

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 846 803**

51 Int. Cl.:

A61B 6/03 (2006.01)

G01N 23/083 (2008.01)

G01T 1/161 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2016 PCT/AU2016/000086**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2016 WO16141416**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2016 E 16760919 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020 EP 3267895**

54 Título: **Procedimiento para la selección de objetos in situ**

30 Prioridad:

12.03.2015 AU 2015900886

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.07.2021

73 Titular/es:

**ASTO CT, INC. (100.0%)
3300 Commercial Avenue
Madison, WI 53714, US**

72 Inventor/es:

**FEAIN, ILANA;
SHIEH, CHUN-CHIEN y
KEALL, PAUL**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 846 803 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la selección de objetos in situ

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo de la radioterapia guiada por imágenes en tiempo real utilizada en el tratamiento de cánceres o similares.

10 BIBLIOGRAFÍA

Barnes E., Murray B., Robinson D., Underwood L., Hanson J. y Roa W. 2001 Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration *Int. J. Radiat. Oncol.* 50 1091-8.

15 Bryant J. H., Rottmann J., Lewis J. H., Mishra P., Keall P. J. y Berbeco R. I. 2014 Registration of clinical volumes to beams-eye-view images for real-time tracking *Med. Phys.* 41 121703.

Chen G. H., Tang J. y Leng S. 2008 Prior image constrained compressed sensing (PICCS): a method to accurately reconstruct dynamic CT images from highly undersampled projection data sets *Med. Phys.* 35 660-3.

20 Depuydt T. y col. 2014 Treating patients with real-time tumor tracking using the Vero gimbaled linac system: implementation and first review *Radiother. Oncol.* 112 343-51.

Descovich M., Morin O., Aubry J. F., Aubin M., Chen J., Bani-Hashemi A. y Pouliot J. 2008 Characteristics of megavoltage cone-beam digital tomosynthesis *Med. Phys.* 35 1310-16.

Furtado H., Steiner E., Stock M., Georg D. y Birkfellner W. 2013 Real-time 2D/3D registration using kV-MV image pairs for tumor motion tracking in image guided radiotherapy *Acta. Oncol.* 52 1464-71.

30 Gendrin C. y col. 2012 Monitoring tumor motion by real time 2D/3D registration during radiotherapy *Radiother. Oncol.* 102 274-80.

George R., Suh Y., Murphy M., Williamson J., Weiss E. y Keall P. 2008 On the accuracy of a moving average algorithm for target tracking during radiation therapy treatment delivery *Med. Phys.* 35 2356-65.

35 Godfrey D., Yin F., Oldham M., Yoo S. y Willett C. 2006 Digital tomosynthesis with an on-board kilovoltage imaging device *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65 8-15.

Guckenberger M., Meyer J., Wilbert J., Richter A., Baier K., Mueller G. y Flentje M. 2007 Intra-fractional uncertainties in cone-beam CT based image-guided radiotherapy (IGRT) of pulmonary tumors *Radiother. Oncol.* 83 57-64.

Hong J. C. y col. 2013 Migration of implanted markers for image-guided lung tumor stereotactic ablative radiotherapy *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 14 77-89 (PMID: 23470933).

45 Hugo G. D., Liang J. y Yan D. 2010 Marker-free lung tumor trajectory estimation from a cone beam CT sinogram *Phys. Med. Biol.* 55 2637-50.

IEC 61217: Radiotherapy Equipment-Coordinates, Movements and Scales 2011 Technical Report International Electrotechnical Commission.

50 Imura M. y col. 2005 Insertion and fixation of fiducial markers for setup and tracking of lung tumors in radiotherapy *Int. J. Radiat. Oncol.* 63 1442-7.

James T. D. y Devon J. G. Digital x-ray tomosynthesis: current state of the art and clinical potential. *Phys Med Biol.*, septiembre de 2003; 48(19) R65.

Johnson H. J., McCormick M. M. e Ibáñez L. 2015 The ITK Software Guide Book 1: Introduction and Development Guidelines, vol. 1 (Clifton Park, NY: Kitware).

60 Kavanagh A., Evans P. M., Hansen V. N. y Webb S. 2009 Obtaining breathing patterns from any sequential thoracic x-ray image set *Phys. Med. Biol.* 54 4879.

- Keall P. J. y col. 2006 The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76
Med. Phys. 33 3874-900.
- 5 Kothary N, Heit J. J., Louie J. D., Kuo W. T., Loo B. W. Jr, Koong A, Chang D. T., Hovsepian D, Sze D. Y. y Hofmann L V 2009 Safety and efficacy of percutaneous fiducial marker implantation for image- guided radiation therapy J. Vasc. Interv. Radiol. 20 235-9.
- Kupelian P. y col. 2007 Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous,
10 real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy Int. J. Radiat. Oncol. 67 1088-98.
- Lewis J. H., Li R., Watkins W. T., Lawson J. D., Segars W. P., Cervino L. I., Song W. Y. y Jiang S. B. 2010 Markerless lung tumor tracking and trajectory reconstruction using rotational cone-beam projections: a feasibility study Phys. Med. Biol. 55 2505-22.
- 15 Maurer J., Godfrey D., Wang Z. y Yin F. F. 2008 On-board four-dimensional digital tomosynthesis: first experimental results Med. Phys. 35 3574-83.
- Poulsen P. R., Cho B. y Keall P. J. 2008 A method to estimate mean position, motion magnitude, motion correlation, and trajectory of a tumor from cone-beam CT projections for image-guided radiotherapy Int. J. Radiat. Oncol. 72 1587-96.
- 20 Poulsen P. R., Fledelius W., Keall P. J., Weiss E., Lu J., Brackbill E. y Hugo G. D. 2011 A method for robust segmentation of arbitrarily shaped radiopaque structures in cone-beam CT projections Med. Phys. 38 2151-6.
- 25 Ren L., Zhang J., Thongphiew D., Godfrey D. J., Wu Q. J., Zhou S. M. y Yin F. F. 2008 A novel digital tomosynthesis (DTS) reconstruction method using a deformation field map Med. Phys. 35 3110-5.
- Ren L., Zhang Y. y Yin F. F. 2014 A limited-angle intrafraction verification (LIVE) system for radiation therapy Med. Phys. 41 020701.
- 30 Richter A., Wilbert J., Baier K., Flentje M. y Guckenberger M. 2010 Feasibility study for markerless tracking of lung tumors in stereotactic body radiotherapy Int. J. Radiat. Oncol. 78 618-27.
- 35 Rit S., Oliva M. V., Brousmiche S., Labarbe R., Sarrut D. y Sharp G. C. 2014 The Reconstruction Toolkit (RTK), an open-source cone-beam CT reconstruction toolkit based on the Insight Toolkit (ITK) J. Phys.: Conf. Ser. 489 012079.
- Roman N. O., Shepherd W., Mukhopadhyay N., Hugo G. D. y Weiss E. 2012 Interfractional positional variability of fiducial markers and primary tumors in locally advanced non-small-cell lung cancer during audiovisual biofeedback radiotherapy Int. J. Radiat. Oncol. 83 1566-72.
- 40 Rottmann J., Keall P. y Berbeco R. 2013 Markerless EP1D image guided dynamic multi-leaf collimator tracking for lung tumors Phys. Med. Biol. 58 4195-204.
- 45 Ruan D., Fessler J. A., Balter J. M. y Keall P. J. 2009 Real-time profiling of respiratory motion: baseline drift, frequency variation and fundamental pattern change Phys. Med. Biol. 54 4777-92.
- Santoro J. y col. Evaluation of respiration-correlated digital tomosynthesis in lung. Med Phys., marzo de 2010; 37(3) 1237-45.
- 50 Seco J., Sharp G. C., Wu Z., Gierga D., Buettner F. y Paganetti H. 2008 Dosimetric impact of motion in free-breathing and gated lung radiotherapy: a 4D Monte Carlo study of intrafraction and interfraction effects Med. Phys. 35 356-66.
- Seiler P. G., Blattmann H., Kirsch S., Muench R. K. y Schilling C. 2000 A novel tracking technique for the continuous precise measurement of tumour positions in conformal radiotherapy Phys. Med. Biol. 45 N103.
- 55 Serpa M., Baier K., Cremers F., Guckenberger M. y Meyer J. 2014 Suitability of markerless EPID tracking for tumor position verification in gated radiotherapy Med. Phys. 41 031702.
- 60 Shah C., Grills I. S., Kestin L. L., McGrath S., Ye H., Martin S. K. y Yan D. 2012 Intrafraction variation of mean tumor position during image-guided hypofractionated stereotactic body radiotherapy for lung cancer Int. J. Radiat. Oncol. 82

1636-41.

Sharp G. C., Jiang S. B., Shimizu S. y Shirato H. 2004 Tracking errors in a prototype real-time tumour tracking system Phys. Med. Biol. 49 5347.

5

Shieh C. C., Kipritidis J., O'Brien R. T., Cooper B. J., Kuncic Z. y Keall P. J. 2015 Improving thoracic four-dimensional cone-beam CT reconstruction with anatomical-adaptive image regularization (AAIR) Phys. Med. Biol. 60 841.

10 Sonke J. J., Rossi M., Wolthaus J., van Herk M., Damen E. y Belderbos J. 2009 Frameless stereotactic body radiotherapy for lung cancer using four-dimensional cone beam CT guidance Int. J. Radiat. Oncol. 74 567-74.

Stevens C., Munden R., Forster K., Kelly J., Liao Z., Starkschall G., Tucker S. y Komaki R. 2001 Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function Int. J. Radiat. Oncol. 51 62-8.

15 Tang X., Sharp G. C. y Jiang S. B. 2007 Fluoroscopic tracking of multiple implanted fiducial markers using multiple object tracking Phys. Med. Biol. 52 4081.

Teske H., Mercea P., Schwarz M., Nicolay N. H., Sterzing F. y Bendl R. 2015 Real-time markerless lung tumor tracking in fluoroscopic video: handling overlapping of projected structures Med. Phys. 42 2540-9.

20

Trofimov A., Vrancic C., Chan T. C. Y., Sharp G. C. y Bortfeld T. 2008 Tumor trailing strategy for intensity-modulated radiation therapy of moving targets Med. Phys. 35 1718-33.

25 van der Reijden A., van Herk M. y Sonke J. J. 2013 Motion compensated digital tomosynthesis Radiother. Oncol. 109 398-403.

van der Voort van Zyp N. C., Hoogeman M. S., van de Water S., Levendag P. C., van der Holt B., Heijmen B. J. y Nuyttens J. J. 2011 Stability of markers used for real-time tumor tracking after percutaneous intrapulmonary placement Int. J. Radiat. Oncol. 81 e75-81.

