

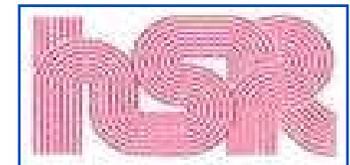
Perugia, 2 luglio 2010

# Modelli predittivi per la valutazione di outcome e tossicità

Claudio Fiorino

Fisica Sanitaria

Istituto Scientifico San Raffaele, Milano



## Sommario

- Modelli radiobiologici o “predittivi” ?
- Modelli predittivi per valutare un piano di trattamento
- Biological optimization.....
- Necessità di strumenti integrati....parametri clinici, molecolari, biologici
- Imaging durante il trattamento come strumento di pianificazione/ottimizzazione/previsione  
Modificazioni “image-based” di organi a rischio durante (e dopo) RT come predittori del danno da RT.....potenzialità per ART

## Perché modelli predittivi quantitativi.....

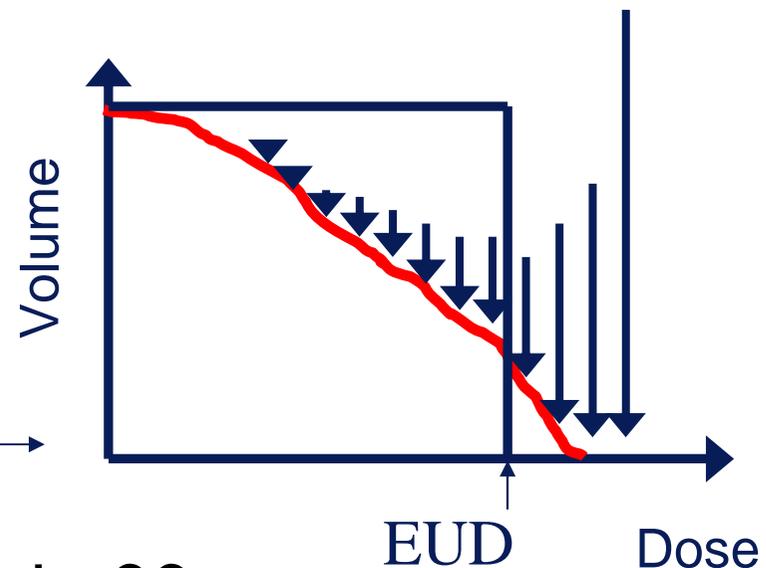
- Condensare in un singolo “valore” l’effetto della distribuzione di dose in un organo/tumore
- Quantificare differenze in plan comparisons
- Valutare il potenziale impatto di nuove tecniche e.g. IMRT, protons
- Quantificare l’impatto di non-uniformità nella distribuzione di dose all’interno di un tumore
- Quantificare l’impatto di incertezze di movimento e/o geometriche
- .....

## Condensare l'informazione in un numero....

- EUD (equivalent uniform dose).....ottimo esempio. E' una "media pesata" della dose ricevuta dai voxel di una certa struttura....concetto utilizzabile sia per OAR che per T

$$\mathbf{EUD} = \left( \sum_i \mathbf{v}_i * (\mathbf{D}_i)^{1/n} \right)^n$$

Ex: "serial organ",  $n \rightarrow 0$



- Quanto l'EUD è radiobiologia ??

## Condensare l'informazione in un numero....

- NTCP.....
  - Dose-response curve (sigmoid, logistic, error function...)
  - Fit dei dati clinici (best parameters)
  - Riduzione del DVH (come per EUD...)
- Esempio: LKB
  - error function, 3 parametri (D50, m, n)

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp(-t^2 / 2) dt$$

$$t = \frac{D - D_{50}^v}{m * D_{50}^v}$$

$$D_{50}(1) = D_{50}(v) * v^n$$

## Condensare l'informazione in un numero....

- TCP.....
- Fit di dati clinici mediante una curva logistica
- Due parametri ( $D_{50}$ ,  $\gamma_{50}$ )

$$P(D) = \frac{1}{1 + \exp\left[4\gamma_{50} \cdot \left(1 - \frac{D}{D_{50}}\right)\right]}$$

- $\gamma_{50}$ : pendenza della curva per TCP=50%
- $D_{50}$ : dose corrispondente a TCP=50%

- Radiobiologia.....?

## Condensare l'informazione in un numero....

- TCP.....
  - Ogni singola cellula clonogenica deve essere eliminata
  - Cell Killing in vitro, Modello LQ
  - Poisson statistics
  - Stesso effetto ad ogni frazione
- 
- Esempio: Poisson+LQ, distribuzione omogenea

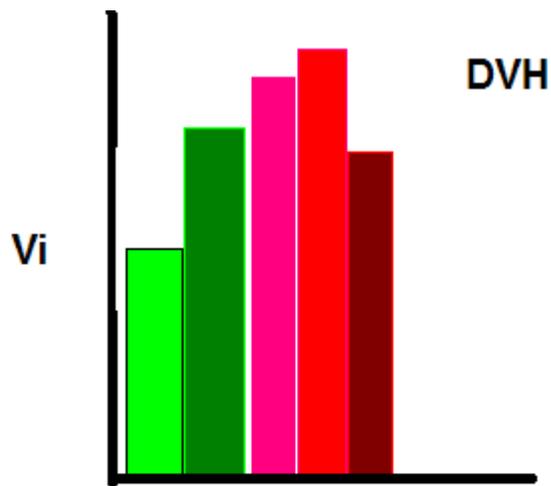
$$N_s = N_o \exp\left[-\alpha D\left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d\right)\right]$$

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

- $N_s$ =clonogenic cells after n fractions
- $D=n*d$ =total dose

# Condensare l'informazione in un numero....

- TCP.....
- Esempio: Nahum, Poisson+LQ: distribuzione disomogenea



DVH

$$N = \sum_i N_i = \sum_i N_{0,i} * \exp\left(-\alpha D_i \left(1 + \frac{\hat{\beta}}{\alpha} d_i\right)\right)$$



$$N_{0,i} = \rho * v_i$$

$\rho =$  clonogen density

Di (tot dose)  
di (dose / fr)

$$TCP = \left( \exp - \left( \sum_i N_i \right) \right) = \prod_i \exp(-N_i)$$

## Condensare l'informazione in un numero....

- TCP.....
- Esempio: Nahum, Poisson+LQ: distribuzione disomogenea + variabilità inter-paziente

$$TCP = \frac{1}{K} \sum_J \prod_i \exp(-N_{i,j})$$

- K campionato secondo una distribuzione gaussiana di  $\alpha$

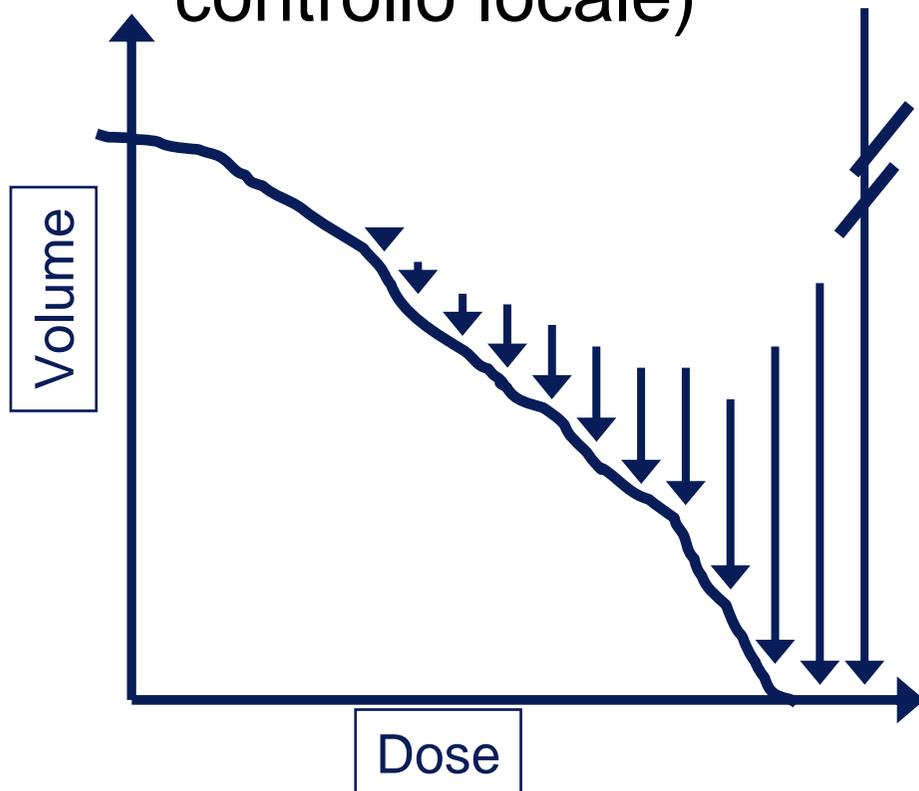
$$g_i \propto \exp\left[-(\alpha_i - \bar{\alpha})^2 / 2\sigma_\alpha^2\right]$$

## Utilizzare modelli predittivi durante l'ottimizzazione....

- Funzioni di costo “biologiche” ....
- Non ottimizza mediante (molti) constraint sul DVH ma controlla l'intero DVH mediante la riduzione del DVH ad un valore (EUD, TCP, NTCP.....)
- Al di là del significato biologico (!) è spesso un metodo efficiente di ottimizzazione...!!!!
- Le soluzioni offerte da una ottimizzazione “radiobiologica” possono essere guidate per rimanere nello spettro delle soluzioni “cl clinicamente sensate” ....
- Già disponibile in diversi sistemi....

