

**INCERTEZZA GEOMETRICA
E DEFINIZIONE DEI MARGINI
E DEGLI OBIETTIVI**

Carlo Raymondi

S. C. di Fisica Sanitaria - Azienda Ospedaliera di Perugia

Nuove Frontiere tra High Tech e Post Genomica – Perugia, 2 luglio 2010

ICRU Report 50 (1993) e Report 62 (1999)

Bersaglio clinico (CTV) ► volume di tessuto che, sulla base di fattori puramente oncologici e biologici, contiene un GTV dimostrabile e/o malattia microscopica a livello subclinico che deve essere trattato in modo adeguato.

Planning Target Volume (PTV) ►

un concetto geometrico

utilizzato nella pianificazione del trattamento

per assicurare che la dose prescritta sia

effettivamente somministrata al CTV

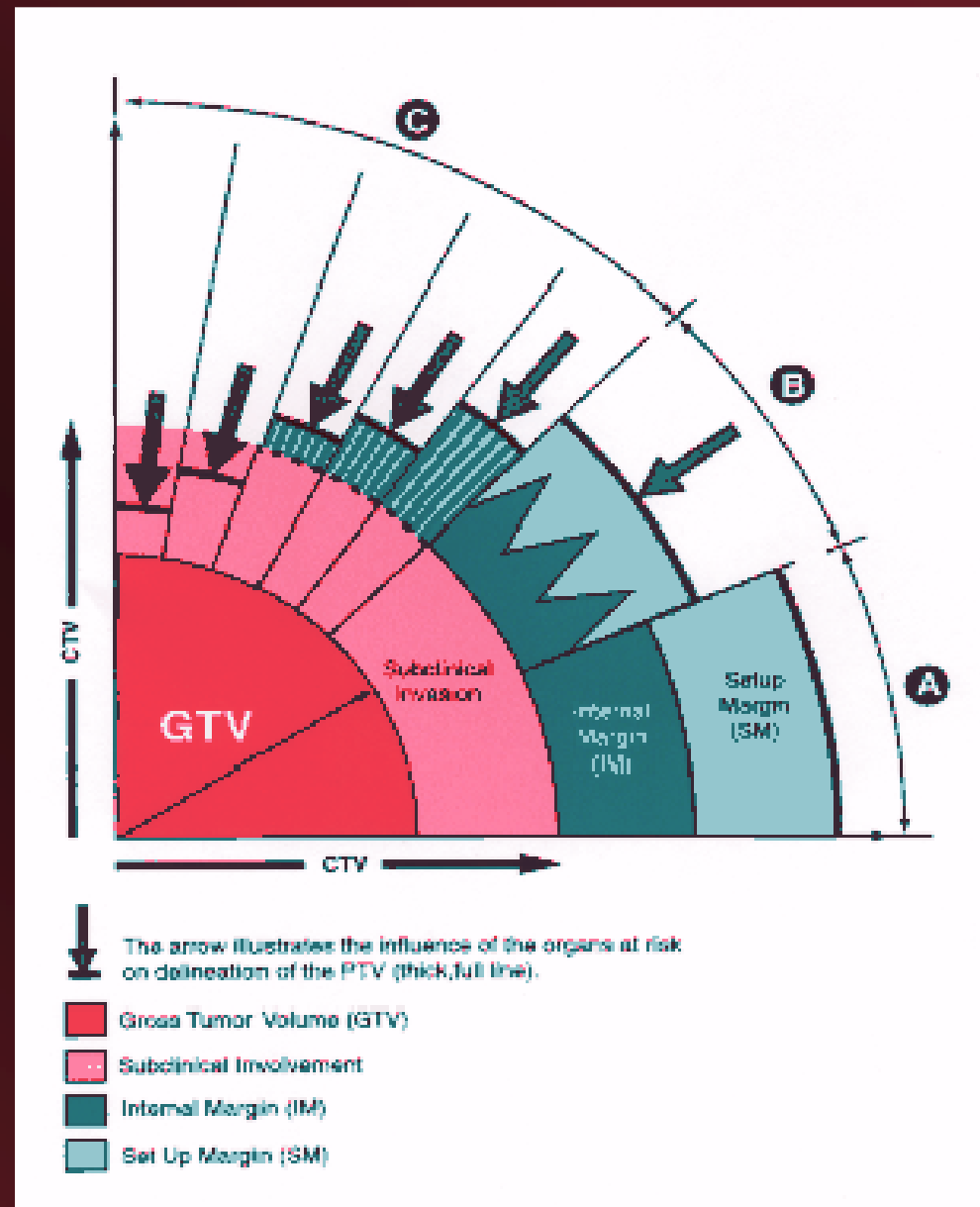
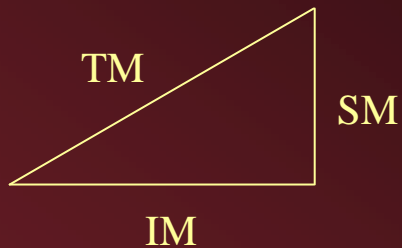
È necessario aggiungere al CTV un margine anisotropo per tener conto dell'indeterminazione geometrica della forma e della posizione degli organi rispetto ai fasci di irradiazione, cioè rispetto al sistema di coordinate della sala di trattamento.

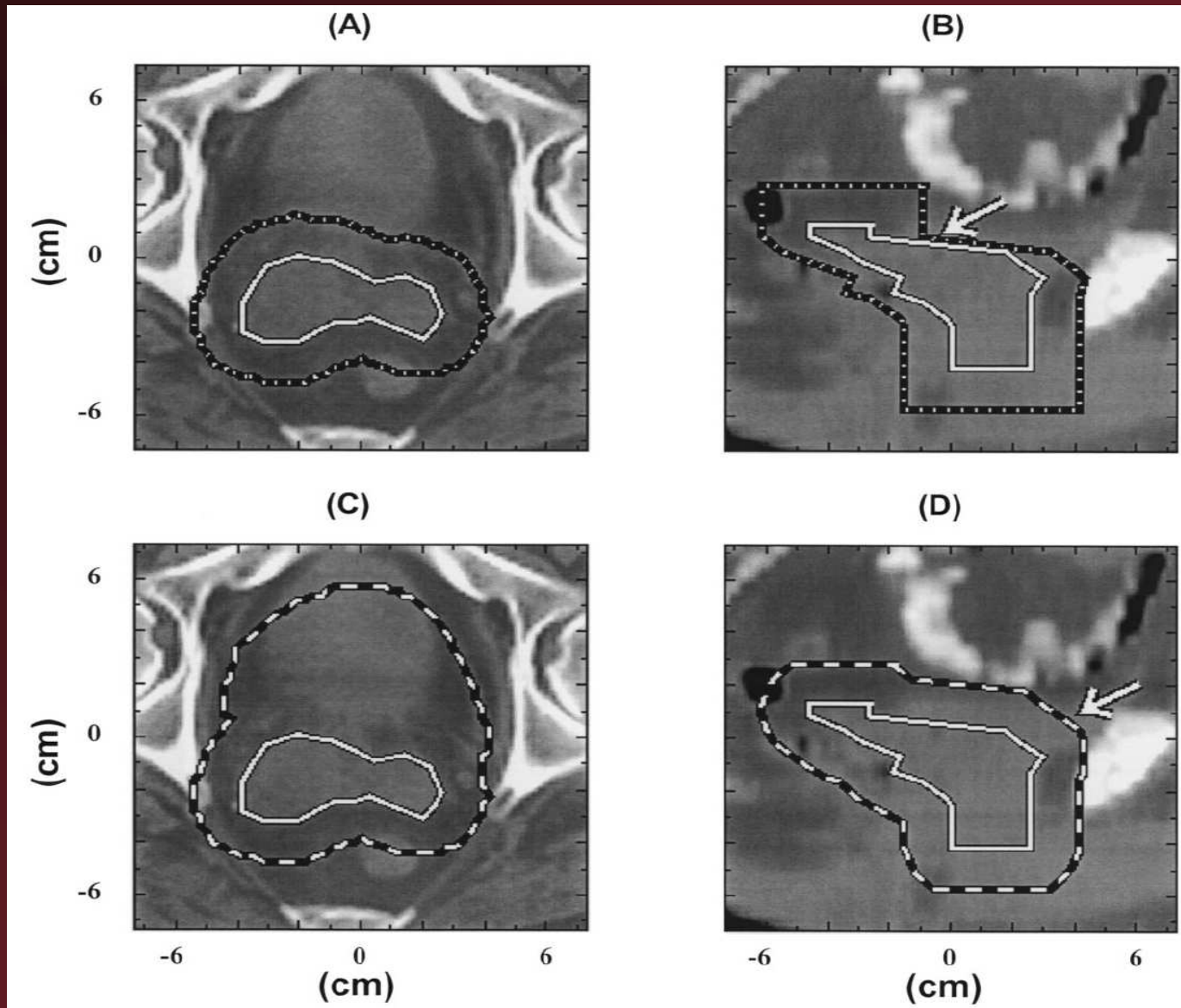
Report ICRU ► le sorgenti di indeterminazione
sono suddivise

in movimento interno degli organi
che determina un **margine interno (IM)**

e in imprecisione del centraggio esterno
che determina un **margine di set-up (SM)**

Tali margini non vanno semplicemente sommati, ma combinati in quadratura.





2D

3D

Report ICRU ► anche per gli **organi a rischio (OR)**

definisce un margine per compensare

variazioni e indeterminazioni:

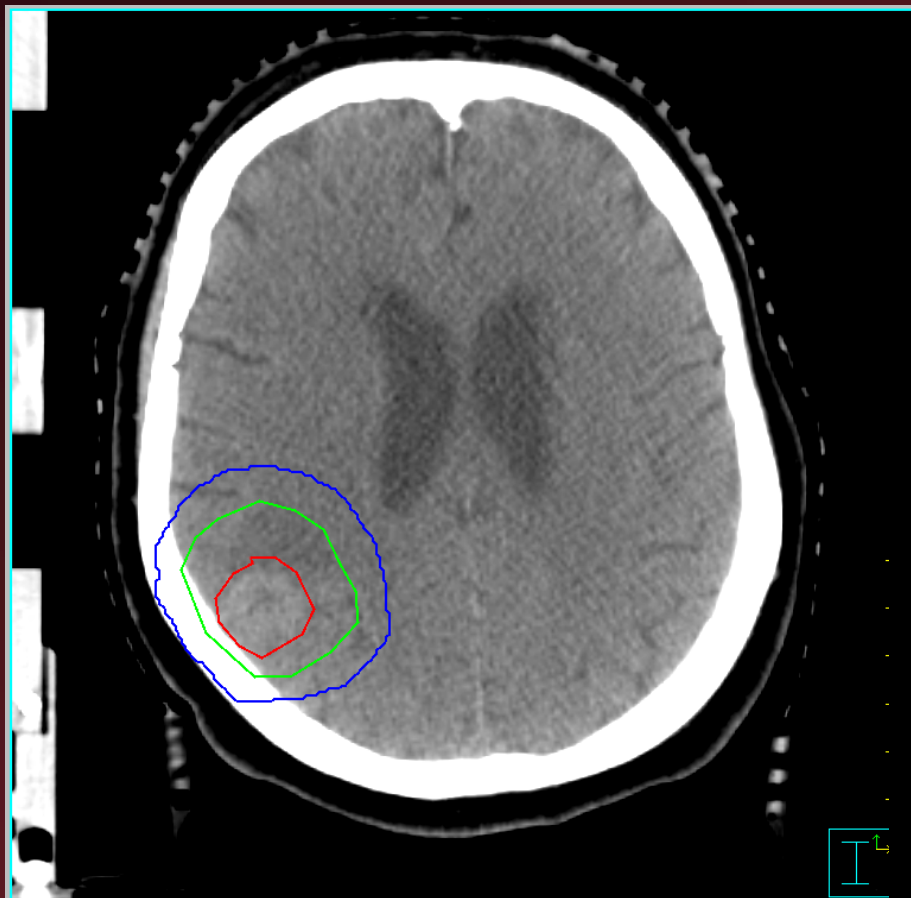
Planning Organ at Risk Volume (PRV)

