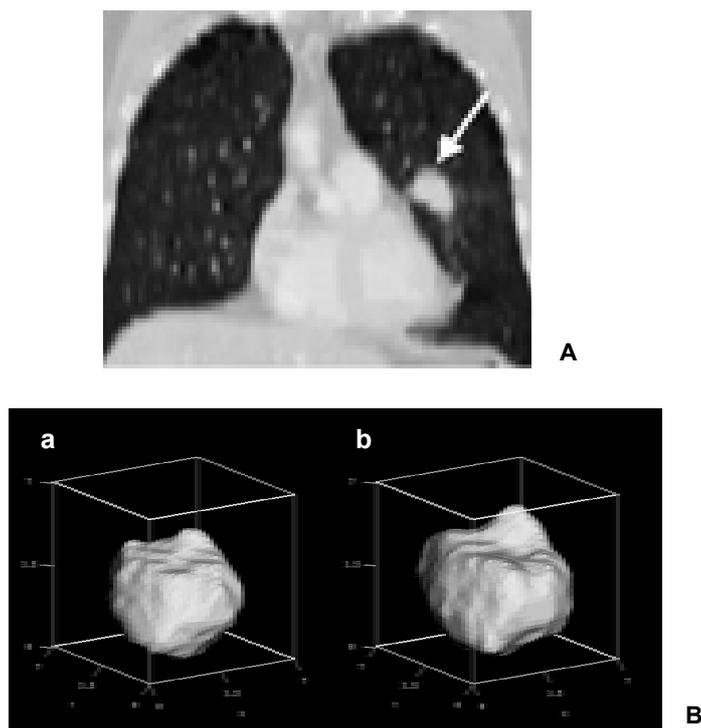


Figura 7. Neoplasie del polmone

(A) L'immagine ricostruita sul piano coronale mostra una grossolana neoformazione polmonare; uno dei vantaggi offerti dalla tecnologia spirale multistrato è la possibilità di calcolare tramite software dedicati la volumetria dei noduli subcentimetrici e di controllarne il comportamento in follow-up a breve distanza di tempo. Questo approccio permette di distinguere neoplasie di dimensioni piccolissime da lesioni di tipo non neoplastico calcolandone l'aumento volumetrico fornendo una stima del *dubbling-time*.
(B) Esempio di follow-up di una lesione polmonare subcentimetrica che mostra un aumento volumetrico del 27%: esame iniziale (a) e controllo dopo 4 mesi (b)

Bibliografia

1. Mac Kenzie R, Dixon AK. Measuring the effects of imaging: an evaluation framework. *Clin Radiol* 1995;50:513-8.
2. Berland LL, Smith JK. Multidetector-array CT: once again technology creates new opportunities. *Radiology* 1998;209:327-9.
3. Fleischman D. Use of high concentration of contrast media: principles and rationale. *Eur J Radiol* 2003;(45):88-93.
4. Laghi A, Iannaccone R, Rossi P, Carbone I, Ferrari R, Mangiapane, Nofroni I, Passariello R. Hepatocellular carcinoma: detection with triple-phase multidetector raw helical CT in patients with chronic hepatitis. *Radiology* 2003;226(2):543-9.
5. Catalano C, Laghi A, Fraioli F, Pediconi F, Napoli A, Danti M, Reitano I, Passariello R. Pancreatic carcinoma: the role of high-resolution multislice CT in the diagnosis and assessment of resectability. *Eur Radiol* 2003;13(1):149-56.

6. Laghi A, Iannaccone R, Bria E, Carbone I, Transatti L, Piacentini F, Lauro S, Vecchione A, Passariello R. Contrast-enhanced computer tomographic colonography in the follow-up of patients with colorectal-cancer: a feasibility study. *Eur Radiol* 2003;13(4):883-9.
7. Johnson CD, Dachman AH. CT Colonography: the next colon screening examination? *Radiology* 2000;216:331-41.
8. Friendenberg RM. The 21th century: the age of screening. *Radiology* 2002;223:1-4.
9. Samuel G, Feng Li, Marriellen L, Mc Mahon H, Shusuke S, Kunio D. Lung cancer: Performance of automated lung nodule detection in a CT screening programe. *Radiology* 2002;225:685-92.
10. Aird EG, Conway J. Indeterminate solitari pulmonary nodules revealed at population-based CT screening of the lung: using first follow-up diagnostic CT to differenziate benign and malignant lesions. *AJR* 2003; 180: 1255-63.

RUOLO DELLE IMMAGINI NELLA SIMULAZIONE VIRTUALE E NELLA VERIFICA DEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Valeria Landoni, Marcello Benassi

Laboratorio di Fisica Medica e Sistemi Esperti, Istituto Regina Elena, Roma

Introduzione

L'acquisizione di immagini TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) e la simulazione del trattamento sono procedure convenzionali nella pratica radioterapica ma con la nascita del TAC-simulatore il ruolo delle immagini TAC ha acquisito nuovi significati. In particolare, a partire dal set di dati TAC è possibile sia creare un paziente virtuale sul quale eseguire la simulazione sia ricostruire le DRR (*Digitally Reconstructed Radiographs*) che hanno la funzione di immagini di riferimento e che essendo immagini digitali si prestano a successive e diverse elaborazioni.

Struttura tipo di un nuovo reparto di radioterapia

Un reparto nel quale si vuole fare la simulazione virtuale deve essere dotato di alcuni macchinari dedicati e deve essere strutturato in un certo modo: deve essere presente un TAC-simulatore, un sistema di laser mobili e un software dedicato alla simulazione virtuale, il tutto integrato con un sistema di rete informatica che permetta la trasmissione dei dati dalla TAC al simulatore virtuale tramite un server Dicom, la trasmissione dal TPS (*Treatment Planning System*, Sistema per Piani di Trattamento) dei dati del piano di trattamento alla macchina e la gestione globale delle immagini (Figura 1).

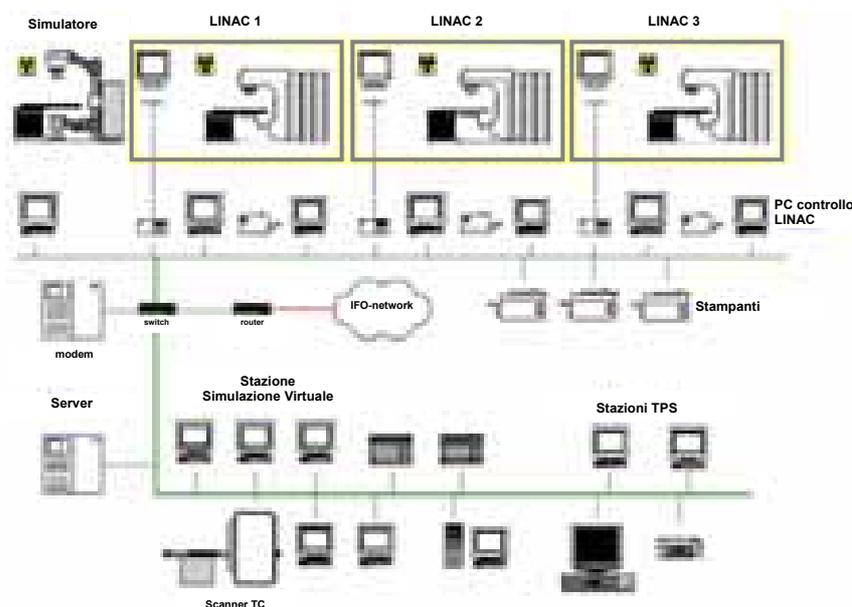


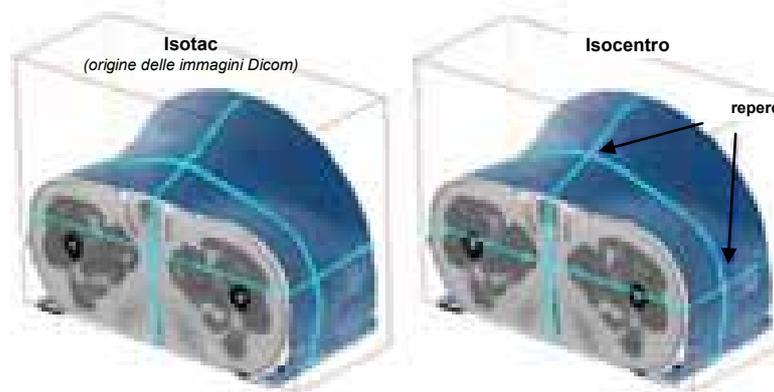
Figura 1. Rete informatica per la gestione delle immagini e dei dati

Ruolo della TAC in radioterapia

La procedura che tradizionalmente porta al piano di cura prevede che il paziente sia sottoposto ad una o più scansioni TAC dalle quali il medico localizza il tumore e gli altri organi dei quali ritiene sia necessario tener conto nella progettazione del piano in modo da assicurare una copertura omogenea del tumore salvaguardando il più possibile i tessuti sani circostanti. In questa fase vengono inoltre posti dei repere radiopachi sulla pelle del paziente che permetteranno di localizzare la posizione dell'isocentro del piano di cura. Dopo avere ottimizzato il piano il paziente viene portato al simulatore dove si procede alla verifica della posizione dell'isocentro e delle entrate dei fasci al simulatore tramite l'acquisizione di immagini radiografiche che verranno poi anche utilizzate come riferimento nel confronto con le immagini portali eseguite all'acceleratore. Con l'avvento dei TAC-simulatori la procedura fin qui descritta ha subito alcune modifiche e tutto il processo si è arricchito di strumenti utili; della possibilità di utilizzare le immagini TAC per definire il volume bersaglio e individuare on line l'isocentro del piano di trattamento nel paziente e di usare i dati TAC per generare le radiografie digitali (DRR). I TAC-simulatori sono TAC, spesso con caratteristiche geometriche (per esempio ampiezza del *gantry* maggiore di quello delle TAC per diagnostica) che permettono di eseguire le scansioni con il paziente già immobilizzato con gli opportuni dispositivi che si useranno poi nel corso della terapia, corredati di un sistema di laser mobili e di un software dedicato per la simulazione virtuale.

Simulazione virtuale

Dopo aver proceduto all'acquisizione delle immagini TAC del paziente immobilizzato si inviano queste immagini tramite un server Dicom al software di simulazione virtuale che provvede a ricostruire un paziente virtuale. Dopo aver delineato sulle immagini TAC il volume bersaglio il medico può immediatamente determinare la posizione dell'isocentro su questo paziente e tramite lo stesso software si procede alla spedizione delle coordinate dell'isocentro ai laser mobili, questi individuano un sistema di riferimento solidale con quello dei laser della TAC e si spostano automaticamente in funzione delle informazioni provenienti dal software di simulazione virtuale ad individuare sulla pelle del paziente la proiezione dell'isocentro (Figura 2).



Spostamenti dalla posizione Isotac alla posizione Isocentro:
 $\Delta x = 5 \text{ mm}$; $\Delta y = 20 \text{ mm}$; $\Delta z = 18 \text{ mm}$

Figura 2. Individuazione isocentro tramite laser mobili

Da questo punto fino all'esecuzione del trattamento non è più necessaria la presenza del paziente perché grazie agli strumenti della simulazione virtuale è possibile procedere alla ottimizzazione del piano di cura con l'ausilio di funzioni grafiche avanzate quali BEV (*Beam's Eye View*), OEV (*Observer's Eye View*), *Model view*, tagli obliqui attraverso il volume, proiezioni dei fasci sulla superficie del paziente e rispetto alle strutture ossee e proiezioni dei volumi, dei fasci e delle schermature sulle DRR (Figure 3 e 4).

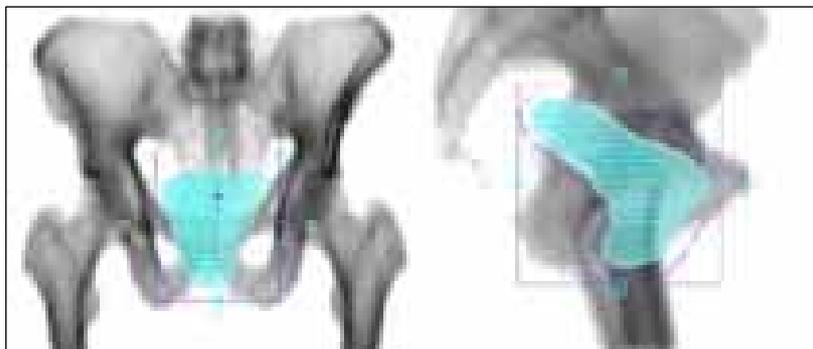


Figura 3. DRR con volume bersaglio

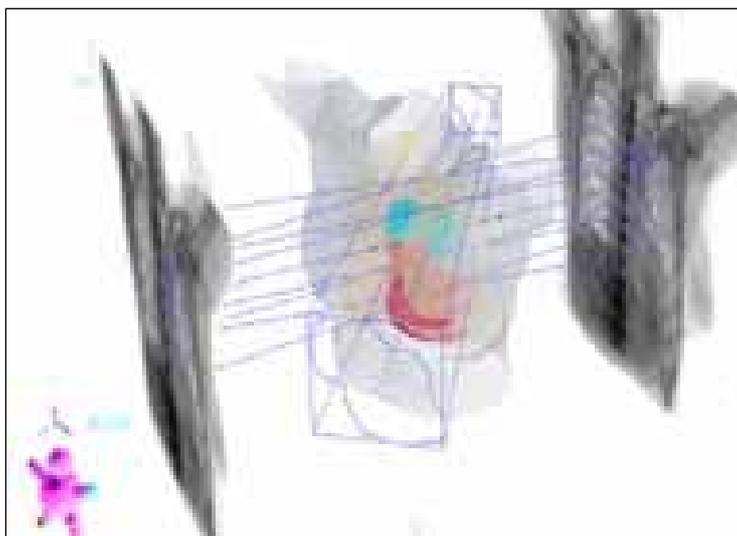


Figura 4. Model view con DRR

Digitally Reconstructed Radiographs

Dal pacchetto di informazioni contenute nei dati TAC, tramite una curva di calibrazione che mette in relazione le densità elettroniche con i numeri Hounsfield, o numeri CT (Figura 5), è possibile risalire alle densità elettroniche dei diversi tessuti e calcolare le DRR. Queste sono

sostanzialmente immagini radiografiche ottenute da un calcolo anziché da una vera interazione radiazione-paziente e per questo motivo sono più versatili; infatti le DRR si prestano ad elaborazioni che consentono di simulare l'interazione solo della radiazione primaria eliminando la diffusa oppure di scegliere diversi volumi e quindi eliminare parti del volume totale del paziente che non sono significative ai fini dell'immagine di riferimento o di simulare l'acquisizione dell'immagine con diverse energie ossia applicare filtri diversi.

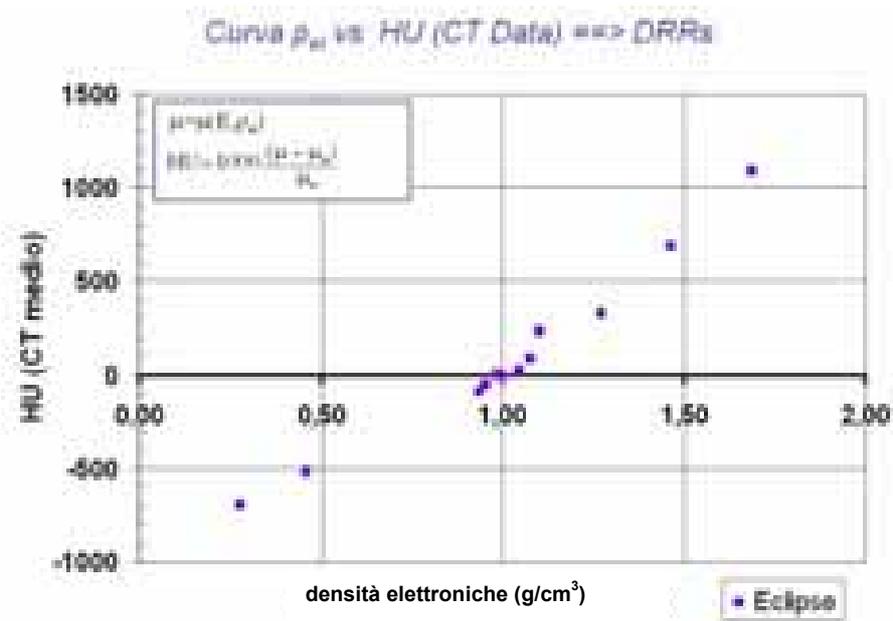


Figura 5. Curva di calibrazione CT vs ρ_{e1}

In questo modo è in generale possibile migliorare la qualità dell'immagine e evidenziare alcuni dettagli anziché altri, come mostrato in Figura 6 dove sono messe a confronto due DRR dello stesso paziente ottenute simulando energie diverse del fascio utilizzato per creare l'immagine.

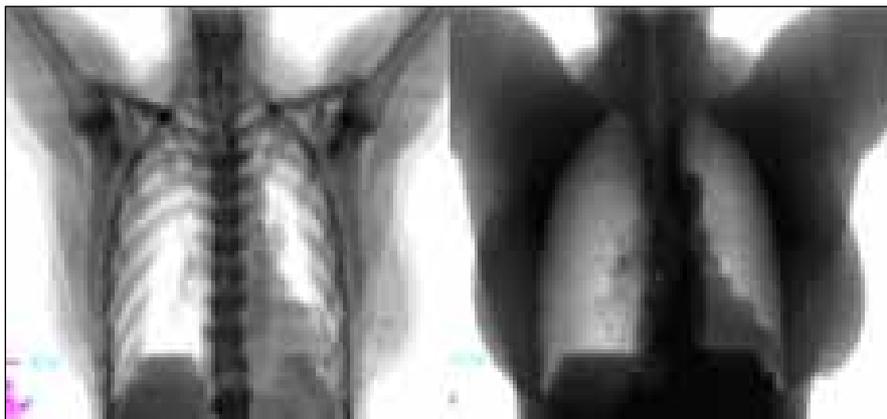


Figura 6. DRR ottenute con due filtri diversi

Verifica del trattamento

La verifica del posizionamento del paziente alla macchina avviene tramite il confronto tra le immagini portali ottenute con EPID (*Electronic Portal Imaging Device*) e le DRR calcolate dal software di simulazione virtuale sulle quali è possibile delineare alcune strutture anatomiche di riferimento, sovrapponendo queste strutture con quelle visibili sull'immagine portale con una tecnica automatica di match delle immagini è possibile determinare la deviazione tra campo di trattamento simulato e campo di trattamento rivelato dall'EPID. Tale procedura permette di stimare deviazioni molto piccole anche dell'ordine del millimetro (Figura 7).

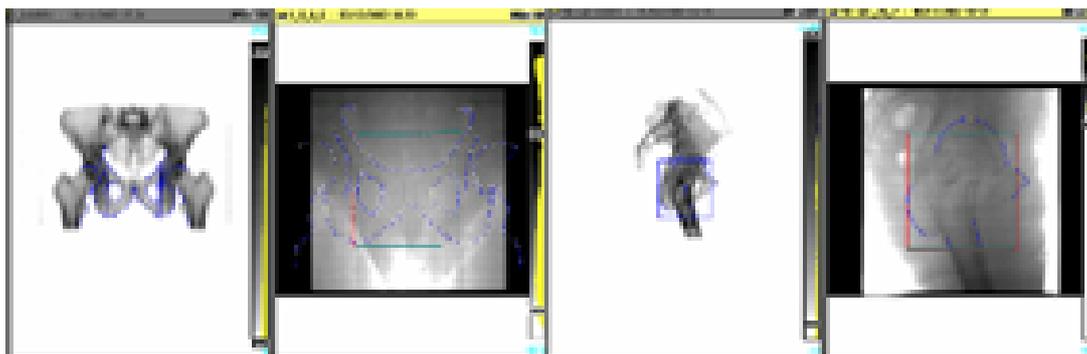


Figura 7. Verifica posizionamento

Conclusioni

Rispetto all'uso che la TAC ha tradizionalmente avuto in radioterapia le nuove tecniche qui descritte permettono di utilizzare in maniera più ampia le informazioni provenienti dalla TAC perché a partire dal pacchetto di dati è possibile ricostruire un paziente virtuale sul quale simulare il trattamento. Con la simulazione virtuale il medico ha a disposizione strumenti che gli permettono a priori di visualizzare il trattamento e di calcolare le DRR al posto delle immagini radiografiche. Si lavora quindi nello spazio virtuale come se si stesse al simulatore reale definendo le orientazioni delle entrate dei fasci, le dimensioni dei campi e gli schermi con il vantaggio che non è richiesta la presenza del paziente. Inoltre il confronto tra set di immagini digitali (DRR vs immagini portali ottenute con EPID) permette una valutazione più accurata degli errori di set-up che può portare anche ad una rivalutazione dei margini per il PTV (*Planning Target Volume*) a seconda delle risorse del reparto.

Bibliografia

1. Siddon RL. Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array. *Med Phys* 1985;12(2):252-5.
2. Sherouse GW, *et al.* Computation of digitally reconstructed radiographs for use in radiotherapy treatment design. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989;18:651-8.
3. Conway J, Robinson MH. CT virtual Simulation. *Br J Radiol* 1997;70 Spec N:s106-18.
4. Fowler J, *et al.* Is alpha/beta for prostate tumours really low? *Int J Radiation Oncology Bio Phys* 2001;50(4):1021-31.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA MULTISTRATO: STATO DELL'ARTE

Giovanni Simonetti, Marco Cariani, Fabrizio Gaudiello, Gianluigi Sergiacomi
Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radiologia Interventistica, Policlinico, Università "Tor Vergata", Roma

Il presente

L'avvento della tecnologia Tomografia Computerizzata multistrato (TCms), introdotta per la prima volta nel 1992, per mezzo di un'apparecchiatura in grado di acquisire informazioni relative a due strati corporei contigui (*CT-twin*) per rotazione del complesso tubo-detettore (*gantry*), ha segnato un passo decisivo nell'ambito dell'*imaging* TC spirale, aprendo le porte a una serie di possibilità diagnostiche sino ad allora solamente auspicabili.

Nel corso degli anni successivi lo sviluppo tecnologico si è mosso seguendo due direzioni parallele: aumentare il numero di strati acquisibili per singola rotazione (sino agli attuali 16 strati) e ottenere una rotazione del *gantry* più veloce (attualmente 0,5 s).

Vediamo ora brevemente quali sono gli indubbi vantaggi offerti da una TCms (1):

– *Riduzione degli artefatti*

Rispetto alle TC spirale a singolo strato riduce drasticamente gli artefatti dovuti ai movimenti volontari e involontari (battito cardiaco, respiratori) e ai tempi di apnea del paziente; migliora la visualizzazione delle strutture vascolari in fase angiografica e la distinzione tra fase arteriosa, venosa e di equilibrio, qualora si effettuino studi multifasici.

– *Migliore risoluzione spaziale*

La velocità di scansione permette di coprire ampi volumi *migliore risoluzione temporale*. Il considerevole incremento nella velocità di scansione di interesse anche con scansioni a strato sottile consentendo un incremento della risoluzione lungo l'asse z, diminuendo gli artefatti da volume parziale e incrementando la nitidezza delle immagini.

– *Più grande copertura anatomica*

Uno dei grandi vantaggi apportati dall'acquisizione contemporanea di più strati è quella di poter coprire più estese porzioni del corpo nello stesso lasso di tempo.

– *Incremento della concentrazione del mezzo di contrasto intra-vascolare*

Poiché la scansione avviene più rapidamente, è possibile somministrare il mezzo di contrasto ad un flusso maggiore migliorando la visualizzazione delle strutture vascolari e mettendo in risalto tutte quelle condizioni patologiche caratterizzate da una ricca vascolarizzazione.

– *Maggiori possibilità di post-processing delle immagini*

L'elevato numero di dati acquisiti consente un notevole miglioramento nel trattamento degli stessi e nell'applicazione dei software dedicati alla elaborazione delle immagini, quali il *Volume Rendering* e la massima intensità di proiezione.

– *Retroricostruzioni senza acquisizione di ulteriori dati*

Uno dei principali vantaggi offerti dalla tecnologia multistrato è quello di ricostruire in modo retrospettivo immagini di spessore differente da quello di acquisizione senza la necessità di effettuare scansioni aggiuntive.

– *Impiego ottimale del tubo radiogeno*

L'elevata velocità di acquisizione consente di effettuare studi di ampi volumi senza surriscaldamento del tubo e quindi senza pause di scansione.

Le attuali apparecchiature TC multistrato, come già accennato, consentono l'acquisizione, nel corso di una singola rotazione del complesso tubo-detettori, di dati relativi a un massimo di 16 strati di spessore submillimetrico contigui del volume corporeo. Il vantaggio maggiore rispetto alle precedenti apparecchiature TC (a 4 o 8 strati per rotazione) consiste non solo nel notevole incremento nella rapidità di esecuzione degli esami, ma anche e soprattutto nella possibilità di ottenere dei *voxel* (elementi di volume) praticamente isotropici ovvero di dimensioni uguali nelle tre dimensioni dello spazio (1). Questa caratteristica fa sì che le immagini elaborate in *post-processing* nel piano coronale e sagittale abbiano una risoluzione spaziale pressoché identica a quella del piano assiale di acquisizione, cosicché aumenta notevolmente la qualità delle immagini multiplanari e dell'*imaging* 3D (*Volume Rendering*, endoscopia virtuale, ecc.) e, di conseguenza, l'accuratezza diagnostica dell'esame. L'enorme miglioramento nelle possibilità di diagnosi offerto oggi dalla TCms risulta strettamente legato al contemporaneo sviluppo di stazioni di lavoro dedicate (*work-station*) al *post-processing* delle immagini con maggiore potenza di calcolo e fornite di algoritmi di elaborazione sempre più avanzati.

È utile a questo punto accennare ai principali algoritmi di ricostruzione. Tra di essi ricordiamo il *MultiPlanar Reformats* (MPR) il quale prevede la possibilità di ricostruire l'immagine su piani diversi (sagittale, coronale od obliquo) da quello di acquisizione e consente all'operatore di studiare l'immagine da più punti di vista.

Altro software particolarmente sfruttato per lo studio del distretto vascolare è il *Maximum Intensity Projection* (MIP) che consiste nel proiettare sul piano di ricostruzione scelto solo i pixel con valori di intensità o densità superiori ad una soglia predeterminata, esaltando quindi, ad esempio, il segnale di ossa e vasi rispetto ai tessuti circostanti, il cui segnale viene invece soppresso. Si può ottenere così una rappresentazione simile a quella angiografica tradizionale senza bisogno di cateterismo arterioso e con la possibilità di scegliere retrospettivamente il piano più idoneo per la valutazione della patologia. Con l'utilizzo di più tecniche combinate possiamo ricostruire le strutture vascolari su piani diversi per sproiettare eventuali sovrapposizioni.

Il *Volume Rendering* (VR) permette di racchiudere i dati ottenuti da una serie di immagini a strati paralleli in un'unica immagine tridimensionale in cui le strutture a diversa densità o intensità sono rappresentate con colori diversi, garantendo una visualizzazione d'insieme delle differenti strutture anatomiche superficiali e profonde. Il modello 3D, offrendo un'immagine vicina alla realtà anatomica, è un utile supporto per il radiologo nella refertazione ma anche per il clinico nella progettazione dell'intervento chirurgico. Queste possibilità hanno già dimostrato la loro validità clinica in svariate applicazioni, soprattutto nella chirurgia maxillo-facciale e ortopedica.

Lo *Shaded Surface Display* (SSD) è una particolare visualizzazione 3D in cui viene rappresentata solo la superficie dei volumi studiati in maniera da poter visualizzare contemporaneamente strutture superficiali e profonde, come, ad esempio, l'albero bronchiale all'interno del parenchima polmonare.

Il *Navigator* è sicuramente la tecnica di *post-processing* maggiormente innovativa in quanto permette di visualizzare la superficie interna della struttura da esplorare e consente la navigazione virtuale al suo interno attraverso una ricostruzione 3D dei dati volumetrici acquisiti con la TCms.

Un altro software che merita di essere descritto è il *Fusion* che permette di fondere le informazioni delle acquisizioni TCms e RM (Risonanza Magnetica) in un'unica immagine così da poter sfruttare la migliore risoluzione spaziale e il dettaglio delle ossa della TC combinati con la migliore risoluzione di contrasto offerta dalla RM.

Sono poi disponibili software per la fusione di immagini TCms e PET (*Positron Emission Tomography*) ottenute con sistemi di acquisizione che accoppiano le due tecniche (PET/TC), così da combinare allo studio morfo-strutturale della TC anche le informazioni metaboliche e funzionali fornite dalla PET.

