POLITECNICO DI MILANO

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE E DELL'INFORMAZIONE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TECNICA DI TUMOR TRACKING BASATA SU MODELLO DI MOVIMENTO RESPIRATORIO GENERATO INTEGRANDO DATI CONE-BEAM CT E SURROGATI DI SUPERFICIE PER LA RADIOTERAPIA AL POLMONE

Relatore: Prof. Marco Riboldi
Correlatore: Ing. Aurora Fassi

Tesi di Laurea Magistrale di:
Andrea Bombardieri
matricola 823555

Anno Accademico 2015-2016

Indice

Indice delle Figure 4

Indice delle Tabelle 7

Sommario 8

Summary 15

1 Introduzione 21

1.1 Radioterapia convenzionale ... 21

1.2 Adroterapia ... 22

1.3 Iter del trattamento radioterapico ... 24

1.3.1 Pianificazione ... 24

1.3.2 Irradiazione ... 25

1.4 Tumore al polmone: dati epidemiologici ... 26

1.5 Organ Motion ... 28

1.5.1 Quantificazione dell'Organ Motion: la registrazione deformabile ... 30

1.6 Compensazione dell'Organ Motion intra-frazione ... 32

1.6.1 In fase di pianificazione ... 32

1.6.2 In fase di set-up ... 34

1.6.3 In fase di erogazione ... 35

1.6.3.1 Internal Target Volume ... 35

1.6.3.2 Abdominal Compression ... 36

1.6.3.3 Breath-Hold ... 36

1.6.3.4 Respiratory gating ... 37

1.6.3.5 Tumor tracking ... 38

1.7 Scopo del lavoro ... 42

2 Materiali e Metodi 45

2.1 Database pazienti ... 45

2.2 Protocollo clinico di acquisizione ... 45

2.3 Sistema di acquisizione ... 48

2.3.1 Sistema di Tomografia Assiale Computerizzata ... 48

2.3.2 Sistema OBI CBCT ... 49

2.3.3 Sistema SmartDX-100 ... 51

2.4 Panoramica della metodologia 53
2.5 Sincronizzazione tra sistema ottico e sistema di imaging 55
2.5.1 Valutazione del metodo di sincronizzazione 60
2.6 Modello di movimento respiratorio paziente-specifico 62
2.6.1 Estrazione del segnale surrogato respiratorio 63
2.6.2 Ricostruzione della MC CBCT 64
2.6.2.1 Stima del modello “a-priori” 4D CT 65
2.6.2.2 Estrazione del segnale di fase respiratoria 68
2.6.2.3 Retroproiezione 69
2.6.3 Parametri del modello di movimento respiratorio 4D CBCT 70
2.6.3.1 Ingresso del modello 70
2.6.3.2 Uscita del modello 72
2.7 Valutazione del modello di movimento respiratorio 4D CBCT 75
2.7.1 Estrazione della traiettoria reale 75
2.7.2 Estrazione della traiettoria stimata 77

3 Risultati 81

3.1 Sincronizzazione 81
3.2 Modello di movimento respiratorio 84
3.2.1 Accuratezza del metodo di tumor tracking 86

4 Discussione e Conclusioni 92

4.1 Accuratezza del processo di sincronizzazione 93
4.2 Accuratezza del metodo di tumor tracking 93
4.3 Vantaggi del metodo 95
4.4 Sviluppi futuri 97

Bibliografia 99

Ringraziamenti 104

Indice delle Figure

Figura 1.1. A parità di energia assorbita (linea tratteggiata) la probabilità di danno alle cellule tumorali è maggiore rispetto a quella del tessuto sano. …… 21

Figura 1.2. Percentuale di energia assorbita dai tessuti in funzione della profondità raggiunta da una particella. I raggi X penetrano più profondamente ma la dose assorbita ha un decadimento esponenziale mentre per i protoni e gli ioni carbonio la dose aumenta con l'aumentare dello spessore, fino al picco di Bragg. …… 23

Figura 1.3. Rappresentazione dei volumi GTV, CTV e PTV e dei margini di sicurezza. …… 25

Figura 1.4. Tumore del polmone, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. …… 28

Figura 1.5. Tumore del polmone, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. …… 28

Figura 1.6. a) Vista coronale e sagittale delle traiettorie di 21 lesioni tumorali ai polmoni. b) Cicli di isteresi di una lesione tumorale nelle diverse settimane di trattamento. …… 30

Figura 1.7. Rappresentazione schematica del procedimento di registrazione 3D. ……30

Figura 1.8. Rappresentazione di una griglia B-splines (sullo sfondo) e dei vettori applicati ai vertici. I vettori interpolati nelle celle della griglia sono rappresentati in rosso. …… 32

Figura 1.9. a) Prostpective sorting. Il segnale respiratorio funziona da "master" mentre la scansione CT da "slave". Quando il segnale raggiunge il minimo invia un trigger allo scan CT per dare il via all'acquisizione. b) Retrospective sorting. In questo caso lo scan CT è sempre in acquisizione quindi per ogni proiezione verrà assegnato un istante corrispondente nella fase respiratoria. …… 34

Figura 1.10. Rappresentazione Internal Target Volume. ……35

Figura 1.11. Segnale respiratorio registrato durante la tecnica di breath-hold; quando viene raggiunto il valore corrispondente alla massima inspirazione, Deep inspiration level, il paziente trattiene il respiro. …… 36

Figura 1.12. Paziente sottoposto ad active breathing control. Si possono individuare lo spirometro e il monitor per la visualizzazione del segnale respiratorio. …… 37

Figura 1.13. Sistema RPM posizionato sull'addome alto del paziente. Si possono osservare i 6 marker riflettenti in grigio. …… 38

Figura 1.14. Clip metalliche implementata in prossimità della lesione tumorale. ……39

Figura 1.15. Sistema CyberKnife. Si possono osservare il braccio robotico mobile, sul quale è montato l'acceleratore lineare; le sorgenti di raggi X fissate al soffitto della sala e necessarie per le acquisizioni di immagini radiografiche per l'aggiornamento dei parametri costitutivi dei modelli di correlazione interno-esterno; il rilevatore radiografico sul pavimento e il sistema ottico di tracking del movimento. ……41

Figura 2.1. Strutture delineate in fase di pianificazione per il paziente n.1. Si possono osservare bene il GTV e tutte le espansioni successive. …… 46

Figura 2.2. a) Configurazione del paziente per l'acquisizione della 4D CT. Si possono osservare gli 8 marker disposti sulla superficie toracica e addominale, il sistema RPM e le linee definite dai laser. b) Sistema Vac-Lok™ sovrapposto al sistema di set-up Posiboard™. …… 47

Figura 2.3. Scanner CT elicoidale General Electric LightSpeed. …… 49

Figura 2.4. Sistema Varian Clinac iX composto da un acceleratore lineare ad arco 6MV e un sistema di imaging OBI integrato disposto ortogonalmente rispetto al gantry. ……50

Figura 2.5. Disposizione a semicerchio delle telecamere IR in sala di trattamento. ……51

Figura 2.6. a) Terna X,Y,Z del sistema di riferimento isocentrico della sala di trattamento. b) fantoccio di calibrazione isocentrica. …… 53

Figura 2.7. Schema a blocchi delle fasi seguite. In rosso la fase di sincronizzazione, in verde la fase di costruzione del modello, in giallo la valutazione dell'accuratezza di tracking. ……55

Figura 2.8. Disposizione dei marker sul flat-panel necessari per la sincronizzazione. In questa figura si osservano tutti e 5 i marker fissati inizialmente, in seguito i due interni sono stati rimossi. ……56

Figura 2.9. Gantry Angle rappresentato nel piano trasversale. ……57

Figura 2.10. Modello Coordinata\Angolo. Sono riportate le coordinate y dei 3 marker applicati al flat-panel. Le linee tratteggiate indicano l'intervallo angolare di interesse: 358° - 29°. ……58

Figura 2.11. Modello Angolo\Tempo. Si osserva la relazione lineare tra gli angoli e il tempo trascorso dall'inizio della scansione CBCT. ……59

Figura 2.12. Schema a blocchi del processo di sincronizzazione. Si possono osservare in verde i dati ricavati dal Log file del sistema optoelettronico, in rosso i dati ottenuti dal file contenente la geometria del sistema Varian OBI. …… 60

Figura 2.13. Fantoccio mobile motorizzato con marker applicato sulla piastra orizzontale centrato nell'isocentro della sala di trattamento. ……61

Figura 2.14. Segnale surrogato respiratorio centrato rispetto allo 0 e riferito alla prima scansione CBCT del paziente n.1. ……64

Figura 2.15. Rappresentazione dei sistemi di riferimento rispettivamente in blu quello della CT, in rosso quello della CBCT. …… 66

Figura 2.16. DVFs sovrapposti al VOI del volume CT che descrivono lo spostamento dalla fase 0% alla fase 50%. Il cerchio rosso identifica la lesione. A sinistra la vista nel piano coronale, a destra la vista nel piano trasversale. …… 66

Figura 2.17. (a) Immagine 2D che mostra la traiettoria di un voxel nei dieci frame della 4D CT di planning, considerando il quinto frame come reference [Rit, 2009]. (b) Φ(i) rappresenta il modello di movimento che descrive la deformazione di ciascun voxel del frame di reference i-esimo agli altri frame, F è il numero di frame, x rappresenta le coordinate spaziali di ciascun voxel e p rappresenta la fase del ciclo respiratorio ed è un numero intero compreso tra 0 e 9. ……67

Figura 2.18. Rappresentazione schematica del modello a-priori di movimento respiratorio in fase di pianificazione. La fase indicata in verde è la reference, mentre le fasi in blu sono i floating. Lo schema rappresenta l'ottenimento del DVFs 4D relativo alla fase 0, in seguito, a rotazione, cambia la fase di reference e si ricalcola il DVFs 4D relativo alla nuova fase. …… 67

Figura 2.19. Segnale e fase estratti grazie alla Trasformata di Hilbert. Si può osservare come la fase assuma valore zero in corrispondenza del massimo del segnale. ……69

Figura 2.20. Sovrapposizione dei volumi medi 3D CBCT relativi ai due set di proiezioni CBCT. Si può osservare che esiste uno shift (baseline shift) tra i due, dovuto alla correzione degli errori di set-up dopo la prima acquisizione. ……71

Figura 2.21. Parametri di fase e ampiezza relativi estratti a partire dal segnale surrogato respiratorio del paziente n.2 e necessari per la generazione/aggiornamento del modello di movimento respiratorio paziente-specifico. ……72

Figura 2.22. a) Rappresentazione a blocchi della fase di costruzione e b) della fase di aggiornamento del modello di movimento. È indicato con proiezioni di reference il dataset di proiezioni CBCT acquisito pre-trattamento, mentre con proiezioni di testing il dataset di proiezioni CBCT acquisito post-trattamento. ……74

Figura 2.23. Interfaccia grafica implementata per effettuare il tracking semi-automatico della lesione sulle proiezioni CBCT. …… 77

Figura 2.24. Schema a blocchi del processo di valutazione del modello di movimento respiratorio. …… 78

Figura 2.25. Rappresentazione della proiezione del volume 3D ad uno specifico angolo di proiezione. L'ovale rosso rappresenta la proiezione bidimensionale della lesione 3D, l'ovale verde rappresenta la posizione reale della lesione. 79

Figura 3.1. Segnali sinusoidali di movimento del marker applicato al fantoccio ricavati dal sistema optoelettronico e dalla segmentazione delle proiezioni CBCT. Sono riportati i segnali ottenuti in 4 test a frequenza crescente, rispettivamente di 0.17 Hz, 0.18 Hz, 0.29 Hz e 0.40 Hz. ……84

Figura 3.2. Confronto tra la traiettoria reale e la traiettoria stimata da modello della lesione tumorale per tutti i pazienti, ottenute utilizzando il primo dataset di proiezioni CBCT. A sinistra sono riportate le traiettorie in direzione orizzontale, a destra le traiettorie in direzione verticale dove il picco positivo indica la fase di espirazione, mentre il picco negativo la fase di inspirazione. …… 87

Figura 3.3. Confronto tra la traiettoria reale, identificata sul secondo dataset di proiezioni CBCT, e la traiettoria stimata da modello della lesione tumorale per tutti i pazienti. A sinistra sono riportate le traiettorie in direzione orizzontale, a destra le traiettorie in direzione verticale dove il picco positivo indica la fase di espirazione, il picco negativo la fase di inspirazione. ……89

Indice delle Tabelle

Tabella 1.1. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Dati AIRTUM 2008-2012. ……27

Tabella 2.1. Database pazienti e loro caratteristiche principali. ……45

Tabella 2.2. Principali parametri e rispettivi valori del sistema optoelettronico. ……51

Tabella 3.1. Valori angolari stimati e differenze angolari tra il valore reale e il valore stimato per tutti e 3 i marker applicati al pannello. È riportato il valore mediano ± IQR delle differenze angolari e l'errore mediano totale ± IQR. …82

Tabella 3.2. Valori di accuratezza temporale del metodo di sincronizzazione in funzione della frequenza di movimento del fantoccio. L'accuratezza è espressa in termini di valore mediano ± IQR delle differenze temporali assolute tra i segnali sinusoidali normalizzati, valutate in corrispondenza del valore di ampiezza 0. …… 83

Tabella 3.3. Principali grandezze fisiche calcolate per ciascun paziente in entrambe le scansioni CBCT e valori mediani totali calcolati su tutti i pazienti e suddivisi in base al dataset di proiezioni CBCT utilizzato. …… 86

Tabella 3.4. Coefficienti di correlazione di Spearman tra la traiettoria reale della lesione e la traiettoria stimata dal modello. Sono riportati i valori per i 3 pazienti per entrambe le scansioni CBCT nella sola direzione verticale di movimento e l'errore totale calcolato per tutti i pazienti e suddiviso in base alla scansione utilizzata. ……90

Tabella 3.5. Errore mediano ± IQR di tracking tra la traiettoria reale della lesione tumorale e la traiettoria stimata dal modello di movimento respiratorio proposto, per entrambe le CBCT in direzione orizzontale e verticale. ……91

Sommario

La radioterapia è una pratica clinica che utilizza radiazioni ionizzanti per il trattamento di lesioni tumorali, sfruttando le proprietà di tali radiazioni di danneggiare irreparabilmente il DNA delle cellule bersaglio. L'efficacia di questa tecnica risiede nella capacità di rilasciare in modo controllato la dose di radiazione sufficiente a garantire un controllo locale del tumore, risparmiando tessuti sani ed organi a rischio circostanti. Nella radioterapia tradizionale le radiazioni ionizzanti utilizzate sono i fotoni, che mostrano un decadimento esponenziale dell'energia rilasciata in funzione della profondità dei tessuti attraversati. Una tecnica di radioterapia avanzata che negli ultimi anni è entrata a far parte delle principali tecniche di trattamento dei tumori è l'adroterapia, una forma di trattamento radioterapico che impiega particelle cariche (adroni) al posto dei fotoni. A differenza dei fotoni, le particelle cariche (come protoni o ioni carbonio) rilasciano una piccola quantità di energia a livello degli strati più superficiali di tessuto, per poi depositare una dose molto elevata ad una determinata profondità (picco di Bragg), che dipende dall'energia iniziale del fascio. Le proprietà fisiche intrinseche degli adroni permettono di conformare la dose al tumore con maggiore precisione, comportando tuttavia maggiori danni in caso di disallineamenti tra il fascio e il bersaglio. La maggiore selettività degli adroni non può quindi essere sfruttata pienamente senza miglioramenti nell'individuazione del volume target e nell'accuratezza dell'erogazione della dose.

Il movimento a cui sono soggetti gli organi interni a causa dei normali processi fisiologici porta inevitabilmente anche al movimento delle lesioni tumorali che si trovano nel distretto toraco-addominale. Questi movimenti, indicati generalmente con il termine di organ motion, possono compromettere l'accuratezza e l'efficacia del trattamento radioterapico, in quanto possono comportare errori nella localizzazione della lesione e inaccuratezze nella distribuzione della dose. Il presente lavoro di tesi si è concentrato sulla radioterapia di tumori al polmone, affetti da movimenti fisiologici legati alla respirazione che interessano tutte le fasi del trattamento. Nella fase di pianificazione, il metodo principale per compensare i movimenti respiratori consiste nell'acquisizione di immagini CT risolte nel tempo (4D CT), immagini tomografiche dell'anatomia del paziente acquisite in contemporanea con un segnale surrogato respiratorio sincronizzato. Le slice vengono quindi riordinate in base alla fase o all'ampiezza respiratoria, ottenendo volumi CT multipli a differenti stati della respirazione. Nella fase di erogazione della dose, i movimenti intra-frazione del tumore vengono compensati grazie all'utilizzo di diverse tecniche, come le tecniche di Breath-Hold e respiratory gating, che prevedono l'erogazione della dose di radiazione solo in corrispondenza di determinati intervalli del ciclo respiratorio. Recentemente è stata introdotta nella pratica clinica la

tecnica di tumor tracking per la compensazione dell'organ motion, che consiste nella localizzazione real-time del tumore e nel riposizionamento del fascio radiante in modo da seguire i movimenti della lesione, permettendo un'irradiazione continua e riducendo la durata del trattamento radioterapico.

L'implementazione della tecnica di tumor tracking è più complicata rispetto agli altri metodi di compensazione in quanto richiede l'individuazione della posizione in tempo reale della lesione durante il trattamento. I metodi più accurati di localizzazione real-time del target sono quelli diretti basati sull'acquisizione di immagini radiografiche della lesione o di clip radiopache impiantate sul bersaglio. A causa dell'invasività legata all'uso di radiazioni ionizzanti, tale metodo non può essere applicato per un monitoraggio prolungato dei movimenti, pertanto si sono sviluppati negli anni differenti metodi di tracking indiretto. I metodi indiretti utilizzati nella pratica clinica si basano su modelli di correlazione interno-esterno che stimano la traiettoria della lesione a partire da segnali surrogati del movimento respiratorio, solitamente ricavati dallo spostamento della superficie esterna del paziente acquisito con sistemi di localizzazione ottica non invasivi. I vantaggi dei metodi indiretti sono rappresentati dal monitoraggio continuo della posizione e dei movimenti del target durante tutto il trattamento. Negli ultimi anni sono stati sviluppati approcci alternativi per il tracking indiretto della lesione che si basano sull'utilizzo di un modello di movimento respiratorio costruito a partire da immagini 4D CT acquisite in fase di pianificazione. Tale metodo consente di evitare l'acquisizione aggiuntiva di immagini a raggi X necessaria per l'inizializzazione e la verifica dei parametri di correlazione interno-esterno.

Lo scopo di questo lavoro di tesi consiste nello sviluppo e nella valutazione di una tecnica di tumor tracking indiretto per la compensazione dell'organ motion intra-frazione in trattamenti di lesioni al polmone, basata su un modello di movimento respiratorio paziente-specifico generato utilizzando immagini Cone-Beam CT risolte in tempo (4D CBCT). La CBCT è una tecnica di imaging tomografico con geometria conica di acquisizione, nella quale le proiezioni bidimensionali vengono acquisite a diverse angolazioni intorno al paziente ricostruendo un volume 3D mediante l'algoritmo di Filtered Back-Projection [Felkamp, 1984]. Tale scansione viene solitamente effettuata in fase di pre-trattamento per verificare e correggere eventuali errori di posizionamento del paziente. Le immagini 4D CBCT vengono costruite integrando i dati di pianificazione 4D CT con il dataset di proiezioni CBCT acquisito in fase di set-up. Il vantaggio dei modelli ottenuti a partire dai dati CBCT, rispetto ai modelli costruiti dai dati CT, è rappresentato dalla capacità di spiegare anche la variabilità inter-frazione tra la fase di pianificazione e il trattamento, evitando di dover compensare questo spostamento tramite acquisizioni radiografiche aggiuntive non terapeutiche. Il modello di movimento proposto è guidato da un segnale surrogato respiratorio, ricavato dal movimento di marcatori multipli

posti sulla superficie esterna del paziente e acquisiti tramite un sistema optoelettronico non invasivo. Il metodo proposto richiede la sincronizzazione temporale tra il sistema optoelettronico e il sistema di imaging CBCT per ottenere la traiettoria dei marker in corrispondenza delle acquisizioni CBCT.

Lo sviluppo e la valutazione sperimentale del metodo di tumor tracking proposto si è basato su dati clinici reali, acquisiti presso la Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia. Il database si compone di 3 pazienti con lesioni al polmone trattati mediante radioterapia stereotassica (SBRT). I dati raccolti per ciascun paziente comprendono la scansione 4D CT svolta in fase di pianificazione, due scansioni CBCT effettuate all'inizio e alla fine di una sessione di trattamento e il file contenente le coordinate 3D di marker passivi posti sulla superficie del paziente e acquisiti durante tutta la sessione con il sistema optoelettronico presente in sala. Mentre il primo dataset di proiezioni CBCT è stato utilizzato per la generazione del modello di movimento respiratorio, la seconda scansione CBCT è stata utilizzata per simulare una situazione di trattamento vera e propria, fornendo in ingresso al modello dati diversi da quelli utilizzati per la sua costruzione. Il sistema di imaging CBCT utilizzato presso la Fondazione Salvatore Maugeri è il sistema Varian On-Board Imager (OBI) costituito da una sorgente di raggi X e da un detettore che ruotano attorno al paziente insieme al gantry, acquisendo circa 680 proiezioni con frequenza di 11 Hz. Il sistema optoelettronico installato nella stessa sala di trattamento, è costituito da 3 telecamere BTS Bioengineering SmartDX-100, fissate a semicerchio al soffitto della sala ai piedi del paziente, e fornisce la posizione 3D dei marcatori nel sistema di riferimento isocentrico a frequenze maggiori di 100 Hz.

Nella prima fase del lavoro di tesi è stato implementato un metodo di sincronizzazione tra il sistema optoelettronico e il sistema di imaging CBCT e ne è stata valutata l'accuratezza utilizzando un fantoccio motorizzato che permette di simulare la respirazione del paziente. Il metodo è basato sul tracking ottico di una componente rotante del sistema CBCT. Tre marker passivi fissati al detettore del sistema OBI CBCT che ruota attorno al paziente durante l'acquisizione delle proiezioni, sono riconosciuti ed inseguiti con un sistema optoelettronico per un intervallo di interesse di circa 30° di rotazione. Due modelli lineari sono stati implementati: il modello coordinata/angolo definisce la relazione tra le coordinate 3D dei marker sul detettore e gli angoli di rotazione del gantry, e il modello angolo/tempo permette invece di definire la relazione tra l'angolo del gantry e il tempo trascorso dall'inizio dell'acquisizione CBCT. Per valutare l'accuratezza del processo di sincronizzazione sono state effettuate due prove: nella prima sono state acquisite, in corrispondenza di 6 valori angolari noti del gantry e appartenenti all'intervallo di interesse, le coordinate 3D dei marker fissati al pannello rilevatore. Gli angoli stimati dalle coordinate dei marker, utilizzando il modello coordinata\angolo implementato, sono stati confrontati con gli angoli reali. Tutte le differenze angolari sono risultate

minori di 0.1° con un errore temporale mediano ± range interquartile pari a 0.03° ± 0.04°. Nella seconda prova sono stati svolti 9 test sul fantoccio mobile, al quale è stato fissato un marker radiopaco. La traiettoria del marker acquisita con il sistema ottico è stata confrontata con la traiettoria estratta segmentando la posizione del marker sulle proiezioni CBCT, dopo aver implementato la sincronizzazione tra i due sistemi. Lo scostamento temporale tra i segnali sincronizzati è risultato pari a 16,0 msec ± 14,3 msec (mediana ± range interquartile). Questi risultati dimostrano l'elevata accuratezza temporale del metodo di sincronizzazione sviluppato.

La seconda fase del lavoro è consistita nella costruzione del modello di movimento respiratorio paziente-specifico che permette di ottenere una predizione della posizione 3D della lesione tumorale integrando le informazioni anatomiche delle immagini CBCT con lo spostamento della superficie esterna del paziente ricavato dal sistema ottico presente in sala di trattamento. Utilizzando le coordinate 3D dei marker applicati alla superficie toraco-addominale del paziente, è stato ricostruito un segnale surrogato respiratorio tramite l'algoritmo di clustering K-means, che fornisce una media dei contributi di ciascun marker. Il segnale surrogato respiratorio, sincronizzato con il sistema CBCT, è utilizzato sia per la ricostruzione dei volumi 4D CBCT sia per l'estrazione dei segnali di fase e ampiezza da fornire in ingresso al modello. Il modello di movimento è espresso in termini di campi vettore deformazione (DVFs) ottenuti applicando una registrazione con deformazione tra il volume CBCT medio e ciascuno dei 10 volumi 4D CBCT. In ingresso il modello riceve il volume di reference, i 10 DVFs e i valori di fase e ampiezza respiratoria estratte dal segnale surrogato di superficie. L'uscita fornita dal modello è un volume 3D ottenuto interpolando i DVFs in corrispondenza dei fattori di fase e ampiezza.

Il modello di movimento respiratorio proposto è stato costruito dai dati di superficie e dal dataset di proiezioni associato alla prima scansione CBCT, acquisita all'inizio di ogni sessione di trattamento del paziente. Tramite il metodo Motion-Compensated Reconstruction (MCR) proposto da [Rit, 2009], sono stati ricostruiti 10 volumi 4D CBCT, ciascuno associato ad una diversa fase respiratoria. Il vantaggio di questa tecnica è quello di utilizzare tutte le proiezioni CBCT del dataset disponibile per la ricostruzione di una singola fase respiratoria integrando le informazioni di movimento della 4D CT di pianificazione, senza necessità di acquisire più proiezioni. Il metodo MCR per la sua implementazione richiede la definizione di campi vettore deformazione 4D ottenuti a partire dalla scansione 4D CT. Per ciascuna fase CT, presa come riferimento, i DVFs 4D definiscono lo spostamento dei voxel dal riferimento verso tutte le altre fasi CT. Ciascuna proiezione della scansione CBCT è stata associata ad una fase respiratoria indicando con fase 0 la fase di inspirazione e con fase 5 la fase di espirazione. Il valore istantaneo della fase respiratoria associato a ciascuna proiezione

CBCT è stato calcolato come l'angolo della trasformata di Hilbert applicata al surrogato respiratorio Ogni volume 4D CBCT è ricostruito quindi retroproiettando tutte le immagini CBCT, integrate con le informazioni di movimento descritto dai corrispondenti DVFs 4D. Il modello di movimento respiratorio paziente-specifico viene generato a partire da un set di 10 DVFs che descrivono il movimento di ogni voxel tra il volume di riferimento medio CBCT e i 10 volumi 4D CBCT ottenuti con il metodo Motion-Compensated. Le informazioni di fase e ampiezza respiratoria, usate come parametri guida del modello, sono state estratte dal segnale surrogato sincronizzato con il metodo della trasformata di Hilbert. I DVFs prodotti dal modello, sono stati interpolati alla fase corrispondente e scalati in funzione dell'ampiezza corrispondente, per amplificare o ridurre il movimento della lesione. Il DVF risultate viene infine applicato al volume di riferimento medio CBCT per ottenere il volume di output del modello che contiene la posizione 3D stimata della lesione.

L'accuratezza dell'approccio di tracking proposto è stata valutata sia sulla prima che sulla seconda scansione CBCT, dopo aver compensato per il *baseline shift* legato alle correzioni di setup effettuate dopo la prima CBCT. Questo parametro è rappresentato dai DVFs che descrivono il movimento dei voxel tra i volumi medi CBCT pre- e post-trattamento ed è applicato al volume di reference, prima dell'interpolazione dei DVFs, nella fase di aggiornamento del modello. La valutazione di accuratezza si è basata sul confronto della traiettoria reale della lesione (indentificata sulle proiezioni CBCT attraverso un procedimento semi-automatico di template matching), con la traiettoria stimata dal modello di movimento. La lesione 3D è stata dapprima estratta dai volumi stimati per ogni proiezione CBCT e in seguito proiettata al corrispondente angolo del detettore per ottenere la proiezione bidimensionale sul piano immagine CBCT. Attraverso un procedimento di template matching si è quindi ricavata la posizione stimata 2D da confrontare con la posizione reale. Di tutte le proiezioni acquisite, sono state considerate solo quelle in cui è stato possibile identificare il target, scartando le immagini in cui la lesione non risultava visibile a causa della sovrapposizione con strutture anatomiche circostanti. Sono state analizzate in media 58 proiezioni CBCT, corrispondenti a circa 5 secondi di acquisizione.

L'errore di tracking è stato calcolato come valore mediano della differenza, in valore assoluto, tra la traiettoria reale della lesione e la traiettoria stimata dal modello (Figura A). È risultato un errore mediano calcolato su entrambe le CBCT non superiore a 1.55 mm per la direzione orizzontale dell'immagine e a 0.78 mm per la direzione verticale, dove la prima direzione corrisponde ad una combinazione del movimento della lesione nelle direzioni antero-posteriore (AP) e medio-laterale (ML), mentre la direzione verticale è rappresentativa del solo spostamento in direzione superiore-inferiore (SI). La differenza tra l'errore orizzontale e l'errore verticale è risultata essere

statisticamente significativa (Wilcoxon rank sum test, p-value < 0.05) confermando la differente origine dei due tipi di errori. I coefficienti di correlazione di Spearman calcolati tra la traiettoria reale e la traiettoria stimata hanno evidenziato anche un'elevata correlazione (p-value < 0.05) lungo la direzione verticale per entrambe le scansioni analizzate, con un valore mediano pari a 0.84. I risultati di accuratezza nella stima della posizione del target sono risultati essere in linea con lo stato dell'arte dei metodi indiretti di tumor tracking basati su modelli di correlazione interno\esterno o su modelli costruiti da immagini di pianificazione 4D CT.

L'approccio di tumor tracking proposto nel presente lavoro di tesi presenta importanti vantaggi rispetto ai metodi attualmente impiegati nella pratica clinica per i trattamenti radioterapici di lesioni extra-craniche. Confrontata con i metodi di Breath-Hold e respiratory gating, la tecnica presenta il vantaggio di garantire un'erogazione continua della dose, non limitata a determinati intervalli respiratori, riducendo così la durata del trattamento radioterapico. Inoltre il modello di movimento respiratorio paziente-specifico si differenzia dai metodi indiretti di tracking presenti nello stato dell'arte in quanto è ottenuto grazie all'integrazione delle informazioni 4D CT con le informazioni fornite dalle proiezioni 4D CBCT acquisite in fase di set-up. Tale metodo, infatti, sfrutta dati già disponibili nella fase di pre-trattamento per la costruzione del modello. Ciò comporta due vantaggi principali: innanzitutto la capacità di compensare la variabilità inter-frazione nella posizione e nel movimento del tumore che si riscontra tra la fase di pianificazione e la fase di trattamento; in secondo luogo il modello non necessita dell'utilizzo di imaging radiografico non terapeutico per l'estrazione dei parametri di correlazione interno\esterno. Un altro vantaggio della tecnica proposta è rappresentato dall'utilizzo di un sistema di tracking ottico marker-based non invasivo per l'estrazione del segnale respiratorio surrogato con il quale il modello viene guidato. Rispetto ai sistemi di imaging di superfici markerless, il dispositivo optoelettronico marker-based consente di rilevare le coordinate 3D dei marcatori con una frequenza molto elevata, ciò si traduce nella possibilità di determinare i parametri di fase e ampiezza respiratoria in tempo reale.

In conclusione, nonostante il presente studio sia limitato ad un numero di pazienti ristretto, i risultati della tecnica di tumor tracking proposta sono promettenti. Come sviluppo futuro, vi è la necessità di estendere la valutazione di accuratezza ad un numero di pazienti e di frazioni di trattamento superiore, incrementando anche l'intervallo temporale di valutazione. Inoltre un interessante sviluppo sarebbe quello di determinare lo shift della linea di base a partire dalla posizione 3D dei marker applicati al paziente, utilizzando il sistema di tracking ottico. Questo permetterebbe di determinare la baseline istante per istante compensando così eventuali shift che si possono verificare in un respiro spontaneo tra i diversi cicli respiratori. Infine il metodo proposto potrebbe rappresentare

una possibile soluzione per il trattamento di tumori polmonari con adroterapia, che ad oggi non è utilizzata a causa dei limiti di accuratezza geometrica delle tecniche di localizzazione della lesione.

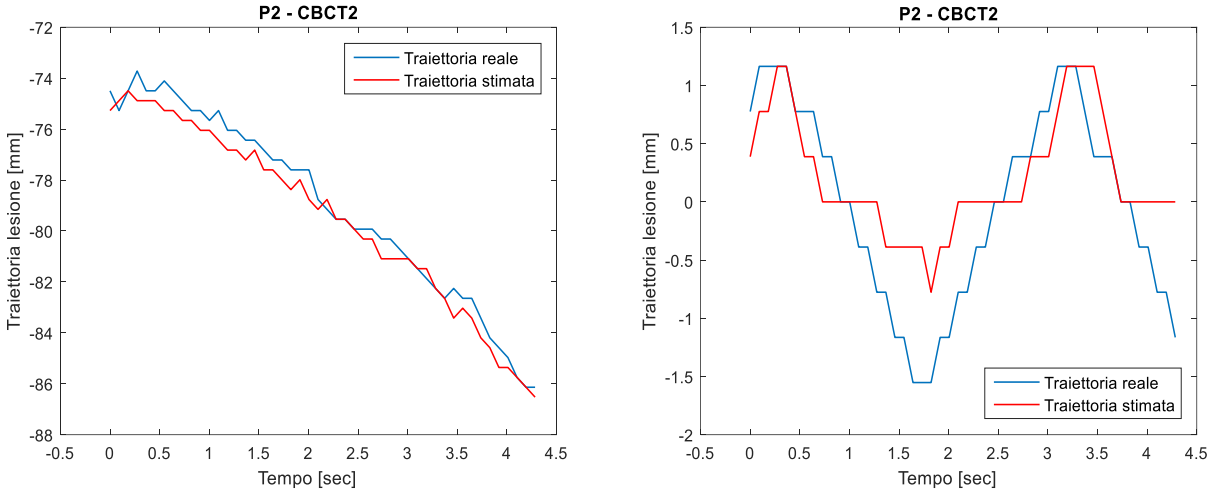


Figura A. *Confronto tra la traiettoria reale, identificata sul secondo dataset di proiezioni CBCT, e la traiettoria stimata da modello della lesione tumorale nel paziente n.2. A sinistra sono riportate le traiettorie in direzione orizzontale, a destra le traiettorie in direzione verticale dove il picco positivo indica la fase di espirazione, il picco negativo la fase di inspirazione.*

Summary

Radiotherapy is a clinical practice that uses ionizing radiation for the treatment of tumors and exploits the property of such radiation to produce severe damages on the DNA of target cells. The effectiveness of this method depends on the ability to deliver an adequate radiation dose to the target, in order to ensure a good local control, while sparing the surrounding healthy tissues and organs at risk. In conventional radiotherapy, ionizing radiation is delivered relying on X-ray photons, that show an exponential decay of the released energy as a function of tissue depth. In the last few years, a new technique for tumors treatments, called hadrontherapy, was developed. This method uses charged particles (hadrons) that, differently from photons, release a little energy to superficial tissues, and deposit most of their energy at a specific depth (the so-called Bragg peak) which depends on the initial energy of the beam. The physical properties of hadrons allow conforming the dose to the lesion with high precision, but they produce serious damages in case of misalignment between the beam and the target. The selectivity of hadrons cannot be fully exploited, unless improving the target volume definition and the accuracy in dose delivery.

