



Képkalkotás szerepe a 3D sugárterápiában- lehetőségek végtelen tárháza

fMRI klinikai alkalmazási lehetőségei, múlt, jelen, jövő

Dr. Kovács Árpád PhD

KE EÜ Centrum Onkoradiológia
PTE ETK KK Diagnosztikai Képkalkotó Tanszék

Bevezetés

KIR tumorok (primer, áttétes)

- felnőtteknél az összes daganatos megbetegedés 2 %-a
- gyermekek esetén 35-40 %
- agyi és/vagy gerincvelői metastasis a daganatos betegek 10-15 %-ában okoz klinikailag tüneteket, de pathologiai vizsgálattal az esetek közel 50%-ban megtalálható- szisztémás illetve lokális tumor kontroll javulásával ez az arány nő
- sebészeti, szisztémás, onkoradiológiai ellátás (ezek kombinációja)

Sugárkezeléshez használható eszközök

- Cobalt
 - Kizárólag palliatio
- Gamma Knife
 - cobalt forrás, céleszköz
- LINAC (MLC-mMLC, IMRT lehetősége)
- High tech LINAC: mMLC, IGRT
- Proton, Neutron, nehézion besugárzás

Problémafelvetés

- KIR daganatok önálló-kombinált sugárkezelésében a dózis eszkaláció igénye fennáll
- Magas dózisok kiszolgáltatása magas mellékhatás rátával jár
- Cost-benefit!
- 3D technikákkal 60-66Gy összdózis
- További dóziseszkaláció? IMRT? Brachy? Kemo? Semmi?
- Mi lesz a mellékhatásokkal? (életminőség kérdése)

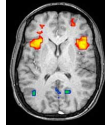
chiasma	≤ 55Gy
agytörzs	≤ 55Gy
szem, retina	≤ 45Gy
szemlencse	≤ 6Gy
könnymirigyek	≤ 40Gy
n. opticus	≤ 55Gy
cochlea:	≤ 45Gy, mko.
cochlea érintettség esetén	≤ 60Gy
contralaterlais hemispherium	maximum a teljes dózis 60% (kivéve középvnali tejredés esetén).
Gerincvelő	≤45 Gy
Cauda	<60 Gy

A jelen a céltérfogat és rizikószerv definícióban funkcionális MR, DTI

Funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (functional Magnetic Resonance Imaging)

- Az MRI egy típusa
- Az agyi funkciók/információ-feldolgozás a neuron-együttesek aktivitásának eredménye
- Az információ-feldolgozás helyén lokálisan megváltozik a véráramlás: ezt képes regisztrálni másodperces nagyságrendű időablakon belül (2 – 4 s általában).

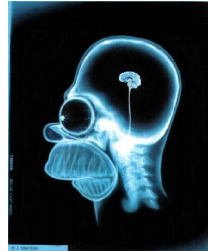
→ olyan MRI technika, ami az agyi *funkciók* lokalitását és időbeli változását vizsgálja



- Az fMRI elsődleges célja a neurális változással összefüggésben levő szignál-változás detektálása.

MRI vs. fMRI

MRI
az agy *anatómiája*

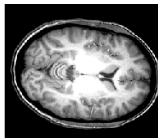


funkcionális MRI (fMRI)
az agy *funkciója*



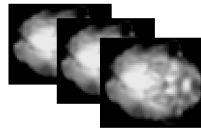
MRI vs. fMRI

MRI



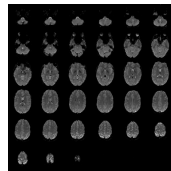
egy kép
nagy felbontás
(1 mm)

fMRI



sok kép

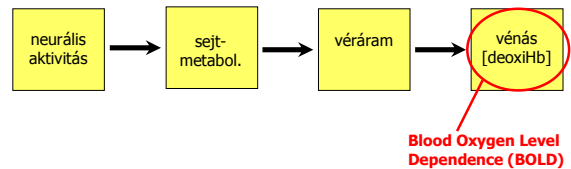
...



alacsonyabb
felbontás
(~3 mm)

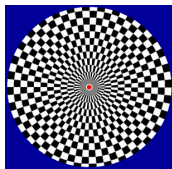
Hogyan mérhető a neurális aktivitás MRI-vel?

- Jelenleg nem lehetséges a neurális aktivitás direkt mérése MRI-vel
- DE! vizualizációra van lehetőség:



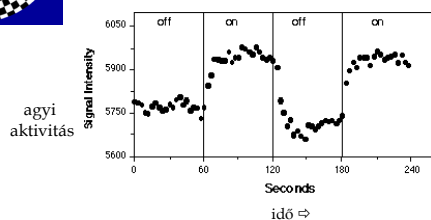
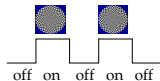
Blood Oxygen Level
Dependence (BOLD)

fMRI aktiváció



Flickering Checkerboard

- off (60 s)
- on (60 s)
- off (60 s)
- on (60 s)
- off (60 s)



Kavang et al., 1992

Aktivációs statisztika

Funkcionális képek

~2s

fMRI szignál
(% változás)