30

van Sornsen de Koste J. R., Dahele M., Mostafavi H., Senan S., van der Weide L., Slotman B. J. y Verbakel W. F. A. R. 2013 Digital tomography (DTS) for verification of target position in early stage lung cancer patients Med. Phys. 40 091904.

35 van Sornsen de Koste J. R., Dahele M., Mostafavi H., Sloutsky A., Senan S., Slotman B. J. y Verbakel W. F. A. R. 2015 Markerless tracking of small lung tumors for stereotactic radiotherapy Med. Phys. 42 1640-52.

Willoughby T. y col. 2006 Target localization and real-time tracking using the calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer Int. J. Radiat. Oncol. 65 528-34.

40

Yang Y., Zhong Z., Guo X., Wang J., Anderson J., Solberg T. y Mao W. 2012 A novel markerless technique to evaluate daily lung tumor motion based on conventional cone-beam CT projection data Int. J. Radiat. Oncol. 82 E749-56.

45 Zhang Y., Yin F. F., Segars W. P. y Ren L. 2013 A technique for estimating 4D-TCHC using prior knowledge and limited-angle projections Med. Phys. 40 121701.

ANTECEDENTES

50 Cualquier análisis de la técnica anterior a lo largo de la memoria descriptiva no debe considerarse de ninguna manera como una admisión de que dicha técnica es ampliamente conocida o forma parte del conocimiento general común en el campo.

55 Casi todos los avances en la radioterapia contra el cáncer están impulsados por el doble objetivo de maximizar la dosis de radiación al tumor, minimizándolo en otros lugares. Por lejos, el mayor impedimento para esto es la ubicación impredecible del tumor durante el tratamiento, debido al movimiento voluntario o involuntario del paciente (incluyendo su respiración).

60 A menudo, los tratamientos implican además el requisito adicional de procedimientos invasivos para implantar marcadores o señalizadores para ayudar en la localización del tumor. Actualmente, el tratamiento con radioterapia de mejores prácticas implica la formación de imágenes antes del tratamiento para garantizar la alineación correcta de un paciente en relación con las imágenes de planificación, y verificaciones posteriores entre o después del tratamiento

para garantizar que las alineaciones estén dentro de una tolerancia especificada. Los tratamientos a menudo implican una dosis adicional y márgenes más grandes para explicar pasivamente el movimiento tumoral esperado.

5 Unas pocas realizaciones de tratamiento implican la monitorización del tumor durante el tratamiento, pero estas realizaciones son, a menudo, invasivas (requieren marcadores o señaladores implantables), a menudo son muy costosas y requieren grandes dosis de formación de imágenes para compensar la calidad de imagen subóptima en una única proyección de rayos X usada para identificar la diana.

10 Los tumores de pulmón, a menudo, exhiben grandes intervalos de movimiento respiratorio (Barnes y col. 2001, Stevens y col. 2001, Keall y col. 2006). El estándar actual de cuidados de la radioterapia guiada por imágenes pulmonares (IGRT) toma en cuenta el movimiento respiratorio al agregar márgenes a los volúmenes diana en función de la TC de planificación de 4 dimensiones (4D) correlacionada con la respiración y administrar la dosis con una posición del haz estático basada en una exploración por tomografía computarizada de haz cónico (TCHC) de kV diaria. En consecuencia, los cambios en los patrones respiratorios y las desviaciones intrafracción de las posiciones medias 15 de los tumores de TCHC pueden degradar la dosis administrada. Se han observado diferencias dosimétricas del orden del 3 al 5% para grandes disparidades en el patrón respiratorio entre la TC 4D y la TCHC diaria (Seco y col. 2008). También se han informado desviaciones de intrafracción en la posición media de la diana superior a 5 mm en > 7% de los tratamientos (Guckenberger y col. 2007, Sonke y col. 2009, Shah y col. 2012). Para asegurar un suministro de radiación óptima, se desea una guía en tiempo real.

20 Las tecnologías actuales de rastreo de tumores en tiempo real se basan en marcadores fiduciales radiopacos (Seiler y col. 2000, Sharp y col. 2004, Tang y col. 2007) o señaladores de transpondedor electromagnético (Willoughby y col. 2006, Kupelian y col. 2007). Sin embargo, la implantación de marcadores o señaladores es un procedimiento invasivo, costoso y que requiere mucho tiempo, y no está disponible en todas las clínicas de radioterapia. La toxicidad inducida 25 por marcadores (Kothary y col. 2009) y las migraciones de marcadores (Imura y col. 2005, van der Voort van Zyp y col. 2011, Hong y col. 2013) también son problemas comunes. Por consiguiente, se desea un rastreo de tumores sin marcadores.

30 Se han propuesto varios procedimientos de rastreo de tumores pulmonares sin marcadores usando dispositivos de formación de imágenes de portal electrónico (EPID) de MV (Richter y col. 2010, Rottmann y col. 2013, Bryant y col. 2014, Serpa y col. 2014) o sistemas de formación de imágenes de kV (Hugo y col. 2010, Lewis y col. 2010, Gendrin y col. 2012, Yang y col. 2012, van Sornsen de Koste y col. 2015). Los procedimientos basados en EPID de MV están limitados por el tamaño del campo de tratamiento y el contraste deficiente. Richter y col. (2010) informaron que la 35 visibilidad del tumor era insuficiente para el rastreo en el 53% de las imágenes de EPID. Por otro lado, los procedimientos basados en la formación de imágenes de kV se benefician de una vista más amplia y una mejor calidad de imagen. Hugo y col. (2010) han informado de un error de rastreo medio de 2 mm utilizando un procedimiento de coincidencia de plantillas basado en TC 4D en imágenes de proyección TCHC. También mediante el uso de un procedimiento basado en la coincidencia con una plantilla de TC 4D, Lewis y col. (2010) informaron un máximo de error del 95 por ciento de 3,3 mm. Ambos procedimientos se probaron en estudios de modelos y exploraciones de dos 40 pacientes con una visibilidad tumoral relativamente alta, es decir, tumores aislados o periféricos. Gendrin y col. (2012) propusieron un procedimiento de registro 2D/3D rápido basado en un conjunto de procesamiento de gráficos (GPU) que monitoriza tanto el movimiento de traslación 2D como el movimiento de rotación 3D del tumor con una frecuencia de actualización de 2 Hz. El procedimiento se mejoró adicionalmente con la inclusión del rastreo a lo largo de la dirección del haz de kV mediante la utilización de imágenes de EPID de MV perpendiculares (Furtado y col. 2013). 45 Los casos de pacientes y los modelos se incluyeron en ambos estudios, pero no se dispuso de una trayectoria de datos reales para evaluar las precisiones de los rastreos de los casos de los pacientes.

Los procedimientos de rastreo sin marcadores existentes se basan en que los tumores sean constantemente visibles en las imágenes de proyección de kV (van Sornsen de Koste y col. 2015). Esto plantea desafíos cuando los tumores 50 son pequeños, están adheridos a estructuras cercanas (por ejemplo, tumores centrales), obstruidos por objetos de alta densidad (por ejemplo, anatomía ósea) o cuando la profundidad radiológica varía debido a la rotación del pórtilo. En un estudio de Teske y col. (2015), la visibilidad del tumor fue insuficiente para el rastreo en 6 de 14 pacientes en la vista anteroposterior (AP). Se espera que sean más los pacientes no resulten elegibles para el rastreo sin marcadores durante la rotación del pórtilo. Yang y col. (2012) usaron la imagen de TC 4D promedio para sustraer 55 anatomías superpuestas en las imágenes de proyección de TCHC mediante la generación de radiografías reconstruidas digitalmente (DRR) "extraídas del tumor". El procedimiento se probó en un modelo y cuatro exploraciones de pacientes, pero no se dispuso de una comparación de datos reales para los casos de los pacientes. van Sornsen de Koste y col. (2015) usaron un filtro espacial de paso de banda para mejorar la visibilidad del tumor en las proyecciones de TCHC. El procedimiento se validó en cinco pacientes con un error de rastreo absoluto medio de 60 0,5 a 1,4 mm. Se halló que la fracción de imágenes de kV con visibilidad tumoral insuficiente para el rastreo oscilaba entre el 2 y el 64%. Varios estudios han explotado el potencial de la tomosíntesis digital (DTS) para la localización de

tumores en 3D (Godfrey y col. 2006, Descovich y col. 2008, Maurer y col. 2008, Ren y col. 2008, 2014, van der Reijden y col. 2013, van Sornsen de Koste y col. 2013, Zhang y col. 2013). La Solicitud de patente de los EE. UU. US 2014/050297 describe un procedimiento de formación de imágenes para mejorar la visualización y/o el rastreo de una diana que se mueve pseudoperiódicamente y que está oscurecido por estructuras superpuestas.

5

RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objetivo de la invención, en su forma preferida, proporcionar una forma mejorada de selección de objetos in situ.

- 10 Según un primer aspecto que no forma parte de la presente invención, se proporciona un procedimiento para rastrear una diana ubicada dentro de un cuerpo, mientras se explora el cuerpo usando proyecciones de rayos X, el procedimiento incluye las etapas de: (a) proporcionar una primera imagen anterior del cuerpo y la diana indicando su posición relativa; (b) efectuar iterativamente, durante una serie de intervalos de tiempo, las etapas de: (i) adquirir unas pocas proyecciones de rayos X distribuidas espacialmente del área diana; (ii) determinar una de una serie de fases de movimiento para cada proyección de rayos X; (iii) efectuar una reconstrucción iterativa de la imagen para cada una de las fases de movimiento; y (iv) generar una imagen resultante para un intervalo de tiempo actual.

- 15 La imagen anterior puede comprender una imagen de rayos X de la diana. La reconstrucción iterativa utiliza preferiblemente una TC de haz cónico 4D para reconstruir iterativamente la imagen. En algunas realizaciones, la etapa de determinación utiliza un sensor de movimiento unido al cuerpo para determinar una fase de movimiento actual. En algunas realizaciones, el intervalo de tiempo corresponde al que atraviesa el equipo de exploración, como un pórtico de acelerador lineal, durante un arco de exploración de alrededor de 9 grados.

- 20 Según un aspecto adicional que tampoco forma parte de la presente invención, se proporciona un procedimiento para rastrear una diana en movimiento dentro de un cuerpo, el procedimiento incluye las etapas de: (a) adquirir un primer modelo de alta resolución de la diana dentro del cuerpo; (b) formar un segundo modelo de alta resolución del cuerpo sin la diana; (c) explorar el cuerpo en una serie de arcos segmentados, teniendo la diana una serie de posiciones de fase dentro del arco; (d) formar una serie de agrupaciones de fase de proyección para las exploraciones; (e) determinar una serie de medidas de diferencia entre el segundo modelo de alta resolución y la serie explorada de agrupaciones de fases de proyección; y (f) utilizar dicha medida de diferencia para rastrear una ubicación esperada de la diana.