The movements of internal organs due to physiological processes inherently cause a movement of the lesions in the thoraco-abdominal area. These movements, generally called organ motion, can compromise the accuracy and the efficacy of the radiotherapy treatment, because they can cause errors in tumor localization and dose delivery. The present thesis work focuses on the radiotherapy of lung cancer, a process that is affected by physiological movements due to respiration that takes place during all treatment phases. In the planning phase, the main method to compensate respiration movements is the acquisition of time-resolved CT (4D CT), a series of tomographic slices of the patient's anatomy that are acquired synchronously with a breathing surrogate. The slices are sorted according to the respiratory phase or amplitude of the surrogate, obtaining multiple CT volumes at different breathing states. In the treatment phase, the tumor intra-fraction movements are compensated by the use of different techniques, like breath-hold or respiratory gating, which provide the delivery of the radiation dose only in certain ranges of the respiratory cycle. The tumor tracking technique has recently been introduced in clinical practice for organ motion compensation. This technique entails (i) the real-time localization of the tumor and (ii) the repositioning of the radiation beam in order to follow the movements of the lesion, allowing continuous irradiation and thus reducing the overall treatment duration.

The implementation of the tumor tracking technique is more complicated with respect to other compensation methods, because it requires the detection of the real-time tumor position during

treatment. The most accurate real-time methods for target detection are direct methods that rely on the acquisition of X-ray images of the lesion or of radiopaque clips implanted on the target. Because of the invasiveness due to the use of ionizing radiation, these methods cannot be applied for prolonged monitoring of target movements, therefore different methods of indirect tracking were developed. The indirect methods used in clinical practice are based on internal-external correlation models which estimate the trajectory of the lesion from a respiratory surrogate signal, that is usually extracted from the motion of the patient's external surface and is acquired with a non-invasive optical system. Hence, the advantage of indirect methods is represented by a continuous monitoring of target position and movements during the whole treatment process. In the last few years, alternative approaches have been developed for indirect tracking of the lesion based on the use of respiratory motion models, built from 4D CT data acquired during the planning phase. These methods avoid the additional acquisition of X-ray images required for the initialization of internal-external correlation parameters.

The purpose of this thesis work is the development and evaluation of an indirect tracking technique to compensate intra-fraction organ motion in lung tumor treatments, based on patient-specific respiratory motion models built from time-resolved Cone-Beam CT (4D CBCT). CBCT is a tomographic imaging technique with conical acquisition geometry, in which two-dimensional projections are acquired at different angles around the patient, reconstructing a 3D volume through the Filtered Back-Projection algorithm. This scan is usually performed for the daily patient set-up before the treatment process, in order to check and correct any errors in the positioning of the patient. The 4D CBCT images are built by integrating the planning 4D CT data with the CBCT projections datasets that are acquired in the set-up phase. The advantage of a model obtained from CBCT data, with respect to a model built from CT data, is represented by the ability to explain inter-fraction variability between planning and treatment phases, avoiding the need to compensate this shift through additional non-therapeutic X-ray image acquisition. The proposed motion model is driven by a respiratory surrogate signal, which is extracted from the motion of multiple markers placed on the patient's external surface, acquired with a non-invasive optoelectronic system. The employed method requires the temporal synchronization between the optoelectronic system and the CBCT imaging system, so that the markers trajectory can be obtained in correspondence of CBCT acquisitions time.

The development and experimental evaluation of the proposed tumor tracking method is based on real clinical data, acquired at the Fondazione Salvatore Maugeri in Pavia. The database includes 3 patients with a lung tumor treated by Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT). The collected data for each patient include: the 4D CT scan acquired during the planning phase, two CBCT scans performed at the beginning and the end of the treatment session, and the file containing the 3D coordinates of

multiple passive markers placed on the patient's surface and are acquired during the whole session by the optoelectronic system directly into the treatment room. While the first dataset of CBCT projections was used to build the respiratory motion model, the second CBCT scan was used to simulate a real treatment situation, providing to the model an input dataset different from the one used for its construction. The CBCT imaging system used at Fondazione Salvatore Maugeri is the Varian On-Board Imager (OBI) system, which is composed by an X-ray source and a flat-panel detector that rotate around the patient with the gantry system, acquiring about 680 projections with a frequency of 11 Hz. The optoelectronic system installed in the same treatment room is composed by 3 BTS Bioengineering SmartDX-100 cameras, fixed in semicircle to the ceiling of the room at the patient foot. The optoelectronic system provides the 3D position of the markers reconstructed in the isocentric reference frame at a frequency up to 100 Hz.

During the first phase of the thesis work, a synchronization method was implemented between the optoelectronic system and the CBCT imaging system, and its accuracy was evaluated using a motorized moving phantom that simulated the patient's breathing. The method is based on the optical tracking of a rotating component of the CBCT system. Three passive markers fixed to the detector of the CBCT system, which rotate around the patient during the acquisition of projections, are tracked with the optoelectronic system for a range of interest of about 30° of rotation. Two linear models were implemented: the coordinate/angle model, that defines the relation between the 3D coordinates of the marker on the detector and the rotational gantry angles, and the angle/time model, that defines the relation between the rotational gantry angles and the time elapsed since the beginning of the CBCT acquisition. To evaluate the accuracy of the synchronization process, two tests were carried out: in the first trial, the 3D coordinates of the markers fixed to the detector panel were acquired in correspondence of 6 known gantry angle in the range of interest. The angle values estimated from markers coordinates, using the implemented coordinate/angle model, were compared to the real angles. All angular differences were lower than 0.1°, with a median value ± interquartile range equal to 0.03°±0.04°. In the second test, nine trials were performed on the motion phantom, on which a radiopaque marker was attached. The marker trajectory acquired by the optical system was compared to the trajectory extracted by segmenting the marker position on the CBCT projection, after the implementation of the synchronization method. The temporal deviation between two synchronized signals was equal to 16,0msec ± 14,3msec (median ± interquartile range). These results showed high accuracy of the developed synchronization method.

The second phase of the work was about the construction of a patient-specific respiratory motion model which allows to obtain a prediction of the 3D position of the tumor lesion, by

integrating the anatomical information of the CBCT images with the displacement of patient's external surface obtained by optical tracking system. Using the 3D coordinates of the markers applied to the thoraco-abdominal surface, a respiratory surrogate signal is reconstructed through the K-means clustering algorithm, which provides an average of the contributions of each marker. The respiratory surrogate signal, synchronized with the CBCT system, is used both for 4D CBCT volume reconstruction and for the extraction of phase and amplitude signals which are provided in input to the model. The motion model is expressed in terms of deformation vector fields (DVFs) obtained by applying a deformable registration between the mean CBCT volume, used as reference, and each one of the ten 4D CBCT volumes. The model receives as input the reference volume, the ten DVFs and the respiratory phase and amplitude extracted from the surface surrogate signal. The output provided by the model is a 3D volume obtained by interpolating the DVFs in correspondence of the input phase and amplitude factor.

The proposed respiratory motion model was built from the surface and projection datasets associated to the first CBCT scan acquired at the beginning of each patient's fraction. By using the Motion Compensated Reconstruction (MCR) method proposed by [Rit, 2009], ten 4D CBCT volumes were reconstructed, each one associated to a different respiratory phase. The advantage of the MCR technique is the possibility to use all the CBCT projections from the available dataset to reconstruct a single respiratory phase, integrating the movements information of the planning 4D CT, without the need of acquiring further projections. The MCR method requires the definition of 4D DVFs obtained from the 4D CT scans. For each CT phase, taken as a reference, the 4D DVF defines the displacement from the reference to all other CT phases. Each projection of the CBCT scan was related to a respiratory phase, indicating with phase 0 the inspiratory phase and with phase 5 the expiratory phase. The instantaneous value of the respiratory phase associated to each CBCT projection was calculated as the angle of the Hilbert transform applied to the respiratory surrogate signal. Each 4D CBCT volume is reconstructed by back-projecting all CBCT images, integrated with the motion information described by the corresponding 4D DVF. The patient-specific respiratory motion model was generated from a dataset of ten DVFs which describe the movements of each voxel between the mean CBCT reference volume and the ten 4D CBCT volumes obtained with the MCR method. The information about the respiratory phase and amplitude, used as driving parameters of the model, was extracted from the synchronized surrogate signal with the Hilbert transform method. The model DVFs were interpolated at the corresponding phase and scaled according to the amplitude factor, in order to amplify or reduce the movements of the lesion. The resulting DVF was then applied to the mean CBCT reference volume to obtain the output volume, which contains the 3D estimated position of the lesion.

The accuracy of the proposed tracking approach was evaluated both on the first and on the second CBCT scan, after compensating the baseline shift due to the set-up correction carried out after the first CBCT. The baseline shift is represented by a DVF which describes the voxel's movements between the mean CBCT pre-treatment volume and the mean CBCT post-treatment volume. The baseline DVF is then applied to the model reference volume in the updating phase of the model, right before the interpolation of the DVFs. The accuracy evaluation was based on the comparison between the real tumor trajectory (identified on CBCT projections through a semi-automatically template matching method) and the trajectory estimated with the motion model. The 3D volume of the lesion was first extracted from the volumes estimated for each CBCT projection, and then projected at the corresponding detector angle in order to get the 2D representation on the CBCT image plane. The estimated 2D tumor position was obtained through a template matching procedure and then compared with the real position. Among all the acquired projections, only the ones in which the real target identification was possible were considered, while the images in which the anatomical structures were overlapped to the tumor were rejected. An average of 58 CBCT projections were analyzed, which corresponds to about 5 seconds of the scan.

The tracking error was calculated as the median value of the absolute difference between the real tumor trajectory and the estimated trajectory of the model (Figure A). The median errors calculated on both CBCTs were less than 1.5 mm for the horizontal image direction, and 0.78 mm for the vertical direction. Note that the horizontal direction is a combination of antero-posterior (AP) and medio-lateral (ML) tumor motion, whereas the vertical direction is only representative of superior-inferior (SI) motion. The difference between the horizontal and vertical error was found to be statistically significant (Wilcoxon rank sum test, p-value < 0.05) confirming the different origin of the errors. Spearman correlation coefficients, calculated between the real trajectory and the estimated trajectory, also highlighted a significant correlation (p-value < 0.05) along the vertical direction for both scans, with a median value equal to 0.84. The obtained accuracy results proved to be comparable to state-of-the-art indirect tumor tracking methods based on internal\external correlation or on model built from 4D CT planning images.

The proposed tumor tracking approach shows important advantages compared to current methods used in clinical practice for radiotherapy treatments of extra-cranial lesion. For instance, compared to breath-hold or respiratory gating methods, the technique shows the advantage to guarantee a continuous dose delivery, not limited to certain breathing intervals, reducing the overall duration of the radiotherapy treatment. Moreover, the patient-specific respiratory motion model differs from the state-of-the-art indirect tracking methods because it is obtained through the

integration of 4D CT information with the information provided by 4D CBCT projections acquired during set-up phase. Therefore, for the construction of the model, the proposed method exploits data that are already available in the pre-treatment phase. This approach provides two main advantages: first of all, the proposed model is able to compensate inter-fraction variability in tumor position and motion that occurs between planning phase and treatment phase; secondly, the model does not require the use of non-therapeutic radiographic imaging for the extraction of internal/external correlation parameters. A further advantage is given by the use of marker-based optical tracking system for the extraction of the respiratory surrogate signal, by which the model is driven. Compared to marker-less surface imaging systems, a marker-based optoelectronic device allows to acquire the 3D coordinates of the surface markers with high frequency, and thus the respiratory phase and amplitude can be determined in real-time.

In conclusion, despite this study is limited to a restricted number of patients, the results of the proposed tumor tracking technique are promising. Future work will be focused on extending the accuracy evaluation to a higher number of patients and treatment fractions, increasing the temporal evaluation range as well. Another interesting development would be to determine the model baseline shift directly from the 3D marker position applied to the patient, acquired by the optical tracking system. With this approach, the baseline can be defined instant by instant, thus compensating any shifts that may occur in a spontaneous breath, among the different respiratory cycles. In the end, the proposed method could be a possible solution for the treatment of lung tumor with hadrontherapy, that is currently unused due to the limits in the geometric accuracy of the tumor localization technique.

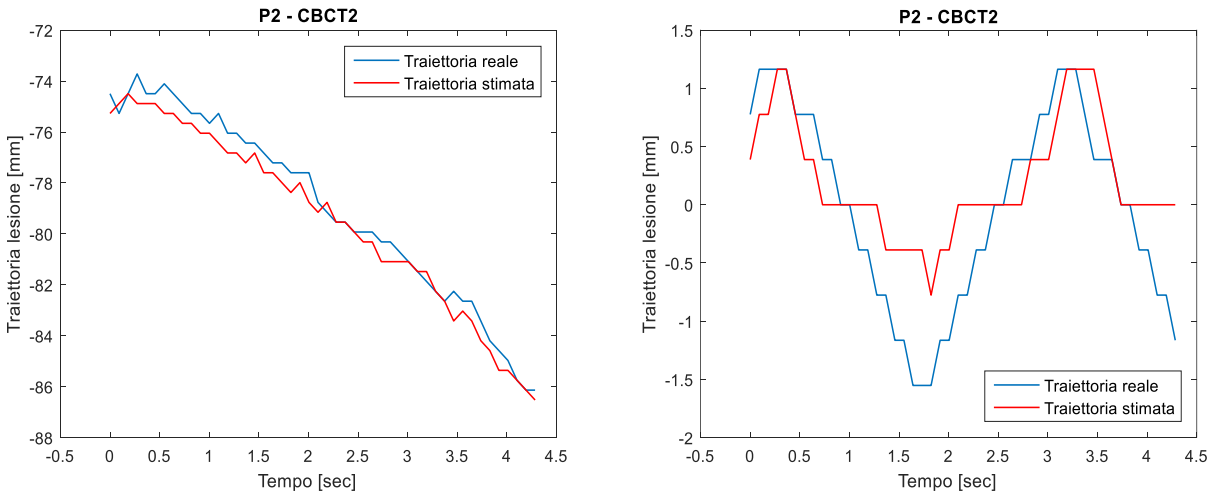


Figure A. *Comparison between the real tumor trajectory, identified on the second CBCT projections dataset, and the trajectory estimated with the motion model for the patient n.2. On the left is represented the trajectory in horizontal direction, on the right the trajectory in vertical direction. The positive peak denotes the expiration phase, while the negative peak denotes the inspiration phase.*

1 Introduzione

1.1 Radioterapia convenzionale

La radioterapia è un particolare tipo di terapia fisica che utilizza le radiazioni ionizzanti per il trattamento di patologie tumorali. Nella radioterapia tradizionale le radiazioni ionizzanti utilizzate sono i fotoni (raggi X e gamma), che provocano un danno irreparabile nel DNA delle cellule bersaglio. L'energia che viene depositata nei tessuti irradiati porta infatti alla produzione di radicali liberi che danneggiano il patrimonio genetico delle cellule malate, rendendole incapaci di proliferare: il tumore cosi trattato non è più in grado di crescere e si riduce progressivamente. Mentre i tessuti sani sono in grado di riparare i danni al DNA in tempi piuttosto brevi, le cellule tumorali sono provviste di meccanismi di recupero meno efficienti. Per questo motivo la dose viene frazionata, ovvero si somministrano dosi di radiazioni ripetute ad intervalli di tempo intermedi tra i tempi di recupero dei tessuti tumorali e quelli dei tessuti sani, in modo da ottenere trattamenti efficaci e con effetti collaterali contenuti. Quindi a parità di energia assorbita il danno al tessuto tumorale è maggiore rispetto a quello del tessuto sano (Figura 1.1) [Barnett, 2009].

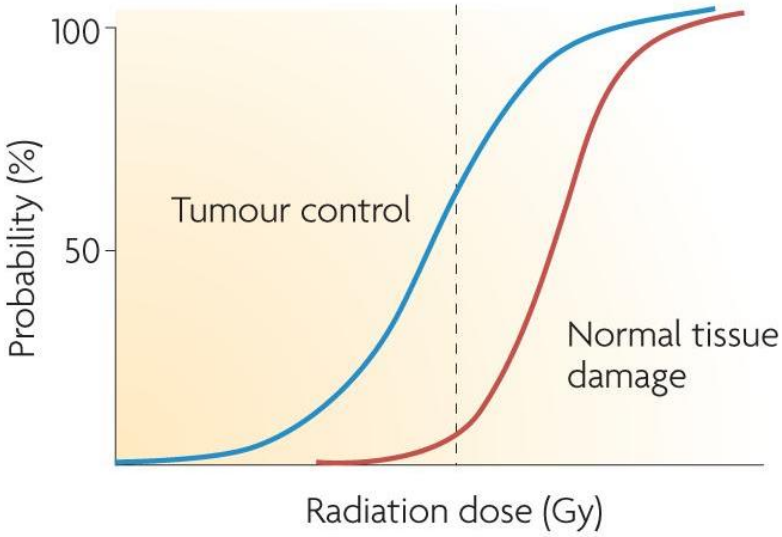


Figura 1.1. *A parità di energia assorbita (linea tratteggiata) la probabilità di danno alle cellule tumorali è maggiore rispetto a quella del tessuto sano.*

Nonostante sia una tecnica ampiamente utilizzata, la radioterapia tradizionale presenta delle controindicazioni associate all'utilizzo delle stesse radiazioni ionizzanti, che potrebbero danneggiare i tessuti sani e provocare l'insorgenza di lesioni secondarie [Schulz-Ertner, 2006]. Elevate dosi di radiazioni garantiscono un miglior controllo locale della lesione, ma è estremamente importante che

la tollerabilità dei tessuti sani circostanti venga rispettata [Orecchia, 1998]. Assume quindi una notevole importanza pianificare il trattamento radioterapico per consentirne un'esecuzione estremamente accurata, garantendo il rilascio della dose sul volume tumorale e risparmiando i tessuti sani adiacenti. Per ottenere una maggiore conformazione geometrica della distribuzione della dose sul volume bersaglio, in radioterapia tradizionale si utilizzano più fasci di fotoni provenienti da diverse direzioni, che si intersecano in corrispondenza della lesione. Ciò consente di rilasciare un'elevata densità di energia nella massa tumorale [Goldsmith, 2012]. Affinché un trattamento radioterapico sia efficace, è necessario conoscere con estrema accuratezza la posizione del tumore, in modo da indirizzare il fascio di radiazioni in maniera corretta. Disallineamenti tra il fascio di particelle e il target possono originare infatti danni collaterali ai tessuti sani irradiati, oltre che un controllo non adeguato della malattia [Khang, 2015].

1.2 Adroterapia

L'adroterapia è una forma avanzata di radioterapia che consente un miglioramento nel trattamento dei tumori. A differenza della radioterapia tradizionale, nella sua forma avanzata è previsto l'uso di particelle cariche, dette adroni, tra cui i protoni e gli ioni carbonio. Diversi sono i vantaggi che la terapia adronica porta al trattamento di lesioni tumorali rispetto alla radioterapia convenzionale. Il primo grande vantaggio è che le particelle cariche penetrano nel tessuto umano in modo differente rispetto ai raggi X, ottenendo una più selettiva distribuzione di dose in relazione alla profondità del tessuto [Jiang, 2012]. Rispetto ai raggi X che vengono assorbiti dai tessuti attraversati e mostrano un decadimento esponenziale della dose di radiazione con l'aumentare della profondità di penetrazione, gli adroni depositano una piccola energia a livello degli strati superficiali di tessuto, per rilasciare poi la massima energia ad una determinata profondità (picco di Bragg), dipendente dall'energia iniziale del fascio (Figura 1.2). Le proprietà fisiche intrinseche degli adroni permettono quindi di conformare la dose intorno al tumore con maggiore precisione, risparmiando i tessuti sani circostanti che sono soggetti a meno radiazioni ionizzanti [Berman, 2015].

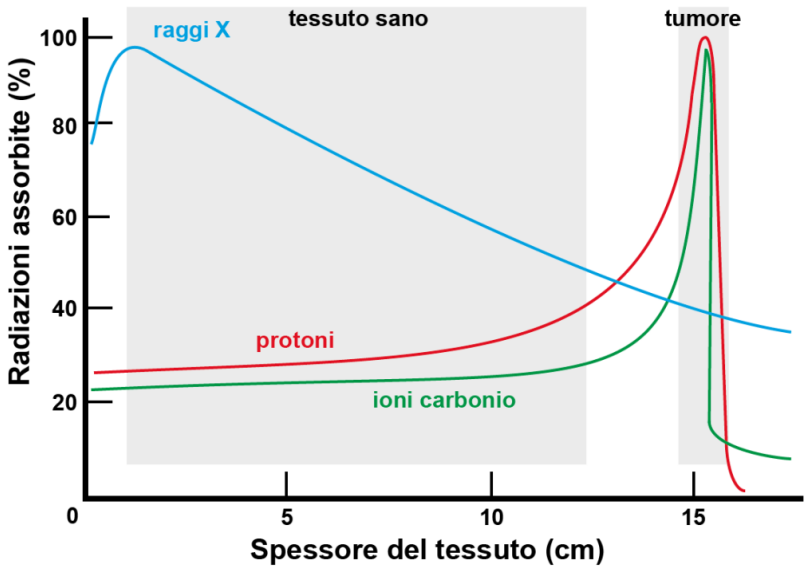


Figura 1.2. *Percentuale di energia assorbita dai tessuti in funzione della profondità raggiunta da una particella. I raggi X penetrano più profondamente ma la dose assorbita ha un decadimento esponenziale mentre per i protoni e gli ioni carbonio la dose aumenta con l'aumentare dello spessore, fino al picco di Bragg.*

Il secondo vantaggio dell'adroterapia è la più elevata efficacia radiobiologica relativa (Relative Biological Effectiveness – RBE) delle particelle cariche, in particolare degli ioni carbonio. L'RBE è definita come il rapporto tra la dose di raggi X e quella della particella specifica che produce lo stesso effetto di ionizzazione nei tessuti. Essa dipende da diversi fattori, tra i quali la carica e la velocità della particella, la concentrazione di ossigeno nel tessuto e la fase del ciclo cellulare in cui le cellule tumorali si trovano al momento dell'irradiamento. L'RBE degli ioni carbonio raggiunge valori fino a 3 volte superiori rispetto ai raggi X, provocando danni irrimediabili al DNA della cellula tumorale [Tsujii, 2008].

Per i vantaggi riportati, l'adroterapia viene utilizzata in particolare per il trattamento di tumori situati in prossimità di organi critici, come i tumori dell'occhio o del cervello, che con la radioterapia convenzionale non possono essere irradiati a dosi sufficientemente elevate da essere efficaci per curare la malattia. L'adroterapia viene inoltre utilizzata per il trattamento di tumori "radio-resistenti", cioè tumori che per il loro comportamento biologico sono curabili con minori probabilità dalla radioterapia convenzionale [Liu, 2011]. Tuttavia, disallineamenti tra il fascio e le cellule bersaglio risultano ancora più gravi nel caso dell'adroterapia, a causa dei gradienti di dose più elevati e della maggiore quantità di energia rilasciata. La maggiore selettività degli adroni non può quindi essere sfruttata pienamente senza un'elevata accuratezza nell'individuazione del volume target e nell'erogazione della dose.

1.3 Iter del trattamento radioterapico

L'obiettivo della radioterapia è il raggiungimento di un buon controllo locale della lesione, risparmiando il più possibile i tessuti sani circostanti e gli organi a rischio. Questo vuol dire fornire un'elevata dose di radiazione alla lesione tumorale, minimizzando invece la dose a cui sono esposti i tessuti nell'intorno del bersaglio. Il trattamento radioterapico si compone di due fasi: la pianificazione e l'irradiazione.

1.3.1 Pianificazione

La fase di pianificazione del trattamento radioterapico prevede l'acquisizione di immagini di Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) della zona anatomica di interesse, ovvero volumi 3D ricostruiti a partire da sezioni tomografiche planari (slice). Su queste immagini viene identificata la lesione tumorale, contornando manualmente il volume target che deve essere irradiato. Si definiscono in particolare tre volumi:

- Il Gross Tumor Volume (GTV) che rappresenta il volume tumorale macroscopico.
- Il Clinical Target Volume (CTV) che aggiunge al GTV eventuali estensioni microscopiche del tumore non visibili nelle immagini diagnostiche. Questa quantità è chiamata *subclinical involvment* ed è un valore stabilito in base all'esperienza medica e agli studi clinici effettuati.
- Il Planning Target Volume (PTV) ottenuto aggiungendo al CTV due ulteriori margini di sicurezza, l'Internal Margin e il Setup Margin, i quali tengono conto delle variazioni anatomo-patologiche del paziente, delle incertezze nelle procedure di acquisizione delle immagini e posizione del paziente (setup), e delle inaccuratezze geometriche e dosimetriche legate all'apparecchiatura e alla tecnica di irradiazione. Il volume cosi ottenuto è definito come Planning Target Volume (PTV), che corrisponde al volume bersaglio pianificato, cioè utilizzato per il calcolo della distribuzione di dose (Figura 1.3) [van Herk, 2004].

Sulla base di questi volumi, che rappresentano il metodo più comune per compensare errori di setup o modificazioni dell'anatomia, vengono definite la distribuzione di dose e le caratteristiche dei campi di trattamento (direzione, energia) [Driver, 2004].

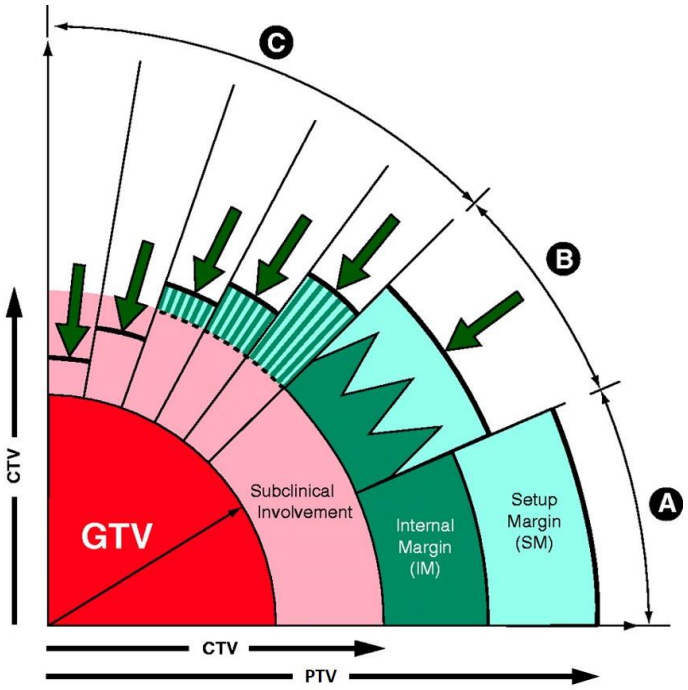


Figura 1.3. *Rappresentazione dei volumi GTV, CTV e PTV e dei margini di sicurezza.*

1.3.2 Irradiazione

La fase di irradiazione è composta a sua volta da due parti: la fase di setup del paziente e l'erogazione della dose di radiazione.

- La fase di setup viene effettuata all'inizio di ogni seduta di trattamento e consiste nel posizionamento del paziente in accordo con la configurazione geometrica della fase di pianificazione. In primo luogo l'allineamento iniziale viene svolto grazie all'utilizzo di sistemi laser il cui punto di incontro stabilisce l'isocentro della sala di trattamento. Essi vengono allineati con i punti fiduciali definiti in fase di pianificazione. Il posizionamento del target può essere verificato e corretto tramite l'acquisizione di immagini dell'anatomia del paziente e si parla in questo caso di *radioterapia guidata da immagini (Image-Guided Radiation Therapy, IGRT).* Nella IGRT i macchinari per la radioterapia sono dotati anche di sistemi di imaging che permettono l'acquisizione di immagini 2D o 3D in sede di trattamento [Richmond, 2012]. Alcuni sistemi, per individuare la posizione 3D del target interno, utilizzano doppie proiezioni radiografiche, acquisite mediante due coppie di sorgente-detettore simmetriche [Kilby, 2010]. La posizione della lesione interna viene quindi confrontata con la posizione definita in fase di pianificazione confrontando le immagini acquisite in sala di trattamento con le immagini DRR (Digitally Reconstructed Radiographs), generate proiettando all'angolo corrispondente il volume CT di pianificazione. Le DRR non sono immagini reali ottenute da un'interazione

radiazione-paziente, ma sono ricavate attraverso un algoritmo che permette di produrre immagini 2D a partire da volumi 3D. Da questo confronto si ricavano i parametri di rototraslazione da applicare al paziente per correggere il posizionamento rispetto alla fase di pianificazione. Il sistema di imaging 3D più diffuso è quello della Cone-Beam CT (CBCT). Le CBCT sono immagini tridimensionali ricostruite a partire da proiezioni bidimensionali acquisite a diverse angolazioni intorno al paziente mediante un sistema rotante composto da sorgente a raggi X e pannello detettore [Chan, 2011]. Solitamente vengono acquisite circa 650 proiezioni per rotazioni complete del gantry di 360° e la velocità di rotazione determina il numero di immagini acquisite per rivoluzione. Le proiezioni multiple acquisite a diverse angolazioni vengono poi elaborate mediante l'algoritmo di Filtered Back-Projection [Feldkamp, 1984] che fornisce in uscita il volume 3D ricostruito [D'Acunto, 2016]. Per la correzione e la verifica del posizionamento del paziente a partire da volumi CBCT viene inizialmente effettuata una registrazione rigida tra l'immagine CT di planning e l'immagine CBCT acquisita in fase di setup. A partire da questa registrazione vengono calcolate le correzioni da effettuare sulla posizione attuale del paziente affinché essa risulti allineata con quella di pianificazione.

- Durante la fase di erogazione invece vengono emessi i fasci radianti definiti nel piano di trattamento.

1.4 Tumore al polmone: dati epidemiologici

Nel 2016 in Italia il cancro al polmone rappresenta l'11% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale e, in particolare, il 15% di queste nei maschi e il 6% nelle femmine (Tabella 1.1). A fornire un quadro aggiornato delle neoplasie nel nostro Paese è il rapporto Aiom, l'Associazione italiana di oncologia medica, che grazie alla collaborazione dell'Associazione italiana registro tumori (Airtum) ha raccolto una grande quantità di dati [AIOM-AIRTUM, 2016]. Il tumore al polmone negli uomini rappresenta il secondo tumore per incidenza, sia nei soggetti fra i 50 ed i 69 anni (15%) sia in quelli sopra i 70 anni (17%). Nelle donne è invece la quarta neoplasia fra i 50 e i 69 anni (7%) e la terza al di sopra dei 70 anni (7%).

Tabella 1.1. *Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Dati AIRTUM 2008-2012.*

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (19%)	Mammella (30%)	Mammella (14%)
2°	**Polmone (15%)**	Colon-retto (13%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (13%)	**Polmone (6%)**	**Polmone (11%)**
4°	Vescica (11%)	Tiroide (5%)	Prostata (10%)
5°	Stomaco (4%)	Utero corpo (5%)	Vescica (7%)

L'incidenza del tumore al polmone varia notevolmente in funzione di diversi fattori, come sesso, età, fattori di rischio ma anche regione di residenza. Il fumo di sigaretta è il più rilevante fattore di rischio per l'insorgenza di un carcinoma polmonare: ad esso è infatti attribuibile l'85-90% di tutti i tumori polmonari. L'andamento temporale dell'incidenza dei diversi tipi di tumori polmonari riflette l'andamento di questo principale fattore di rischio. Si è osservata una marcata diminuzione dell'incidenza negli uomini (in relazione ad una marcata riduzione dell'abitudine al fumo) pari a -2,0%/anno negli anni più recenti (Figura 1.4). A questa tendenza purtroppo fa riscontro un aumento dei nuovi casi tra le donne, +2,6%/anno (correlato ad un aumento dell'abitudine al fumo) (Figura 1.5). Secondo il rapporto Aiom, ulteriori fattori di rischio sono rappresentati dal fumo passivo, esposizioni ambientali o professionali a radon, amianto e metalli pesanti, processi infiammatori cronici e predisposizione genetica.

Il tumore al polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (il 26% del totale delle morti oncologiche) e la terza causa nelle femmine (11% del totale delle morti oncologiche), dopo mammella e colon-retto. Anche per la mortalità, l'analisi degli andamenti temporali conferma un decremento negli uomini (-2,6%/anno nel periodo più recente) e un costante incremento nelle donne (+2,0%/anno nel periodo 1999-2016). Cosi come per l'incidenza, anche questo dato è da porre in relazione al diverso andamento dell'abitudine al fumo nei due sessi negli ultimi due decenni. In considerazione della frequente diagnosi in stadio avanzato e della limitata efficacia dei trattamenti, il tumore del polmone rimane ancora oggi una neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole.