ROI Time Course

idő

ingerek

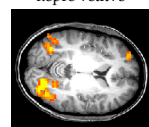
1. inger

2. inger

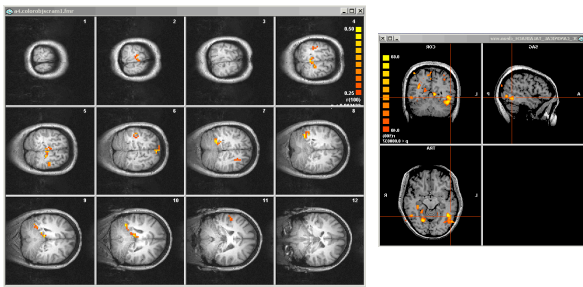
Region of interest (ROI)

~ 5 min

Statistical Map
az anatómiai MRI
képre vetítve



2D → 3D



Kiértékelő programok

- Siemens saját kiértékelő modulja
- SPM=Statistical Parametric Mapping
- Brain Voyager
- AFNI=Analysis of Functional NeuroImages
- FSL
- GIFT (→ ICA=Independent Component Analysis)

SPM

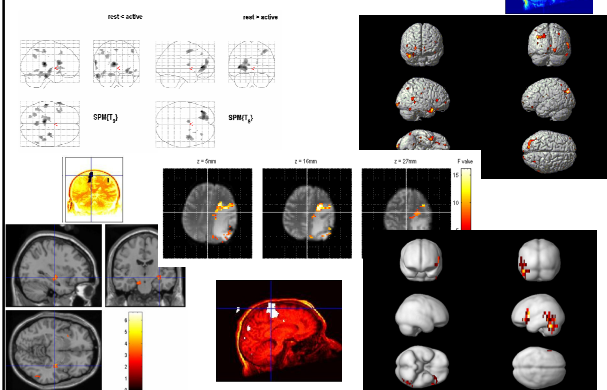


FSL



SIEMENS

Az eredmények képi megjelenítése



1. A projekt címe: fMRI alkalmazási lehetőségei a modern 3D sugárkezelésekben.

2. A projekt résztvevői:

Projekt vezető:

- Dr. Kovács Árpád (koordináció, sugárterápia)

Projekt felelős munkatársai:

- Dr. Bajzik Gábor (képi diagnosztika)

- Tóth Lilla (fMRI kiértékelés)

- Vandulek Csaba (szekvenciák)

- Glavák Csaba (sugártervezés)

- Emri Miklós (DE)

3. Etika engedély:

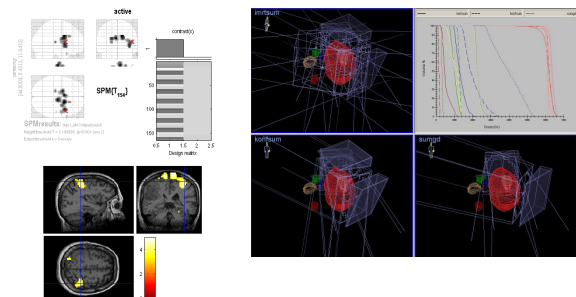
- 2009.03.20

4. Célkitűzések:

- learning curve- rutin használati képesség
- feasibility
- egészséges fMRI atlasz felállítása
- sugárterápiás alkalmazások
- paradigma ajánlások lokalizáció szerint
- berendezések összehasonlítása, vizsgálati protokoll ajánlás

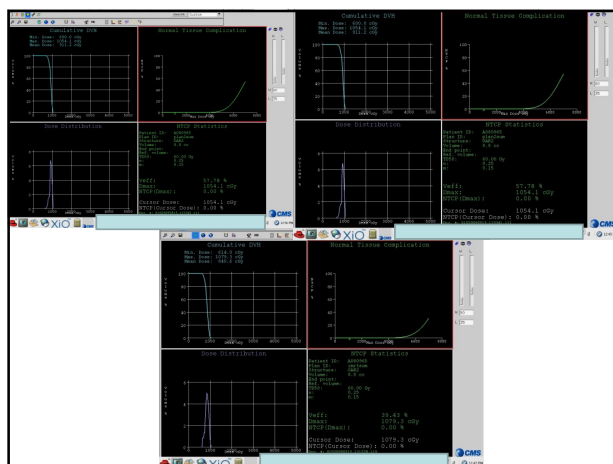
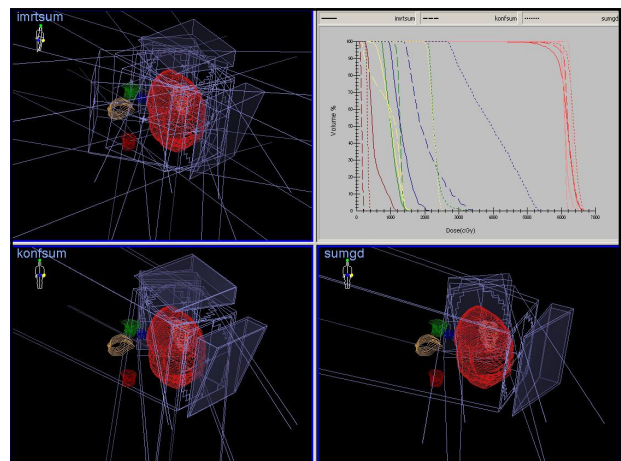
- Megvalósíthatóság- feasibility
- Tolerálhatóság- önkéntes vizsgálatok
- Elvi sugárterápiás alkalmazások- klinikai implementáció
- Klinikai eredmények
- Jövőkép