Sono oggi possibili anche studi funzionali sulla perfusione tessutale mediante particolari protocolli di acquisizione ed elaborazione dei dati con software dedicati (*Perfusion*) utili soprattutto nella caratterizzazione dei fenomeni ischemici cerebrali e dei processi di neoangiogenesi tumorale.

Passiamo ora in rassegna quelle che sono le principali applicazioni cliniche della TCms nello studio dei vari organi e apparati.

Neuroradiologia

La neuroradiologia, sebbene per gran parte sia ancora campo privilegiato della RM, si è giovata grandemente dello sviluppo dell'*imaging* multiplanare e 3D (2) consentito dalle attuali TCms. Per quanto riguarda la patologia ischemica è possibile, al di là del dato morfologico, avere informazioni di tipo funzionale, utili per l'inquadramento fisiopatogenetico e prognostico. Grazie agli studi di perfusione, infatti, siamo in grado di rilevare un danno ischemico di recente insorgenza e valutare l'efficacia di un trattamento trombolitico precoce. Nella patologia aneurismatica lo studio con gli algoritmi MIP e VR consente una perfetta visualizzazione della lesione, definendone in modo accurato l'estensione spaziale così da facilitare la pianificazione e l'esecuzione di un eventuale intervento e ridurre l'insorgenza di complicanze (Figura 1).

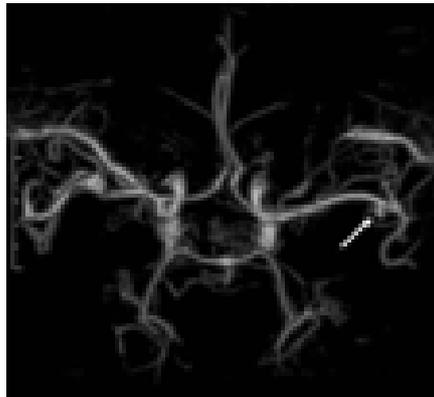


Figura 1. Ricostruzione *Volume Rendering* del poligono di Willis, che mette in evidenza un piccolo aneurisma sacciforme (freccia) della cerebrale media di sinistra

Anche lo studio della patologia neoplastica si giova della costruzione di un modello 3D della lesione con una precisa rappresentazione dei margini e delle relazioni con le strutture anatomiche e funzionali contigue. Inoltre la possibilità di eseguire interventi “virtuali” su tale modello, consente di mettere a punto l’approccio chirurgico meno demolitivo per le strutture sane circostanti. A tal proposito risulta interessante l’impiego del software *Fusion* che consente di visualizzare nella stessa immagine strutture ossee e parenchimali, rendendo ancora più agevole la programmazione e l’esecuzione dell’intervento chirurgico (3) (Figura 2).

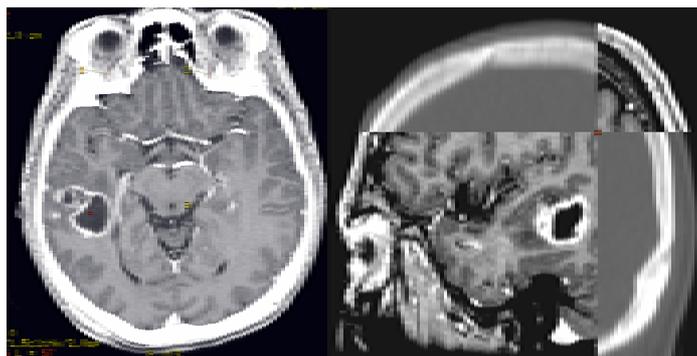


Figura 2. Immagini di fusione TC-RM sul piano assiale e sagittale per la valutazione pre-trattamento di una neoplasia cerebrale

Basandosi sugli algoritmi di ricostruzione 3D e di endoscopia virtuale è attualmente possibile, nel campo della neuroradiologia, effettuare navigazioni virtuali non solo al livello dei vasi intracranici, ma anche nel sistema ventricolare fornendo delle ricostruzioni attraverso le quali il neurochirurgo può orientarsi per l'approccio operatorio più adatto. A livello del collo è possibile studiare i vasi epiaortici in modo da ottenere in maniera non invasiva immagini vascolari simil-angiografiche. La TCms risulta molto accurata nella caratterizzazione morfologica delle placche ateromasiche, evidenziando la presenza di calcificazioni e definendo in maniera precisa il grado di stenosi. Un ulteriore approfondimento diagnostico è possibile grazie all'utilizzo del software *Navigator*, soprattutto nei pazienti portatori di *stent*, in quanto permette di visualizzare facilmente una eventuale stenosi data da un'iperplasia intimale reattiva.

Apparato respiratorio

La TCms è sicuramente la tecnica di *imaging* migliore per lo studio della patologia polmonare sia essa di tipo focale o diffuso.

L'incremento della risoluzione spaziale e temporale ha migliorato la capacità di individuare e caratterizzare i noduli polmonari per i quali la TCms si è dimostrata la tecnica di *imaging* con la maggiore accuratezza diagnostica (Tabella 1).

Tabella 1. Caratterizzazione del nodulo polmonare primitivo: TCms, RM e PET

Tecnica	Sensibilità	Specificità	Accuratezza
TCms	94,8%	90,9%	93,7%
RM	9,4%	88,2%	92,6%
Fluoro-Desossiglucosio-PET (FDG-PET)	9,5%	83%	90%

Tutto questo, oltre a prestarsi a programmi di *screening* del carcinoma broncogeno (4), è utile anche nel monitoraggio dei pazienti metastatici con lesioni secondarie a livello del polmone, nei quali la valutazione nel tempo delle dimensioni di tali lesioni risulta un parametro importante per valutare la risposta alla terapia (Figura 3).

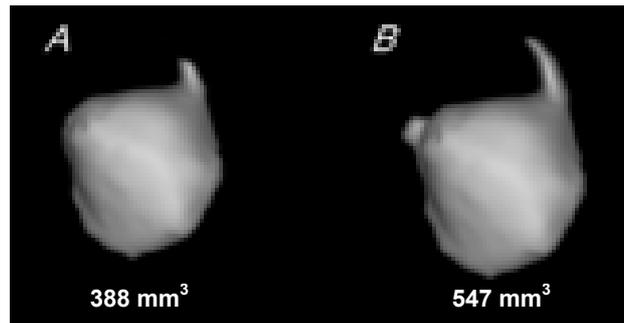


Figura 3. Rappresentazione in VR di un nodulo polmonare sospetto. Esame iniziale (A) e controllo dopo 3 mesi (B): il nodulo ha mostrato un incremento volumetrico del 41%

Un'altra utile applicazione della TCms è lo studio dell'embolia polmonare (5). Le scansioni superveloci a strato sottile permettono di identificare, sempre grazie all'ausilio delle tecniche di *imaging* tridimensionale e di MIP, piccoli emboli anche nei rami arteriosi più periferici.

Notevole impulso ha poi avuto l'utilizzo clinico della Broncoscopia Virtuale. Si può oggi effettuare un'esplorazione dettagliata della trachea e dei bronchi principali sino ai bronchi subsegmentari visualizzando in maniera non invasiva lesioni aggettanti endobronchiali (Figura 4) oppure anomalie congenite delle vie respiratorie, bronchiectasie, fistole e altro. Si può in tal modo, ad esempio, misurare l'estensione di una stenosi tumorale, proseguire a valle della stessa nell'esplorazione e valutare l'eventuale estensione extraluminale della lesione grazie alla visualizzazione dei tomogrammi nelle tre dimensioni dello spazio.

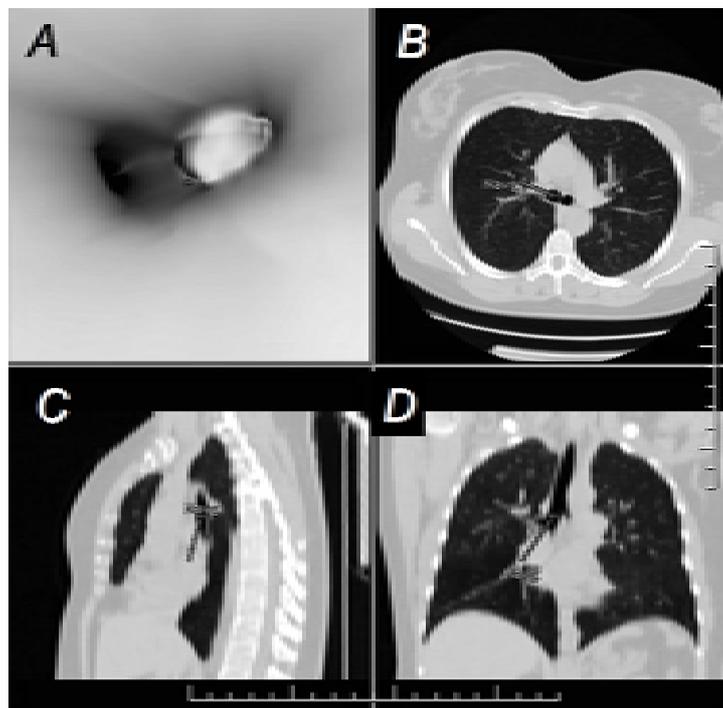


Figura 4. Carcinoide che ostruisce bronco intermedio: broncoscopia virtuale (A), visualizzazione assiale (B), sagittale (C) e coronale (D)

Apparato cardiovascolare

L'apparato cardiovascolare è quello che si è maggiormente giovato delle recenti evoluzioni della TCms.

Le TCms di ultimissima generazione (16 strati per rotazione) sono in grado di acquisire l'intera regione cardiaca nella durata di un singolo battito cardiaco permettendo di sottoporre ad esame Cardio-TC anche quei pazienti con aritmie o frequenza cardiaca troppo elevata sino ad ora studiati solo con la RM.

Il principale impiego della Cardio-TCms è, allo stato attuale, lo studio della cardiopatia ischemica e non è azzardato prevedere che nel prossimo futuro la TCms delle coronarie prenderà probabilmente il posto della coronarografia diagnostica quale valido strumento non-invasivo nella valutazione della patologia steno-occlusiva delle coronarie (6), (7), (8). Già oggi è possibile ottenere informazioni accurate riguardo al decorso e al calibro dei rami coronarici prossimali e distali, alle caratteristiche delle eventuali placche ateromasiche con la relativa significatività emodinamica e alla pervietà di *by-pass* o *stent* nel decorso post-operatorio (Figura 5).

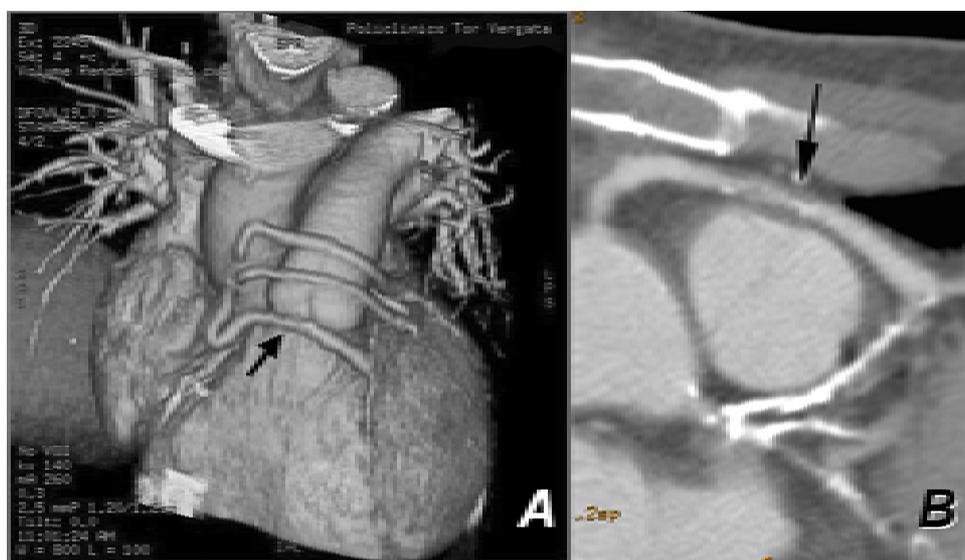


Figura 5. Cardio TC. Ricostruzione *Volume Rendering* di triplo by-pass aorto-coronarico (A) e MIP (B) del by-pass distale che evidenzia una stenosi del terzo medio del graft safenico

Di particolare importanza è la possibilità, mediante software dedicati, di quantificare in modo accurato il calcio coronarico al fine di predire la stabilità della placca ateromasica (9).

Al di là del distretto cardiaco anche lo studio degli altri distretti vascolari ha subito una notevole evoluzione grazie alle nuove possibilità offerte dall'Angio-TCms. Nella valutazione della patologia aortica, sia toracica che addominale, la TCms è attualmente il mezzo diagnostico ideale, in quanto permette di stabilire con un unico esame la presenza, il calibro e l'estensione della patologia aneurismatica (Figura 6).



Figura 6. Aneurisma dell'aorta addominale sottorenale. Visualizzazione MIP (A) e Volume Rendering (B)

Sulla base delle immagini assiali e delle ricostruzioni multiplanari e 3D si valutano quei parametri (colletto, rapporti con le arterie renali, presenza di arterie renali soprannumerarie, trombosi parietale, calcificazioni, angolazione delle iliache comuni, pervietà delle ipogastriche) che indirizzano il paziente verso la chirurgia o il posizionamento di un'endoprotesi. L'Angio-TCms ha, inoltre, completamente sostituito l'impiego diagnostico della DSA (digital subtraction angiography) per quanto riguarda gli aneurismi dei vasi viscerali, la patologia steno-occlusiva delle arterie renali e l'ischemia mesenterica.

Apparato gastrointestinale

La TCms rappresenta la tecnica d'elezione per la valutazione dei parenchimi addominali, la caratterizzazione delle lesioni focali e la loro eventuale stadiazione. I recenti sviluppi tecnologici hanno potenziato le possibilità di studio delle lesioni focali (10) (11) ma soprattutto hanno aperto enormi prospettive nello studio del tubo gastroenterico riducendo il ricorso alle tecniche radiologiche convenzionali.

La possibilità, ad esempio, di studiare, grazie all'elevata velocità di acquisizione della TCms, il fegato in maniera dinamica, seguendo le varie fasi di impregnazione con il mezzo di contrasto (fase arteriosa, portale e tardiva), ha migliorato di molto l'accuratezza nella diagnosi differenziale tra le varie lesioni focali in base al tipo di vascolarizzazione delle stesse (12), (13). Inoltre la valutazione della neoangiogenesi mediante le tecniche di perfusione ha fornito un ulteriore strumento nella distinzione tra neoplasia benigna e maligna.

Con le ricostruzioni MPR (*MultiPlanar Reconstruction*) e VR è poi possibile individuare i rapporti della lesione con l'albero vascolare e biliare e scegliere la modalità terapeutica più idonea.

Laddove l'avvento della tecnologia multistrato ha modificato in maniera totale l'approccio della diagnostica per immagini è nello studio del tubo digerente e, soprattutto, dell'intestino crasso grazie alla Colonscopia Virtuale (14).

Con tale metodica le immagini assiali ottenute con una scansione a strato sottile dell'addome e della pelvi (il tempo di apnea con una TCms a 16 strati è all'incirca di 10 s) vengono

successivamente rielaborate con un software specifico al fine di ottenere delle ricostruzioni bidimensionali, tridimensionali e virtuali del colon. Si può dunque “navigare” virtualmente all’interno del colon sia in direzione retrograda (retto-cieco) che anterograda (cieco-retto), con una visualizzazione della mucosa del crasso simile a quella ottenibile con l’endoscopia tradizionale superando altresì ostacoli impossibili da evitare con l’impiego di quest’ultima (Figura 7).

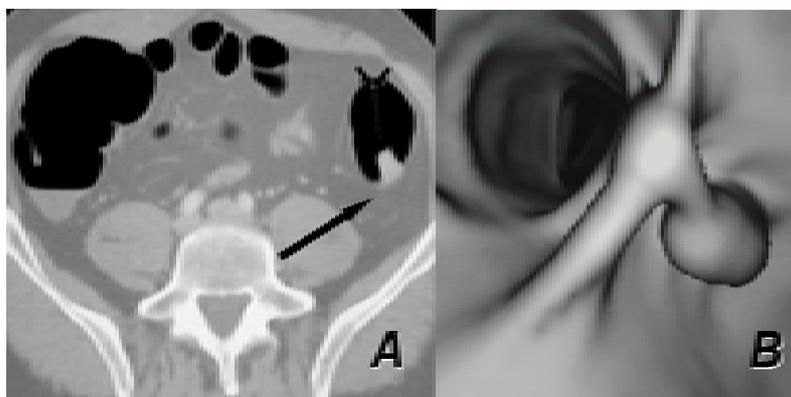


Figura 7. Formazione polipoide pedunculata di 9 mm a carico del colon discendente. immagine assiale (A) e colonscopia virtuale (B)

I moderni programmi di elaborazione forniscono inoltre la possibilità di effettuare una dissezione virtuale di tutto il colon in modo da visualizzarlo in un’unica immagine (come in un reperto chirurgico) fornendo una visione d’insieme e permettendo di effettuare precise misurazioni riguardo la localizzazione di eventuali lesioni polipoidi. Sono in corso di validazione clinica degli specifici algoritmi per la diagnosi automatica delle formazioni polipoidi (*Computer-Aided Diagnosis, CAD*) (15).

I vantaggi di questa metodica diagnostica sono dunque rappresentati dalla possibile visualizzazione panoramica del colon anche in caso di tumore occlusivo e pertanto dalla possibilità di individuare un tumore sincro anche ove non sia eseguibile una pancolonscopia. La possibilità di analizzare contemporaneamente le strutture parenchimali addominali e pelviche consente, inoltre, di identificare patologie extraintestinali misconosciute come localizzazioni metastatiche, aneurismi dell’aorta addominale, litiasi della colecisti, calcolosi pielo-ureterale, ecc.

La Colonscopia Virtuale ha l’indubbio vantaggio di essere maggiormente accettata dai Pazienti rispetto alla colonscopia tradizionale, non ha bisogno né di anestesia né di sedazione e non presenta complicanza alcuna. Oltre a ciò il basso costo, la possibilità di effettuare una stadiazione in caso di tumore, associando l’utilizzo di mezzo di contrasto organo-iodato per via endovenosa e una dose di radiazioni minima (circa 10 mSv), contribuiscono a rendere la Colonscopia Virtuale un utile strumento nello *screening* del carcinoma del colon.

I suoi limiti sono rappresentati dall’impossibilità di effettuare biopsie al momento della diagnosi di lesioni parietali, dalla bassa sensibilità per lesioni piatte e dalla scarsa sensibilità nell’individuare lesioni inferiori a 3 mm, sebbene anche l’endoscopia tradizionale non abbia in tali casi una sensibilità molto più elevata.

Apparato urinario

I recenti sviluppi della TCms hanno migliorato notevolmente la valutazione dei principali quadri patologici anche a livello dell'apparato urinario (16). L'angio-TCms consente di studiare in maniera non invasiva la patologia steno-occlusiva e aneurismatica delle arterie renali nei pazienti con ipertensione nefrovascolare limitando il ruolo della DSA all'esecuzione delle sole procedure interventistiche. L'*imaging* multiplanare e 3D può essere impiegato nella stadiazione delle neoplasie renali con la possibilità di valutare in maniera precisa l'estensione intra ed extraparenchimale e i rapporti con la componente escretoria e vascolare, fornendo al chirurgo le informazioni necessarie al fine di stabilire se effettuare un intervento di tipo conservativo o demolitivo.

La TCms si è dimostrata, inoltre, la tecnica d'elezione nella definizione della patologia litiasica renale e uretero-vescicale, sostituendo l'urografia perfusionale e consentendo di visualizzare anche piccole formazioni litiasiche a livello renale e ureterale.

Nella fase escrettrice mediante l'algoritmo MIP, con una visualizzazione sovrapponibile a quella dell'urografia perfusionale tradizionale, è possibile valutare il grado di ostruzione dell'uretere dovuto al calcolo e l'eventuale dilatazione a monte (Figura 8).

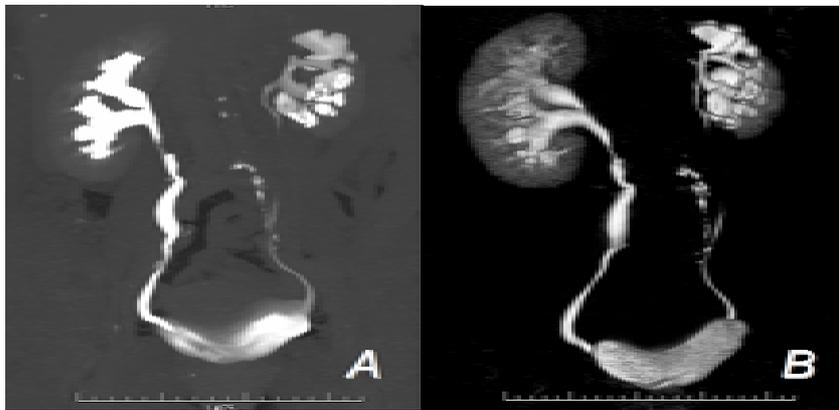


Figura 8. Uro-TC con ricostruzione MIP (A) e VR (B). Calcolosi multipla bilaterale con dilatazione dei calici e pieloureterale a destra. A sinistra notevole assottigliamento della quota parenchimale

A livello vescicale, accanto alle ricostruzioni bidimensionali multiplanari e 3D, vi è la possibilità, proprio per la conformazione anatomica dell'organo, di effettuare una navigazione virtuale, ricreando le stesse condizioni di una cistoscopia convenzionale. Si può così evidenziare e definire spazialmente in maniera accurata la presenza di formazioni sessili o peduncolate che aggettino nel lume, o evidenziare tramite fistolosi con le strutture adiacenti quali il retto e la vagina.

Apparato muscolo-scheletrico

La TCms risulta essere un efficace strumento per la valutazione del sistema muscolo-scheletrico (17), soprattutto per lo studio dettagliato delle strutture ossee nella patologia traumatica, flogistica e neoplastica, sia nella fase diagnostica che in quella terapeutica, nonché nel follow-up (consolidazione di fratture, valutazione dell'osso periprotetico e recidive di

malattia). Una recente applicazione disponibile è quella tomodensitometrica per la determinazione della quantità di contenuto minerale dell'osso (QCT).

In traumatologia la TC è utilizzata per la dimostrazione di fratture difficilmente evidenziabili con un esame radiografico convenzionale (18), consentendone una precisa rappresentazione multiplanare e volumetrica, e offrendo la migliore definizione del possibile coinvolgimento delle strutture vascolari, dei tessuti molli perischeletrici oppure degli organi adiacenti.

Nella diagnosi dei processi infettivi (osteomieliti e ascessi) e della patologia neoplastica la TCms permette la definizione dei compartimenti coinvolti (sottocutaneo, fascia, muscolo, osso) e la valutazione dell'estensione del processo, dimostrando elevata sensibilità nel rilevare la distruzione della corticale ossea e la presenza di calcificazioni intralesionali.

TCms e radioterapia

Infine per concludere questa breve rassegna sulle principali applicazioni cliniche della TCms possiamo fare alcuni cenni sul ruolo attuale che essa riveste in radioterapia.

Lo sviluppo di software dedicati uniti alle intrinseche qualità di risoluzione spaziale e temporale della TCms ha permesso di ottenere una più rapida acquisizione del volume corporeo in cui è presente la lesione tumorale e una maggiore precisione nella definizione del piano di trattamento fornendo al radioterapista una serie di utili strumenti che hanno permesso di ridurre nettamente l'intervallo di tempo che intercorre tra il momento diagnostico, il piano di trattamento e quello terapeutico (Figura 9).

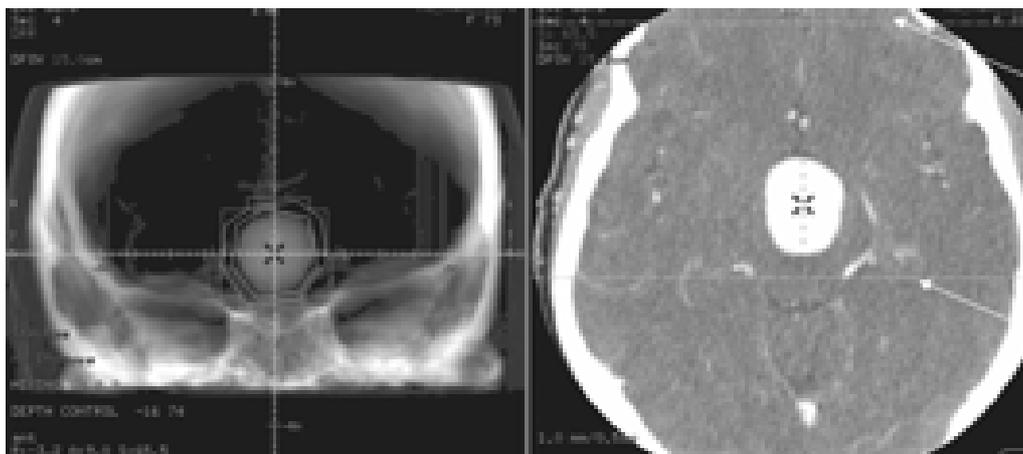


Figura 9. Esempio di visualizzazione di piano di trattamento per neoplasia cerebrale

Il futuro prossimo

Sino ad ora abbiamo analizzato le possibilità tecniche e le relative applicazioni cliniche offerte attualmente dalla TC multistrato; ma già possiamo gettare uno sguardo al futuro e accennare ad alcuni dei prossimi sviluppi tecnologici della TC.

Gating respiratorio

Sono in fase avanzata studi sulla possibilità di effettuare scansioni sincronizzate con il respiro del paziente in modo da permettere acquisizioni di lunga durata e una perfetta definizione della lesione senza la presenza di artefatti da movimento.

La sincronizzazione respiratoria offre indubbi vantaggi soprattutto nella definizione dei piani e del volume corporeo interessato nei trattamenti radioterapici. Ulteriori applicazioni potrebbero essere trovate negli studi di perfusione degli organi addominali (laddove la necessaria prolungata apnea respiratoria del paziente può essere ostacolo importante alla buona riuscita dell'esame), in quelli di fusione PET/TC e nell'analisi nei noduli polmonari, per la quale l'accurato processo di segmentazione dell'area di interesse riveste un ruolo fondamentale.

Nuovo sistema detettoriale

Le moderne TC multistrato si basano su di un sistema detettoriale costituito da file contigue di detettori allo stato solido di dimensioni millimetriche o submillimetriche (24 file nel sistema Light Speed¹⁶ della GE medical systems): questo fa sì che la copertura anatomica del paziente per singola rotazione del *gantry* sia comunque limitata (2 cm nella Light Speed¹⁶).

Sono in stato avanzato di realizzazione delle TC con detettori costituiti da una matrice di elementi sensibili (matrice TFT) disposti su piastre di vetro di grandi dimensioni (30, 40 cm) e ricoperti da una strato di silicio amorfo. Questi detettori consentono dunque un'elevata copertura anatomica diminuendo di gran lunga i tempi di scansione e incrementando notevolmente la risoluzione spaziale delle immagini acquisite: gli studi effettuati sino ad ora solo su animali hanno permesso di ottenere risoluzioni spaziali anche al di sotto dei 100 micron (Figura 10).

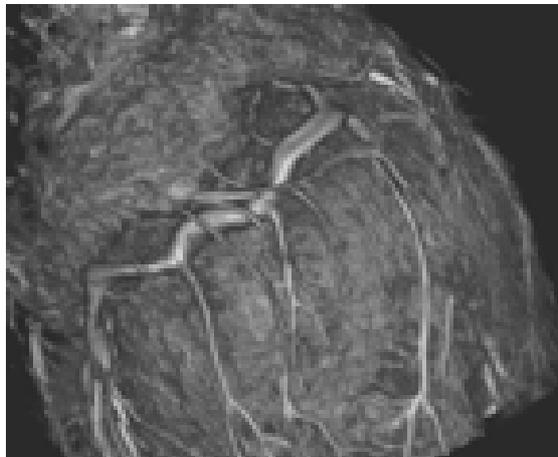


Figura 10. Rappresentazione in *Volume Rendering* di un cuore di maiale con una risoluzione spaziale di 160 micron

Restano ancora da risolvere alcuni problemi tecnici prima di un loro effettivo impiego clinico, tra i quali la difficoltà degli attuali sistemi hardware e software nel gestire ed elaborare in tempo reale l'enorme mole di informazioni generate durante la scansione.