- 25 En algunas realizaciones, la exploración comprende la exploración de rayos X del cuerpo. La exploración puede usar la rotación angular relativa entre el paciente y el sistema de formación de imágenes. En algunos casos, es adecuado un arco de exploración de alrededor 6 grados. En algunas realizaciones, el primer modelo de alta resolución comprende un modelo TCHC 4D del cuerpo. En algunas realizaciones, la etapa (f) comprende además rastrear la diana usando dicha medida de diferencia y una serie de restricciones que localizan el movimiento de la diana. El rastreo puede incluir la optimización de un problema de minimización utilizando técnicas de gradiente conjugado. En algunas realizaciones, el rastreo incluye formar un modelo de centroide 3D de la diana dentro de la serie de medidas de diferencia. El problema de optimización puede incluir el rastreo del centroide 3D.

40

- Según con un aspecto adicional que forma parte de la base de la presente invención, se proporciona un procedimiento para rastrear la posición 3D de una diana in situ de una imagen explorada, incluyendo el procedimiento las etapas de: (a) construir un modelo computacional anterior de la diana y su entorno circundante; (b) utilizar una o más imágenes fluoroscópicas 2D en tiempo real distribuidas espacialmente de la diana in situ para rastrear la diana; (c) comparar el modelo computacional anterior con la imagen fluoroscópica 2D distribuida espacialmente obtenida en la etapa (b); y (d) buscar una posición 3D de la diana que sea sustancialmente óptima, minimizando sustancialmente la diferencia entre el modelo anterior y las imágenes fluoroscópicas.

- 45 En algunas realizaciones, la diana in situ comprende un tumor y dicho modelo computacional anterior utiliza una TC de haz cónico 4D de tratamiento anterior, y donde dicha etapa (a) incluye dividir el modelo computacional anterior en un modelo del tumor y las anatomías circundantes en función de un contorno tumoral de un tratamiento anterior formado alrededor del tumor. En algunas realizaciones, el procedimiento se aplica al rastreo de tumores pulmonares, y donde la selección de múltiples imágenes fluoroscópicas 2D en tiempo real distribuidas espacialmente se efectúa en función de una señal sustituta del movimiento respiratorio. La etapa (c) puede incluir la sustracción del modelo computacional anterior de las imágenes fluoroscópicas 2D. La etapa (d) puede incluir la minimización de términos de regularización adicionales que perjudican a las grandes desviaciones espaciales de la diana de una posición anterior.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

- 60 A continuación, se describen realizaciones de la presente invención, solo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

la FIG. 1 ilustra un diagrama de flujo del procedimiento de dos etapas de la realización preferida;

la Fig. 2 ilustra esquemáticamente una única proyección de rayos X;

5

la Fig. 3 ilustra esquemáticamente el procedimiento de reconstrucción de imágenes tomográficas (que normalmente requiere un conjunto completo de proyecciones de rayos X distribuidas espacialmente que abarcan 360 grados);

la Fig. 4 ilustra esquemáticamente el procedimiento de utilizar unas pocas proyecciones de rayos X distribuidas espacialmente para la reconstrucción de la imagen diana;

10

la Fig. 5 ilustra un diagrama de flujo que describe la reconstrucción de la imagen diana in situ usando pocas proyecciones de rayos X distribuidas espacialmente;

15 la Fig. 6 ilustra una imagen de un paciente de radioterapia de cáncer de pulmón obtenida a partir de una única proyección de rayos X de kV;

la Fig.7 ilustra una imagen de un paciente de radioterapia de cáncer de pulmón obtenida a partir de la reconstrucción de la imagen diana in situ usando unas pocas proyecciones de rayos X distribuidas espacialmente;

20

la Fig. 8 ilustra un ejemplo del rastreo de tumores de la realización preferida en comparación con el rastreo de marcas fiduciales;

la Fig. 9 ilustra el flujo de una realización alternativa de la invención.

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las realizaciones proporcionan una solución avanzada para identificar el movimiento de la diana dentro del cuerpo usando rayos X en una amplia gama de energías, incluyendo los niveles de energía kV o MV. Las realizaciones de la invención tienen una amplia aplicación en radiología, incluida la radiología intervencionista, la cirugía de cerradura y la formación de imágenes de diagnóstico.

30

Las realizaciones de la invención proporcionan un rastreo no invasivo del movimiento de la diana que no requiere la implantación de marcadores. Puede proporcionar resultados más sólidos y más rápidos que pueden resultar en una dosis de radiación mucho más reducida para el paciente del que se está tomando la imagen. Además, las realizaciones están dirigidas a la localización directa de la diana de radiación en lugar de a la medición de un sustituto (como un marcador o puntos de referencia en el cuerpo) y, por lo tanto, son más sólidas y precisas.

35

Las realizaciones alternativas proporcionan una simplificación adicional del sistema de radioterapia eliminando la necesidad de dispositivos adicionales de monitorización respiratoria.

40

Las realizaciones utilizan un número reducido de proyecciones de rayos X distribuidas espacialmente para la selección in situ de objetos en movimiento dentro del cuerpo. Pasando inicialmente a la Fig. 1, las etapas 1 en la primera realización incluyen los dos componentes principales:

45

1. Reconstrucción de la imagen diana in situ en tiempo real usando algunas proyecciones de rayos X distribuidas espacialmente

El primer componente genera una imagen diana con suficiente información espacial para la localización, mientras detecta el movimiento y la deformación de la diana a partir de la imagen. Los dos componentes se describen en las siguientes secciones.

50

1. Reconstrucción de la imagen diana in situ en tiempo real usando unas pocas proyecciones de rayos X distribuidas espacialmente

55

La localización de la diana in situ usando una única proyección de rayos X como se muestra en la Fig. 2 rara vez se puede lograr debido al contraste de imagen inferior causado por los objetos cercanos que se superponen con la diana a lo largo de la radiografía. Por el otro lado, la reconstrucción de imágenes tomográficas que utiliza un conjunto completo de proyecciones de rayos X distribuidas espacialmente que abarcan al menos 180 grados, como se muestra esquemáticamente en la Fig. 3, proporciona una imagen tridimensional (3D) de alta calidad de la diana, pero, a menudo, requiere un tiempo de exploración prolongado y no proporciona información en tiempo real de la diana.

60

En la primera realización, algunas proyecciones de rayos X distribuidas espacialmente, como se ilustra esquemáticamente en la Fig. 4, se adquieren en un intervalo de tiempo corto (20 segundos o menos) para el rastreo de dianas in situ en 3D en tiempo real. Al utilizar más de una proyección de rayos X, la información espacial adicional
5 permite delimitar la diana de los objetos circundantes. Además, el tiempo de exploración mucho más corto en comparación con la reconstrucción de imágenes tomográficas permite la localización en tiempo real de la diana.

La reconstrucción de la imagen diana in situ usando solo unas pocas proyecciones de rayos X distribuidas espacialmente es un desafío porque la pequeña cantidad de datos adquiridos a menudo es insuficiente para
10 determinar la estructura 3D y la ubicación de la diana. Sin embargo, esto puede superarse incorporando lo siguiente en el procedimiento de reconstrucción de imágenes de la Fig. 5, que incluye:

A. Una imagen anterior de alta calidad de la diana 51

15 Una imagen anterior es una imagen de TCHC 4D adquirida anteriormente de la diana y su región cercana. Una imagen anterior de alta calidad es significativa, ya que proporciona conocimiento sobre cómo se puede diferenciar la diana de los objetos circundantes.

En radioterapia, normalmente se adquiere un conjunto de imágenes tomográficas del paciente inmediatamente antes del tratamiento para la configuración del paciente, y son imágenes anteriores adecuadas porque representan muy de
20 cerca la anatomía del paciente durante el tratamiento.

Si bien se pueden utilizar diferentes metodologías para adquirir la imagen anterior, la única realización utilizó la técnica descrita en Shieh C. C. y col. 2015 para proporcionar un alto nivel de calidad de imagen de la imagen anterior.
25

B. Un algoritmo iterativo de reconstrucción de imágenes 52

Las técnicas de reconstrucción de imágenes que utilizan un intervalo espacial limitado de proyecciones de rayos X existen en radioterapia y se denominan *tomosíntesis digital (DTS)* (James T. D. y Devon J. G. 2003). La DTS se usa
30 principalmente para la configuración de formación imágenes de pacientes y emplea proyecciones de rayos X de alcance significativo. En la primera realización, se requiere un intervalo angular mucho más pequeño (~10 grados) para una resolución temporal suficiente para la localización de la diana en tiempo real. Con este fin, se desarrolló un algoritmo de reconstrucción de DTS iterativo para abordar los siguientes desafíos:

35 a. El pequeño intervalo angular de las proyecciones de rayos X resulta en la falta de información de la estructura y posición de la diana a lo largo de la dirección de los rayos X. Esto puede superarse imponiendo una restricción de similitud entre la imagen anterior de alta calidad y la resultante, en cuyo caso se puede incorporar información 3D completa de la imagen anterior.

40 b. Es probable que la diana muestre movimiento incluso dentro del intervalo corto de exploración. En la radioterapia del cáncer de pulmón, el movimiento es causado principalmente por la respiración y puede estimarse mediante un sustituto externo, por ejemplo, señales infrarrojas que miden el movimiento abdominal del paciente. Las pocas proyecciones de rayos X se pueden clasificar, a continuación, en varias fases respiratorias y reconstruirse en imágenes separadas, dentro de cada una de las cuales el movimiento es mínimo (Santoro J. y col.2010).
45

c. El ruido intrínseco en las proyecciones de rayos X tiene un impacto grave en la calidad de la imagen cuando solo se usan pocas proyecciones de rayos X. Esto se puede superar agregando una restricción de regularización en el procedimiento iterativo a fin de reducir el ruido y los artefactos.

50 d. Es probable que la diana tenga diferentes estructuras (deformación) y posiciones (movimiento de traslación) en la imagen anterior y durante la exploración. Dichas disparidades se pueden estimar conjuntamente con la imagen resultante agregando restricciones sobre el grado de deformación y movimiento en el procedimiento iterativo. Se proporcionan técnicas similares en Ren L. y col. 2008.

55 e. El nivel de confianza del conocimiento sobre el tumor puede ser dinámico y depender de los ángulos y el número de proyecciones usadas en una reconstrucción de imagen específica. Para dar cuenta de esto, todas las restricciones descritas anteriormente se pueden ajustar de manera adaptativa en función de alguna medida de confianza.