Megvalósíthatóság



Anyag-módszer

	Age	Gender	Primer tumor localization	Hystology	Dose	MR controll*
Patient 1	38	female	left mesencephalon, thalamus, cerebellum	Low Grade Astrocytoma (WHO Grade II)	40+20 Gy	SD
Pateint 2	58	female	left parietal	High grade astrocytoma (WHO Grade III-IV)	40+20 Gy	SD
Patient 3	32	female	left occipital	Low Grade astrocytoma (WHO Grade II)	40+20 Gy	PR
Patient 4	31	male	central	Low Grade astrocytoma (WHO Grade II)	40+20 Gy	PR



Plan	Structure	Volume (cc)	Mean Dose (Gy)	Max Dose (Gy)	Min Dose (Gy)	Mean Dose (Gy)
IMRT	Brain	1198.1	5401	2646.6	399.6	3461.847
Conformal/IMRT	Brain	1198.1	5106.3	2353.4	4073.3	3326.647
Conformal	Brain	1198.1	4382.6	2627.5	4178.5	3729.2
IMRT	Brainstem	15.21	2976.8	638.48	6324	3291.47
Conformal/IMRT	Brainstem	15.21	3012.2	429.42	6203.1	3881.573
Conformal	Brainstem	15.21	4415.3	923.49	6351.97	3843.197
IMRT	CTV	186.77	4499.9	6105.7	6405	4276.847
Conformal/IMRT	CTV	186.77	6218.7	6405.9	6360.8	6327.133
Conformal	CTV	186.77	6352.3	6357.9	6305.9	6374.347
IMRT	OR	8.18	1888	662.75	1402	1148.26
Conformal/IMRT	OR	8.18	1254.1	39.48	1534.5	942.4933
Conformal	OR	8.18	2245.1	635.88	4360.8	2425.727
IMRT	OR2	20.46	2052.7	839.99	2347	1393.283
Conformal/IMRT	OR2	20.46	933	39.49	2512.3	1164.597
Conformal	OR3	20.46	2234	911.8	4506	2586.6
IMRT	OR3	7.05	1372.2	778.46	2336	1475.797
Conformal/IMRT	OR3	7.05	2023.4	78.34	2941.7	1682.28
Conformal	OR3	7.05	2802.6	867.45	4006.7	2612.543
IMRT	OR4	6.57	1918.4	930.49	2689	1539.233
Conformal/IMRT	OR4	6.57	139.29	106.36	4563.8	1463.143
Conformal	OR4	6.57	207.53	168.03	3025.9	1620.82
IMRT	PTV	356.55	6132.9	6250.3	6328	6236.547
Conformal/IMRT	PTV	356.55	6194.6	6403.8	6291.5	6295.967
Conformal	PTV	356.55	6332.2	6366.1	6315.9	6349.667
IMRT	Right eye	7.16	268.62	68.2	497	277.94
Conformal/IMRT	Right eye	7.16	61.57	27.99	361.74	159.433
Conformal	Right eye	7.16	450.88	45.91	244.06	153.303
IMRT	Right optic nerve	0.33	469.35	567.9	2882	1386.417
Conformal/IMRT	Right optic nerve	0.33	178.22	215.82	1981.3	791.713
Conformal	Right optic nerve	0.33	478.7	811.5	2286.3	1229.5
IMRT	Chiasma	1.2	1521.6	1142.7	1102.3	1268.2
Conformal	Chiasma	1.2	2246.4	1921.6	1930	2199.467
Conformal	Chiasma	1.2	3202.6	2465.9	2500	2771.6
IMRT	Left eye	7.29	193.86	237.99	475	340.847
Conformal/IMRT	Left eye	7.29	178.2	233.22	297	232.847
Conformal	Left eye	7.29	300.33	305.12	275	292.82
IMRT	Left optic nerve	0.33	664.2	750.5	2320	1311.547
Conformal/IMRT	Left optic nerve	0.33	636.39	712.5	2253.2	1512.493
Conformal	Left optic nerve	0.33	679.3	767.6	3090.4	1512.433

NTCP							
Conformal without fMRI	Brain	Brainstem	Chiasma	OR	OR2	OR3	OR4
Patient 1	19,70%	39,31%	0,60%	4,04%	8,64%	52,90%	0,50%
Patient 2	46,50%	16,29%	38,63%	4,31%	2,67%	no data	4,90%
Patient 3	3,67%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Patient 4	23,35%	5,72%	0,07%	0%	0%	2,02%	0%
Mean	23,31%	15,33%	9,83%	2,09%	2,83%	18,31%	1,35%
Conformal with fMRI	Brain	Brainstem	Chiasma	OR	OR2	OR3	OR4
Patient 1	17,99%	38,06%	0,10%	0%	0,10%	0,89%	5,50%
Patient 2	48,95%	20,02%	34,92%	0,01%	0,01%	no data	0,46%
Patient 3	3,48%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Patient 4	15,92%	11,11%	0%	0%	0%	0%	0%
Mean	21,59%	17,30%	8,76%	0,00%	0,03%	0,30%	1,49%
IMRT with fMRI	Brain	Brainstem	Chiasma	OR	OR2	OR3	OR4
Patient 1	14,65%	34,78%	0%	0%	0%	0%	0%
Patient 2	41%	9,66%	0,35%	0%	0%	no data	0,02%
Patient 3	2,14%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Patient 4	13%	1,35%	0%	0%	0%	0%	0%
Mean	17,70%	11,45%	0,09%	0,00%	0,00%	0,00%	0,01%