Considerazioni:

1. la penombra del campo non viene presa in considerazione nell'aggiunta di margini ai volumi clinici
2. PTV e PRV possono sovrapporsi
3. il PTV e il PRV possono estendersi oltre la cute del paziente

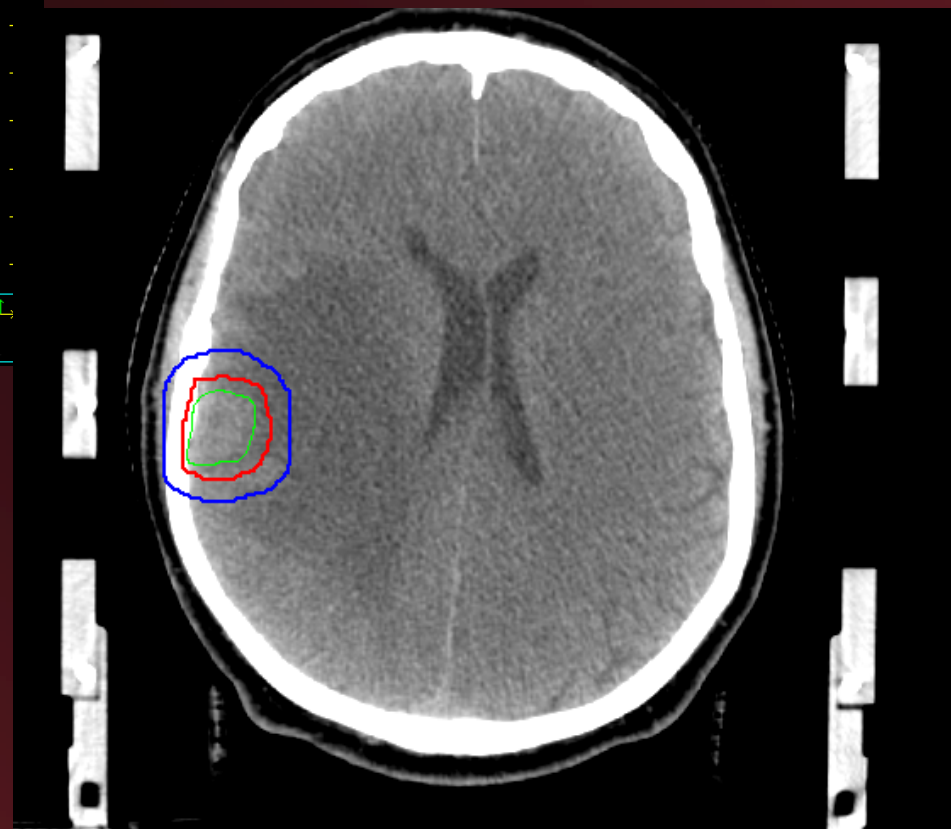
Espansione GTV → CTV:
esistono barriere anatomiche

Espansione CTV → PTV:
geometrica



— GTV ↑
— CTV ↑
— PTV ↑

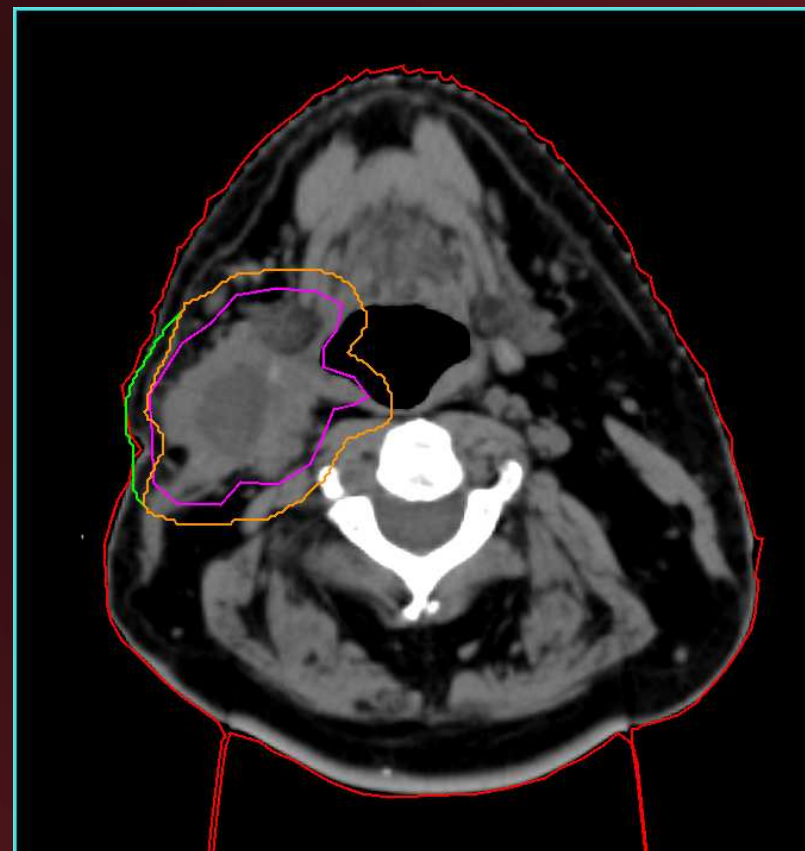
— GTV →
— CTV →
— PTV →



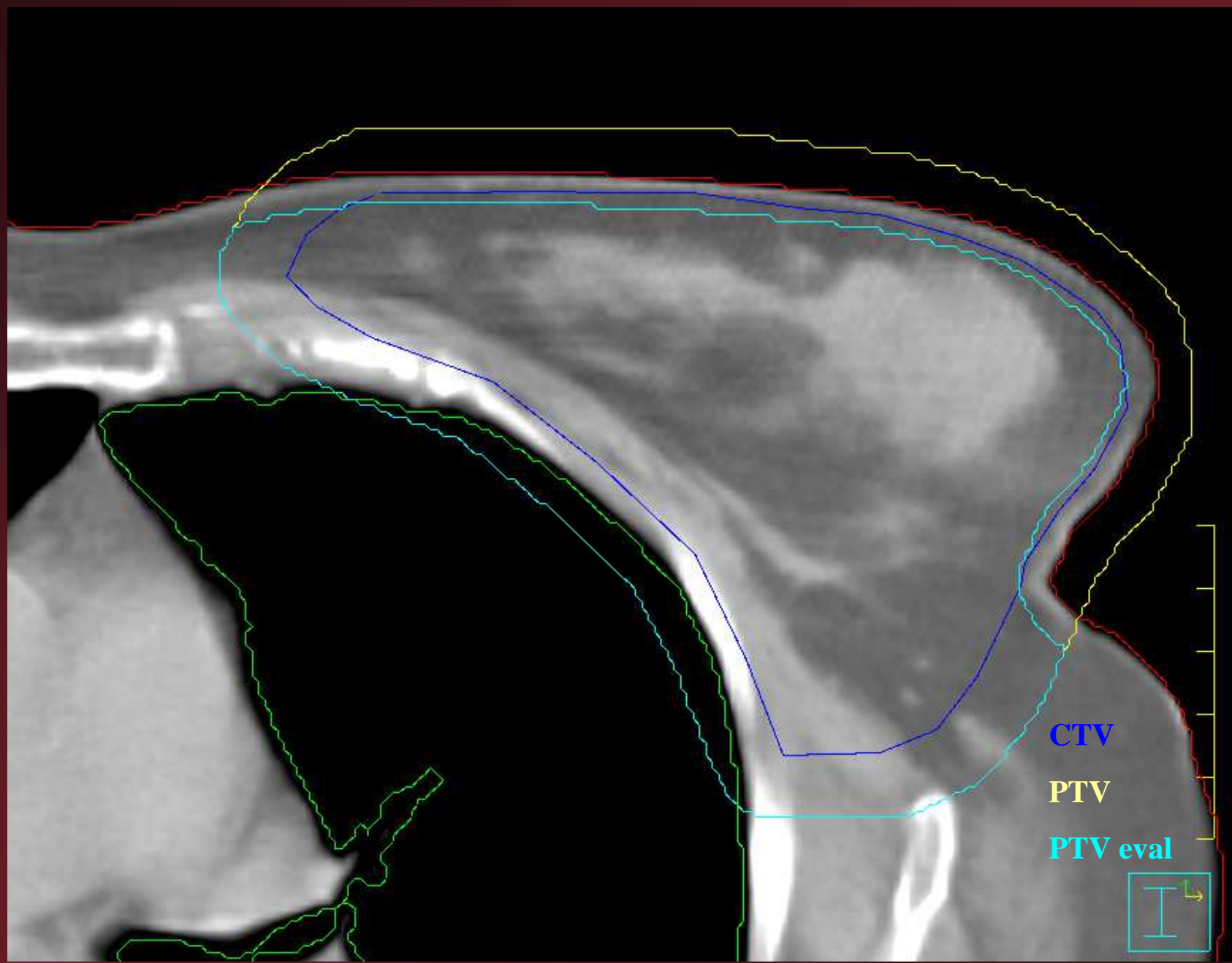
Il PTV può/deve estendersi esternamente al paziente, la valutazione della dose viene effettuata per punti posti almeno 5 mm all'interno del paziente (PTV evaluation)



— CTV ↑
— PTV ↑
— PTV eval



— CTV →
— PTV →
— PTV eval



CTV

PTV

PTV eval



Dimensioni del margine CTV ► PTV

contemperare due esigenze opposte:

1. il controllo locale del tumore
2. il contenimento del rischio agli organi sani

Sorgenti di errore: errori di set-up

possono essere determinati e corretti confrontando le immagini portalì con le immagini ottenute in fase di pianificazione, utilizzando le strutture ossee come riferimento.

errori di set-up

Le deviazioni sistematiche possono essere ridotte per ogni singolo paziente con verifiche nelle prime frazioni di trattamento (**metodo off-line**)