## Utilizzare modelli predittivi durante l'ottimizzazione....

- Funzioni di costo “biologiche”.... Esprimono in termini matematici quanto si è disposti ad accettare un certo effetto (tossicità o perdita di controllo locale)



- Es: organo seriale

La funzione costo cresce seguendo una funzione tipo:

$$f'(D) \propto D^{k-1}$$

$$f'(D) \propto \exp(\alpha D)$$

- Courtesy M. Alber

# Utilizzare modelli predittivi durante l'ottimizzazione....un esempio...boosting intra-prostatic lesions (DILs)

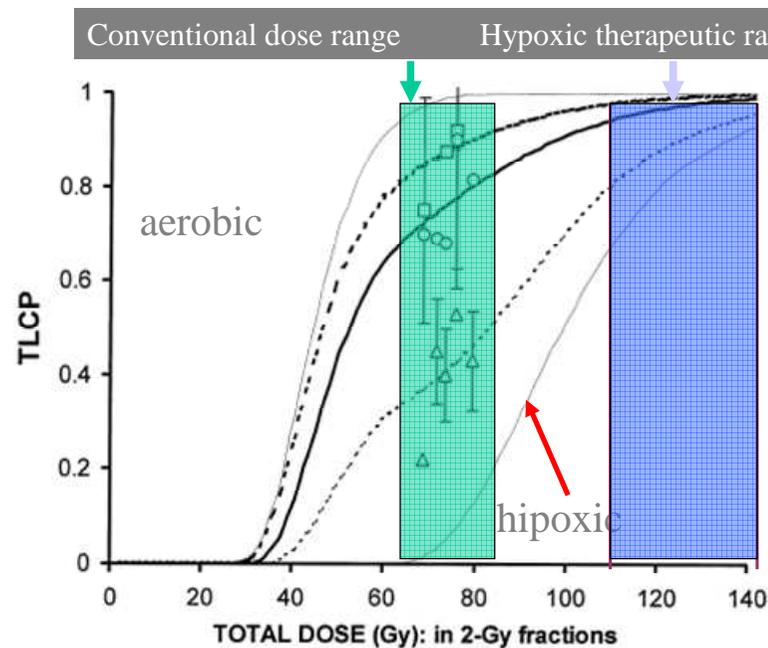
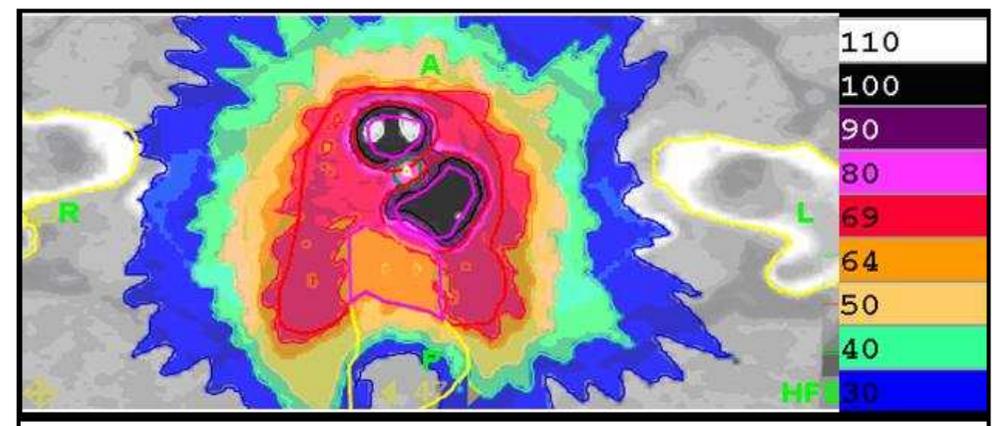
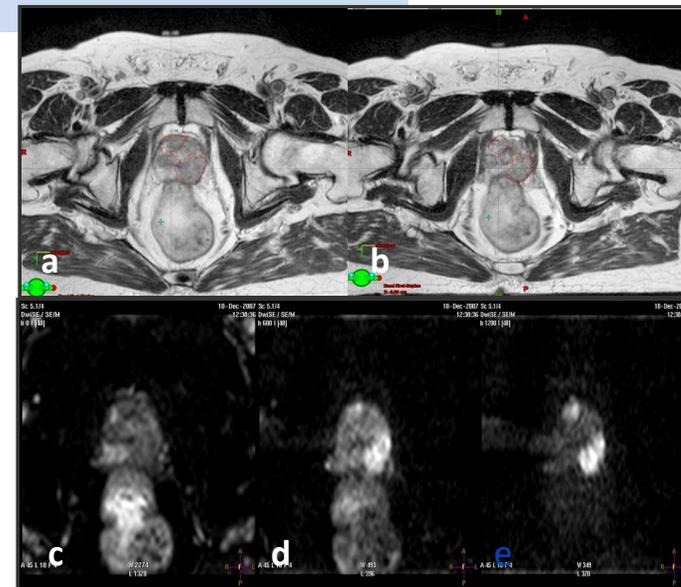


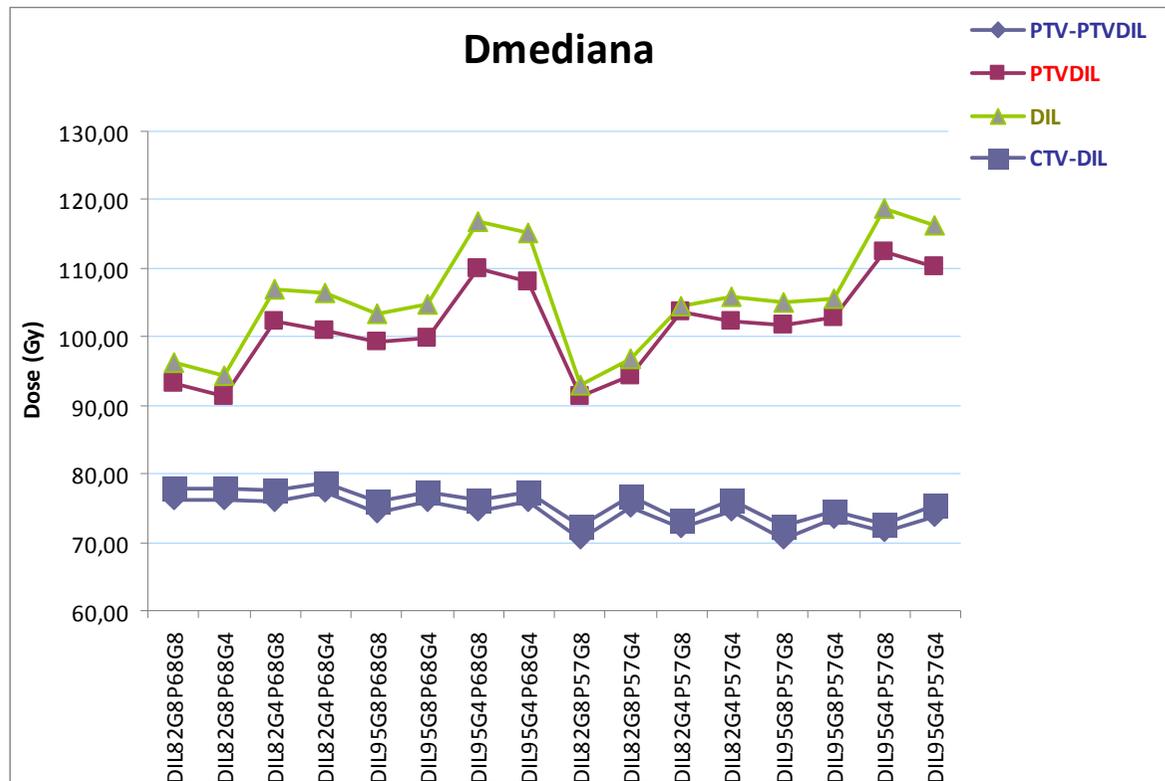
Fig. 4. TLCP vs. total external beam radiotherapy dose delivered in 2-Gy fractions for aerobic (left-most) and hypoxic (right-most) tumors whose clonogens have the same variable  $\alpha$  (i.e., nonzero  $\sigma_{\alpha}$ ) and fixed  $\beta$  radiosensitivities as those of Fig. 3. The three intermediate curves describe patient populations whose hypoxic tumor/aerobic tumor ratios are 15/85 (dashed), 25/75 (full), and 60/40 (dotted) from left to right, respectively. The data points are local-control rates (bNED) for prostate cancers of increasing stage, with PSA levels of  $\leq 10$  ( $\square$ ), 10–20 ( $\circ$ ), and  $\geq 20$  ( $\triangle$ ) ng/ml from Hanks *et al.* (40). Error bars ( $\pm\sqrt{n/n}$ ) were computed where  $n$  is the number of patients for treatment groups with  $n \geq 20$ .

Nahum 2005



Maggio et al. submitted

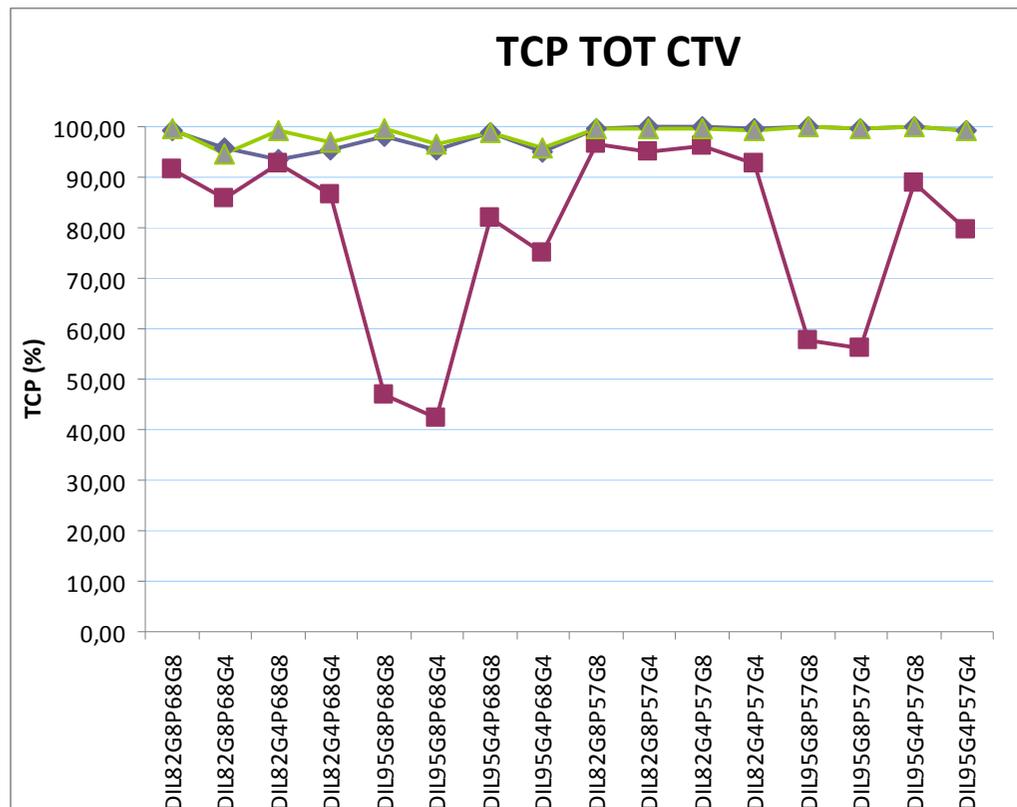
## Utilizzare modelli predittivi durante l'ottimizzazione...dose customization...