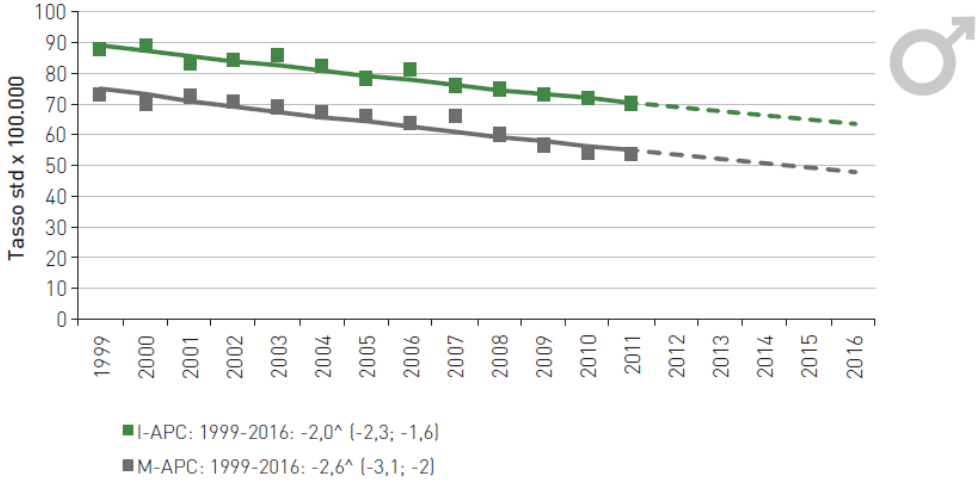


Figura 1.4. *Tumore del polmone, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.*

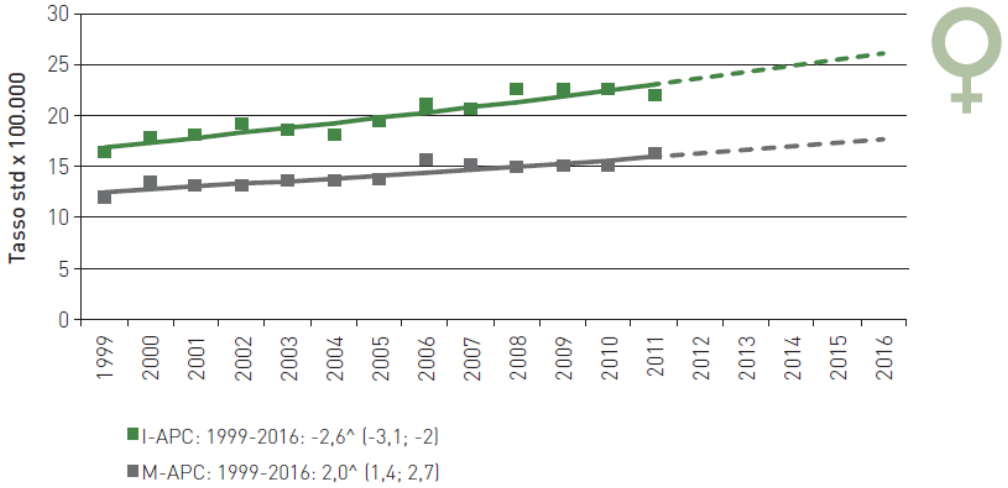


Figura 1.5. *Tumore del polmone, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.*

1.5 Organ Motion

In radioterapia si distingue tra *organ motion* inter-frazione e intra-frazione.

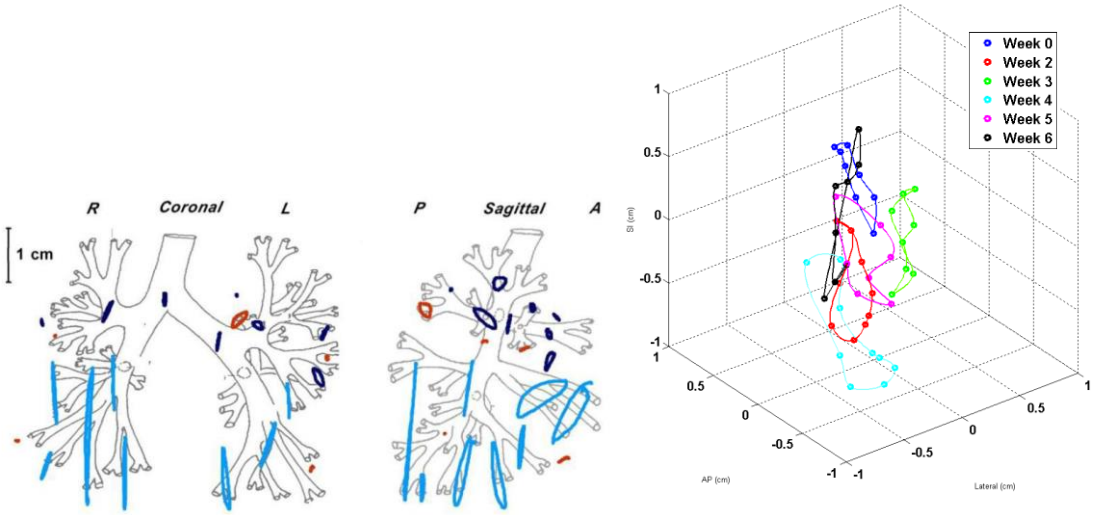
- L'organ motion inter-frazione è dovuto a processi il cui effetto è apprezzabile solo tra diverse sedute di trattamento, come variazioni di posizione e dimensione del target dovute ad esempio ad errori di posizionamento (setup) del paziente o a modificazioni dell'anatomia interna [Stroom, 2002]. Per spiegare l'organ motion inter-frazione l'approccio convenzionale consiste

nell'aggiungere un margine attorno al Clinical Target Volume, che sia rappresentativo delle variazioni di posizionamento e dimensione della lesione tumorale [ICRU, 1999].

- L'organ motion intra-frazione è invece il movimento della lesione tumorale riscontrabile all'interno della stessa seduta di trattamento. La causa di tali movimenti è legata ai processi fisiologici derivanti dall'attività dei sistemi respiratorio, cardiocircolatorio e gastrointestinale. Gli spostamenti degli organi interni e le deformazioni risultanti da tali processi portano inevitabilmente al movimento anche delle lesioni tumorali che si trovano nel distretto toraco-addominale, come ad esempio i tumori al polmone [Cheung, 2006].

La causa principale dell'organ motion intra-frazione per i tumori al polmone è la respirazione. Alcuni studi hanno dimostrato che la direzione principale di movimento delle lesioni polmonari è quella superiore-inferiore, che le lesioni localizzate nel lobo inferiore dei polmoni presentano un'ampiezza di spostamento maggiore rispetto a quelle nel lobo superiore e che la lesione tumorale presenta un ciclo di isteresi, ovvero la traiettoria è diversa tra inspirazione ed espirazione (Figura 1.6) [Shirato, 2004]. Il respiro può variare in ampiezza, frequenza, linea di base e tali caratteristiche sono ovviamente diverse da soggetto a soggetto. Sun et al. [Sun, 2014] hanno studiato 34 pazienti affetti da diversi tipi di lesione polmonare (carcinoma squamoso, adenocarcinoma e carcinoma a piccole cellule), distinguendo il movimento indotto dalla respirazione tra lobo superiore (UL), medio (ML) ed inferiore (LL) e per direzione di movimento. Il risultato è una prevalenza di movimento in direzione superiore-inferiore (SI) di 8.4 ± 2.3 mm, 10.8 ± 9.6 mm, 11.6 ± 2.6 mm, rispettivamente per UL, ML, LL. Nella altre due direzioni (Antero-Posteriore e Medio-Laterale) l'ampiezza di movimento si assesta su un valore medio di 3.4 ± 0.9 mm e 2.7 ± 0.8 mm rispettivamente.

L'organ motion intra-frazione a cui è sottoposta la lesione durante il trattamento incide fortemente sulla qualità e sull'efficacia della radioterapia in quanto può comportare disallineamenti tra il bersaglio tumorale e il fascio di radiazione e quindi inaccuratezze nella distribuzione di dose. Per questo motivo risulta indispensabile il monitoraggio continuo della posizione e del movimento del tumore durante il trattamento per compensare i movimenti di organ motion [Keall, 2006].



a) Intra-frazione b) Inter-frazione

Figura 1.6. *a) Vista coronale e sagittale delle traiettorie di 21 lesioni tumorali ai polmoni. b) Cicli di isteresi di una lesione tumorale nelle diverse settimane di trattamento.*

1.5.1 Quantificazione dell'Organ Motion: la registrazione deformabile

La registrazione di immagini è uno strumento ampiamente utilizzato nella radioterapia allo scopo principale di individuare le deviazioni geometriche, tra la fase di pianificazione e la fase di trattamento, da applicare al paziente. Tale strumento trova inoltre applicazione nella quantificazione dell'organ motion. In generale la registrazione di immagini può essere definita come il processo di ottimizzazione volto a ricercare la trasformazione ottima che massimizzi la similarità tra due immagini [Zitová, 2003]. Ovviamente il processo di registrazione è applicabile anche a volumi 3D e si parla in questo caso di registrazione 3D. In Figura 1.7 è rappresentato il processo di registrazione:

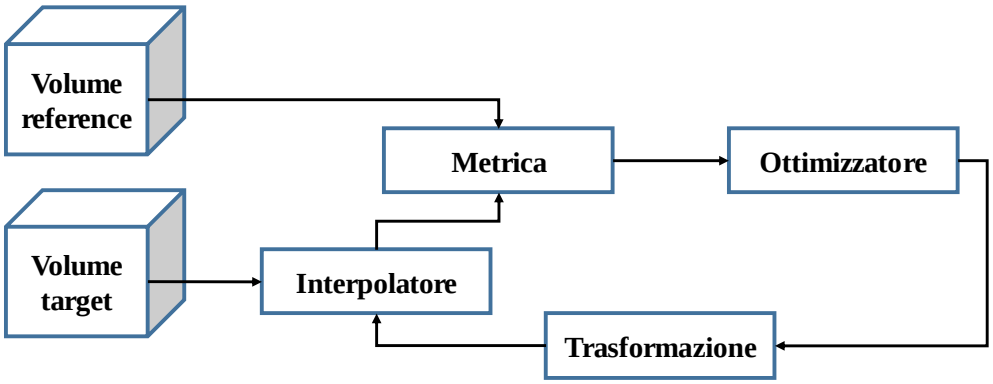


Figura 1.7. *Rappresentazione schematica del procedimento di registrazione 3D.*

Dove:

- la metrica definisce la similarità esistente tra il volume di reference e il volume target e dipende dal tipo di immagini da registrare le quali potrebbero aver una diversa origine (es. MRI/CT).
- L'ottimizzatore stabilisce una procedura matematica che mi permette di variare i parametri della trasformazione fino a quando la metrica è ottimizzata ed è quindi massimizzata la similarità tra i volumi.
- L'interpolatore permette di trasferire le coordinate del volume target nello spazio fisico delle coordinate del volume di reference.
- La trasformazione infine rappresenta l'applicazione della registrazione al volume target e può essere suddivisa in trasformazione rigida e deformabile.

La registrazione rigida consente di applicare al volume target esclusivamente rotazioni o traslazioni ed è pertanto definita da 6 parametri (3 rotazioni + 3 traslazioni). Come visto nel capitolo 1.3.2 è utilizzata per identificare gli spostamenti da applicare al paziente nella fase di set-up. Risulta invece più interessante per la quantificazione dell'organ motion la registrazione deformabile (Deformable Image Registration – DIR) in quanto consente di definire le deformazioni subite dagli organi a causa della natura non rigida del paziente. Questo tipo di registrazione può essere quindi utilizzata per descrivere gli spostamenti tra due volumi ricavati a diversi istanti temporali [Maintz, 1998]. La deformazione locale subita da ciascun voxel è rappresentata da un vettore che descrive lo spostamento dal voxel di reference al voxel target. Sarà chiamato quindi campo vettore deformazione (Deformation Vector Fields - DVFs) l'insieme dei vettori che descrive lo spostamento tra i voxel dei due volumi registrati.

Vi sono diversi metodi impiegati per calcolare i DVFs, ma il più utilizzato in applicazioni cliniche è il metodo della registrazione basato su B-splines. In questo caso il vettore deformazione viene definito solo per i vertici di una griglia regolare applicata alla griglia di voxel dell'immagine. Gli spostamenti dei voxel interni alle celle della griglia sono stabiliti interpolando i corrispondenti DVFs ai vertici (Figura 1.8).

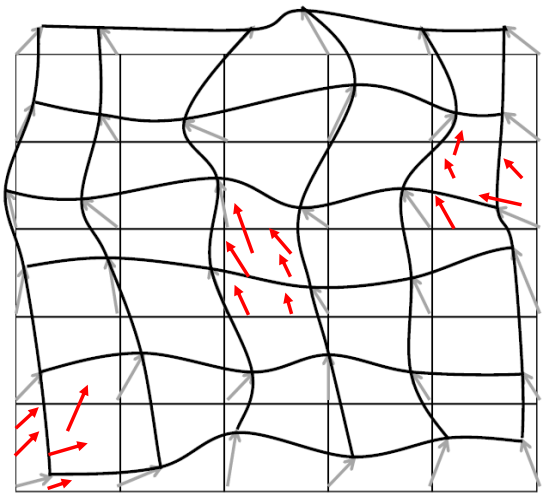


Figura 1.8. *Rappresentazione di una griglia B-splines (sullo sfondo) e dei vettori applicati ai vertici. I vettori interpolati nelle celle della griglia sono rappresentati in rosso.*

Il DVF è definito come:

$$v(x,y,z) = \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{M} \sum_{k=1}^{S} P(i,j,k) B_i(x) B_j(y) B_k(z) \tag{1.1}$$

Dove $P(i,j,k)$ sono i coefficienti da ottimizzare, $B_i(x)$ $B_j(y)$ $B_k(z)$ sono le basi delle B-splines pre-calcolate.

1.6 Compensazione dell'Organ Motion intra-frazione

I movimenti fisiologici legati alla respirazione interessano tutte le fasi del trattamento radioterapico e possono generare inaccuratezze sia in fase di pianificazione sia in fase di trattamento. La presenza di movimenti respiratori durante l'acquisizione di immagini di pianificazione (CT) e di verifica del setup (CBCT) è la causa di artefatti da movimento, che possono distorcere la definizione dei contorni del volume di interesse e quindi generare errori nel piano di trattamento o nel posizionamento del paziente. L'organ motion introduce errori significativi anche nella fase di somministrazione della dose, con il rischio di esporre i tessuti sani ad una dose elevata di radiazioni e di non erogare sufficiente dose al bersaglio tumorale [Bert, 2011]. Si può distinguere tra compensazione dell'*organ motion* in fase di pianificazione, in fase di set-up e in fase di trattamento.

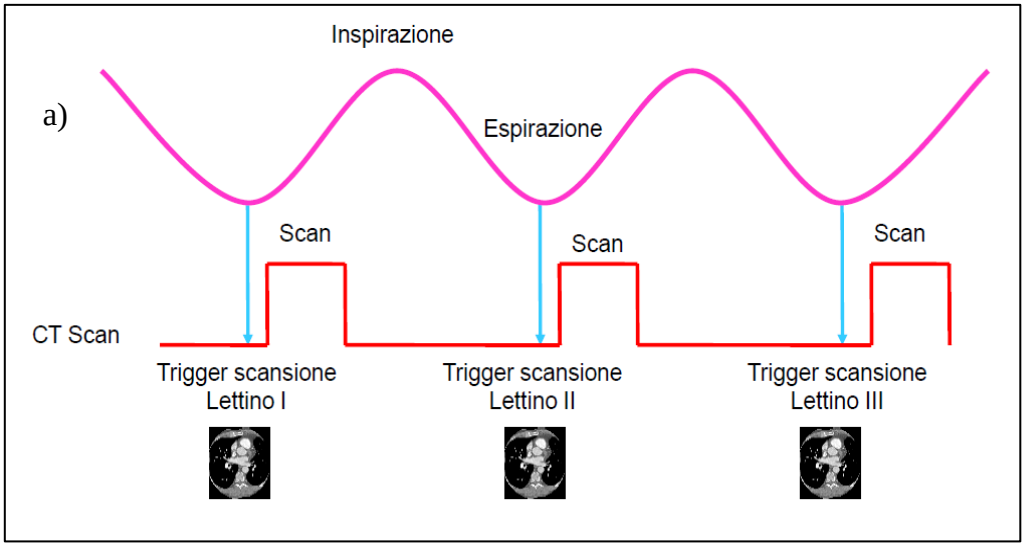
1.6.1 In fase di pianificazione

Un metodo che consente di minimizzare i problemi legati ai movimenti respiratori consiste nell'acquisire immagini CT risolte nel tempo (4D Computed Tomography – 4D CT). Il processo di

acquisizione di immagini di pianificazione 4D CT prevede l'acquisizione di slice dell'anatomia interna del soggetto, facendo traslare il lettino in direzione superiore-inferiore. Contemporaneamente si procede all'acquisizione di un segnale surrogato respiratorio, ottenuto solitamente monitorando l'andamento della superficie toraco-addominale del paziente. L'approccio 4D per la TAC può essere di due tipi:

- A priori (prospective): le immagini tomografiche sono acquisite solo in corrispondenza di una determinata fase respiratoria (Figura 1.9 (a));
- A posteriori (retrospective): per ciascuna posizione del lettino si acquisiscono più slice CT per un intervallo di durata uguale al ciclo respiratorio. Le slice CT vengono quindi riordinate a fine scansione e raggruppate convenzionalmente in 10 intervalli (bin) in base all'ampiezza (amplitude sorting) o alla fase (phase sorting) del segnale respiratorio sincronizzato (Figura 1.9 (b)) [Wink, 2006].

Nel caso di amplitude sorting, l'ampiezza tra il massimo e il minimo globale del segnale respiratorio viene suddivisa in un certo numero di intervalli (es. 10 bin). Per ogni intervallo si considera separatamente inspirazione ed espirazione e il primo intervallo corrisponde solitamente al minimo respiratorio, cioè a fine espirazione. Nel caso di phase sorting invece la fase respiratoria associata al segnale viene suddivisa in 10 intervalli e ogni slice CT viene assegnata ad un intervallo in base alla fase corrispondente del segnale respiratorio al momento dell'acquisizione. È bene tener presente che nel caso di un paziente con segnale respiratorio molto irregolare viene messo in discussione il corretto ordinamento delle immagini determinando artefatti nella ricostruzione del volume acquisito.



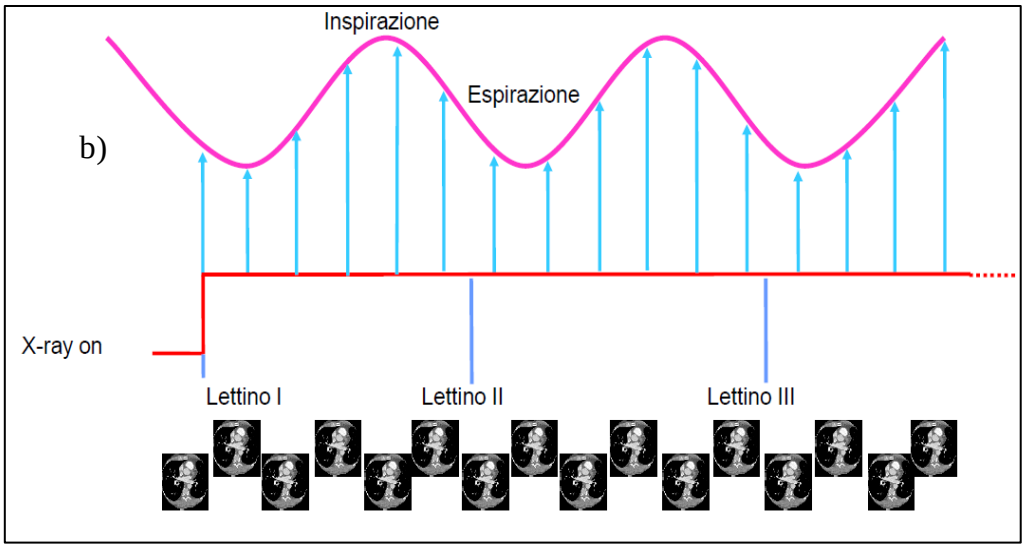


***Figura 1.9**. a) Prostpective sorting. Il segnale respiratorio funziona da "master" mentre la scansione CT da "slave". Quando il segnale raggiunge il minimo invia un trigger allo scan CT per dare il via all'acquisizione. b) Retrospective sorting. In questo caso lo scan CT è sempre in acquisizione quindi per ogni proiezione verrà assegnato un istante corrispondente nella fase respiratoria.*

1.6.2 In fase di set-up

Anche per le immagini CBCT sono stati proposti alcuni metodi di compensazione del movimento respiratorio. Una prima soluzione è la Respiration-Correlated CBCT (RC-CBCT) [Sonke, 2005] che consiste nel raggruppamento delle proiezioni CBCT in base alla loro posizione nel ciclo respiratorio, valutata attraverso un segnale respiratorio. Questo segnale viene solitamente ricavato a partire dalla posizione del diaframma nelle varie proiezioni CBCT, in quanto i movimenti di questo muscolo sono ben correlati al ciclo respiratorio. Ogni gruppo di proiezioni è poi utilizzato per ricostruire un'immagine 3D CBCT rappresentante una specifica fase respiratoria attraverso l'algoritmo di Feldkamp, Davis, Kress (FDK) [Felkamp, 1984]. Il metodo della Respiration-Correlated CBCT utilizza un numero elevato di proiezioni, acquisite tramite rotazioni multiple del sistema di imaging, per la ricostruzione del volume 3D generando tuttavia un incremento dell'esposizione del paziente alle radiazioni ionizzanti non terapeutiche. Le rotazioni multiple in questo metodo si rendono necessarie in quanto un numero limitato di proiezioni utilizzato per ricostruire un singolo volume 3D CBCT è causa di artefatti consistenti.

Una soluzione alternativa è data dalla motion-compensated CBCT (MC-CBCT) [Rit, 2009]. Il metodo prevede una stima di modello "a priori" del movimento respiratorio, ricavato a partire dalla 4D CT acquisita in fase di pianificazione. Successivamente, ad ogni proiezione CBCT viene associata una fase respiratoria valutando solitamente la posizione del diaframma. A questo punto per ciascuna fase respiratoria viene ricostruito un volume 3D integrando le informazioni del modello "a priori"

con tutte le proiezioni CBCT. Il vantaggio rispetto al metodo respiration-correlated consiste nel fatto che ogni singola fase MC-CBCT è ricostruita a partire da tutte le proiezioni CBCT, consentendo in questo modo di ottenere immagini di buona qualità senza necessità di aumentare i tempi di acquisizione e la dose erogata.

1.6.3 In fase di erogazione

I principali metodi attualmente impiegati per compensare l'organ motion intra-frazione durante i trattamenti radioterapici sono: Internal Target Volume (ITV), abdominal compression, Breath-Hold, respiratory gating e tumor tracking.

1.6.3.1 Internal Target Volume

Il metodo base utilizzato nella maggior parte delle applicazioni di trattamento radioterapico del tumore al polmone consiste nel definire un nuovo tipo di volume, l'Internal Target Volume [Berthelsen, 2007]. A partire dal CTV, generalmente ottenuto delineando il contorno della lesione tumorale sull'immagine free-breathing che rappresenta la posizione media nel ciclo respiratorio, l'ITV può essere definito come un'espansione del CTV ottenuto delineando manualmente dal clinico i contorni della lesione tumorale sull'immagine MIP (Maximum Intensity Projection). Questa immagine è un volume CT costituito dai voxel che presentano il massimo valore di intensità tra tutte le fasi della 4D CT. Di conseguenza l'Internal Target Volume rappresenta tutto il volume occupato dal GTV nelle varie fasi del ciclo respiratorio (Figura 1.10). Sebbene in questo modo sia garantita l'irradiazione del target durante tutto il respiro, si riscontra anche una maggiore esposizione dei tessuti sani alla radiazione [Purdy, 2004]. Sono quindi descritte, nel seguito, diverse tecniche di compensazione dell'organ motion intra-frazione, volte a minimizzare le dimensioni del PTV così da garantire la minima esposizione dei tessuti sani.

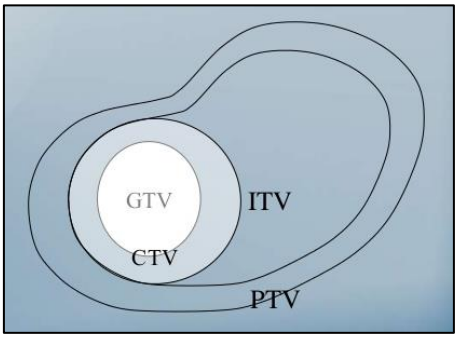


Figura 1.10. *Rappresentazione Internal Target Volume.*

1.6.3.2 Abdominal Compression

Il metodo di compressione addominale ha lo scopo di ridurre l'escursione diaframmatica, in modo da diminuire lo spostamento della lesione tumorale nella sezione toracica. Per realizzare questo scopo si utilizzano dei sistemi ad aria compressa o una piastra con la quale si va a comprimere l'addome del paziente. L'escursione respiratoria risulta così limitata ma aumenta di contro la frequenza respiratoria. Alcuni studi clinici hanno dimostrato come la compressione addominale sia una tecnica efficace per le lesioni tumorali nel lobo inferiore, mentre non da vantaggi significativi per le lesioni poste nel lobo medio o superiore [Bouilhol, 2013].

1.6.3.3 Breath-Hold

Il metodo di Breath-Hold si basa sull'interruzione della respirazione in una specifica fase del ciclo respiratorio, compatibilmente con le capacità respiratorie del paziente, per circa 10-20 secondi; all'interno di questa finestra temporale avviene il rilascio della dose di radiazione, assumendo che la posizione del tumore sia fissa. Il monitoraggio del segnale respiratorio è generalmente attuato tramite lo spirometro, uno strumento costituito da un sensore collegato ad un boccaglio, che permette di misurare il volume di aria inspirata ed espirata dal paziente durante il ciclo respiratorio. Solitamente la fase respiratoria scelta è quella relativa alla massima inspirazione (Deep-Inspiration Breath-Hold, DIBH), in quanto si ha una minimizzazione dell'irradiazione dei tessuti sani (Figura 1.11). Infatti, l'aumento del volume e conseguente riduzione della densità polmonare durante l'inspirazione assicura una minor esposizione dei tessuti polmonari circostanti la lesione [Hanley, 1999].

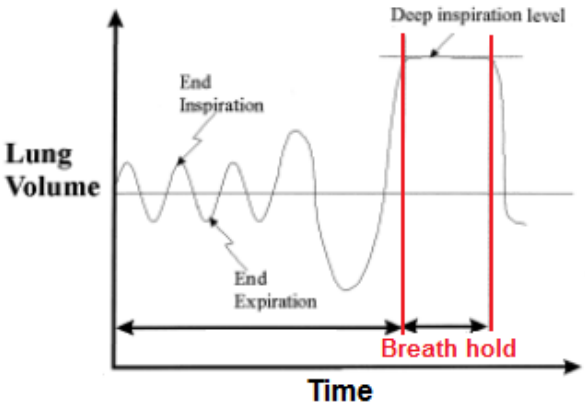


Figura 1.11. *Segnale respiratorio registrato durante la tecnica di breath-hold; quando viene raggiunto il valore corrispondente alla massima inspirazione, Deep inspiration level, il paziente trattiene il respiro.*

Esistono diversi approcci per realizzare l'interruzione del respiro nella seduta di trattamento, che si differenziano per il livello di partecipazione del soggetto:

- Nel *self breathing* il paziente trattiene volontariamente il respiro in corrispondenza del livello respiratorio stabilito. Il soggetto, tipicamente, è sottoposto ad una precedente fase di addestramento mentre, in sala di trattamento, è istruito verbalmente dal medico o visivamente attraverso un monitor.
- Il controllo della respirazione può avvenire anche per mezzo di apparecchiature le quali arrestano automaticamente la respirazione al momento opportuno rendendo più riproducibile la manovra di interruzione del respiro. Questa tecnica è chiamata *Active Breathing Control, ABC*. Il dispositivo consiste in uno spirometro dotato di una valvola in grado di chiudersi al livello desiderato (Figura 1.12) [Keall, 2006].

Figura 1.12. *Paziente sottoposto ad active breathing control. Si possono individuare lo spirometro e il monitor per la visualizzazione del segnale respiratorio.*

Gli svantaggi del metodo di Breath-Hold sono legati alla scarsa riproducibilità dell'anatomia interna tra manovre successive. Un volume costante di aria non garantisce infatti l'immobilità del target tumorale.

1.6.3.4 Respiratory gating

Il respiratory gating è una tecnica che prevede l'irradiazione della lesione tumorale in corrispondenza di una particolare porzione del ciclo respiratorio del paziente (tipicamente la fase di fine espirazione), in condizioni di respiro spontaneo. Il paziente respira normalmente e la finestra di gating, nella quale il fascio di radiazione viene automaticamente attivato e disattivato, viene definita monitorando il segnale respiratorio del soggetto [Gikas, 2004]. Si utilizzano ad esempio metodi spirometrici o ottici non invasivi come l'RPM (Real-Time Position Management, Varian Medical System, Palo Alto, California). Questo sistema è costituito da un parallelepipedo di plastica con marker riflettenti su uno o più lati, posizionato sull'addome del paziente (Figura 1.13). Una telecamera ad infrarossi rileva la traiettoria nello spazio dei marker.

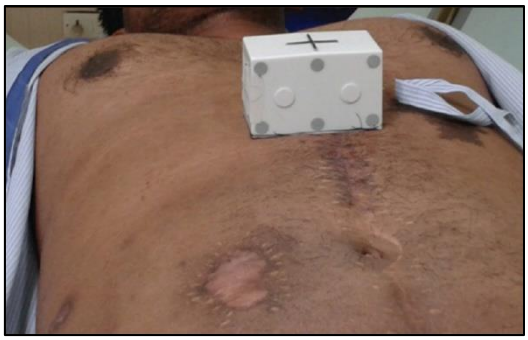


Figura 1.13. *Sistema RPM posizionato sull'addome alto del paziente. Si possono osservare i 6 marker riflettenti in grigio.*

La tecnica di respiratory gating si può basare su due diversi parametri del segnale respiratorio, ampiezza e fase. Nel primo caso la dose di radiazione viene rilasciata quando il segnale respiratorio rientra in una determinata finestra di valori di ampiezza. Nel secondo caso il fascio di radiazioni è attivato quando il segnale respiratorio raggiunge l'intervallo prestabilito di fase del ciclo respiratorio [Giraud, 2006].

I principali svantaggi di questa tecnica sono legati ai tempi di trattamento più lunghi rispetto a quelli tradizionali a causa della discontinuità nel rilascio della dose e un inevitabile movimento residuo della lesione all'interno della finestra di attivazione. Di contro la tecnica del respiratory gating è meglio tollerata dal paziente e richiede meno sforzo rispetto alla tecnica del Deep-Inspiration Breath-Hold. Saito et al. [Saito, 2014], nel loro studio sugli effetti del respiratory gating, hanno evidenziato come una corretta selezione dei pazienti e l'uso appropriato di questa tecnica permettano di trattare accuratamente una lesione polmonare. I pazienti trattati con respiratory gating, selezionati sulla base di un'ampiezza di movimento 3D della massa tumorale ≥5mm, hanno mostrato una variabilità della posizione del tumore sulle immagini EPID (Electronic Portal Imaging Device) paragonabile a quella dei pazienti trattati senza respiratory gating (ampiezza 3D <5mm). Il sistema EPID è uno strumento per verificare il corretto posizionamento del paziente nella sala di trattamento basato sull'acquisizione del fascio di radiazione che attraversa il soggetto e sulla successiva conversione elettronica in immagine digitale radiografica 2D. Questa osservazione conferma il beneficio apportato dalla tecnica del gating respiratorio.

1.6.3.5 Tumor tracking

Il metodo più efficiente e potenzialmente più accurato per la compensazione dell'organ motion intra-frazione è il cosiddetto *tumor tracking*. Questo metodo consiste nell'inseguimento continuo del tumore durante la fase di rilascio della dose, allineando dinamicamente il fascio con il target, in

condizioni di respiro libero. Poiché il rilascio della dose di radiazione è continuo, con tale metodo si riducono notevolmente i tempi di trattamento [Lin, 2009]. Tuttavia la tecnica di tumor tracking è più complicata rispetto agli altri metodi in quanto si richiede di determinare la posizione in tempo reale della lesione, di sviluppare dei modelli predittivi in grado di anticiparne il movimento successivo per compensare i ritardi nell'allineamento del fascio di radiazioni, di riposizionare il fascio e adattare la dose alla nuova configurazione assunta dal target [Keall, 2001].

Per determinare la traiettoria della lesione in tempo reale esistono due tipologie di metodi: diretti ed indiretti. I metodi diretti si basano sull'acquisizione di immagini radiografiche o fluoroscopiche durante il trattamento che permettono l'individuazione del tumore o di clip radiopache impiantate in prossimità di esso (Figura 1.14). I metodi indiretti invece si basano sulla stima della traiettoria della lesione a partire da segnali surrogati del movimento respiratorio, combinati a modelli di correlazione interno-esterno. Il più comune segnale surrogato utilizzato è lo spostamento della superficie toraco-addominale del paziente, acquisito attraverso sistemi di localizzazione ottica non invasivi. In particolare i sistemi di tracking ottico possono essere marker-based se si basano sull'utilizzo di una telecamera ad infrarossi in grado di rilevare il movimento di alcuni marker posti sulla superficie toraco-addominale del paziente; o markerless se si basano sulla scansione diretta dell'intera superficie esterna del soggetto tramite sistemi di surface imaging.