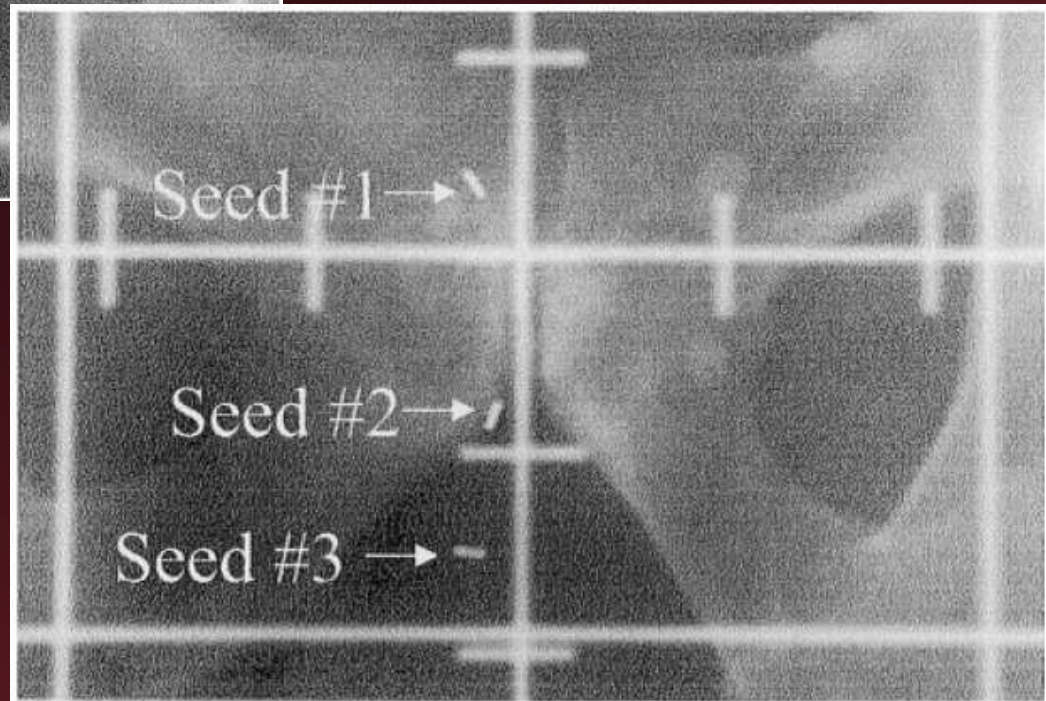
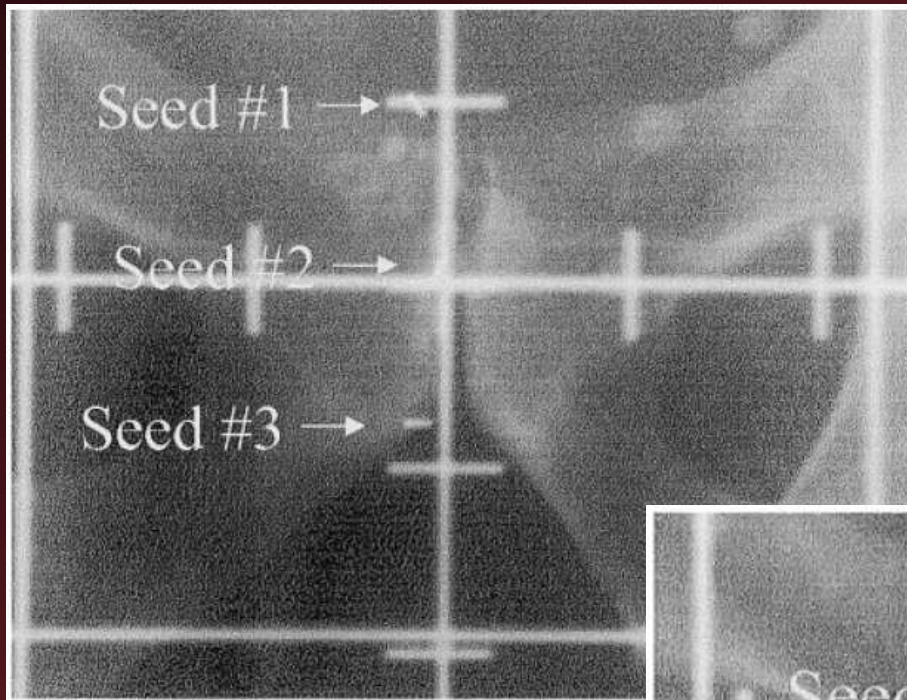
Gli scostamenti sia casuali che sistematici possono essere ridotti verificando la posizione del paziente ad ogni trattamento e correggendo la posizione del lettino di trattamento (**metodo on-line**), ma con un gran dispendio di tempo

movimento interno degli organi

non può in genere essere visualizzato radiologicamente.

Principali tecniche per ridurre tale sorgente di errore:

1. uso di marker radioopachi impiantati nel CTV con conseguente correzione **on-line** del centraggio
2. Esame tomografico (kV o MV cone-beam CT) sul lettino di trattamento con correzione **on-line**
3. ripetuti esami tomografici per valutare **off-line** il movimento interno degli organi



Prostate motion - S. MALONE *et al.*

I. J. Radiation Oncology Biology
Physics Volume 48, Number 1, 2000

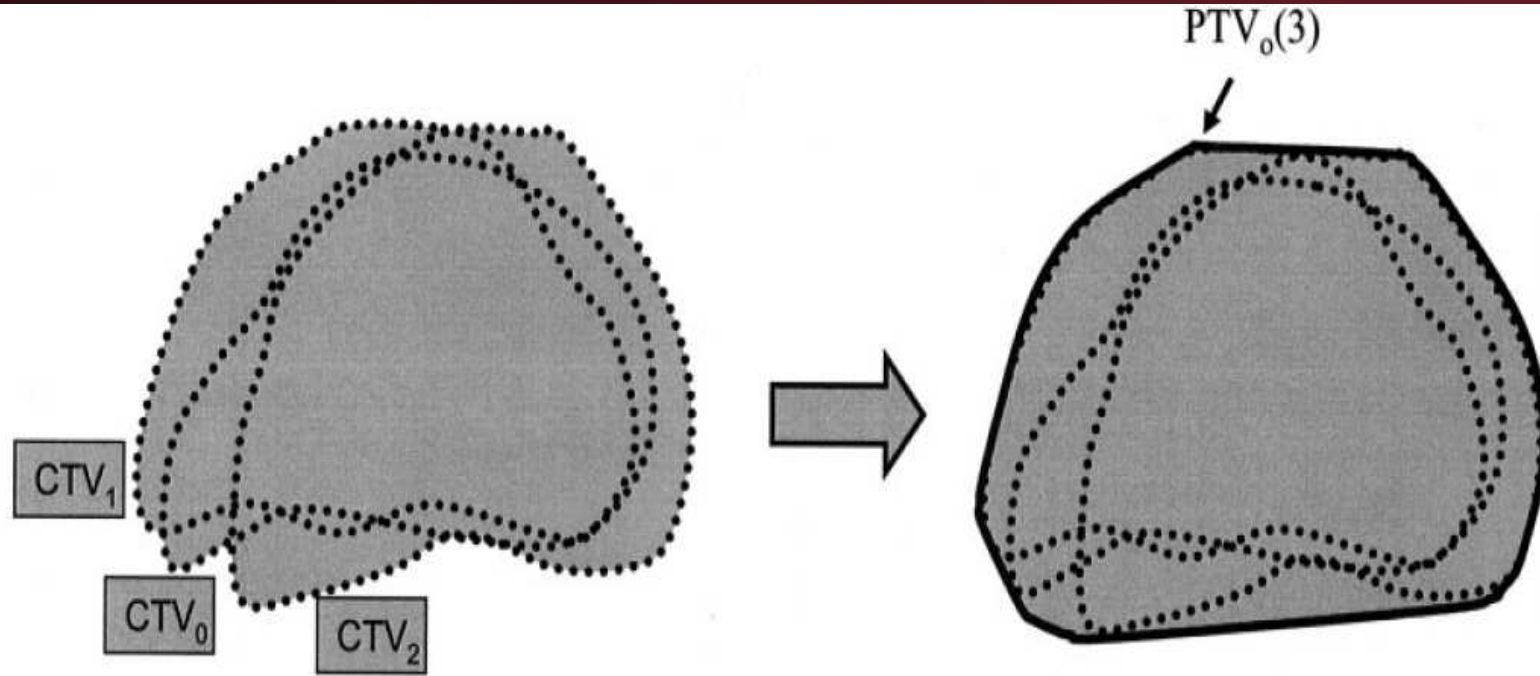


Fig. 1. Illustration of the convex hull of multiple clinical target volumes (CTVs) and planning target volume (PTV).

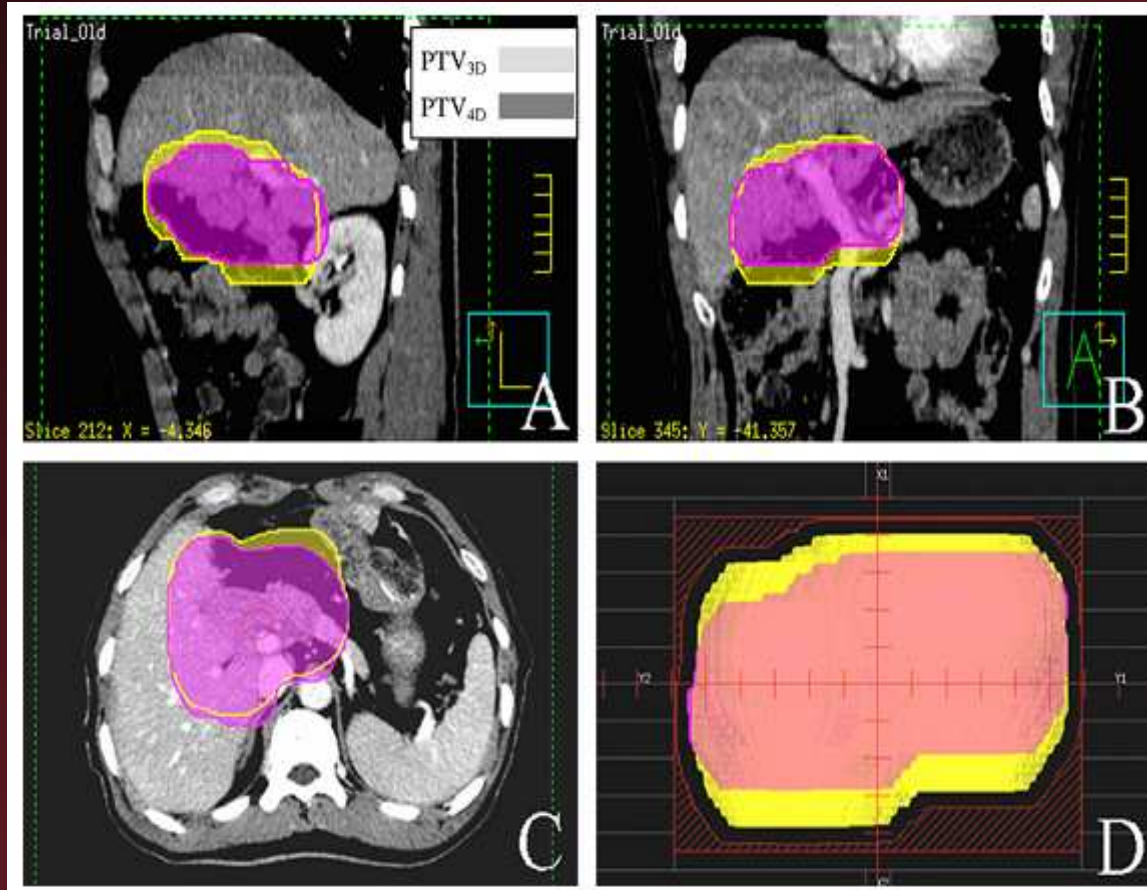
Patient-specific PTV for prostate cancer treatment - D. YAN *et al.*