Pediatr. Oncol. Res.
DOI 10.1007/s12253-010-9298-y

ORIGINAL PAPER

Integrating Functional MRI Information into Radiotherapy Planning of CNS Tumors-Early Experiences

Árpád Kovács · Lilla Tóth · Csaba Glavák ·
Ferenc Lakos · János Hadjiev · Gábor Bajzik ·
Csaba Vandulek · Imre Repa

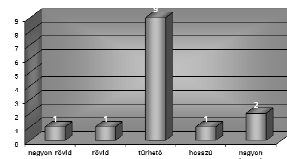
Received: 29 September 2009 / Accepted: 5 August 2010
© Arányi Lajos Foundation 2010

„ Our results demonstrated that using fMRI information in conventional 3D based treatment planning potentially benefits significant dose reduction in critical organs, with no compromise in PTV coverage. fMRI can be widely used even in low grade cases (long life expectancies, lower acute and late toxicity in radiotherapy) and in cases with high grade astrocytomas or metastases (higher dose to PTV with better risk organ sparing in radiotherapy).”

Tolerálhatóság- önkéntes vizsgálatok

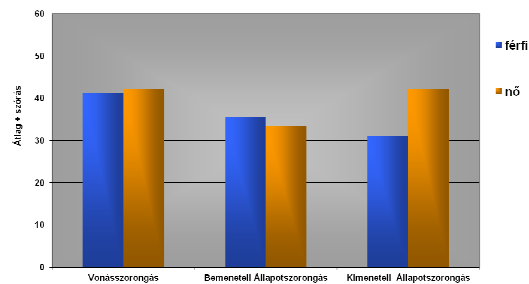
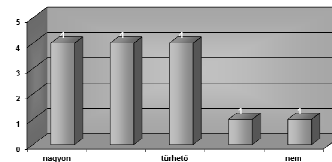
	Anonimizált	Nem	Életkor	Az első vizsgálat dátuma	Keszesség [érték]
1.	IMR002	Nő	22	2011.10.02	jobb (+100)
2.	IMR004	Nő	23	2011.09.11	jobb (+80)
3.	IMR009	Nő	23	2011.08.07	jobb (+53)
4.	IMR015	Nő	26	2011.09.11	jobb (+100)
5.	IMR017	Nő	22	2011.08.07	jobb (+100)
6.	IMR025	Férfi	22	2011.08.07	jobb (+65)
7.	IMR026	Nő	22	2011.09.18	jobb (+88)
8.	IMR027	Nő	23	2011.08.07	jobb (+78)
9.	IMR028	Nő	27	2011.08.07	kevés (-18)
10.	IMR029	Férfi	19	2011.09.11	jobb (+100)
11.	IMR030	Férfi	26	2011.09.18	jobb (+78)
12.	IMR031	Férfi	28	2011.09.18	kevés (+30)
13.	IMR032	Férfi	26	2011.10.02	jobb (+89)
14.	IMR033	Nő	23	2011.10.02	jobb (+100)

Hogyan jellemző a vizsgálat hossza?



Anonimizált	Vizsgálat ideje [perc]
IMR002	62
IMR004	70
IMR009	56
IMR015	60
IMR017	58
IMR025	58
IMR026	57
IMR027	65
IMR028	55
IMR029	60
IMR030	57
IMR031	52
IMR032	66
IMR033	93

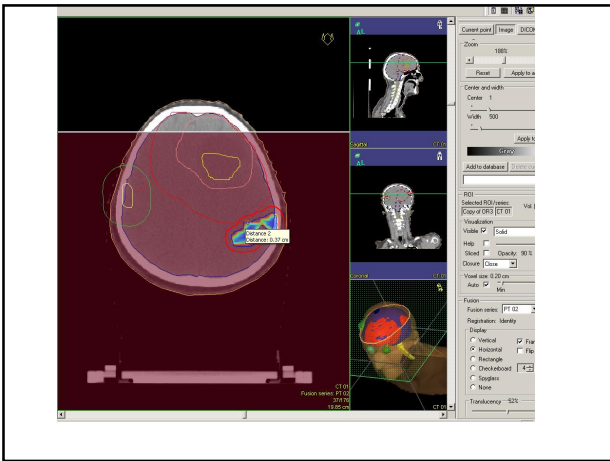
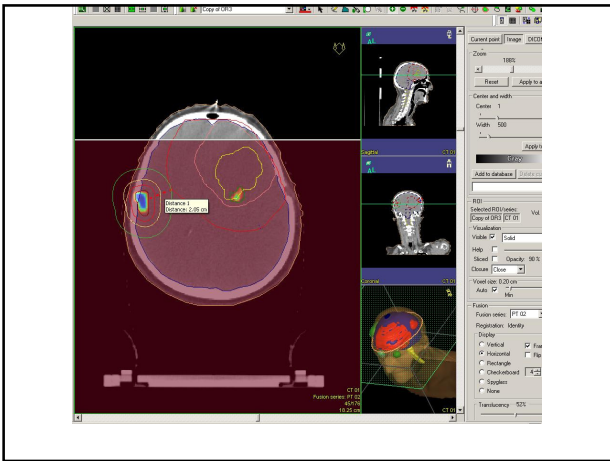
Mennyire voltak felhasználóbarátok az fMRI eszközök?