En resumen, el algoritmo de reconstrucción de la imagen diana puede ser una estrategia híbrida de DTS que combina
60 varias técnicas para superar los desafíos incurridos por el uso de un alcance espacial limitado de datos de proyección de rayos X. El procedimiento de reconstrucción iterativa tiene la forma de un problema de optimización donde la función

objetiva a optimizar es una combinación adaptativa de fidelidad de datos, suavidad de imagen y deformación/ movimiento/ similitud entre la imagen anterior y la resultante.

La Fig. 5 ilustra el diagrama de flujo que describe las etapas de procedimiento anteriores.

5 Las etapas del procedimiento se probaron en un paciente de radioterapia con cáncer de pulmón. La Fig. 6 muestra la imagen obtenida a partir de una única proyección de rayos X de kilovoltaje (kV), y la Fig. 7 muestra una imagen resultante usando la técnica anterior. El procedimiento de la realización preferida ha mejorado significativamente el contraste y la definición de la diana, es decir, el tumor resaltado por los círculos 61, 71, lo que permite delimitar la
10 diana de los objetos circundantes y la localización in situ.

Para demostrar la viabilidad de la localización en tiempo real usando nuestra invención, la Fig. 8 muestra la trayectoria del tumor en la dirección superior-inferior (SI) obtenida usando nuestra estrategia durante una sesión de formación de imágenes de dos minutos. Se implantó anteriormente un marcador fiducial radiopaco en el tumor, cuya trayectoria se
15 puede medir con precisión (se muestra en negro) y se usa como un dato real. La estrategia de la realización preferida fue capaz de localizar el tumor dentro de una precisión de aproximadamente 2 mm. El patrón de movimiento respiratorio de oscilación rápida y la tendencia de movimiento a largo plazo fueron bien capturados.

Realización alternativa

20 Ahora se describirá una realización de la presente invención con referencia principalmente a la Fig. 9, que describe las etapas en un procedimiento de localización de tumores más directo.

En este procedimiento, el tumor diana se rastrea de nuevo con un submuestreo significativo del cuerpo tumoral. Esto
25 permite el rastreo en tiempo real de los tumores durante el movimiento relativo del sistema de exploración y el cuerpo humano. El número limitado de proyecciones permite el rastreo en la ausencia de tomosíntesis. Esta realización utiliza agresivamente el conocimiento anterior contenido en la imagen anterior.

En esta realización, se proporciona una imagen anterior inicial mediante TCHC 4D. Se pueden utilizar técnicas como
30 las que se describen en Shieh C. C. 2015 para proporcionar la imagen 4D anterior que incluye información sobre la fase respiratoria. Las imágenes de TCHC 4D se pueden adquirir a través de muchos medios diferentes. Por ejemplo, mediante imágenes de TC.

Idealmente, se usa una imagen de TCHC 4D (AAIR) de alta calidad para eliminar anatomías; es posible que una
35 reconstrucción estándar de FDK de una TCHC 4D no proporcione una significancia de señal que no podría generar DRR que ayuden a eliminar anatomías muy bien.

La primera etapa 91 es proyectar hacia adelante las imágenes de TCHC 4D en el dominio bidimensional para cada
40 ángulo y fase de respiración, segmentar y extraer el tumor de las imágenes para producir una TCHC 4D no tumoral imagen, que destaca un modelo de fondo no tumoral.

A continuación, 92, para un arco de formación de imágenes actual, que en algunas realizaciones puede ser de
alrededor de 9 grados, las proyecciones se clasifican en fases de respiración.

45 A continuación, 93, la estructura de la anatomía se sustrae de las proyecciones adquiridas usando las imágenes de TCHC 4D no tumorales para determinar una proyección de diferencia, que resalta la estructura del tumor.

A continuación, se utiliza un procedimiento de optimización, como el procedimiento de gradiente conjugado, para hallar
la ubicación 3D óptima del modelo de tumor para esta fase.

50 Entonces, el problema de la reconstrucción se convierte en una minimización de:

$$(x, y, z)^* = \operatorname{argmin} |Rf(x, y, z) - p|^2 + \text{OtrasRestricciones}(x, y, z) \quad (\text{Ec. 1})$$

55 Donde R es el operador de proyección hacia adelante, $f(x, y, z)$ es el modelo de tumor de la TCHC 4D en función de su centroide x, y, z . p es la proyección de diferencia con la proyección de tratamiento real.

La porción argmin de la ecuación 1 comprende la proyección de la diferencia. Otras limitaciones pueden incluir
restricciones sobre el movimiento del tumor. Por ejemplo, que el tumor solo puede moverse mínimamente en la

dirección a lo largo del ángulo de DTS (donde la resolución es más pobre) en comparación con el cuadro anterior, solo para estabilizar el rastreo.

Expresar el problema de esta manera tiene las ventajas de que la función objetivo es convexa, diferenciable y su gradiente & hessiano se pueden calcular fácilmente usando una diferencia finita y una proyección hacia adelante. Esto significa que la función es susceptible de técnicas de solución de gradiente conjugado.

El mínimo puede tomarse como la posición más probable del centroide del tumor. El modelado tumoral actúa para reducir significativamente el número de variables a resolver.

Esta realización hace una serie de suposiciones para reducir la complejidad. Estas suposiciones incluyen: 1. Las anatomías, excepto el tumor, no cambian significativamente entre el tratamiento anterior y la sesión de tratamiento (de la misma fase respiratoria). Esta suposición se aplica sustrayendo la DRR rígidamente alineada, generada solo a partir de la TCHC 4D de la anatomía (extraída del tumor) de la misma fase de la proyección del tratamiento. 2. Las posiciones de los tumores son similares dentro de la misma fase y dentro de un arco de formación de imágenes de 9 grados. Esta suposición se aplica mediante clasificación respiratoria y usando múltiples proyecciones. 3. La forma del tumor no cambia entre la TCHC 4D anterior al tratamiento y el tratamiento (de la misma fase). Esta suposición se aplica usando el modelo de tumor extraído de la TCHC 4D y solo permitiendo que se mueva rígidamente en x, y, z para hacer coincidir las proyecciones. En otras palabras, en lugar de resolver todos los valores de píxeles en nuestra imagen 3D, solo es necesario resolver tres variables: x, y, z, la coordenada del centroide del tumor. (La deformación también se puede incluir si podemos expresar la imagen en función de varios parámetros importantes de deformación, como el tamaño).

Esta realización también permite el uso de múltiples proyecciones, lo que garantiza que tenemos suficiente información para determinar x, y, z, la ubicación y también que la coincidencia sería menos propensa a ruidos/ artefactos/ superposición anatómica en una proyección particular.

Realización alternativa adicional

En las realizaciones de la invención, se proporciona un procedimiento y un aparato de rastreo de tumores pulmonares sin marcadores 3D basado en la formación de imágenes de kV bajo rotación de pórtico que es sólido respecto de una visibilidad tumoral inferior. Un procedimiento, denominado procedimiento de rastreo de tumor de arco corto (**SATT**), se diferencia de otras estrategias de rastreo sin marcadores en que se utiliza un arco de formación de imágenes de nueve grados e incorpora conocimientos anteriores de TCHC 4D con correlación respiratoria.

Rastreo de tumores de arco corto (SATT): El flujo de trabajo del procedimiento de SATT es como se describió anteriormente en la Fig. 9, con una serie de mejoras que se analizan de aquí en adelante.

Inicialmente, el tumor se ha contorneado en la TC de planificación y se proporciona como disponible una exploración de TCHC 4D correlacionada con la respiración antes del tratamiento. El procedimiento puede utilizar el Insight Toolkit (ITK) (Johnson y col. 2015) y el Reconstruction Toolkit (RTK) (Rit y col. 2014).

Las cuatro etapas principales se describen en detalle en las siguientes secciones.

Generar modelos tumorales y anatómicos, 91. Antes del tratamiento, se generan modelos 4D del tumor y la anatomía circundante a partir de imágenes TCHC 4D anteriores al tratamiento. Esto se hace deformando el contorno del tumor en la TC de planificación sobre la TCHC 4D usando el registro de imagen deformable (DIR). Para cada fase de la TCHC 4D, se generan un modelo de tumor y una imagen de TCHC 4D "extraídas del tumor" (91). La primera es una extracción directa de los píxeles de la imagen de TCHC 4D dentro del contorno deformado, mientras que la última es la imagen de TCHC 4D con valores de píxeles dentro del contorno deformado ajustados a una atenuación cero. Los modelos tumorales representan las dianas a rastrear, y las imágenes de TCHC 4D extraídas del tumor son modelos anatómicos que estiman la contribución de las anatomías circundantes a la atenuación integral en las imágenes de proyección de kV. Las cualidades de ambos modelos dependen de la calidad de las imágenes de TCHC 4D. En un ejemplo, las imágenes de TCHC 4D se reconstruyeron usando una técnica de regularización de imagen anatómico-adaptativa (AAIR) desarrollada anteriormente para reducir el ruido y los artefactos de rayas mientras se preserva la nitidez de la imagen (Shieh y col. 2015), combinada con el algoritmo de detección de la imagen anterior comprimida y restringida (PICCS) (Chen y col. 2008) para mejorar el contraste de la anatomía ósea. Para reducir el ruido, se pueden usar otras técnicas.

Selección de proyección de arco de formación de imágenes corto (92). Durante el tratamiento, el rastreo se efectúa en cada marca de tiempo de adquisición de proyección de kV. Para cada nueva proyección de kV, la fase respiratoria se determina primero mediante el procedimiento de análisis de intensidad de proyección (Kavanagh y col. 2009). En

este trabajo se usó la fase respiratoria retrospectiva. En la práctica, la fase en tiempo real se puede calcular usando el procedimiento propuesto por Ruan y col. (2009). A continuación, se seleccionan las proyecciones de la misma fase en el arco de formación de imágenes de nueve grados anterior (92). Se eligió el tamaño de arco de nueve grados, ya que se halló que era el arco más pequeño que brindaba un rastreo exitoso. En comparación con el uso de una única proyección, un arco de nueve grados explota la información 3D del tumor en múltiples vistas, lo que hace posible rastrear casos que, de otro modo, serían un desafío, por ejemplo, tumores adheridos a estructuras cercanas. Además, se puede adquirir un arco de formación de imágenes de nueve grados dentro de 1,5 a 9 s, con una velocidad de pórtilo típica de 1 a 6 grados s⁻¹, lo cual es, en general, un intervalo de tiempo suficientemente corto para la resolución de tiempo requerida para la guía de tratamiento. Se probó un arco más grande de treinta grados y se descubrió que mejoraba ligeramente la localización del tumor, pero al mismo tiempo degradaba aún más la resolución del tiempo, lo que conducía a un rendimiento general de rastreo similar. En la práctica, el tamaño óptimo del arco puede depender de múltiples factores, como la visibilidad, el tamaño y la ubicación del tumor y la velocidad del pórtilo.