Bibliografia

1. Horton KM, Sheth S, Corl F, Fishman EK. Multidetector row CT: principles and clinical applications. *Crit Rev Comput Tomogr* 2002;43(2):143-81.
2. Bernd F, Tomandl, Peter Hastreiter, Christof Rezk-Salama, *et al.* Local and remote visualization techniques for interactive direct volume-rendering in neuroradiology. *RadioGraphics* 2001;21:1561-72.
3. Stephen J. Swensen, James R. Jett, Thomas E. Hartman, David E. Midthun, Jeff A. Sloan, Anne-Marie Sykes, Gregory L. Aughenbaugh, Medy A. Clemens. Lung cancer screening with CT: Mayo clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-61.
4. Remy-Jardin M, Tillie-Leblond I, Szapiro D, Ghaye B, Cotte L, Mastora I, Delannoy V, Remy JCT. Angiography of pulmonary embolism in patients with underlying respiratory disease: impact of multislice CT on image quality and negative predictive value. *Eur Radiol* 2000;12(8):1971-8.
5. Achenbach S, Giesler T, Ropers D, *et al.* Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, Retrospectively Electrocardiographically-Gated, Multislice Spiral Computed Tomography. *Circulation* 2001;103:2535-8.
6. Koen Nieman, Matthijs Oudkerk, Benno J. Rensing, *et al.* Coronary angiography with Multislice Computed Tomography. *The Lancet* 2001;(24)357:599-603.
7. Kopp AF, Kuttner A, Heuschmid M, Schroder S, Ohnesorge B, Claussen CD. Multidetector-row CT cardiac imaging with 4 and 16 slices for coronary CTA and imaging of atherosclerotic plaques. *Eur Radiol* 2002;12(Suppl 2):S17-24.
8. Ohnesorge B, Flohr T, Fischbach R, Kopp AF, Knez A, Schröder S, Schöpf UJ, Crispin A, Klotz E, Reiser MF, Becker CR. Reproducibility of coronary calcium quantification in repeat examinations with retrospectively ECG-gated multisection spiral CT. *Eur Radiol* 2002;12(6):1532-40.
9. Sure U, Benes L, Riegel T, Schulte DM, Bertalanffy H. Image fusion for skull base neuronavigation. Technical note. *Neurol Med Chir* 2002;42(10):458-61.
10. Brizi MG, Natale L, Manfredi R, Sallustio G, Vecchioli A, Marano P. High resolution spiral computed tomography of the pancreas. *Rays* 2001;26(2):111-5.
11. Park SJ, Han JK, Kim TK, Choi BI. Three-dimensional spiral CT cholangiography with minimum intensity projection in patients with suspected obstructive biliary disease: comparison with percutaneous transhepatic cholangiography. *Abdom Imaging* 2001;26(3):281-6.
12. Kawata S, Murakami T, Kim T, Hori M, Federle MP, Kumano S, Sugihara E, Makino S, Nakamura H, Kudo M. Multidetector CT: diagnostic impact of slice thickness on detection of hypervascular hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 2002;179(1):61-6.
13. Kopp AF, Heuschmid M, Claussen CD. Multidetector helical CT of the liver for tumor detection and characterization. *Eur Radiol* 2002;12(4):745-52.
14. Macari M, Bini EJ, Xue X, Milano A, Katz SS, Resnick D, Chandarana H, Krinsky G, Klingenberg K, Marshall CH, Megibow AJ. Colorectal neoplasms: prospective comparison of thin-section low-dose multi-detector row CT colonography and conventional colonoscopy for detection. *Radiology* 2002;224(2):383-92.
15. Summers RM, Johnson CD, Pusanik LM, Malley JD, Youssef AM, Reed JE. Automated polyp detection at CT colonography: feasibility assessment in a human population. *Radiology* 2001;219(1):51-9.
16. Schreyer HH, Uggowitz MM, Rupopert-Kohlmayr A. Helical CT of the urinary organs. *Eur Radiol* 2002;12(3):575-91.
17. Scott E, Pretorius, Fishman EK. Volume-rendered three-dimensional Spiral CT. musculo-skeletal applications. *RadioGraphics* 1999;19:1143-60.
18. Wedegartner U, Gatzka C, Rueger JM, Adam G. Multislice CT (MSCT) in the detection and classification of pelvic and acetabular fractures. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2003;175(1):105-11.

INTEGRAZIONE DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA-RISONANZA MAGNETICA NELLA DEFINIZIONE DEI VOLUMI DI TRATTAMENTO IN RADIOCHIRURGIA

Cristina Mantovani (a), Christian Fiandra (a), Simona Allis (a), Giancarlo Beltramo (b), Laura Rizzo (c), Riccardo Ragona (a), Stefania Greco Crasto (c), Marco Marchello (a), Gian Luca Sannazzari (a)

(a) Dipartimento di Oncologia, Divisione di Radioterapia, Università di Torino

(b) Dipartimento di Oncologia, Divisione di Radioterapia, Ospedale S. Giovanni Battista di Torino

(c) Dipartimento di Radiodiagnostica, Ospedale S. Giovanni Battista di Torino

La radiochirurgia è stata applicata negli ultimi anni nel trattamento delle metastasi cerebrali in alternativa all'exeresi chirurgica in situazioni cliniche selezionate, in virtù della recente disponibilità di strumenti tecnologici adeguati e dell'evoluzione delle tecniche di *imaging*. Tale tecnica radioterapica ad alta precisione consente di somministrare una dose elevata di radiazioni, in un'unica frazione, ad un volume bersaglio ben circoscritto, utilizzando un fascio molto collimato, con risparmio dei tessuti sani circostanti, grazie ad una rapida caduta della dose immediatamente oltre i margini della lesione.

Dai dati presenti in letteratura (1-4) si evince come la radiochirurgia rappresenti una valida alternativa all'exeresi chirurgica nei pazienti affetti da metastasi cerebrali, con tassi di controllo locale che oscillano tra l'80-90% e una sopravvivenza mediana di 7-12 mesi.

La realizzazione di questo tipo di metodica è stata resa possibile grazie agli enormi progressi recentemente conseguiti dalle tecniche di diagnostica per immagini (Tomografia Computerizzata, TC, e Risonanza Magnetica, RM) che permettono di definire con estrema precisione la sede e la morfologia del focolaio da sottoporre ad irradiazione e, soprattutto, grazie all'elaborazione elettronica dei dati desunti dagli studi di *imaging* e ricostruiti in tre dimensioni (3D).

Nella pianificazione del trattamento radioterapico, la TC rappresenta l'esame di scelta in virtù della elevata accuratezza spaziale.

Negli ultimi anni, la RM ha permesso di incrementare in modo significativo l'accuratezza e la precisione in campo radioterapico, grazie ad un elevato dettaglio anatomico e ad un migliore contrasto dei tessuti molli. Nonostante questi vantaggi, il solo utilizzo dei dati della RM per la pianificazione del trattamento radioterapico non è consigliabile, in quanto: (a) l'intensità dei pixel non è correlata alla densità dell'elettrone ed è strettamente dipendente dalla specifica sequenza di immagini usate; (b) la disomogeneità dei campi di radiofrequenze provoca variazioni di intensità delle immagini RM; (c) le varie distorsioni geometriche sono prodotte dalla disomogeneità del campo magnetico principale e dalla non linearità dei gradienti; (d) infine, non sono prese in considerazione le complesse disomogeneità osso/aria.

La tecnica di *image fusion* TC-RM, consentendo di integrare elettronicamente le informazioni anatomo-strutturali fornite dalle immagini TC con quelle, sovente complementari fornite dalla RM, può portare un contributo determinante al fine di ottimizzare la definizione dei contorni del volume bersaglio e dei tessuti sani circostanti.

Tale metodica è, infatti, in grado di combinare la superiorità della RM nella sensibilità diagnostica con quella della TC nella definizione spaziale.

L'obiettivo del nostro studio è valutare se la tecnica di *image fusion* TC-RM possa incrementare e migliorare la definizione del volume di trattamento radioterapico, rispetto alla sola TC, nei pazienti affetti da metastasi cerebrali sottoposti a trattamento radiochirurgico.

Lo studio è stato condotto su quattro pazienti affetti da metastasi cerebrali singole sottoposti a radiocirurgia – Dose Focolaio Totale (DFT) 18-24 Gy – c/o il nostro Istituto. In tutti i pazienti la neoplasia primitiva era di origine polmonare.

I pazienti in studio sono stati sottoposti a TC e RM dell'encefalo con mezzo di contrasto in condizioni di stereotassi, e sulle scansioni TC e RM è stato delineato il *Gross Tumor Volume* (GTV). La procedura di sovrapposizione delle immagini è stata eseguita mediante il software "STP3 Leibinger", utilizzando come reperi i localizzatori stereotassici radioopachi alla TC e iperintensità alla RM.

Sono stati successivamente confrontati i volumi bersaglio disegnati sulle immagini di entrambe le metodiche, mediante la rilevazione delle dimensioni osservate dopo la sovrapposizione e la fusione delle immagini. Dal momento che le misurazioni effettuate dovevano poter essere comparabili, è stato eseguito un controllo di qualità sull'asse orizzontale e sull'asse verticale, su cui sono state misurate le distanze tra i reperi puntiformi centrali situati ai lati del contorno della teca cranica. I valori ottenuti indicano un buon accordo tra le due metodiche con una differenza osservata compresa entro 1 mm.

Per ogni paziente sono state prese in considerazione tre immagini TC e RM, anatomicamente correlabili tra loro in cui fosse presente la lesione, generalmente le due scansioni periferiche e quella centrale, e su queste sono stati disegnati i contorni del volume bersaglio. Sono state quindi misurate le dimensioni massime delle lesioni lungo le direzioni antero-posteriore, latero-laterale e cranio caudale, sia sulla TC che sulla RM.

I risultati, rappresentati dalle rette di regressione lineare (Figure 1-3), mostrano, con buona correlazione statistica, un buon accordo tra le due metodiche per lesioni di piccole dimensioni lungo tutte le direzioni considerate (antero-posteriore, latero-laterale e cranio caudale).

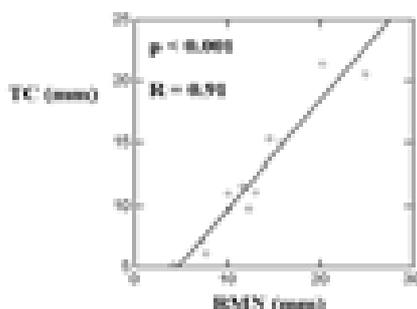


Figura 1. Direzione antero-posteriore: confronto TC-RM

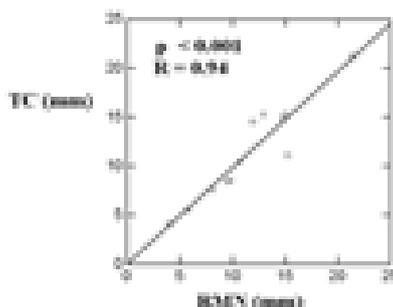


Figura 2. Direzione latero-laterale: confronto TC-RM

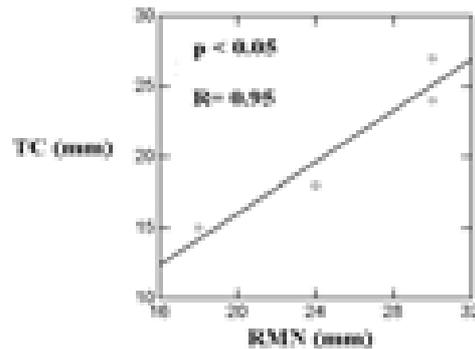


Figura 3. Direzione cranio-caudale: confronto TC-RM

In un secondo tempo, è stata condotta un'analisi delle differenze di volume delle lesioni, calcolate alla TC e alla RM. Nella Figura 4 sono rappresentati i valori assoluti mediante retta di regressione lineare, in cui si può osservare una differenza dell'ordine dell'8%.

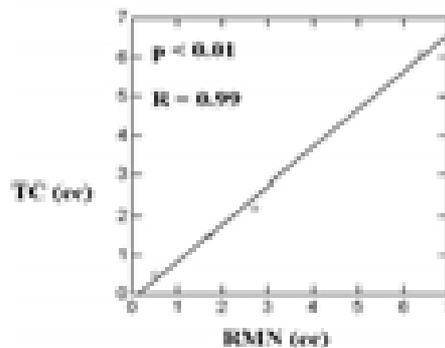


Figura 4. Confronto volume TC-RM

La RM grazie ad un'elevata risoluzione di contrasto e ad un'eccellente visualizzazione delle diverse componenti tessutali ha consentito negli ultimi anni un netto miglioramento nella possibilità di individuare e definire le lesioni intracraniche (5).

I dati presenti in letteratura (6, 7), peraltro solo nell'ambito di neoplasie cerebrali primitive, mostrano come l'integrazione delle immagini TC-RM consenta una più accurata localizzazione del volume bersaglio grazie ad una più precisa delineazione dei contorni del GTV.

I risultati del nostro studio sembrano suggerire come per lesioni di piccole dimensioni entrambi gli esami siano da considerarsi pressoché sovrapponibili nel definire i contorni del target lungo tutte le direzioni considerate.

I dati ottenuti sono tuttavia preliminari e necessitano di ulteriori approfondimenti su un ampio campione di pazienti.

Bibliografia

1. Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1992;76: 444-9.

2. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, Kinsella TJ, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta MP. A multi-institutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:27-35.
3. Engenhardt RB, Kimmig N, Hover KH, Wowra B, Romahn J, Lorenz WJ, van Kaick G, Wannemacher M. Long term follow up for brain metastases treated by percutaneous single high dose irradiation. *Cancer* 1993;71:1353-61.
4. Flickinger JC, Kondziolka D, *et al.* A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:797-802.
5. Taphoorn MJB, *et al.* Imaging of brain metastases. Comparison of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). *Neuroradiology* 1989;31:391-5.
6. Lattanzi JP, Fein DA, McNeeley W, Shaer AH, Movsas B, Hanks GE. Computed tomography-Magnetic Resonance Image Fusion: A clinical Evaluation of an innovative approach for improved tumour localization in primary central nervous System lesions. *Radiat Oncol Invest* 1997;5:195-205.
7. Kooy HM, *et al.* Image fusion for stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(5):1229-34.

INTEGRAZIONE DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA-RISONANZA MAGNETICA NELLA DEFINIZIONE DEI VOLUMI NEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

Alessia Guarneri (a), Maria Grazia Ruo Redda (a), Riccardo Ragona (a), Francesca Romana Giglioli (c), Giuseppe Isolato (b), Gian Luca Sannazzari (a)

(a) *Divisione di Radioterapia, Università degli Studi di Torino*

(b) *Divisione di Radiodiagnostica, Università degli Studi di Torino*

(c) *Dipartimento di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Giovanni Battista di Torino*

L'introduzione di sofisticati sistemi per l'elaborazione dei piani di trattamento con modalità tridimensionale, la gestione automatica del trattamento e la valutazione della qualità dello stesso in tempo reale con sistemi elettronici, hanno determinato lo sviluppo della tecnica conformazionale tridimensionale (*Three Dimensional-Conformal Radiation Therapy*, 3D-CRT).

Numerosi trial clinici randomizzati hanno dimostrato che nei pazienti affetti da carcinoma della prostata in stadio localizzato la 3D-CRT rappresenta una valida alternativa alla chirurgia, con risultati a lungo termine sovrapponibili a quelli ottenuti con la prostatectomia radicale (1, 2).

La 3D-CRT consente di somministrare una dose elevata (fino al 20% in più rispetto alla tecnica convenzionale) al volume bersaglio determinando un più alto tasso di controllo locale (3, 4). Inoltre, mediante l'approccio conformazionale è possibile ridurre il volume di tessuto sano circostante che riceve la dose massima, con accettabile tossicità a carico delle strutture critiche adiacenti.

I progressi tecnologici degli ultimi anni, e in particolare la disponibilità di acceleratori lineari dotati di testate con collimatore multilamellare e lo sviluppo di software dedicati hanno permesso di mettere a punto una nuova tecnica conformazionale con intensità modulata del fascio (*Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT). Quest'ultima permette di ottenere, rispetto alla 3D-CRT convenzionale, un incremento (fino a 81 Gy e oltre) e una migliore distribuzione della dose a carico degli organi critici retto e vescica.

La realizzazione di tali tecniche implica una dettagliata e accurata definizione dei volumi di interesse radioterapico sulle immagini di Tomografia Computerizzata (TC). Le immagini TC sono geometricamente corrette, ma offrono uno scarso contrasto nella valutazione di tessuti molli; al contrario, la grande latitudine di contrasto della Risonanza Magnetica (RM) permette analisi estremamente dettagliate delle differenti componenti tissutali, differenziando, con buona specificità, la neoplasia dal tessuto peritumorale.

Le informazioni addizionali e complementari fornite dallo studio RM possono essere integrate nei sistemi di pianificazione del trattamento basato sullo studio TC (5-7). La successiva elaborazione, mediante software dedicati, dei dati TC ed RM consente la "Fusione delle Immagini" (*image fusion*), e quindi una più precisa definizione dei volumi di trattamento.

Queste considerazioni ci hanno spinto a valutare quale potesse essere il possibile contributo della RM, mediante la tecnica di fusione delle immagini, nella definizione del *Clinical Target Volume* (CTV).

Presso l'Istituto di Radioterapia dell'Ospedale San Giovanni Battista di Torino è stato condotto uno studio su 8 pazienti affetti da carcinoma intracapsulare della prostata (stadio T2a-T2b), sottoposti a radioterapia conformazionale.

È stato effettuato uno studio preliminare che permettesse di determinare il grado di accuratezza della metodica di sovrapposizione delle immagini e, a tale scopo, è stato utilizzato,

in entrambe le metodiche, un localizzatore stereotassico contenente dei reperi radio-opachi. Per il confronto sono state utilizzate le distanze fra i reperi radio-opachi reali, certificate dalla ditta fornitrice. I risultati riportati indicano un accordo entro il millimetro di incertezza fra i valori ottenuti in TC ed RM e i valori certificati, in entrambe le metodiche.

Tutti i pazienti sono stati immobilizzati in posizione prona, con cast termoplastico personalizzato, e successivamente sottoposti all'esecuzione di esame TC ed RM senza mezzo di contrasto. Sulle immagini TC ed RM, acquisite con uno spessore di 3 mm e ricostruite con un intervallo di 3 mm, sono stati delineati i contorni del CTV e i contorni degli organi e delle strutture considerati critici, quali il retto, la vescica e le teste femorali.

La sovrapposizione delle immagini TC-RM, mediante software dedicato, è stata effettuata individuando, nella sinfisi pubica e nei margini dell'acetabolo, i punti di reperi anatomici di maggiore affidabilità geometrica. A tale scopo è stato utilizzato un insieme di punti di reperi variabili da 9 a 15. Mediante un algoritmo di calcolo è stata verificata la corrispondenza dei punti tra le immagini TC e le immagini RM. In tutti i pazienti sono stati individuati il numero e la disposizione di punti più ottimale al fine di ottenere sempre una incertezza nella sovrapposizione dei punti (fornita dall'algoritmo di calcolo) inferiore a 1.5 mm.

Si è poi proceduto alla integrazione quantitativa delle informazioni fornite dalle immagini RM nei sistemi di pianificazione del trattamento basato su TC, combinando la superiorità della TC nella definizione spaziale con quella della RM nella risoluzione di contrasto. Il software sovrappone i *landmark* uno ad uno, adattando se necessario l'immagine RM all'immagine TC: per adattamento si intendono le operazioni di rototraslazione e ridimensionamento dell'immagine RM che eventualmente possono rendersi necessarie.

Successivamente sono state effettuate misurazioni delle dimensioni del CTV.

Lungo la direzione antero-posteriore i risultati relativi ai valori medi mostrano solo modeste differenze a tutti i livelli analizzati (base, centro, apice). Dalla retta di regressione lineare è evidente come per piccoli valori si possano notare solo modeste differenze mentre a dimensioni di 50 mm, ottenute in RM, corrispondano valori superiori di 5 mm (Figura 1).

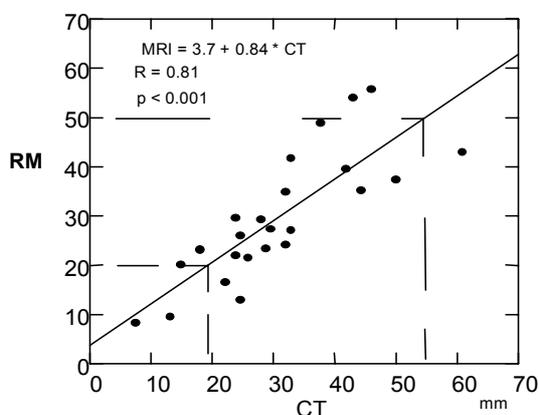


Figura 1. Dimensione antero-posteriore confronto TC-RM

Lungo al direzione latero-laterale si osservano differenze medie, soprattutto a livello della base e del corpo centrale, variabili da 4 a 10 mm, in entrambi i casi statisticamente significativi ($p < 0.05$). La retta di regressione mostra a dimensioni laterali di 80 mm con RM una sovrastima della TC di circa 10 mm (Figura 2).

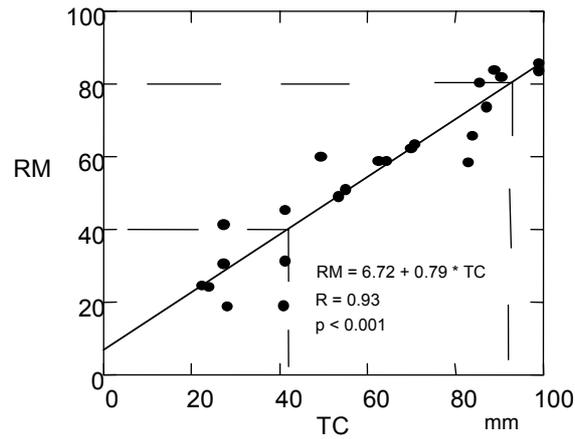


Figura 2. Dimensione latero-laterale: confronto TC-RM

L'analisi delle misure effettuate lungo l'asse cranio-caudale mostra una sovrastima della TC di circa 5 mm rispetto alla RM. La retta di regressione lineare indica un buon accordo per piccole dimensioni della ghiandola, mentre si osserva una apprezzabile differenza per dimensioni maggiori (Figura 3). La misurazione delle distanze tra centro-apice e centro-base, rispettivamente in RM e TC, indicano una maggiore discrepanza a livello dell'apice (25.3 mm in RM vs 27.8 mm in TC) piuttosto che alla base (27 mm vs 28.8 mm in TC).

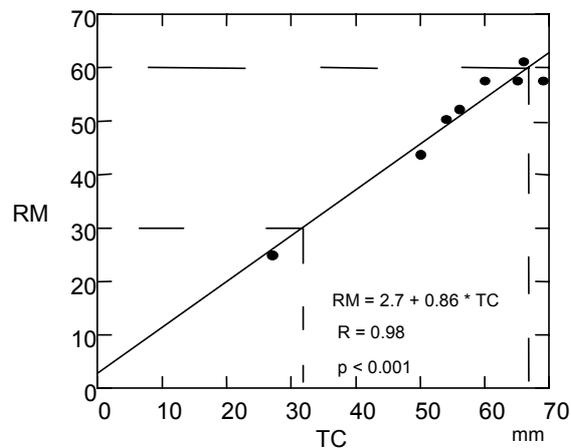


Figura 3. Dimensione cranio-caudale: confronto TC-RM

Il confronto delle due metodiche ha consentito di definire un volume pari al 20% superiore in TC rispetto a quello ottenuto su immagini RM, con un volume medio misurato su TC di circa 86 cc vs 54 cc su immagini RM. La retta di regressione lineare conferma la tendenza della TC a sovrastimare il volume prostatico (Figura 4).

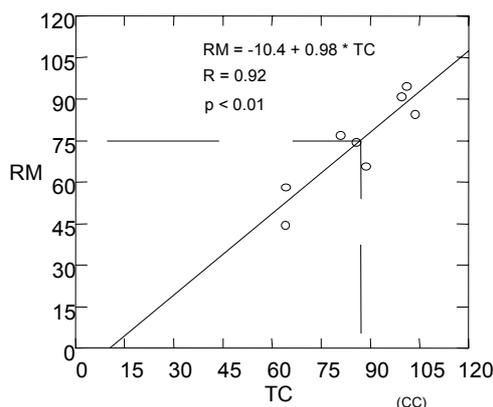


Figura 4. Confronto volumi TC-RM (cc)

Il confronto tra le due metodiche consente di osservare evidenti differenze, e importante è la valutazione della loro ricaduta in ambito clinico.

Si è proceduto alla realizzazione del piano di trattamento, in una prima fase conformando i fasci di radiazione al CTV delineato su immagini TC e, in una seconda fase, conformandoli al volume delineato su immagini RM. È stata calcolata la distribuzione della dose in entrambe le metodiche e la si è confrontata in termini di istogramma dose-volume.

Il guadagno più significativo si è osservato per il retto, con un risparmio del 15% del volume rettale (al 50% della dose), delineando il CTV su immagini RM.

Complessivamente questo studio evidenzia la tendenza della TC a sovrastimare le dimensioni del CTV rispetto allo stesso delineato su immagini RM; questi risultati appaiono in buon accordo con i dati della letteratura (8-10) (Tabella 1).

Tabella 1. Studi di fusione delle immagini (P: prostata; VS vescichette seminali)

Autore	N. pazienti	CTV	Volume TC (cc)	Volume RM (cc)
Kagawa (1997)	22	P±VS	63± 25,8	50,9± 22,9
Rasch (1999)	18	P	63,7	44,5
Roach (1996)	10	P	8,4	29,6

Tuttavia, le distorsioni geometriche dell'immagine RM, i movimenti della prostata in relazione al grado di riempimento di vescica e retto e le incertezze del set-up, limitano l'utilizzo della fusione delle immagini nella pianificazione del trattamento radioterapico, non garantendo una adeguata copertura del volume bersaglio. In considerazione dei limiti sopra citati, dei risultati ottenuti, sia in termini di controllo locale che di tossicità, definendo il volume bersaglio su immagini TC riteniamo opportuno non ridurre le dimensioni del CTV.

Bibliografia

1. Hanks GE. External beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the united States. *NCI Monog* 1988;7:75-84.

2. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Consensus statement: The management of clinically localized prostate cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1988;7:3-6.
3. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, *et al.* The biological basis and clinical application of three-dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 1994;21:580-97.
4. Leibel SA, Kutcher GJ, Mohan R, Harrison LB, Armstrong JG, Zelefsky MJ, *et al.* Three dimensional conformal radiation therapy at the memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Semin Radiat Oncol* 1999; 2:274-89.
5. Schnall MD, Pollack HM. Magnetic resonance imaging of the prostate gland. *Urol Radiol* 1990; 12:109-114
6. Khoo VS, Padhani AR, Tanner SF, Finnigan DJ, Leach MO and Dearnaley DP. Comparison of MRI with CT for radiotherapy planning of prostate cancer: a feasibility study. *Br J Radiol* 1999;72:590-7.
7. Khoo VS, Dearnaley DP, Finnigan DJ, Padhani A, *et al.* Magnetic resonance imaging (MRI): considerations and applications in radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 1997;42:1-15.
8. Kagawa K, *et al.* Initial clinical assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:35-42.
9. Rasch C, *et al.* Definition of the prostate in CT and MRI: a multi-observation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43-1:57-66.
10. Roach III M, *et al.* Prostate volumes defined by magnetic resonance imaging and computerized tomographic scans for three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:1011-8.

**Prospettive
della risonanza magnetica**

RISONANZA MAGNETICA NELLA DEFINIZIONE DEL GROSS TUMOR VOLUME E DEL CLINICAL TARGET VOLUME E NELLA VALUTAZIONE DI RISPOSTA E DANNO IN RADIOTERAPIA

Pietro Gabriele (a), Fernando Muñoz (a), Stefano Cirillo (b)

(a) *Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro, IRCC-Candiolo, Torino*

(b) *Unità Operativa di Radiodiagnostica, Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro, IRCC- Candiolo, Torino*

Dal punto di vista del radioterapista un *imaging* utile alla definizione del *Gross Tumor Volume* (GTV) e del *Clinical Target Volume* (CTV) deve avere le seguenti caratteristiche:

- deve fornire una rappresentazione esatta della anatomia normale;
- deve permettere un eccellente contrasto tra il tumore e i tessuti sani a rischio;
- deve consentire di valutare la eterogeneità del tumore possibilmente in termini di metabolismo, ipossia e proliferazione cellulare;
- deve essere un metodo riproducibile e consentire che vi sia una bassa variabilità inter- e intra-osservatore;
- dovrebbe anche essere un metodo con un valido rapporto costo beneficio.