Elvi sugárterápiás alkalmazások klinikai implementáció

	Age	Gender	Tumor localization- size (mm)	Perifocal oedema	Surgery	Histology	Dose
Patient 1	38	female	central, 33 x 25 x 29 mm	yes	biopsy	Low Grade Astrocytoma (WHO Grade II)	40+20 Gy
Patient 2	31	male	central, 64 x 111 x 70 mm	yes	biopsy	Low Grade astrocytoma (WHO Grade II)	40+20 Gy
Patient 3	58	female	left parietal, 49 x 30x20 mm	yes	incomplete	High grade astrocytoma (WHO Grade III-IV)	40+20 Gy
Patient 4	32	female	left occipital, 42 x 28 x 39 mm	yes	complete	Low Grade astrocytoma (WHO Grade II)	40+20 Gy
Patient 5	70	male	right fronto-parietal, 18x30x15 mm	yes	no surgery-high risk co-morbidity*	unknown	40+20 Gy
Patient 6	69	female	right frontal, 20x26x27 mm	yes	biopsy	GBM	40+20 Gy
Patient 7	39	male	right parietal, 26x33x25 mm	yes	complete	GBM	40+20 Gy
Patient 8	75	female	left front parietal, 60x45x50 mm	yes	incomplete	GBM	40+20 Gy
Patient 9	61	male	right frontal 45x51x55 mm	yes	complete	Low grade astrocytoma	40+20 Gy
Patient 10	33	male	right front parietal, 71 x 46 x 56 mm	yes	complete	Low Grade astrocytoma (WHO Grade II)	40+20 Gy





Mean dose (Gy-Gray)														
	Brain	Brain	Brain	Brainstem	Brainstem	Brainstem	Chiasm	Chiasm	Chiasm	PTV	PTV	PTV	PTV	PTV
Patient 1	41.74	40.71	39.36	61.91	62.1	63.24	28.60	19.1	11.02	63.16	64.01	63.28	63.83	64.35
Patient 2	56.02	56.95	53.04	53.04	53.67	40.88	62.17	61.5	36.77	62.47	63.15	62.28	63.16	63.99
Patient 3	26.27	23.25	26.46	9.23	4.29	6.34	24.70	19.23	11.42	63.06	64.01	62.3	63.87	64.1
Patient 4	43.85	35.86	38.03	44.15	50.12	29.16	32.91	25.64	15.23	63.35	61.94	61.32	62.18	61.99
Patient 5	31.07	29.21	32.67	47.34	43.84	43.75	58.65	55.96	5.4	58.87	57.43	57.97	62.42	62.14
Patient 6	27.73	25.75	27.3	6.06	6.1	3.85	5.76	3.07	3.71	60.48	59.53	57.84	62.97	62.86
Patient 7	32.53	29.84	30.43	17.12	12.94	8	23.14	14.9	9	58.17	58.37	57.54	63.95	63.27
Patient 8	42.62	42.14	40.14	54.41	52.76	53.81	63.13	63.37	63.37	62.41	60.96	59.09	63.76	63.68
Patient 9	36.67	33.57	35.19	37.83	25.88	27.68	43.32	40.1	24.58	55.02	56.39	55.45	63.24	64.01
Patient 10	23.81	22.01	23.49	4.01	3.12	2.93	1.54	1.39	1.24	53.94	52.53	52.32	60.97	61.2
Mean	36.23	33.93	34.63	33.51	31.43	27.96	34.99	30.45	18.17	60.88	59.84	58.94	63.10	63.00
SD	9.93	10.89	8.63	22.19	23.39	22.12	23.34	19.89	3.52	3.71	3.45	0.93	0.99	1.84
Median	34.69	31.71	33.93	48.99	34.86	28.42	29.26	22.47	11.21	60.95	60.25	59.83	63.24	63.27

	3D	3D fMRI	fMRI fMRI	3D	3D fMRI	fMRI fMRI	3D	3D fMRI	fMRI fMRI	3D	3D fMRI	fMRI fMRI	3D	3D fMRI	fMRI fMRI	
	OR	OR	OR	OR2	OR2	OR2	OR3	OR3	OR3	OR4	OR4	OR4	OR4	OR4	OR4	
Patient 1	43.66	15.34	23.47	45.90	25.12	23.36	65.40	29.41	23.47	30.42	45.03	26.89				
Patient 2	44.24	21.86	17.72	41.89	20.89	18.09	N/A	N/A	N/A	44.06	30.89	19.00				
Patient 3	8.36	0.39	6.67	9.12	0.39	9.39	8.87	0.78	7.74	9.48	1.08	8.1				
Patient 4	22.84	12.54	1.80	22.34	9.33	9.92	39.45	20.23	13.17	3.10	13.94	5.18				
Patient 5	15.72	14.08	11.94	21.60	15.86	11.1	32.87	21.57	10.9	18.29	14.45	11.07				
Patient 6	16.52	4.3	8.3	20.79	4.00	8.9	28.34	16.21	9.26	19.80	14.41	19.67				
Patient 7	21.52	13.83	11.84	23.51	15.15	13.38	25.12	14.03	8.41	19.07	11.53	9.34				
Patient 8	46.17	40.19	21.49	17.82	10.98	10.21	64.23	63.51	60.98	34.53	20.19	19.57				
Patient 9	18.54	5.4	10.68	21.87	13.96	10.88	35.90	8.16	10.08	21.57	38.8	13.09				
Patient 10	19.81	5.00	7.42	8.36	1.90	3.00	N/A	N/A	N/A	3.74	3.5	1.00				
OR-PTV distance under 1cm (mm)	3D without fMRI		3D with fMRI		Wilcoxon Matched Pairs Test		3D without fMRI		fMRI with fMRI		Wilcoxon Matched Pairs Test		3D with fMRI		fMRI with fMRI	
mean	40.23		27.71		0.016665		40.23		21.91		0.006911		27.71		21.91	
median	44.15		22.49				44.15		19.29				22.49		19.29	
SD	18.25		15.14				18.25		14.88				15.14		14.88	
OR-PTV distance 1cm-2cm (mm)	3D without fMRI		3D with fMRI		Wilcoxon Matched Pairs Test		3D without fMRI		fMRI with fMRI		Wilcoxon Matched Pairs Test		3D with fMRI		fMRI with fMRI	
mean	29.77		22.23		0.398026		29.77		12.97		0.017981		22.23		12.97	
median	30.42		20.23				30.42		10.90				20.23		10.90	
SD	7.19		15.04				7.19		6.47				15.04		6.47	
OR-PTV distance over 2cm (mm)	3D without fMRI		3D with fMRI		Wilcoxon Matched Pairs Test		3D without fMRI		fMRI with fMRI		Wilcoxon Matched Pairs Test		3D with fMRI		fMRI with fMRI	
mean	18.72		8.64		0.001021		18.72		9.19		0.000669		8.64		9.19	
median	19.78		10.43				19.78		8.41				10.43		8.41	
SD	8.14		6.16				8.14		4.70				6.16		4.70	