Sustracción anatómica(93). Antes de que las proyecciones seleccionadas en la etapa anterior se usen para la coincidencia de la posición del tumor, primero se estima la contribución de todas las anatomías, excepto el tumor, a los valores de atenuación integral y esa estimación se sustrae de las proyecciones. Esto se hace proyectando primero hacia adelante la imagen de TCHC 4D extraída del tumor de la misma fase para generar DRR extraídas del tumor en los ángulos de pórtilo de las proyecciones seleccionadas. A continuación, cada DRR se registra rígidamente y se sustrae de la proyección correspondiente, lo que da como resultado un conjunto de "proyecciones de diferencia" (95). Se supone que las proyecciones de diferencia, indicadas como p , contienen solo la atenuación aportada por el tumor, por lo tanto, la posición exacta del tumor se puede hallar haciendo coincidir el modelo de tumor con p . En la práctica, sin embargo, la sustracción exacta de anatomías de las proyecciones no es posible debido al cambio en la anatomía del paciente durante el tratamiento y los errores de aproximación de las imágenes reconstruidas de TCHC 4D y las DRR.

Búsqueda 3D de la posición del tumor (94). La posición del tumor se puede hallar moviendo rígidamente el modelo de tumor f en el espacio 3D hasta que se alcance la coincidencia óptima entre las proyecciones hacia adelante del modelo de tumor Rf y las proyecciones de diferencia p , donde R es el operador de proyección hacia adelante. Suponiendo que no hay rotación ni deformación del tumor dentro de la misma fase respiratoria, el modelo tumoral puede considerarse como una función de la posición de su centroide $f(r)$, donde $r=[x, y, z]^T$ (en mm) es el centroide del tumor expresado en el estándar de geometría IEC 61217, es decir, x es izquierda-derecha (LR), y es superior-inferior (SI) y z es antero-posterior (AP) (IEC 61217: Coordenadas de equipos de radioterapia, movimientos y escalas 2(11). El problema de buscar la posición óptima del centroide del tumor r^* puede describirse como el siguiente problema de optimización:

$$r^* = \arg \min_r \frac{1}{2} \|Rf(r) - p\|^2 + \lambda_{ID} (\hat{u}_{ID}^T (r - r_{Prior}))^2 \gamma_{ID} + \lambda_{Lat} (\hat{u}_{Lat}^T (r - r_{Prior}))^2 \gamma_{Lat} + \lambda_{SI} (\hat{u}_{SI}^T (r - r_{Prior}))^2 \gamma_{SI},$$

$$\lambda_{ID}, \lambda_{Lat}, \lambda_{SI} \geq 0, \quad \gamma_{ID}, \gamma_{Lat}, \gamma_{SI} \geq 1. \quad (1)$$

El primer término de la función objetiva representa la norma L2 de la disparidad entre $Rf(r)$ y p . Los otros tres términos son términos de regularización que impiden que haya resultados de rastreo erróneos que pueden ser causados potencialmente por la sustracción anatómica inferior. Por ejemplo, las estructuras residuales altamente atenuadas en las proyecciones de diferencia. Los términos de regularización perjudican los resultados de rastreo que se desvían considerablemente de una posición tumoral *a priori* r_{Prior} en función de las distancias al cuadrado en las direcciones de kV del arco corto en profundidad (ID), lateral (Lat) y SI, respectivamente. El vector direccional en profundidad $\hat{u}_{ID} = [-\sin \bar{\theta}, 0, \cos \bar{\theta}]^T$ se define como en la dirección del valor angular medio $\bar{\theta}$, de las proyecciones seleccionadas, mientras que el vector direccional lateral $\hat{u}_{LAT} = [-\sin \bar{\theta}, 0, \cos \bar{\theta}]^T$ se define como perpendicular tanto a \hat{u}_{ID} como al vector direccional SI $\hat{u}_{SI} = [0, 1, 0]^T$. Las γ se introducen como parámetros para ajustar las energías de las distancias cuadradas, ya que los términos de mayor energía son más tolerantes con las pequeñas desviaciones, al tiempo que son más intolerantes con las grandes desviaciones. En otras palabras, con valores de γ mayores, los términos de regularización tienen efectos menores en los resultados de rastreo cuando r está razonablemente cerca de r_{Prior} y efectos mayores cuando r se desvía significativamente de r_{Prior} . En este ejemplo, todas las γ se establecieron en 2. Las λ controlan las fuerzas de regularización en las direcciones de profundidad, lateral y SI. En general, λ_{ID} es mayor que λ_{Lat} y λ_{SI} , ya que las proyecciones seleccionadas contienen mucha menos información en la dirección de profundidad que en las direcciones lateral y SI. En este trabajo, los valores de λ se seleccionaron en función de un

esquema heurístico tal que los términos de regularización tienen una influencia mínima en el rastreo cuando $\|\mathbf{r}-\mathbf{r}_{\text{Prior}}\|$ es pequeño, y comienzan a tener impactos notables solo cuando $\|\mathbf{r}-\mathbf{r}_{\text{Prior}}\|$ es mayor que un cierto umbral.

Los mínimos locales de (1) pueden resolverse mediante el procedimiento de gradiente conjugado no lineal. La función
 5 objetiva en (1) generalmente no es convexa y tiene múltiples mínimos, porque la sustracción de la anatomía a menudo es imperfecta y puede causar estructuras residuales altamente atenuadas en p que pueden confundir el rastreo. Sin embargo, con la regularización e inicialización adecuadas de \mathbf{r} , el algoritmo puede guiarse principalmente hacia el mínimo de interés, es decir, la solución que representa de cerca el verdadero centroide del tumor. El procedimiento de gradiente conjugado no lineal a menudo converge al mínimo más cercano y los tumores generalmente tienen un
 10 movimiento mínimo entre adquisiciones de proyección de kV consecutivas, siempre que la tasa de adquisición típica sea de alrededor de 5 Hz. Por consiguiente, en este trabajo la \mathbf{r}_0 inicial se establece en la posición del centroide del tumor rastreada en la marca de tiempo de adquisición kV anterior. Además, la posición del centroide del tumor en la imagen de TCHC 4D de la misma fase se usó como $\mathbf{r}_{\text{prior}}$ para la regularización, a fin de estabilizar el rastreo.

15 **Resultados**

El sistema de la realización fue un SATT validado retrospectivamente en conjuntos de datos de formación de imágenes de kV de un ensayo de cáncer de pulmón patrocinado por el NCI con siete pacientes con cáncer de pulmón de células
 20 no pequeñas localmente avanzado tratados con radioquimioterapia definitiva con radioterapia conformada 3D (véase Roman y col. (2012) para descripciones detalladas de los conjuntos de datos). Estos casos de pacientes representan escenarios desafiantes para el rastreo de tumores sin marcadores, ya que los tumores estaban adheridos al mediastino y no se pueden identificar visualmente en la mayoría de las imágenes de proyección de kV debido al contraste adyacente inferior. A cada paciente se le implantaron 2-4 marcadores de bobina de oro fiduciales dentro y/o alrededor del tumor, cuya trayectoria se usó en este trabajo como el dato real para calcular la precisión del rastreo. Se descubrió
 25 que el sistema proporcionaba rastreo de tumores pulmonares sin marcadores.

La metodología de SATT proporciona un procedimiento de rastreo de tumores pulmonares sin marcadores que emplea una coincidencia de proyección de arco de formación de imágenes extremadamente corto (nueve grados) y conocimiento anterior de TCHC 4D. Estos dos componentes permiten rastrear directamente los tumores con visibilidad
 30 inferior en las imágenes de proyección de kV.

El SATT utiliza una exploración de TCHC 4D de tratamiento anterior y una adquisición continua de imágenes de kV durante la administración del tratamiento, que son fácilmente compatibles con el flujo de trabajo de la radioterapia moderna. El procedimiento de rastreo del tumor no interfiere con los procedimientos de tratamiento, ya que se efectúa
 35 independientemente de la administración del tratamiento. La naturaleza de arco corto de SATT asume técnicas de aplicación que implican una rotación continua del pórtico, por ejemplo, la terapia de arco volumétrico modulado. No obstante, la metodología de SATT también se puede aplicar a tratamientos con pórtico estático, como la Radioterapia de intensidad modulada de paso y disparo y la radioterapia conformada. En estos escenarios de tratamiento, la etapa de selección de arco corto se reduce al uso de una única proyección. Además, se necesita una regularización en profundidad más fuerte (λ_{D} más alto) para compensar la pérdida de resolución en profundidad.
 40

En los ensayos, los errores de trayectoria fueron significativamente menores con el rastreo en comparación con la TCHC para todas las exploraciones, y las mejoras fueron más significativas para los tumores con grandes desviaciones de las ubicaciones medias de TCHC. Esto destaca la utilidad del SATT en la IGRT, ya que siempre proporciona
 45 información de posición más precisa que el estándar de cuidados y, especialmente, cuando hay grandes desviaciones tumorales.

Se halló que la precisión del rastreo varía de un caso a otro. Se observaron errores de trayectoria más grandes para los casos con grandes desviaciones de las ubicaciones medias de TCHC. Lo más probable es que esto se deba a que
 50 las grandes excursiones tumorales a menudo acompañan a los cambios en las anatomías circundantes, especialmente para los tumores adheridos a estructuras cercanas, lo que degrada la precisión de los modelos anatómicos de TCHC 4D. Sin embargo, se espera que el uso de conocimientos anteriores de TCHC 4D sea más preciso que los procedimientos basados en modelos anteriores de TC 4D (Hugo y col. 2010, Lewis y col. 2010). Se halló que las mejoras relativas a la TCHC eran mayores en la dirección SI y menores en la dirección lateral de MV. Esto se debe a
 55 que el rastreo en la dirección lateral de MV, que es casi paralelo a la dirección de profundidad del arco corto de kV, está mal posicionado y, por consiguiente, aumenta los impactos de los términos de regularización basados en la TCHC 4D. El rastreo en la dirección lateral de MV es un desafío común para las estrategias basadas en la formación de imágenes de kV en la mayoría de los linacs comerciales con orientación kV-MV perpendicular. Se pueden usar técnicas que utilizan imágenes de kV y MV para mejorar la precisión del rastreo lateral de MV (Furtado y col. 2013, Ren y col.
 60 2014). Alternativamente, pueden existir mejores precisiones de rastreo lateral de MV si el SATT se implementa en linacs con orientación kV-MV no perpendicular, como el sistema Vero SBRT (BrainLab AG, Feldkirchen, Alemania)

(Depuydt y col. 2014).