I. J. Radiation Oncology Biology Physics Volume 48, Number 1, 2000

Il prolungamento del tempo di irradiazione nei trattamenti IMRT richiede una più attenta valutazione del **movimento degli organi intra-frazione** (deglutizione, respirazione, battito cardiaco, movimenti muscolari volontari e non)

Tecniche complesse sono state proposte per ridurre tali effetti:

1. movimento in tempo reale del lettino
2. controllo della respirazione
3. irradiazione con gating respiratorio



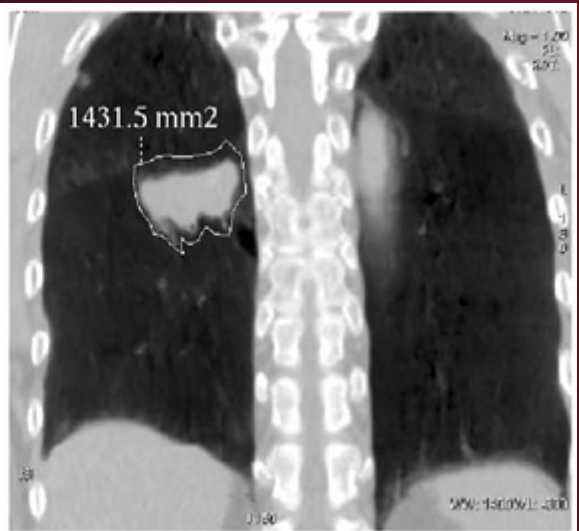
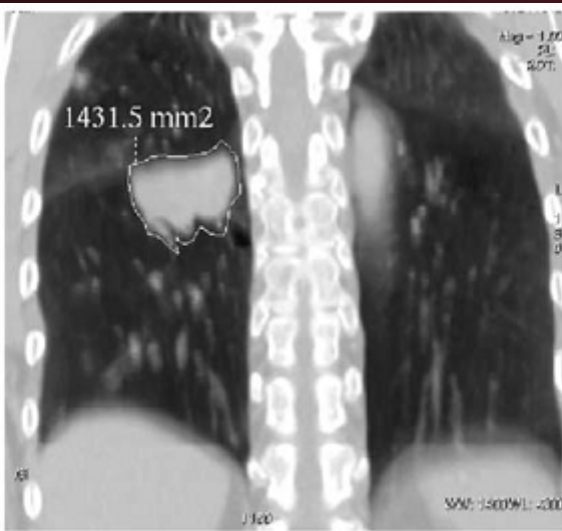
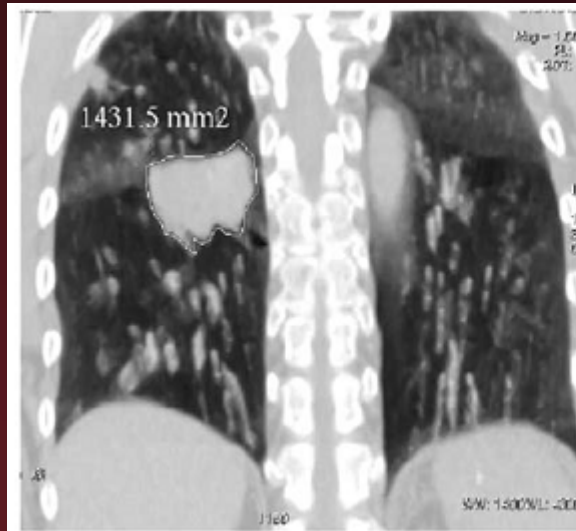
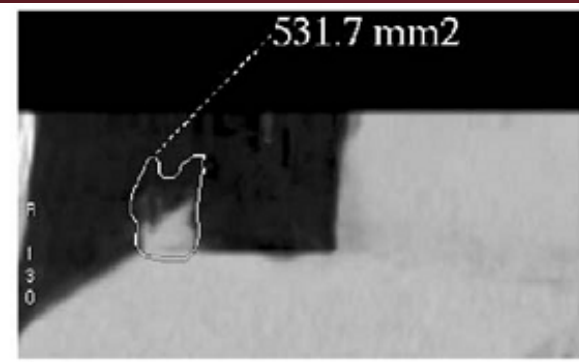
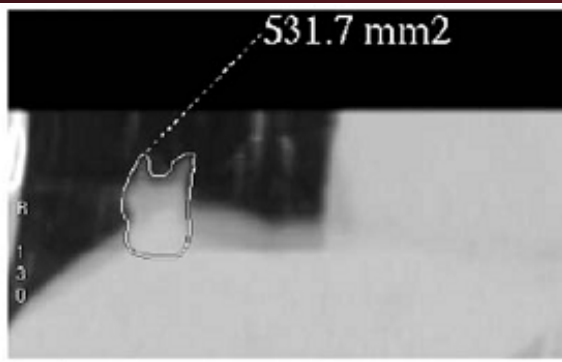
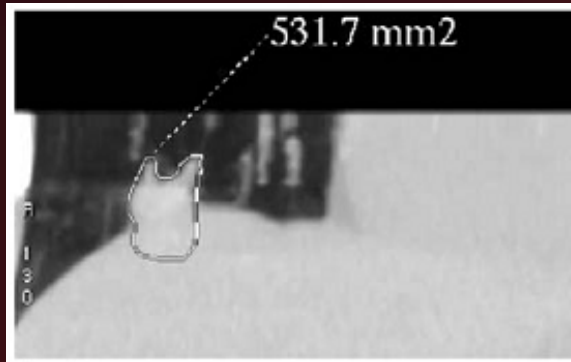
4DCT can define individualized ITV manually contouring GTV and CTV on all 10 respiratory phases.

$$PTV = ITV + SM$$

$$ITV_{3D} = CTV + ConvM$$

$$ITV_{4D} = \bigcup_i CTV_i$$

Comparison of PTV_{3D} (yellow) and PTV_{4D} (magenta). The volume of PTV_{4D} is in general smaller than PTV_{3D} , but the volume of PTV_{4D} exceeds PTV_{3D} in some slices for this patient. (Mian Xi et al. Radiother Oncol 84 272-278)



MIP

Maximum Intensity Projection

Maximum tumor excursion

AVG (AIP)

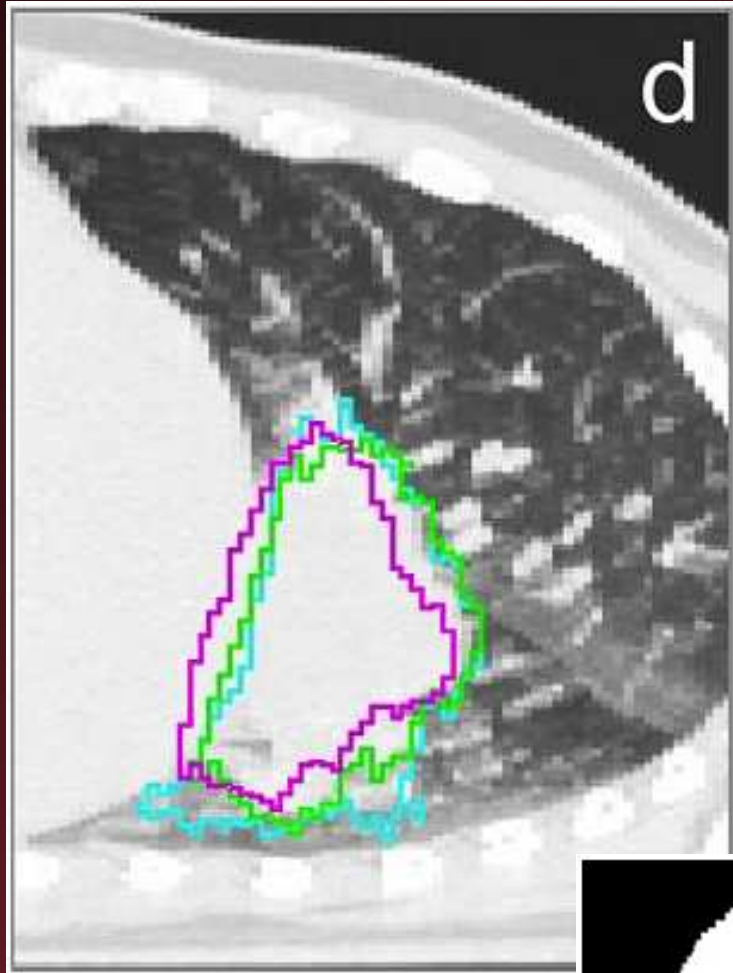
Average Intensity Projection

Average tumor intensity

mip

Minimum Intensity Projection

Intersection of tumor position in all phases



Maximum-intensity volume (MIV)

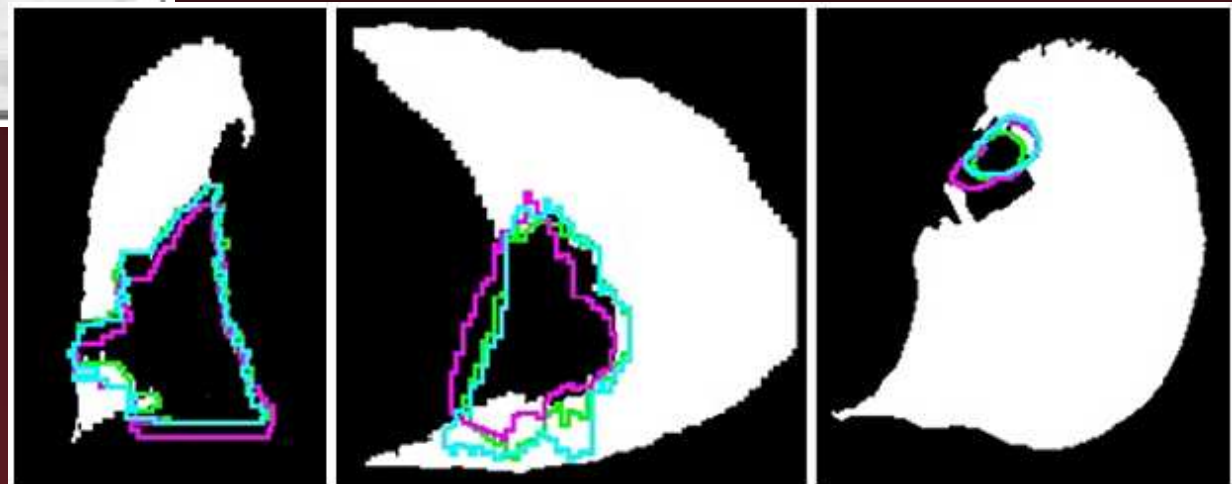
Was successful for 5/10 patients

High density structures close to GTV can lead to failure of MIV

MIV is a good first estimate for target volume definition that must be validated (visually).