Sebbene la TC fornisca una eccellente definizione tra strutture con diversa densità elettronica, la sua capacità è invece limitata quando si tratta di stabilire delle differenze tra strutture con densità elettronica simile.

Per quanto attiene alla RM, essa consente un ottimo contrasto tra tumore e tessuti molli: è pertanto particolarmente utile in alcune sedi anatomiche e patologie quali il sistema nervoso centrale e midollo spinale e i sarcomi delle parti molli della pelvi e dell'addome. Essendo inoltre meno sensibile agli artefatti quali quelli prodotti dalle otturazioni dentarie ha una sua validità nello studio del cavo orale, delle lesioni rino-orofaringee e della regione parotidea.

L'acquisizione multiplanare è di particolare utilità per il radioterapista per la corretta valutazione tridimensionale del campo di trattamento (1, 2). D'altro canto gli esami di MR presentano una distorsione dell'immagine e dei contorni: ciò è un problema per il radioterapista soprattutto quando si pensi ad una sua utilizzazione per il piano di trattamento (3); infine il fatto che la RM non permetta di mappare la densità elettronica non rende oggi la RM utile per la esecuzione del piano di trattamento che resta quindi basato sulla TC (4-6).

Quanto alla sua utilizzazione nella definizione del GTV essa può aggiungere importanti informazioni per quanto attiene ai tumori della rinofaringe e del cavo orale-orofaringe, in particolare per quanto attiene alla infiltrazione anteriore e controlaterale delle neoplasie che interessano la base della lingua: nella nostra istituzione la RM è l'esame di scelta per queste sedi.

Per quanto attiene alla prostata una accurata stadiazione del carcinoma prostatico è fondamentale per la corretta programmazione terapeutica. Nella pratica clinica è molto importante poter distinguere il tumore confinato entro la capsula (stadio T1 e T2) da quello che si estende al di là dei confini dell'organo (T3-4). Anche se i primi studi con bobina per il corpo riportano un'alta accuratezza nella stadiazione loco-regionale (70-86%), con questa bobina non è possibile effettuare una stadiazione accurata, poiché la bassa risoluzione e il non ottimale rapporto segnale-rumore non permettono di ottenere immagini con alta definizione della

prostata. Il limite più importante della bobina per il corpo consiste nella non ottimale valutazione dell'infiltrazione capsulare.

È stato dimostrato che l'uso della bobina endo-rettale (erRM) fornisce immagini della prostata e delle strutture periprostatiche, comprese le vescicole seminali e il fascio neurovascolare, con risoluzione spaziale significativamente superiore rispetto a quella delle altre metodiche. Chelsky (7) ha riscontrato su 47 pazienti un'accuratezza globale del 68%, più specificamente del 74% per la stadiazione della malattia avanzata e del 91% nella valutazione del coinvolgimento delle vescicole seminali. In più l'utilizzazione delle sequenze "fast spin echo" e della soppressione del grasso ha permesso di migliorare ulteriormente a visualizzazione della ghiandola e delle strutture periprostatiche.

Presso il nostro Istituto e allo scopo di individuare in modo preciso lo stadio della malattia prostatica dei pazienti candidati ad una irradiazione mediante radioterapia conformazionale in dose-escalation per adenocarcinoma prostatico dal mese di giugno 2002, 47 pazienti sono stati sottoposti a RM con bobina endorettale prima dell'irradiazione. Essa ha permesso di valutare come, senza l'esame con erRM, vi sarebbe stata una sottostadiazione in 20 dei 47 pazienti (Tabella 1). Ciò ha pertanto consentito al radioterapista di impostare in modo più accurato il piano di trattamento del l'adenocarcinoma della prostata sia in termini geometrici (cioè di volume da irradiare a livello periferico) che radiobiologici (cioè nella scelta della dose da erogare tra gli step previsti nel nostro programma di *dose escalation*). Tale dato è molto elevato, tra i più elevati valori della letteratura (8).

Tabella 1. Paragone tra la stadiazione clinica (esplorazione rettale vs esame con risonanza endorettale)

Stadio clinico	N. pazienti	
	senza esame erMRI	con esame erMRI
IB	1	0
IC	6	5
IIA	19	8
IIB	13	6
IIIA	4	18
IIIB	4	8
IV	0	2
Totale	47	47

Riguardo alla possibilità di valutare la eterogeneità del tumore, possibilmente in termini di metabolismo, ipossia e proliferazione cellulare, la spettroscopia RM parrebbe consentire di identificare le sue aree attive grazie allo studio del metabolismo della colina e del citrato. Dal lavoro iniziale di Costello (9) presso l'Università del Maryland, è stato dimostrato come, in condizioni fisiologiche normali, la concentrazione della colina nella prostata è molto elevata, mentre nei casi di ghiandole affette da processi neoplastici la sua concentrazione si riduceva fino a valori pressoché non valutabili. Zaider *et al.* (10) hanno dimostrato la possibilità di ottenere alti picchi alla spettroscopia laddove è massima la concentrazione cellulare: trasferendo il dato su una griglia e ragionando in termini geometrici, così come si fa in genere nella brachiterapia della prostata, hanno potuto proporre di erogare la dose massima nei punti di massimo carico tumorale.

Nel nostro Istituto abbiamo iniziato lo studio di alcuni pazienti portatori di adenocarcinoma della prostata con spettroscopia RM eseguita prima del trattamento radioterapico (Figura 1): essi

saranno monitorati durante e/o al termine dello stesso per valutare le modificazioni indotte dalla radioterapia col fine ultimo di modulare la terapia in funzione della risposta. Questo studio ci servirà di base per l'implementazione della IMRT nel trattamento del carcinoma prostatico specie nel gruppo di paziente a rischio intermedio e alto.

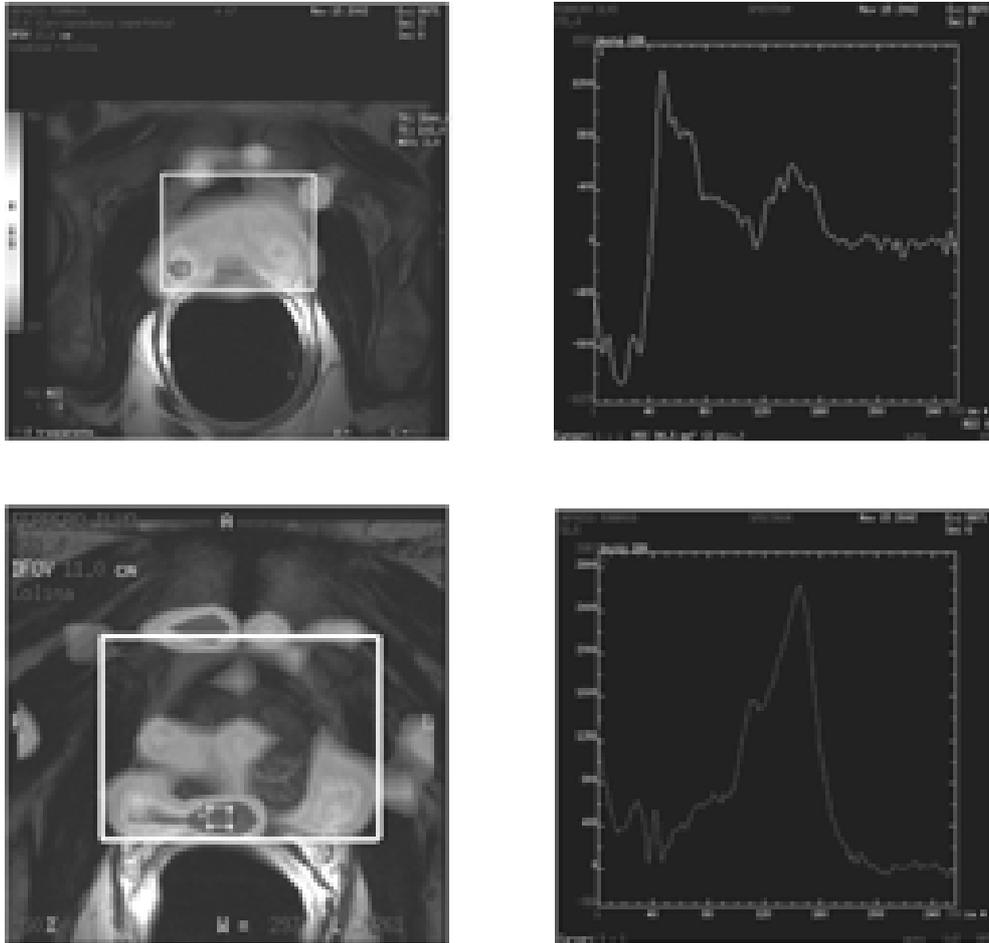


Figura 1. Spettroscopia a risonanza magnetica della prostata

Bibliografia

1. Nunez LW, Schiebler MS, Rausching W, *et al.* The normal prostate and periprostatic structures: correlation between MR images made with endorectal coil and cadaveric microtome sections. *AJR* 1995;164:923-7.
2. Schnall MD. Prostate MR imaging with endorectal surface coil. *Radiology* 1989;172:570-4.
3. Krempien RC, Shubert K, Zierhut M, *et al.* Open low-field magnetic resonance in radiation therapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1350-60.

4. Fraas BA, McShan DL and Diaz RF. Integration of MR imaging into radiation therapy treatment planning: Technical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;13:1897-908.
5. Khoo VS, Padhani AR, Tanner SF, Dearnaley DP. Comparison of MRI with CT for the radiotherapy planning of prostate cancer: A feasibility study. *Br J Radiol* 1999;72:590-7.
6. Mah D, Stekner M, Hanlon A, *et al.* MRI simulation: effect of gradient distortions on three dimensional prostate cancer plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:757-65.
7. Chelsky MJ, Schnall MD, Seidom EJ. Use of endorectal surface coil MR imaging for local staging of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:391-5.
8. Scardino PT, Shinoara K, Wheeler TN. Staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1989;161:713-40.
9. Costello LC, Franklin RB. Bioenergetic theory of prostate malignancy. *Prostate* 1994;25:162-6.
10. Zaider M, Zelefsky M, Lee E., Zakian K, *et al.* Treatment planning for prostate implants using magnetic-resonance spectroscopy imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:1085-96.

SPETTROSCOPIA A RISONANZA MAGNETICA *IN VIVO* E *IMAGING* FUNZIONALE MEDIANTE RISONANZA MAGNETICA NELLA OTTIMIZZAZIONE DEI PIANI DI TRATTAMENTO RADIOTERAPICI

Gianni Gobbi, Otello Presciutti
Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera di Perugia

Introduzione

La spettroscopia a risonanza magnetica *in vivo* (*Magnetic Resonance Spectroscopy*, MRS) e l'*imaging* funzionale mediante Risonanza Magnetica (RM) (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) sono due moderne tecniche di indagine che fanno parte dell'emergente campo dell'*imaging* molecolare, campo in cui la moderna biologia cellulare e molecolare si accoppiano alle più moderne tecniche di *imaging*, allo scopo di sviluppare nuove e più potenti metodiche per lo studio *in vivo* di eventi a livello cellulare/molecolare.

Nel seguito esporremo i principi su cui queste due tecniche si fondano e la loro utilità in nell'ambito della ricerca di una strategia ottimale per la diagnosi e la cura dei tumori e in particolare nella definizione di un ottimale piano di trattamento radioterapico.

Spettroscopia RM

La MRS è una tecnica non invasiva che permette di ottenere informazioni localizzate di carattere biochimico da tessuti e organi.

Storicamente, i primi esperimenti di risonanza magnetica su nuclei atomici nei liquidi e nei solidi sono stati effettuati da E.M. Purcell e F. Block, fin dal 1940.

Nel 1946, i due scienziati americani, ciascuno per proprio conto, pubblicarono i risultati dei primi esperimenti (1, 2) e descrissero il fenomeno della risonanza magnetica, i cui principi sono comuni sia nella formazione dell'immagine (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) che nella spettroscopia.

I primi esperimenti con MRS su cellule e microrganismi, risalgono agli anni '50, studi condizionati dalla tecnologia allora disponibile. Per molti anni, gli studi sono stati effettuati su campioni posti in provette sufficientemente piccole da essere inserite all'interno di magneti permanenti o resistivi.

Successivamente, queste ricerche furono estese a frammenti di tessuto, organi isolati e animali da laboratorio. Solo in epoca relativamente recente, grazie al progresso tecnologico avvenuto nella costruzione di magneti superconduttivi ed elevata intensità di campo (fino a 10 Tesla), elevato rapporto segnale/rumore ed elevata omogeneità su ampi volumi, nell'elettronica e nell'informatica (implementazione delle tecniche di trasformata di Fourier e di ricostruzione bidimensionale) (3), la ricerca è stata estesa all'uomo. Le prime ricerche *in vivo* sull'uomo sono state condotte sul muscolo striato (4) estese poi ad altri organi quali l'encefalo, il fegato, il cuore e il rene.

È utile ricordare che con la MRS possono essere studiati solo i nuclei dotati di spin (Tabella 1). Alcuni di essi come l'idrogeno e il fosforo, sono naturalmente presenti nell'organismo umano in quantità sufficienti all'indagine spettroscopica, altri, come il carbonio, il fluoro e il sodio, possono essere in genere studiati solo dopo apporto esogeno sotto forma di isotopi dei composti normalmente presenti.

Tabella 1. Caratteristiche dei nuclei più importanti in MRS

Nucleo	Spin	Frequenza (MHz) a 1,5 Tesla	Sensibilità relativa	Abbondanza naturale
1	1/2	63,86	100	100
P-31	1/2	25,95	6,63	100
C-13	1/2	16,06	1,59	1,11
N-14	1	4,613	0,10	99,63
N-15	1/2	6,471	0,10	0,37
O-17	5/2	8,658	2,91	0,04
F-19	1/2	60,08	83	100
Na-23	3/2	16,89	9,25	100
Mg-25	5/2	3,908	0,23	10,13
Cl - 35	3/2	6,257	0,47	75,53
K-39	3/2	2,980	0,05	93,1
Ca-43	7/2	4,297	0,64	0,145

Molto in sintesi, il principio su cui si basa la spettroscopia è il seguente:

- quando nel corpo immerso nel campo magnetico B sono presenti delle molecole, i nuclei di queste, a causa del parziale schermaggio della nuvola elettronica che circonda le molecole stesse, non ‘vedono’ il campo magnetico esterno B ma un campo effettivo:

$$B' = B(1-s)$$

dove s è una costante che tiene conto dell'effetto di schermo della nuvola elettronica; da questo segue allora che, a seconda del tipo di molecola a cui appartengono, gli spin nucleari avranno frequenze di precessione diverse, e precisamente frequenze:

$$f' = 1/(2\pi) g B(1-s)$$

dove g è il rapporto giromagnetico del nucleo in questione.

Dallo spettro del segnale acquisito possono allora essere estratte informazioni riguardanti l'identità e la quantità delle diverse molecole presenti nel campione analizzando le posizioni e le ampiezze dei picchi presenti. Gli spostamenti di frequenza (*chemical shift*) sono tanto maggiori, e quindi danno luogo a picchi ben definiti, quanto più è maggiore B; da qui la necessità di avere campi magnetici elevati ($\geq 1,5$ Tesla) nella MRS.

È utile inoltre sottolineare che per ottenere uno spettro di buona qualità è essenziale che l'uniformità spaziale del campo magnetico B sia elevata (dell'ordine di 0,1 ppm), per evitare che disuniformità del campo ‘mascherino’ eventuali *chemical shift*.

Il nucleo di fondamentale importanza nell'*imaging* RM, ma anche molto importante nella spettroscopia, è quello dell'idrogeno ed è quindi la spettroscopia basata su tale nucleo (1H-MRS) quella di cui ci occuperemo principalmente nel seguito.

La 1H-MRS deve la sua diffusione anche al fatto che per il suo utilizzo non sono necessarie bobine dedicate e catene RF aggiuntive rispetto a quelle usate per il “normale” *imaging* RM, non gravando quindi con spese aggiuntive sul costo dell'hardware del sistema RM.

Tecniche spettroscopiche

Fondamentalmente esistono due differenti tipi di studi spettroscopici *in vivo*:

- spettroscopia localizzata (SV-MRS: *Single Voxel MRS*)
- *imaging* spettroscopico (MRSI: *MRS Imaging*).

Attualmente la tecnica più usata è quella della spettroscopia localizzata, che consente di ottenere da un volume di interesse (*Volume Of Interest*, VOI) uno spettro di elevata qualità che rende possibile una accurata elaborazione e quantificazione dei metaboliti presenti nello spettro, consentendo anche, con opportuni procedimenti, una quantificazione assoluta dei metaboliti stessi.

La tecnica dell'*imaging* spettroscopico rende possibile, attraverso l'introduzione di una opportuna codifica di fase, la suddivisione della regione da esaminare in più *voxel* (8x8, 16x16, 32x32, ecc.) e l'elaborazione contemporanea di uno spettro da ogni *voxel*, consentendo così di ottenere informazioni sulla distribuzione spaziale dei metaboliti. È possibile inoltre, codificando tramite scale di grigio o di colori, ottenere, per ogni metabolita, una immagine che rappresenta la sua distribuzione nella regione selezionata

Questa tecnica fornisce pertanto informazioni aggiuntive e di estremo interesse rispetto alla spettroscopia localizzata, a spese però di un maggior tempo di acquisizione, di un più complesso post-processing dei dati e di una minor qualità degli spettri, che si riflette in una quantificazione meno accurata dei metaboliti.

In entrambe le tecniche sopra descritte, l'acquisizione spettroscopica viene in genere preceduta da una sessione di *imaging* che consente la localizzazione del VOI, e poi eseguita tramite opportune sequenze quali (per l'¹H-MRS) la STEAM (*STimulated Echo Acquisition Mode*) o la PRESS (*Point RESolved Spectroscopy*).

Ottimizzazione dei piani di trattamento radioterapici

Nello studio dei tumori, la MRS trova un suo importante spazio come supporto alla diagnosi e nella distinzione tra tessuto normale, recidiva e necrosi (5).

Nella definizione del piano di trattamento radioterapico, la MRS si può rilevare utile come aiuto nella delimitazione del GTV (*Gross Tumor Volume*). Questo grazie anche all'uso delle immagini spettroscopiche, che consentono di visualizzare spazialmente la distribuzione dei picchi di risonanza dei metaboliti di interesse (6).

Nella spettroscopia protonica, buona parte delle applicazioni cliniche riguardano le patologie dell'*encefalo*. Le principali ragioni sono da ricercarsi nel fatto che:

- nella maggior parte degli organi i lipidi non sono così nettamente separati dal tessuto di interesse come nel cervello e pertanto la soppressione del segnale dei lipidi, molto intenso, può diventare un problema
- gli organi interni sono interessati dai movimenti cardiaci e respiratori che possono portare ad artefatti e a spettri di scarsa qualità.

Il cervello è meno facilmente accessibile per le biopsie che la maggior parte degli altri organi, e la MRS può essere efficacemente usata come strumento sostitutivo (soprattutto per quanto riguarda le eventuali biopsie di follow-up).

I principali metaboliti visualizzabili nello spettro dell'idrogeno acquisito a livello cerebrale sono: N-Acetylaspartato (NAA), un composto localizzato all'interno dei neuroni e per questo motivo utilizzato come marker neuronale, utile per indagare sul numero e sulla funzionalità dei neuroni contenuti all'interno del VOI selezionato; Creatina (Cr), che comprende sia creatina che fosfocreatina e che fornisce informazioni sul metabolismo energetico del tessuto; Colina (Cho),

comprendente principalmente fosfocolina e glicerosforilcolina, e legata ai processi di costruzione e di degradazione delle membrane cellulari; myo-Inositolo (myo-Ins), utilizzato comunemente come marker della glia. In spettri patologici possono comparire anche le risonanze del Lattato (Lac), indice di una alterata glicolisi anaerobia, e quello degli acidi grassi (FA), legato alla degradazione delle membrane cellulari (Figure 1 e 2).

Numerosi studi (5) hanno mostrato come la 1H-MRS sia di estrema utilità nella diagnosi dei tumori cerebrali (*finding* tipici: riduzione del NAA e notevole incremento della Cho).

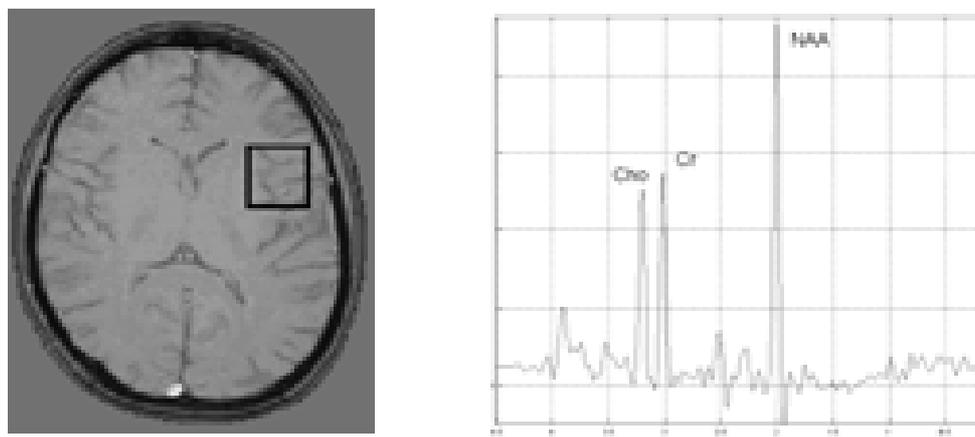


Figura 1. Spettro 1H-MRS (a destra) ottenuto dal VOI mostrato sulla sinistra

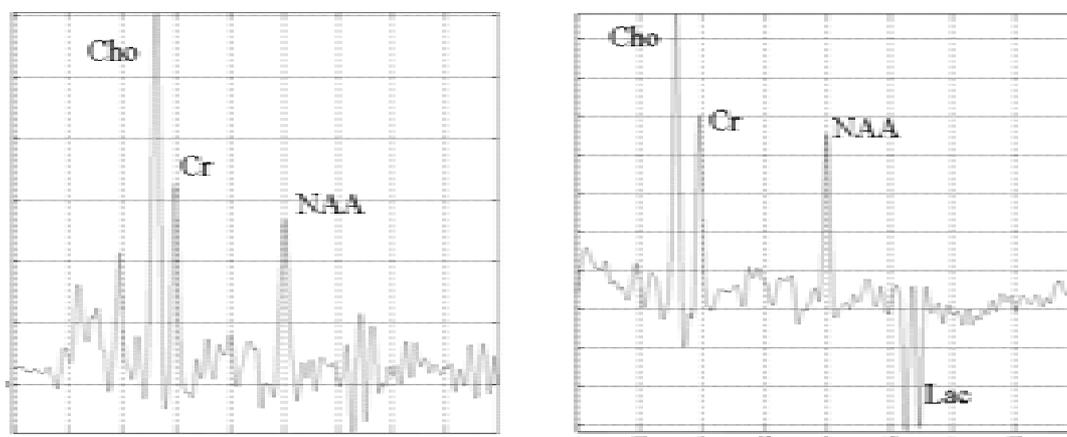


Figura 2. Spettri 1H-MRS di tessuti cerebrali tumorali

Al di fuori della regione cerebrale, è la spettroscopia della *prostata* quella che si sta dimostrando estremamente utile come supporto alla diagnosi del tumore (diminuzione del picco di risonanza del citrato, aumento del picco di risonanza della colina) e come aiuto nella delimitazione del GTV nell'ambito della definizione del piano di trattamento radioterapico (7,8).

Studi sono stati effettuati anche sull'uso della spettroscopia nel tumore della *mammella* (9), basandosi sulla presenza o assenza del picco di risonanza della colina, anche se l'elevato contenuto di grassi della mammella stessa e la bassa qualità dello spettro ottenuto non consente (ad oggi) di ottenere una informazione sufficientemente sicura sulla presenza o meno di tumore.

Immagini funzionali

Lo sviluppo tecnologico e il sempre maggior raffinamento delle tecniche di acquisizione hanno esteso e stanno ancora estendendo le modalità di utilizzo della Risonanza Magnetica, e tra le nuove modalità sicuramente una delle più interessanti è la fMRI, che permette di esplorare l'anatomia funzionale del cervello umano normale e patologico in maniera:

- non invasiva e con elevata risoluzione spaziale e temporale
- mediante l'utilizzo di normali tomografi RM (almeno da 1,5 Tesla) ormai largamente diffusi negli ospedali e nei centri di ricerca. La fMRI rileva le variazioni locali di ossigeno nel flusso sanguigno collegate all'attività cerebrale locale in risposta ad un determinato stimolo.

I pionieri in questo campo sono stati Ogawa *et al.* (10) e Turner *et al.* (11) con lavori sperimentali su animali in cui dimostrarono che il livello di ossigenazione del sangue nel sistema cerebrale influenza l'intensità del segnale nelle immagini pesate in T2*. L'ossiemoglobina è diamagnetica, mentre la deossi-emoglobina è paramagnetica e quindi un suo aumento (diminuzione) nel sistema microcircolatorio venoso può provocare una diminuzione (aumento) dell'intensità del segnale RM nelle sequenze di acquisizione ad eco di gradiente. Questo meccanismo di contrasto è stato chiamato BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) ed è alla base della fMRI (Figura 3).

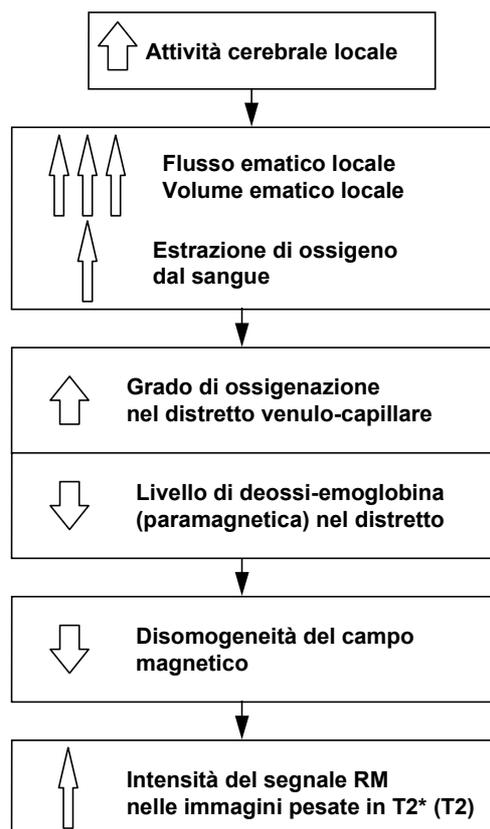


Figura 3. Meccanismo di contrasto BOLD

I primi esperimenti su animali furono subito seguiti da studi sull'uomo che misero in evidenza come il meccanismo BOLD possa essere efficacemente usato per la rilevazione dell'attività cerebrale: in sintesi, un incremento dell'attività neuronale locale (dovuta ad un opportuno stimolo) causa un incremento del flusso (e del volume) ematico locale che sovracompenza l'aumentata richiesta di ossigeno da parte del tessuto, per cui nella microvascolatura venosa si viene a determinare una maggior concentrazione di ossi-emoglobina rispetto alla condizione di normale attività neuronale e di conseguenza un aumento dell'intensità del segnale nelle immagini pesate in T2*, che permette quindi di rilevare l'avvenuta attivazione (12).

Lo schema più diffuso per la realizzazione di uno studio fMRI è quello a blocchi, in cui si alternano condizioni di presenza di stimolo (stato on, durata di 20-30 s) e condizioni di assenza di stimolo (stato off, di durata in genere identica allo stato on). Durante tutti questi periodi si procede quindi all'acquisizione delle immagini mediante opportune sequenze per poter poi analizzare l'andamento nel tempo dell'intensità del segnale MR per ogni singolo pixel appartenente alle sezioni acquisite (*pixel time-course*), in maniera tale da evidenziare l'eventuale "attivazione". I metodi più comuni usati allo scopo sono quelli del t-test, dei coefficienti di correlazione o il modello lineare generale (13, 14). Va sottolineato anche che la variazione del segnale tra stato di riposo e stato di "attivazione" è tanto maggiore quanto maggiore è l'intensità del campo magnetico, per cui per questo tipo di studi è molto importante avere a disposizione magneti ad alto campo (anche ≥ 3 T).