Comparaciones con otros estudios: Se han propuesto y probado varios procedimientos de rastreo sin marcadores basados en la formación de imágenes de kV en casos clínicos. Hugo y col. (2010) informaron un error de rastreo medio de 2 mm. Lewis y col. (2010) informaron un máximo de error del 95 por ciento de 3,3 mm. Van Sornsen de Koste y col. (2015) hallaron que el error de rastreo medio en el dominio de proyección era de 0,5 a 1,1 mm. Estos estudios investigaron principalmente tumores aislados, que tienen una visibilidad relativamente alta en las imágenes de proyección de kV. Los resultados son similares a los observados en este trabajo para los buenos escenarios de casos. Además, los resultados informados por Hugo y col. (2010) y Lewis y col. (2010) se obtuvieron solo para dos exploraciones clínicas. Van Sornsen de Koste y col. (2015) investigaron un total de 22 exploraciones y hallaron que la fracción de imágenes de kV con visibilidad tumoral insuficiente para el rastreo oscila entre el 2 y el 64%. Teske y col. (2015) también informaron en su estudio que la visibilidad del tumor era insuficiente para el rastreo en 6 de 14 pacientes en la vista AP. Por el contrario, los procedimientos de estas realizaciones pudieron rastrear los tumores en ángulos del pórtilo independientemente de la visibilidad tumoral inferior. En comparación con los procedimientos de coincidencia de plantillas basados en una única proyección, este procedimiento permite que más pacientes sean elegibles y se beneficien de la guía sin marcadores.

El procedimiento de SATT proporciona un procedimiento de rastreo de tumores pulmonares sin marcadores basado en arcos de formación de imágenes de kV cortos y conocimientos anteriores de TCHC 4D, para abordar el desafío de la visibilidad tumoral inferior en el rastreo sin marcadores. Las realizaciones funcionan bien en pacientes con tumores centrales, que son difíciles de rastrear debido a la falta de contraste adyacente.

El SATT es sólido respecto de la baja visibilidad del tumor y potencialmente puede permitir que más pacientes sean elegibles para una guía en tiempo real sin marcadores. Las precisiones de localización de tumores también se mejoran significativamente.

Interpretación

Además, las referencias en esta memoria descriptiva a "una realización" o "algunas realizaciones" significa que una función, estructura o característica particular descrita en conexión con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por consiguiente, cuando aparecen frases como "en una realización" o "en algunas realizaciones" en varios lugares a lo largo de esta memoria descriptiva, no se refieren todas necesariamente a la misma realización, aunque podrían hacerlo. Además, las funciones, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada, como resultaría evidente para un experto en la materia a partir de esta descripción, en una o más realizaciones.

Como se usa en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, el uso de los adjetivos ordinales "primero", "segundo", "tercero", etc., para describir un objeto común, simplemente indica que se hace referencia a diferentes aspectos de objetos similares, y no se pretende que implique que los objetos así descritos deban estar en una secuencia determinada, ya sea temporal, espacialmente, en clasificación o de cualquier otra manera.

En las reivindicaciones siguientes y la descripción en esta invención, cualquiera de los términos que comprende o comprendiendo es un término abierto que significa que incluye al menos los elementos/ funciones siguientes, pero sin excluir otros. Por consiguiente, el término que comprende, cuando se usa en las reivindicaciones, no debe interpretarse como limitativo de los medios, elementos o etapas enumerados posteriormente. Por ejemplo, el alcance de la expresión un dispositivo que comprende A y B no debe limitarse a dispositivos que solo consisten en los elementos A y B. Cualquiera de los términos que incluyen, que incluye o incluyendo como se usa en esta invención también son términos abiertos que, a su vez, significan que se incluyen al menos los elementos/ funciones que siguen al término, pero sin excluir otros. Por consiguiente, que incluye es sinónimo de y significa que comprende.

Como se usa en esta invención, el término "ejemplar" se usa en el sentido de proporcionar ejemplos, en oposición a indicar calidad. Es decir, una "realización ejemplar" es una realización proporcionada como ejemplo, en oposición a ser necesariamente una realización de calidad ejemplar.

Debe apreciarse que, en la descripción anterior de realizaciones ejemplares de la invención, varias funciones de la invención a veces se agrupan en una sola realización, FIG. o descripción de la misma con el fin de simplificar la descripción y ayudar en el entendimiento de uno o más de los varios aspectos de la invención. Sin embargo, este procedimiento de descripción no se debe interpretar como que refleja una intención de que la invención reivindicada requiera más funciones de las que se indican explícitamente en cada reivindicación. Por el contrario, tal como lo reflejan las reivindicaciones que se encuentran a continuación, los aspectos de la invención se encuentran en menos de todas las funciones de una sola realización descrita anteriormente. Por consiguiente, las reivindicaciones después

de la Descripción detallada se incorporan explícitamente a esta invención dentro de esta Descripción detallada, representando cada reivindicación por sí misma una realización separada de esta invención.

Además, si bien algunas realizaciones descritas en esta invención incluyen algunas pero no otras funciones incluidas en otras realizaciones, las combinaciones de funciones de diferentes realizaciones están destinadas a estar dentro del alcance de la invención y forman diferentes realizaciones, como sería entendido por los expertos en la materia. Por ejemplo, en las siguientes reivindicaciones, cualquiera de las realizaciones reivindicadas puede usarse en cualquier combinación.

10 Además, algunas de las realizaciones se describen en esta invención como un procedimiento o combinación de elementos de un procedimiento que puede ser implementado por un procesador de un sistema informático o por otros medios para llevar a cabo la función. Por consiguiente, un procesador con las instrucciones necesarias para llevar a cabo tal procedimiento o elemento de un procedimiento forma un medio para llevar a cabo el procedimiento o elemento de un procedimiento. Además, un elemento descrito en esta invención de una realización de un aparato es un ejemplo de un medio para llevar a cabo la función efectuada por el elemento con el objeto de llevar a cabo la invención.

En la descripción proporcionada en esta invención, se establecen numerosos detalles específicos. Sin embargo, se entiende que las realizaciones de la invención se pueden poner en práctica sin estos detalles específicos. En otros aspectos, los procedimientos, estructuras y técnicas bien conocidos no se han mostrado en detalle para no obstaculizar el entendimiento de esta descripción.

De manera similar, debe observarse que el término acoplado, cuando se usa en las reivindicaciones, no debe interpretarse como limitado a conexiones directas solamente. Se pueden usar los términos "acoplado" y "conectado", junto con sus derivados. Debe entenderse que estos términos no pretenden ser sinónimos entre sí. Por consiguiente, el alcance de la expresión un dispositivo A acoplado a un dispositivo B no debe limitarse a dispositivos o sistemas donde una salida del dispositivo A está conectada directamente a una entrada del dispositivo B. Significa que existe una ruta entre una salida de A y una entrada de B que puede ser una ruta que incluye otros dispositivos o medios. "Acoplado" puede significar que dos o más elementos están en contacto físico o eléctrico directo, o que dos o más elementos no están en contacto directo entre sí pero aún así cooperan o interactúan entre sí.

Por consiguiente, si bien se han descrito las que se cree que son las realizaciones preferidas de la invención, los expertos en la materia reconocerán que se pueden efectuar otras modificaciones adicionales y se pretende reivindicar que todos esos cambios y modificaciones caen dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, cualquier fórmula dada anteriormente es simplemente representativa de los procedimientos que se pueden usar. Se puede agregar o eliminar funcionalidad a partir de los diagramas de bloques y las operaciones se pueden intercambiar entre bloques funcionales. Pueden añadirse o eliminarse etapas de los procedimientos descritos dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de rastreo de la posición 3D de una diana in situ en movimiento (11), incluyendo el procedimiento las etapas de:
- 5 (a) construir (91) un modelo computacional anterior de la diana in situ en movimiento y su entorno circundante;
(b) dividir el modelo computacional anterior para proporcionar un modelo diana de la diana in situ en movimiento y un modelo exclusivamente anatómico de anatomías que rodean a la diana in situ en movimiento;
(c) utilizar (92) una o más imágenes fluoroscópicas 2D en tiempo real distribuidas espacialmente de la diana in situ en movimiento para rastrear la diana in situ en movimiento;
- 10 (d) comparar (93) el modelo exclusivamente anatómico con una o más imágenes fluoroscópicas 2D en tiempo real distribuidas espacialmente obtenidas en la etapa (c); y,
(e) minimizar la diferencia entre el modelo exclusivamente anatómico y una o más imágenes fluoroscópicas 2D en tiempo real distribuidas espacialmente para proporcionar la posición 3D de la diana in situ en movimiento.
- 15 2. El procedimiento como se indica en la reivindicación 1, donde la diana in situ en movimiento comprende un tumor (61, 71), y donde la división del modelo computacional anterior proporciona un modelo del tumor y un modelo exclusivamente anatómico de anatomías que rodean el tumor en función de un contorno tumoral anterior al tratamiento formado alrededor del tumor.
- 20 3. El procedimiento como se indica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde dicho procedimiento se aplica al rastreo de tumores pulmonares, y la utilización de una o más imágenes fluoroscópicas 2D en tiempo real distribuidas espacialmente comprende seleccionar una o más imágenes 2D en tiempo real distribuidas espacialmente en función de una señal sustituta de movimiento respiratorio.
- 25 4. El procedimiento como se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicho procedimiento se aplica al rastreo de tumores, y donde comparar el modelo exclusivamente anatómico con una o más imágenes 2D en tiempo real distribuidas espacialmente comprende sustraer el modelo exclusivamente anatómico a partir de una o más imágenes fluoroscópicas 2D en tiempo real distribuidas espacialmente.
- 30 5. El procedimiento como se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho procedimiento se aplica al rastreo de tumores, y comparar el modelo exclusivamente anatómico con una o más imágenes 2D en tiempo real distribuidas espacialmente comprende minimizar los términos de regularización adicionales que perjudican las grandes desviaciones espaciales de la diana in situ en movimiento de una posición anterior.
- 35 6. El procedimiento como se indica en la reivindicación 5, donde la posición anterior es la posición de la diana in situ en movimiento medida en el modelo computacional anterior.
- 40 7. El procedimiento como se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho modelo computacional anterior utiliza una TC de haz cónico 4D de tratamiento anterior.