Valori medi di 3 pazienti

- Ottimizzazione radiobiologica per boost su lesione intraprostatica (DIL)
- 28 frazioni
- NTCP retto (bleeding)=5%
- Variazione parametri D50,  $\gamma$ 50 per DIL e CTV (Prostata-DIL)

## Utilizzare modelli predittivi durante l'ottimizzazione....dose customization...



Valori TCP per i 3 pazienti

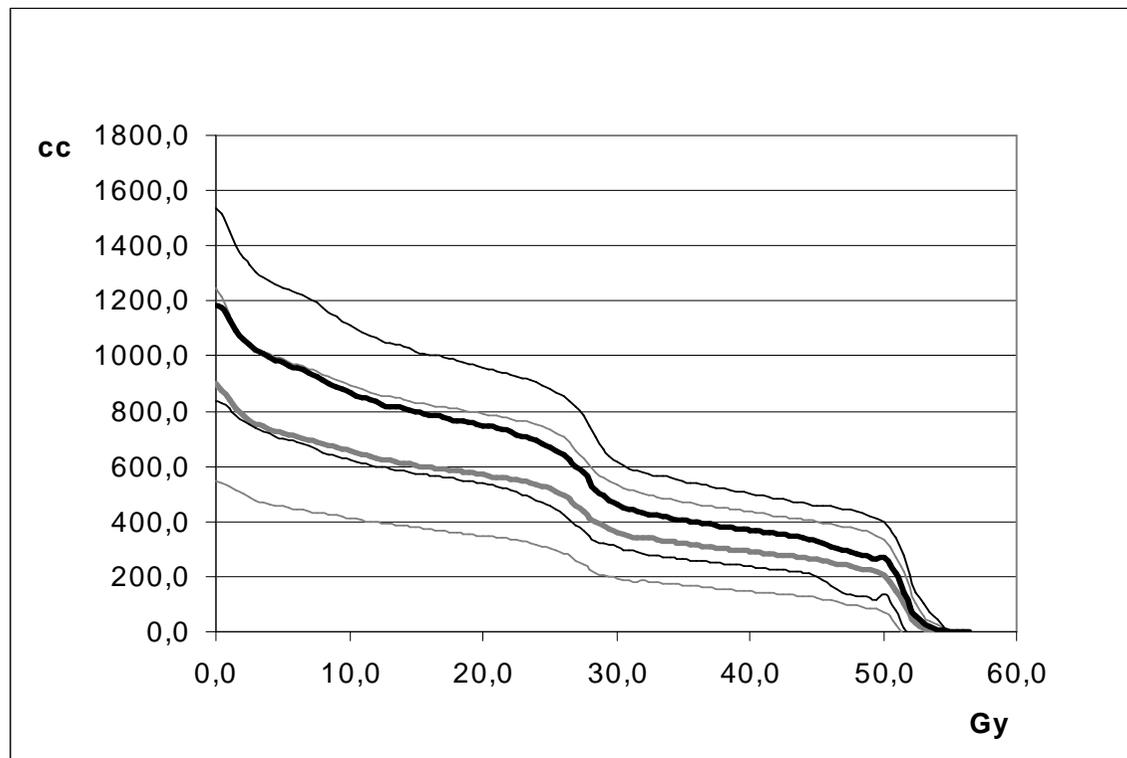
- Ottimizzazione radiobiologica per boost su lesione intraprostatica (DIL)
- 28 frazioni
- NTCP retto (bleeding)=5%
- Variazione parametri D50,  $\gamma_{50}$  per DIL e CTV (Prostata-DIL)

## Modelli predittivi....necessità di integrare parametri clinici e biologici....

- Modelli radiobiologici fondamentalmente fenomenologici .... cercano di essere una “robusta” rappresentazione della realtà
- Alcuni evidenti successi....ad es: Constraints affidabili per alcuni organi con conseguente riduzione della tossicità (es: retto)
- Riduzione della complessità degli eventi radiobiologici probabilmente troppo grossolana in molte situazioni .....
- Problema di score obiettivo, incertezze geometriche e dosimetriche
- Limiti nell'estendere il modello al di fuori del range in cui sono stati derivati i parametri del modello ..... warning !

Limiti nell'estendere il modello al di fuori del range in cui sono stati derivati i parametri del modello .....  
un esempio

- Tossicità acuta intestinale (irradiazione pelvica per tumore prostatico)

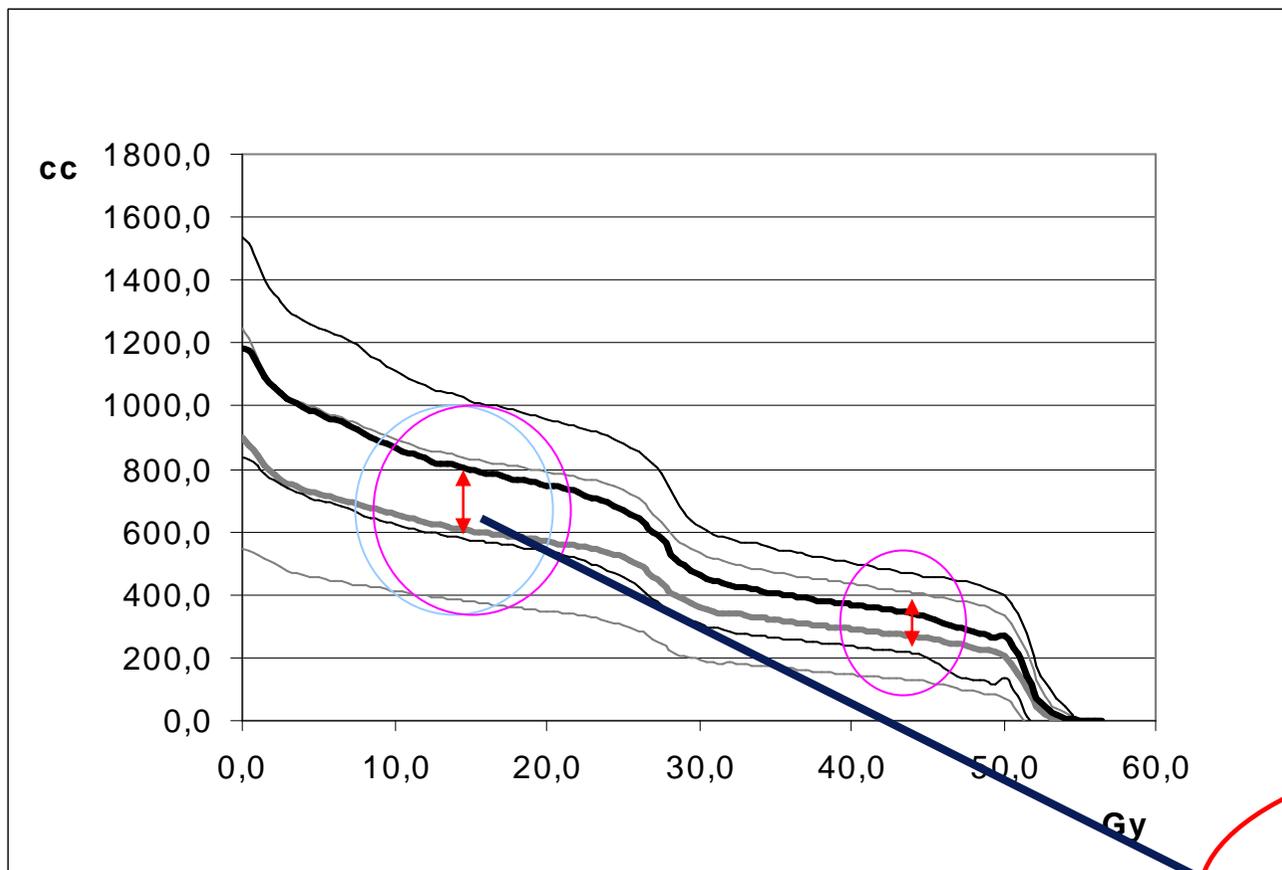


**Black: pts with tox**

**Grey: pts without tox**

**(pazienti 3DCRT, n=91)**

- Tossicità acuta intestinale (irradiazione pelvica per tumore prostatico)



- Modello predittivo basato sulla V15, valido per tecnica a box

**LARGER DIFFERENCE  
HERE !!**

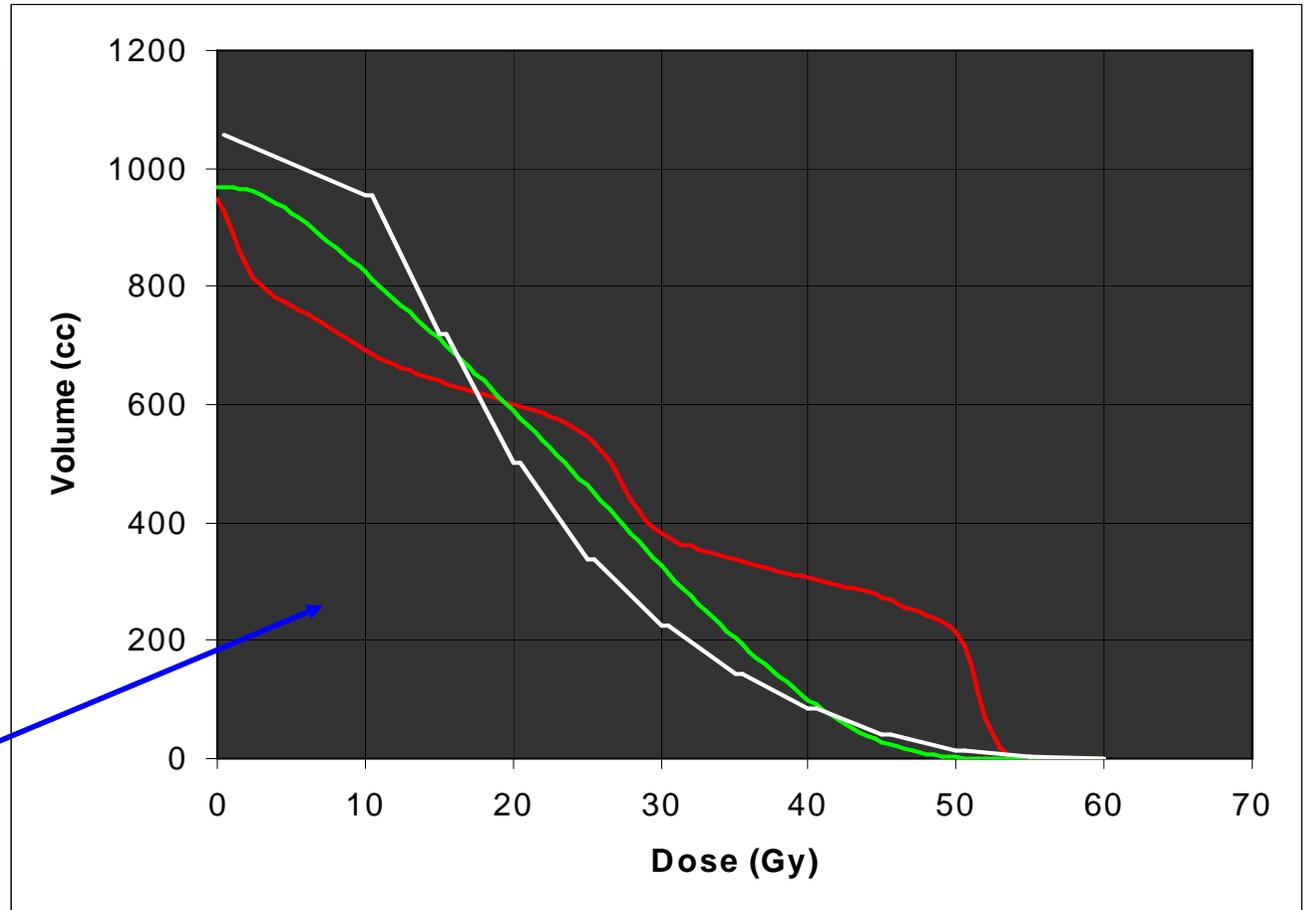
## Grade 2-3 acute bowel toxicity:

TOMO: n = 58

IMRT: n = 26

4-fields box.: n = 91

Average DVHs



TOMO: 1/58 (1.7%)

3/84 (3.6%)

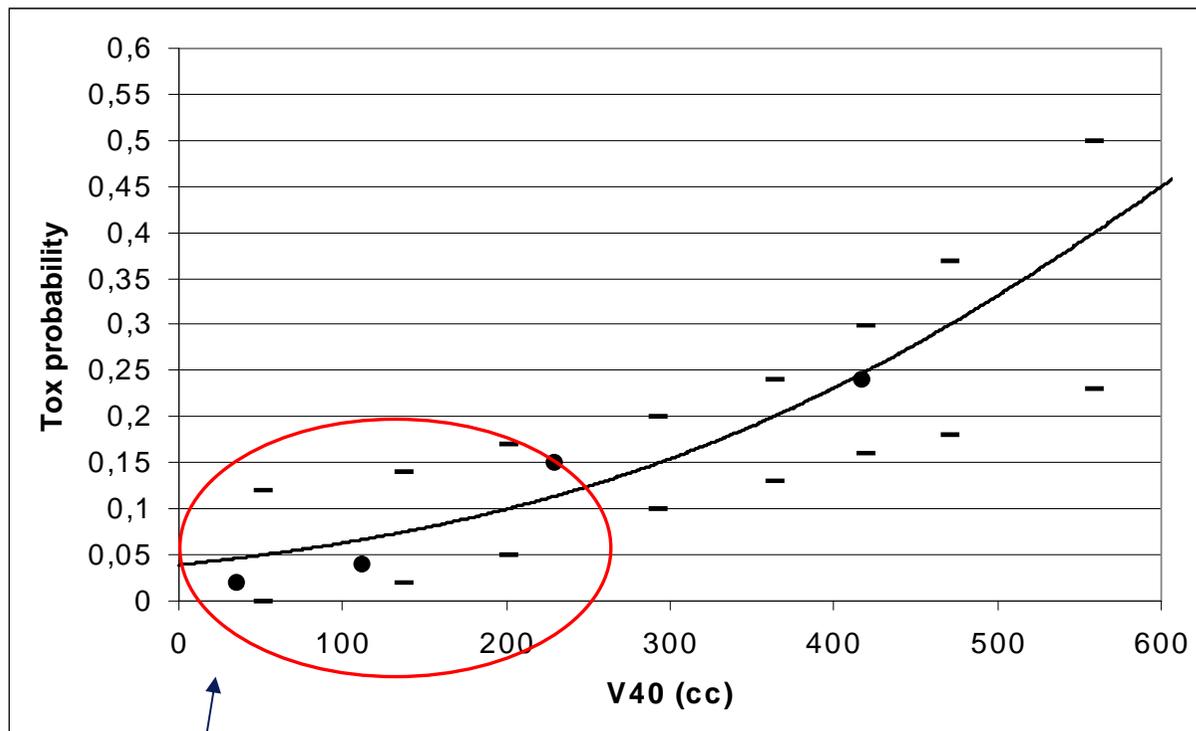
IMRT: 2/26 (7.7%)

4-fields box: 19/91 (20.9%)

# INTESTINAL CAVITY OUT PTV

## V40 vs Tox Probability

$p = 0.001$



**IMRT PATIENTS !!**

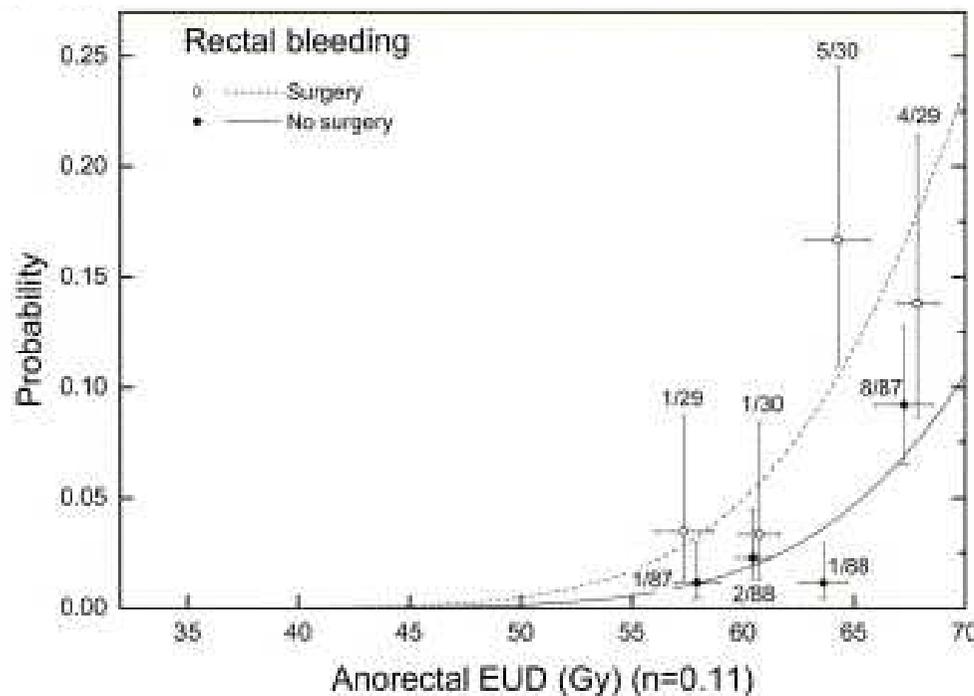
- V40-V50 predittiva di tossicità !!....è inappropriato applicare il modello derivato dai dati di 3DCRT a pazienti IMRT

## Modelli predittivi....necessità di integrare parametri clinici e biologici....

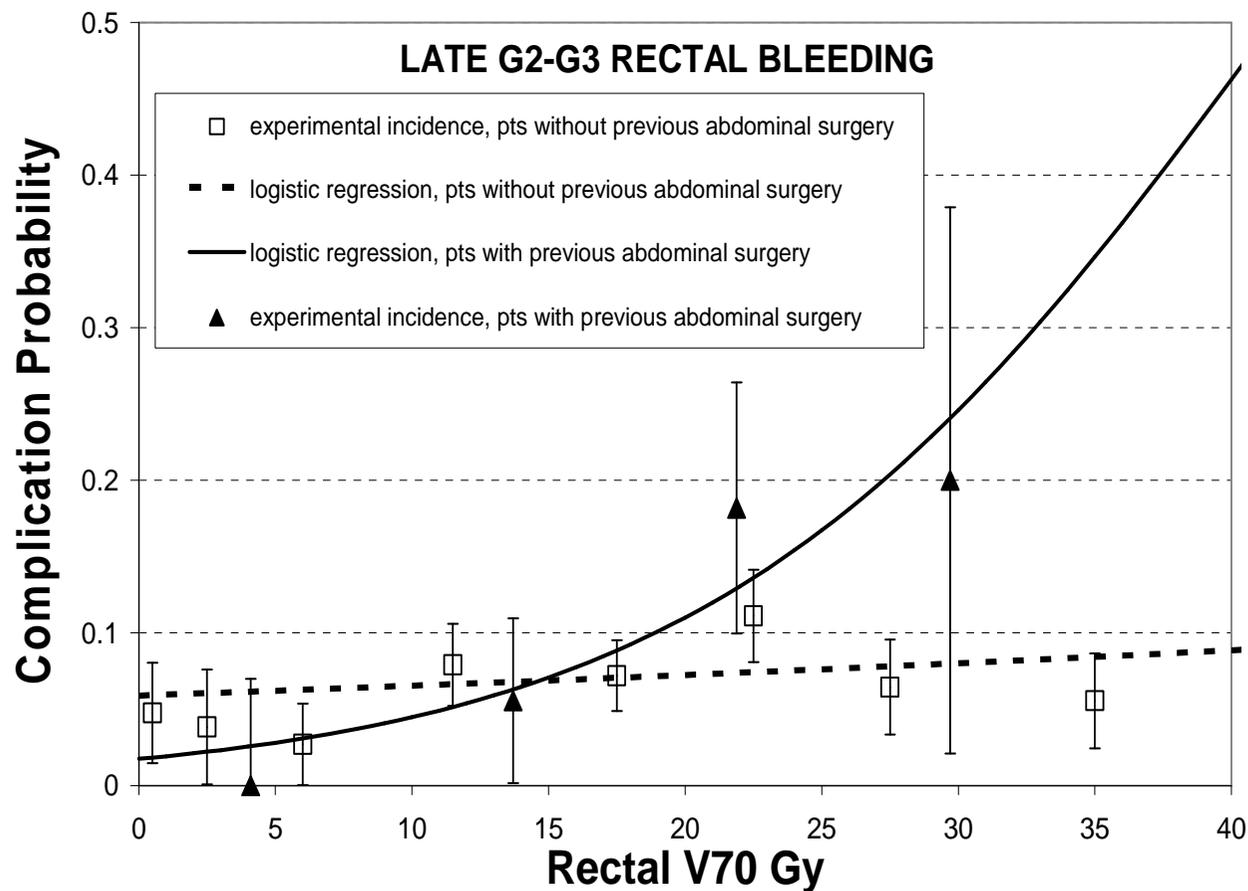
- Definire categorie di pazienti sensibili ed includere il peso della variabile clinica (o genetica...) nel modello
- Scoring obiettivi (scale di tossicità adeguate, self-reporting, modificazioni anatomiche e funzionali misurabili, modellizzazione di effetti locali....)
- Inclusione di informazioni da imaging molecolare (sia per T che per OAR....)
- Nuovi modelli più complessi (?).....futuri TPS come moduli integrati di gestione di informazioni dosimetriche, cliniche, genetiche.....
- Inclusione delle deformazioni durante il trattamento (dose effettivamente erogate ai vari voxels.....elastic match, effetti di shrinkage)....