I primi studi mediante fMRI hanno riguardato soprattutto le aree corticali sensoriali e motorie primarie, dato che queste permettono facilità di stimolazione e garantiscono robuste risposte di attivazione. Gli studi si sono poi estesi, introducendo opportuni paradigmi cognitivi, anche ad altre aree funzionali; tra i tanti, possiamo ricordare gli studi riguardanti il linguaggio, il calcolo mentale, la memoria a breve termine, l'apprendimento motorio e i compiti immaginativi elementari. Si stanno comunque affermando anche studi basati su eventi singoli (*event related fMRI*), in cui appunto vengono applicati singoli stimoli per poter poi studiare la susseguente risposta del sistema cerebrale. L'introduzione della fMRI legata all'evento ha consentito di aumentare ulteriormente la flessibilità della tecnica permettendo di evidenziare la risposta del cervello a singoli stimoli o compiti. La grande messe di informazioni ottenute mediante la fMRI ha permesso di integrare in maniera notevole le conoscenze sulla organizzazione funzionale del cervello umano.

Impiego della fMRI nel campo radioterapico

La fMRI non ha comunque importanza solo per ricerche di neuroscienze di base, ma è di grande interesse anche per applicazioni in senso clinico; tra queste, una delle principali è quella della pianificazione pre-operatoria di lesioni (focolai epilettici, tumori ecc.) poste nella vicinanza di aree funzionali di particolare importanza e un'altra è quella della riorganizzazione funzionale neuronale dopo lesione, trauma cerebrale od in seguito a trattamento farmacologico.

Nel contesto radioterapico, la fMRI si rivela utile principalmente per la definizione di volumi di interesse di particolare importanza funzionale (aree motorie, visive, del linguaggio, ecc.) situati in prossimità del tumore o che comunque potrebbero trovarsi all'interno dei campi di irradiazione, in maniera tale da "risparmiare" il più possibile tali regioni e quindi salvaguardare il più possibile funzionalità cerebrali di particolare rilevanza.

Un esempio di questo è riportato nella figura successiva in cui la fMRI rileva la "attivazione" delle aree cerebrali in corrispondenza al movimento delle dita della mano destra di un paziente con tumore cerebrale posto in prossimità delle regioni che controllano le funzionalità motorie,

per mettere appunto in evidenza le aree che devono essere il più possibile “risparmiate” per salvaguardare la loro funzionalità (Figura 4).

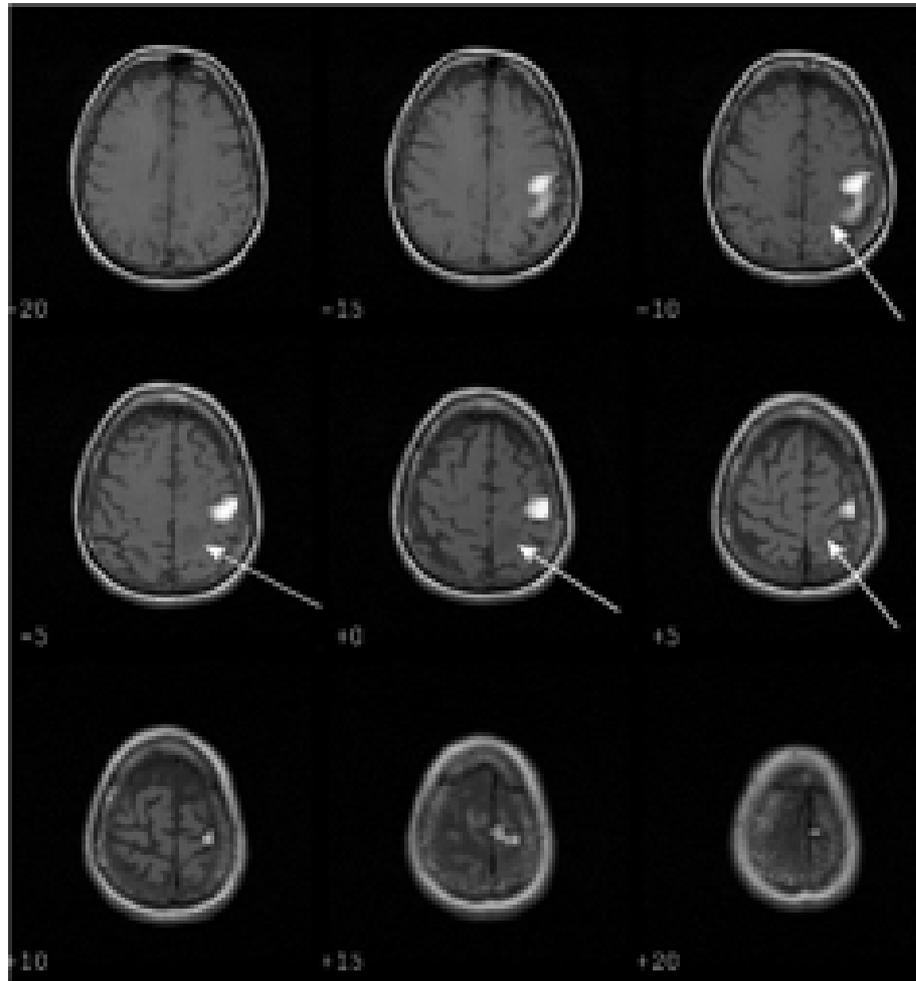


Figura 4. “Attivazione” fMRI in corrispondenza di un movimento programmato delle dita della mano destra in un paziente con tumore cerebrale (evidenziato dalle frecce)

Conclusioni

La MRS e la fMRI, e più in generale le moderne tecniche di *imaging* molecolare, mettono a nostra disposizione dei potenti strumenti per comprendere meglio i processi bio-chimici e definire le strategie ottimali per la diagnosi e la cura delle patologie.

In particolare, di notevole interesse sono gli studi volti ad identificare i fattori molecolari, biofisici e fisiologici in grado di caratterizzare selettivamente il tessuto tumorale in maniera tale

da produrre una mappa molecolare/funzionale del tumore ai fini di una ottimale strategia di diagnosi e cura.

Per quanto riguarda le applicazioni radioterapiche, l'uso di queste tecniche, e in particolare della MRS e della fMRI, permette una radioterapia *image-guided* con una più accurata delimitazione del GTV e una miglior definizione del trattamento radioterapico: distribuzioni di dose altamente conformate, dosi addizionali a specifiche sub-regioni, riduzione della dose agli organi critici e ai tessuti normali coinvolti nell'irradiazione.

Bibliografia

1. Bloch F, Hansen WW, Packard ME. Nuclear induction. *Phys Rev* 1946;69:127.
2. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946;69:37-8.
3. Ernst RR, Anderson WA. Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Rev of Sci Instrum* 1966;37:93-102.
4. Ross BD, Radda GK, Gadian DG, Rucker G, Esiri M, Falconer-Smith J. Examination of a case of suspected McArdle syndrome by ³¹P nuclear magnetic resonance. *N Eng J Med* 1981;304:1338-42.
5. Ross B, Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec* 2001;265:54-84.
6. Pirzkall A, Tracy R, Mcknight TR, Graves E, et al. MR-Spectroscopy guided target delineation for high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(4):915-28.
7. Roach M, III, Kurhanewicz J, Carroll P. Spectroscopy in prostate cancer: hope or hype? *Oncology* 2001;15:1399-1410.
8. Coakley FV, Kurhanewicz J, Lu Y, Jones KD, Swanson MG, Chang SD, Carroll PR, Hricak H. Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2002;223:91-7.
9. Jagannathan NR, Seenu V, Kumar M. Potential of in vivo proton MR spectroscopy in the assessment of breast lesions without the use of contrast agent. *Radiology* 2002;223:281-2.
10. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(24):9868-72.
11. Turner R, Le Bihan D, Moonen CT, Despres D, Frank J. Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 1991;22(1):159-66.
12. Frahm J, Fransson P, Krüger G. Magnetic resonance imaging of human brain function. In: Windhorst U, Johansson H (Ed.). *Modern techniques in neuroscience research*. Berlin: Springer; 1999. p.1055-82.
13. Frackowiak R, Friston KJ, Frith CD (Ed.). *Human brain function*. New York: Academic Press; 1997.
14. Moonen CWT, Bandettini PA (Ed.). *Functional MRI*. Berlin: Springer-Verlag; 1999.

APPLICAZIONI DELLA RISONANZA MAGNETICA NELLA TERAPIA PER CATTURA NEUTRONICA DEL BORO

Silvia Capuani (a), Renzo Campanella (b), Francesco Pastore (c), Paola Porcari (a), Bruno Maraviglia (a)
 (a) Dipartimento di Fisica, Università "La Sapienza" Roma, INFN UdR Roma I
 (b) Dipartimento di Fisica, Università, degli Studi di Perugia
 (c) Dipartimento di Neuroscienze, Università di Tor Vergata, Roma

Negli ultimi dieci anni, la Risonanza Magnetica Nucleare (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) ha rivestito un ruolo di primo piano nell'ambito della ricerca tesa ad ottimizzare la terapia per cattura neutronica del boro (*Boron Neutron Capture Therapy*, BNCT).

La BNCT (1-5), sfruttando la reazione di cattura neutronica dell'isotopo stabile ^{10}B , consente di distruggere le cellule cancerogene *in situ* preservando i tessuti sani. Questa terapia è utilizzata prevalentemente per il trattamento di patologie cerebrali, quali i gliomi maligni che, a causa del loro essere localmente invasivi e infiltranti, risultano praticamente inoperabili e il loro controllo locale con le metodiche terapeutiche convenzionali risulta assolutamente insoddisfacente per le caratteristiche di radioresistenza intrinseca mostrate da queste neoplasie – fra questi il glioblastoma multiforme, Glioblastoma Multiforme (GBM), che è fra tutti i tumori cerebrali quello con il più alto grado di malignità e resistenza alle terapie.

La BNCT si realizza in due fasi: inizialmente vengono concentrati composti borati arricchiti in ^{10}B nelle cellule tumorali che poi vengono irraggiate con neutroni termici o epitermici caratterizzati da un LET (*Linear Energy Transfer*) relativamente basso rispetto a quello caratteristico dei fasci di radiazione ad alta energia, abitualmente usati in radioterapia. La scelta di questo particolare isotopo del boro è dovuta al fatto che esso è caratterizzato da un'elevata sezione d'urto per cattura neutronica. Nei tessuti ove non sono presenti nuclei di ^{10}B , i neutroni termici causano danni minori rispetto ad altre forme di radiazione normalmente utilizzate in radioterapia, mentre nelle cellule tumorali, in seguito alla cattura di un neutrone da parte del ^{10}B , si innesca la reazione di fissione nucleare che dà origine a nuclei di litio-7 e particelle alfa caratterizzati dall'essere a corto range e altamente ionizzanti. Per tale motivo, una volta che il composto borato arricchito di ^{10}B è concentrato principalmente nelle cellule tumorali, si ha a disposizione una sorgente di particelle ad alto LET capace di distruggere le sole cellule cancerogene, in quanto vi resta confinata l'azione distruttiva delle particelle α e ^7Li (a causa del loro corto range di azione). È quindi evidente che il buon esito del trattamento terapeutico dipende principalmente da due fattori:

- 1) dalla capacità della molecola veicolo di ^{10}B di:
 - concentrarsi maggiormente nelle cellule tumorali rispetto ai tessuti sani (il parametro che misura tale selettività è detto: *tumor/brain ratio*);
 - raggiungere una concentrazione sufficiente ad assicurare un significativo numero di reazioni di fissione (dagli studi effettuati si è ricavato che, utilizzando un fascio di fluensa pari a $2\text{-}8 \times 10^{12}$ neutroni termici per cm^2 , la concentrazione deve essere almeno di 30 ppm di nuclei di boro nel tumore;
 - essere minimamente tossica per i tessuti sani;
- 2) dalla possibilità di conoscere il tempo ottimale di irraggiamento neutronico che coincide con il momento in cui, dopo aver iniettato al paziente il composto borato, si ha la maggior

concentrazione di atomi di ^{10}B nelle cellule tumorali e la minore concentrazione degli stessi nei tessuti sani.

Poiché il ^{10}B non è un emettitore naturale non è possibile rivelarlo all'interno del corpo umano mediante le usuali tecniche di medicina nucleare. Inoltre gli altri metodi attualmente impiegati, che prevedono l'estrazione di campioni di sangue o tessuto, oppure l'irraggiamento finalizzato all'analisi dei processi di cattura neutronica, possono fornire soltanto un'idea parziale della distribuzione di ^{10}B nei tessuti.

La NMR, con il recente sviluppo delle tecniche di tomografia e di spettroscopia *in vivo*, ha trovato un campo applicativo di notevole interesse nella diagnostica medica. In particolare, negli ultimi anni si è assistito ad un sempre più crescente interesse verso le tecniche NMR finalizzate all'ottimizzazione della BNCT. A tal proposito, in letteratura (6) si sottolinea la necessità di avere a disposizione una tecnica diagnostica come l'NMR per valutare l'intervallo di tempo ottimale per l'irraggiamento neutronico, nonché per studiare la farmacocinetica dei composti borati. Tuttavia, a causa del suo basso rapporto giromagnetico (circa 9.3 volte inferiore a quello protonico) e del suo momento di quadrupolo elettrico che allarga la riga NMR, non è possibile mediante le usuali tecniche NMR, realizzare immagini in tempi compatibili con le esigenze della terapia e con risoluzione tale da essere utili all'ottimizzazione della terapia BNCT.

Recentemente (7, 8) abbiamo dimostrato, in *ex vivo*, su cervello di ratto spiantato, che l'NMR, mediante l'impiego di tecniche in doppie risonanze permette la visualizzazione della distribuzione spaziale dei nuclei di ^{10}B presenti in BSH (uno dei composti borati attualmente utilizzati nella pratica clinica insieme al BPA) in concentrazione terapeutica. Consente inoltre di monitorare nel tempo una determinata specie nucleare (nella fattispecie il nucleo di ^{10}B) rendendo possibili utili studi di farmaco-cinetica di composti borati per BNCT (9).

Mediante opportune sequenze in doppie risonanze, che sfruttano l'interazione di accoppiamento dipolare indiretto nucleo-nucleo (o interazione di accoppiamento J) si possono realizzare immagini dei soli protoni legati al ^{10}B , distinguendoli dai protoni dell'acqua di bulk. Queste immagini sono quindi rappresentative della distribuzione degli atomi di boro a causa del carattere intramolecolare e a corto range dell'accoppiamento J.

La procedura base per l'*imaging* NMR in doppia risonanza consiste nell'osservare la modulazione, causata dall'accoppiamento J, dell'involuppo dell'ampiezza dell'echo protonico attraverso una sequenza che si basa sul meccanismo SEDOR (*Spin Echo DOuble Resonance*). Si sceglie in questo modo il tempo d'echo corrispondente alla massima differenza tra il segnale SEDOR dovuto alla rifocalizzazione di tutti gli spin protonici non accoppiati ai nuclei di ^{10}B e il segnale spin-echo dovuto alla rifocalizzazione di tutti gli spin protonici sia accoppiati che non accoppiati. Una volta scelto il tempo di echo si sottrae da una immagine in spin-echo una seconda, ottenuta con una sequenza SEDOR con gli stessi parametri temporali. Il risultato di questa operazione è così caratterizzato dal rapporto Segnale/Rumore dell'immagine protonica, e allo stesso tempo è rappresentativo della distribuzione dei nuclei di ^{10}B . Infatti, l'immagine differenza rappresenta la distribuzione dei soli protoni J-accoppiati ai nuclei di ^{10}B ma, essendo l'interazione di *J-coupling* intramolecolare, ovvero a corto range, l'immagine è rappresentativa della distribuzione dei nuclei di ^{10}B (10-13).

Le tecniche di doppia NMR che vengono effettivamente impiegate per l'*imaging* indiretto del BSH sono differenti nella pratica da quella appena descritta, che tuttavia illustra in modo intuitivo il principio di base. In particolare abbiamo implementato una nuova sequenza in doppie risonanze che consente di eliminare in modo efficace tutto l'intenso segnale protonico dell'acqua di bulk, sfruttando sia l'accoppiamento J che l'interazione di *chemical shift* (14, 15).

Negli ultimi anni si è rivolta maggiormente l'attenzione verso il composto borato BPA (borofenilalanina). Questa molecola è un analogo della tirosina, precursore della melanina; per questo motivo sin dall'inizio è stata impiegata nel trattamento del melanoma, riportando risultati

incoraggianti. Poiché la borofenilalanina non ha un legame diretto protone- ^{10}B non è possibile in tal caso utilizzare le procedure NMR basate sulle tecniche in doppie risonanze per rivelarne la distribuzione spaziale. Si è quindi pensato di marcare tale molecola con fluoro-19 al fine di sfruttare il relativo alto rapporto giromagnetico del nucleo di fluoro-19 (inferiore solo del 6% rispetto a quello protonico) e il praticamente nullo segnale di fondo dovuto all'esigua concentrazione di fluoro nei tessuti biologici (circa 4 μM).

Attualmente, dopo aver ottenuto i primi risultati *in vitro* di spettroscopia e *imaging* NMR su fluoro-19 del BPA fluorurato (16) stiamo mettendo a punto un protocollo sperimentale per realizzare sia spettroscopia localizzata che *imaging* NMR al fine di verificare anche *in vivo*, l'efficacia delle tecniche di Risonanza Magnetica per l'ottimizzazione della terapia BNCT.

Bibliografia

1. Larsson B, Crawford J, Weinreich R (Ed.). *Advances in neutron capture therapy*. Vol I and II. Proceedings of the Seventh International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer, Zürich, Switzerland 4-7 September 1996. Amsterdam: Elsevier; 1997.
2. Hatanaka H. *Boron-neutron capture therapy for tumors*. Niigata, Japan: Nishimura Co., Ltd.; 1986.
3. Fairchild RG, Bond VP, Woodhead AD. *Chemical aspects of neutron capture therapy*. New York: Plenum Press; 1989.
4. Amaldi U, Larsson B (Ed.). *Hadrotherapy in oncology*. Amsterdam: Elsevier Science BV; 1994.
5. Nakagawa Y, Hatanaka H. Boron neutron capture therapy. Clinical brain tumor studies. *J Neurooncol* 1997;33:105-15.
6. Kabalka GW, Tang C, Bendel P. The role of boron MRI in boron neutron capture therapy. *J Neurooncol* 1997;33(1-2):153-61.
7. *Research and development in neutron capture therapy. Proceedings of the 10th International Congress on Neutron Capture Therapy*. Essen (Germany), September 8-13 2002. Bologna: Monduzzi Editore; 2002.
8. Capuani S. *Nuovi metodi in doppie risonanze magnetiche nucleari: I- sviluppo ed applicazione a 13-C e 10-B in ex vivo. II- Previsione e misura degli effetti dell'iterazione 1H-10B sul segnale protonico*. Tesi di dottorato in fisica. Roma: Università La Sapienza; 1999.
9. Bendel P, Zilberstein J, Salomon Y. *In vivo* detection of a boron-neutron-capture agent in melanoma by proton observed 1H-10B double resonance. *Magn Reson Med* 1994;32:170-4.
10. De Luca F, Campanella R, Bifone A, Maraviglia B. Heteronuclear J-coupling modulation as an imaging method for nuclei in low concentration. *J Magn Reson* 1991;93:554-62.
11. De Luca F, Campanella R, Bifone A, Maraviglia B. Boron-10 double resonance spatial NMR detection. *Chem Phys Lett* 1991, 186:303-6.
12. Maraviglia B (Ed.). *Nuclear magnetic double resonance*. Amsterdam: North-Holland Elsevier Science; 1993.
13. Capuani S, Raza GH, De Luca F, Maraviglia B. Sensitivity enhancement in quadrupolar nuclei double resonance detection. *Appl Magn Reson* 1995;9:127-31.
14. Capuani S, Mancini L, Maraviglia B, Sette M, Paci M. Novel double resonance pulse sequenze for low sensitivity nuclei selection. *Chem Phys Lett* 2000;316:222.
15. Capuani S, Mancini L, Maraviglia B. Selective detection of C-13 containing metabolities by double resonance Bliss sequence. *Appl Magn Reson* 1998;15:383-8.
16. Porcari P. Risonanza Magnetica su fluoro-19 per la rivelazione di composti fluorati per Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). Tesi di laurea in fisica. Roma: Università La Sapienza; 2002.

**Prospettive
della *Positron Emission Tomography***

VALUE OF INTEGRATED POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTERIZED TOMOGRAPHY IMAGING FOR RADIATION TREATMENT

Hans C. Steinert
Division of Nuclear Medicine, University Hospital of Zurich

Introduction

Accurate tumor staging is a key prerequisite for choosing the appropriate treatment strategy. For curative radiation therapy, distant metastases have to be excluded and locoregional lymph node metastases must be encompassed within the radiation therapy target volume. Determination of the treatment parameters – for example, target volume and dose – are critical when radiation therapy is considered a main agent for local and regional tumor control.

Whereas conventional cross-sectional imaging modalities, such as CT and MRI, are sensitive to morphological changes, identification of tumor (e.g., in normal-sized lymph nodes) is difficult. Furthermore, morphologic imaging modalities are used to evaluate a given region of the body rather than the entire body. Metastases outside the imaging field are missed. Conventional radiation treatment planning based on Computer Tomography (CT) or Magnetic Resonance (MR) findings only, is likely to miss macroscopic tumor in some patients, resulting in a treatment volume which is too small, and leads to the irradiation of unnecessarily large treatment volumes in others. Attempts to improve local disease control with increased radiation doses will be futile if all tumors are not included within the high-dose volume. In addition, anatomical imaging is inadequate in patients, where tumor boundaries are uncertain (e.g., atelectasis, pleural effusion). Delineating target volumes in this setting is fraught with a large inter-observer variability.

Several studies have shown that Positron Emission Tomography (PET) using F18-fluorodeoxyglucose (FDG) detects and stages many cancers with a high diagnostic accuracy (1-4). Clinical-pathologic correlation studies and meta-analysis have confirmed that PET scanning provides much more accurate staging in malignancies than structural imaging alone (5). Whole-body PET scanning frequently can detect previously unsuspected distant metastases, thereby sparing incurable patients from futile treatment protocols (6-7).

However, PET cannot be used alone for treatment planning due to the very limited anatomical information available on PET scans. This suggests that combining PET and CT in the radiation treatment planning process, performing scanning in the radiation therapy position, may be very beneficial. Previously, PET and CT images were made on a two independent scanners and required software co registration of images. Most studies using combined PET and CT images were for radiotherapy of lung cancer, but recently the efficacy of this method for other tumors, such as head and neck, gynaecological, and rectal cancer has been demonstrated (8). PET/CT imaging can now be performed on a combined in-line PET/CT scanners providing hardware co-registered data. This facilitates integration of PET imaging data into the treatment planning process. The available data suggest that addition of PET improves target delineation thereby leading to a reduction of inter-observer variability.

Changes of radiation treatment after PET

Most of the papers concerning the impact of PET in radiation therapy were concerned with lung cancer. Kalff *et al.* reported that FDG PET changed the intent or modality of radiation treatment in 11 of 28 (39%) patients with Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC), who were candidates for curative radiotherapy (9). In another study, PET scans modified radiotherapy in 31% of patients with lung cancer (8).

It is reported that FDG PET changes the intention of radiation treatment in 19-30% of patients with NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer), initially planned for curative radiotherapy (9, 10). The radiation treatment volume (size and shape of the fields), was influenced by PET in 35% and 37% for patients with lung cancer, as reported by Nestle *et al.* and Mac Manus *et al.* respectively (10,11). On the other hand, in the study of Kalff, PET altered the radiation volume only in 12%, and in our review of 202 patients only in 4% of the patients with lung cancer the treatment volume was changed after the PET examination (9). This difference is based mainly on different patient selection criteria and on different treatment philosophies. In our study all patients scheduled for curative and palliative radiation therapy were included [4]. Mac Manus *et al.*, for example, studied only patients NSCLC planned to receive curative RT before PET. Patients with previous radiation therapy or surgical resection were excluded from their analysis. As a result, the treatment volume was increased in 22 of 107 (21%) patients. and decreased in 16 of 107 (15%) patients who received a curative therapy after PET (10). Nestle *et al.* enrolled only patients with a lung cancer associated with atelectasis in their study evaluating the impact of PET for the planning of radiotherapy. These authors reported that in 9 cases the field size was reduced, in 3 cases it was enlarged (11).

The impact of PET on radiation treatment of head and neck tumors has also received some attention. Rahn *et al.* reported that in 16 of 34 (47%) patients with head and neck tumors the radiation treatment plans were altered (12). PET influenced RT volumes in 7 of 12 (58%) cases of recurrent disease and in 9 of 22 (41%) in cases with primary head and neck tumors. Volume changes were highest in patients with large tumors (T3 and T4) and with advanced lymph node involvement (N2 and N3). In our study, PET scans modified radiotherapy in 33% of patients with head and neck cancer (volume, dose or intention changes). However, for this group, therapy volume changes occurred only in 1 of 55 patients (2%) (8).

Co-registered PET and CT in radiation treatment planning

As stated above, it is very attractive to use a combination of PET and CT for radiation therapy planning. Here the aim is to acquire planning data from CT, augmented by the better lesion definition afforded by PET. Most authors to date have used data acquired on stand-alone PET and CTs, co-registering the data by software. Recently, combined PET/CT systems have become available, but there is currently very limited experience with this technique.

In order to use PET and CT co-registered images directly for radiation treatment planning, it is very important to acquire the imaging data in treatment position. The standard treatment position for patients with lung cancer has been discussed by several authors: the patient is in a dorsal supine position with the arms above the head using if possible, an arm holder device (8-12). Adequate treatment positions for PET scanning of patients with head and neck tumors have also described (6, 12, 15). An excellent method is the immobilization and fixation of the patients' head in a thermoplastic mask which is later used during radiotherapy. Our group

proposes, that in patients with gynecological, rectal or anal cancer PET/CT scanning is performed in a ventral prone position using a custom-made belly board, which allows displacement of the gastrointestinal tract away from the intrapelvic regions. Patients with rectal or anal cancer can be scanned in dorsal supine position (12). This position is particularly useful for patients with a colostomy.

Changes in radiotherapy using co-registered PET and CT Data

Several authors reported, that the use of co-registered PET and CT images for radiation planning improved the radiation treatment accuracy for different tumors, such as lung cancer, head and neck tumors, brain tumors, gynaecological tumors and ano-rectal cancer (8, 9, 11-15, 17, 25, 26). Our group acquired PET and CT scans on an integrated PET/CT system for a variety of tumors and reported, that PET influenced the treatment strategy in 19% of patients, but taken together, in 72% (23/32) of cases treatment strategy, dose or target volume were modified due to PET (12).

With regards to combined PET/CT treatment planning of other tumors, there is – as stated – limited data available. In an early prospective study performed by our group in a small number of patients the results were as follows: PET/CT increased Gross Tumor Volume (GTV) in 2/8 cases of head and neck tumors and reduced it in 2/8 cases. In patients with rectal carcinoma, target volume increases were found in 2/4 patients. In patients with anal carcinoma, GTV increased in 3/7 patients and decreased in 1/7 patients. In gynaecological tumors, 2/8 GTVs decreased and 2/8 resulted in larger GTV (12).

References

1. Steinert H, Huch Böni RA, Buck A, Böni R, Berthold T, Marincek B, Burg G, von Schulthess GK. Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995;195:705-9.
2. Steinert H, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK, Weder W. Non-small cell lung cancer: nodal Staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997;202:441-6.
3. Stumpe KD, Urbinelli M, Glanzmann C, Stahel R, Steinert HC, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25:721-8.
4. Kubik-Huch RA, Dörffler W, von Schulthess GK, Marincek B, Köchli O, Haller U, Steinert HC. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2000;5:761-7.
5. Von Schulthess GK, Steinert H, Dummer R, Weder W. Cost-effectiveness of whole-body PET imaging in non-small cell lung cancer and malignant melanoma. *Acad Radiol* 1998;5:S300-2.
6. Weder W, Schmid R, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess GK, Steinert HC. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;66:886-93.
7. Kuenzle AK, Taverna C, Steinert HC. Detection of extramedullary infiltrates in acute myelogenous leukemia with whole-body positron emission tomography and 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Mol Imaging Biol* 2002;4:179-84.