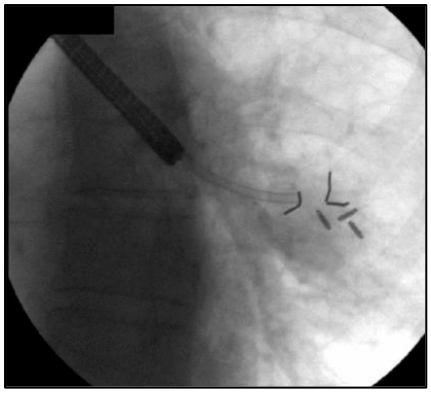


Figura 1.14*. Clip metalliche implementata in prossimità della lesione tumorale.*

Dal momento che lo spostamento della superficie toraco-addominale può risultare molto diverso da quello della lesione, è necessario elaborare modelli di correlazione interno-esterno, solitamente basati sull'acquisizione simultanea delle due traiettorie e sulla loro successiva correlazione. Sono stati proposti diversi modelli di correlazione interno-esterno con differente complessità, a partire da modelli lineari o polinomiali [Schweikard, 2004; Kanoulas 2007], fino a metodi più avanzati di machine learning, come le reti neurali e i sistemi fuzzy [Torshabi, 2010; Seregni, 2012; Seregni, 2013]. Tali modelli necessitano tuttavia di un continuo aggiornamento in fase

di trattamento, durante la quale risulta necessario acquisire periodicamente immagini radiografiche per verificare l'effettiva posizione della lesione [Riboldi, 2012].

I vantaggi dei sistemi di localizzazione indiretta della lesione tumorale consistono nella minor invasività rispetto alle tecniche di localizzazione diretta, in quanto prevedono un uso meno intenso di imaging radiografico, limitando la dose aggiuntiva di radiazioni somministrate al paziente. Inoltre questi sistemi consentono un monitoraggio continuo della posizione e dei movimenti del target durante tutta la durata del trattamento. Da tenere presente comunque che l'accuratezza nella localizzazione della lesione dipende dall'effettiva correlazione tra il movimento interno del tumore e lo spostamento della superficie esterna indotto dalla respirazione, che deve essere continuamente verificata e aggiornata durante ciascuna seduta di trattamento.

Il dispositivo di tumor tracking ad oggi più ampiamente diffuso nella pratica clinica è il sistema CyberKnife (Accuracy Incorporated, Sunnyvale, CA, USA). Esso consiste in un acceleratore lineare montato su un braccio robotico, che può essere mosso per compensare il movimento rilevato della lesione. Tale compensazione è fornita dal modulo Synchrony Respiratory Tracking System, che implementa la correlazione tra il segnale respiratorio esterno e il target interno. Il segnale respiratorio esterno è registrato attraverso l'uso di tre marcatori infrarossi posti sulla superficie esterna del soggetto, la cui traiettoria è ricostruita con sistemi ottici non invasivi. La posizione 3D del target interno è invece individuata sulla base di doppie proiezioni radiografiche, acquisite mediante due coppie di sorgente-detettore simmetriche [Nuyttens, 2012]. Per stabilire la correlazione sulla base delle informazioni di target e superficie acquisite, si utilizzano generalmente modelli lineari o quadratici, tenendo conto degli sfasamenti tra movimento delle strutture interne ed esterne (Figura 1.15).

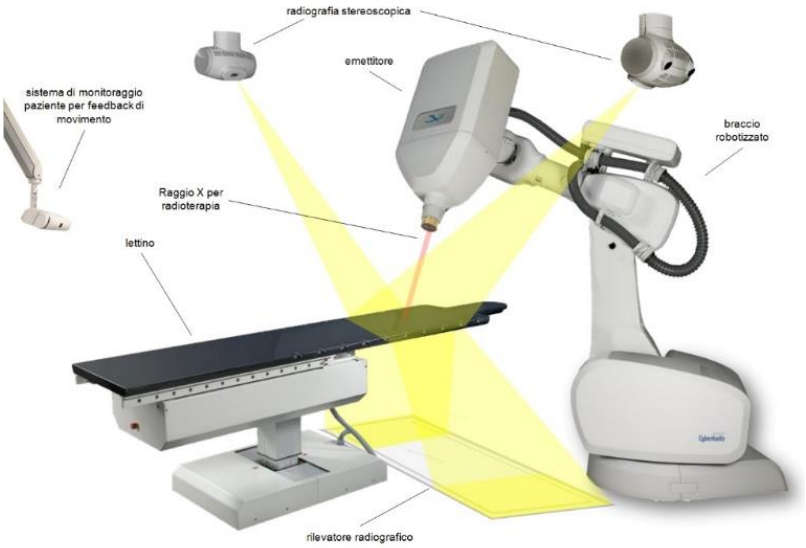


Figura 1.15. *Sistema CyberKnife. Si possono osservare il braccio robotico mobile, sul quale è montato l'acceleratore lineare; le sorgenti di raggi X fissate al soffitto della sala e necessarie per le acquisizioni di immagini radiografiche per l'aggiornamento dei parametri costitutivi dei modelli di correlazione interno-esterno; il rilevatore radiografico sul pavimento e il sistema ottico di tracking del movimento.*

Un approccio alternativo per il tracking indiretto della lesione che non richiede la stima e la verifica dei parametri di correlazione interno-esterno consiste nella stima di un modello di movimento della lesione a partire da immagini CT risolte in tempo acquisiste in fase di pianificazione. Nell'approccio proposto da Fassi et al. [Fassi, 2014; Fassi, 2015] il modello di movimento è espresso in termini di campo vettore deformazione ottenuto applicando una registrazione con deformazione tra l'immagine MidPosition (MidP), ovvero l'immagine CT che rappresenta la posizione media nel tempo, e ciascun frame della 4D CT. Tale modello viene guidato durante ciascuna sessione di trattamento a partire dalle informazioni di fase e ampiezza respiratoria ottenute da sistemi ottici esterni. Martin et. al propongono, nel loro studio del 2013, un modello di movimento guidato da un segnale surrogato e costruito a partire da acquisizioni CBCT [Martin, 2013]. Il modello di movimento potrebbe essere costruito immediatamente prima di ogni frazione di trattamento e spiegare quindi la variabilità inter-frazione. Il metodo inoltre potrebbe fornire una migliore valutazione della forma del tumore, e spiegare il movimento di tumori complessi che presentano ad esempio isteresi o variazioni *breath-to-breath*. In questo studio iniziale, viene proposto un modello di movimento rigido e basato solamente sulla traslazione, in quanto il movimento della lesione tumorale viene approssimato al movimento di una massa solida, non deformabile:

$$V_{t_n}(\boldsymbol{x}) = V_{t_0}\left(\boldsymbol{x} + s_{t_n}\boldsymbol{\mu_1} + \dot{s}_{t_n}\boldsymbol{\mu_2}\right) \tag{1.2}$$

dove V_t è il volume del tumore al tempo t, s_{t_n} è il segnale surrogato respiratorio estratto analizzando lo spostamento della superficie toraco-addominale, $\boldsymbol{\mu_1}$ e $\boldsymbol{\mu_2}$ i parametri del modello di movimento. In uno studio successivo, lo stesso gruppo sviluppa un'evoluzione del precedente sistema, proponendo un metodo per generare un modello di movimento completamente deformabile a partire dalle proiezioni CBCT [Martin, 2014]. La deformazione non rigida è modellizzata utilizzando dei *weighting arrays*, ovvero campi vettore deformazione che forniscono un'informazione di variazione locale di deformazione. Martin et al. prevedono che i *weighting arrays* vengano ricavati prima della frazione di trattamento, ad esempio utilizzando la scansione di pianificazione 4DCT.

$$V_n(x) = V_{ref}(x + F_n(x)) \tag{1.3}$$

$$F_n(x) = s(n)D_1(x) \circ \phi_1 + \dot{s}(n)D_2(x) \circ \phi_2 \tag{1.4}$$

dove V_n è il volume deformato del paziente, V_{ref} l'immagine senza movimento, F_n sono una serie di deformazioni e $n = (0,1, \dots, N-1)$ è un indice corrispondente al tempo di ogni proiezione CBCT. ϕ_1 e ϕ_2 sono i parametri del modello (vettori 3D), D_1 e D_2 sono i *weighting arrays* e $s(n)$ è il segnale surrogato. A partire da una fase iniziale in cui il movimento è nullo ($\phi_1 = \phi_2 = 0$) viene ricostruito un volume attraverso il metodo Motion-Compensated Reconstruction e utilizzato come reference per aggiornare i parametri del modello ($\delta\phi_1 \; e \; \delta\phi_2$). Gli aggiornamenti sono calcolati attraverso un processo iterativo che minimizza una funzione di costo la quale tenta di produrre delle proiezioni il più simili possibile alle proiezioni CBCT originali.

$$\delta\phi_1, \delta\phi_2 = argmin_{\delta\phi_1,\delta\phi_2}\left[\sum_n \sum_{pixels}\left(\left(p_n - P_n(V_n)\right) - P_n(\nabla V_n \cdot \delta F_n)\right)^2\right] \tag{1.5}$$

dove V_n è il volume di riferimento, P_n è l'operatore di forward projection, p_n è la n^{th} proiezione della CBCT e δF_n è l'aggiornamento di deformazione pari a:

$$\delta F_n = s(n)D_1(x) \circ \delta\phi_1 + \dot{s}(n)D_2(x) \circ \delta\phi_2 \tag{1.6}$$

1.7 Scopo del lavoro

In questo lavoro di tesi ci siamo proposti di sviluppare e valutare una tecnica di tumor tracking per il monitoraggio e la compensazione dell'organ motion intra-frazione in trattamenti radioterapici di lesioni al polmone. La tecnica proposta è basata su un modello di movimento respiratorio paziente-specifico, costruito a partire da campi vettore deformazione (DVFs) e guidato da un segnale surrogato

respiratorio esterno acquisito con un sistema optoelettronico non invasivo. La novità del metodo di tumor tracking proposto rispetto agli attuali sistemi impiegati in radioterapia convenzionale e oggetto di studi, consiste nell'utilizzare le informazioni provenienti dalle scansioni Cone-Beam CT per la costruzione dei DVFs del modello. Come descritto nel capitolo 1.3.2, nei trattamenti di lesioni extra-craniche le scansioni CBCT sono acquisite all'inizio di ogni seduta di trattamento per monitorare e correggere eventuali errori di posizionamento del paziente rispetto alla fase di pianificazione. Nel presente lavoro vengono sfruttate le informazioni di movimento che si ricavano dalle proiezioni CBCT di setup, integrando le informazioni disponibili dalla fase di pianificazione per la costruzione del modello di movimento respiratorio paziente-specifico, senza la necessità di richiedere imaging radiografico aggiuntivo, al contrario ad esempio dei metodi di tumor tracking basati sull'utilizzo di un modello di correlazione interno\esterno. Questo avrebbe un immediato vantaggio clinico, sia dal punto di vista della dose assorbita dal paziente, sia dal punto di vista costi\durata della procedura. Inoltre l'acquisizione di immagini Cone-Beam CT in sala di trattamento permette di spiegare le variazioni inter-frazione della posizione e del movimento della lesione, evitando la necessità di dover compensare queste variazioni come avviene ad esempio nei modelli di movimento respiratorio basati su immagini 4D CT.

Nel presente studio i campi vettore deformazione, sui quali si basa la generazione del modello stesso, sono stati ricavati attraverso una procedura di registrazione con deformazione tra il volume medio 3D CBCT relativo alla scansione pre-trattamento e i 10 volumi CBCT risolti in tempo (4D CBCT) generati tramite l'algoritmo di Motion-Compensated [Rit, 2009]. Le informazioni di fase e ampiezza respiratoria, necessarie alla costruzione e all'aggiornamento del modello di movimento, si ricavano acquisendo le coordinate 3D di marcatori multipli fissati alla superficie toraco-addominale del paziente. In particolare, si sfruttano sistemi ottici non invasivi basati su telecamere ad infrarossi per il monitoraggio in tempo reale dell'andamento della superficie del soggetto e la costruzione di un segnale surrogato respiratorio. È stato implementato inoltre un metodo di sincronizzazione temporale tra il sistema ottico e il sistema di imaging CBCT che non richiede hardware aggiuntivo ma necessita esclusivamente dei dati ottenuti dalle telecamere, risultando semplice e poco costoso.

L'approccio di tracking proposto è simile a quello sviluppato da Martin et al. [Martin, 2013; Martin, 2014] che ricava i DVFs dalle immagini 4D CT adattando poi i pesi dei DVFs attraverso un procedimento iterativo basato sul confronto tra 4D CBCT e proiezioni originali. Inoltre essi testano il modello esclusivamente su un fantoccio, senza un riscontro clinico reale. Il metodo di tumor tracking sviluppato, invece, è stato testato su un dataset clinico di pazienti affetti da cancro ai polmoni, trattati presso la Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia. Il modello di movimento respiratorio è stato

costruito utilizzando le informazioni di movimento del primo dataset di proiezioni CBCT, acquisito in fase di set-up per la correzione del posizionamento del paziente rispetto alla fase di planning, e testato su un ulteriore dataset di proiezioni, acquisite al termine del trattamento, per simulare un utilizzo reale del modello in cui i dati in ingresso sono diversi da quelli utilizzati per la sua costruzione.

L'accuratezza dell'approccio di tracking è stata infine calcolata per entrambe le scansioni CBCT. La traiettoria 3D della lesione tumorale stimata dal modello è stata confrontata con la traiettoria reale della lesione identificata sulle proiezioni CBCT attraverso un procedimento semi-automatico.

2 Materiali e Metodi

2.1 Database pazienti

Tutti i dati clinici relativi a questo studio sono stati acquisiti presso la Fondazione Salvatore Maugeri – Clinica del Lavoro e della Riabilitazione di Pavia, un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.C.S). Il database è costituito da 3 pazienti con tumore ai polmoni, 1 uomo e 2 donne, di età compresa tra i 53 e i 74 anni (età media 65 anni). In tutti e 3 i pazienti la lesione si trova nel polmone destro, dei quali 2 nel lobo medio e 1 nel lobo superiore. Il volume del tumore, descritto dal numero di voxel moltiplicato per il volume di un singolo voxel, ha un valore medio pari a 1.0 cm^3 (Tabella 2.1).

Tabella 2.1. *Database pazienti e loro caratteristiche principali.*

Paziente	**Sesso**	**Età**	**Posizione lesione**	**Volume lesione [cm^3]**
Paziente n.1	M	74	Polmone DX – lobo medio	1.2
Paziente n.2	F	53	Polmone DX – lobo medio	0.5
Paziente n.3	F	68	Polmone DX – lobo superiore	1.2

2.2 Protocollo clinico di acquisizione

Il metodo proposto è stato implementato e testato su un database di 3 pazienti affetti da tumore ai polmoni, trattati presso la Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia mediante radioterapia stereotassica (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT). Questa tecnica permette di erogare una dose più alta di radiazione rispetto alla radioterapia convenzionale (da 36 a 42 Gy in 3 frazioni di trattamento) rendendola più efficace nel trattamento di tessuti cancerosi ma potenzialmente più dannosa nei confronti dei tessuti sani. La lesione tumorale perciò deve essere identificata in modo molto preciso. Di seguito viene descritto il protocollo clinico per i trattamenti stereotassici al polmone presso la Fondazione Maugeri. La pianificazione del trattamento radioterapico per tali lesioni prevede innanzitutto l'esecuzione di una scansione a respiro libero (free-breathing) necessaria per determinare, nella successiva fase di set-up, gli spostamenti da applicare al paziente. Successivamente

si procede nell'acquisizione di una 4D CT sulla quale verrà delineato il volume tumorale da irradiare (Internal Target Volume – ITV). L'ITV, che rappresenta tutto il volume occupato dal GTV nelle varie fasi del ciclo respiratorio, può essere definito come un'espansione del CTV. Un file chiamato 'RT_STRUCT' contiene i contorni delle strutture di interesse definiti manualmente dal clinico in fase di pianificazione sull'immagine MIP (Maximum Intensity Projection) (Figura 2.1).

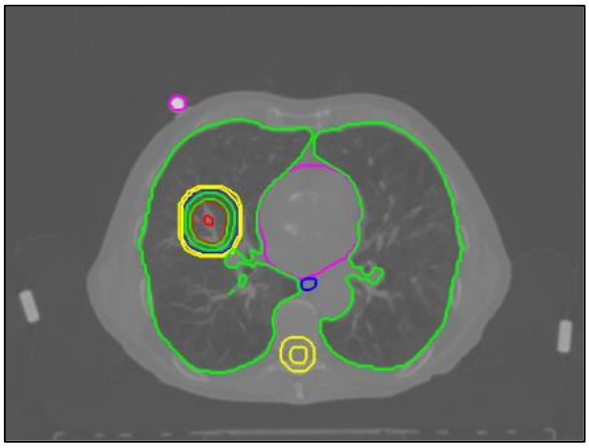


Figura 2.1. *Strutture delineate in fase di pianificazione per il paziente n.1. Si possono osservare bene il GTV e tutte le espansioni successive.*

L'acquisizione del segnale respiratorio usato per la suddivisione delle slice acquisite in intervalli di fase è ottenuta con il sistema RPM, che consiste in un blocchetto di marcatori collocato in corrispondenza dell'addome alto del paziente. Il paziente viene sistemato in posizione supina sul lettino di trattamento con le braccia allungate dietro la testa (Figura 2.2 (a)), e due sistemi consentono di aumentare la riproducibilità del posizionamento: il sistema di set-up Posiboard™ (Civco Radiotherapy, Orange City, Iowa) e il sistema Vac-Lok™ Cuschion (Civco Radiotherapy, Orange City, Iowa). Questi strumenti permettono un posizionamento semplice e confortevole durante la fase di pianificazione e un riposizionamento preciso in fase di trattamento minimizzando i movimenti del paziente (Figura 2.2 (b)). In sala CT è presente inoltre un sistema di centratura costituito da un laser orizzontale e uno verticale che permette ai clinici di individuare dei punti fiduciali sul distretto toraco-addominale in corrispondenza dell'intersezione tra i laser e la superficie del paziente. Tali punti fungeranno da riferimento nella successiva fase di trattamento pertanto la loro posizione viene memorizzata con tatuaggi semi-permanenti. Al soggetto in questa configurazione vengono applicati dei piombini in corrispondenza dei punti fiduciali, necessari per l'identificazione nelle immagini CT, e 7 marcatori radiopachi in corrispondenza di punti anatomici di riferimento (come nei e cicatrici). Di questi marker, circa la metà vengono posizionati nella zona della lesione, l'altra metà sparsi sulla superficie toracica e addominale; questo perché entrambi i distretti partecipano, con più o meno

intensità, a definire il ciclo respiratorio. La basetta che sostiene il marcatore viene contornata per il successivo riposizionamento in fase di trattamento.

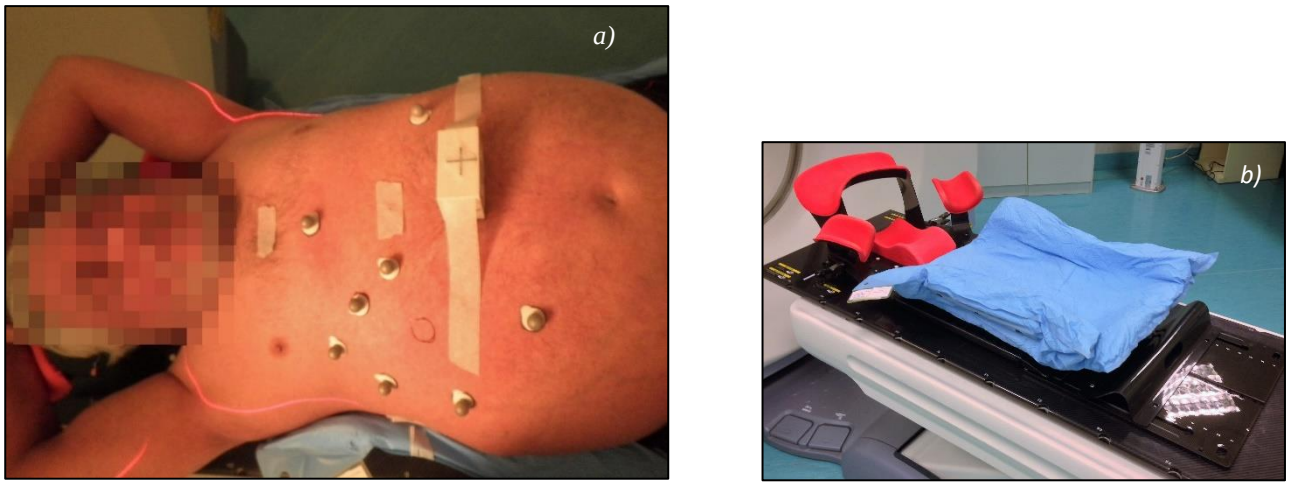


Figura 2.2. *a) Configurazione del paziente per l'acquisizione della 4D CT. Si possono osservare gli 8 marker disposti sulla superficie toracica e addominale, il sistema RPM e le linee definite dai laser. b) Sistema Vac-Lok™ sovrapposto al sistema di set-up Posiboard™.*

Il trattamento delle lesioni polmonari con radioterapia stereotassica presso la Fondazione Maugeri ha una durata settimanale nella quale vengono effettuate 3 sessioni di trattamento. L'ipofrazionamento della dose comporta un numero ridotto di sedute di trattamento, nelle quali però viene somministrata un'elevata dose di radiazione. In particolare, in ognuna delle 3 frazioni si somministra una dose di radiazioni compresa nel range 12-14 Gy, per un totale di 36-42 Gy. La dose viene somministrata mediante un acceleratore lineare Varian Clinac iX 6 MV (Varian Medical System, Palo Alto, CA). All'inizio di ogni seduta di trattamento il paziente viene fatto sdraiare supino sul lettino dopo aver riposizionato i sistemi Posiboard e Vac-Lok Cuschion che riproducono la corretta posizione del paziente definita in fase di pianificazione. Vengono inoltre fissati i marker riflettenti infrarossi alla superficie toraco-addominale in base ai contorni delle basette delineati nella fase di planning. Tramite l'allineamento dei laser isocentrici della sala con i tatuaggi semi-permanenti impressi sul torace in fase di pianificazione il paziente viene collocato nella corretta posizione nel sistema di riferimento stereotassico. Per valutare l'accuratezza e ricavare gli errori di posizionamento della lesione interna rispetto al piano di trattamento viene acquisita una prima scansione CBCT tramite il sistema di imaging OBI (On-board imager system) montato sull'acceleratore lineare Varian Clinac iX e ricostruito il volume tridimensionale del torace del paziente. Tale volume viene quindi registrato rigidamente con il volume in free-breathing, ottenendo la matrice di roto-traslazione che permette di riallineare la posizione corrente della lesione da trattare con l'isocentro della macchina. Il protocollo clinico prevede che se gli errori di posizionamento risultano maggiori di 5 mm per una singola direzione spaziale vengono applicati gli spostamenti calcolati. Se gli errori sono minori invece

si è all'interno di un margine ritenuto accettabile per proseguire senza correzioni rispetto alla fase di planning. Al termine del piano di trattamento viene acquisito un ulteriore set di proiezioni CBCT per valutare eventuali spostamenti intra-frazione della lesione.

La fase appena descritta, che permette di allineare la posizione del paziente con quella di pianificazione, è chiamata fase di set-up. Per questa fase abbiamo a disposizione un file chiamato *model_cbct*, contenente le coordinate *x,y,z* dei marcatori applicati alla superficie toraco-addominale del paziente e segmentati nell'immagine CT in free-breathing. Tale modello ci fornisce la posizione pianificata dei marcatori, che viene confrontata in fase di trattamento con la posizione real-time, identificata mediante il sistema optoelettronico SMART-DX 100 (BTS Bioengineering, Garbagnate-Milanese, MI).

I dati a disposizione per ciascun paziente per lo sviluppo e la valutazione del modello di movimento respiratorio basato su CBCT, comprendono:

- Un'acquisizione 4D CT di pianificazione.
- Due scansioni CBCT, la prima ottenuta in fase di set-up ed utilizzata per correggere gli spostamenti rispetto alla pianificazione, la seconda effettuata a fine trattamento per valutare eventuali spostamenti relativi. Sulla prima scansione si costruisce il modello di movimento integrando le informazioni delle immagini 4D CT, mentre la valutazione del modello viene effettuata su entrambi i dataset CBCT.
- Le informazioni del movimento respiratorio ottenute tramite il sistema di telecamere IR e i marker passivi posti sulla superficie toraco-addominale del paziente.

2.3 Sistema di acquisizione

2.3.1 Sistema di Tomografia Assiale Computerizzata

Come descritto nel precedente capitolo, la fase di pianificazione consiste nell'acquisizione di una 4D CT, una sequenza di immagini CT risolte in tempo. Il sistema di Tomografia Assiale Computerizzata utilizzato presso la Fondazione Salvatore Maugeri è lo scanner CT elicoidale General Electric LightSpeed (General Electric, Fairfield (Connecticut), CT) con risoluzione spaziale di 512x512 pixel e dimensioni del voxel di 1.27x1.27x2.5 mm^3 (Figura 2.3). Il numero di slice acquisite nella direzione superiore-inferiore (SI) varia a seconda della dimensione del torace del singolo paziente e generalmente vengono ricostruite circa 100-130 slice. Il volume ricostruito corrisponde cosi a circa 650x650x300 mm^3. Per poter ricostruire un dataset di immagini CT risolte in tempo, lo scanner

acquisisce un segnale respiratorio surrogato mediante l'utilizzo del sistema RPM. Le slice CT acquisite vengono raggruppate suddividendo il ciclo respiratorio in 10 intervalli, ottenendo 10 volumi CT ricostruiti corrispondenti alle 10 fasi respiratorie.

Figura 2.3. *Scanner CT elicoidale General Electric LightSpeed.*

Per ogni trattamento radioterapico completo di ogni paziente, vengono salvati i 10 volumi corrispondenti alle 10 fasi respiratorie. Le informazioni della 4D CT sono state utilizzate per la costruzione del modello di movimento respiratorio paziente-specifico.

2.3.2 Sistema OBI CBCT

Il sistema installato presso la Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia per l'acquisizione CBCT è il sistema OBI (On-Board Imager) che consente di acquisire immagini digitali di alta qualità in sala di trattamento (Figura 2.4). Tale sistema è composto da una sorgente a raggi X e da un detettore flat-panel in silicio amorfo, i quali si possono spostare grazie all'impiego di bracci robotizzati che operano lungo 3 assi di movimento ottimizzando il posizionamento della sorgente e del rilevatore per ottenere la migliore vista possibile del bersaglio. Sorgente e detettore sono montati in posizione simmetrica, perpendicolarmente rispetto al gantry, con il quale ruotano simultaneamente. Il protocollo CBCT per il trattamento di lesioni al polmone (low-dose thorax) prevede l'acquisizione delle immagini in modalità half-fan e consiste approssimativamente in una rotazione completa di 360° della coppia sorgente-detettore attorno al paziente, durante la quale vengono acquisite circa 680 proiezioni a diverse angolazioni con frequenza di circa 11 Hz, per una durata complessiva della scansione CBCT di circa 60 secondi.

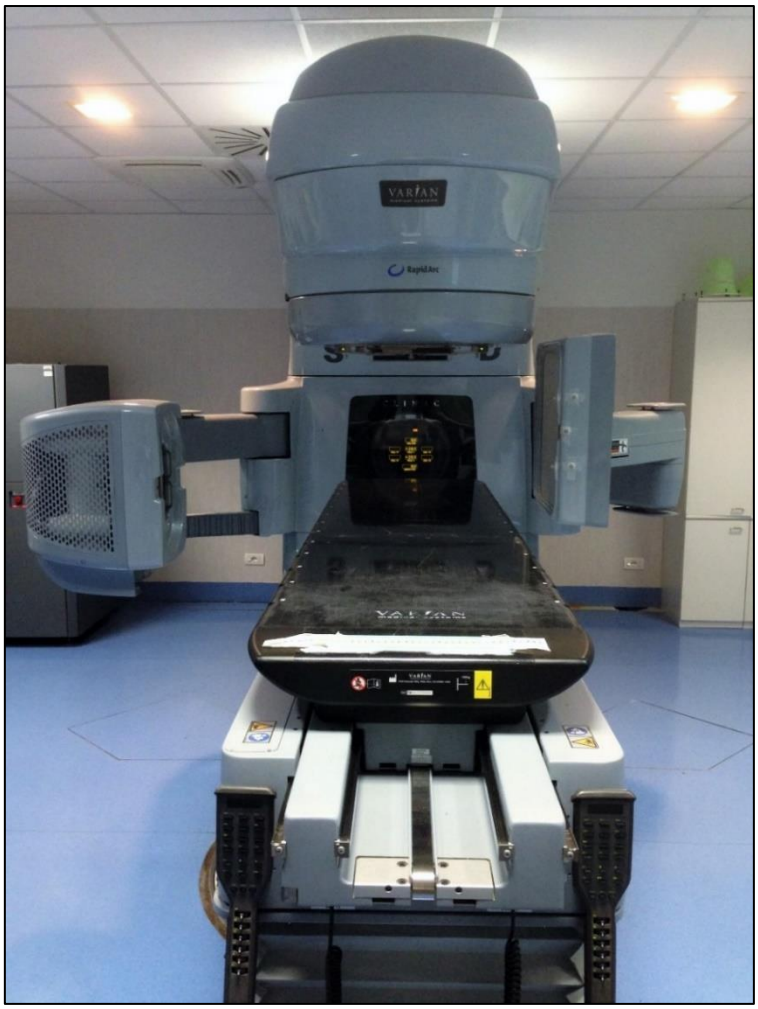


Figura 2.4. *Sistema Varian Clinac iX composto da un acceleratore lineare ad arco 6MV e un sistema di imaging OBI integrato disposto ortogonalmente rispetto al gantry.*

Il sistema di imaging può ruotare in entrambi i sensi partendo da una posizione in cui la sorgente a raggi X si trova alla sinistra del lettino di trattamento (gantry a 180°). Il detettore flat-panel ha una risoluzione spaziale di 1024x768 pixel e dimensioni del pixel di 0.388x0.388 mm^3. Il volume ricostruito corrisponde a 370x240x300 mm^3 e dimensioni del pixel di 1x1x1 mm^3.

Per ogni sessione scansione CBCT acquisita, vengono salvati il dataset di proiezioni CBCT e un file chiamato 'ProjectionInfo.xml' in cui sono indicati i parametri geometrici del sistema di acquisizione tra cui: l'angolo di acquisizione, la velocità di rotazione, i parametri SID\SAD e il numero di proiezioni. Tali informazioni ci permetteranno di generare tutti i dati necessari per implementare la tecnica di tumor tracking.

2.3.3 Sistema SmartDX-100

Il sistema ottico BTS SmartDX installato presso la Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia è costituito da 3 telecamere all'infrarosso fissate a semicerchio al soffitto della sala di trattamento e posizionate ai piedi del lettino (Figura 2.5). Il sistema permette di ricostruire la posizione 3D dei marcatori passivi riflettenti rispetto al sistema di riferimento isocentrico della sala.

Figura 2.5. *Disposizione a semicerchio delle telecamere IR in sala di trattamento.*

Le telecamere sono costituite da una corona di illuminatori LED con lunghezza d'onda di 850nm necessaria ad illuminare i marker riflettenti e una telecamera digitale ad elevata sensibilità infrarossa con risoluzione del sensore pari a 640x480 (0.3 Mpx). In Tabella 2.2 sono elencate le principali caratteristiche del sistema optoelettronico SmartDX-100.

Tabella 2.2. *Principali parametri e rispettivi valori del sistema optoelettronico.*

Risoluzione del sensore	640x480
Frequenza di acquisizione alla massima risoluzione	140fps
Frequenza di acquisizione massima	280fps
Accuratezza	< 0,2 mm su volume 2x2x2m
Numero di marker rilevabili simultaneamente	Illimitato
Marker passivi riflettenti	Ø da 3 a 20 mm

Le telecamere IR sono calibrate rispetto all'isocentro della sala di trattamento, individuato dall'incrocio dei laser posti nella sala. La procedura di calibrazione, effettuata in fase di installazione del sistema e periodicamente revisionata, prevede 3 fasi principali: l'acquisizione della terna cartesiana di marker, l'acquisizione del volume di calibrazione ed infine l'acquisizione del fantoccio di calibrazione. Nella prima fase della calibrazione si posiziona la terna cartesiana di marcatori sul lettino di trattamento, centrandola nell'isocentro con l'aiuto dei laser. Ogni asse della terna ha una diversa disposizione dei marcatori e ciò permette al sistema di riconoscere l'asse corrispondente. Utilizzando il programma SmartCapture, fornito dalla BTS Bioengineering insieme al sistema optoelettronico, si effettua un'acquisizione della terna cartesiana di 1200 fps. Nella seconda fase della calibrazione si deve definire il volume di lavoro, ovvero la porzione di spazio in cui l'accuratezza del rilevamento è massima e l'errore che le telecamere possono commettere è contenuto nei limiti di costruzione accettabili. Per delineare il volume di lavoro da acquisire un operatore deve muovere in aria una bacchetta di marcatori, cercando di definire una porzione di spazio cubica. Generalmente si procede con una successione di movimenti verticali, orizzontali e rotatori, in modo tale da coprire adeguatamente tutto lo spazio di acquisizione. Contemporaneamente il software BTS SmartCapture registra e rileva la posizione dei marker rispetto alla terna cartesiana posta in precedenza, per una durata totale di 12000 fps. Nella terza ed ultima fase (calibrazione isocentrica) viene posizionato il fantoccio di calibrazione sul lettino di trattamento centrandone la posizione rispetto all'isocentro della sala. Il fantoccio è costituito da un blocchetto di marcatori passivi riflettenti IR con geometria nota rispetto al centro (Figura 2.6 (b)). Si effettua quindi un'acquisizione del fantoccio con i nuovi valori di calibrazione ottenuti dalle fasi precedenti. Quest'ultima fase consente di ricavare la matrice di trasformazione che trasferisce il sistema di riferimento delle telecamere a quello isocentrico della sala, in modo da poter esprimere le coordinate dei marker in coordinate isocentriche. Il sistema di riferimento isocentrico della sala di trattamento è rappresentato dalla seguente convenzione: l'asse X è orientato in direzione medio-laterale (ML) verso la destra del paziente, l'asse Y è orientato in direzione antero-posteriore (AP) verso la parte anteriore del paziente, mentre l'asse Z è orientato in direzione superiore-inferiore (SI) verso la testa del paziente (Figura 2.6 (a)).