Definire categorie di pazienti sensibili ed includere il peso della variabile clinica (o genetica...) nel modello....un esempio....

- Chirurgia addominale/pelvica come predittore di sanguinamento rettale



- La applicazione di dose-constraints efficaci permette di evidenziare l'impatto di altre variabili cliniche (e genetiche) come predittive di sanguinamento rettale
- Inclusione della chirurgia nel modello

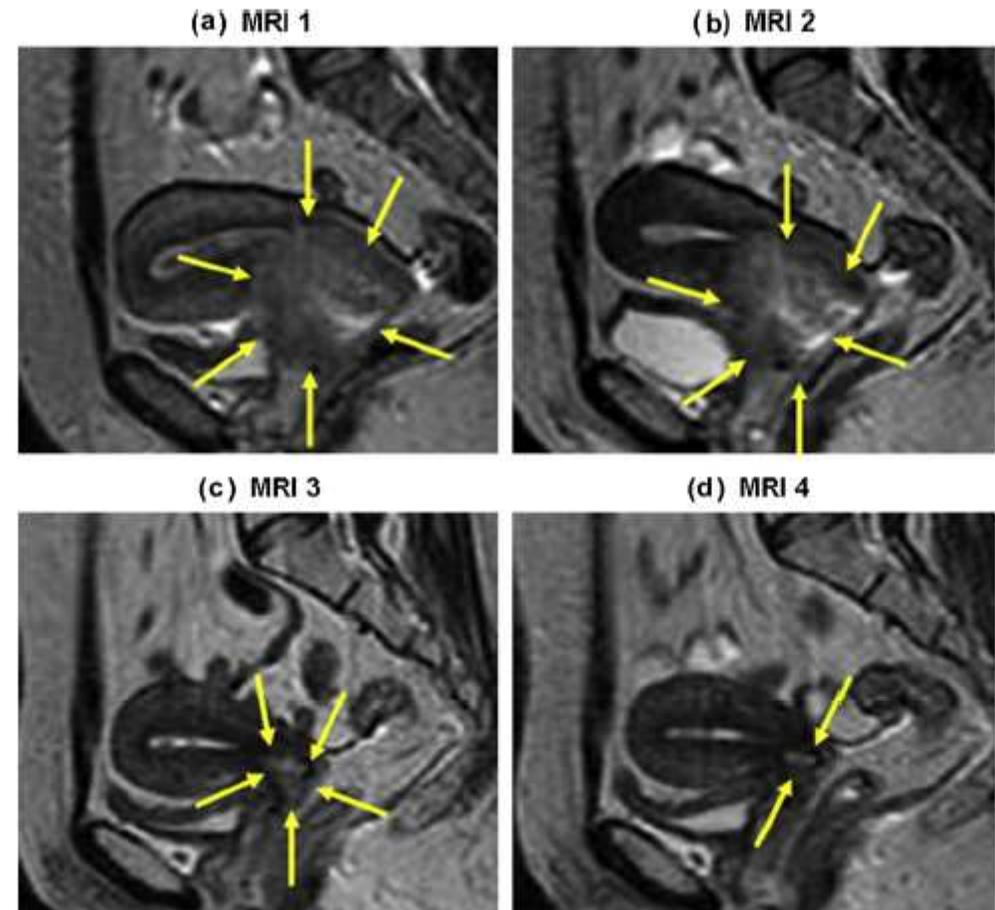


- Chirurgia come più importante predittore di sanguinamento rettale su una popolazione di oltre 700 pazienti (AIROPROS0102)
- Evidenza di shift della relazione dose-volume per pazienti con precedente chirurgia (appendectomia, colecistectomia), OR  $\approx 4$

Fiorino et al. 2008, Fellin et al 2009

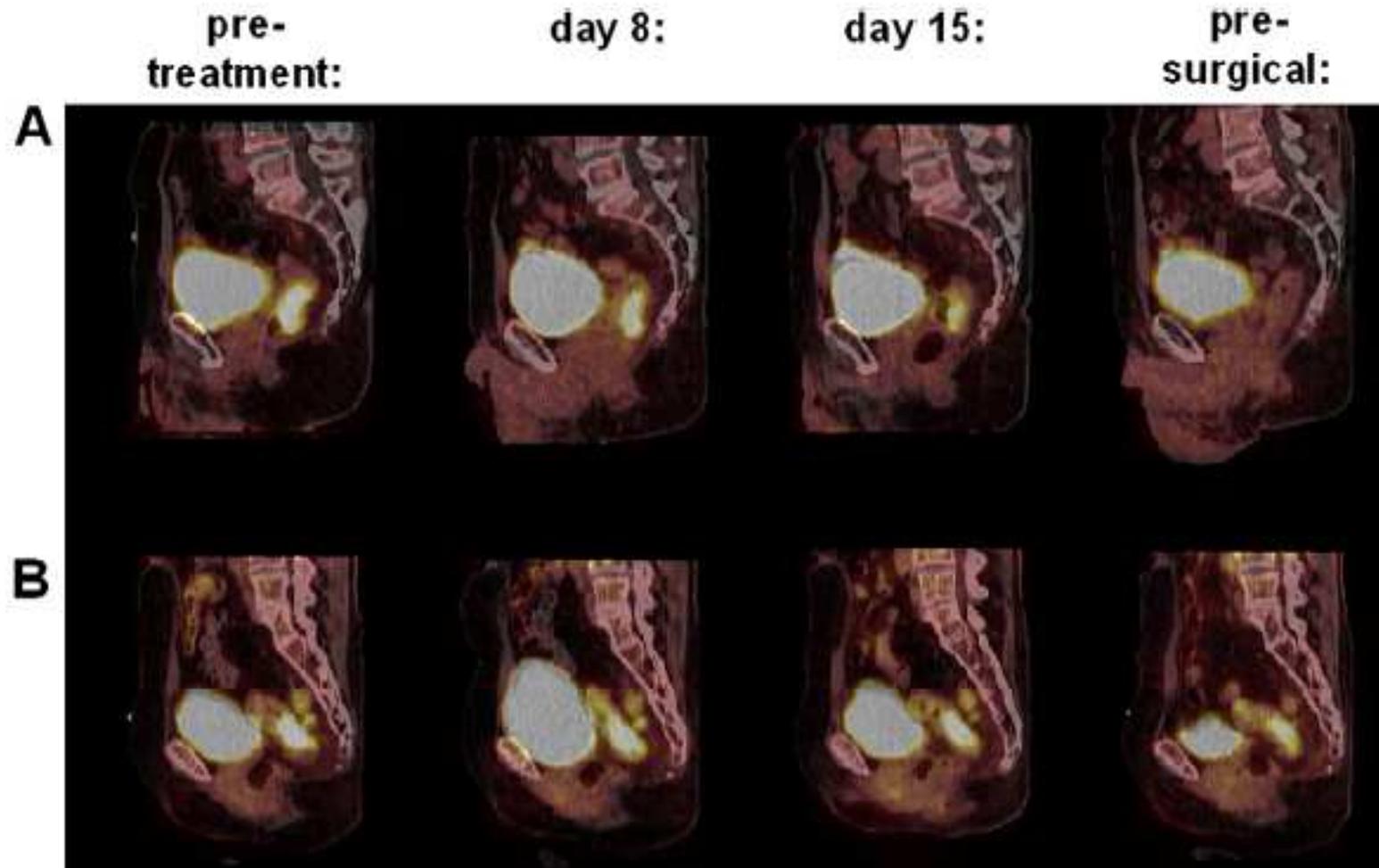
## TCP & Tumour shrinkage durante RT

- Definizione di pazienti sensibili e resistenti da imaging durante RT
- Potenziale per Adaptive RT...necessità di modelli predittivi !!!!!
- Selezione pazienti e strategie per ART



■ Mayr et al IJROBP 2009

## TCP & risposta metabolica



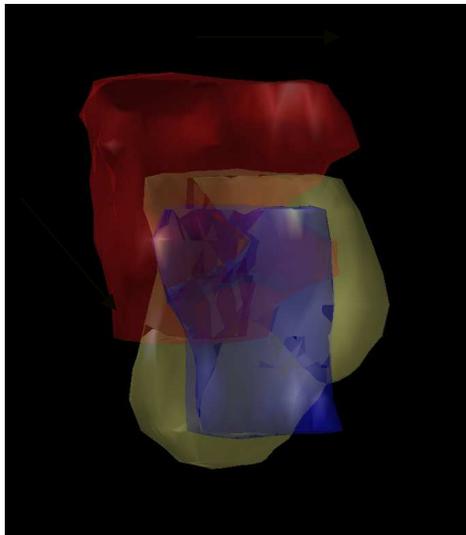
Jannsenn et al, IJROBP 2009

## Modificazioni anatomiche come predittori di tossicità

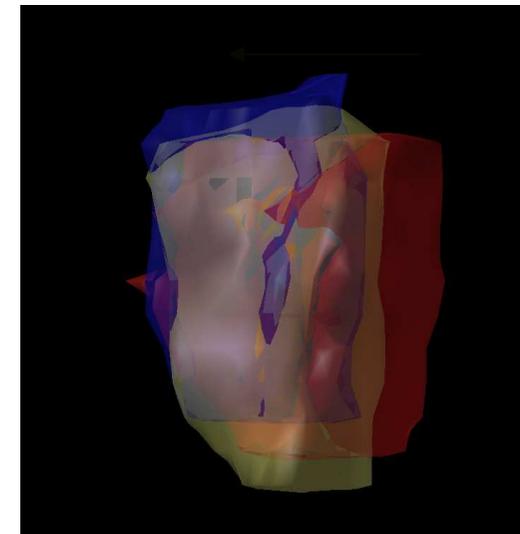
- Modificazioni anatomiche, es: parotid shrinkage