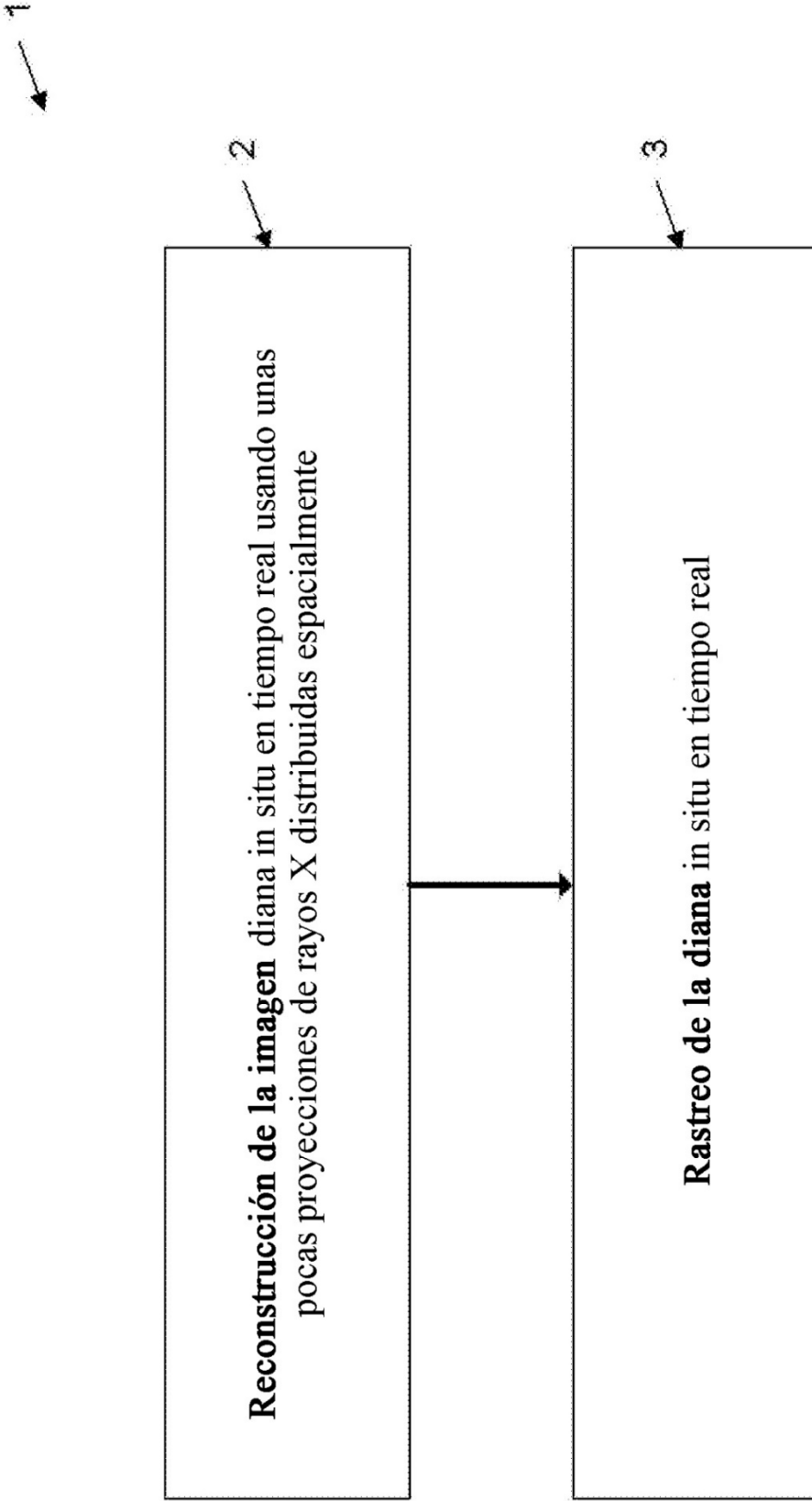
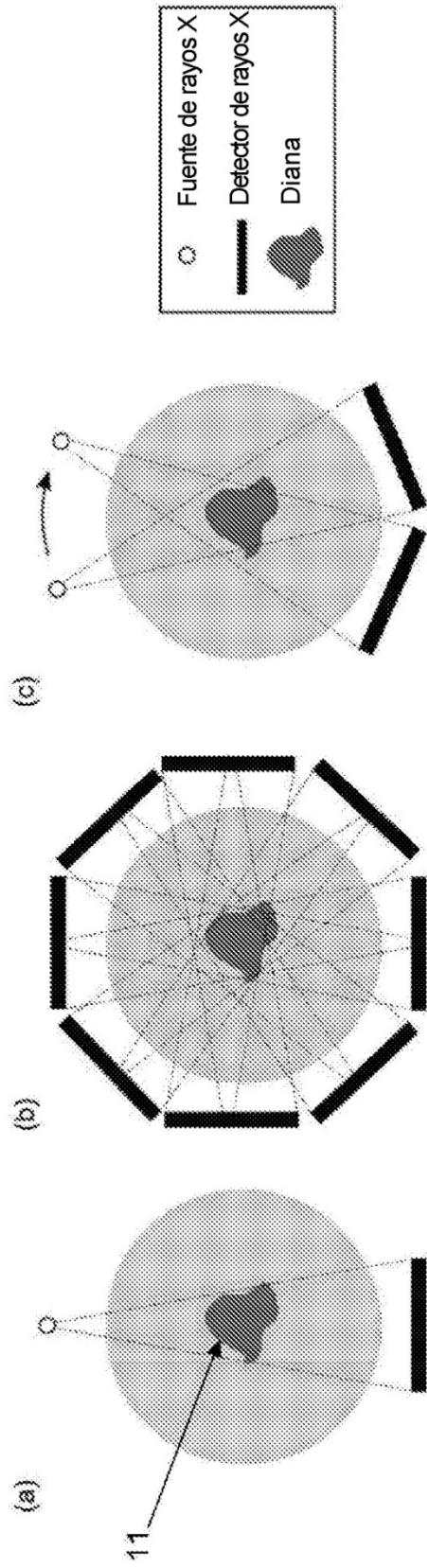


Fig 1



Única proyección de rayos X

Fig. 2

Reconstrucción de la imagen de la tomografía

Fig. 3

Unas pocas proyecciones de rayos X distribuidas espacialmente (nuestra estrategia)

Fig. 4

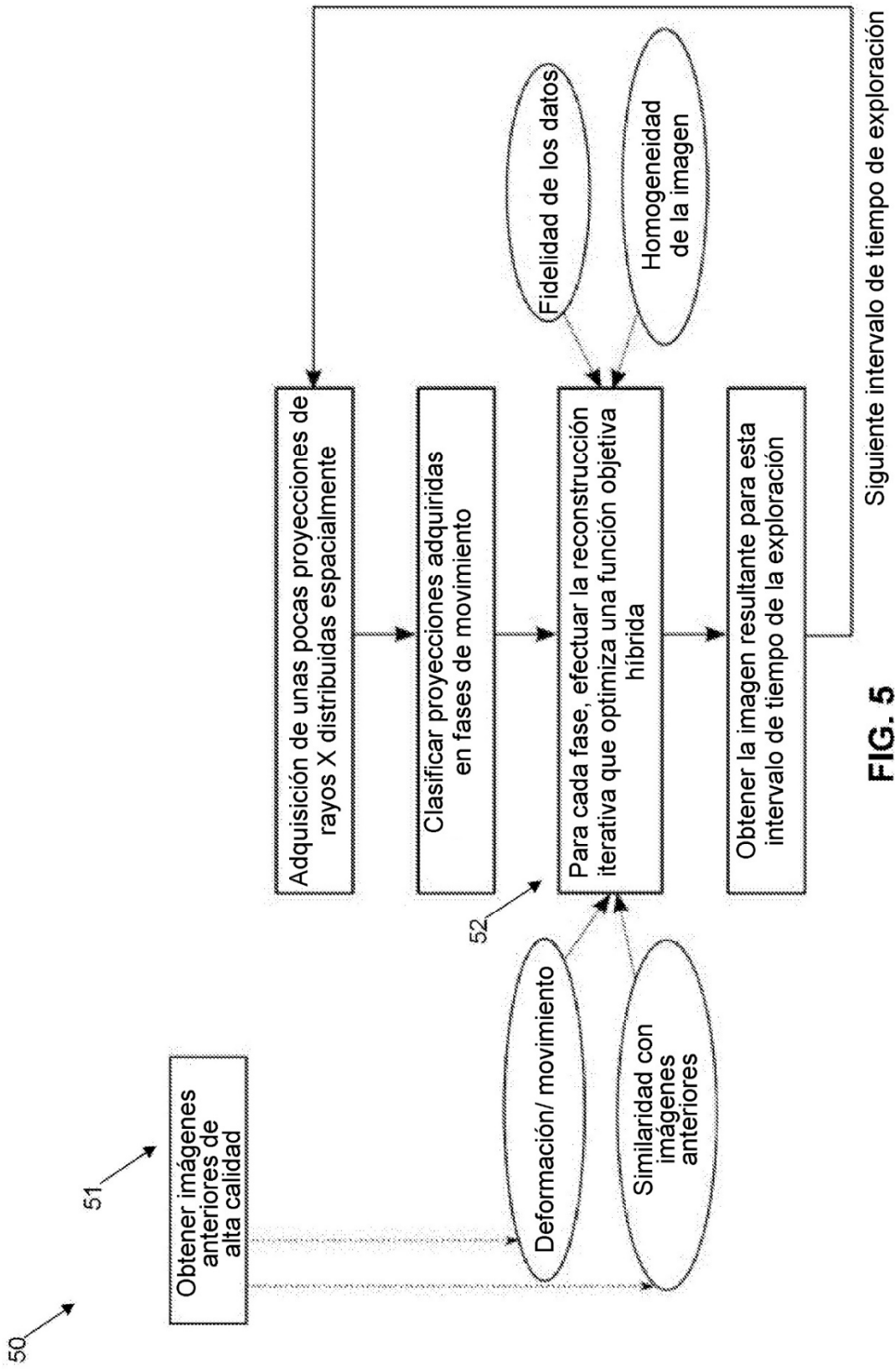
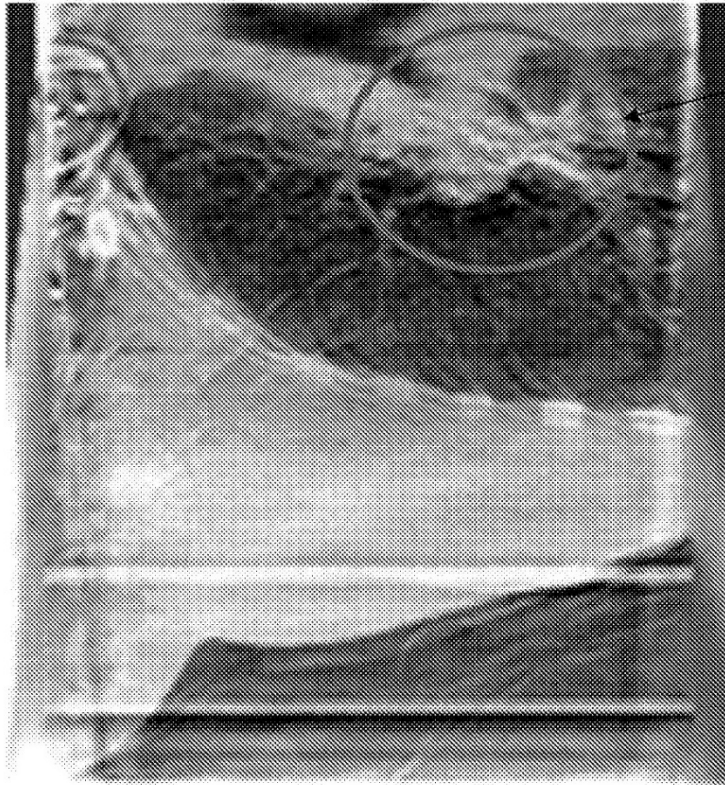
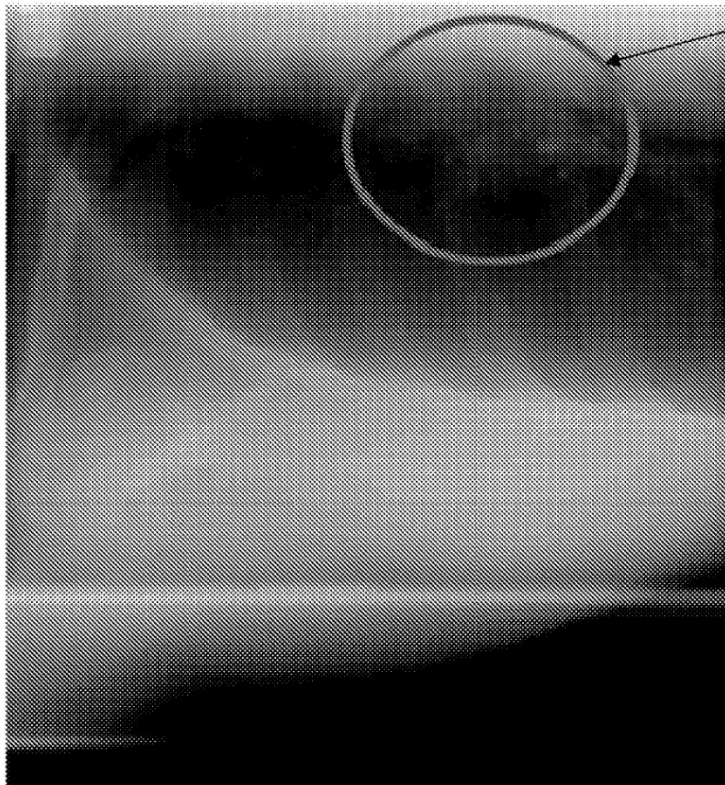