8. Dizendorf EV, Baumert BG, von Schulthess GK, Lütolf UM, Steinert HC. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients for radiation therapy. *J Nucl Med* 2003;44:24-9
9. Kalff V, Hicks RJ, MacManus MP, *et al.* Clinical impact of (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19:111-8.
10. Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, *et al.* F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001;92:886-95.
11. Nestle U, Walter K, Schmidt S, *et al.* 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:593-7.
12. Rahn AN, Baum RP, Adamietz IA, *et al.* Value of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in radiotherapy planning of head-neck tumors. *Strahlenther Onkol* 1998;174:358-64.
13. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, Lütolf UM, Steinert HC, von Schulthess GK. Radiation treatment planning based on an integrated computer-assisted positron emission tomography (PET/CT): A feasibility study. *Int J Radiat Oncol* 2003; in press.

APPLICATION OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY TO THE MONITORING OF HEAVY ION THERAPY

Katia Parodi (a), Paulo Crespo (a), Wolfgang Enghardt (a), Fine Fiedler (a), Jörg Pawelke (a), Falk Pönisch (a), Thomas Haberer (b), Corinna Kausch (b), Michael Krämer (b), Dieter Schardt (b)
(a) *Forschungszentrum Rossendorf, Dresden, Germany*
(b) *Gesellschaft für Schwerionenforschung, Darmstadt, Germany*

Introduction

Positron Emission Tomography (PET) is currently the only technically feasible method for the non-invasive and *in situ* control of the precision of the irradiation in highly conformal heavy ion tumour therapy. The physical background for this non-conventional application of positron emission imaging is the production of minor amounts of β^+ -emitters in nuclear fragmentation reactions between the projectiles and the target nuclei of the irradiated tissue. In the case of carbon ion therapy the most abundant isotopes are ^{11}C , ^{15}O , and ^{10}C , which decay with half-lives of 1223, 121.8 and 19.3 s, respectively. The resulting β^+ -activity distribution contains information on the interaction of the ions within the patient and is hence related to the delivered dose.

The detection of the induced β^+ -activity signal may be on-line simultaneously to the dose application by means of an in-beam detector or off-line shortly after the end of the treatment at a remote PET scanner. The on-line technique is quite attractive, since it offers the possibility to measure also the significant contribution coming from short-lived positron emitters (e.g. ^{15}O and ^{10}C) as well as to perform the direct monitoring of the irradiation in the same treatment position. However, it can be very sensitive to background sources originating from passive elements in the beam path, which can be easily activated.

At the experimental heavy ion therapy facility of the Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt (GSI), Germany, an in-beam positron emission tomograph has been completely integrated into the treatment unit (1). This on-line solution takes full advantage of the unique irradiation modality developed at GSI, which is based on a completely active beam delivery system (2). The positron camera has been routinely used for Quality Assurance (QA) of carbon ion therapy for head and neck tumours since December 1997 (3). More than 5 years of clinical experience have shown the positive impact of in-beam PET monitoring on the improvement of the precision of the therapy. On the basis of these results the in-beam PET method will be established also at the planned dedicated ion beam therapy facility of Heidelberg, Germany (4). Since this new centre will be able to deliver particles from protons up to oxygen nuclei, basic investigations on the possible extension of PET monitoring to other ion species than carbon are currently in progress and first in-beam phantom experiments with proton beams have been performed at GSI (5).

The description of the dedicated in-beam positron camera and the presentation of the clinical implementation and results of in-beam PET monitoring of carbon ion therapy at GSI as well as an outlook on the ongoing research in the framework of the Heidelberg project are given in the following.

Material and methods

The in-beam positron emission tomograph installed at the heavy ion treatment site at GSI is a movable double head scanner, because of geometrical limitations from possible interference with the horizontal beam line and the rotating patient couch (Figure 1). The two large area detectors are built from commercial components of the ECAT EXACT PET-scanners (CTI PET Systems, Knoxville, TN). They consist of 4×8 position sensitive scintillation blocks of bismuth germanate (BGO) of $54 \times 54 \text{ mm}^2$ front face and 20 mm depth. Each block is further subdivided into an 8×8 crystal matrix of 6.75 mm pitch. This corresponds to 4,194,304 lines of response in coincidence operation mode. During PET measurements the curved heads are kept in fixed position and occupy a total sensitive area of about $42 \times 21 \text{ cm}^2$ from a sphere of 83 cm diameter. This results in an approximate 9% geometrical coverage of the total solid angle (4π).

The data acquisition can be performed in histogram and list mode. For the monitoring of therapeutic sessions PET events are registered in list mode, with time labels inserted every 10 ms into the data stream for dynamic acquisition. A further record on the status of the irradiation (beam on/off) as well as the control parameters of the accelerator are additionally stored in order to correlate in time the PET measurement to the delivered treatment.



Figure 1. Double head positron camera integrated into the heavy ion treatment site at GSI Darmstadt. In this configuration the detector heads are mounted below and above the patient couch. The beam exit is inside the rotating gantry of the PET scanner (photo A. Zschau, GSI)

The β^+ -activity distribution is reconstructed by means of a true three-dimensional noise suppressing Maximum Likelihood algorithm (6, 7). The spatial resolution after tomographic reconstruction is about 5 mm FWHM (full width at half maximum) in the centre of the field of view of the positron camera. Since the distribution of the induced β^+ -activity is correlated but not directly matched to the dose for physical reasons, therapy monitoring is obtained from the comparison of the measured activity with an expected pattern calculated by means of a dedicated Monte Carlo code (8). The program simulates the production and detection of the β^+ -activity signal keeping into account all the relevant physical processes and detector properties as well as the patient specific information coming from the treatment plan, the X-ray computed tomogram (CT) as well as the time course of the particular irradiated fraction. The predicted PET events are then reconstructed with the same algorithm applied to the measured data, in order to reduce possible effects of the image processing in the comparison. Finally the PET images are superimposed onto the X-ray CT for supporting visual inspection (7). This is feasible with high accuracy because of the precise stereotactic positioning of the patient with individual fixation mask during all therapeutic steps from diagnostic imaging to the isocentric irradiation with in-beam PET detection.

Clinical results for QA of carbon ion therapy at GSI

The first clinical results for the 167 patients having been treated so far have proven the importance of the in-beam PET monitoring, because of its capability to extract the maximum ion range from the β^+ -activity distribution, to control the precise localisation of the delivered dose and to verify the long term stability of the fractionated irradiation. In particular, the observation of systematic deviations between measured and pre-calculated PET images in the early therapy sessions in 1998 lead to an improvement and in-vivo validation of the physical beam models used in the PET simulation as well as in the treatment planning algorithms (9). The problem detected on the basis of the PET control was a lack of accuracy in the correlation between the Hounsfield units (HU) measured by X-ray computed tomography and the carbon ion range, especially in the region of soft-tissue (10). After more precise range measurements leading to an improved range-HU calibration (11), a fairly good correspondence between PET measurement and prediction has been noticed since February 1999 (10), thus supporting the reliability of the PET approach as well as of the treatment planning algorithms and of the patient positioning procedure. An example is given in Figure 2 for a cranio-lateral irradiation of a skull-base tumour. In the frontal view the good correspondence in the position of the distal edge of measured and predicted activity in the bony structure not subject to washout problems (not yet taken into account by the PET simulation) indicates the precise stopping of the ions despite the long penetration depth in a quite inhomogeneous tissue. Furthermore, the lateral position of the irradiated field well matches the expectation, as evident from the transversal view. However, still unpredictable deviations between the planned and really applied treatment are observed in some cases by means of PET. The reasons have been identified in minor repositioning errors in connection with sharp density gradients in the beam path or local changes of the patient anatomy (e.g. filling of cavities by mucus) with respect to the planning X-ray CT over the typical 20 days of fractionated therapy (10). Whereas rather uncritical in conventional radiotherapy, such modifications may severely affect the spatial pattern of the dose delivered by heavy charged particles and result in undesirable under-dosage within the tumour or critical over-dosage in organs at risk, both compromising the therapeutic effectiveness.

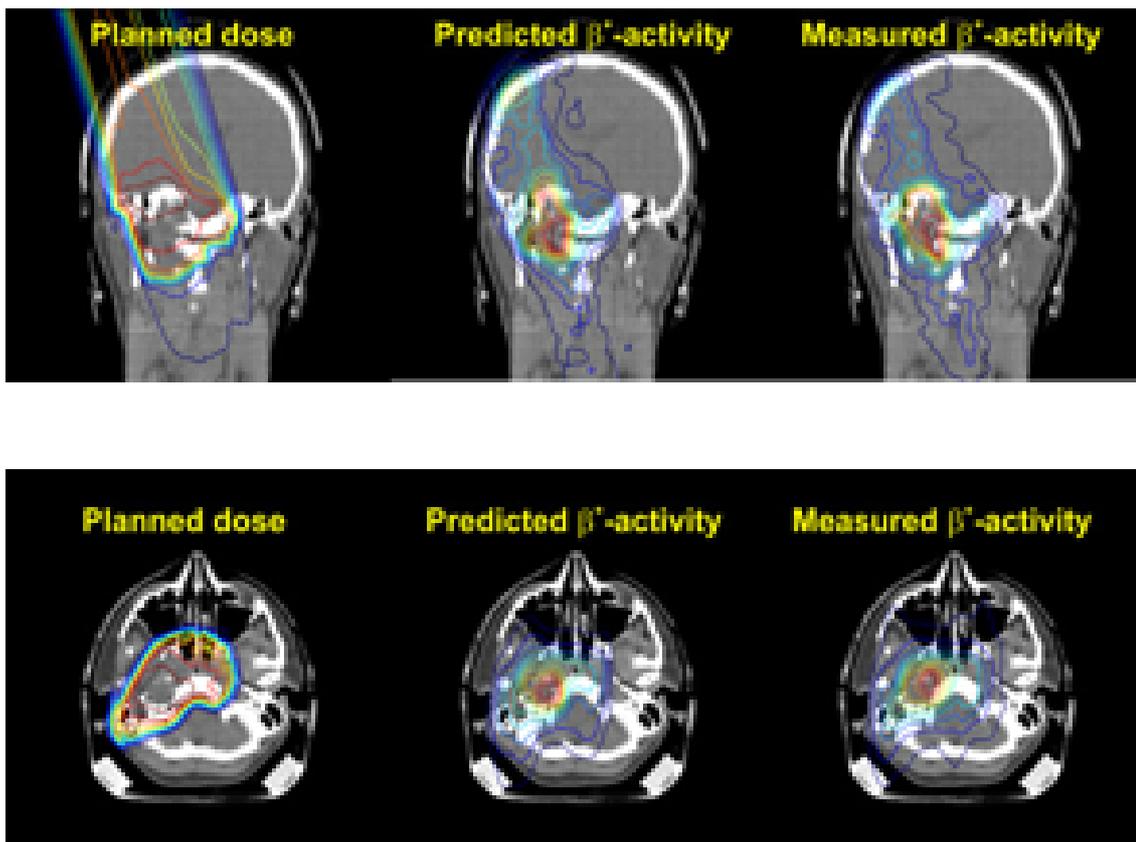


Figure 2. Left: planned dose distribution superimposed onto the frontal (top) and transverse (bottom) slice of the X-ray CT. Middle: Predicted β^+ -activity distribution. Right: Measured β^+ -activity distribution. The rather good agreement between expectation and measurement supports the correct delivery of the treatment. Whereas the frontal slice provides information along the penetration depth of the ions, important for range monitoring, the transversal view allows verification of the lateral position of the irradiation field. Hence, PET has 3D imaging capabilities for control of the precision of the applied treatment

Hence, an interactive procedure for quantification of local deviations between prescribed and applied dose on the basis of the PET data has been developed (12). This provides the radio-oncologist with an indicative but valuable information, which can allow a fast reaction in the strategy of the therapy prior to the next irradiation in case of significant discrepancies. The accuracy of dose quantification from PET images is however currently limited by the extremely low statistics. PET data sets acquired at GSI typically contain 10⁴-10⁵ true coincidences at usual physical doses of 0.5-1 Gy per field for average treated volumes of 100-200 cm³ and mean measurement time of 10 min during the dose delivery and over few additional minutes after the irradiation end. Therefore, the improvement of counting statistics is an important issue currently addressed for the design of the next generation PET scanner to be installed at the Heidelberg facility in combination with a rotating beam delivery (13, 14). Further research is also devoted to the challenging quantitative description of the washout of positron emitters by blood flow, which should be included in the PET simulation for a more straightforward comparison with the measurement also in well vascularised tissue (15).

The potential of PET for proton therapy monitoring

On the basis of the positive clinical impact of in-beam PET on QA of carbon ion therapy at GSI, basic investigations on the applicability of the method to the monitoring of proton therapy have been initiated. This work is motivated by the proposed dedicated cancer therapy facility at Heidelberg, which will be equipped by an in-beam PET scanner for control of carbon ion therapy. Since therapeutic beams from protons up to oxygen nuclei will be available at the same beam line, it is worthwhile examining the potential extension of PET monitoring to these projectiles, starting from the lightest protons. The unpredictable deviations from the treatment plan sometimes observed in the case of carbon ion therapy at GSI are in fact expected to affect in a similar way the dose distribution delivered by these ions and therefore *in situ* control by means of PET would be strongly desirable.

As already pointed out by previous off-line investigations – see (17) and references cited therein – the application of positron emission imaging to the monitoring of proton therapy is nontrivial at all. Protons cannot experience the projectile fragmentation reactions, which are responsible for the formation of a peaked activity signal in close vicinity to the primary particle range in the case of heavy ion beams like carbon (Figure 3). This may complicate the range determination from the proton induced β^+ -activity distribution as well as the control of the dose localisation at the distal edge of the irradiation field. Nevertheless, on the basis of first promising simulated results predicting an activity gain of at least a factor of two for a proton compared to a carbon ion irradiation of the same range and applied physical dose (18), an in-beam PET phantom experiment has been performed at GSI. Three mono-energetic pencil-like proton beams (energy: 110-175 MeV, intensity: $7 \times 10^7 - 5 \times 10^8$ protons/s, lateral profile: 10 – 15 mm FWHM) have been completely stopped in targets of PMMA (polimetilmetacrilato) ($C_5H_8O_2$, density: 1.18 g/cm^3) placed in the centre of the field of view of the in-beam positron camera. PET data have been collected with good statistics during the 10 minutes of irradiation and the additional 20 minutes of decay after the irradiation end. An example of the target activation induced by proton irradiation is shown in Figure 4.

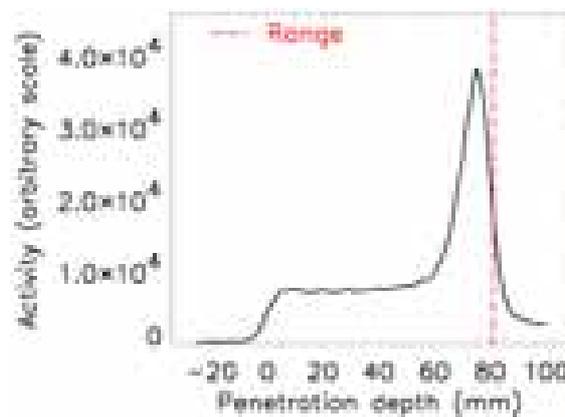


Figure 3. Measured depth activity profile induced by carbon ion irradiation of thick organic plastic at 212 AMeV. The pronounced activity peak in close vicinity to the primary range (marked by the red dash-dotted line) is mainly due to the β^+ -emitting ^{11}C projectile fragments having a slightly shorter range than the stable isotope

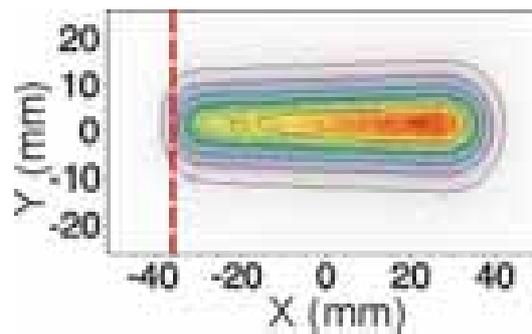


Figure 4. Central slice (parallel to the camera heads) of the proton induced β^+ -activity distribution measured for the 110 MeV proton beam moving in X-direction and entering the phantom at the red line. The origin of the coordinate system is the centre of the field of view of the positron camera

The data analysis presented in more detail in (5) confirmed the prediction of an increase of the induced β^+ -activity signal up to a factor of 3 for a proton with respect to a carbon ion irradiation at primary energy and fluence corresponding to the same range and deposited physical dose. This stronger activation should allow control of the lateral position of the irradiation field and verification of the correspondence between the planned and really applied treatment. Furthermore, the position of the distal fall-off of the β^+ -activity distribution, mainly determined by the energy thresholds of 16.6 MeV and 20.3 MeV for the most relevant fragmentation reactions leading to the production of ^{15}O and ^{11}C , respectively, is still correlated to the primary proton range, as shown in Figure 5. A similar spatial correlation is also expected for non-mono-energetic irradiation, according to some calculations presented in (5) and the off-line experimental observation of nearly no difference in the shape of the very distal slope of the activity distribution induced by a single and a spread-out Bragg peak proton irradiation (17).

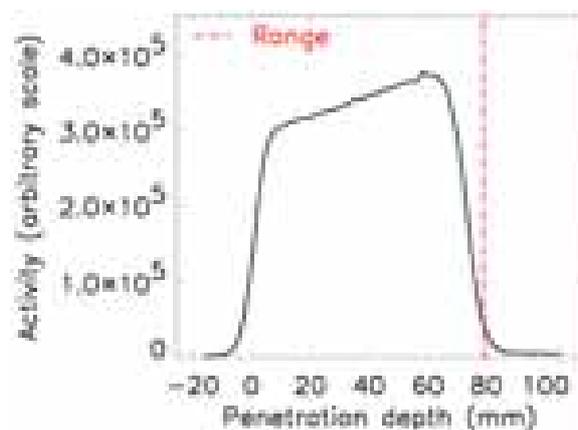


Figure 5. Measured depth activity profile (projected onto the beam axis) induced by the 110 MeV proton beam. The red dash-dotted line marks the primary proton range. The distance between the 50% level of the activity distal edge and the range is about 6 mm

This spatial correlation between induced activity and range, although weaker than in the carbon ion case, might be used for the monitoring of the distal dose localisation. The method should be based on the comparison between measured and realistically predicted activity distribution, as done in the carbon ion case. The feasibility of such an approach is supported by the rather good agreement between measured and simulated β^+ -activity profiles presented in (5). However, sensitivity in the same millimetre scale of the precision offered by charged hadron therapy is required. Therefore, a further phantom experiment has been recently performed at GSI Darmstadt, in order to measure the minimum range difference that can be resolved by PET for proton irradiation. The data analysis currently in progress will allow to draw a more definitive conclusion on the feasibility as well as on the eventual practical limitations of a millimetre range control by means of PET in the proton case. Nevertheless, the first experiment reported here already supports the favourable application of PET to QA of proton therapy, at least for monitoring of delicate irradiation fields. Moreover, an in-beam technique is recommended, in order to avoid losing the main contribution to the β^+ -activity signal expected from ^{15}O in the case of patient irradiation and to acquire data in the same treatment position.

Conclusion

Nowadays PET is the only available method for the *in situ* and non-invasive control of the precision of the dose application in highly selective heavy charged particle therapy. After more than 5 years of clinical experience at the experimental carbon ion therapy facility at GSI Darmstadt it is possible to draw first conclusions on the benefits of the in-beam PET method for improving the precision of the therapy. PET allows in-vivo validation of the beam models implemented in the treatment planning algorithms as well as detection and quantification of possible unpredictable deviations between prescribed and delivered dose. Hence, PET monitoring is of extreme importance in delicate therapeutic situations, especially when irradiating tumours growing in close vicinity to critical organs.

Following these positive results, the in-beam PET method will be implemented also at the dedicated ion beam facility for cancer therapy planned at Heidelberg. In the framework of this project, basic and technical research is currently in progress for the design of the new generation in-beam PET scanner, which will allow better quality of PET images for a more accurate solution of the problem of dose quantification from PET data. Furthermore, the potential extension of the PET method to the monitoring of other ion species than carbon is under study and first promising in-beam phantom experiments have been performed at GSI with proton beams.

Acknowledgement

The authors would like to acknowledge all the people involved in the Heavy Ion Therapy Collaboration (GSI Darmstadt, DKFZ Heidelberg, Uni Heidelberg and FZ Rossendorf). A special thank is also due to the GSI accelerator staff for the big effort in producing proton beams of therapeutic energies and intensities and delivering them for the first time to the medical cave dedicated to carbon ion therapy. This work is supported by the Bundesministerium für Bildung und Forschung of Germany under grant 06DR825 3.

References

1. Pawelke J, *et al.* In-beam PET imaging for the control of heavy ion tumour therapy. *IEEE Trans Nucl Sci* 1997;44(4):1492.
2. Haberer Th, *et al.* Magnetic scanning system for heavy ion therapy. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 1993;330:296.
3. Enghardt W, *et al.* Positron emission tomography for quality assurance of cancer therapy with light ion beams. *Nucl Phys A* 1999;654:1047c.
4. Gross KD, Pavlovic M (Ed.). *Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy.* Darmstadt: GSI; 1998.
5. Parodi K, Enghardt W, Haberer T. In-beam PET measurements of β^+ radioactivity induced by proton beams. *Phys Med Biol* 2002;47:21.
6. Lauckner K. *Entwicklung eines iterativen 3D Rekonstruktionsverfahrens für die Kontrolle der Tumorbehandlung mit Schwerionen mittels der Positronen-Emissions-Tomographie.* Dr.-Ing. Thesis, Dresden: University of Technology; 1999.
7. Pönisch F. *Optimierung der Positronen-Emissions-Tomographie bei der Schwerionentherapie auf der Basis von Röntgentomogrammen.* PhD Thesis, Dresden: University of Technology; 2003.
8. Hasch BG. *Die physikalischen Grundlagen einer Verifikation des Bestrahlungsplanes in der Schwerionen-Tumortherapie mit der Positronen-Emissions-Tomographie.* PhD Thesis, Dresden: University of Technology; 1996.
9. Krämer M, *et al.* Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization. *Phys Med Biol* 2000;45:3299.
10. Enghardt W, *et al.* The routine PET monitoring of tumour therapy with ^{12}C ions. *Forsch Rossendorf Wiss Tech Ber* 1999;271:89-90.
11. Jäkel O, *et al.* Relation between carbon ion ranges and x-ray CT numbers. *Med Phys* 2001;28(4):701.
12. Parodi K, Enghardt W. An interactive approach for local dose quantification from PET data, *GSI Scientific Report* 2002; GSI 2002-1:171.
13. Crespo P, Lauckner K, Enghardt W. The combination of an in-beam PET scanner with a rotating beam delivery for ion tumour therapy. *Forsch Rossendorf Wiss Tech Ber* 2001;319:100.
14. Parodi K, *et al.* The time dependence of the γ -ray intensity seen by an in-beam PET monitor. *Forsch Rossendorf Wiss Tech Ber* 2003;372:75.
15. Kausch C, Enghardt W. The evaluation of carbon ion therapy PET data within the time domain. *Forsch Rossendorf Wiss Tech Ber* 2002;341:102.
16. Oelfke U, *et al.* Proton dose monitoring with PET: quantitative studies in Lucite. *Phys Med Biol* 1996;41:177.
17. Parodi K, Enghardt W. Potential application of PET in quality assurance of proton therapy. *Phys Med Biol* 2000; 45: N151.

Fusione di immagini

PROBLEMATICHE DA AFFRONTARE NELLA FUSIONE DI IMMAGINI

Luciano Andreucci

Struttura Complessa di Fisica Sanitaria, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Introduzione

La catena del processo della radioterapia è composta da numerosi anelli, tutti essenziali e irrinunciabili, e la presenza anche di un solo anello debole rischia di inficiare l'intero processo, vanificando gli sforzi profusi in tutti gli altri. Tra questi vi è anche la definizione dei volumi di interesse (volume bersaglio e organi a rischio).

Una sempre più accurata localizzazione e ricostruzione dei volumi di interesse è non solo necessaria, ma anche indispensabile sia per il calcolo tridimensionale delle distribuzioni di dose e degli istogrammi dose-volume che per una quantificazione della risposta del tumore alla terapia. L'*imaging* digitale fornisce diverse modalità di acquisizioni di immagini che si differenziano non solo per la tecnologia che permette l'acquisizione, ma anche per il contenuto informativo stesso; ad *imaging* di tipo strutturale (CT, *Computer Tomography*; MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) si associa quello di tipo funzionale (MRI; PET, *Positron Emission Tomography*; SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*). È indubbio che metodi finalizzati all'integrazione sia di informazioni anatomiche e strutturali con parametri di tipo biologico e funzionale che di informazioni contenute in set di immagini acquisite, seppur con la stessa modalità, in tempi e situazioni cliniche differenti possono portare un contributo determinante sia per l'identificazione di aree patologiche che per ottenere una differenziazione sempre più accurata tra tessuti neoplastici e tessuti normali.

Registrazione

Le immagini di un insieme multimodale (acquisito cioè con modalità differenti) o multitemporale (acquisito con la stessa modalità ma in tempi differenti) possono differire sia in intensità che in geometria; mentre le differenze in intensità caratterizzano il contenuto informativo dell'insieme delle immagini stesse, la differenza geometrica è un ostacolo all'interpretazione dell'informazione stessa. Per ovviare a questo problema e potere avviare un corretto confronto tra i set di immagini, ogni insieme deve essere "allineato" con ogni altro, cioè ogni singolo punto nello spazio fisico deve essere correlato a un punto in ciascuno dei set di immagini da una relazione univoca. In altre parole le immagini devono essere correlate spazialmente tra loro. Questo procedimento di correlazione è ovviamente complesso e molte sono le vie che possono portare a risultati soddisfacenti, analizziamo ora alcuni di questi metodi. Limitiamoci a considerare due set di immagini, se essi possono essere correlati mediante semplici trasformazioni di traslazione, rotazione e scala, allora l'operazione di allineamento è detta "co-registrazione spaziale"; nel caso in cui siano presenti distorsioni spaziali nelle immagini, allora il processo di allineamento deve utilizzare metodi di trasformazione con distorsione, detti di *warping*, che stabiliscono corrispondenze locali punto a punto tra le immagini. I metodi di co-registrazione detti *point fitting* si basano sull'identificazione di reperi

fisiologici o marker esterni artificiali che vengono rilevati, nella maggior parte dei casi manualmente, sui due set di immagini; l'algoritmo di registrazione risolve un insieme di equazioni costruite per l'intero insieme dei punti di riferimento, ottenendo così i parametri della trasformazione cercata (roto-traslazione con eventuale fattore di scala). Esistono poi metodi di co-registrazione *surface fitting* o altrimenti detti di *matching*; il principio del *surface fitting* tridimensionale può essere descritto, per analogia, a quello di trovare la posizione ottimale di un cappello rigido sopra una testa; il modello della "testa" è rappresentato da uno *stack* di contorni su un'immagine, mentre il modello del "cappello" è un insieme di punti appartenenti agli stessi contorni e giacenti su piani paralleli nell'altra immagine; la trasformazione geometrica tra le due immagini si ottiene minimizzando la distanza media quadrata tra i punti del "cappello" e la superficie della "testa" usando una ottimizzazione non lineare. In linea teorica dovrebbero essere calcolate le distanze di tutti i punti del "cappello" dalla superficie della "testa" lungo il raggio diretto verso il centroide della "testa", ma questo porterebbe ad un pesante carico computazionale.

Un metodo più efficiente usa una mappa in cui ogni *voxel* è etichettato con una distanza euclidea dal punto più vicino della superficie della testa; in tal modo, usando questa mappa come una tavola di *look-up*, determinare la distanza tra un punto del "cappello" e la superficie della "testa" si riduce a leggere nelle coordinate del punto il valore della mappa delle distanze. Per calcolare la mappa delle distanze dalla superficie viene frequentemente usato un filtro di Chamfer; il filtro di Chamfer è un algoritmo per generare una buona approssimazione della mappa delle distanze euclidee su un'immagine binaria; il *mapping* delle distanze è realizzato mediante un'accumulazione di distanze locali.