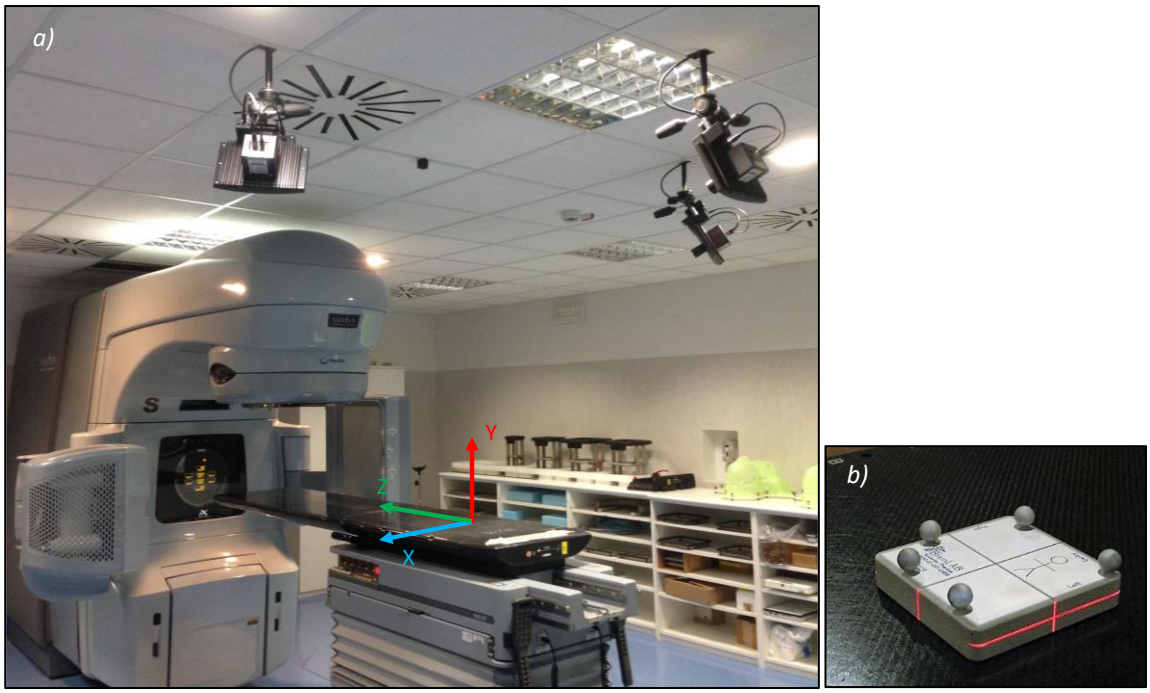


Figura 2.6. *a) Terna X,Y,Z del sistema di riferimento isocentrico della sala di trattamento. b) fantoccio di calibrazione isocentrica.*

Un'interfaccia implementata sul computer della sala di trattamento ci permette di visualizzare la posizione 3D real-time dei marker riflettenti rispetto alle posizioni definite nel modello ricavato dalla CT di planning ("model_cbct"). Degli indicatori forniscono l'informazione dell'errore commesso sia per ogni direzione che in 3D. Per ogni sessione radioterapica di ogni paziente il sistema optoelettronico rileva le coordinate x,y,z dei marker nello spazio tridimensionale durante tutto il trattamento, comprese le fasi di scansione CBCT, e le salva in un file chiamato "log file". In esso, per ogni frame di acquisizione, sono contenuti, oltre alle coordinate, i valori di "tempo macchina", ovvero i tempi parziali in millisecondi riferiti all'inizio dell'acquisizione ottica. Tali informazioni sono state utilizzate per la ricostruzione della traiettoria dei marcatori nella fase di sincronizzazione e per la ricostruzione del segnale surrogato respiratorio del paziente in esame.

2.4 Panoramica della metodologia

Nel presente lavoro di tesi si intende implementare un metodo di tumor tracking basato su dati CBCT risolti in tempo (4D CBCT) e il lavoro svolto può essere suddiviso in tre parti principali. La prima fase è rappresentata dalla sincronizzazione tra sistema optoelettronico e sistema di imaging CBCT. Il metodo non richiede hardware aggiuntivo ma necessita esclusivamente l'applicazione di marcatori riflettenti ad una componente del sistema di imaging, visibile al sistema di telecamere IR. Questo metodo, a partire dalle coordinate 3D dei marker rilevate con il sistema optoelettronico, permette di

ottenere la traiettoria dei marcatori in corrispondenza delle acquisizioni Cone-Beam CT. La sincronizzazione è stata implementata e valutata su un fantoccio mobile motorizzato per determinare i valori di accuratezza temporale in funzione di frequenze diverse del ciclo respiratorio. La seconda fase, che rappresenta la parte più consistente del lavoro svolto, è rappresentata invece dalla costruzione del modello di movimento respiratorio paziente-specifico a partire dai volumi CBCT risolti in tempo relativi alla prima scansione. In questa fase è stato in primo luogo ricostruito il segnale surrogato respiratorio dalle coordinate 3D dei marker fissati alla superficie toraco-addominale del paziente. Questo segnale sarà utilizzato sia per la ricostruzione dei volumi Motion-Compensated 4D CBCT, sia per l'estrazione dei segnali di fase e ampiezza relativi da fornire in ingresso al modello. In seguito sono stati determinati i 10 volumi MC 4D CBCT ciascuno relativo ad una diversa fase respiratoria, utilizzando il metodo proposto da [Rit, 2009]. Per fase respiratoria si intende un diverso momento del ciclo respiratorio, cosi ad esempio si può indicare con fase 0 la fase di inspirazione e con fase 5 la fase di espirazione. Questo metodo, utilizzando i dati CT di pianificazione ed integrandoli con le informazioni fornite da tutte le proiezioni Cone-Beam CT, permette di compensare il movimento respiratorio nella ricostruzione di immagini 3D CBCT migliorando la qualità dell'immagine. Al termine di queste operazioni il modello di movimento respiratorio può essere correttamente generato fornendo in ingresso il volume di reference, che corrisponde al volume 3D medio ricostruito dal primo dataset di proiezioni CBCT, i valori di ampiezza e fase relativi, determinati a partire dal segnale surrogato respiratorio con il metodo della Trasformata di Hilbert, e i 10 campi vettore deformazione (DVFs) che descrivono il movimento dei voxel tra il volume di reference e ciascuno dei 10 volumi 4D CBCT ottenuti precedentemente. Nella terza fase il modello ottenuto è stato poi testato su entrambi i dataset (I e II CBCT) simulando con la seconda scansione una situazione di trattamento vera e propria e valutando cosi la capacità di generalizzazione del modello proposto. In output il modello di movimento fornisce una stima della posizione 3D della lesione tumorale, pertanto la valutazione dell'accuratezza sarà basata sul confronto tra la traiettoria stimata della lesione dal modello, proiettata in 2D ai corrispondenti angoli di rotazione del gantry, e la traiettoria reale identificata con un procedimento semi-automatico sulle proiezioni CBCT. Una schematizzazione del metodo è riportato in Figura 2.7.

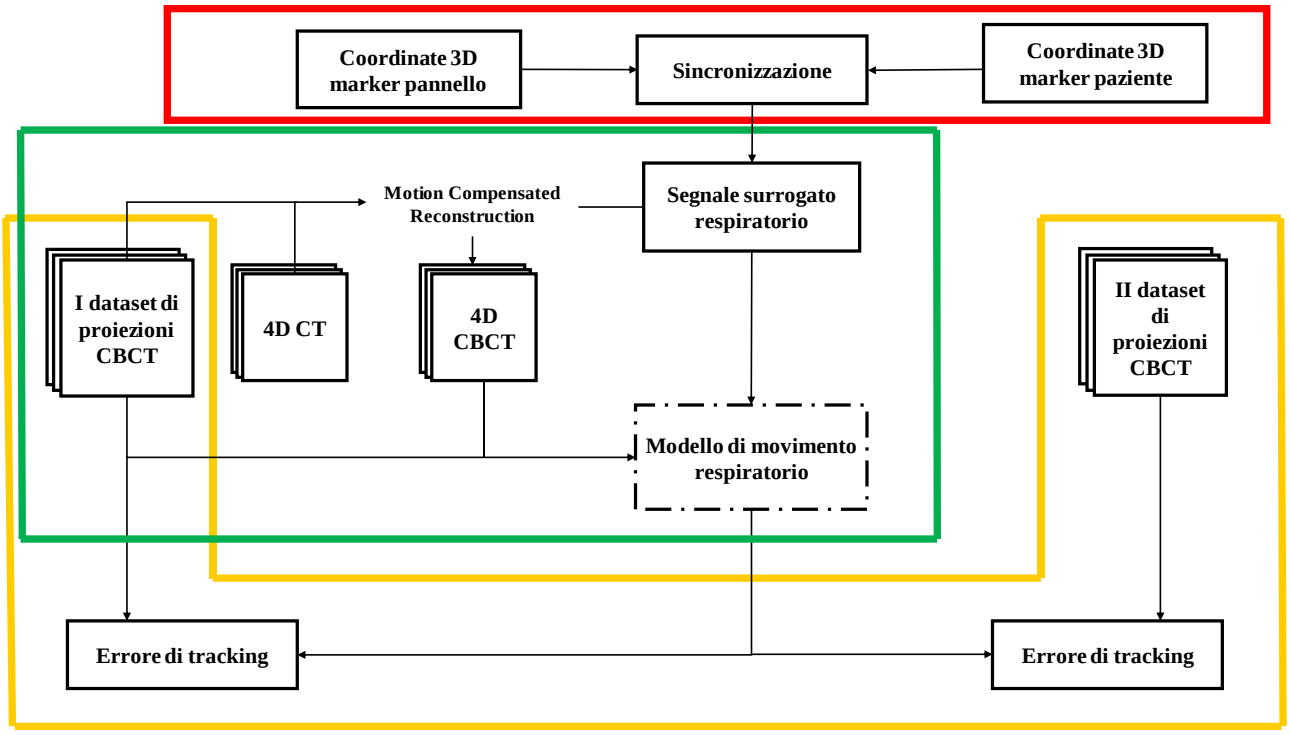


Figura 2.7. *Schema a blocchi delle fasi seguite. In rosso la fase di sincronizzazione, in verde la fase di costruzione del modello, in giallo la valutazione dell'accuratezza di tracking.*

2.5 Sincronizzazione tra sistema ottico e sistema di imaging

Nel presente lavoro di tesi è stato implementato il metodo proposto da Fassi et al. [Fassi, 2014] per realizzare la sincronizzazione temporale tra il sistema di acquisizione CBCT OBI presente in sala di trattamento e il sistema di rilevamento optoelettronico BTS SmartDX-100. Il vantaggio del metodo utilizzato è che non richiede hardware aggiuntivo per la sincronizzazione, ma necessita esclusivamente dei dati ottenuti dal sistema di telecamere IR, risultando semplice da implementare e poco costoso. L'unica condizione di applicabilità è che il sistema ottico includa nel suo campo di vista, per un breve periodo di tempo, il movimento di una componente del sistema gantry/CBCT, che ruota durante l'acquisizione di una scansione Cone-Beam CT. Questa componente può essere indifferentemente la sorgente a raggi X o il pannello rilevatore. Nel nostro caso la condizione è facilmente soddisfatta poiché le 3 telecamere che compongono il sistema optoelettronico sono fissate al soffitto della sala di trattamento e possiedono un ampio campo di vista. Si è scelto di applicare 3 marker sul flat-panel poiché è la componente del sistema CBCT più vicina al paziente e di conseguenza la posizione 3D dei marcatori rientra bene nel volume di lavoro del sistema optoelettronico impostato in fase di calibrazione (Figura 2.8) Infine si è scelta una disposizione non lineare dei marcatori, per evitare configurazioni con direzioni preferenziali.

Figura 2.8. *Disposizione dei marker sul flat-panel necessari per la sincronizzazione. In questa figura si osservano tutti e 5 i marker fissati inizialmente, in seguito i due interni sono stati rimossi.*

Per valutare qualitativamente la visibilità dei marker, è stata effettuata una prova di scansione CBCT. Il sistema OBI è stato inizializzato nella modalità di funzionamento stereo-polmone con cui verranno trattati i pazienti (low-dose thorax) per spostare sorgente e pannello rilevatore nella posizione di default. È stata quindi effettuata una rotazione completa del sistema gantry/CBCT osservando in quale range angolare i marker risultassero ben visibili da tutti e 3 i dispositivi ottici. Per ricostruire un punto nello spazio tridimensionale sarebbero sufficienti due telecamere, ma la precisione è sicuramente maggiore se visibile da tutti e 3 i dispositivi ottici. È risultato che la traiettoria dei marcatori è osservabile da tutte e 3 le telecamere in un arco di rotazione piuttosto ampio di circa 60-65°, considerando come gantry angle gli angoli compresi tra 330° e 40°. Il gantry angle è un parametro specifico dell'acceleratore lineare che indica la posizione angolare del gantry (Figura 2.9). Come esposto nel capitolo introduttivo, il gantry e il flat-panel sono posti a 90° tra loro, pertanto il pannello rilevatore si trova nei settori 9 e 10 quando il gantry rientra nel nostro intervallo di osservazione. Nei capitoli successivi si parlerà di "intervallo angolare di interesse" riferendosi all'intervallo tra gli angoli 358° - 29°, che rappresentano i valori angolari scelti per l'implementazione del metodo di sincronizzazione.

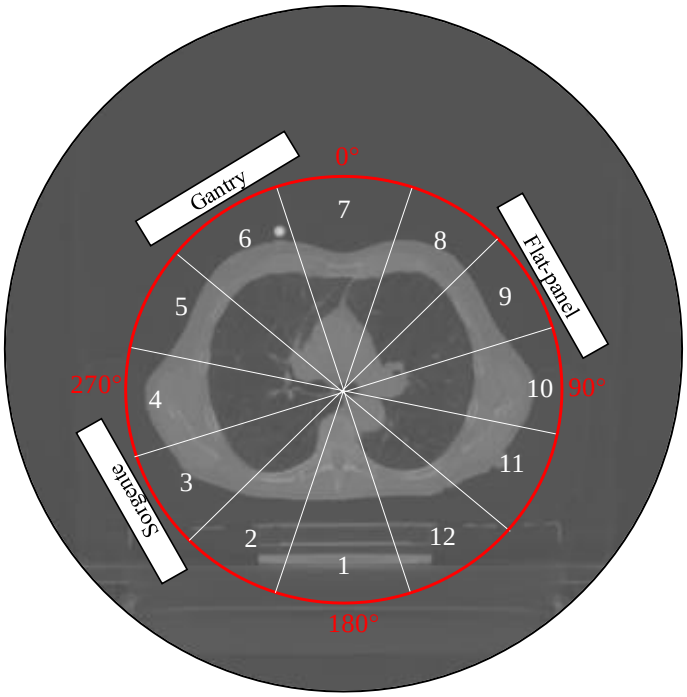


Figura 2.9. *Gantry Angle rappresentato nel piano trasversale.*

Come descritto nei successivi paragrafi, le fasi in cui è articolato il processo di sincronizzazione possono essere brevemente sintetizzate in:

- Modello coordinata/angolo, che a partire dalle coordinate dei marcatori fissati al pannello permette di ricavare gli angoli del gantry associati.
- Modello angolo/tempo, che utilizzando gli angoli ricavati nel passaggio precedente permette di estrarre il tempo CBCT associato.
- Estrazione dei segnali e sincronizzazione, permette di effettuare la sincronizzazione tra i due sistemi grazie alla relazione temporale tra imaging e ottico definita dalle fasi precedenti.

Modello coordinata/angolo:

Il primo modello permette di definire la relazione tra le coordinate x,y,z dei marcatori posti sul pannello e gli angoli di rotazione del gantry (Figura 2.10). Per ogni angolo dell'intervallo di interesse viene effettuata un'acquisizione dei marcatori di circa 5 secondi (ca. 500 frame) e, utilizzando il software Matlab (The MathworksTM, Natick, Massachusetts), è stato implementato il modello coordinata/angolo come media di tutti i frame. Esso permette di estrarre, tramite una semplice interpolazione lineare, i valori angolari del gantry corrispondenti alle coordinate dei marcatori fornite in ingresso al modello. Il modello coordinata\angolo è stato realizzato esclusivamente in funzione della coordinata y dei marcatori, che presenta un andamento lineare ben definito rispetto all'intervallo angolare di interesse.

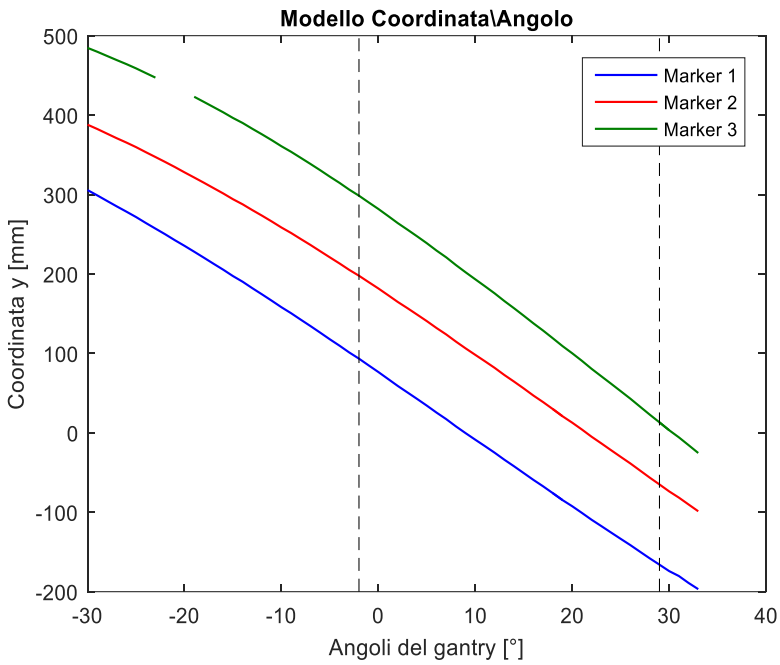


Figura 2.10. *Modello Coordinata\Angolo. Sono riportate le coordinate y dei 3 marker applicati al flat-panel. Le linee tratteggiate indicano l'intervallo angolare di interesse: 358° - 29°.*

Modello angolo\tempo:

Il secondo modello permette invece di definire la relazione tra l'angolo del gantry e il tempo trascorso dall'inizio dell'acquisizione CBCT (Figura 2.11). A partire dal file contenente i parametri geometrici del sistema di acquisizione CBCT (ProjectionInfo.xml), sono stati estratti i valori angolari della sorgente di raggi X per ogni proiezione. Per quanto riguarda invece la seconda componente del modello, il tempo, è sufficiente conoscere la frequenza di acquisizione del sistema di imaging OBI che risulta essere di circa 11 Hz.

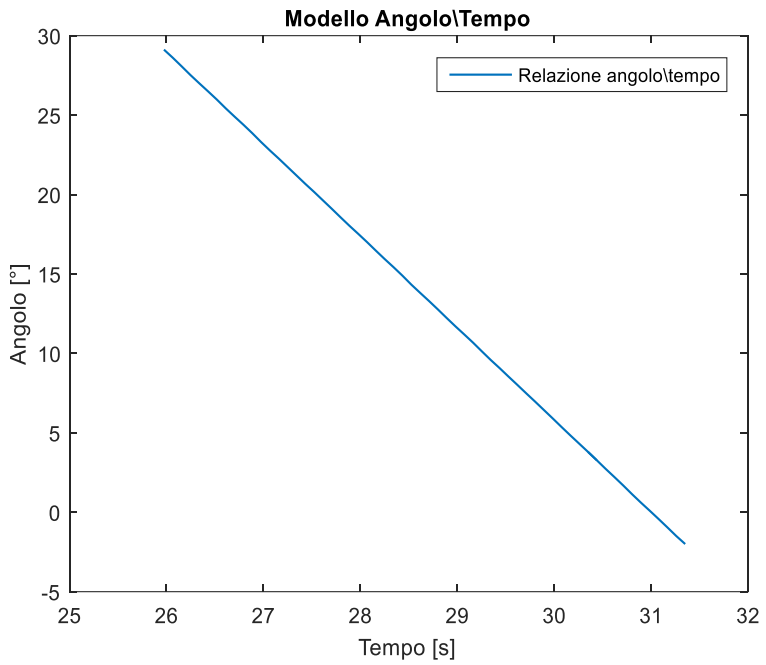


Figura 2.11. *Modello Angolo\Tempo. Si osserva la relazione lineare tra gli angoli e il tempo trascorso dall'inizio della scansione CBCT.*

Estrazione dei segnali e sincronizzazione:

Dopo aver implementato i modelli descritti è possibile svolgere il processo di sincronizzazione che permette di ottenere un segnale in corrispondenza delle acquisizioni CBCT. Dal file che il sistema optoelettronico fornisce in output sono state riconosciute le posizioni dei 3 marker fissati al flat-panel ed inseguite attraverso il metodo della minima distanza 3D, estraendo le traiettorie all'interno dell'intervallo angolare di interesse. In seguito tramite il modello coordinata\angolo, sono stati ottenuti i valori angolari corrispondenti alle coordinate y dei 3 marcatori. Dal modello angolo\tempo, tramite interpolazione lineare, sono stati quindi estratti i valori temporali corrispondenti agli angoli ricavati al passo precedente. A questo punto, conoscendo i valori temporali relativi alle acquisizioni CBCT nell'intervallo di interesse e i valori temporali dell'acquisizione ottica contenuti nel file del sistema optoelettronico, è possibile calcolare lo sfasamento tra i sistemi. Il delta di tempo che permette di ottenere il segnale surrogato respiratorio in corrispondenza delle acquisizioni CBCT, è calcolato come differenza tra l'istante di tempo nel quale inizia l'acquisizione, nel range di interesse, da parte del sistema ottico e l'istante di tempo nel quale inizia l'acquisizione, nel range di interesse, da parte del sistema di imaging. Infine, sottraendo a tutti i valori temporali di acquisizione del sistema ottico il delta di sincronizzazione è possibile identificare il punto in cui inizia un'acquisizione Cone-Beam CT.

Il file del sistema optoelettronico a questo punto riporta i tempi sincronizzati con le acquisizioni CBCT, dove l'istante 0 indica l'inizio della scansione. A partire dall'istante 0, i marcatori fissati alla superficie esterna del paziente possono essere riconosciuti ed inseguiti in modo da ricostruire un segnale surrogato respiratorio sincronizzato.

In Figura 2.12 è schematizzato l'intero processo di sincronizzazione.

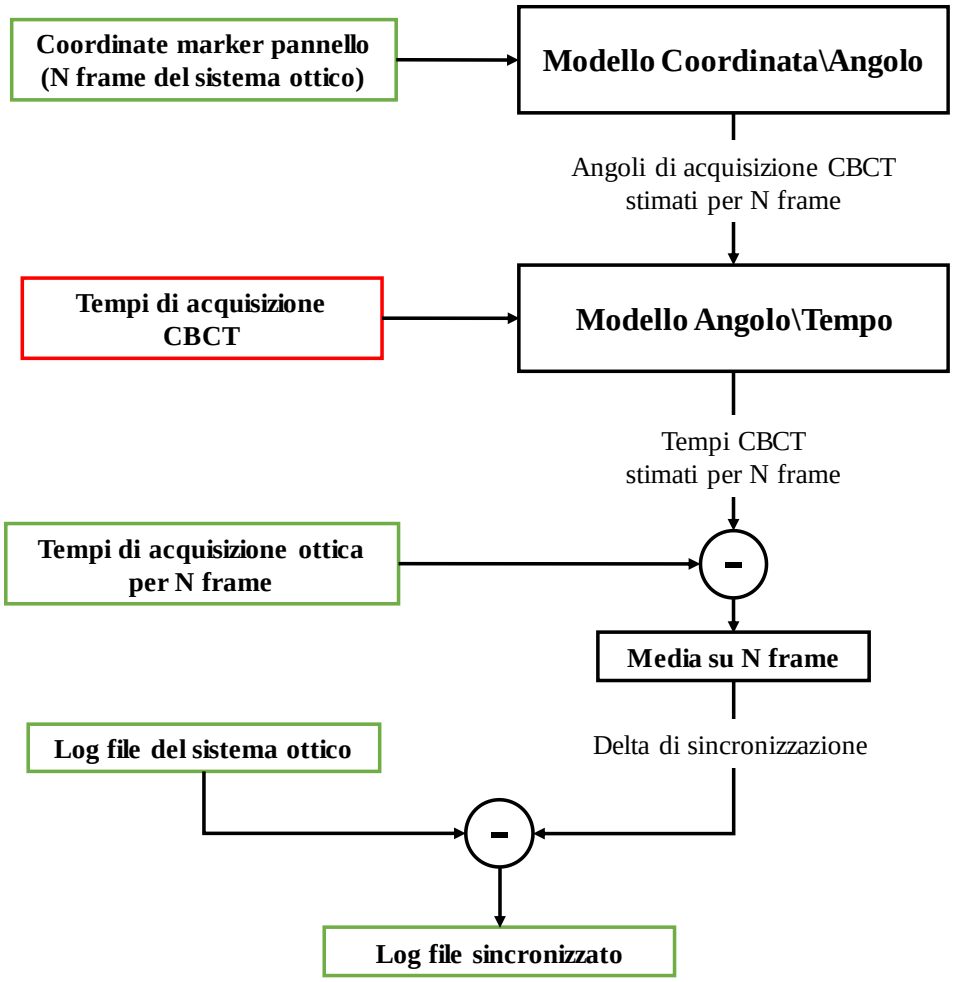


Figura 2.12. *Schema a blocchi del processo di sincronizzazione. Si possono osservare in verde i dati ricavati dal Log file del sistema optoelettronico, in rosso i dati ottenuti dal file contenente la geometria del sistema Varian OBI.*

2.5.1 Valutazione del metodo di sincronizzazione

Al fine di valutare la ripetibilità e la robustezza del metodo di sincronizzazione sono state effettuate due prove: la prima per verificare la robustezza del modello coordinata\angolo, la seconda per verificare l'accuratezza in termini di tempo che ci si può attendere al termine della sincronizzazione.

Nel primo test, in corrispondenza di 6 valori angolari selezionati, sono state acquisite dal sistema ottico le coordinate 3D dei marker fissati al pannello rilevatore. Una volta riconosciute ed identificate nel file del sistema optoelettronico, sono stati estratti i corrispondenti valori angolari utilizzando il modello coordinata\angolo implementato in precedenza e confrontati con quelli reali. Questo confronto ci permette di valutare la robustezza del modello coordinata\angolo rispetto alle rotazioni del sistema, verificando se a parità di angolo la posizione dei marker sul pannello è ripetibile.

Nella seconda prova, per poter valutare l'efficacia del metodo di sincronizzazione è necessario poter confrontare due segnali che simulino la respirazione del paziente, uno ricavato dal sistema di imaging e uno ricavato dal sistema ottico di telecamere. A questo fine sono state effettuate più scansioni CBCT in contemporanea con l'acquisizione ottica di un fantoccio mobile motorizzato, che simula il respiro del paziente. Il sistema è costituito da una piastra orizzontale in grado di effettuare un movimento di traslazione in direzione cranio-caudale, sulla quale è stato fissato un marker riflettente in modo tale che il suo movimento sia compreso nel campo di vista sia CBCT che ottico (Figura 2.13). Si ha la possibilità di variare la velocità del sistema agendo tramite una ghiera, da un minimo di 6 sec/ciclo, ad un massimo di 2 sec/ciclo, con passo di 0.5 sec/ciclo.

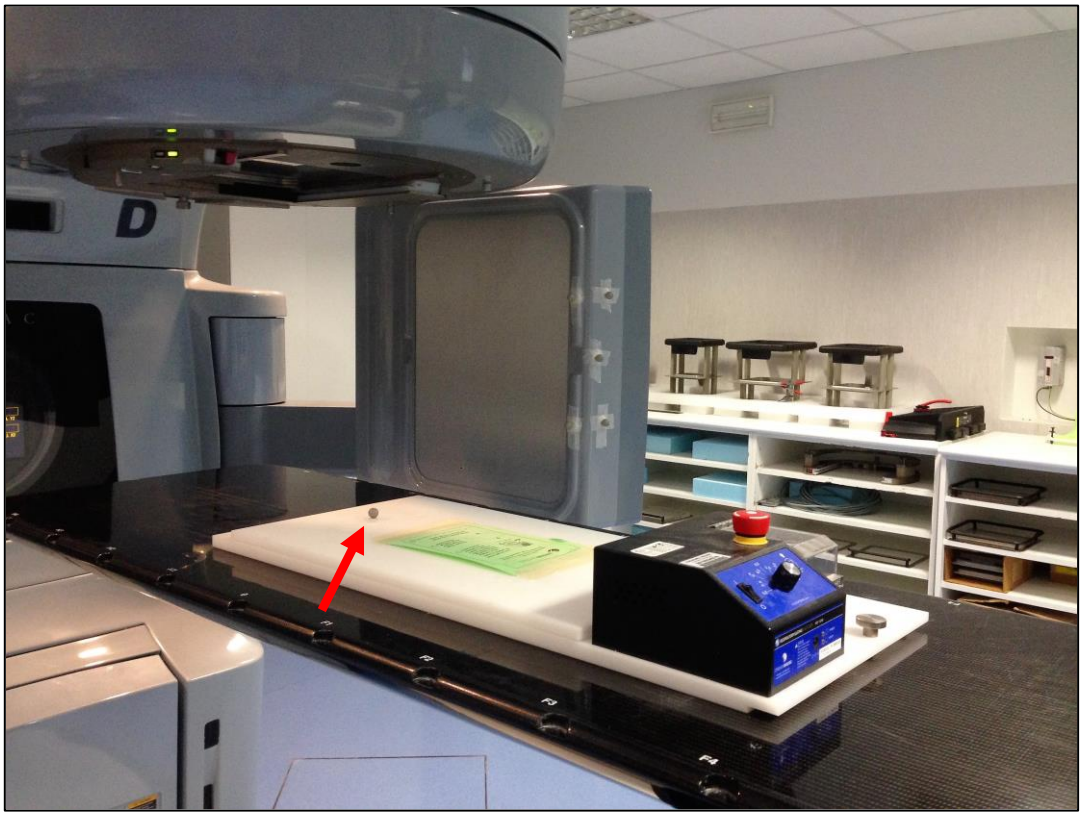


Figura 2.13. *Fantoccio mobile motorizzato con marker applicato sulla piastra orizzontale centrato nell'isocentro della sala di trattamento.*

Effettuando un'acquisizione ottica in contemporanea con un'acquisizione CBCT per ogni velocità disponibile, si ottengono 9 acquisizioni CBCT dal sistema di imaging e 9 file dal sistema optoelettronico. Per ognuno dei test viene quindi applicato il processo di sincronizzazione esposto precedentemente identificando in ogni file del sistema ottico i marker del pannello e sincronizzando i tempi attraverso i modelli implementati. Dal file del sistema ottico inoltre, è stata ricavata la traiettoria del marcatore applicato alla piastra attraverso una procedura di riconoscimento basato sulla minima distanza 3D tra coordinate successive, mentre tramite un procedimento di segmentazione delle immagini ed identificazione del centroide otteniamo il movimento del marcatore dal set di proiezioni CBCT. I segnali così ottenuti rappresentano una simulazione del ciclo respiratorio e possono venir confrontati per valutare quanto la sincronizzazione è stata efficace. Per valutare quantitativamente l'accuratezza temporale del metodo, le curve sono state sovrapposte e centrate in corrispondenza dell'ordinata 0. Per entrambe le sinusoidi sono stati calcolati i valori di tempo nei quali la curva intercetta lo zero utilizzando un'interpolazione lineare tra il valore prima e dopo lo zero. L'errore è stato quindi calcolato come la media delle differenze tra i valori temporali delle sinusoidi. Il valore cosi ottenuto rappresenta l'accuratezza del processo di sincronizzazione implementato.

2.6 Modello di movimento respiratorio paziente-specifico

I comuni metodi di tumor tracking richiedono l'implementazione di accurati modelli di correlazione interno-esterno dove, l'assunzione di base, è che esista una forte correlazione tra lo spostamento interno della lesione ed il movimento di una struttura facilmente rilevabile. Nel presente lavoro di tesi è stato invece generato ed utilizzato un modello di movimento respiratorio basato su campi vettore deformazione (DVFs), ottenuti applicando una registrazione con deformazione tra il volume 3D medio ricostruito dalla prima scansione CBCT e i volumi 4D CBCT, ricostruiti per ciascuna fase respiratoria, con il metodo Motion-Compensated [Rit, 2009]. Tale modello, durante la sessione di trattamento, viene guidato dalle informazioni di fase e ampiezza respiratoria ricavate applicando il metodo della trasformata di Hilbert al segnale surrogato respiratorio estratto tramite il sistema optoelettronico a partire dalle coordinate 3D dei marker applicati alla superficie esterna del paziente. In output il modello fornisce un volume contenente la posizione stimata 3D della lesione tumorale, ed è stato ottenuto interpolando i DVFs in corrispondenza dei valori di fase e ampiezza respiratoria.

2.6.1 Estrazione del segnale surrogato respiratorio

Il segnale surrogato respiratorio è stato ricavato a partire dalle traiettorie 3D dei marker fissati alla superficie toraco-addominale del paziente, rilevate dal sistema ottico, e sincronizzate grazie al metodo di sincronizzazione esposto nel Capitolo 2.5. Questo segnale sarà necessario nelle fasi successive, sia per la ricostruzione della Motion-Compensated 4D CBCT, sia per l'estrazione dei segnali di fase e ampiezza da fornire in ingresso al modello. I marcatori, fissati in corrispondenza di punti anatomici di riferimento come nei o cicatrici, sono disposti in modo tale da coprire buona parte della superficie toracica e addominale alta in quanto entrambe le zone partecipano, con più o meno intensità a definire il ciclo respiratorio del paziente.