**Red: day 1; Yellow: day 15; Blue: day 30**

RIGHT



LEFT



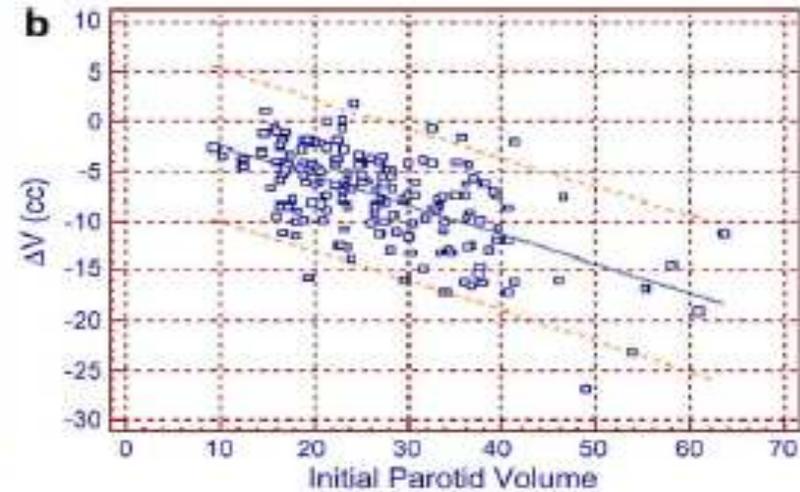
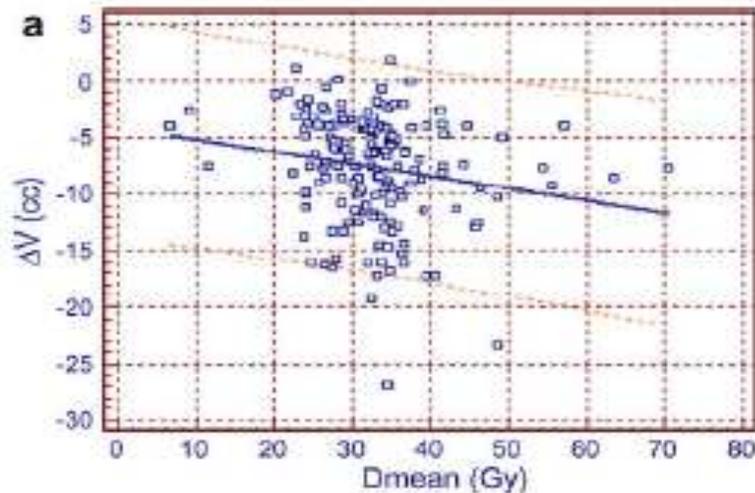


Original article

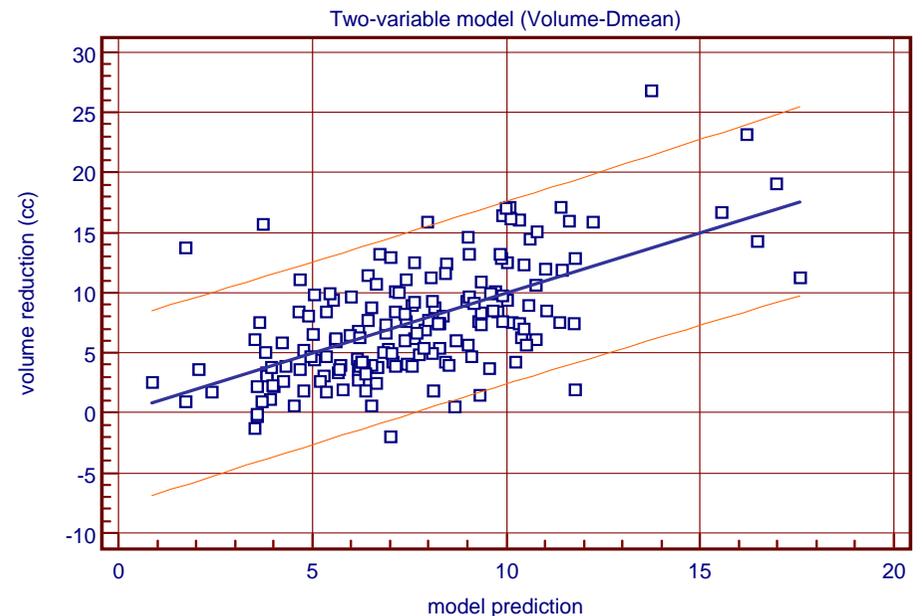
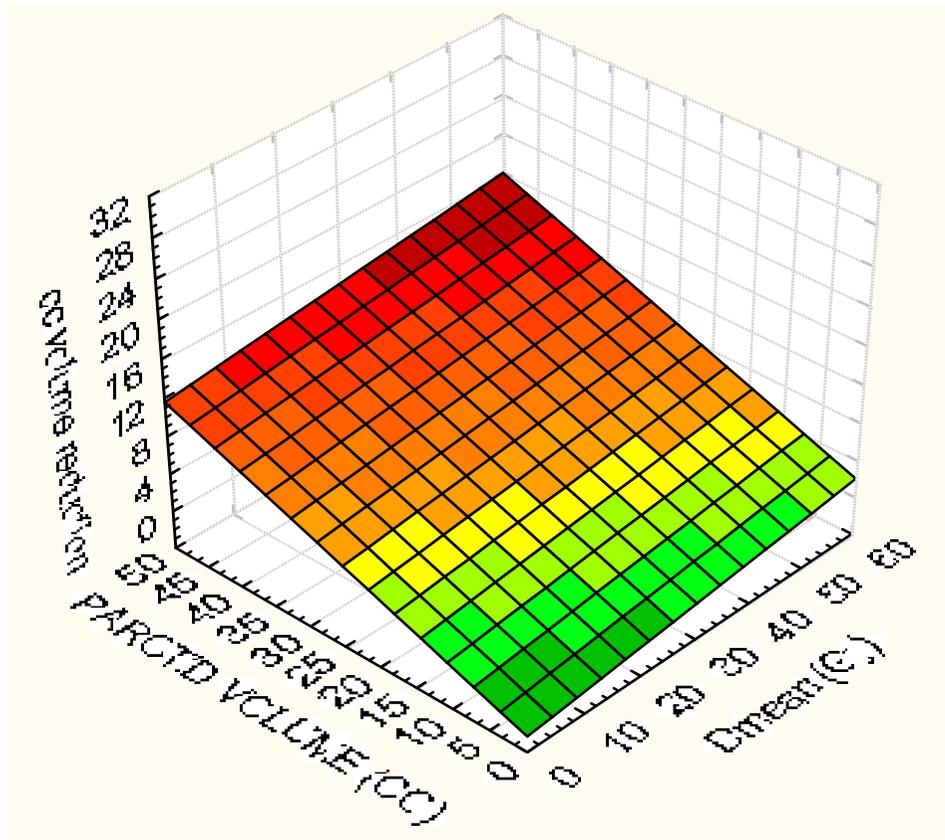
## A two-variable linear model of parotid shrinkage during IMRT for head and neck cancer

Sara Broggi<sup>a,\*</sup>, Claudio Fiorino<sup>a</sup>, Italo Dell'Oca<sup>b</sup>, Nicola Dinapoli<sup>c</sup>, Marta Paiusco<sup>d</sup>, Alessandro Muraglia<sup>e</sup>, Eleonora Maggiulli<sup>a,f</sup>, Francesco Ricchetti<sup>g</sup>, Vincenzo Valentini<sup>c</sup>, Giuseppe Sanguineti<sup>g</sup>, Giovanni Mauro Cattaneo<sup>a</sup>, Nadia Di Muzio<sup>b</sup>, Riccardo Calandrino<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Medical Physics Department; and <sup>b</sup>Radiotherapy Department, San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy; <sup>c</sup>Radiation Oncology, Università Cattolica S. Cuore, Roma, Italy; <sup>d</sup>Medical Physics Department; and <sup>e</sup>Radiotherapy Department, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy; <sup>f</sup>Medical Physics School, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy; <sup>g</sup>Radiation Oncology, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

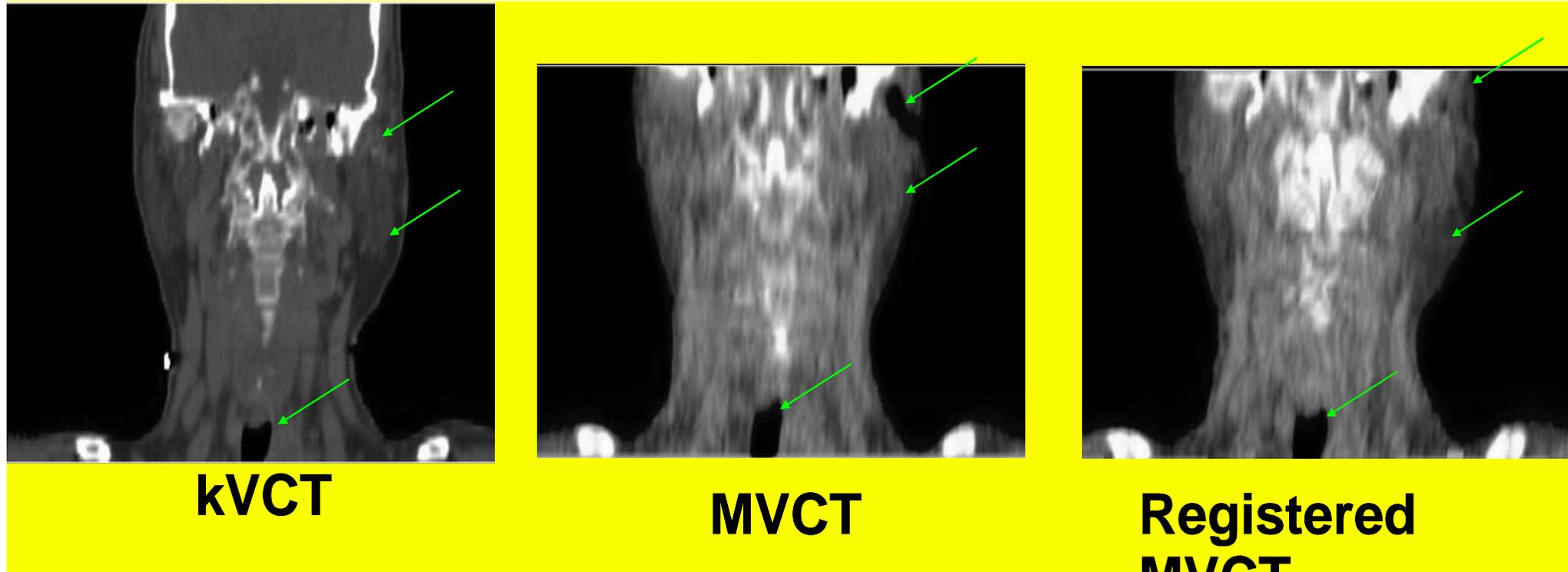


## Parotid shrinkage during RT...objective measurement of tox ?...a large study



A two-variable linear model predicts volume reduction, based only on initial volume and Dmean (n = 169 parotids, from HSR, Ucat, JHU, ReggioE)