(E.Rietzel et al. IJRadiat OncolBP 71 1245-1252)

- end-inhalation
- end-exhalation
- MIV



How many sets of 4DCT images are sufficient to determine ITV for liver RT?

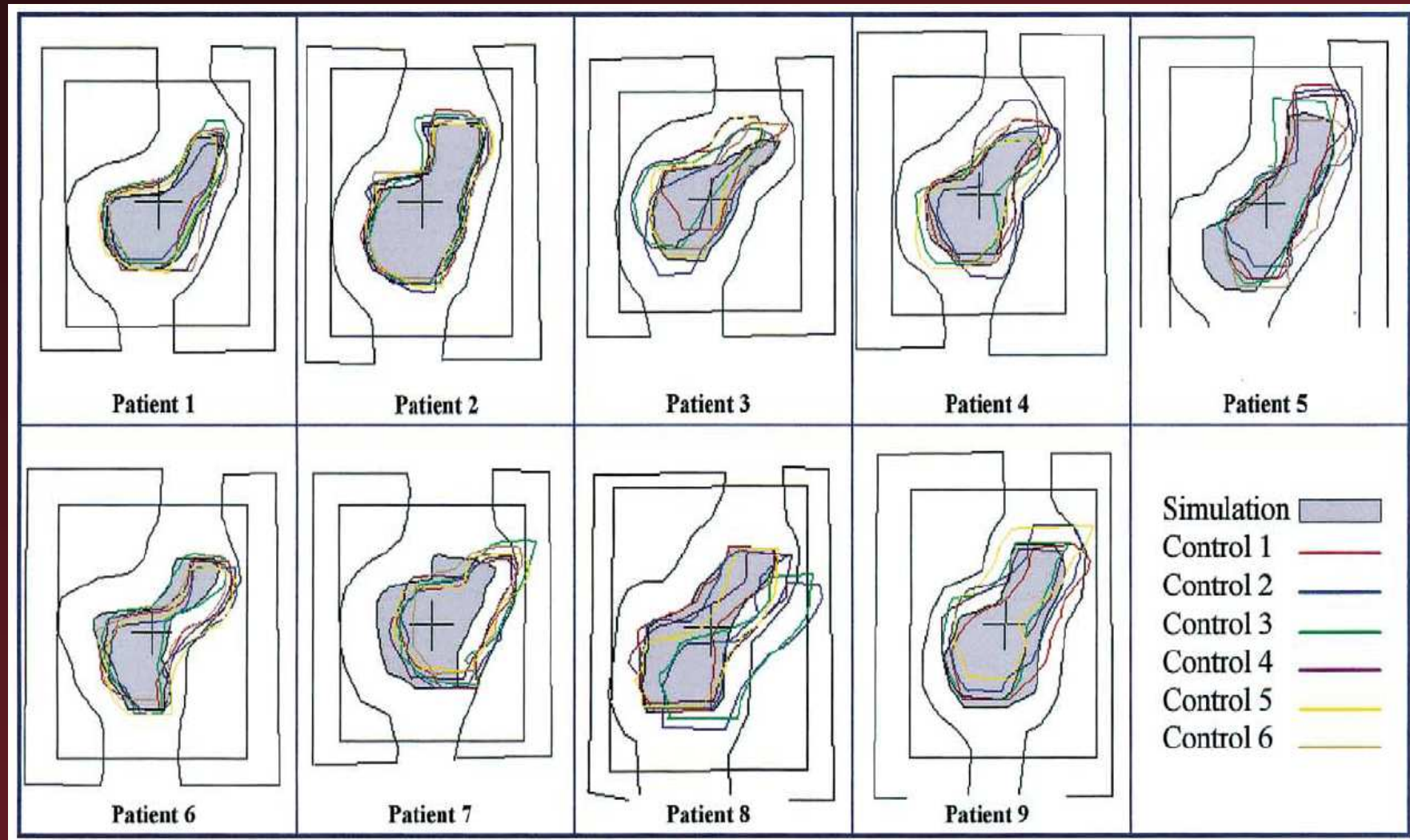
Patient	ICTV ₁₀ phases (cc)	ICTV ₆ phases (%)	ICTV ₄ phases (%)	ICTV ₃ phases (%)	ICTV ₂ phases (%)
1	323.5	97.6	96.7	96.3	95.6
2	165.1	99.1	98.6	98.2	98.0
3	171.7	96.5	96.5	94.5	93.0
4	345.8	97.4	96.1	95.1	94.2
5	420.3	97.7	97.5	96.3	94.3
6	99.6	98.2	98.9	95.9	93.4
7	249.4	97.3	97.5	95.7	94.7
8	165.4	97.2	95.8	94.4	93.4
9	191.7	97.4	97.5	96.3	95.6
10	486.7	97.1	95.1	93.8	93.0
11	304.9	98.0	97.4	95.8	93.8
12	33.6	97.2	96.6	96.5	96.3
13	19.0	97.0	93.5	91.6	90.5
14	206.5	99.0	95.3	94.7	93.3
15	260.9	97.9	94.4	94.0	91.8
16	42.3	97.2	96.0	94.8	93.9
Min	19.0	96.5	93.5	91.6	90.5
Max	486.7	99.1	98.9	98.2	98.0
Mean	217.9	97.6	96.5	95.2	94.1
SD	136.1	0.7	1.5	1.5	1.8

Nonostante l'uso di vari accorgimenti per ridurre le cause di errore **l'incertezza geometrica residua** deve essere verificata per ogni specifico gruppo di pazienti.

▶ valutazione delle variazioni di posizione degli organi rispetto ai campi di terapia

➤ sia **tra individui** all'interno del gruppo analizzato

➤ sia in uno stesso paziente **tra le diverse frazioni** di trattamento e durante il trattamento stesso.



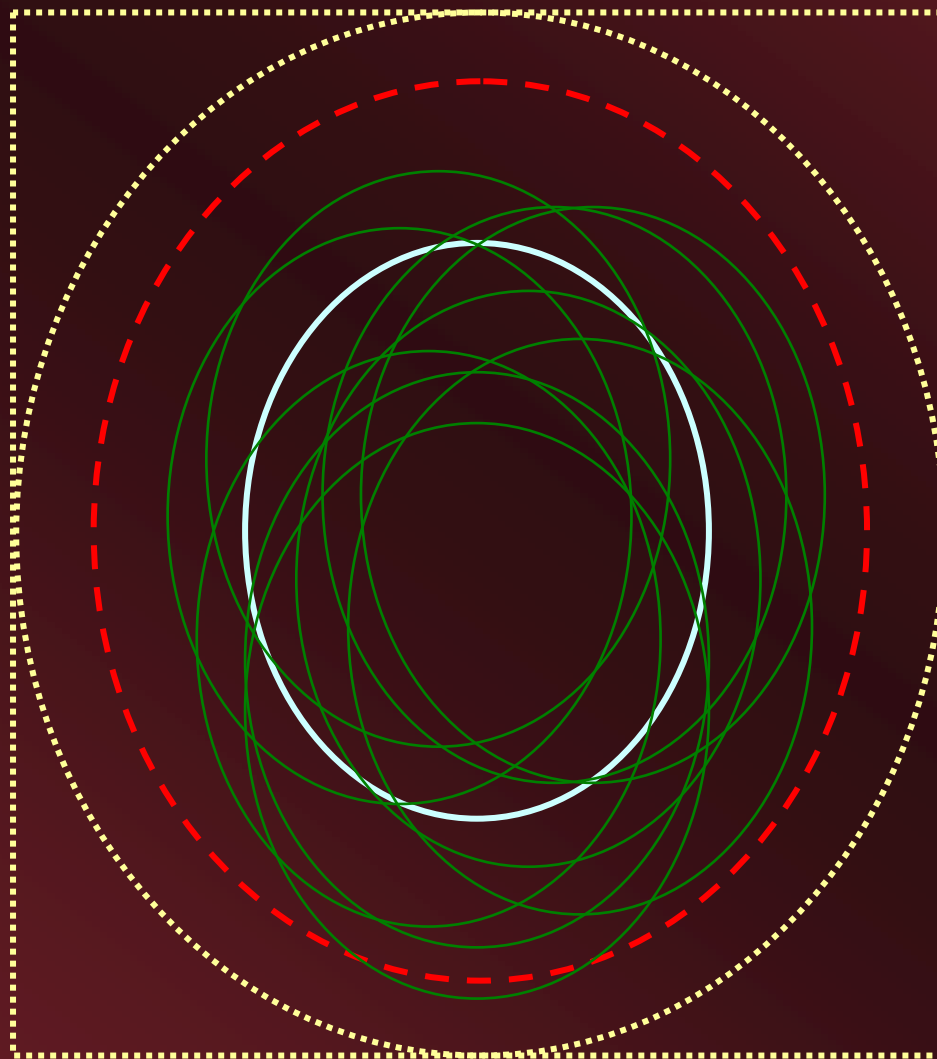
R. Miralbell et al. / Radiotherapy and Oncology 66 (2003) 197–202

Analisi statistica degli errori

1. errore sistematico compiuto nella pianificazione del trattamento (variazioni nella **preparazione**)
2. errori casuali nell'**esecuzione** del trattamento frazionato.

Il piano di trattamento viene effettuato su un'immagine del paziente *congelata* in una data posizione, praticamente su un *fantoccio* immobile e indeformabile

Il trattamento si esegue sul paziente *reale* che si muove e viene riposizionato per ogni frazione.



—— CTV plan

- - - - PTV

—— CTV treat

..... Conf field

Gli **errori casuali** possono essere validamente descritti in termini di allargamento della penombra (blurring), con la seguente formula per la deviazione standard totale (σ_t):

$$\sigma_t^2 = \sigma_m^2 + \sigma_s^2 + \sigma_p^2$$

mentre la varianza degli errori casuali è:

$$\sigma^2 = \sigma_m^2 + \sigma_s^2$$

gli indici indicano: **m**ovimento dell'organo, variazione di **s**et-up e **p**enombra.

(van Herk M *et al.*- *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **47**:1121-1135)

errori casuali. Il margine da aggiungere è dato da:

$$\beta \cdot (\sigma_t - \sigma_p)$$

che può essere approssimato con: $\gamma \cdot \sigma$

Il valore numerico di β dipende dalla scelta della superficie di isodose minima.

Supponendo per la penombra una DS di 3.2 mm, gli autori citati ricavano valori approssimati di γ (per un'isodose minima del 95% $\Rightarrow \beta = 1.64$ e $\gamma = 0.7$).