Il principale pregio del *surface matching* basato sull'algoritmo di Chamfer è che esso non necessita di reperi esterni; per contro vi è un'indubbia difficoltà di individuare superfici corrispondenti ben definite nelle diverse immagini e inoltre le superfici corrispondenti possono essere deformate in modo differente dalla malattia nelle diverse immagini, rendendo così quasi impossibile la convergenza dell'algoritmo. I metodi di registrazione detti *intensity based* si basano sul concetto che le stesse strutture producono valori di segnale statisticamente correlati anche in modalità diverse; è possibile di conseguenza definire correttamente una funzione di "correlazione" tra i due set di immagini e trovare un algoritmo adeguato per massimizzarla; una funzione di correlazione largamente utilizzata è la mutua informazione. La trasformazione di coordinate che massimizza tale funzione (massimizzazione della mutua informazione) sarà quella che correla spazialmente al meglio le diverse modalità. I vantaggi dei metodi *voxel based* sono molteplici. Innanzitutto essi non richiedono l'intervento di un operatore esperto per segmentare strutture o individuare reperi anatomici, inoltre vi è la possibilità di registrare immagini con strutture rigide e/o con strutture deformabili. La procedura è completamente automatica, pertanto all'operatore non sono richiesti né tempo né competenze anatomiche specifiche. L'unico compito previsto per l'operatore è il controllo, a posteriori, della precisione della registrazione.

I problemi relativi all'utilizzo clinico dei sistemi basati sulla mutua informazione sono dovuti ai tempi di calcolo che rimangono tuttora molto alti. Se infatti un utilizzo "sperimentale" può permettersi di richiedere tempi lunghi, un utilizzo clinico richiede una veloce implementazione ed esecuzione. I metodi di registrazione di tipo estrinseco sono quelli che utilizzano reperi e riferimenti esterni che vengono fissati al paziente durante l'esame e che sono composti da materiali che dovrebbero essere riconoscibili nelle varie modalità di acquisizione (es. il casco stereotassico o il *Body-frame*). Risulta evidente la difficoltà di trovare riferimenti di questo tipo che siano evidenziabili in acquisizioni di tipo funzionale come la PET o la SPECT.

I metodi di tipo intrinseco, invece, tengono conto solamente di riferimenti individuabili all'interno delle immagini provenienti dalle diverse modalità di acquisizione. Questi riferimenti

possono essere insieme di punti caratteristici facilmente identificabili nelle diverse modalità di *imaging* utilizzate, si parla allora di registrazione tramite *landmark*, strutture binarie già segmentate (registrazione tramite superfici) o parametri valutati direttamente a partire dalle intensità presenti nelle immagini.

Esiste infine il metodo di registrazione più semplice in assoluto, basato su metodi meccanici, che consiste nell'aver già in partenza set di immagini registrate; questo è possibile con l'utilizzo di macchine composte, quali la PET/CT. Con lo scanner PET/CT si elimina il processo di registrazione, poiché le immagini vengono acquisite nella stessa posizione e "meccanicamente fuse". L'impiego però di tali scanner presenta ancora alcuni problemi. Esso, infatti, non è ancora adeguato come PET/CT Simulatore, funzione indispensabile in Radioterapia; vi è inoltre la necessità di ottimizzare le procedure di acquisizione finalizzate alla radioterapia (uso del contrasto, artefatti, uso di sistemi di immobilizzazione, marker di riferimento, ecc.). Esistono ulteriori problemi legati ai costi e alla necessità di una stretta cooperazione tra il personale – TSRM (Tecnici Sanitari Radiologia Medica), Medici, Fisici – dei reparti di Medicina Nucleare e quello della Diagnostica e della Radioterapia. È difficile studiare e valutare l'accuratezza dei metodi di registrazione, in quanto l'*esatta* matrice di trasformazione non è nota a priori. Una soluzione è l'esecuzione di test su fantocci con geometria nota. Per esempio il test può essere eseguito su set di immagini duplicate (e quindi registrate in partenza) e successivamente rototraslate (con matrice di trasformazione nota). Il sistema di registrazione fornirà risultati attendibili quanto più sarà in grado di identificare la trasformazione, nota all'operatore, che ha de-registrato i set di immagini. La valutazione dell'accuratezza dell'algoritmo di registrazione può essere eseguita utilizzando anche misure di "consistenza".

Per avere un utilizzo clinico della registrazione devono ancora essere risolti tre problemi fondamentali: il trasferimento delle *non-planning image* multimodali nel sistema di *treatment planning*, la possibilità di registrazione di due o più set volumetrici di immagini e la verifica della "qualità" della registrazione.

Il primo problema è strettamente collegato all'incompatibilità tra il Dicom-RT e i Dicom Diagnostico e di Medicina Nucleare e, pertanto, sarà risolto quando sarà rimossa questa incompatibilità e non ci sarà più difficoltà a gestire in un unico sistema immagini originarie da questi tre ambiti. La possibilità di registrazione di due o più set volumetrici di immagini deve diventare una procedura interna al TPS (treatment planning system) inoltre deve poter eseguire correzioni per le differenti "dimensioni" delle immagini da registrare, per l'*overlapping* delle *slice* CT e deve prevedere la possibilità di utilizzare, nella registrazione, immagini CT acquisite con gantry "tiltato". Infine anche la verifica della "qualità" della registrazione deve essere una procedura interna al TPS e devono essere sufficientemente noti, al fine di conoscere il campo di utilizzabilità, gli errori introdotti dalla registrazione stessa.

Conclusione

La possibilità di utilizzare immagini multimodali e il completo sfruttamento del relativo contenuto informativo ottenuto attraverso l'utilizzazione anche di avanzati metodi di registrazione può essere di grande utilità per una definizione sempre più accurata dei volumi di interesse radioterapico solo se, allo stesso tempo, si riusciranno ad implementare e utilizzare sempre più precise ed efficienti tecniche di segmentazione.

ALLEGATO

Esempi di fusione di immagini

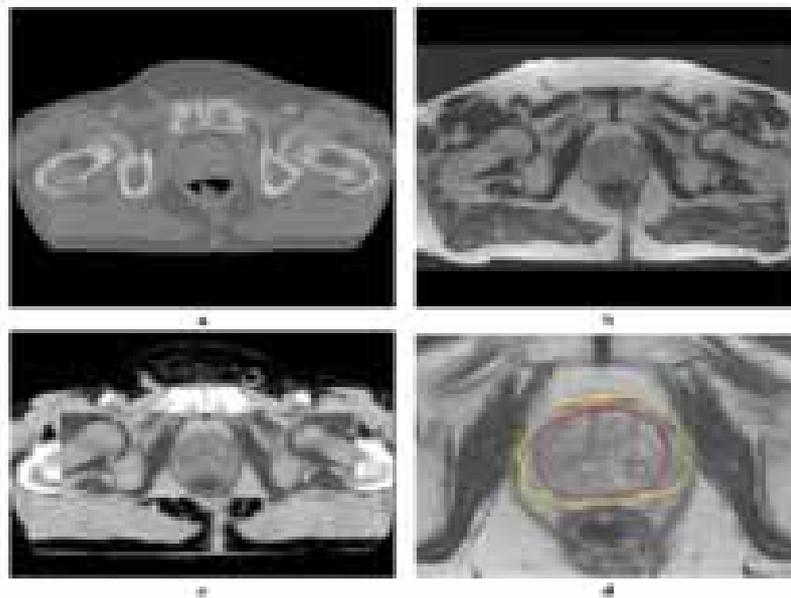


Figura A1. a) CT originale b) MR originale c) MR registrata e sovrapposta alla CT
d) contorno da MR sovrapposto a MR registrata su CT

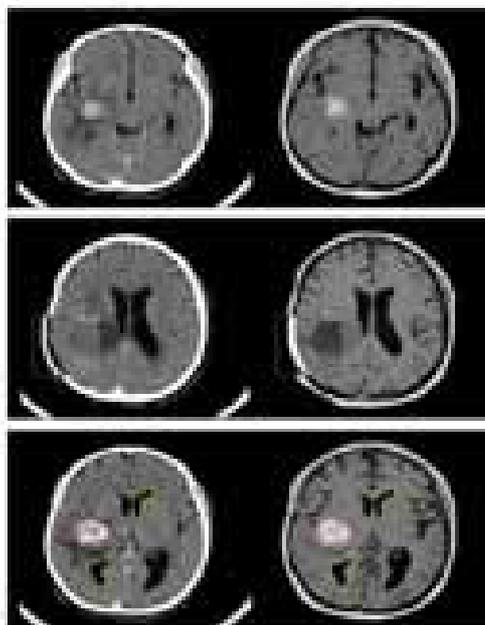


Figura A2. Dall'alto: immagini MR e CT coregistrate; una finestra mostra una parte di un'immagine sovrapposta all'altra; i contorni definiti su un'immagine sono mostrati sull'altra

Registrazione 2D

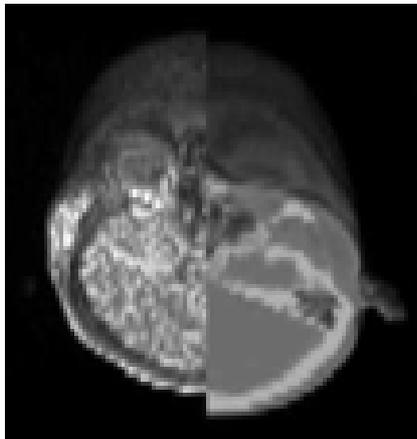


CT-MR *disallineate*

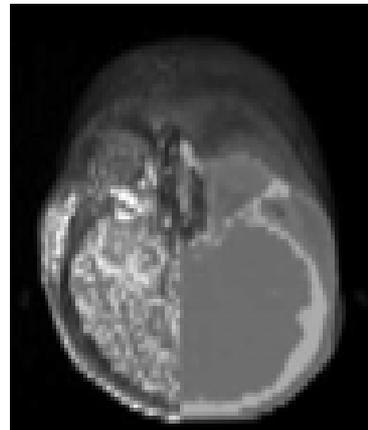


CT-MR *registrate*

Registrazione 3D



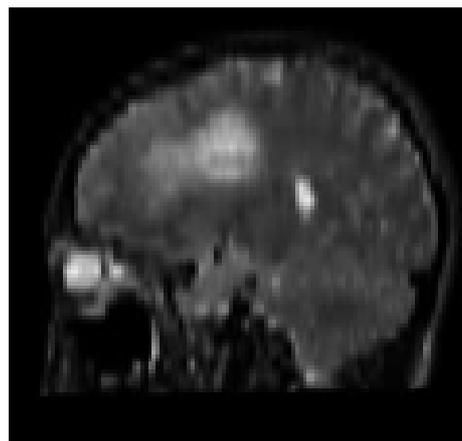
CT-MR *disallineate*



CT-MR *registrate*



MR-SPGR



MR-T2 *registrata su SPGR*

Figura A3. Mutua informazione

FUSIONE DI IMMAGINI NELLA RADIOTERAPIA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Filippo Grillo Ruggieri

Unità Operativa di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia e Radioterapia, Azienda Ospedaliera Umberto I, Polo Ospedaliero Universitario, Ancona

Introduzione

La moderna radioterapia, sia a fasci esterni, sia con sorgenti brachiterapiche, si basa sulla individuazione dei diversi volumi bersaglio, così come definiti nei rapporti dell'*International Commission on Radiation Units and Measurement* (ICRU): ICRU 38, ICRU 50, e ICRU 62.

In particolare, la migliore accuratezza e conformazione delle attuali tecniche ha ridotto il Volume Trattato e i Volumi Irradiati, portando le isodosi di prescrizione sempre più vicine al *Planning Treatment Volume* (PTV).

Il contemporaneo sforzo di ridurre le incertezze legate al riposizionamento del paziente ha fatto sì che le incertezze nell'individuazione del *Gross Tumor Volume* (GTV) e del circostante *Clinical Target Volume* (CTV) e l'incertezza della posizione interna dei bersagli, legata al movimento degli organi, siano diventate tra le variabili più critiche per ottenere un soddisfacente controllo di malattia.

In altre parole, paradossalmente, la migliore accuratezza delle tecniche radioterapiche può portare ad un aumento del rischio di *geographic miss*, vale a dire mancata copertura dell'effettiva estensione della neoplasia nell'ambito della dose efficace, se non accompagnata da un aumento della qualità della individuazione dei volumi bersagli GTV e CTV, la cui incertezza è uguale o superiore all'incertezza del riposizionamento del paziente stesso.

La fusione di immagini comprende in effetti due fasi distinte e successive.

Nella prima, di "coregistrazione", due immagini vengono fatte corrispondere nello stesso sistema di coordinate.

Le informazioni di reciproca corrispondenza tra una o più strutture anatomiche normali o patologiche forniscono già di per sé un aumento del contenuto informativo, rispetto alle stesse immagini considerate separatamente, e possono essere sufficienti per operare importanti scelte terapeutiche.

Il passo successivo è la vera e propria fusione delle immagini, mediante la quale viene creata una immagine nuova contenente informazioni e aspetti di entrambe le immagini originarie.

Sotto certi aspetti è più probabile che le immagini di fusione siano più interpretabili e utili se provenienti da immagini molto differenti fra loro per aspetti morfologici e contrasti che non da immagini con caratteristiche simili.

Ci sono situazioni in cui vengono fatti corrispondere quanto più accuratamente i dati anatomici e morfologici, e altre in cui si dispongono sulla corretta sede anatomica le informazioni metaboliche non altrimenti localizzabili nella sola immagine funzionale.

Lo scopo di questo procedimento è quello di migliorare la definizione e il contornamento dei volumi bersaglio e degli organi critici, soprattutto in un contesto di radioterapia conformazionale (*Three Dimensional Conformal Radiation Therapy*, 3DCRT) o di radioterapia a modulazione di intensità (*Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT).

L'utilità di associare informazioni morfologiche con informazioni metaboliche e funzionali nasce dal fatto che è cognizione ormai diffusa il fatto che nella maggior parte dei casi le alterazioni patologiche morfologiche sono precedute da quelle metaboliche funzionali (1).

Utilizzare le immagini funzionali permette quindi una anticipazione dal punto di vista diagnostico, oppure, successivamente alla diagnosi, un'allargamento della tipologia di esame per discriminare ad esempio tra tessuto neoplastico e tessuto necrotico o cicatriziale.

I due esami che hanno raccolto inizialmente maggior interesse per la fusione di immagini sono la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM) (2, 3).

Questi hanno caratteristiche in parte sovrapponibili, in parte divergenti.

In particolare, per quanto attiene l'accuratezza geometrica la TC è superiore alla RM.

La RM è soggetta infatti a problemi di deformazione dell'immagine che sono solo in parte risolvibili mediante controlli di qualità sulla omogeneità di campo, in quanto le deformazioni sono collegate anche alle distorsioni indotte dalla presenza dello stesso paziente all'interno del campo.

Tali deformazioni possono essere imprevedibili e sufficientemente modeste da essere irrilevanti in ambito diagnostico. Diventano invece potenzialmente pericolose quando in un trattamento radioterapico è prevista un'accuratezza geometrica nell'ordine dei millimetri, come avviene per esempio in radiocirurgia o radioterapia stereotassica oppure in radioterapia conformazionale nel testa collo o nell'encefalo.

Tali problemi non sussistono con la TC e possono essere in parte risolti proprio attraverso una fusione di immagini TC e RM.

Per quanto riguarda invece la risoluzione di contrasto, in questo senso la RM rimane globalmente superiore alla TC perché l'ampiezza della scala di contrasto ottenibile mediante le differenze di densità alla TC è comunque inferiore all'ampiezza di quella ottenibile mediante differenze di comportamento magnetico dei tessuti normali e neoplastici.

Il tempo di scansione è più rapido nella TC rispetto alla RM, in particolare con l'impiego della TC spirale e *multislice*.

La TC conserva in radioterapia il vantaggio notevolissimo sulla RM che le sue immagini, essendo derivate dalle densità elettroniche, sono immediatamente utilizzabili per il calcolo di distribuzione di dose dei fasci di radiazioni. Questo procedimento è nella sostanza impossibile direttamente con la RM.

La RM viceversa può fornire informazioni sulla concentrazione di alcuni metaboliti intracellulari di rilevanza diagnostica, prognostica e di valutazione della risposta.

La RM è inoltre maggiormente dipendente, rispetto alla TC, dalla tecnica impiegata per ottenere immagini utili diagnosticamente. È noto, per esempio, che si può giungere ad annullare il contrasto tra tessuti normali e patologici in opportune condizioni di sequenze di acquisizioni con RM (4).

Infine occorre ricordare che dopo un impiego sempre più vasto della RM si è reso evidente il fatto che numerosi pazienti, secondo alcuni sino al 15% del totale, non riesce a sottoporsi o a completare adeguatamente l'esame per problemi di claustrofobia.

La fusione di immagini si realizza attraverso l'impiego di diversi algoritmi.

In pratica viene scelta una immagine di riferimento geometrica, nella maggior parte dei casi una TC, e a questa vengono riferite la o le altre immagini complementari, per esempio la RM, la PET (*Positron Emission Tomography*), la SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*), l'angiografia (5-7).

Nulla vieta peraltro che una TC possa essere immagine complementare ad un'altra TC, per confrontare una risposta terapeutica rispetto all'esame di base prima della terapia.

In ordine di crescente complessità e *performance* si distinguono differenti procedure e algoritmi (8-13):

- 1) *Landmark based*
in questi la fusione avviene utilizzando almeno tre punti cospicui individuati sulla immagine di riferimento cui vengono fatti corrispondere tre punti analoghi dell'immagine complementare.
- 2) *Interactive*
la fusione si basa sulla capacità dell'operatore di giungere attraverso un riconoscimento empirico di strutture anatomiche ad una corrispondenza dell'immagine complementare con quella principale.
- 3) *Frame based*
la corrispondenza si realizza mediante l'acquisizione sia dell'immagine principale sia dell'immagine complementare dal paziente con casco stereotassico. Le immagini hanno quindi reperi comuni esterni.
- 4) *Contours based*
si basano sul contornamento delle immagini e sulla loro successiva corrispondenza.
- 5) *Chamfer matching*
è un algoritmo sofisticato di riconoscimento di strutture mediante riconoscimento di differenti soglie di segnale e di contornamento automatico. È utile per indagini molto differenti tra loro come la TC e la PET.
- 6) *Volume matching*
particolarmente indicato per la fusione TC con RM nel sistema nervoso centrale.
- 7) *Warping*
è uno degli algoritmi più sofisticati che permette di giungere alla fusione anche attraverso deformazioni selettive di parti di immagini al fine di giungere alla loro corrispondenza.

Dal punto di vista cronologico le tecniche di fusione si possono distinguere in due categorie:

- *Procedure prospettiche*
per esempio la *frame based*, nelle quali le immagini vengono acquisite già con l'obiettivo di pervenire alla fusione. I risultati sono teoricamente più accurati, ma dal punto di vista organizzativo è necessario un maggior impegno, per esempio per realizzare in sequenza due o più indagini.
- *Procedure retrospettive*
possono essere teoricamente meno accurate, ma più flessibili nell'impiego in quanto permettono la fusione di immagini anche su esami effettuati a grande distanza di tempo l'uno dall'altro o in condizioni e marker differenti. Lo sviluppo di algoritmi automatici e procedure interattive è proprio mirato al fine di ottimizzare le procedure in questo contesto.

La fusione di immagini va verificata dopo la sua effettuazione per evidenziare errori dovuti a distorsioni di immagine, a movimenti o differenti posizionamenti del paziente, a insufficiente accuratezza nella scelta dei marker.

Per visualizzare la corrispondenza delle immagini sono disponibili diversi rendering:

- *Sliding window*
Una immagine a finestra viene fatta scorrere sull'immagine principale mostrando a seconda della posizione l'aspetto corrispondente dell'immagine complementare.
- *Split View o Chess View*
L'immagine viene suddivisa staticamente in riquadri rispettivamente di grandi o piccole dimensioni rappresentanti alternativamente l'immagine principale e quella complementare.

L'errore nella fusione, quantificato in forma di indice numerico, non significa necessariamente inadeguatezza del processo stesso, il quale va approvato o disapprovato non in modo automatico ma dopo verifica qualitativa da parte dell'operatore.

Fusione di immagini nel sistema nervoso centrale

L'impiego della fusione di immagini trova nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) una delle principali applicazioni, in quanto in questi casi il volume bersaglio è strettamente in rapporto, se non ricompreso, all'interno di organi a rischio limitanti la dose, come lo stesso tessuto cerebrale.

L'ottimizzazione del rapporto rischio beneficio nella irradiazione dell'SNC è difficile.

Vi è utilità di impiego di tecniche conformazionali, potenzialmente a maggior rischio di *geographic miss* (14-17).

Applicazioni di fusione di immagini TC/RM: il contrasto spiccato alla RM nei tessuti molli, soprattutto con sequenze T2 pesate rende più visibili lesioni altrimenti mal studiabili, come i gliomi a basso grado (astrocitoma pilocitico, oligodendrogliomi Grado WHO I, oligoastrocitomi, astrocitomi diffusamente infiltranti Grado WHO II).

Minore è in genere il contributo aggiuntivo della fusione di immagini TC/RM nel caso dei gliomi maligni, glioblastomi Grado WHO III-IV, nei quali aree francamente neoplastiche e le aree edematose tendono maggiormente a corrispondere nelle due metodiche.

Al contrario, nel caso di meningiomi ulteriori informazioni sono fornite sull'estensione meningea mediante fusione di immagini con RM per l'assenza di segnale dalla teca cranica.

Applicazioni di fusione di immagini TC e/o RM/PET: la PET modifica sostanzialmente l'approccio alla individuazione delle lesioni neoplastiche in quanto mappa l'attività metabolica e le caratteristiche del flusso ematico in base al tipo di marcatore, senza peraltro fornire informazioni di tipo morfologico.

È proprio sotto questo punto di vista che la fusione di immagini tra TC e PET a fini radioterapici non andrebbe considerata una procedura aggiuntiva ma potrebbe essere valutata come essenziale ai fini della corretta localizzazione dei reperti metabolici.

Ciò può avvenire prospetticamente nell'ambito dell'impiego di una apparecchiatura CT/PET dedicata, ma può costituire una necessità in senso retrospettivo nel caso di una PET effettuata con apparecchiatura non combinata quando si intenda utilizzarla nella pianificazione radioterapica.

Fusioni di immagini mediante algoritmi automatici e menu interattivi costituiscono un campo di attiva ricerca applicativa proprio nella prospettiva di un crescente impiego di procedure retrospettive le quali permettono di impiegare indagini PET o RM effettuate in modo appropriato e selettivo, solo quando necessario, per le effettive necessità conseguenti ad incertezze diagnostiche in esami precedenti, non risolutivi dal punto di vista diagnostico.

L'interesse per immagini di tipo funzionale è attualmente in crescita esponenziale, dato il valore aggiunto sulla sede e natura di processi espansivi intracranici e in quanto costituiscono un vasto campo di applicazione per la fusione di immagini.

La Risonanza Magnetica con Spettroscopia (RMS), pur nota da molti anni, sta solo ora raggiungendo la maturazione tecnologica per un pieno sviluppo del suo potenziale (18).

Sono già entrate nella pratica quotidiana le misurazioni nei tumori cerebrali dell'aumento della concentrazione di colina e di lattato e della diminuzione di N-acetilacetato.

Molto più numerosi sono i tipi di misurazioni metabolico funzionali offerte dalla PET. Esse riguardano le caratteristiche del metabolismo del glucosio, degli aminoacidi, della integrità della barriera ematoencefalica (Tabella 1).

Tabella 1. Misurazioni mediante PET

Variabile	Marcatore
Trasporto del glucosio	^{18}F -2-desossi-D-glucosio, ^{11}C -metilglucosio
Consumo del glucosio	^{18}F -2-desossi-D-glucosio, ^{11}C -2-desossi-D-glucosio
Integrità della barriera ematoencefalica	$^{82}\text{RbCl}$, $^{68}\text{Ga-EDTA}$, ^{11}C -acido aminoisobutirrico
Flusso ematico	C^{15}O_2 , H_2^{15}O , N_2^{15}O , ^{11}C -alcoli, ^{122}I -HIPDM
Volume ematico	^{11}CO , C^{15}O
Consumo di ossigeno	$^{15}\text{O}_2$
pH cerebrale	$^{11}\text{CO}_2$
Uptake degli aminoacidi	^{11}C -aminoacidi (metionina, fenilalanina, metiltirosina)
Sintesi proteica	^{11}C -leucina
Metabolismo di membrana	^{11}C -colina

Le informazioni raccolte con la PET riguardanti il metabolismo del glucosio nei tumori cerebrali evidenziano che il valore massimo del metabolismo si ha nei tumori di III e IV Grado, mentre è inferiore in quelli di I e II Grado.

Peraltro vi può essere riduzione del tasso metabolico in sede di sostanza grigia edematosa adiacente al tumore, come pure nella sostanza grigia funzionalmente collegata ed è descritta analogo riduzione anche nell'emisfero cerebellare controlaterale.

Si è anche visto che il rapporto tra tasso metabolico del tumore e tasso nel tessuto sano controlaterale ha valore prognostico (19).

Nei gliomi maligni con rapporto inferiore a 1,4 si ha sopravvivenza media di 19 mesi mentre con rapporto maggiore di 1,4 si ha sopravvivenza media di 5 mesi.

È vero peraltro che il metabolismo del ^{18}F FDG non corrisponde a quello reale del glucosio. Il rapporto tra i due tassi metabolici rappresenta la costante di accumulo e ha dimostrato valori differenti in letteratura variabili da 0,5 a 1,4 (20, 21).

Non sempre il metabolismo del ^{18}F FDG è aumentato nei gliomi.

Per esempio nelle forme a basso grado, negli astrocitomi anaplastici e in molti meningiomi, l'accumulo di ^{18}F FDG può non essere distinguibile da quello dei tessuti circostanti, a meno che una distribuzione spaziale con alone circostante di bassa attività non dia una distribuzione di tipo tumorale.

Se la localizzazione neoplastica è corticale l'elevato consumo di glucosio può mascherarla.

Il consumo di glucosio da parte di un glioma maligno può essere inferiore a quello della corteccia controlaterale.

Infine, per quanto concerne la concentrazione di cellule neoplastiche e la concentrazione del tracciante, va ricordato che, anche se una sospetta recidiva non si evidenzia con ^{18}F FDG in fase di follow up, questo non esclude la presenza di isole neoplastiche a livello microscopico.

L'integrità della barriera ematoencefalica può essere studiata alla PET, con accumulo di $^{68}\text{GaEDTA}$ e ^{82}Rb nei glioblastomi, negli astrocitomi anaplastici e nei meningiomi, ma non negli astrocitomi di basso grado (22).

Attualmente la valutazione dell'integrità della barriera si realizza con il ^{18}F FDG, il ^{11}C -glucosio e aminoacidi come la ^{11}C -metilmetionina.

L'analisi complessiva dei rapporti metabolici tra tumore e tessuto sano controlaterale dimostra che in genere il metabolismo del glucosio può non essere aumentato in assoluto, come pure il flusso ematico, mentre si dimezza il consumo di ossigeno e il rapporto di estrazione dell'ossigeno, e aumenta il volume ematico. Sono dati questi in coerenza con quanto noto da decenni in patologia generale sul fatto che in genere le neoplasie maligne sono metabolicamente inefficienti, e non riescono a sfruttare pienamente il metabolismo aerobico.

Molti aminoacidi si accumulano preferenzialmente sia nei gliomi ad alto grado sia in quelli a basso grado, a differenza del ^{18}F FDG, e ciò avviene più per attivazione dei processi di trasporto che per aumento della sintesi proteica.

La ^{11}C -metionina fornisce peraltro un'immagine in positivo della neoplasia indipendentemente dal grado del glioma ed è superiore alla TC nel delineare l'estensione della neoplasia (23, 24).

L'accumulo negli oligodendrogliomi e nei meningiomi è maggiore che negli astrocitomi.

Uno svantaggio della ^{11}C -metionina è la breve emivita (20 minuti).

La ^{11}C -colina ha un ruolo particolare perché normalmente non si accumula nel tessuto cerebrale. La sua concentrazione nei tumori si distingue quindi rispetto al background negativo. Si accumula anche nei tumori a bassa concentrazione di ^{18}F FDG come i meningiomi a lento accrescimento.

Il radioterapista che utilizza metodi sofisticati di irradiazione deve sempre più affidarsi alle possibilità della fusione di immagini di accrescere il contenuto di informazioni su cui basare le definizioni dei volumi bersaglio.

Diventerà più comune vedere processi decisionali nei quali la valutazione della qualità del piano di cura in tumori complessi non avverrà più sull'immagine TC ma su immagini composite comprendenti TC+RM o TC +PET o TC+RM+PET.

Saranno anche necessari controlli di qualità in fantocci dedicati in grado di fornire immagini di riferimento in tutte e tre queste metodiche di diagnostica per immagini utilizzate nella fusione di immagini (25,26).

In questo modo si sta aprendo la strada per giungere al cosiddetto Biological Target Volume (BTV), non necessariamente corrispondente ai volumi bersaglio oggi basati su criteri morfologici e probabilistici di invasione neoplastica (GTV e CTV) (27). In particolare il BTV potrebbe risultare sia minore sia maggiore del GTV e del CTV (28).