## Elastic match registration



- Validated methods for MVCT by comparing manual parotids contours vs automatically generated contour (propagation from 1st fraction image)....Faggiano ESTRO 2009

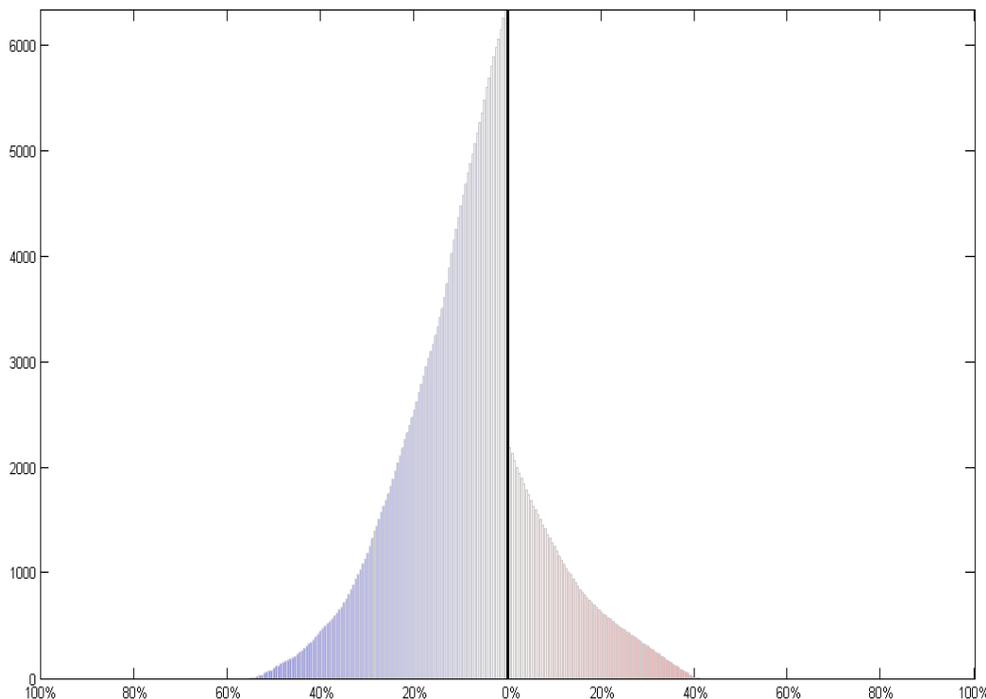
## Mappa del campo di deformazione dello Jacobiano come strumento quantitativo della deformazione (& tox ??)

- $J=1$  → no deformation
- $J<1$  shrinkage (ex: 0.5=50% shrinkage)
- $J>1$  expansion (ex: 2=100% expansion)

Example: In blue voxels with  $J<0.85$



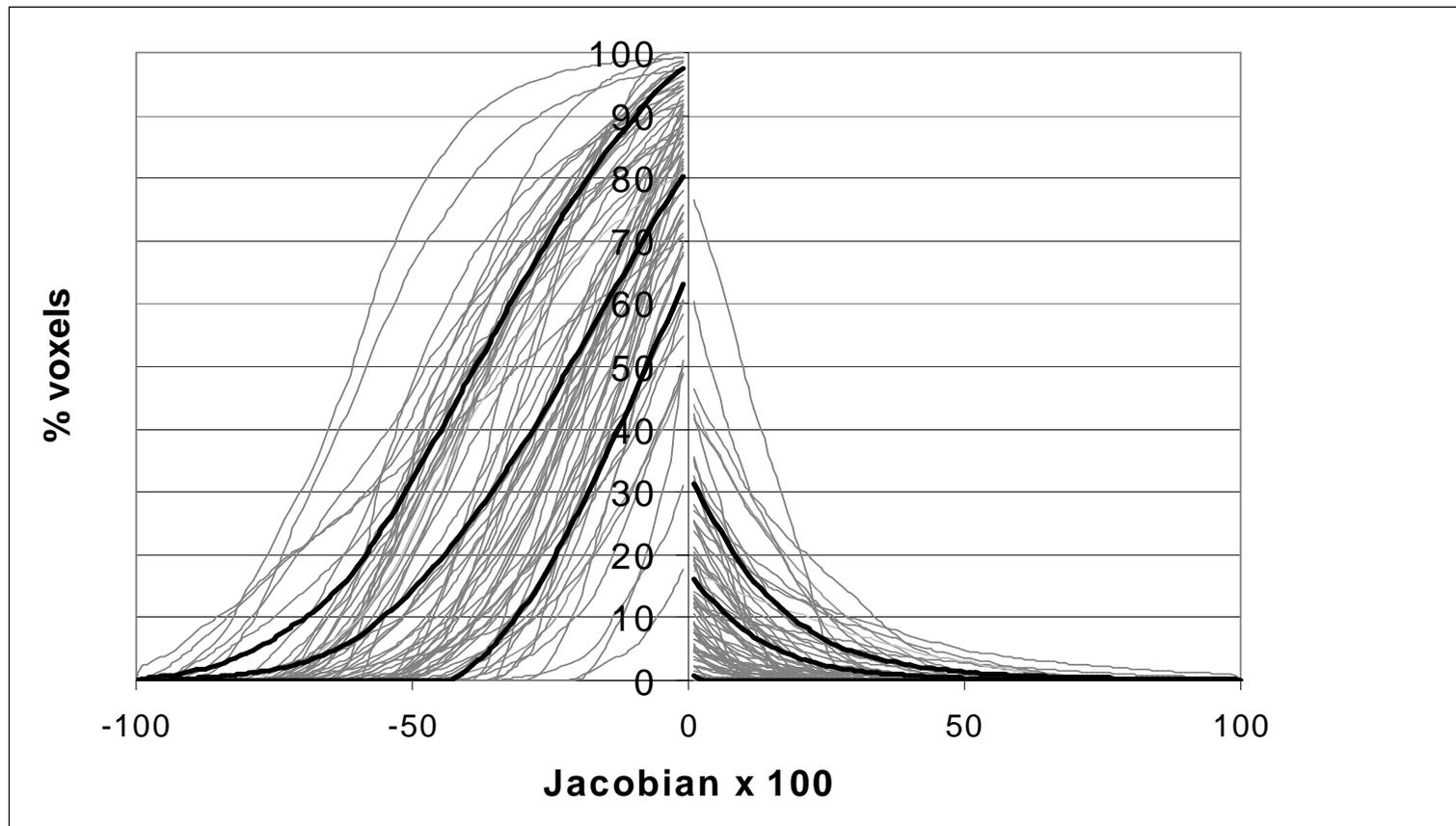
# Jacobian-volume histogram (JVH)



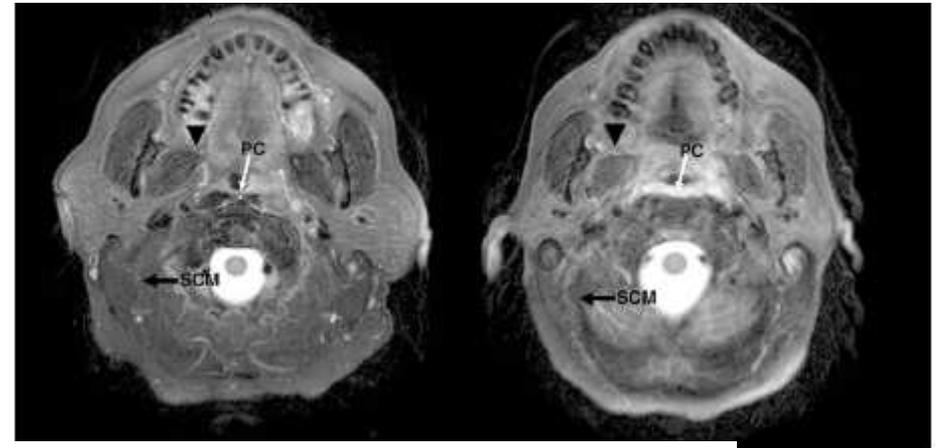
Example: JVH of one parotids  
(last fraction – first fraction)

- Rappresenta la distribuzione di J all'interno di un organo
- La forma di JVH può predire la tossicità per alcuni organi ?
- JVH può diventare uno strumento di selezione dei pazienti per ART
- Deviazione di JVH rispetto alla media di una popolazione omogenea

# Spread dello JVH in una popolazione omogenea (32 Pz TOMO HSR)



# Deformazioni durante RT predittori di tossicità.....



Popovtzer et al 2009

Local Constrictor  
changes @ T2W MRI  
correlated with  
Dose...(12 pts)

Before RT vs 3 months  
after RT

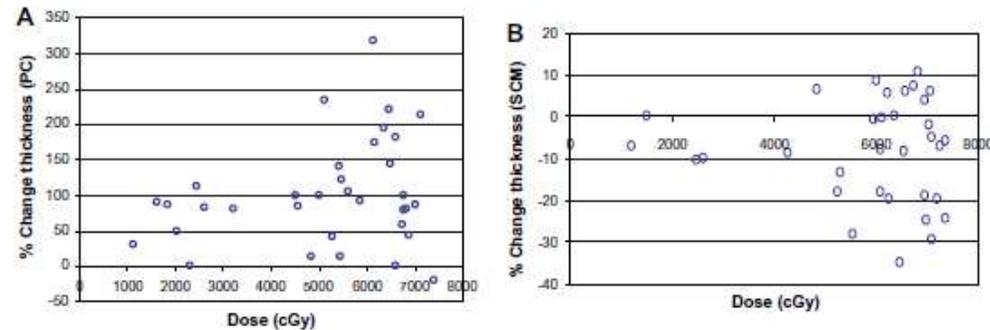


Fig. 4. Percent changes in muscle thickness from pre- to 3 months post-therapy vs. mean doses to the muscles. (A) Pharyngeal constrictors (PCs) and (B) sternocleidomastoid muscles (SCMs).