In primo luogo dal log file della sessione considerata sono state estratte le coordinate x,y,z dei marker del pannello nell'intervallo angolare di interesse e, grazie al modello coordinata/angolo implementato in precedenza, sono stati ottenuti gli angoli del gantry corrispondenti. Dal modello angolo/tempo sono stati poi determinati i tempi CBCT grazie ai quali è stato possibile calcolare lo sfasamento in termini di tempo tra il sistema ottico e il sistema di acquisizione Cone-Beam CT. È importante considerare che in una singola sessione di trattamento vengono effettuate due Cone-Beam CT sul paziente, una pre-trattamento e una post-trattamento, tuttavia il file generato dal sistema optoelettronico e contenente le coordinate dei marcatori è comprensivo di entrambe le acquisizioni. La funzione implementata in Matlab permette di rilevare entrambi gli intervalli di tempo corrispondenti alle due scansioni e sincronizzare i tempi con le acquisizioni CBCT. Una volta che il processo di sincronizzazione è completo è possibile estrarre e ricostruite dallo stesso log file le traiettorie dei 7 marker fissati al paziente in corrispondenza sia della prima che della seconda CBCT. I marcatori vengono innanzitutto riconosciuti effettuando un confronto tra le coordinate del log file e le coordinate x,y,z contenute nel "model_cbct" e riferite ai marcatori segmentati sull'immagine CT free-breathing di pianificazione. In seguito la loro traiettoria viene identificata in base al criterio della minima distanza 3D tra coordinate in frame successivi.

Le traiettorie 3D di tutti i marcatori ottenute con la funzione implementata sono state riassunte in un unico segnale, in modo da realizzare un segnale respiratorio surrogato affidabile e robusto da usare come input per il modello di movimento respiratorio. In particolare è stato utilizzato il metodo di clustering *K-means*, un algoritmo di clustering partizionale che permette di suddividere un insieme di oggetti in k gruppi sulla base dei loro attributi. L'obiettivo che l'algoritmo si propone è di minimizzare la varianza totale intra-cluster seguendo una procedura iterativa che si basa sulla definizione di una funzione obiettivo e sulla sua minimizzazione. Nel presente lavoro di tesi è stata

utilizzata come funzione obiettivo la *distanza quadratica Euclidea* definita come la distanza Euclidea tra il punto in esame (x) e il centroide (c) di ogni cluster:

$$d(x,c) = (x-c)(x-c)' \tag{2.1}$$

Se al metodo di clustering viene data l'indicazione di formare un solo cluster, l'uscita del processo iterativo sarà una media dei valori di input. Il metodo del K-means clustering è stato quindi applicato per ottenere un segnale respiratorio surrogato che rappresenti una media dei contributi di tutti i marker. Il segnale cosi ottenuto è stato quindi ricampionato alla frequenza di acquisizione delle proiezioni (11 Hz) (Figura 2.14).

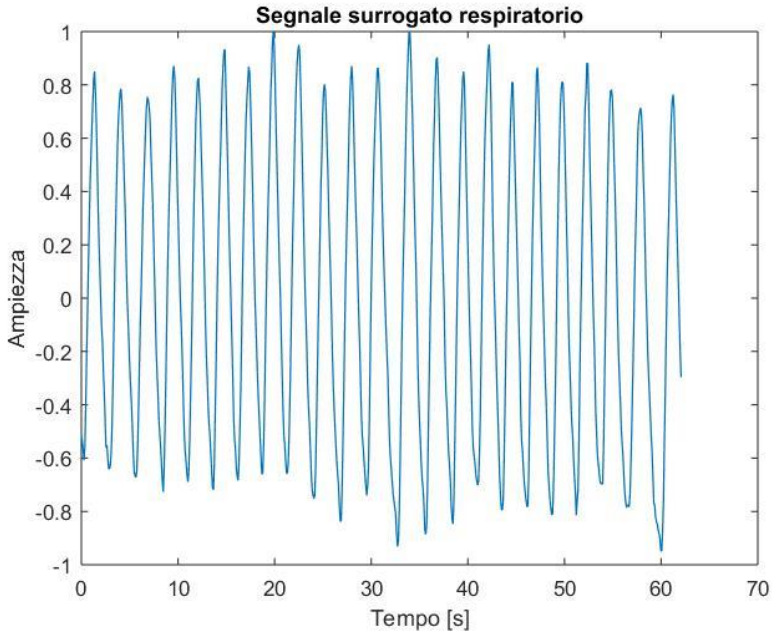


Figura 2.14. *Segnale surrogato respiratorio centrato rispetto allo 0 e riferito alla prima scansione CBCT del paziente n.1.*

2.6.2 Ricostruzione della MC CBCT

Per ricavare le immagini CBCT risolte in tempo (4D CBCT) necessarie per l'implementazione del modello di movimento è stato utilizzato il metodo Motion-Compensated Reconstruction [Rit, 2009], una tecnica che permette di stimare e compensare il movimento respiratorio nella ricostruzione di immagini 3D CBCT, utilizzando tutte le proiezioni e migliorando la qualità dell'immagine. Il metodo MCR si articola in 3 fasi: la stima di un modello a-priori del movimento respiratorio, la determinazione del segnale di fase e la retroproiezione per ottenere i volumi 4D CBCT ricostruiti. Nella prima fase utilizzando i dati CT di pianificazione, sono stati generati 10 campi vettori deformazione 4D che descrivono il movimento dei voxel da una fase presa come riferimento verso

tutte le altre fasi. In seguito, utilizzando il metodo della trasformata di Hilbert, è stato estratto dal segnale surrogato respiratorio un valore di fase respiratoria per ogni acquisizione CBCT. Nella terza fase infine attraverso un'operazione di retroproiezione [Felkamp, 1984] si ricostruiscono i 10 volumi 4D CBCT corrispondenti alle 10 fasi respiratorie, integrando le informazioni del modello a-priori del movimento respiratorio con le informazioni fornite da tutte le proiezioni CBCT. Il metodo MCR quindi necessita di 3 ingressi per ricostruire un singolo volume 4D CBCT: le proiezioni CBCT e gli angoli di proiezione associati, il segnale di fase respiratoria normalizzato e il DVF 4D associato alla fase respiratoria che si intende ricostruire.

2.6.2.1 Stima del modello "a-priori" 4D CT

Il modello a priori del movimento respiratorio in fase di pianificazione è stato stimato "a-priori" a partire dalle 4D CT di pianificazione. Questo modello si basa sull'utilizzo di campi vettore deformazione (DVFs) ottenuti mediante procedure di registrazione con deformazione dei volumi 4D CT rispetto alle fasi CT prese a turno come reference [Rit, 2009]. In uscita avremo quindi 10 DVFs 4D che descrivono il movimento dei voxel da una fase presa come reference (es. fase 0) verso tutte le altre fasi (es. fase 1, fase 2, …, fase 9). Prima di generare i DVF è necessario riportare i volumi CT di tutte e 10 le fasi respiratorie nel sistema di riferimento delle acquisizioni CBCT. Sono stati quindi calcolati e successivamente applicati i parametri di rototraslazione. Come si osserva nella Figura 2.15 i due sistemi di riferimento possono essere sovrapposti correttamente applicando una rotazione di 90° su x ed eseguendo un flip dei valori lungo l'asse z. A questo proposito è stata implementata una funzione in Matlab che a partire dal file "RT_STRUCT", contenente tutti i contorni e le informazioni correlate delle strutture segmentate in fase di pianificazione, permette di ricavare i parametri di traslazione da applicare alle immagini CT. Il valore di rotazione invece viene inserito manualmente (90° su x). Inoltre, per ridurre il tempo di calcolo, ci si è concentrati sulla zona della lesione estraendo per ognuno dei volumi CT un Volume Of Interest (VOI) centrato sulla lesione tumorale.

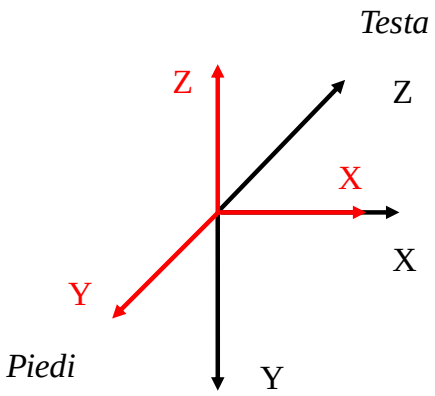


Figura 2.15. *Rappresentazione dei sistemi di riferimento rispettivamente in blu quello della CT, in rosso quello della CBCT.*

L'algoritmo utilizzato per generare i campi vettore deformazione, implementato nel software open-source Plastimatch (www.plastimatch.org), si basa su funzioni B-spline che parametrizzano il campo vettoriale di deformazione descrivendo lo spostamento dei voxel da un volume preso come riferimento (fixed o reference) al volume corrente (moving o floating) (Figura 2.16). La registrazione con deformazione si compone di 4 stage con risoluzione del voxel e distanza tra i punti di controllo della B-spline decrescente. Il modello di movimento a priori si compone di 10 campi vettore deformazione 4D (DVFs 4D), uno per ogni fase respiratoria, generati utilizzando, a rotazione, i 10 frame della 4D CT come reference e gli stessi frame della 4D CT come floating (Figura 2.17). Definito un frame di reference si calcolano i DVFs tra il reference e le 10 fasi respiratorie. Il procedimento viene ripetuto variando il reference e calcolando i nuovi DVFs. Per ogni fase utilizzata come reference, il DVFs 4D descrive lo spostamento dei voxel da quella fase CT verso tutte le altre fasi. In Figura 2.18 è riportato uno schema a blocchi del modello a-priori del movimento respiratorio.

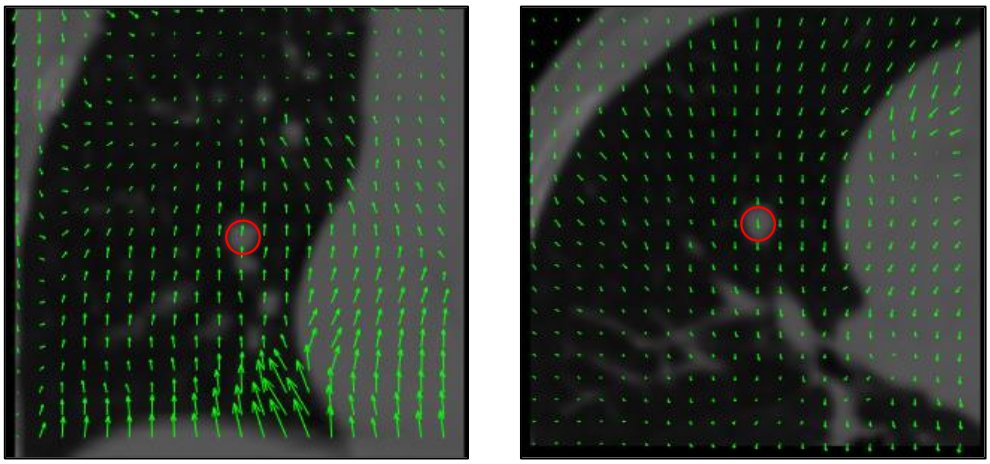
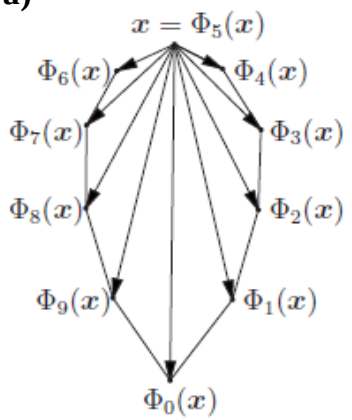


Figura 2.16. *DVFs sovrapposti al VOI del volume CT che descrivono lo spostamento dalla fase 0% alla fase 50%. Il cerchio rosso identifica la lesione. A sinistra la vista nel piano coronale, a destra la vista nel piano trasversale.*

a)



b)

$$\Phi^{(i)}: \mathbb{R}^3 \times [0;F) \rightarrow \mathbb{R}^3, i = 0,1,\dots,9 \quad (2.2)$$

$$(x,p) \rightarrow \Phi^{(i)}(x,p) = \Phi_p^{(i)}(x) \quad (2.3)$$

Figura 2.17. *(a) Immagine 2D che mostra la traiettoria di un voxel nei dieci frame della 4D CT di planning, considerando il quinto frame come reference [Rit, 2009]. (b) Φ(i) rappresenta il modello di movimento che descrive la deformazione di ciascun voxel del frame di reference i-esimo agli altri frame, F è il numero di frame, x rappresenta le coordinate spaziali di ciascun voxel e p rappresenta la fase del ciclo respiratorio ed è un numero intero compreso tra 0 e 9.*

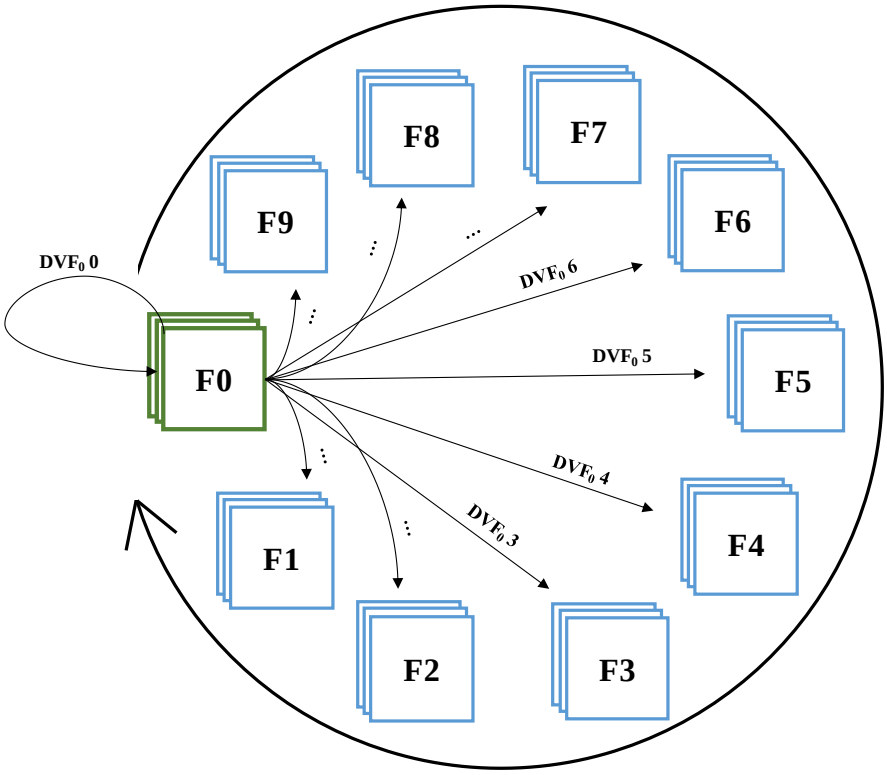


Figura 2.18. *Rappresentazione schematica del modello a-priori di movimento respiratorio in fase di pianificazione. La fase indicata in verde è la reference, mentre le fasi in blu sono i floating. Lo schema rappresenta l'ottenimento del DVFs 4D relativo alla fase 0, in seguito, a rotazione, cambia la fase di reference e si ricalcola il DVFs 4D relativo alla nuova fase.*

2.6.2.2 Estrazione del segnale di fase respiratoria

Come proposto da [Rit, 2009], per implementare il metodo Motion-Compensated è necessario associare ad ogni proiezione CBCT un valore di fase respiratoria. Mentre nel lavoro di [Rit, 2009] il segnale respiratorio, e successivamente la fase, è stato ottenuto tramite correlazione lineare delle colonne adiacenti nell'immagine chiamata "Amsterdam shroud", nel presente lavoro di tesi la fase è stata estratta dal segnale respiratorio ricostruito dalla traiettoria 3D dei marker posti sul paziente. Per l'assegnazione della fase alle proiezioni CBCT è stato utilizzato il metodo della trasformata di Hilbert [Gabor, 1946], il quale consente di ricavare il valore istantaneo della fase associato a ciascun campione del segnale respiratorio surrogato calcolato come l'angolo della trasformata di Hilbert. La trasformata di Hilbert (Hilbert–Huang transform - HHT) è un metodo di analisi spettrale proposto da Norden E. Huang nel 1998 e rappresenta la risposta del segnale ad un filtro lineare tempo invariante, avente risposta all'impulso $1/t$. La HHT è definita come il prodotto di convoluzione della serie temporale in esame con il segnale 1/t:

$$y(t) = H\{x(t)\} = \frac{1}{\pi} P \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x(\tau)}{t-\tau}\, d\tau \tag{2.4}$$

dove P indica il valore principale di Cauchy dell'integrale. La HHT fornisce un segnale analitico nel dominio del tempo costituito da una parte reale e da una parte immaginaria. La parte reale del segnale coincide con il segnale originale, mentre la parte immaginaria coincide con la trasformata di Hilbert, che ha lo stesso contenuto in frequenza del segnale originale. Il valore di fase corrispondente a ciascun campione del segnale respiratorio è stato quindi calcolato come l'angolo della trasformata di Hilbert.

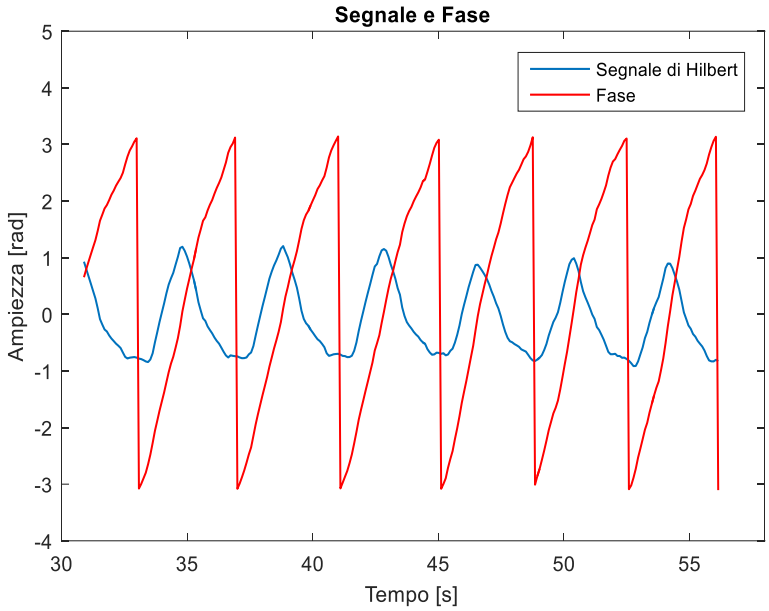


Figura 2.19. *Segnale e fase estratti grazie alla Trasformata di Hilbert. Si può osservare come la fase assuma valore zero in corrispondenza del massimo del segnale.*

Come si può notare dalla Figura 2.19, la fase assume valore 0 in corrispondenza dei picchi di espirazione, mentre si ha la transizione da +π a -π in corrispondenza dei picchi di inspirazione del segnale.

2.6.2.3 Retroproiezione

La ricostruzione Motion-Compensated di un volume 3D da proiezioni CBCT per ogni fase respiratoria si basa sull'algoritmo di retroproiezione Feldkamp, Davis and Kress (FDK) [Feldkamp, 1984] con l'integrazione delle informazioni fornite dal modello "a-priori" 4D CT e dei valori di fase normalizzati associati a ciascuna proiezione CBCT. La differenza di tale integrazione è che la retroproiezione non viene più eseguita lungo le linee rette di acquisizione corrispondenti ai raggi X, ma lungo linee curve corrispondenti alle linee deformate con il movimento stimato. Il vantaggio del metodo Motion-Compensated è quello di utilizzare tutte le proiezioni CBCT del dataset disponibile per la ricostruzione di una singola fase respiratoria. Anche le proiezioni relative a fasi diverse da quella considerata vengono deformate alla fase scelta e utilizzate per la retroproiezione, grazie al modello a-priori (DVFs 4D) che definisce lo spostamento tra ciascuna fase e tutte le altre.

2.6.3 Parametri del modello di movimento respiratorio 4D CBCT

2.6.3.1 Ingresso del modello

Il modello di movimento respiratorio paziente-specifico, costruito sulla base di Cone-Beam CT risolte in tempo (4D CBCT) relative alla prima scansione e guidato dalle informazioni estratte da un segnale surrogato respiratorio, richiede per la sua implementazione 4 tipi di ingressi:

- Il volume medio 3D CBCT, rispetto al quale sono determinati i successivi DVFs, è rappresentato dal volume 3D ricostruito corrispondente alla posizione media di tutti i respiri durante la prima scansione CBCT.
- I 10 campi vettore deformazione (DVFs), che descrivono lo spostamento dei voxel dal volume medio ai 10 volumi 4D CBCT e sono determinati tramite una registrazione con deformazione multi-stage basata su B-spline. La registrazione si compone di sei passaggi con dimensione della griglia B-spline e risoluzione del voxel via via decrescente.
- I valori di fase e ampiezza respiratoria relativi, ottenuti confrontando il segnale surrogato respiratorio con un ciclo respiratorio medio ed estraendone i valori con il metodo della Trasformata di Hilbert. Nella fase di aggiornamento del modello questi parametri vengono ricalcolati confrontando il segnale surrogato respiratorio acquisito in corrispondenza della seconda scansione CBCT con un ciclo respiratorio medio costruito sui dati relativi al primo dataset di proiezioni.
- Il parametro di baseline, che nel caso della generazione del modello respiratorio è nullo, mentre per la fase di aggiornamento risulta pari allo shift tra il volume medio ricostruito dal primo dataset di proiezioni CBCT e il volume medio ricostruito utilizzando il secondo dataset CBCT. Questo parametro è chiamato baseline shift ed è legato alle correzioni di set-up effettuate dopo la prima scansione Cone-Beam. È descritto dai DVFs calcolati tramite una procedura di registrazione tra i volumi 3D medi relativi ai due dataset di proiezioni (Figura 2.20).

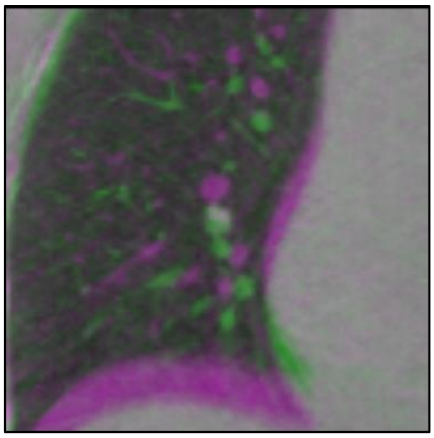


Figura 2.20. *Sovrapposizione dei volumi medi 3D CBCT relativi ai due set di proiezioni CBCT. Si può osservare che esiste uno shift (baseline shift) tra i due, dovuto alla correzione degli errori di set-up dopo la prima acquisizione.*

Allo scopo di ricavare i parametri di fase e ampiezza relativi necessari sia per la generazione che per l'aggiornamento del modello è stata implementata una funzione tramite il software Matlab. In primo luogo, a partire dal segnale surrogato, ottenuto dall'analisi delle traiettorie dei marcatori applicati alla superficie toraco-addominale nella prima Cone-Beam CT, sono stati estratti i corrispondenti valori di fase e ampiezza istantanei semplicemente applicando la trasformata di Hilbert al segnale e determinando il valore di fase come angolo della trasformata. Successivamente è stata effettuata un'operazione, chiamata binning, che in funzione della fase permette di raggruppare i valori dell'ampiezza, del segnale e della fase stessa. L'operazione consiste nella suddivisione della fase normalizzata in 10 intervalli (0 - 0.1, 0.1 - 0.2, …, 0.9 - 1), corrispondenti alle 10 fasi respiratorie, e in base alla posizione assunta dal valore di fase istantaneo in uno di questi intervalli, i valori di fase, di ampiezza e del segnale corrispondenti vengono raggruppati. Al termine, per ognuno dei 10 intervalli, si effettua la media dei valori contenuti e si ricavano i parametri di fase e ampiezza nominale. I 10 valori del segnale rappresentano un ciclo respiratorio medio. Per determinare i valori di ampiezza e fase relativi da fornire in ingresso al modello è necessario effettuare un confronto tra i valori istantanei e i valori nominali. I valori istantanei sono stati determinati solo in corrispondenza delle proiezioni CBCT in cui la lesione era visibile e ovviamente essi cambiano in funzione della scansione che si sta valutando. Il confronto si basa ancora una volta sul metodo della Trasformata di Hilbert e il parametro di fase relativo associato ad ogni proiezione, è stimato come la posizione percentuale interpolata del ciclo respiratorio medio che corrisponde allo stesso angolo di fase. L'ampiezza relativa è invece calcolata come rapporto tra l'ampiezza del segnale surrogato respiratorio ricavato in corrispondenza delle proiezioni in cui è visibile la lesione e l'ampiezza del ciclo respiratorio medio al corrispondente angolo di fase [Fassi, 2014]. In uscita dalla funzione si avrà

quindi un valore di ampiezza e un valore di fase per ciascuna proiezione CBCT in cui la lesione tumorale risulta visibile (Figura 2.21).

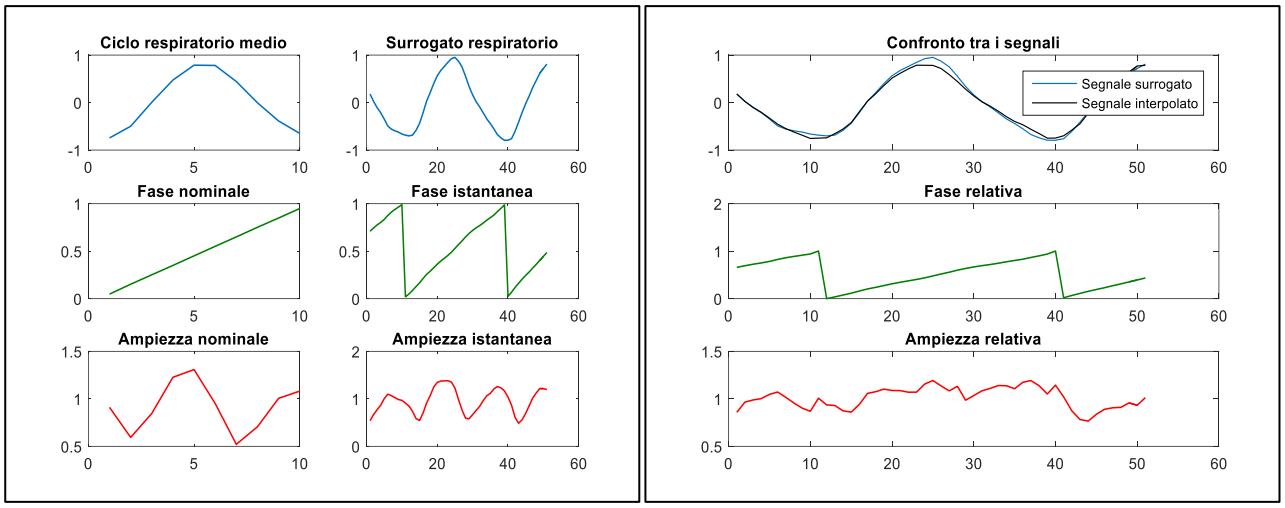
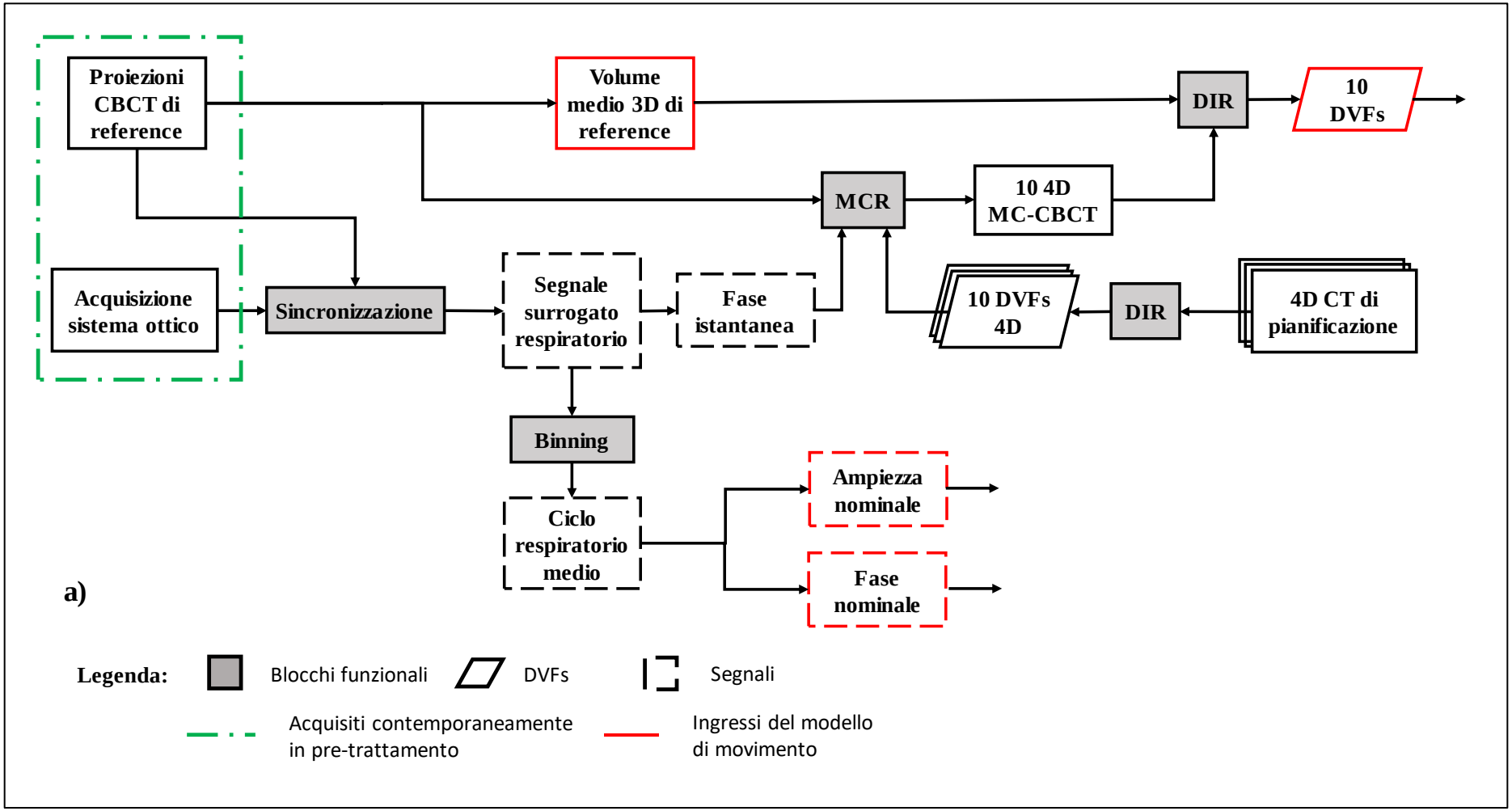


Figura 2.21. *Parametri di fase e ampiezza relativi estratti a partire dal segnale surrogato respiratorio del paziente n.2 e necessari per la generazione/aggiornamento del modello di movimento respiratorio paziente-specifico.*

2.6.3.2 Uscita del modello

Il modello di movimento respiratorio fornisce in uscita una predizione della posizione 3D della lesione tumorale, sulla base delle informazioni fornite dai parametri di ingresso. Al volume medio CBCT, se necessario, viene applicata la deformazione che definisce lo shift della linea di base, in seguito viene applicato il DVF calcolato interpolando i 10 DVFs di ingresso in corrispondenza della fase relativa e scalando il risultato in funzione dell'ampiezza corrispondente, per amplificare o ridurre il movimento della lesione tumorale. Il modello cosi generato fornisce in output un volume 3D contenente la posizione stimata 3D della lesione, deformata in funzione delle informazioni di movimento respiratorio definite dal modello paziente-specifico.

In Figura 2.22 sono rappresentati gli schemi a blocchi della fase di costruzione (a) e di aggiornamento (b) del modello di movimento respiratorio.