(van Herk 2)

Errori sistematici

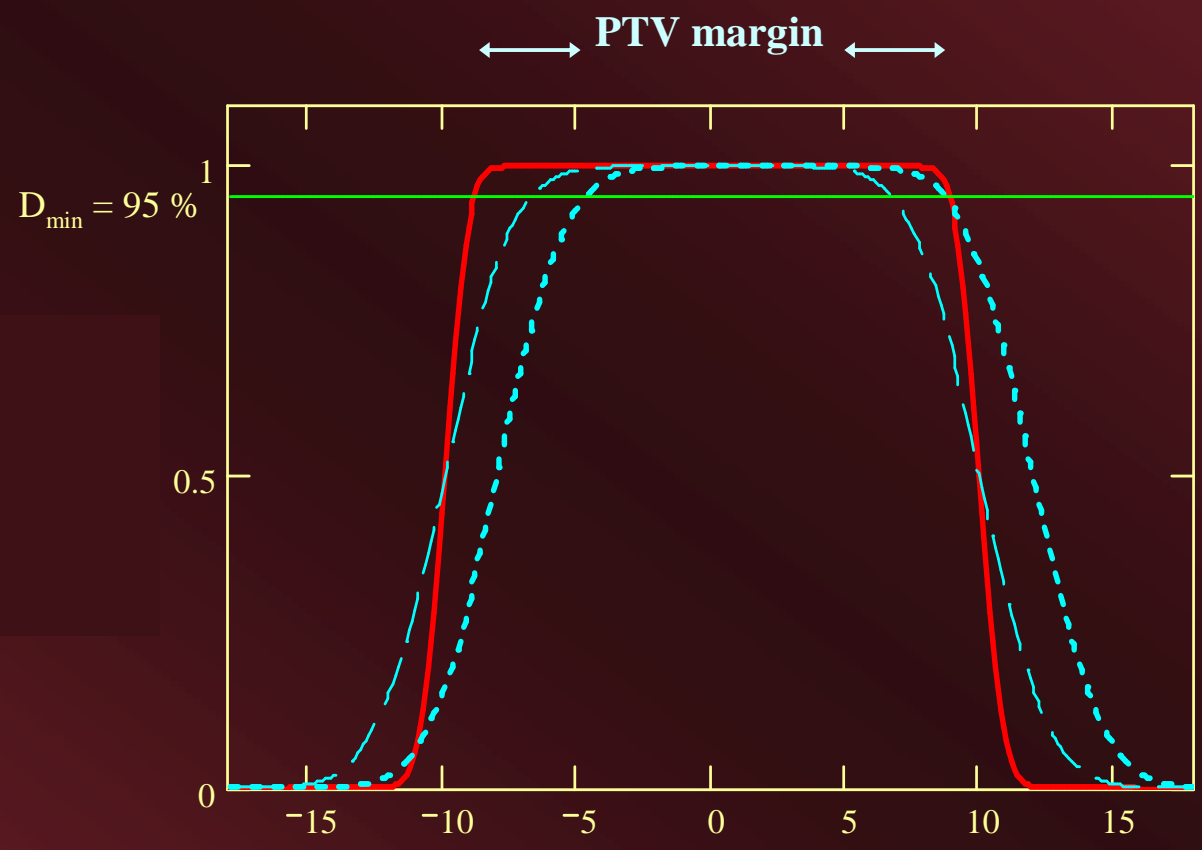
(compiuti nella **preparazione** del trattamento)

Si devono sommare le varianze degli errori di **set-up**, di **movimento** degli organi e di **delineazione** dei volumi:

$$\Sigma^2 = \Sigma_s^2 + \Sigma_m^2 + \Sigma_d^2$$

L'errore di preparazione è un errore **casuale** appartenente alla stessa popolazione statistica degli errori di esecuzione di ogni singola frazione.

Essendo però compiuto in fase di pianificazione, si ripercuote **in modo sistematico** sull'intero trattamento.



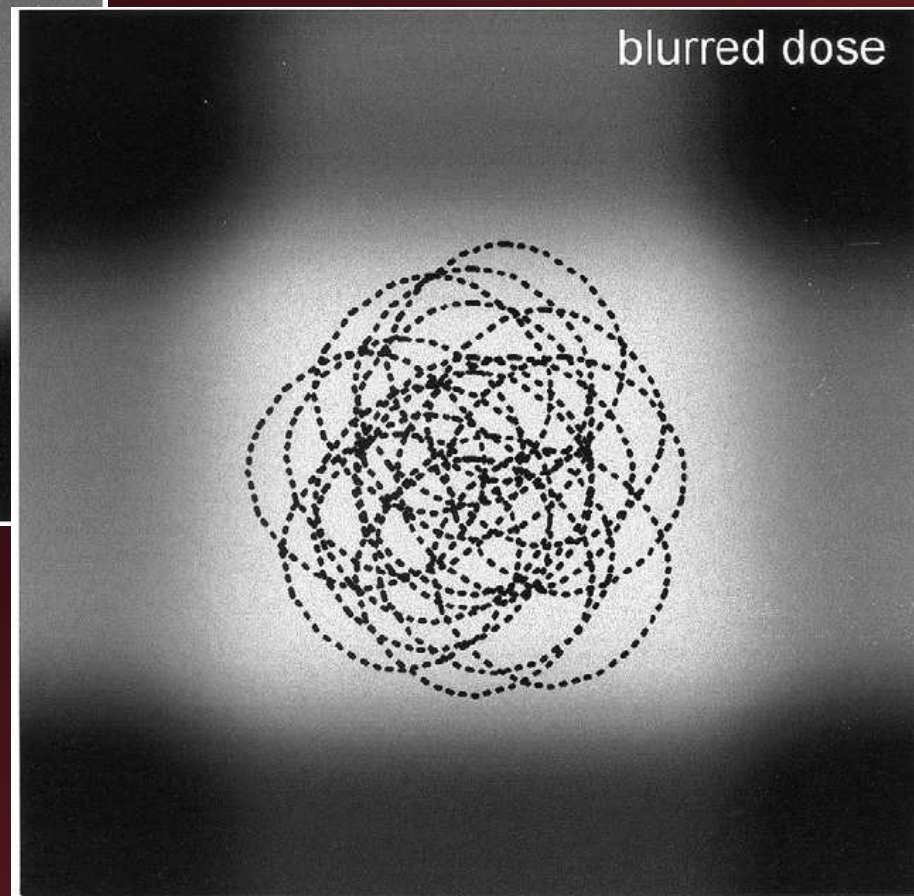
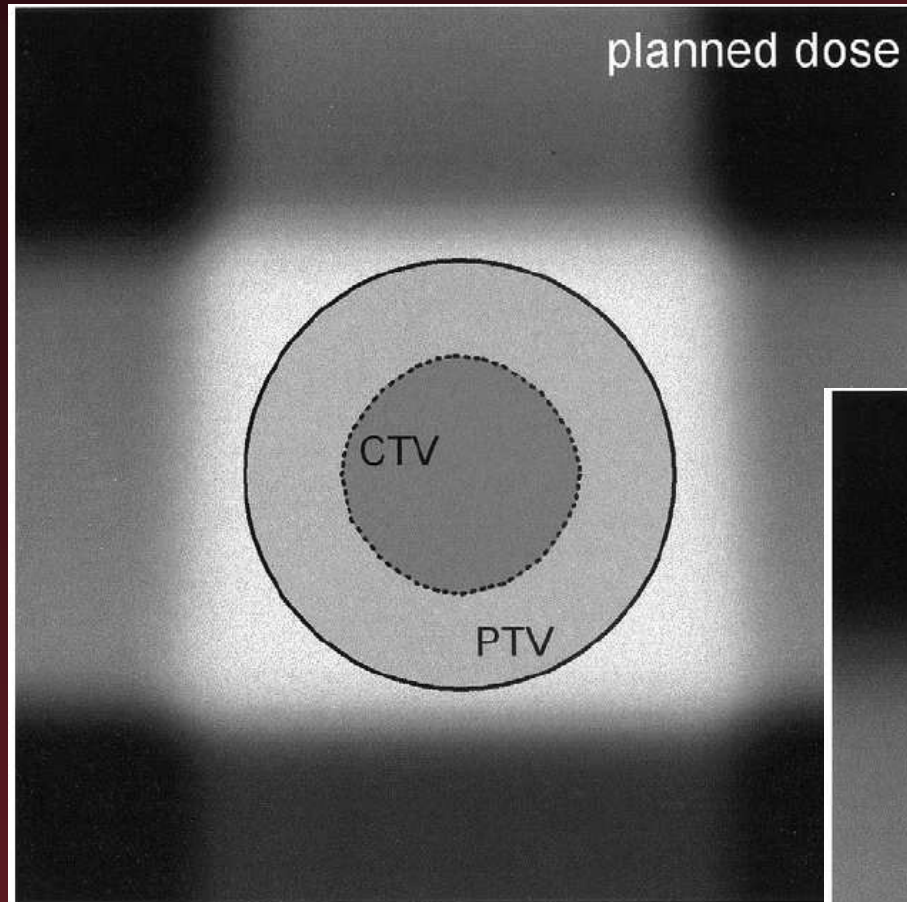
Dose profiles:

- **in phantom**
- - - **blurred**
- **in patient**

..... **Field size**

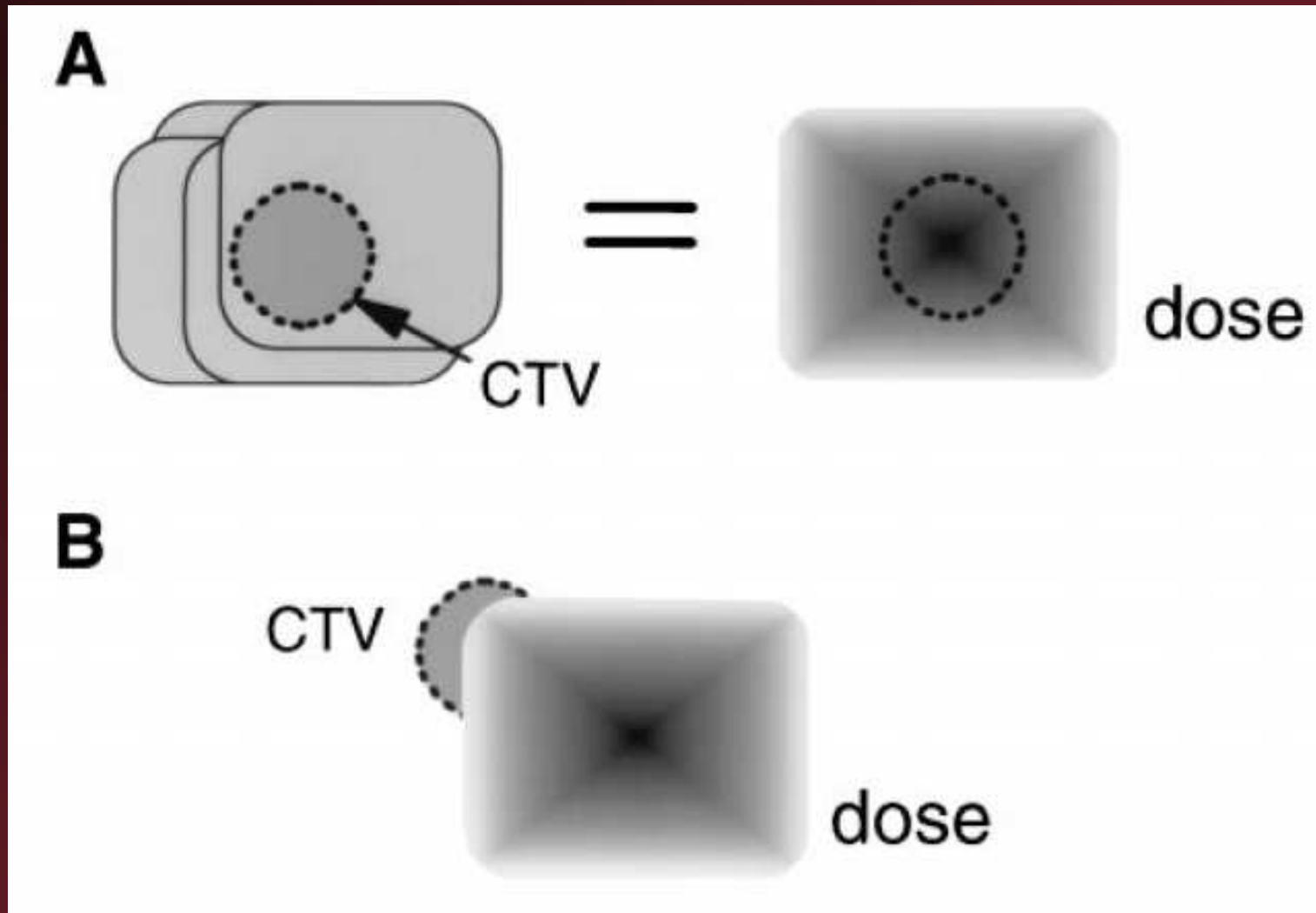
- - - **PTV**

— **CTV**



Inclusion of geometric uncertainties •
M. VAN HERK *et al.*

I. J. Radiation Oncology • Biology •
Physics Volume 52, Number 5, 2002



The probability of correct target dosage - M. VAN HERK *et al.*

I. J. Radiation Oncology Biology Physics Volume 47, Number 4, 2000

Il **margin** **CTV** ► **PTV** può essere calcolato per un certo livello di confidenza, corrispondente a una frazione dei pazienti della popolazione considerata.

Diverse distribuzioni statistiche si ottengono considerando una geometria in 1D, 2D e 3D:

- per un trattamento completamente conformato è necessario un calcolo del margine 3D
- mentre con due campi contrapposti conformati è più adatta la geometria 2D.

Il **margin** per ottenere il PTV si calcola combinando le deviazioni standard degli errori sistematici e casuali moltiplicate da opportuni fattori peso:

$$m_{PTV} = \alpha \cdot \Sigma + \gamma \cdot \sigma$$

La *ricetta per il margine* proposta dal gruppo di Amsterdam

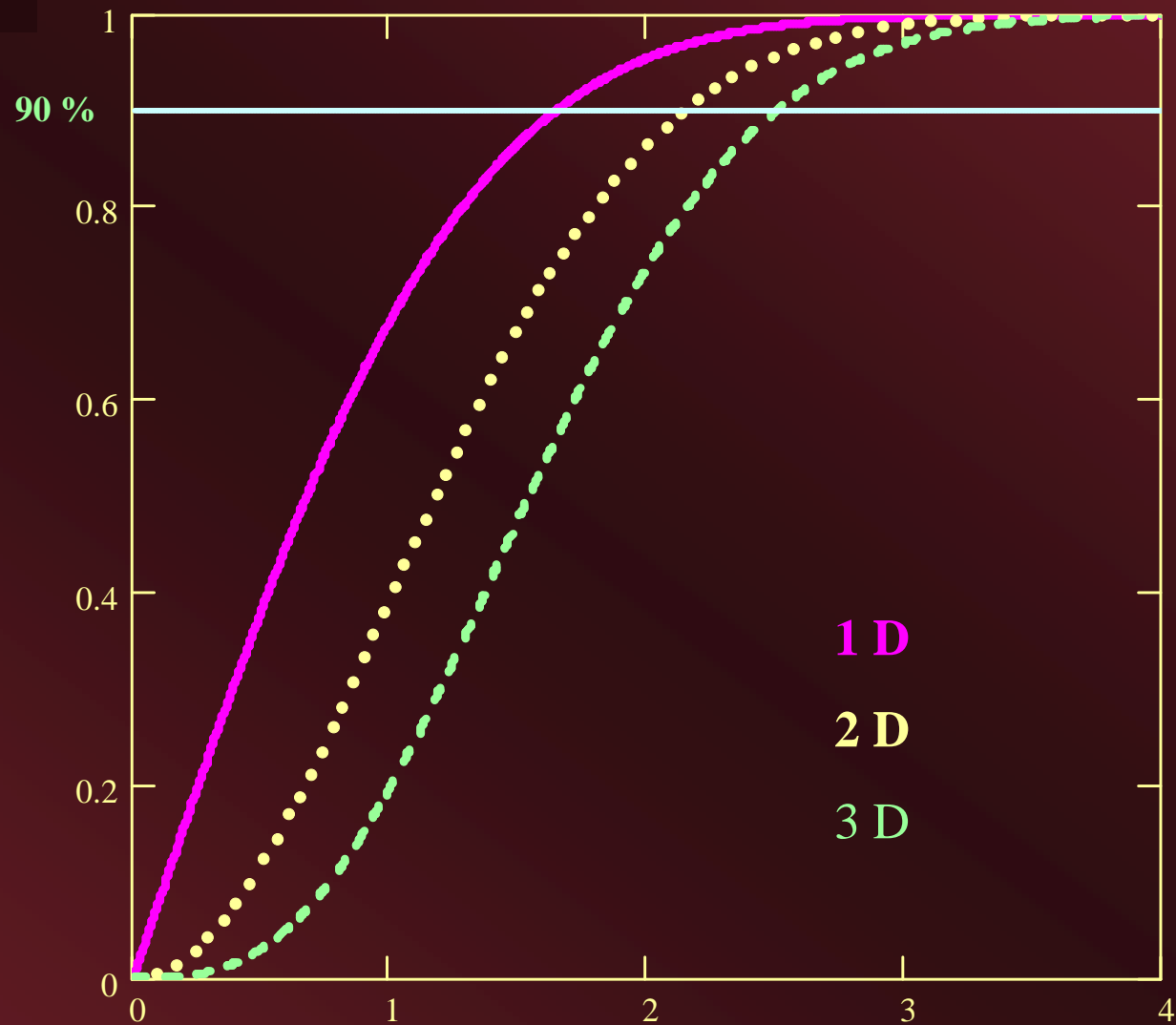
(McEnzie A, van Herk M, Meijnheer B. - *Radiother Oncol* 2002; **62**:299-307)

mira ad assicurare una dose minima del 95% al CTV nel 90% dei pazienti trattati:

$$m_{PTV} = 2.5 \cdot \Sigma + 0.7 \cdot \sigma$$

Distribuzioni di probabilità:

- 1D: la proiezione lungo un'asse del CTV è contenuta nella proiezione del PTV
- 2D: la proiezione su un piano del CTV è contenuta nella proiezione del PTV (BEV)
- 3D: l'intero volume del CTV è contenuto nel PTV



Margine per errori sistematici, in unità di deviazione standard Σ

Table 2. Margins, $\alpha\Sigma$, for preparation (systematic) errors at different confidence levels

Confidence level (% of patients)	Errors		
	1D	2D	3D
80	1.28 Σ	1.79 Σ	2.16 Σ
85	1.44 Σ	1.95 Σ	2.31 Σ
90	1.64 Σ	2.15 Σ	2.50 Σ
95	1.96 Σ	2.45 Σ	2.79 Σ
99	2.60 Σ	3.04 Σ	3.36 Σ

* Σ is the quadratic sum of the standard deviation of all preparation (systematic) errors. The numerical values in this table gives the value α that must be used in Eq. 11.

(Van Herk 2)

Per tener conto conto in modo adeguato degli spostamenti dovuti a **rotazione** o **deformazione** degli organi il margine CTV \Rightarrow PTV deve essere calcolato con tecnica di **Monte Carlo**.

Per la **prostata**, l'incertezza dovuta alla rotazione attorno all'asse laterale è stata valutata in **4°** (1 DS), con asse passante per l'apice della prostata.

Organi a rischio: in letteratura i contributi sono scarsi.

La complessità del problema è legata anche alla interpretazione:

- degli istogrammi dose volume (**DVH**),
- dei **vincoli dose/volume**
- della valutazione dello **NTCP**

che sono basati sul volume reale dell'organo e non sul volume espanso.

Organi a rischio

L'aggiunta di un margine (**PRV**) e la sua dimensione devono essere valutati per ogni singolo caso sulla base di:

- dimensione dell'organo
- struttura prevalentemente parallela o seriale
- livelli di dose coinvolti.

Il margine può essere determinato generalmente con **geometria 1D** (midollo spinale nel trattamento del polmone), ma in alcuni casi con **geometria 2D** (quando la distribuzione di dose in trattamenti IMRT circonda l'organo a rischio da 3-4 direzioni) o **geometria 3D**

Una formula proposta, riferita principalmente ad organi seriali o di piccole dimensioni, è:

$$m_{PRV} = 1.3 \cdot \Sigma + 0.5 \cdot \sigma \quad (1D - 1 \text{ direzione})$$



McEnzie A, van Herk M, Meijnheer B - *Radiother Oncol* 2002; **62**:299-307

$$m_{PRV} = 2.0 \cdot \Sigma + 0.6 \cdot \sigma \quad (2D - 3 \text{ direzioni})$$

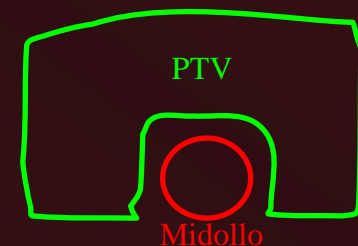


Table 1		
Summary of suggested OR margins ^a		
Situation	Dose constraint	Suggested OR margin
When the risk of ignoring geometric uncertainties may be deemed acceptable (as in the case of some large, parallel structures)	Any	0
When a simple margin that accounts for the bulk of the uncertainties is required (as in the case of some large, parallel structures)	Any	1.3 Σ
When the benefit of a simple margin is outweighed by the need for greater accuracy (as, for example, in the case of serial ORs or small, parallel ORs)	<40% above plateau dose 40–60% above plateau dose >60% above plateau dose >60% above plateau dose, σ varies between patients ^b	1.3 Σ + 0.5 σ 1.3 Σ 1.3 Σ – 0.5 σ 1.3 Σ
For serial ORs or small, parallel ORs, when the value of the plateau dose or the final prescription dose is unknown at the time of delineation of the OR	Any	1.3 Σ + 0.5 σ
<p>^a Note that when multiple dose constraints are set on an OR it may be necessary to define multiple PRVs, one for each dose constraint.</p> <p>^b When one cannot count on the dose blurring effect, one should not reduce the margin for it.</p>		

(McEnzie 2)

È necessario definire un Planning Risk
Volume (PRV) con espansione dell'OR
nel caso di organi prevalentemente seriali
o di piccole dimensioni

(cristallini, nervi, chiasma ottico, tronco
encefalico, midollo spinale, cauda equina,
retina, orecchio interno, plessi brachiali,...)