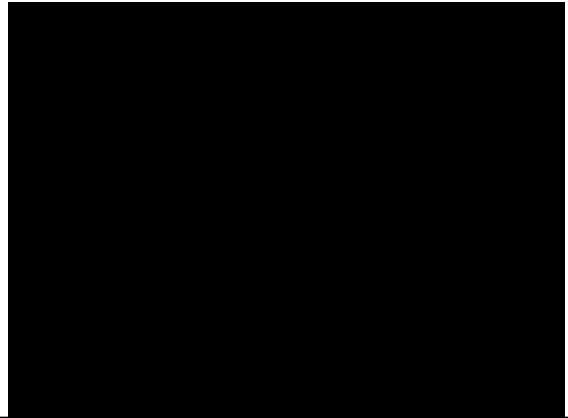
Integrating functional MRI information into conventional 3D radiotherapy planning of CNS tumors. Is it worth it?

Árpád Kovács · Lilla Tóth · Csaba Glavák ·
Gábor Liposits · Janaki Hadjiev · Gergely Antal ·
Miklós Emri · Csaba Vandulek · Imre Repa

„Our results demonstrated that using fMRI information in conventional 3D-based treatment planning has the potential benefit of significant dose reduction for the critical organs, with no compromise in PTV coverage even when using conventional 3D planning. fMRI can be widely used in low-grade cases (long life expectancy, lower acute and late toxicity) and also in cases with high-grade astrocytomas or distant metastases (higher dose to PTV with better sparing of risk organs). In cases when the OR–PTV distance is less than 1 cm, IMRT should be the choice of treatment for a higher sparing effect on functional active areas. Longer imaging and clinical follow up are needed to confirm the real sparing effect on these functional areas.”

- fMRI alkalmazása előnyös, az információk felhasználásával a beteg számára legelőnyösebb terv készíthető- mellékhatás ráta csökken
- Szofisztikált, egyedileg tervezett kezelések lehetősége (SRS, SRT, 3D)
- Nagy idő-, szoftvar- és szakemberigény
- Adatátviteli regisztrációs problémák
- Nincsen megfelelő software háttér

Hol tartunk most?



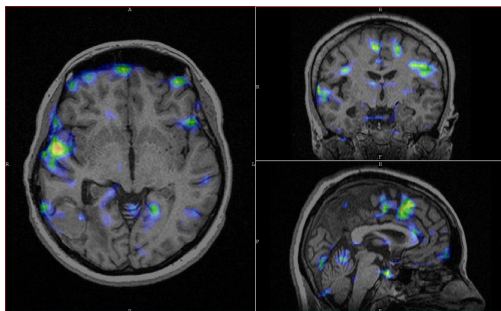
- Képregisztráció- megoldott
- Adattranszfer- megoldott
- Képfúziók- megoldott
- Jelenleg 24 klinikai beteg vizsgálata történt, történik

- Számos nyitott kérdés:

- Milyen és mennyi paradigma használata az optimális? – önkéntes vizsgálat kiértékelése folyamatban
- Dózis eszkaláció, frakcionálás, kombinált kezelések?- később
- Standardizálás: milyen küszöbértékekkel dolgozzunk?
- Beteg után követés, fMRI aktivációs területek dóziszfüggő változása?- Dose matrix export megoldott- DE kiértékelés (statistika)