Proiezioni CBCT di reference
Volume medio 3D di reference
DIR
10 DVFs
MCR
10 4D MC-CBCT
Acquisizione sistema ottico
Sincronizzazione
Segnale surrogato respiratorio
Fase istantanea
10 DVFs 4D
DIR
4D CT di pianificazione
Binning
Ciclo respiratorio medio
Ampiezza nominale
Fase nominale
a)
Legenda:
Blocchi funzionali
DVFs
Segnali
Acquisiti contemporaneamente in pre-trattamento
Ingressi del modello di movimento

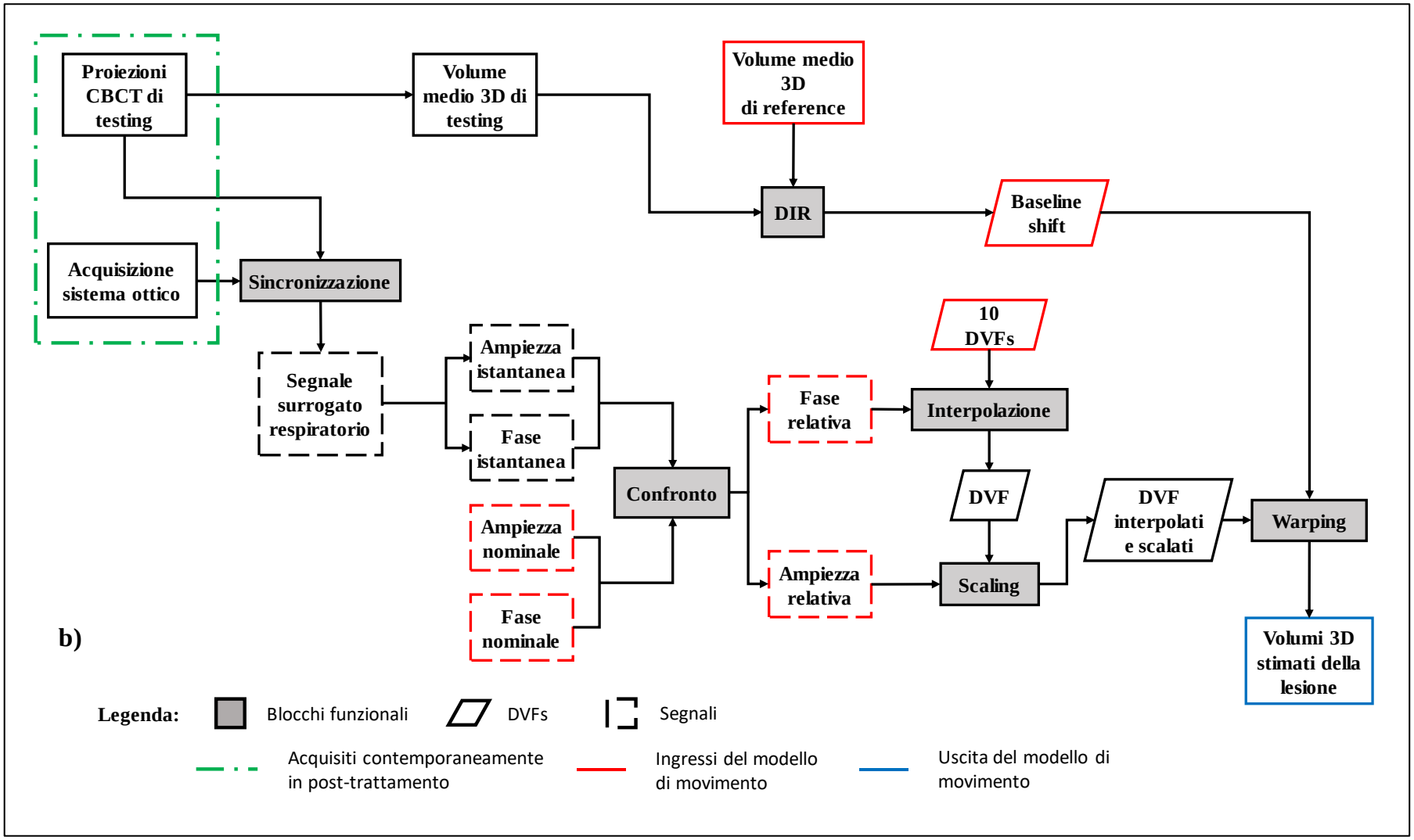


Figura 2.22. *a) Rappresentazione a blocchi della fase di costruzione e b) della fase di aggiornamento del modello di movimento. È indicato con proiezioni di reference il dataset di proiezioni CBCT acquisito pre-trattamento, mentre con proiezioni di testing il dataset di proiezioni CBCT acquisito post-trattamento.*

2.7 Valutazione del modello di movimento respiratorio 4D CBCT

Per valutare se il modello di movimento respiratorio ha prodotto una stima corretta della traiettoria della lesione tumorale, il modello è stato testato su entrambi i dataset di proiezioni Cone-Beam. Il primo corrisponde a quello utilizzato per la generazione del modello stesso, mentre il secondo dataset di proiezioni, acquisito post-trattamento sul paziente, ha la funzione di simulare una situazione di trattamento vera e propria fornendo in ingresso al modello dati diversi da quelli usati per la sua costruzione. Per dare una definizione quantitativa dell'accuratezza dell'approccio di tumor tracking proposto è stato calcolato l'errore mediano come differenza, in modulo, tra la traiettoria stimata della lesione e la traiettoria reale della lesione. La traiettoria della lesione stimata è stata ottenuta proiettando ai corrispondenti angoli di proiezione del gantry le posizioni 3D ottenute in uscita dal modello, mentre la traiettoria reale è stata identificata sulle proiezioni CBCT attraverso un procedimento semi-automatico.

2.7.1 Estrazione della traiettoria reale

Dal momento che sui pazienti trattati presso la fondazione Salvatore Maugeri di Pavia non sono utilizzate clip impiantate nella sede della lesione tumorale, la visualizzazione e il riconoscimento automatico delle lesioni al polmone sulle proiezioni CBCT risulta difficoltosa a causa del basso contrasto e della possibile sovrapposizione con strutture anatomiche. È stata quindi realizzata un'interfaccia grafica in Matlab nella quale vengono visualizzate le singole proiezioni CBCT, dando la possibilità all'operatore di effettuare una procedura di tracking della lesione secondo due modalità alternative, una automatica e una manuale (Figura 2.23).

Mentre il primo metodo identifica automaticamente il centroide e i contorni della lesione sul range di proiezioni scelto dall'utente, il metodo di tracking manuale permette di spostare i contorni della lesione, attraverso dei pulsanti dedicati, nel caso in cui il metodo automatico fallisca. L'individuazione della lesione tumorale sulle proiezioni CBCT si basa sul metodo di *template matching* tra la ROI (Region Of Interest) della lesione nella proiezione considerata e il template ricavato dalla Digitally Reconstructed Radiographs (DRR) ottenuta proiettando il GTV segmentato al corrispondente angolo del detettore. Il GTV è stato segmentato sul volume ricostruito dalle proiezioni CBCT (3D CBCT) utilizzando il software Amira (FEI, Hillsboro, Oregon). Le DRR sono sostanzialmente immagini radiografiche simulate ottenute attraverso un algoritmo anziché da una vera interazione radiazione-paziente e permettono di ottenere immagini 2D, in corrispondenza di ogni

angolo di proiezione, proiettando un volume su un piano bidimensionale. In particolare sono state generate due diverse DRR:

- la prima ottenuta proiettando, in corrispondenza di tutti gli angoli di proiezione CBCT, la sola lesione in 3D (GTV segmentato).
- la seconda ottenuta proiettando, in corrispondenza di tutti gli angoli di proiezione CBCT, il volume che contiene esclusivamente il centroide 3D della lesione, ottenuto identificando tramite Matlab il centroide del GTV segmentato.

Per ogni proiezione CBCT analizzata è stata quindi estratta una ROI centrandosi sulla lesione nell'immagine DRR corrispondente alla proiezione analizzata. In base alla dimensione della lesione sulla DRR si identifica un'area rettangolare che ne contiene tutta l'immagine. Il template è stato ricavato estraendo dalla prima DRR la regione di interesse comprendente l'intero range di movimento respiratorio del tumore. Dopo aver effettuato delle operazioni sui livelli di grigio volte a migliorare il contrasto dell'immagine ROI viene applicato l'algoritmo di template matching basato sul metodo della cross-correlazione. In uscita avremo un'immagine a livelli di grigio in cui si ha un'intensità tanto più elevata quanto più la corrispondenza tra il template e la proiezione è esatta. Le coordinate del centroide della lesione sono identificate come il punto a massima intensità dell'immagine in uscita dal template matching corrette rispetto alle coordinate del centroide 2D identificato dalla seconda DRR, mentre i contorni della lesione sono stati ricavati segmentando la lesione sulla prima DRR e identificando tutti i punti del perimetro dell'elemento binarizzato.

I risultati della procedura di template matching vengono mostrati nell'interfaccia grafica sovrapponendo alla ROI (Region Of Interest) i contorni della lesione e il centroide nella posizione identificata automaticamente. Attraverso i pulsanti dedicati l'utente può intervenire manualmente per correggere l'identificazione automatica del target, spostando i contorni in tutte e quattro le direzioni sulla ROI originale. Per agevolare questa operazione, è data anche la possibilità di invertire il contrasto delle proiezioni CBCT o rimuovere i contorni della lesione. Quando il target viene identificato in modo sufficientemente accurato, le coordinate 2D del centroide vengono memorizzate e visualizzate nell'interfaccia. Svolgendo le stesse operazioni per tutte le proiezioni in cui è visibile la lesione tumorale è possibile ottenere la traiettoria del centroide nel tempo, sia in direzione orizzontale che verticale. La prima descrive il movimento della lesione come una combinazione dei movimenti AP e ML, la direzione verticale invece rappresenta unicamente il movimento della lesione in direzione SI. La visibilità della massa tumorale purtroppo è limitata ad un piccolo range di proiezioni CBCT che contengono circa due cicli respiratori. Questo problema è causato da due fattori principali: innanzitutto la lesione è visibile solo in determinate proiezioni mentre in altre essa esce

dal campo di vista della CBCT. Inoltre vi è un'elevata sovrapposizione di strutture anatomiche con intensità più elevate (es. gabbia toracica o spina dorsale), pertanto la lesione è stata identificata in un numero di proiezioni pari a circa 5 secondi di acquisizione. L'interfaccia, infine, permette di caricare eventuali risultati già ottenuti, nonché salvare i risultati di un processo di tracking.

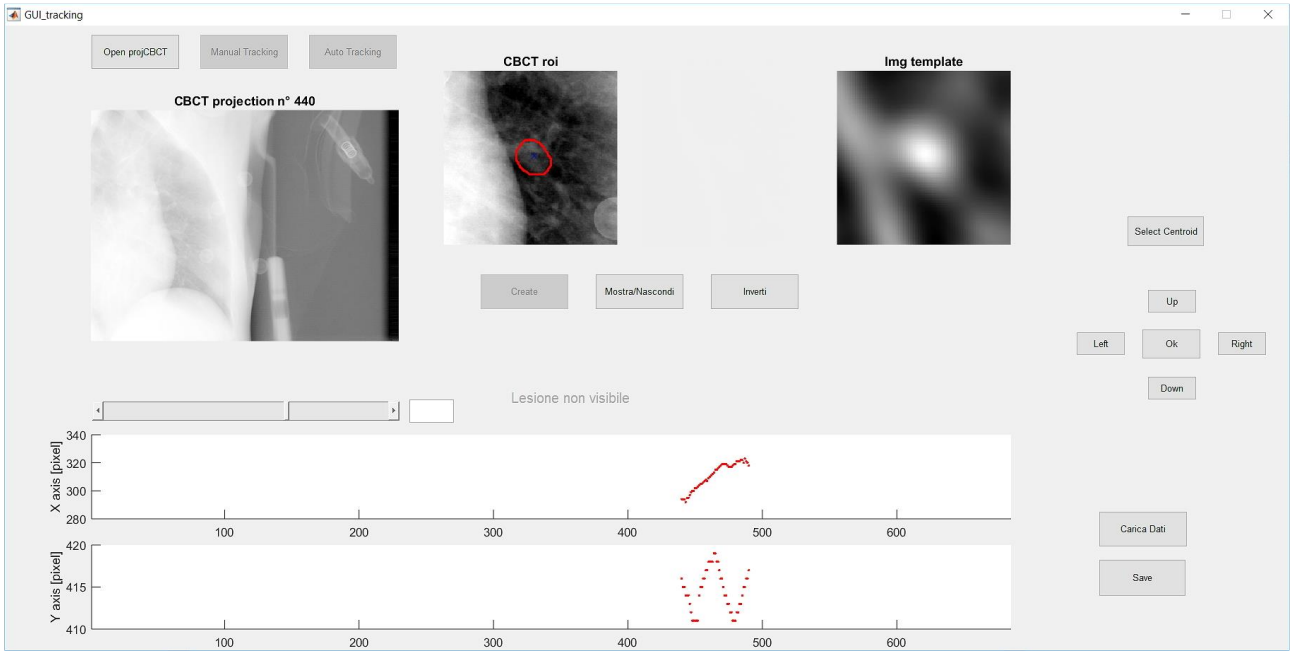


Figura 2.23. *Interfaccia grafica implementata per effettuare il tracking semi-automatico della lesione sulle proiezioni CBCT.*

2.7.2 Estrazione della traiettoria stimata

Il modello di movimento respiratorio fornisce in uscita una predizione della posizione 3D della lesione tumorale in corrispondenza delle stesse proiezioni in cui è stata identificata la posizione reale. Per confrontare la traiettoria stimata con quella reale 2D è quindi necessario riportare le sue coordinate sulle singole proiezioni 2D CBCT. Sono stati innanzitutto ricavati i DVFs che descrivono lo spostamento dei voxel dal volume medio (3D CBCT) relativo alla prima scansione ai voxel dei volumi predetti dal modello. In seguito i contorni della lesione segmentata sul volume medio sono stati propagati su tutti i volumi predetti dal modello applicando i DVFs ottenuti al passo precedente. I volumi binari ottenuti corrispondenti alla lesione propagata sono stati utilizzati come maschera per estrarre la corrispondente lesione 3D in livelli di grigio. Infine proiettando tali volumi ai diversi angoli della scansione CBCT si ottiene un'immagine bidimensionale della lesione nel piano immagine Cone-Beam. Un'operazione di template matching permette di ricavare il centroide stimato della lesione tumorale.

Uno schema dei passi seguiti è riportato in Figura 2.24:

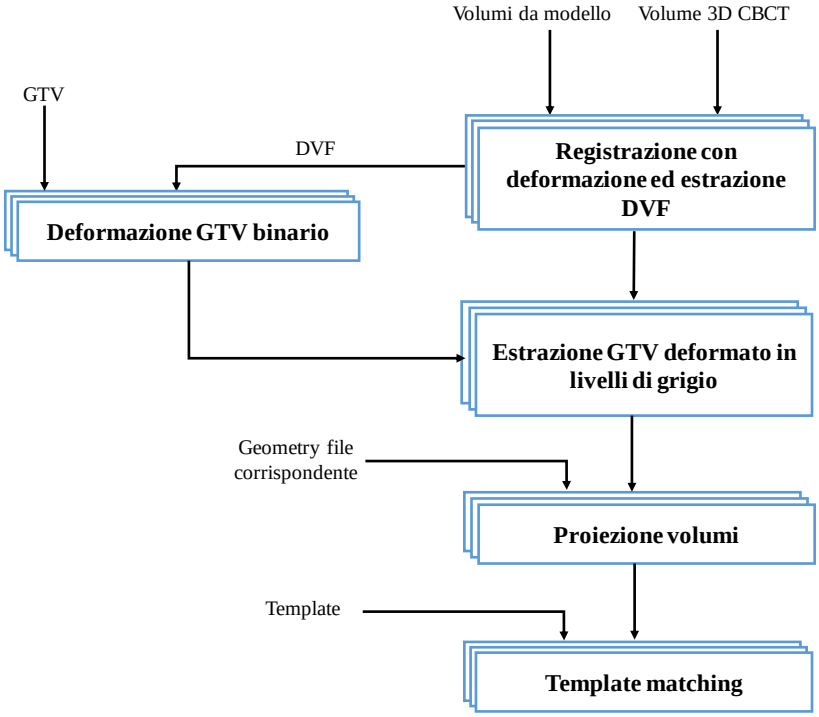


Figura 2.24. *Schema a blocchi del processo di valutazione del modello di movimento respiratorio.*

Registrazione con deformazione ed estrazione DVF:

Questa fase permette di ricavare i campi vettore deformazione tra il volume medio 3D ricostruito dalle proiezioni della Cone-Beam CT pre-trattamento, e i volumi predetti ottenuti in uscita dal modello di movimento respiratorio. I DVFs descrivono gli spostamenti dei voxel tra le due immagini e permettono di propagare, nella fase successiva, i contorni della lesione segmentata sul volume 3D medio. Per ridurre i tempi di calcolo computazionale il volume 3D CBCT è stato ridimensionato alla regione di interesse che comprende la lesione, concentrandosi su un Volume Of Interest (VOI) di 100x100x100 mm. Una procedura di registrazione con deformazione basata su B-spline è stata applicata al volume 3D (Capitolo 6.3.1).

Deformazione GTV binario:

In questa fase, utilizzando il software Plastimatch, i DVF ottenuti nella fase precedente sono stati applicati al Gross Tumor Volume (GTV) ricavato dalla segmentazione manuale della lesione sul volume 3D medio. I contorni del GTV sono stati propagati su tutti i volumi predetti dal modello e corrispondenti agli istanti temporali delle proiezioni CBCT in cui è stata identificata la lesione. Avremo quindi un set di volumi binari deformati. Come per il volume CBCT anche in questo caso il

GTV è stato ridimensionato alla sola regione di interesse comprendente la lesione (VOI - 100x100x100 mm).

Estrazione GTV deformato in livelli di grigio:

A partire dai volumi registrati ottenuti nella prima fase, ed utilizzando i GTV binari in uscita dalla fase precedente come maschera, è stato possibile ricavare i volumi a livelli di grigio corrispondenti alla sola lesione tumorale, uno per ogni istante temporale predetto dal modello respiratorio.

Proiezioni volumi:

Al fine di ottenere le coordinate stimate della lesione sulle singole proiezioni CBCT è stato necessario proiettare ciascun volume in livelli di grigio ad uno specifico angolo, corrispondente all'angolo di acquisizione di quella proiezione. Per effettuare l'operazione di *forward projections* è necessario quindi che ad ogni volume sia associato il corretto angolo di proiezione corrispondente alla proiezione CBCT considerata. A questo punto, servendoci del software open-source RTK, i volumi 3D a livelli di grigio della lesione deformata sono stati proiettati, ottenendo delle immagini bidimensionali con dimensioni pari alle proiezioni originali Cone-Beam CT (Figura 2.25).

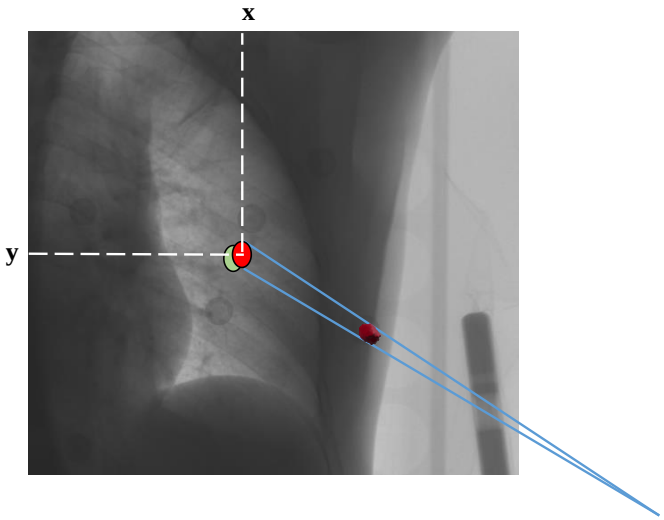


Figura 2.25. *Rappresentazione della proiezione del volume 3D ad uno specifico angolo di proiezione. L'ovale rosso rappresenta la proiezione bidimensionale della lesione 3D, l'ovale verde rappresenta la posizione reale della lesione.*

Template Matching:

Infine, allo scopo di ricavare le coordinate 2D della lesione tumorale, è stata effettuata una procedura di template matching, la stessa utilizzata nell'identificazione della traiettoria reale. I template utilizzati sono quelli generati nel riconoscimento automatico della lesione, diversi per ogni angolo di

proiezione. Il procedimento permette di estrarre le coordinate stimate del centroide della lesione nella direzione orizzontale, che rappresenta una combinazione dei movimenti AP e ML, e nella direzione verticale che rappresenta il movimento in direzione SI.

Per verificare l'accuratezza del modello di movimento respiratorio paziente-specifico è stato valutato l'errore, calcolato come il modulo della differenza tra la posizione della lesione stimata dal modello e la posizione reale della lesione.

3 Risultati

3.1 Sincronizzazione

In questa sezione sono riportati i risultati relativi all'accuratezza del processo di sincronizzazione tra il sistema ottico di telecamere BTS SmartDX-100 e il sistema di imaging Varian OBI CBCT. Per verificare l'accuratezza angolare del metodo implementato sono state acquisite, tramite il sistema di rilevamento ottico, le coordinate 3D dei marker del pannello in corrispondenza di 6 valori angolari noti all'interno del range di lavoro (358° - 29°). Utilizzando il modello coordinata\angolo implementato nella fase di sincronizzazione, sono quindi stati stimati gli angoli corrispondenti alle coordinate 3D acquisite, e confrontati con gli angoli reali noti. Le differenze tra angoli stimati e angoli reali ci permettono di valutare la robustezza del modello coordinata\angolo, ovvero di verificare se a parità di angolo la posizione del marker fissato al pannello è ripetibile in funzione della rotazione e dello spostamento del detettore. In Tabella 3.1 sono riportati gli angoli reali noti, gli angoli stimati tramite il modello coordinata\angolo e le differenze angolari calcolate. Poiché i dati non presentano una distribuzione normale, come verificato dal test di Kolmogorov-Smirnov test (p-value< 0.05) è stata impiegata una statistica non parametrica. I valori delle differenze sono stati mediati per ognuna delle 6 prove, ottenendo un valore mediano ± range interquartile (IQR), definito come la differenza tra il 75-esimo percentile e il 25-esimo percentile. È stato inoltre calcolato l'errore angolare totale. Si può osservare che le differenze angolari raggiungono valori molto bassi risultando tutte minori di 0.1°, con un valore mediano totale ± IQR pari a 0.028° ± 0.043°.

Tabella 3.1. *Valori angolari stimati e differenze angolari tra il valore reale e il valore stimato per tutti e 3 i marker applicati al pannello. È riportato il valore mediano ± IQR delle differenze angolari e l'errore mediano totale ± IQR.*

		M1	**M2**	**M3**	**Totale**
Angolo reale 0°	Angolo stimato [°]	-0.077	-0.072	-0.073	
	Δ [°]	0.077	0.072	0.073	0.073 ± 0.004
Angolo reale 5°	Angolo stimato [°]	4.936	4.944	4.951	
	Δ [°]	0.064	0.056	0.0049	0.057 ± 0.011
Angolo reale 10°	Angolo stimato [°]	9.968	9.961	9.970	
	Δ [°]	0.032	0.039	0.030	0.032 ± 0.007
Angolo reale 15°	Angolo stimato [°]	15.013	15.013	15.016	
	Δ [°]	0.013	0.013	0.016	0.013 ± 0.002
Angolo reale 20°	Angolo stimato [°]	20.006	20.007	20.012	
	Δ [°]	0.006	0.007	0.012	0.007 ± 0.005
Angolo reale 25°	Angolo stimato [°]	25.019	25.017	25.026	
	Δ [°]	0.019	0.017	0.026	0.019 ± 0.007
Valore mediano [°]					**0.028 ± 0.043**

L'analisi quantitativa dell'accuratezza temporale del metodo di sincronizzazione è stata effettuata sul fantoccio mobile, valutando la distanza temporale tra i segnali di movimento del fantoccio ricavati dal sistema ottico e dal sistema CBCT. Nella Tabella 3.2 sono riportati i risultati relativi allo scostamento temporale mediano tra i due segnali sincronizzati per ciascuna prova effettuata sul fantoccio. Lo scostamento temporale tra le curve estratte dal segnale ottico del marcatore sul fantoccio e le curve estratte tramite un processo di segmentazione delle immagini Cone-Beam CT raggiunge valori molto bassi, confermando la corretta implementazione del processo di sincronizzazione. Il valore di scostamento temporale va da un massimo di 28.3 msec in corrispondenza del test a frequenza minore, ad un minimo di 9.8 msec in corrispondenza del test con frequenza di 0.4 Hz. Inoltre è evidente come, anche all'aumentare della velocità della piastra mobile, il sistema non presenti errori nello svolgimento della sincronizzazione, ma al contrario, il valore di scostamento tende a diminuire all'aumentare della frequenza. Tra queste due variabili è stato calcolato il coefficiente di correlazione di Spearman, una misura statistica non parametrica di correlazione che permette di misurare la relazione tra due variabili di tipo ordinale. Si ha correlazione

massima se il coefficiente di Spearman ha valore 1, mentre non si ha correlazione se il coefficiente di Spearman ha valore pari a 0. Il valore del coefficiente è risultato essere pari a 0.93 (p-value < 0.05) dimostrando un'elevata correlazione tra la frequenza e l'accuratezza temporale. In Tabella è anche indicato il momento in cui i pannelli sorgente e detettore sono stati riportati in posizione di riposo e di nuovo estratti prima di procedere con le successive acquisizioni. Questa operazione è stata fatta per valutare eventuali errori di posizionamento del detettore dovuti al movimento dei bracci robotizzati. Come visto, non si registrano errori di accuratezza dipendenti dal movimento della coppia sorgente-rilevatore.

Tabella 3.2. *Valori di accuratezza temporale del metodo di sincronizzazione in funzione della frequenza di movimento del fantoccio. L'accuratezza è espressa in termini di valore mediano ± IQR delle differenze temporali assolute tra i segnali sinusoidali normalizzati, valutate in corrispondenza del valore di ampiezza 0.*

Test	**Frequenza di movimento del fantoccio [Hz]**	**Accuratezza temporale [msec]**
T1	0.17 (6 sec/ciclo)	28.3 ± 27.1
T2	0.18 (5.5 sec/ciclo)	25.7 ± 9.6
T3	0.20 (5 sec/ciclo)	23.7 ± 12.4
T4	0.22 (4.5 sec/ciclo)	20.5 ± 8.8
Rientro pannelli		
T5	0.25 (4 sec/ciclo)	15.9 ± 13.8
T6	0.29 (3.5 sec/ciclo)	13.9 ± 7.0
T7	0.33 (3 sec/ciclo)	18.0 ± 23.7
T8	0.40 (2.5 sec/ciclo)	9.8 ± 5.4
T9	0.50 (2 sec/ciclo)	11.1 ± 17.4
Valore mediano		**16.0 ± 14.3**

In Figura 3.1 sono mostrati i segnali sinusoidali dopo il processo di sincronizzazione per 4 test a frequenza crescente: T1, T2, T6, T8.

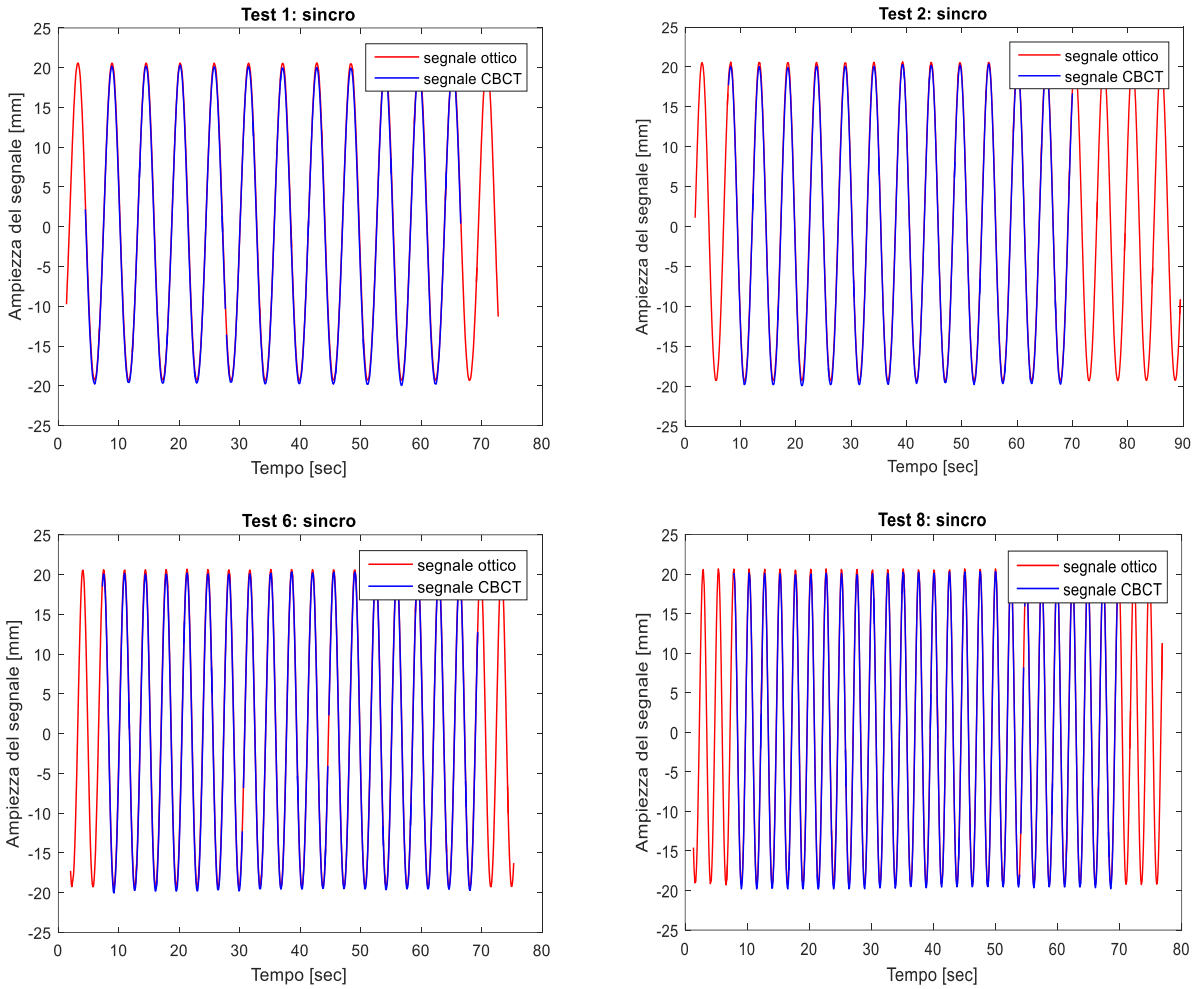


Figura 3.1. *Segnali sinusoidali di movimento del marker applicato al fantoccio ricavati dal sistema optoelettronico e dalla segmentazione delle proiezioni CBCT. Sono riportati i segnali ottenuti in 4 test a frequenza crescente, rispettivamente di 0.17 Hz, 0.18 Hz, 0.29 Hz e 0.40 Hz.*

3.2 Modello di movimento respiratorio

Nella Tabella 3.3 sono riportate le principali grandezze fisiche calcolate per ciascun paziente del database, sia per la prima che per la seconda CBCT. È riportato il numero di proiezioni CBCT in cui è stato possibile individuare la lesione tumorale e il tempo in secondi corrispondente. Poiché i dati non presentano una distribuzione normale, come verificato dal test di Kolmogorov-Smirnov test (p-value< 0.05) è stata impiegata una statistica non parametrica. Come si può osservare, la visibilità della lesione è limitata ad un piccolo range di proiezioni di circa 5 s, principalmente a causa della sovrapposizione di strutture anatomiche con intensità più elevata e a causa del fatto che, per un range di proiezioni piuttosto ampio, la lesione esce dal campo di vista della CBCT. Si è cercato di individuare la lesione sul maggior numero di proiezioni possibile, per ottenere un confronto significativo tra le due traiettorie includendo almeno un ciclo respiratorio intero per ogni Cone-Beam CT analizzata. Sono stati inoltre calcolati i valori di ampiezza del movimento respiratorio (Range of

Motion) sia della superficie esterna del paziente che della lesione interna. Nel primo caso è stato utilizzato il segnale surrogato respiratorio ottenuto dai marker applicati alla superficie toraco-addominale del paziente, che descrivono quindi l'ampiezza di movimento principalmente in direzione antero-posteriore (AP). Nel secondo caso sono stati utilizzati i GTV binari deformati ottenuti applicando i campi vettore deformazione (DVFs) forniti dal modello (Capitolo 7.2). Il Range of Motion della lesione è stato calcolato sia considerando la traiettoria tridimensionale del centroide del GTV, sia considerandone separatamente ogni coordinata. I dati di Range of Motion riportati sono stati calcolati come differenza tra il 95-esimo percentile e il quinto percentile, e ciò permette di non considerare eventuali picchi di inspirazione o espirazione causati da un respiro irregolare del paziente. Si può osservare che il RoM relativo alla superficie esterna del paziente presenta uno spostamento di pochi millimetri (valore massimo = 1.93 mm) in quanto il segnale utilizzato per il calcolo dell'ampiezza di movimento è stato ottenuto come media dei segnali di tutti i marcatori applicati sia sulla superficie toracica che addominale. La superficie toracica, come è noto, presenta uno spostamento minore rispetto a quella addominale quando il paziente è sdraiato in posizione supina. Si possono osservare inoltre differenti valori di RoM in funzione dalla direzione considerata. La direzione principale di movimento risulta essere quella superiore-inferiore (SI) con un valore minimo di range of motion pari a 1.38 mm. Inoltre si può notare che l'ampiezza di movimento varia anche in funzione della posizione della lesione nel polmone, come mostrano i risultati per il paziente 3. La lesione presenta valori di RoM maggiori rispetto ai primi due casi, in cui la massa tumorale si trovava in prossimità del mediastino nel quale l'effetto respiratorio è più attenuato se confrontato con le altre zone del polmone. Infine è stato calcolato il valore mediano del parametro di ampiezza relativa ricavato con il metodo della trasformata di Hilbert (Capitolo 6.3.1). Si può osservare come il valore di ampiezza relativa nella prima scansione CBCT sia molto vicino ad 1 per tutti e tre i pazienti. Questo è giustificato dal fatto che nel calcolo del segnale di ampiezza respiratoria per la costruzione del modello di movimento, i valori di ampiezza istantanea e ampiezza nominale si equivalgono. Si può osservare inoltre un valore di ampiezza mediano maggiore nella prima Cone-Beam CT rispetto alla seconda per tutti i pazienti, in accordo con i valori di Range of Motion. Infine, sono stati calcolati su tutti i pazienti i valori mediani totali, suddivisi in base al dataset di proiezioni CBCT utilizzato.

Tabella 3.3. *Principali grandezze fisiche calcolate per ciascun paziente in entrambe le scansioni CBCT e valori mediani totali calcolati su tutti i pazienti e suddivisi in base al dataset di proiezioni CBCT utilizzato.*

Paziente		**Numero di proiezioni**	**Tempo [sec]**	**Range of Motion [mm]**					**Ampiezza mediana**
				GTV deformati				**Marker**	
				x (ML)	**y (SI)**	**z (AP)**	**3D**		
P1	**CBCT1**	58	5.2	0.69	2.57	1.63	2.34	1.93	0.99 ± 0.21
	CBCT2	65	5.8	0.38	2.29	1.68	2.08	1.69	0.92 ±0.14
P2	**CBCT1**	50	4.6	0.77	1.87	1.05	1.85	1.62	1.02 ± 0.17
	CBCT2	48	4.3	0.73	1.38	0.99	0.78	1.48	0.77 ± 0.31
P3	**CBCT1**	59	5.3	1.56	3.85	0.58	3.97	1.43	1.00 ± 0.28
	CBCT2	66	5.9	1.17	3.17	0.60	2.88	1.14	0.85 ± 0.11
Valore mediano	**CBCT1**	**56**	**5**	**1.01**	**2.76**	**1.09**	**2.72**	**1.66**	**1.00 ± 0.20**
	CBCT2	**60**	**5**	**0.76**	**2.28**	**1.09**	**1.91**	**1.44**	**0.87 ± 0.18**

3.2.1 Accuratezza del metodo di tumor tracking

In questo capitolo sono riportati i risultati relativi alla valutazione dell'accuratezza del metodo di tumor tracking proposto nel presente lavoro di tesi. Come esposto precedentemente, il modello di movimento è stato generato e valutato utilizzando il primo dataset di proiezioni Cone-Beam CT, successivamente ne è stata valutata la capacità di generalizzazione sul dataset di proiezioni relativo alla seconda scansione.