FIG. 5



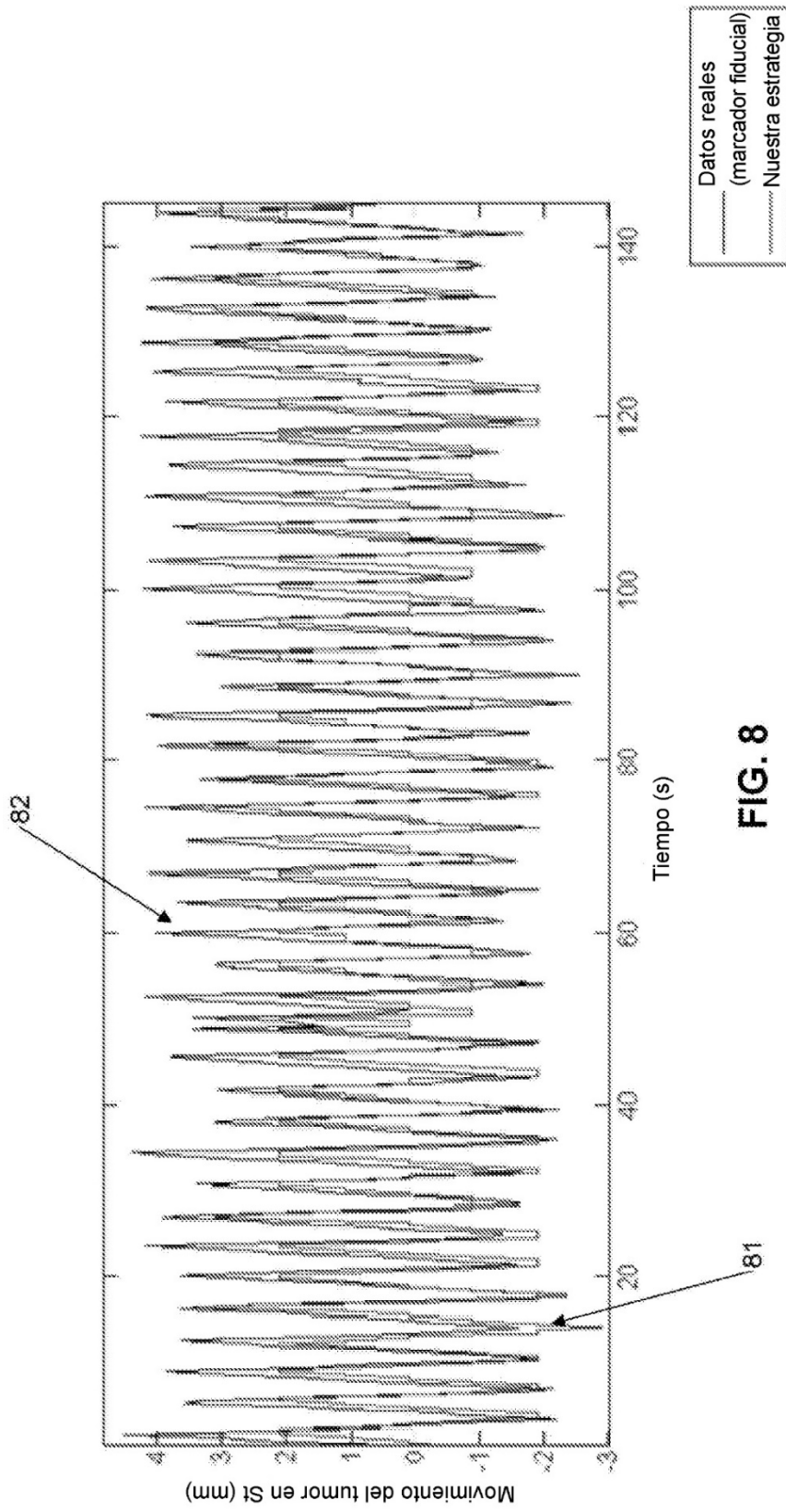
Estrategia presente

FIG. 7



Única proyección de rayos X de kV

FIG. 6



Flujo de trabajo del rastreo de tumor de arco corto (SATT)

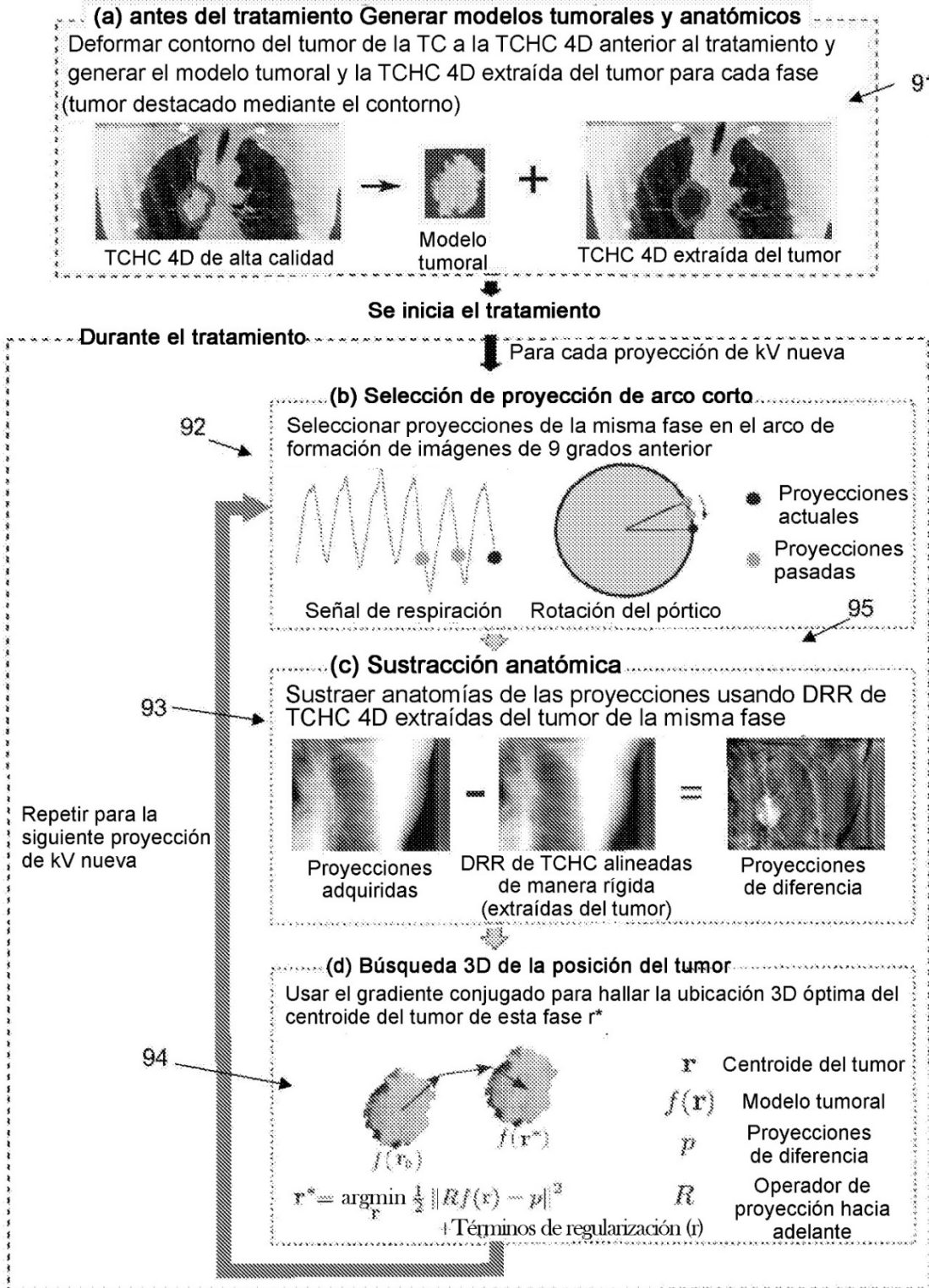


FIG. 9