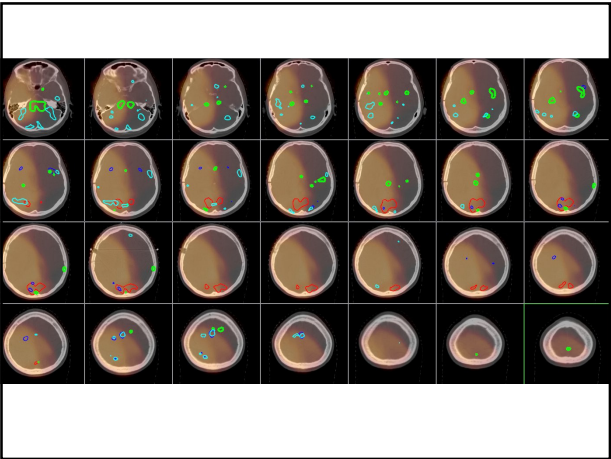
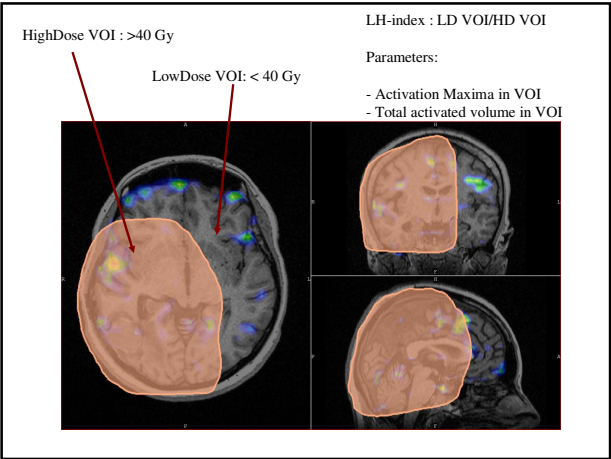
Klinikai eredmények

T1-word generation $p < 0.001$



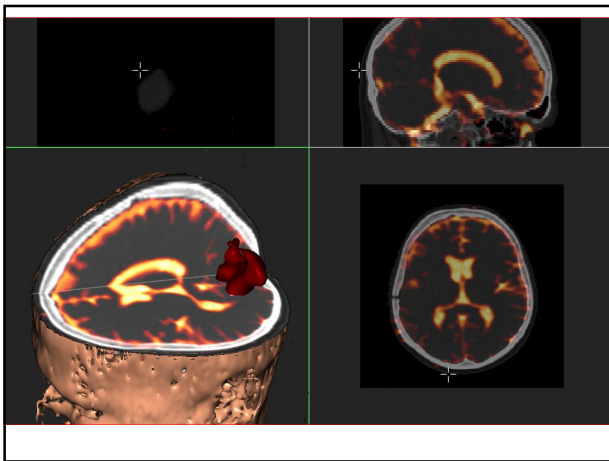
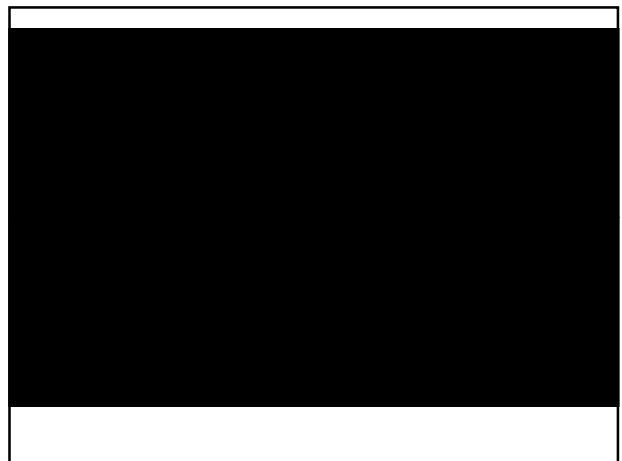
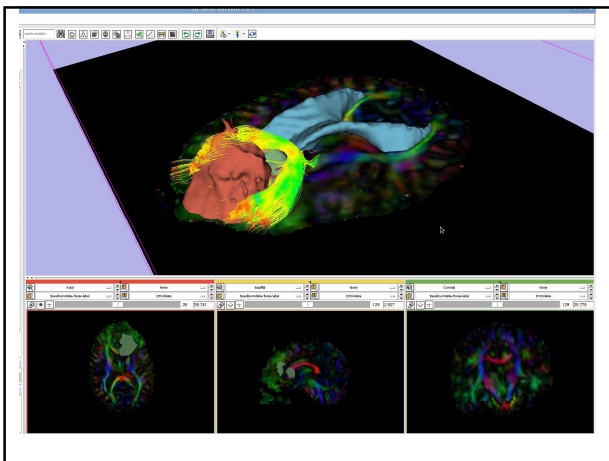
T1- 40 Gy



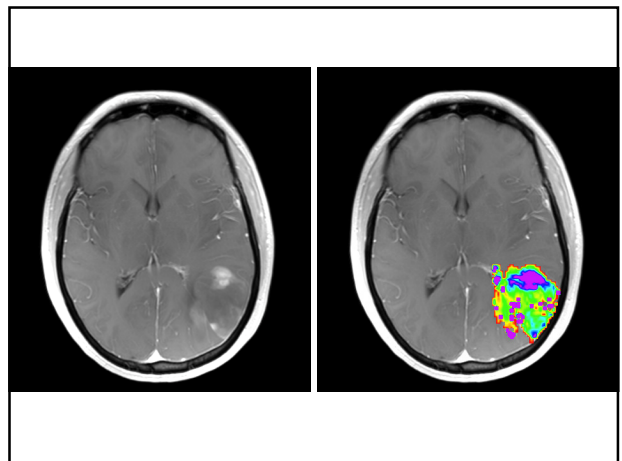
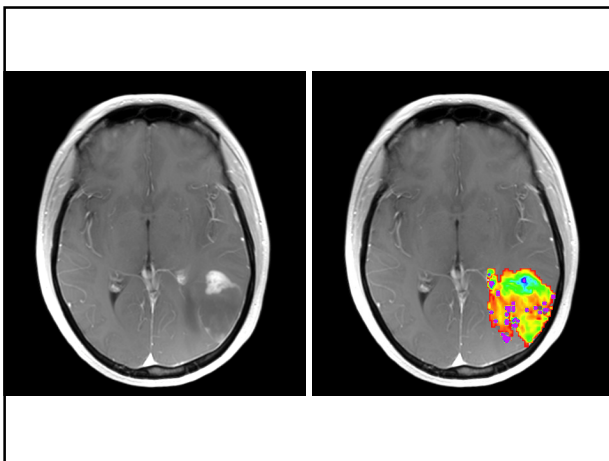