Conclusioni

La fusione di immagini, in particolare quando è utilizzata la PET, può svolgere i seguenti ruoli:

- Conferma e localizzazione della neoplasia quando altre metodiche non siano dirimenti.
- Miglioramento della tipizzazione non invasiva dello stato di malignità/benignità, grado, stadio.
- Distinzione tra tumore residuo o recidivo e modifiche indotte dal trattamento (necrosi/flogosi).
- Rilevazione precoce del livello di risposta alla terapia così da impostare appropriate modifiche nel programma terapeutico.
- Riduzione del numero complessivo di esami necessari per la stadiazione e la pianificazione del trattamento dei tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) attraverso la fusione della TC con quella immagine (RM, SPECT, PET, Angio) che risulti più indicata selettivamente a risolvere il quesito diagnostico/terapeutico.

È opportuno considerare studi controllati in questo ambito, altrimenti vi è il rischio di effetti di "moltiplicazione" incontrollata e addittiva anziché selettiva delle applicazioni di diverse modalità di diagnostica per immagini. Vale a dire che è necessaria comunque una corretta gestione delle risorse non solo nel rapporto costi/benefici terapeutici ma anche da un punto di vista economico-gestionale.

Bibliografia

1. Rosenman J. Incorporating functional imaging information into radiation treatment. *Sem Radiat Oncol* 2001;11:83-92.
2. Fraas BA, McShan DL, Diaz RF, *et al.* Integration of magnetic resonance imaging into radiation therapy treatment planning: I. Technical consideration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1897-908.
3. Phillips MH, Kessler M, Chuang FYS, Frankel KA, Lyman JT, Fabrikant JI, Levy RP. Image correlation of MRI and CT in treatment planning for radiosurgery of intracranial vascular malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:881-9.
4. Scielzo G, Grillo Ruggieri F, Brunelli B, Parietti E. Impiego del Personal Computer nella valutazione del contrasto in Tomografia a Risonanza Magnetica. *Radiol Med* 1986;72(1-2):13-6.
5. Kessler ML, Pitluck S, Petti P, Castro JR. Integration of multimodality imaging data for radiotherapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1653-67.
6. Pietrzyk U, Herholz K, Schuster A, v. Stockhausen HM, Lucht H, Heiss WD. Clinical applications of registration and fusion of multimodality brain images from PET, SPECT, CT, and MRI. *Eur J Radiol* 1966;21:174-82.
7. Lefkopoulos D, Foulquier JN, Petegnief Y, Touboul E. Physical and methodological aspects of multimodality imaging and principles of treatment planning in 3D conformal radiotherapy. *Cancer Radiother* 2001;5:496-514.
8. Schad L, Boesecke R, Schlegel W, Hartmann G, Sturm V, Straub L, Lorenz W. Three dimensional correlation of CT, MR and PET studies in radiotherapy treatment planning of brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:948-954.
9. Rosenman JG, Miller EP, Tracton G, Cullip TJ. Image registration: an essential part of radiation therapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):197-205.
10. Kremser C, Plangger C, Bosecke R, Pallua A, Aichner F, Felber SR. Image registration of MR and CT images using a frameless fiducial marker system. *Magn Reson Imaging* 1997;15(5):579-85.
11. Turkington TG, Hoffman JM, Jaszczak RJ, MacFall JR, Harris CC, Kilts CD, Pelizzari CA, Coleman RE. Accuracy of surface fit registration for PET and MR brain images using full and incomplete brain surfaces. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:117-24.
12. Kooy HM, van Herk M, Barnes PD, Dunbar SF, Tarbell NJ, Mulkern RV, Holupka EJ, Loeffler JS. Image fusion in stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:1229-34.
13. Studholme C, Hill DL, Hawkes DJ. Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. *Med Phys* 1997;24(1):25-35.
14. Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ, Bartenstein P, Schwaiger M, Molls M. The value of F-18-Fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(5):989-95.
15. Munley MT, Marks LB, Hardenbergh PH. Functional Imaging of Normal Tissues With Nuclear Medicine: Applications in Radiotherapy. *Sem Radiat Oncol* 2001;11:28-36.
16. Morris DE, Bourland JD, Rosenman JG, Shaw EG. Three-Dimensional Conformal Radiation Treatment Planning and Delivery for Low-and Intermediate-Grade Gliomas. *Sem Radiat Oncol* 2001;11:124-37.
17. Khoo VS, Adams EJ, Saran F, Bedford JL, Perks JR, Warrington AP, Brada M. A comparison of clinical target volumes determined by CT and MRI for the radiotherapy planning of skull meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1309-17.

18. Heesters MA, Go KG, Kamman RL. ¹¹C-tyrosine positron emission tomography and ¹H magnetic resonance spectroscopy of the response of brain gliomas to radiotherapy. *Neuroradiol* 1998;40:103-8.
19. Holzer T, Herholz K, Jeske J. FDG-PET as a prognostic indicator in radiochemotherapy of glioblastoma. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:563-70.
20. Tyler JL, Diksic M, Villemure JG. Metabolic and hemodynamic evaluation of gliomas using positron emission tomography. *J Nucl Med* 1987;28:1123-33.
21. Spence AM, Muzi M, Graham MM. Glucose metabolism in human malignant gliomas measured quantitatively with PET,1-[¹¹C]glucose and FDGF: analysis of the FDG lumped constant. *J Nucl Med* 1998;39:440-8.
22. Roelcke U, Radu EW, von Ammon K. Alteration of blood-brain barrier in human brain tumours: comparison of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose,[¹¹C]methionine and rubidium-82 using PET. *J Neurol Sci* 1995;132:20-7.
23. Bergstrom M, Collins VP, Ehrin E. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [⁶⁸Ga]EDTA,[¹¹C]glucose, and [¹¹C]methionine. *J Comput Assist Tomogr* 1983;7:1062-6.
24. Derlon JM, Bourdet C, Bustany P. [¹¹C]L-methionine uptake in gliomas. *Neurosurg* 1989;25:720-8.
25. Mongioj V, Brusa A, Loi G, Pignoli E, Gramaglia A, Scorsetti M, Bombardieri E, Marchesini R. Accuracy evaluation of fusion of CT, MR and spect images using commercially available software packages (SRS PLATO e IFS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:227-34.
26. Mutic S, Dempsey MS, Bosch WR, LowDA, Drzymala RE, Chao KS, Goddu SM, Cutler PD, Purdy JA. Multimodality image registration quality assurance for conformal three-dimensional treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:255-60.
27. Ling CC, Humm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, Koutcher J. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):551-60.
28. Grosu AL, Feldmann H, Dick S, Dzewas B, Nieder C, Gumprecht H, Frank A, Schwaiger M, Molls M, Webwer WA. Implications of IMT-SPECT for postoperative radiotherapy planning in patients with gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(3):842-54.

MEDICAL IMAGE REGISTRATION IN CONFORMAL RADIOTHERAPY

Valeria Mongioj (a), Anna Brusa (a), Marta Scorsetti (b), Patrizia Olmi (b)

(a) *Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano*

(b) *Dipartimento di Radioterapia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano*

Introduction

The increasing use of Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance (MR) and tomographic nuclear medicine imaging for patients undergoing diagnosis and planning of treatment and the desire to combine complementary information about a same patient from different diagnostic modalities are the principal motivations behind many works in medical image registration during 1980 and 1990s.

The term “image registration” means the process of determining the spatial alignment between images of the same or different subjects, acquired with the same or different diagnostic modalities, so that information obtained from a clinical examination may be used in the context of one or more imaging studies (1).

Nowadays it is also becoming common for a patient to be imaged more times with the same diagnostic modality for diagnosis, for observing a pathology evolution and to monitor a treatment. All these images may be acquired at different time gaps: seconds in functional studies, minutes in pre and post-contrast images, weeks when it is important to monitor a tumor growth. Longer time studies are performed to detect small changes in lesion volume during a radiotherapeutic treatment or to monitor a response to a therapy. Because the patient may move, there is the need to reposition accurately a patient on subsequent examinations and, in radiotherapy, it is important to align, daily, images of a patient in the treatment position in order to control the treatment isocenter.

Most common registration algorithms assume that the geometric relationship between two image datasets is the transformation of a “rigid body” so that, to align the studies, only six degrees of freedom are to be considered: three translations and three rotations. In this case the transformation simply relates the position of features in one image with the position of the corresponding features in the second image and all the distances among them are preserved (1, 2). Other three freedom degrees, the scaling factors, are necessary in order to consider different matrices and slice thicknesses of the two sets of images and the interpolation between their sample positions (3).

This rigid body transformation may be used in medical images where the structures of interest are bones or are enclosed into bones like brain or near them like neck, pelvis, leg or spine.

Other three degrees of freedom, the skew factors, can be considered to account that organs may stretch or shear. The skew and scaling terms permit to overcome many errors introduced by scanners due to the underlying physics of acquisitions (geometric distortions, miscalibration of the voxel dimensions, motion artefacts due to patient motion during scans), even if they can not solve the complicated deformations of many tissues.

This paper introduces the main approaches used for medical image registration and describes our experience with a point-based algorithm belonging to the Ergo treatment planning system developed by the 3D-Line company (3D-Line s.r.l., Milan, Italy) for conformal radiotherapy.

Overview of registration algorithms

Point-based algorithm

The simplest transformation is a point-based registration: it involves the identification of corresponding three-dimensional points in the images to be aligned. They are called homologous landmarks to emphasize that they represent the same feature in the two datasets.

The problem involves the identification of two groups of N non-coplanar points whose centroid is found for each point configuration. The rotational component is determined finding the three orthogonal rotations that minimize the sum of squares of the displacements between corresponding point locations; after finding the optimal rotation, the translational components of the transformation are obtained by aligning the centroids of the identified points configurations.

The points can either be anatomical features such as optic nerve foramen, center of orbits, bone structures or markers attached to the patient.

A particular case of point matching may be obtained by using a stereotactic localization frame, whose N -shaped channels are filled with fluids visible in multimodal images.

The three N -shaped bars, when imaged axially, give three collinear points each side, so that nine points are obtained on each slice. The center of mass of each marker may be determined in every slices. The evaluation of the distances between the middle fiducial and the two extremity ones each side are used to calculate the stereotactic slice position. Their identification and the evaluation of their orientation with respect to the stereotactic reference, permit to calculate the frame transformation matrix for each image and, consequently, the registration of the two volumes in the stereotactic space (4).

Surface matching

To derive the necessary transformation, only patient related references, such as surface of structures, are used: feature that must be invariant from study to study and easily extracted from different imaging modalities.

This technique was proposed first by Pelizzari and colleagues for intermodality registration of brain studies (5). The higher resolution modality is represented as a stack of disks and is called “head”, while the outer surface of the second study, called “hat” is represented as a set of independent points also extracted from two-dimensional outlines of this second one.

The registering of the two studies is achieved by manipulating the hat to minimize the mismatch with the head: for each transformed hat point a ray is drawn from this point to the centroid of the head model. This ray, potentially, intersects the head in a point. The measure of the goodness of the fit used is the square of the distance between a point on the hat to the nearest point on the head in the direction of its centroid. The sum of squares of all these distances must be minimized to calculate the transformation parameters. Each iteration one or more parameters are varied so that the hat is modified according to the new transformation and the change in the congruence measure is evaluated until a satisfactory result is achieved. The particular method used to evaluate the misfit of the two surfaces varies among the techniques, as also the method searched to find the optimal transformation (6, 7).

Distance transforms

A modification to the head-and-hat algorithm is to use a distance transforms. This technique was developed by Barrows and Borgefore *et al.* (8, 9). The main concept is to convert the best

defined study, that is the reference image, into an image in which each voxel has a value proportional to the distance to the nearest voxel in the second study, so that the mismatching of features from two image datasets can be expressed as a function of the transformation parameters.

First each image, in the reference model A, is transformed in a binary image in which object pixels have a value 1 and the others a value 0; then the distance from each object point in space to the nearest point which is on the model surface is calculated. Once having the distance field, the evaluation of the goodness of the fit of the second model B with the reference consists simply of adding up the value of the distance field at each object point on the model B. Then the model B is iteratively moved around in the model space A evaluating the distance sum at each orientation by using a search procedure to find the reorientation of model B which results in the minimum distance sum (10).

Voxel similarity measures

These algorithms calculate the registration transformation directly from pixel/voxel values in the images rather than from geometrical structures such as points or surfaces derived from the images (1).

The technique is simply applied to studies of the same modality to compare images of the same subject taken at slightly different times (intramodality studies). The simplest voxel similarity measure is the sum of squared intensity differences between images which is minimized during registration: if there is no change in the subject the difference image contains only noise; if there are little changes noise is present in most places and only few regions with structures are visible (11). With intermodality studies the relationship between the intensities in the two sets of images is no simple; in this case the image subtraction may be applied creating a “virtual study” of the first study A that has the same intensity characteristics of the study B: for example in MR-CT registration, it is possible to transform the CT image intensities in low intensities and create a virtual image that has an intensity distribution similar to an MR image in which bones are dark. The MR image and the virtual MR image are then registered with a similar technique adopted for intramodality studies (12).

Another criterion is to think of image registration trying to maximize the amount of shared information in the two studies: for example, if two images of the brain are correctly aligned, the corresponding structures will overlap (for example eyes, ears, etc.), while if the images are out of alignment the structures will duplicate. The registration will reduce the amount of information in the combined image: in this way the algorithm uses information as a registration metric (1, 13).

Registration accuracy

To quantify the registration accuracy is important to ascertain the goodness of an algorithm for a particular clinical application.

In general the difference between the calculated transformation and the true one, the gold standard, will be the registration error. This registration error generally will vary with the position in the image, because the accuracy of the registration transform is spatially varying with the position in the image, so that the registration error distribution can be summarized by a mean or a maximum value (1). For rigid body registration using fiducial points, the error distribution may be based on errors in localizing the fiducial points and on the distribution of them (14).

If the correct registration transformation is known, the registration accuracy is obtained by comparing the transformation calculated with the gold standard: this is possible only with test images and, in this case, the accuracy of the gold standard is arbitrary and the images often not realistic. With intermodality studies there is no realistic gold standard, the accuracy, in this case was evaluated with a measure of the consistency of the transformations. This is made by creating three images of the same subject: A, B and C and comparing the three transformations from image A to B, B to C and C to A (15). If the algorithm is perfect the final result is the identity transformation; for a real algorithm the transformation obtained is an estimate of the errors.

Finally the simplest solution to estimate the accuracy is the visual inspection of the images. Various tools help the observer to better understand the relationship between different information from the two studies (16): adjacent display of aligned image sections with a linked cursor to identify equivalent pixels contemporary for both studies, "transparent" overlay of images from one modality to the other, distinguished each other by using different color look-up tables, or display of one modality image with the second one superimposed on it in a smaller window, which can be moved over the image by means of the mouse.

Materials and methods

The algorithm IFS (Image Fusion System, v. 2.1) permits the registration of two image datasets by the use of a stereotactic localization frame, dedicated to brain studies, and by means of point markers that may be internal anatomical landmarks or external fiducials fixed on patient surface. With both the techniques the IFS algorithm assumes that the two datasets are related by a three-dimensional rigid body transformation.

Stereotactic mode

The first technique called "stereotactic mode" uses a localization frame dedicated to stereotactic radiotherapy whose N-shaped channels are filled with a mixture of lead-acetate with glycol to visualize the markers with CT and MR devices. The frame can be attached to a Kevlar head-holder which permits the patient immobilization during examinations by means of a thermoplastic mask molded to the subject face (Posicast; Sinmed BV, Reeuwijk, The Netherlands). To register the two studies it is necessary the localization of each tomographic section in the stereotactic space, as previously described.

Frameless mode

While in "stereotactic mode" the two series of images are referred to the same coordinate system, that is the stereotactic space, now the transformation is determined from homologous three dimensional spaced points identified on the images being registered. A minimum of three non-coplanar landmarks are required for the transformation calculation.

Once the homologous landmarks have been selected and linked, the Root Mean Squares (RMS) distances between transformed homologous points are computed as previously described. From the distances obtained between the homologous points, the user can remark or exclude poorly identified points till a satisfying correspondence is reached.

Phantom studies

To evaluate the accuracy of registration with the same diagnostic modality both for stereotactic and frameless mode, a phantom composed of six point sources of silica gel fixed on a piece of polystyrene secured to the head-holder was prepared. Point sources positions covered the whole brain volume in order to analyze their locations in different slices and positions of the digital matrices. The CT images were acquired with a Picker PQ 2000 scanner using a 512x512 matrix (0.55 mm² pixel size) and 2 mm slice thickness without any gap between slices.

To evaluate the accuracy of registration with CT and MR diagnostic modalities, in frameless mode, a second phantom made of a Plexiglas cylinder was prepared. It contains Plexiglas rods of various diameters and point sources and it was filled with a solution of CuSO₄-doped water to provide, with MR device, a strong signal to better visualize the cold bars and the sources inside the phantom. Annular-shaped markers, visible with both the modalities (Intermark Medical Innovation LTD, Baltimore USA) were used as fiducials and placed on the outside of its Plexiglas shell. The CT images were acquired with the same device and protocol described above with a 4 mm slice thickness. The MR images were obtained by a 1.5 T Siemens Magnetom I with a 256x256 matrix (1.17 mm² pixel size) using the spin-echo sequence adopted for stereotactic studies ($T_1=0.6$ s, $T_e=17$ ms) with a slice thickness of 4.8 mm.

Results

Intramodality registration accuracy

There are two modes to obtain an intramodality registration accuracy:

– “*Stereotactic mode*”

The point sources positions accuracy in the stereotactic space was analyzed by evaluating their coordinates after the localization procedure. The mean value \pm SD of the shifts in x-, y-, z-coordinates of sources centers between the two CT acquisitions was 0.3 ± 0.3 , -0.2 ± 0.2 , 0.2 ± 0.1 mm.

– “*Frameless mode*”

To estimate the accuracy of registration, different combinations of homologous points from the CT studies were obtained. Every time, after the transformation calculation, the algorithm shows a report in which the RMS displacements of registered homologous points are presented. The displacements were 0.1 mm, 0.2 mm and 1.0 mm after creating a link between two sets of three, five and seven homologous points respectively. The mean value \pm SD of the shifts in x-, y-, z-coordinates of sources centers between the two CT acquisitions was 0.6 ± 0.4 , 0.2 ± 0.5 , 0.2 ± 0.2 mm with the seven markers choice.

Intermodality registration accuracy

Also in this case different combinations of homologous points from the CT and MR images were obtained with mean displacements of 0.7, 0.9 and 1.3 mm between two sets of three, five and seven homologous points respectively; then the comparison of the geometric centers of the cylindrical rods identified from CT slices and that derived from MR images was also employed. The mean value \pm SD of the shifts in x and y coordinates was 1.1 ± 0.7 mm and 0.1 ± 0.4 mm respectively in the case of the two sets of seven markers (Figure 1a, b).

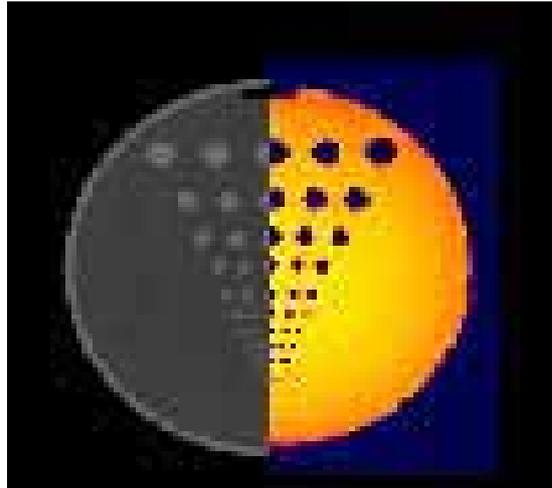


Figure 1a. Overlay of CT and MR corresponding slices after reformatting MR over CT phantom image. CT is displayed in grey on the right, MR by means of a coloured scale on the left of the image

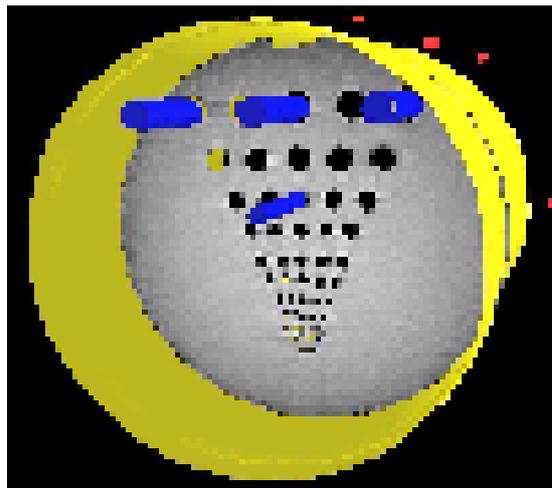


Figure 1b. Three dimensional visualization of the cylindrical phantom: the external contour and the rods are obtained by contouring them in the CT images, while the image which intersects the phantom is extracted from the MR study

To evaluate the registration error also along z direction, the coordinate centers of points sources contained inside the phantom were considered. The mean values \pm SD of the shifts in x, y and z coordinates of these sources obtained by clicking at least five times on their centers were -0.1 ± 0.2 mm, -0.2 ± 1.1 mm and -0.1 ± 0.1 mm along x, y and z coordinates respectively.

Discussion

The accuracy of the IFS algorithm both in “stereotactic mode” and in “frameless mode” was analyzed by registering two CT image datasets of the same phantom. In this case all sources of errors due to the underlying physics of different modality devices are excluded, as also the errors due to repositioning of subject during different scans. In this unrealistic case the accuracy is of subpixel level with both the stereotactic and frameless technique. Errors inferior than one millimeter along x, y z directions are observed for CT-MR registration. In a previous work (17), testing only the “stereotactic mode” algorithm, we found errors inferior than 3 mm after registration of SPECT and CT studies with a similar phantom. The results observed, also for intermodality registration, show that the IFS algorithm with both the “stereotactic and frameless mode” may be a useful tool for an optimized diagnosis; even if, with phantom simulations, errors due to patient skin and organs movements and his repositioning during scans are now neglected. These errors sources, certainly, will enhance the discrepancies in reproducing the objects positions (17).

The major drawback with this point-based technique is that the registration accuracy is related to errors in localizing the fiducial points, which is never perfect. The basic error arises from the discrete voxel sizes, that, in intermodality registration, is more serious due to the different sampling and slice thickness adopted to produce good diagnostic images: for example MR and nuclear medicine images need a lower sampling to obtain a greater signal to noise ratio than CT images. Fitzpatrick and colleagues (14), in particular, provide a formula to evaluate the registration error distribution from a distribution of fiducial points and found that it decreases if their number increases. The best situation is obtained with the use of a localization frame in the “stereotactic mode” algorithm, because the N-shaped channels of the frame may be considered as a collection of ordered point markers constrained along a well defined direction. Its advantage is the assurance that sufficient information is contained in the images to register them, if compared with an arbitrary set of points. However, the results show that if a favorable combination of homologous points is selected it is possible to reach results comparable with those obtained after a localization in the stereotactic space.

To overcome these problems many authors proposed the use of patient-intrinsic information as a basis for registration of multimodal studies. The principal advantage with surface matching and distance transform algorithms is that registration is achieved in routine clinical conditions without the discomfort to use a special head-holder or devices to locate fiducial markers. A severe limitation, in this case, is represented by the lack, with some radioactive tracers, to define outer contours or other characteristic structures in nuclear medicine images to obtain a functional-anatomical alignment. Another disadvantage with these methods is that the optimal match procedure is limited by the segmentation technique adopted to prepare the studies before the matching: the specific threshold and percentage values to delineate surfaces and structures, especially for SPECT and MR studies, must be optimized experimentally. Finally the presence of spurious details in one study to match to the template can lead to biased results (18, 19).

Moreover all these techniques, as also the point-based one, consider a rigid-body transformation so their applicability is restricted to human district where tissue deformation is small if compared with the desired registration accuracy. Considering all these facts, the more generally applicable algorithms seem those based on voxel similarity measures: they can be applied to intermodality and intramodality studies without the segmentation of images and permit to take into account the deformation of organs, even if they are seldom carried out on a routine clinical basis at this time.

Considering this background and the absence, nowadays, of voxel similarity algorithms in commercially available software packages for radiotherapy treatment planning, a simple point-

based algorithm, like IFS, guarantees a good starting point for an optimized diagnosis combining information from intramodality and intermodality studies and may represent a useful tool for the radiotherapist to design the tumor volume.

Conclusions

Image registration is a useful tool for a radiotherapist to integrate information from intramodality and intermodality diagnostic studies in a unique geometric context so as to optimize the diagnosis, to follow a pathology evolution and to help the design of the tumor volume in planning of external beam radiotherapy. Our experience regards only the use of a point-based registration algorithm. It utilizes the geometry of a stereotactic localization frame to register brain images, but permits also the use of external point markers in order to extend the technique to other anatomical districts.

Both the techniques have a good degree of accuracy and the results, obtained by means of phantom studies, are comparable if a favorable combination of external markers in “frameless mode” is selected. Also in MR-CT image registration, the mean differences in sources identification are inferior than 1 mm, if organs movements and repositioning errors are excluded.

References

1. Hill DLG, Batchelor PG, Holden M, Hawkes DJ. Medical image registration. *Phys Med Biol* 2001;46:R1-R45.
2. Pelizzari CA. Registration of three-dimensional medical image data. *ICRU News* 1994;1:4-14.
3. Kessler ML, Pitluck S, Petti P, Castro JR. Integration of multimodality imaging data for radiotherapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1653-67.
4. Bercier Y, Patrocinio H, Belanger P, Hristov D. *Multimodality image fusion and localization environment for radiosurgery treatments of large AVMS*. Proceedings of XIII ICCR 2000. Heidelberg, 2000. p. 102-4.
5. Pelizzari CA, Chen GTY, Spelbring DR, Weichselbaum RR, Chen CT. Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:20-6.
6. Siddon RL. Prism representation: a 3D ray-tracing algorithm for radiotherapy applications. *Phys Med Biol* 1985;30:817-24.
7. Powell MJD. An efficient method for finding the minimum of a function of several variables without calculating derivatives. *Comput J* 1964;7:155-63.
8. Borgefors G. Hierarchical chamfer matching: a parametrical edge matching algorithm. *IEEE Trans Pattern Recog Machine Intell* 1988;10:849-65.
9. Borgefors G. Distance transformations in arbitrary dimensions. *Comput Vision Graph Image Process* 1984;27:321-45.
10. Pelizzari CA. Image processing in stereotactic planning: volume visualization and image registration. *Medical Dosimetry* 1998;23(3):137-45.
11. Lemieux L, Barker GJ. Measurement of small inter-scan fluctuations in voxel dimensions in magnetic resonance images using registration. *Med Phys* 1998;25:1049-54.

12. van den Elsen PA, Pol EJD, Sumanaweera TS, Hemler PF, Napler S, Adler JR. Grey value correlation technique used for automatic matching of CT and MR brain and spine images. *Proc SPIE* 1994;2359:227-37.
13. Studholme C, Hill DLG, Hawkes DG. Automated 3D registration of MR and PET brain images by multi-resolution optimization of voxel similarity measures. *Med Phys* 1997;24:25-35.
14. Fitzpatrick J, West J, Maurer CJr. Predicting error in rigid-body, point based registration. *IEEE Trans Medical Imaging* 1998;17:694-702.
15. Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, Cherry SR, Mazziotta JC. Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:139-52.
16. Rehm K, Strother C, Anderson JR, Schaper KA, Rottemberg DA. Display of merged multimodality brain images using interleaved pixels with independent colour scale. *J Nucl Med* 1994;35:1815-1821.
17. Mongioj V, Brusa A, Loi G, Pignoli E, Gramaglia A, Scorsetti M, Bombardieri E, Marchesini R. Accuracy evaluation of fusion of CT, MR and SPECT images using commercially available software packages (SRS PLATO and IFS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(1): 227-34.
18. van Herk M, Kooy HM. Automatic three-dimensional correlation of CT-CT, CT-MRI, and CT-SPECT using chamfer matching. *Med Phys* 1994;21:1163-78.
19. Munck JC, Verster FC, Dubois EA, Habraken JBA, Boltjes B, Claus JJ, van Herk M. Registration of MR and SPECT without using external fiducial markers. *Phys Med Biol* 1998;43: 1255-69.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
a stampa o online deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, dicembre 2004 (n. 4) 5° Suppl.