IMRT for H&N tumors: PTV/PRV-margins

Summary of the total errors

	L-R		A-P		C-C	
	Σ -total (mm)	σ -total (mm)	Σ -total (mm)	σ -total (mm)	Σ -total (mm)	σ -total (mm)
Mandible	1.0	0.8	0.9	1.0	1.4	1.1
Maxilla	1.2	0.9	0.9	0.7	1.3	1.0
CV	1.1	1.6	1.1	1.3	1.3	1.4
Skull base	NA	NA	0.7	0.8	1.1	1.0

Abbreviations: L-R, left-right; A-P, anterior-posterior; C-C, cranio-caudal; CV, cervical vertebrae.

Summary of the recommended PTV-margin and PRV-margin

	PTV-margin/PRV-margin		
	L-R (mm)	A-P (mm)	C-C (mm)
Mandible	2.7/1.8	2.5/1.7	3.6/2.4
Maxilla	3.0/2.0	2.4/1.6	3.2/2.1
CV	3.3/2.2	3.2/2.2	3.6/2.4
Skull base	-	2.0/1.3	2.8/1.9

Abbreviations: L-R, left-right; A-P, anterior-posterior; C-C, cranio-caudal; CV, cervical vertebrae.

“...we have adopted 5 mm PTV-margin and 3 mm PRV-margin...”

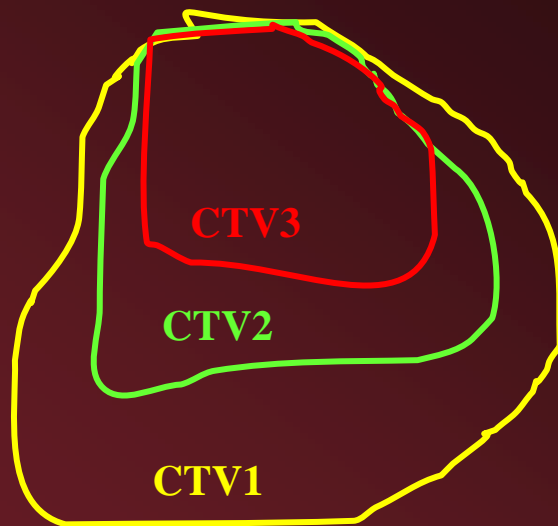
Suzuki *et al.* Radiother Oncol **78** 283-290

Example of IMRT margins and objectives for H&N cancer (University of Michigan)

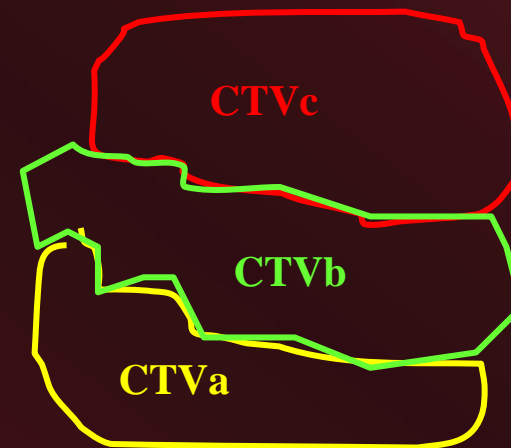
<u>Normal Structures:</u>		Parameter	Limit to 1% of volume
<input type="checkbox"/>	Cord :	Max	≤45Gy or _____
<input type="checkbox"/>	Cord+0.5cm	Max	≤50Gy or _____
<input type="checkbox"/>	Brainstem+0.5cm	Max	≤54Gy or _____
<input type="checkbox"/>	Optic Chiasm+0.3cm	Max	≤50Gy or _____
<input type="checkbox"/>	Rt Optic Nerve +0.3cm Max	Max	≤50Gy or _____
<input type="checkbox"/>	Lt Optic Nerve +0.3cm Max	Max	≤50Gy or _____
<input type="checkbox"/>	Rt Parotid:	Mean	≤24Gy or Alara
<input type="checkbox"/>	Lt Parotid	Mean	≤24Gy or Alara
<input type="checkbox"/>	Subman Glands Mean	Alara	or _____
<input type="checkbox"/>	OralCav/Non-involved	Mean	≤30Gy or Alara
<input type="checkbox"/>	Larynx	Mean	≤50Gy or Alara
<input type="checkbox"/>	Pharyngeal Constr.	Mean	≤50Gy or Alara
<input type="checkbox"/>	Esophagus	Mean	≤45Gy or Alara
<input type="checkbox"/>	Mandible	Max	≤70Gy or _____
<input type="checkbox"/>	Lips	Mean	≤30Gy or Alara
<input type="checkbox"/>	Eyes	Mean	≤5Gy or _____
<input type="checkbox"/>	Non Specified	Max	≤95% prescription

IMRT → Simultaneous integrated boost (SIB)

Bersaglio	Shrinking fields: 2 Gy/fraz	SIB in 30 frazioni: $d_{\text{fraz}} - D_{\text{tot}}$
CTVa	2 Gy x 25 fr = 50 Gy	1.8 Gy – 54 Gy
CTVb	2 Gy x 30 fr = 60 Gy	2.0 Gy – 60 Gy
CTVc	2 Gy x 35 fr = 70 Gy	2.2 Gy – 66 Gy



Shrinking fields



Simultaneous integrated boost

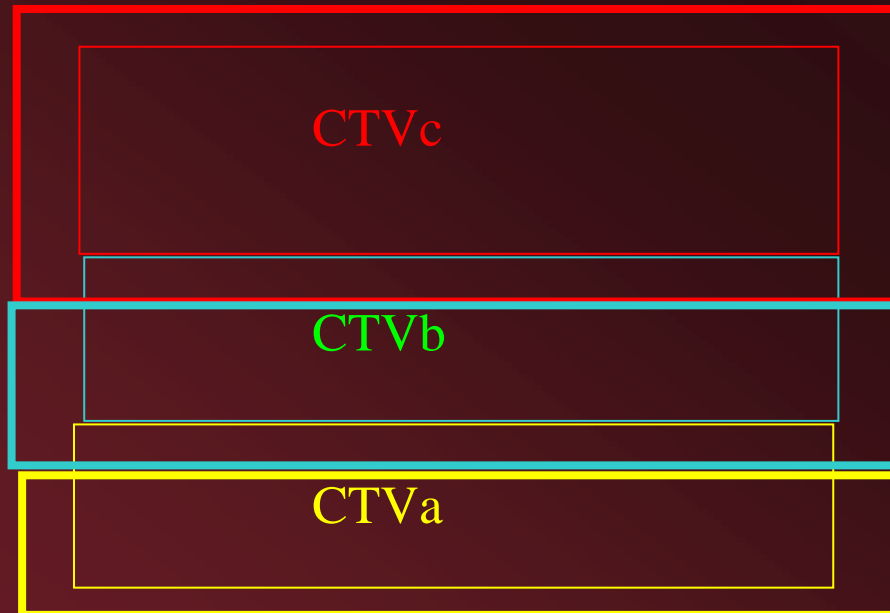
SIB: espansione CTV \rightarrow PTV priorità alla dose maggiore

PTV1 = PTV_a-PTV_b-PTV_c Dose1

PTV2 = PTV_b-PTV_c Dose2

PTV3 = PTV_c Dose3

Dose crescente \rightarrow



PTV3 \rightarrow Dose3

PTV2 \rightarrow Dose2

PTV1 \rightarrow Dose1

Dose crescente \rightarrow

Obiettivi per OR (1):

Organo	Espansione (mm)	Obiettivo	Dose (Gy)	Note
Tronco encefalico	0	max	50	
	5	max	54	
Parotidi	0	media	< 26	Entrambe, escluso PTV
Laringe	0	media	< 50	edema (esterna al PTV)
	0	max	66	necrosi
Orecchie	3	max	50	30 Gy otite acuta
Mandibola	0	max	65	
Midollo spinale	0	max	45	
	5	max	50	
Cavità buccale	0	media	< 30	Se esterna al PTV
Nervi e chiasma ottici	3	max	50	
Cristallini	5	max	5	
Retina (occhio)	0	max	45	
	3	max	50	

Obiettivi per OR (2):

Organo	Espansione (mm)	Obiettivo	Dose (Gy)	Note
Plessi brachiali	3	max	60	
Esofago	0	media	< 45	
	0	max	60	
Ghiandole sotto-mandibolari	0	media	< 26	Escluso PTV
Encefalo	3	max	50	
Tiroide	0	media	D_{PTV}	Se compresa in PTV
	0	max	45	Se esterna al PTV
Faringe				
Labbra				
Anello 1 cm		max	$D_{PTV3} * 0.95$	
Tessuto sano		max	$D_{PTV3} * 0.90$	

Quando un obiettivo per un OR è facilmente rispettato, ridurre il valore di dose limite (ALARA: As Low As Reasonably Achievable)

Obiettivi per i volumi bersaglio

ROI	Type	Constrain	Target Gy	% Volume	% Variation	Weight	Objective Value	a	gEUD
◆ PTV1	Min Dose	<input type="checkbox"/>	43			1	0.000281182		
◇ ptv1 eval	Min Dose	<input type="checkbox"/>	48.6			10	0.0016031		
◇ ptv1 eval	Min DVH	<input type="checkbox"/>	51.3	95		10	1.51347e-05		
◇ ptv1 eval	Min DVH	<input type="checkbox"/>	54	50		1	0		
◇ ptv1 eval	Max Dose	<input type="checkbox"/>	57.7			1	0.000309633		
◇ PTV2	Min Dose	<input type="checkbox"/>	48			1	0.000338497		
◇ ptv2 eval	Min Dose	<input type="checkbox"/>	54			10	0.000233125		
◇ ptv2 eval	Min DVH	<input type="checkbox"/>	57	95		10	3.18488e-05		
◇ ptv2 eval	Min DVH	<input type="checkbox"/>	60	50		1	0		
◇ ptv2 eval	Max Dose	<input type="checkbox"/>	64.2			1	7.72111e-05		
◇ PTV3	Min Dose	<input type="checkbox"/>	59.4			20	7.22672e-05		
◇ PTV3	Min DVH	<input type="checkbox"/>	62.7	95		40	6.4092e-05		
◇ PTV3	Min DVH	<input type="checkbox"/>	66	50		80	8.17619e-06		
◇ PTV3	Uniform Dose	<input type="checkbox"/>	66			1	0.001047		

Composite objective value: 0.00543954 Recompute Values

DVH per i 3 PTV l'“anello 1 cm” e il “tessuto sano”