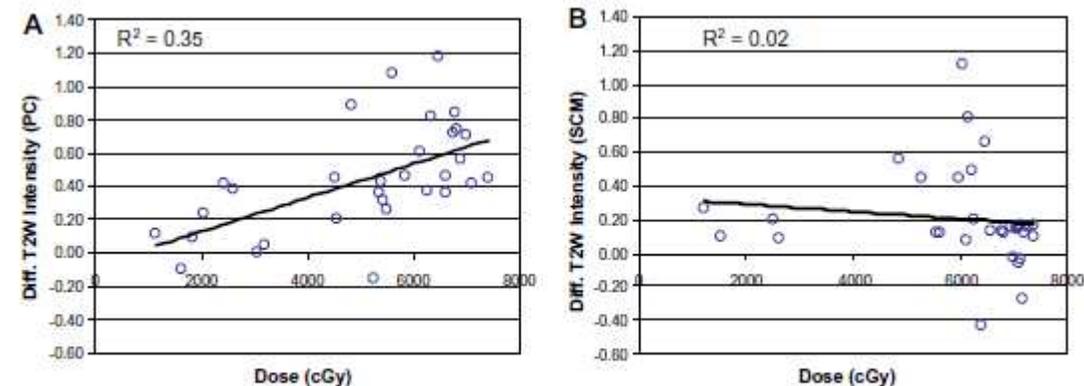
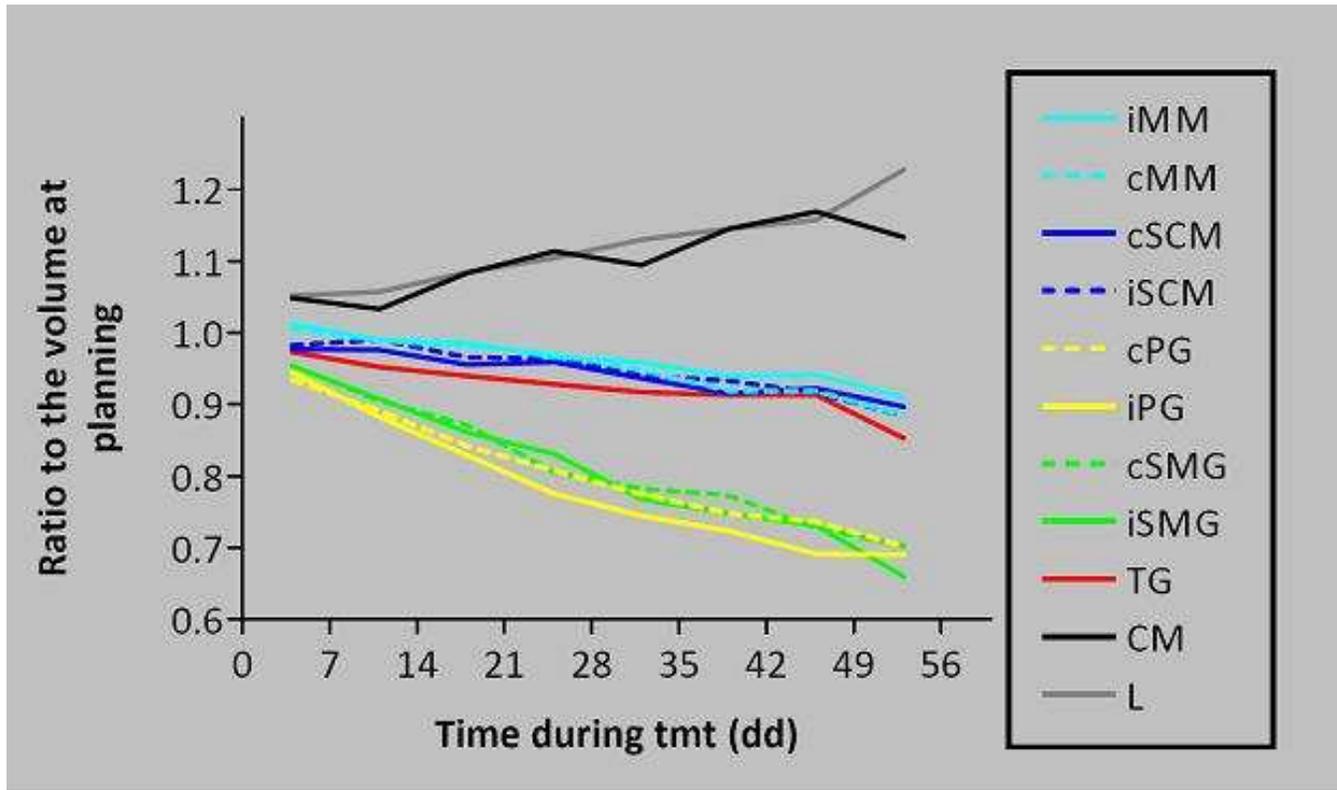


Fig. 3. Differences in the T2-weighted signals from pre- to 3 months post-therapy vs. mean doses to the muscles. (A) Pharyngeal constrictors (PCs) and (B) sternocleidomastoid muscles (SCMs).

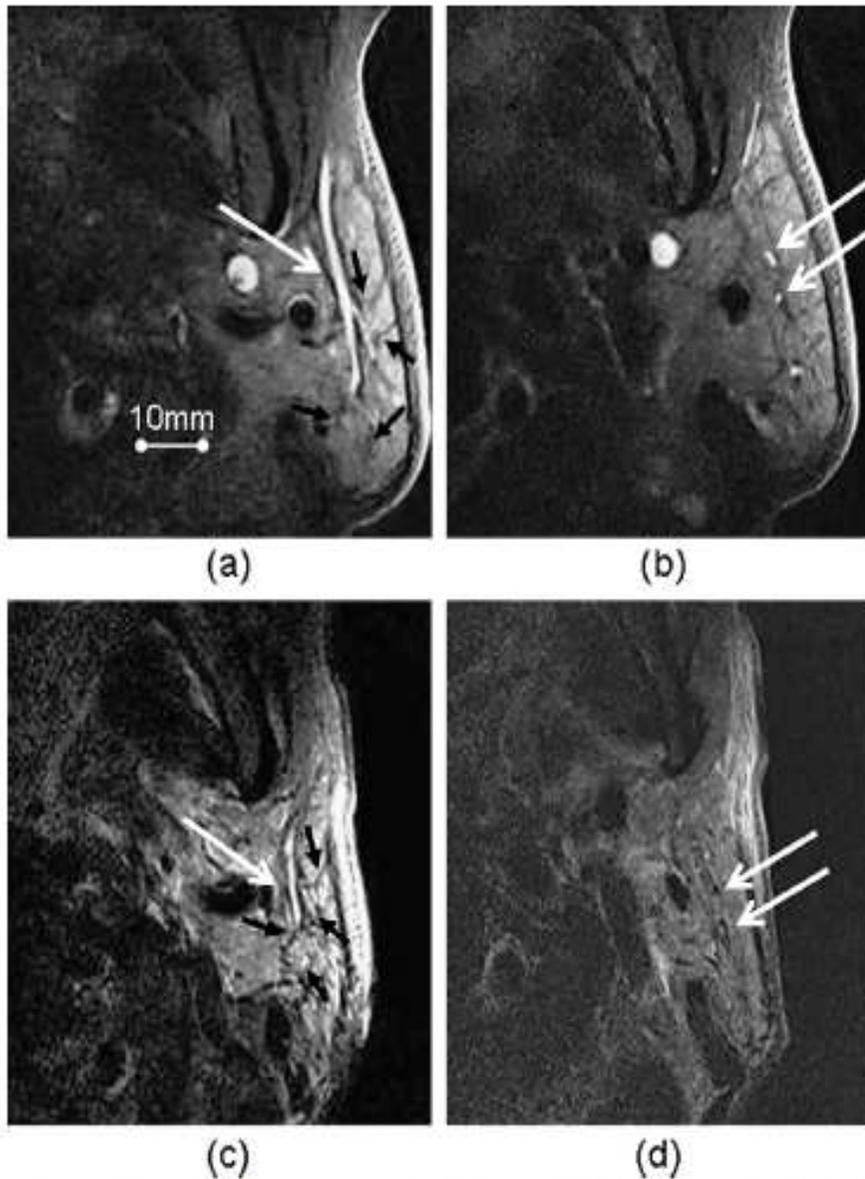
## Modifiche durante il trattamento per vari organi testa-collo.....vs Tox....JHU data



- parotid glands (PG), submandibular glands (SMG), thyroid gland (TG), constrictor muscles (CM), sternocleidomastoid muscles (SCM), masticatory muscles (MM), larynx (L)
- i=ipsi, c=contro

- Variazioni volumetriche medie...IMRT HN, KvCT settimanali

## HR-MRI evidence of changes in parotid architecture



- Before RT

- After 50 Gy

## Potenzialità della rilevazione precoce di modifiche di strutture a rischio durante il trattamento

- Selezione pazienti per ART per riduzione dose OAR
- Maggiori possibilità di gestione delle tossicità (terapie di supporto)
- Sviluppo modelli predittivi con descrizione “oggettiva” del danno
- Modelli consequenziali (acuto – subacuto – tardivo)
- Modelli biomeccanici del danno radioindotto

Per approfondire.....



Associazione Italiana di Fisica Medica



Scuola Superiore di Fisica in Medicina  
"P. Caldirola"  
(Direttore: M. Stasi)



Centro di Cultura Scientifica "A. Volta"

**Corso**  
**MODELLI PREDITTIVI DEGLI**  
**EFFETTI DELLA RADIOTERAPIA**  
**CON FASCI ESTERNI**

Chiostro del Maglio  
Firenze

24-26 novembre 2010



# Ringraziamenti

- G.M. Cattaneo
- IBFM-CNR Lita: G. Rizzo, E. Faggiano, S. Liberini
- S. Broggi, E. Maggiulli