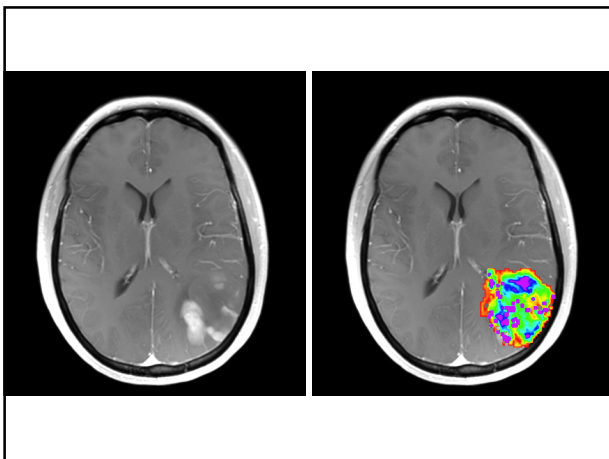
Trendek, irányok a jövőben

Képmínőség

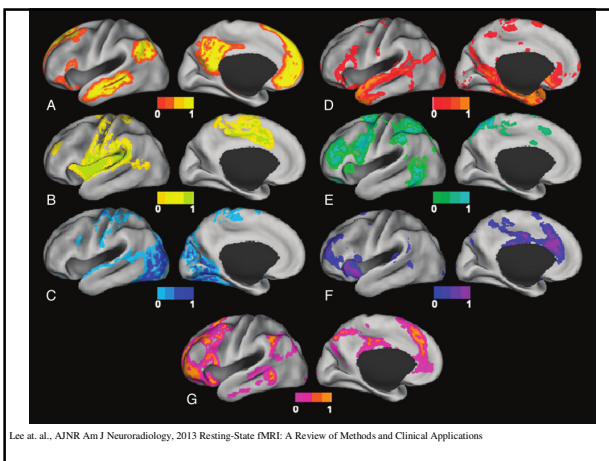
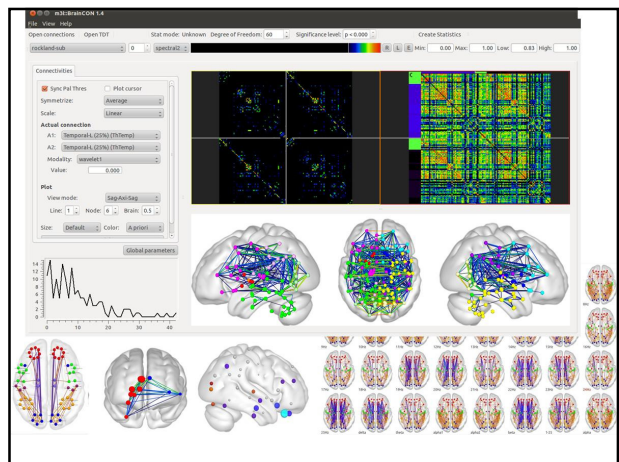
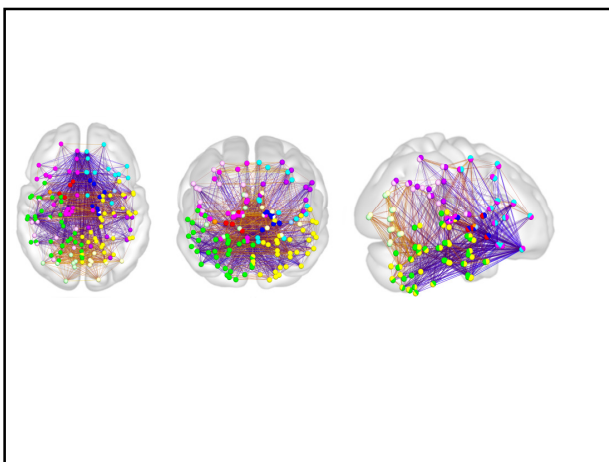


Tumor definíció
Diffúzió, perfúzió, spektroszkópia





rfMRI- hálózat analízis



Köszönetnyilvánítás

- Prof. Dr. Bódis József- ETK doktori iskola vezetője
- Prof. Dr. Repa Imre
- Prof. Dr. Bogner Péter
- Prof. Dr. Horváth Ákos
- Emri Miklós
- Vandulek Csaba, dr. Bajzik Gábor
- fMRI munkacsoport
- KE EÜ Centrum minden munkatársa
- Dr. Lakosi Ferenc