Il confronto tra la traiettoria reale e la traiettoria stimata della lesione tumorale ottenuta utilizzando il primo dataset di proiezioni CBCT per la generazione del modello di movimento è mostrata nelle Figura 3.2. Si possono fare delle osservazioni qualitative sulle immagini considerando i principali parametri respiratori di ampiezza, sfasamento e linea di base. L'ampiezza della traiettoria stimata risulta essere molto simile all'ampiezza della traiettoria reale. Questo parametro può essere influenzato in senso negativo dalla presenza di artefatti da movimento molto marcati sulle immagini di pianificazione 4D CT. Non si osserva uno sfasamento consistente tra le traiettorie reale e stimata. Si potrebbe presentare tale sfasamento nel caso in cui le immagini di pianificazione 4D CT non siano state correttamente raggruppate in funzione del segnale respiratorio acquisito. Infine non si osservano variazioni della linea di base che produrrebbe uno spostamento, positivo o negativo, della curva stimata in direzione verticale.

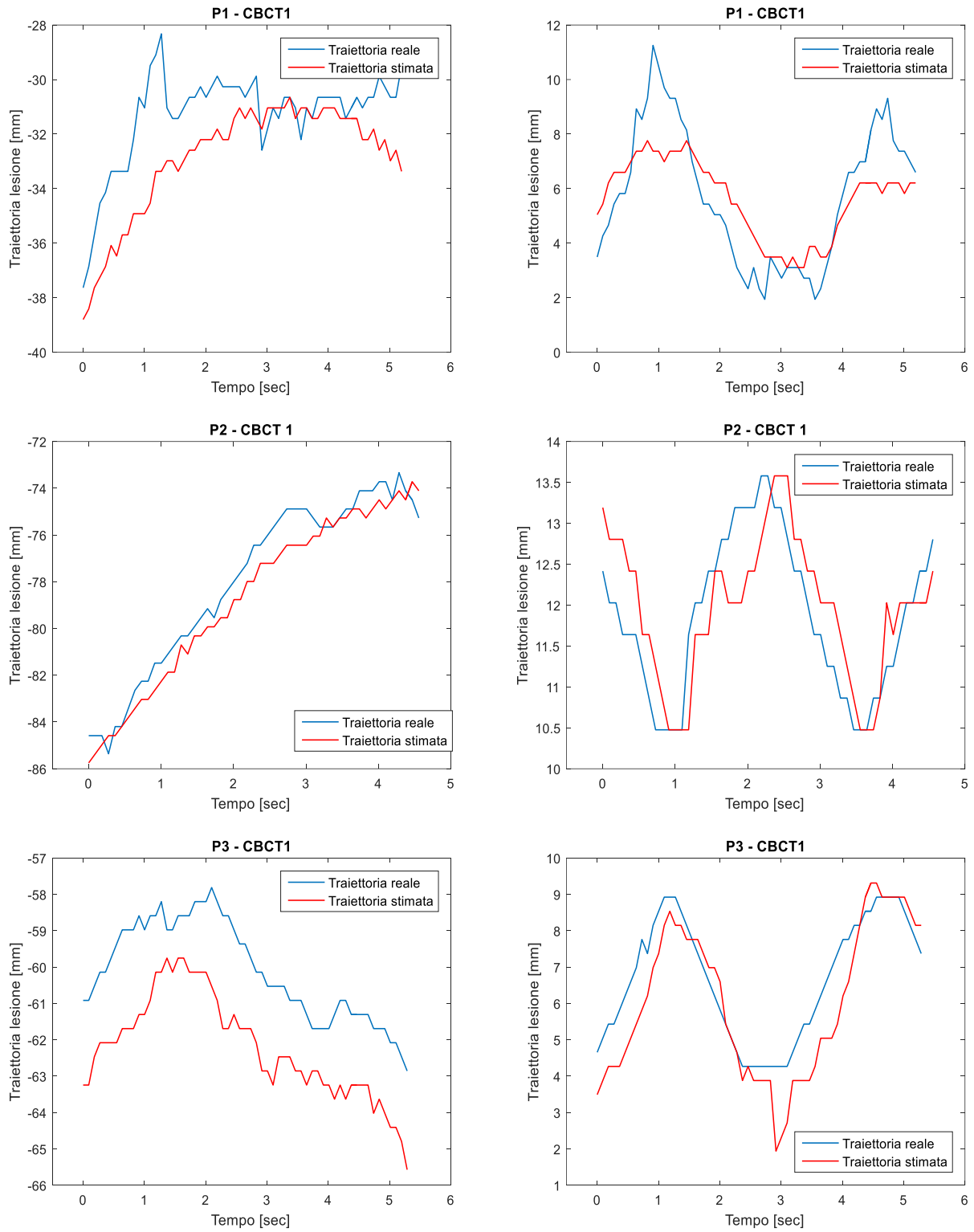
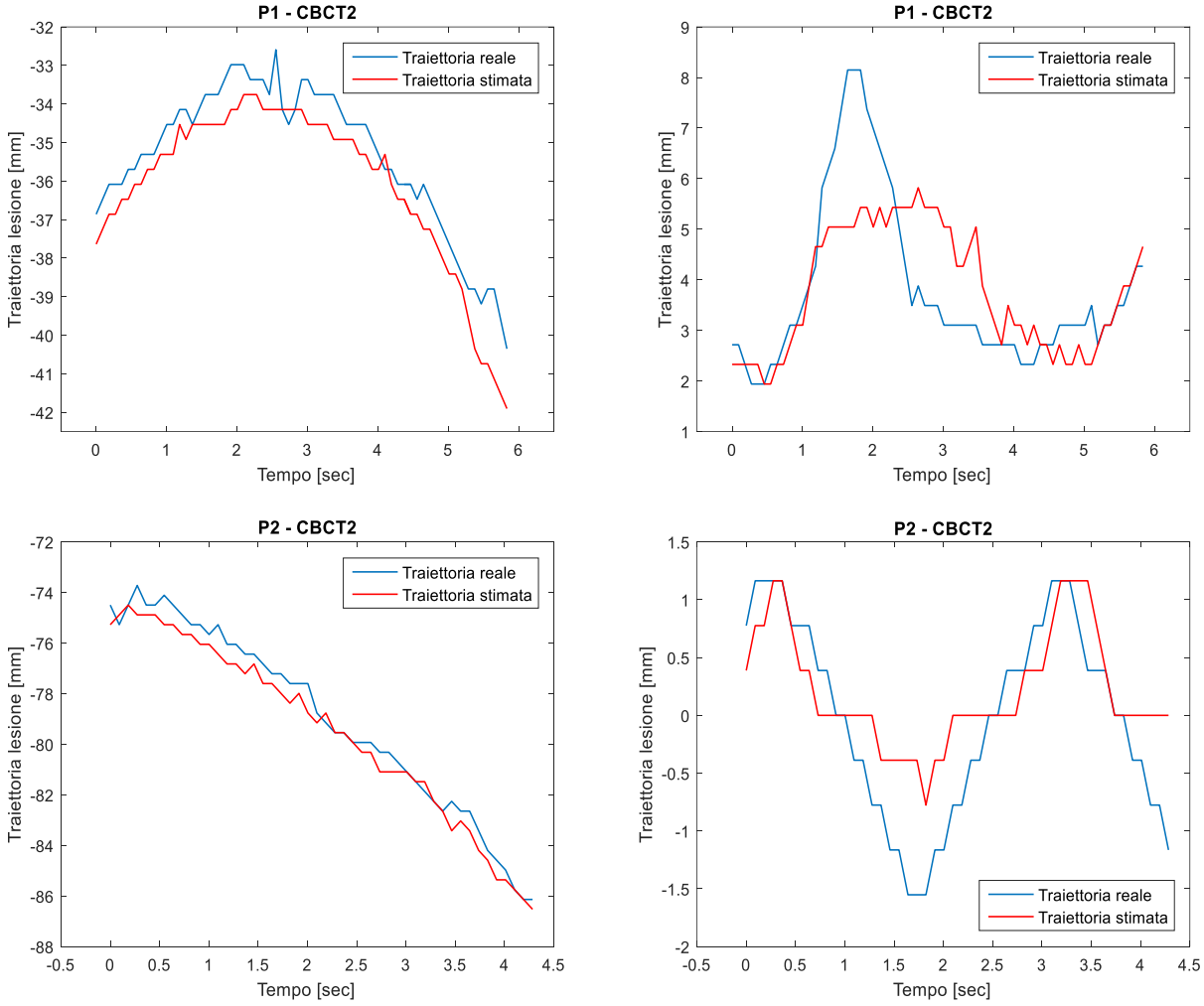


Figura 3.2. *Confronto tra la traiettoria reale e la traiettoria stimata da modello della lesione tumorale per tutti i pazienti, ottenute utilizzando il primo dataset di proiezioni CBCT. A sinistra sono riportate le traiettorie in direzione orizzontale, a destra le traiettorie in direzione verticale dove il picco positivo indica la fase di espirazione, mentre il picco negativo la fase di inspirazione.*

Nella Figura 3.3 è mostrato invece il confronto tra la traiettoria reale e la traiettoria stimata della lesione tumorale ottenuta aggiornando il modello di movimento respiratorio con i valori di fase e ampiezza relativi alla seconda scansione CBCT, simulando una situazione di trattamento. Ancora una volta si può osservare un'ampiezza simile tra le curve reale e stimata, uno sfasamento nullo e una variazione della linea di base inesistente in 2 casi su 3. La traiettoria stimata della lesione relativa al paziente 3 infatti, mostra uno sfasamento negativo di circa 2 mm.



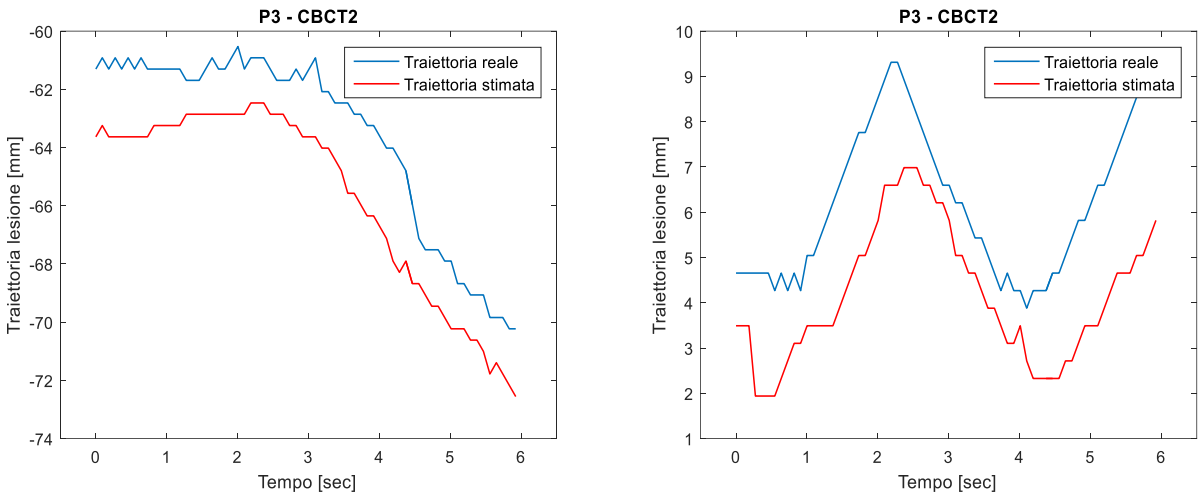


Figura 3.3. *Confronto tra la traiettoria reale, identificata sul secondo dataset di proiezioni CBCT, e la traiettoria stimata da modello della lesione tumorale per tutti i pazienti. A sinistra sono riportate le traiettorie in direzione orizzontale, a destra le traiettorie in direzione verticale dove il picco positivo indica la fase di espirazione, il picco negativo la fase di inspirazione.*

In Tabella 3.4 sono riportati i coefficienti di correlazione di Spearman tra la traiettoria reale e la traiettoria stimata della lesione tumorale, nella sola direzione verticale per la quale si è registrata una maggior ampiezza di movimento della lesione. In tutti i casi analizzati per i 3 pazienti, la correlazione tra il movimento reale della lesione e il movimento stimato è risultata essere statisticamente significativa (p-value < 0.05). Si può osservare un valore minimo del coefficiente di correlazione di 0.76 e 0.77 per la prima e per la seconda CBCT rispettivamente.

Tabella 3.4. *Coefficienti di correlazione di Spearman tra la traiettoria reale della lesione e la traiettoria stimata dal modello. Sono riportati i valori per i 3 pazienti per entrambe le scansioni CBCT nella sola direzione verticale di movimento e l'errore totale calcolato per tutti i pazienti e suddiviso in base alla scansione utilizzata.*

Paziente		**Coefficiente di correlazione di Spearman**
		Direzione verticale
P1	**CBCT1**	0.82
	CBCT2	0.77
P2	**CBCT1**	0.76
	CBCT2	0.90
P3	**CBCT1**	0.93
	CBCT2	0.86
Valore mediano	**CBCT1**	**0.84**
	CBCT2	**0.84**

La Tabella 3.5 riporta gli errori di tracking calcolati lungo la direzione orizzontale dell'immagine, ottenuta come combinazione del movimento antero-posteriore (AP) e medio-laterale (ML) della lesione tumorale, e lungo la direzione verticale dell'immagine, corrispondente al movimento superiore-inferiore (SI) della lesione. L'errore di tracking riportato è stato calcolato come valore mediano della differenza, in valore assoluto, tra la traiettoria reale della lesione e la traiettoria della lesione stimata dal modello. Si può osservare che l'errore mediano, utilizzando il primo dataset di proiezioni CBCT, risulta essere compreso tra 0.78 mm e 1.94 mm per la direzione orizzontale e tra 0.39 mm e 1.16 mm per la direzione verticale dimostrando una buona capacità di predizione da parte del modello di movimento implementato. Si osserva inoltre che, per il secondo dataset di proiezioni CBCT, l'errore mediano è compreso tra 0.39 mm e 1.94 mm per la direzione orizzontale e tra 0.39 mm e 2.33 mm per la direzione verticale. Tali risultati consentono di valutare la capacità di generalizzazione del modello di movimento respiratorio a fronte di nuovi ingressi, diversi da quelli utilizzati per la generazione del modello. L'errore mediato totale risulta essere molto basso con un valore massimo pari a 1.55 mm.

Tabella 3.5. *Errore mediano ± IQR di tracking tra la traiettoria reale della lesione tumorale e la traiettoria stimata dal modello di movimento respiratorio proposto, per entrambe le CBCT in direzione orizzontale e verticale.*

Paziente		**Direzione orizzontale [mm]**	**Direzione verticale [mm]**
P1	**CBCT1**	1,55 ± 1,55	1,16 ± 0,78
	CBCT2	0,78 ± 0,39	0,39 ± 0,87
P2	**CBCT1**	0,78 ± 0,78	0,39 ± 0,39
	CBCT2	0,39 ± 0,39	0,39 ± 0,78
P3	**CBCT1**	1,94 ± 0,39	0,78 ± 1,07
	CBCT2	1,94 ± 0,78	2,33 ± 1,55
Valore mediano	**CBCT1**	**1,55 ± 1,55**	**0,78 ± 0,78**
	CBCT2	**0,78 ± 1,55**	**0,78 ± 1,55**

Per valutare la presenza di una differenza statisticamente significativa tra l'errore in direzione verticale e l'errore in direzione orizzontale è stato effettuato il Wilcoxon rank sum test. Tale differenza è risultata essere statisticamente significativa (p-value < 0.05) confermando la differente origine dei due tipi di errori: la direzione orizzontale dell'errore di tracking corrisponde alla combinazione degli errori commessi nelle direzioni AP e ML, mentre la direzione verticale descrive unicamente l'errore commesso in SI.

A conclusione del lavoro è stata valutata la presenza di eventuali legami tra l'ampiezza di movimento della lesione tumorale (Range of Motion) e l'errore di tracking corrispondente. Tuttavia, utilizzando il coefficiente di correlazione di Spearman, non è stata trovata una correlazione significativa (p-value < 0.05) tra l'ampiezza di movimento in direzione y (SI) e l'errore di tracking commesso in direzione verticale che, come abbiamo visto, è rappresentativo della sola direzione SI.

4 Discussione e Conclusioni

In questo lavoro di tesi è stata sviluppata e valutata una tecnica di tumor tracking per il monitoraggio e la compensazione dell'organ motion intra-frazione in trattamenti radioterapici di tumori al polmone. L'approccio proposto si basa sulla generazione di un modello di movimento respiratorio che integra le informazioni di pianificazione 4D CT, con le informazioni di movimento ricavate dalle acquisizioni CBCT in fase di set-up. Il modello viene guidato da un segnale surrogato respiratorio esterno acquisito con un sistema optoelettronico non invasivo. I tumori polmonari sono soggetti ad inevitabili movimenti fisiologici, dovuti principalmente all'attività del sistema respiratorio, i quali provocano errori di localizzazione spaziale che incidono fortemente sulla qualità e sull'efficacia di un trattamento radioterapico. Disallineamenti tra il bersaglio tumorale e il fascio di radiazione generano inaccuratezze nella distribuzione della dose, con il rischio di esporre i tessuti sani ad un'elevata dose di radiazione e di non erogare sufficiente dose al bersaglio tumorale [Bert, 2011]. Ad oggi la tecnica più efficace e innovativa per la compensazione dei movimenti intra-frazione è rappresentata dal tumor tracking, che consiste nella localizzazione real-time della lesione tumorale e nel riposizionamento del fascio radiante in base alla posizione predetta del bersaglio. Tale tecnica permette una continua erogazione della dose di trattamento, rappresentando il metodo più efficace e potenzialmente più accurato per la compensazione dell'organ motion in condizioni di respiro libero [Murphy, 2004].

Il modello di movimento respiratorio permette di stimare la posizione 3D della lesione tumorale istante per istante a partire da informazioni di movimento rappresentative degli effetti della respirazione sugli organi interni, rendendo possibile il trattamento della lesione real-time. I campi vettore deformazione (DVFs) permettono di descrivere le deformazioni subite dai voxel e rappresentano quindi lo strumento matematico che fornisce una descrizione quantitativa del movimento subito dalla massa tumorale. Il modello di movimento respiratorio proposto è stato generato a partire dalle immagini Cone-Beam CT risolte in tempo (4D CBCT), ognuna relativa ad una diversa fase respiratoria, e successivamente integrato con le informazioni di movimento respiratorio acquisite tramite un sistema ottico marker-based non invasivo. I 10 volumi 4D CBCT, relativi alle 10 fasi in cui è suddiviso il ciclo respiratorio, sono stati ricostruiti utilizzando il metodo Motion-Compensated (MC-CBCT) che integra le informazioni delle immagini di pianificazione (4D CT) con le informazioni fornite dalle proiezioni CBCT acquisite in fase di set-up del paziente. I DVFs su cui è stato costruito il modello di movimento respiratorio sono stati ottenuti attraverso una registrazione con deformazione tra il volume di riferimento medio CBCT, acquisito in fase di set-up, e ciascuno dei 10 volumi 4D CBCT. I valori di ampiezza e fase forniti in input al modello e necessari

sia per la generazione che per l'aggiornamento del modello stesso, sono stati stimati a partire da un segnale surrogato respiratorio ricavato dall'acquisizione continua delle coordinate 3D di marker multipli fissati alla superficie toraco-addominale del paziente e sincronizzato con l'acquisizione delle proiezioni CBCT.

4.1 Accuratezza del processo di sincronizzazione

Nel presente lavoro di tesi è stato implementato il metodo di sincronizzazione temporale proposto da Fassi et al. [Fassi, 2014] che permette di sincronizzare il segnale ricavato dal sistema ottico con il tempo di acquisizione delle CBCT ottenute in sala di trattamento. Il vantaggio del metodo è che non richiede hardware aggiuntivo per essere implementato, ma necessita esclusivamente delle informazioni ottenute dal sistema ottico stesso. L'accuratezza della sincronizzazione è stata valutata in funzione degli angoli di acquisizione e dello scostamento temporale calcolato tra due segnali che simulano la respirazione del paziente. Tutte le differenze angolari calcolate sono risultate minori di 0.1° con un valore mediano totale pari a 0.028° ± 0.043° (mediana ± IQR) (Tabella 3.1). Inoltre si sono osservati dei valori di scostamento temporale tra i movimenti del fantoccio identificati con il sistema ottico e con il sistema CBCT pari a 16.0 msec ± 14.3 msec (mediana ± IQR) (Tabella 3.2). Tali risultati sono confrontabili con gli errori ottenuti da [Fassi, 2014], confermando la corretta implementazione del processo di sincronizzazione. La principale differenza è rappresentata dall'utilizzo di un sistema optoelettronico marker-based rispetto al sistema markerless di superfici utilizzato da [Fassi, 2014] per riconoscere il movimento del pannello all'inizio della CBCT. Il vantaggio di sistemi marker-based è la disponibilità di una frequenza di acquisizione molto più elevata rispetto alla frequenza dei fotogrammi dei sistemi markerless che utilizzano interpolazioni e tecniche di fitting per aumentare la risoluzione temporale.

4.2 Accuratezza del metodo di tumor tracking

Il metodo di tumor tracking proposto è stato implementato e testato sui dati clinici reali di 3 pazienti con lesione nel lobo medio o superiore dei polmoni, trattati con radioterapia stereotassica (Stereotactic Body Radiotherapy – SBR) presso la Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia. Per ciascun paziente sono state acquisite due scansioni Cone-Beam CT, una pre-trattamento e una post-trattamento, contemporaneamente all'acquisizione delle coordinate 3D dei marker posti sul torace del paziente tramite il sistema optoelettronico Smart DX-100. L'accuratezza dell'approccio di tracking proposto è stata valutata utilizzando sia il primo che il secondo dataset di proiezioni CBCT, dopo aver aggiornato il modello con il parametro di baseline shift. Questo parametro descrive le correzioni

di set-up applicate al paziente in seguito alla prima scansione CBCT. La posizione 3D della lesione tumorale stimata dal modello è stata proiettata ai corrispondenti angoli del detettore quindi confrontata con la traiettoria reale, delineata sul dataset di proiezioni CBCT considerato. A causa della sovrapposizione con le strutture anatomiche circostanti la visibilità della lesione sulle immagini CBCT è limitata ad un piccolo range di proiezioni di circa 5 s, sufficiente all'osservazione di un paio di cicli respiratori.

L'errore di tumor tracking è stato calcolato come valore mediano della differenza, in modulo, tra la traiettoria reale della lesione e la traiettoria stimata dal modello, in entrambe le direzioni dell'immagine, verticale ed orizzontale. L'errore di tracking mediano risulta essere inferiore a 1.94 mm per entrambe le CBCT in direzione orizzontale, mentre, lungo la direzione verticale, l'errore risulta minore di 1.16 mm utilizzando il primo dataset di proiezioni CBCT e inferiore a 2.33 mm per la seconda scansione. I coefficienti di correlazione di Spearman calcolati tra la traiettoria reale e la traiettoria stimata della lesione tumorale hanno evidenziato un'elevata correlazione (p-value < 0.05) in direzione verticale, per la quale si è registrata una maggior ampiezza di movimento (Tabella 3.3). Si è potuto osservare dai risultati che il paziente 3 presenta errori maggiori rispetto ai primi due casi. Ciò può essere spiegato considerando che questo paziente ha mostrato maggiori irregolarità nel respiro e una maggior ampiezza di movimento della lesione in tutte le direzioni legato alla posizione della stessa nel polmone. La lesione infatti, pur essendo nel lobo superiore, dove le escursioni respiratorie sono meno marcate se confrontate con il lobo inferiore, non si trova vicino al mediastino, dove sono posizionate le lesioni dei pazienti 1 e 2. Nel mediastino l'effetto respiratorio risulta essere più attenuato, e i valori di RoM ottenuti lo confermano. Inoltre si è osservato un problema nella linea di base in riferimento alla seconda scansione CBCT dove la traiettoria stimata della lesione ha presentato uno scostamento negativo di circa 2 mm. Questo shift negativo può essere legato probabilmente ad una possibile variazione intra-frazione della baseline della posizione della lesione che può cambiare respiro per respiro. Il parametro di baseline shift utilizzato infatti permette di compensare la variazione della posizione media e non viene identificato istante per istante.

Considerando l'errore mediano totale calcolato su tutti i pazienti si può osservare come l'errore nella prima scansione CBCT sia generalmente maggiore o uguale all'errore ottenuto nella seconda scansione (Tabella 3.5). Questo risultato non è in accordo con le nostre previsioni che ci suggerivano un esito opposto, considerando che il modello è stato generato utilizzando il primo dataset di proiezioni Cone-Beam CT. Tale risultato si può spiegare considerando che è stato analizzato il respiro dei pazienti in corrispondenza di entrambe le scansioni CBCT e, probabilmente, i respiri analizzati per la prima scansione presentavano più irregolarità rispetto a quello della

scansione post-trattamento. Si può notare inoltre come, in entrambe le scansioni CBCT, l'errore in direzione orizzontale sia generalmente maggiore rispetto a quello in direzione verticale, considerando sia il valore totale che i valori per i singoli pazienti. Tale differenza è risultata essere statisticamente significativa (p-value < 0.05). Infatti, a causa della necessità di confrontare una traiettoria in tre dimensioni con la traiettoria reale delineata sulle proiezioni 2D, è stato necessario proiettare virtualmente sulla direzione orizzontale e verticale dell'immagine la traiettoria 3D stimata da modello della lesione tumorale. Pertanto l'errore in direzione orizzontale dell'immagine corrisponde alla combinazione degli errori nelle direzioni antero-posteriore (AP) e medio-laterale (ML), mentre l'errore in direzione verticale rappresenta solamente l'errore commesso in direzione superiore-inferiore (SI).

Infine si è osservato che non esiste una correlazione significativa (p-value < 0.05) tra l'ampiezza di movimento in direzione y (SI), che rappresenta l'ampiezza maggiore, e l'errore di tracking commesso in direzione verticale. È possibile tuttavia che il numero limitato di pazienti abbia influito in modo consistente sul risultato di questo test. Ampliando il database è possibile che la relazione tra ampiezza ed errore di stima del target presenti una correlazione significativa.

I risultati di accuratezza ottenuti nel presente lavoro di tesi sono risultati essere confrontabili o addirittura minori rispetto allo stato dell'arte dei metodi di tumor tracking. L'errore ottenuto in direzione verticale (0.78 mm) risulta essere pari a metà degli errori riportati in alcuni studi scientifici (1.5 mm [Fassi, 2014]; 1.6 mm [McClelland, 2006]) che utilizzano modelli di movimento basati esclusivamente su immagini 4D CT di pianificazione. Per quanto riguarda i modelli di correlazione interno\esterno l'errore ottenuto nel presente studio si dimostra essere confrontabile rispetto ai risultati ottenuti da [Torshabi, 2010] (1.2 mm) e [Kilby, 2010] (1 mm), che valutano l'accuratezza del sistema CyberKnife.

4.3 Vantaggi del metodo

In questa sezione sono analizzati i vantaggi dell'approccio di tumor tracking implementato nel presente lavoro di tesi rispetto ai metodi attualmente impiegati nella pratica clinica per i trattamenti radioterapici di lesioni extra-craniche con compensazione del movimento real-time. In primo luogo, se confrontata con le tecniche di Breath-Hold e respiratory gating, l'approccio di tumor tracking consente un'erogazione continua della dose di radiazione, non limitata a determinati intervalli del ciclo respiratorio. Ciò ovviamente comporta una riduzione significativa della durata complessiva del

trattamento radioterapico e la possibilità per il paziente di respirare liberamente senza dove eseguire manovre che potrebbero risultare complicate.

Il modello di movimento respiratorio paziente-specifico che sta alla base della tecnica proposta si differenzia anche da alcune delle più recenti tecniche di tumor tracking presenti in letteratura: i modelli di correlazione interno\esterno e i modelli di movimento basati su immagini 4D CT. Nel primo caso la differenza principale consiste nel fatto che il modello descritto non necessita dell'estrazione di parametri di correlazione interno\esterno, che si ricavano solitamente mediante l'acquisizione di immagini radiografiche aggiuntive, aumentando quindi la dose non terapeutica assorbita dal paziente. Il metodo proposto infatti utilizza solamente le informazioni di movimento provenienti dalle immagini CBCT risolte in tempo (4D CBCT) per la generazione del modello, mentre l'aggiornamento è affidato ai parametri di fase e ampiezza estratti dall'analisi dei marker del paziente tramite un sistema ottico non invasivo. Questa differenza si riflette nella possibilità di ridurre l'acquisizione radiografica non terapeutica per l'aggiornamento della linea di base del modello, determinando un vantaggio clinico immediato, sia dal punto di vista della dose assorbita dal paziente, sia dal punto di vista costi\durata della procedura. Non è possibile escludere infatti la compensazione a lungo termine della baseline ma è tuttavia possibile ipotizzare un decremento nella frequenza di aggiornamento integrando le informazioni date dal modello e dal surrogato respiratorio esterno. Nel secondo caso invece, rispetto ai modelli di movimento generati a partire da immagini 4D CT, la tecnica proposta presenta il vantaggio di spiegare anche la variabilità inter-frazione nella posizione e nel movimento della lesione tra la fase di pianificazione e di trattamento, dal momento che il modello di movimento respiratorio viene generato utilizzando immagini Cone-Beam CT acquisite in sala immediatamente prima della somministrazione della dose di radiazione.

Martin et al. [Martin, 2013; Martin, 2014] propongono un modello di movimento respiratorio basato su immagini 4D CBCT simile a quanto esposto nel presente lavoro di tesi. Essi ricavano i DVFs del modello di movimento a partire dai dati 4D CT di pianificazione, adattando il peso di ogni DVF sulla base delle informazioni di movimento fornite dalla 4D CBCT. La differenza principale è rappresentata dal fatto che questi studi sono stati effettuati esclusivamente su un fantoccio, pertanto non è possibile avere un riscontro clinico reale. Nel presente lavoro di tesi il modello di movimento è stato testato su un database di pazienti reali, utilizzando per la fase di testing, dati differenti da quelli impiegati per la generazione del modello. Ciò ha permesso di valutare la capacità di generalizzazione del modello di movimento a fronte di nuovi ingressi. Martin et. al. ottengono un valore di accuratezza su fantoccio pari a 0.698 mm confrontabile con i nostri valori di accuratezza ottenuti su pazienti reali (0.78 mm in direzione verticale).

Un ultimo aspetto vantaggioso del metodo di tumor tracking proposto è rappresentato dall'utilizzo di un sistema di tracking ottico marker-based che permette l'identificazione di marker passivi riflettenti con elevata precisione. Rispetto ai sistemi di imaging della superficie markerless, basati su tecniche stereo-fotogrammetriche che permettono l'acquisizione dinamica dell'intera superficie toraco-addominale, il sistema di tracking ottico utilizzato consente di avere un'elevata frequenza di acquisizione delle coordinate 3D dei punti di controllo della superficie (100 Hz rispetto a 1.5 Hz [Rong, 2014]). Una frequenza di acquisizione così elevata permette di determinare i parametri di fase e ampiezza istante per istante, consentendo un monitoraggio continuo e in tempo reale della posizione e dei movimenti della lesione. Un ulteriore vantaggio dei metodi marker-based è che tra un frame e l'altro i punti di controllo della superficie sono corrispondenti, consentendo un'accurata analisi 3D dei movimenti.

4.4 Sviluppi futuri

In conclusione, nel presente lavoro di tesi è stato sviluppato e testato un modello di movimento respiratorio paziente-specifico costruito a partire da immagini 4D CBCT e guidato da un segnale surrogato respiratorio esterno ottenuto da un sistema ottico non invasivo. La tecnica proposta permette il monitoraggio dell'organ motion intra-frazione, individuando in modo continuo e non invasivo la traiettoria della lesione tumorale durante il trattamento radioterapico ed è da considerarsi quindi una valida alternativa alle tecniche di tumor tracking attualmente impiegate nella pratica clinica. Nonostante il presente studio sia limitato ad un numero ristretto di pazienti, i risultati ottenuti mostrano la fattibilità della tecnica sviluppata e i vantaggi che essa può offrire. Per una futura validazione clinica del metodo, sarà sicuramente necessario estendere lo studio dell'accuratezza del modello ad un numero superiore di pazienti, valutando diverse frazioni di trattamento ed un intervallo di tempo prolungato per ciascuna frazione.

La tecnica implementata prevede la stima istante per istante esclusivamente dei parametri di fase e ampiezza respiratoria mentre la linea di base viene compensata solamente nella fase iniziale sulla base delle informazioni ottenute registrando con deformazione i volumi medi relativi ai due dataset di proiezioni CBCT, pre- e post- trattamento. Un interessante sviluppo sarebbe quello di determinare lo shift della linea di base a partire dalla posizione 3D dei marker applicati alla superficie toraco-addominale del paziente. In questo modo il parametro di baseline potrebbe essere determinato istante per istante permettendo di spiegare eventuali variazioni intra-frazione che possono verificarsi nella posizione della lesione tra i vari cicli respiratori, aumentando così l'accuratezza del modello. Bisogna considerare con non è possibile escludere un aggiornamento della baseline tramite imaging

radiografico aggiuntivo non terapeutico, tuttavia la possibilità di determinare la linea di base istante per istante permetterebbe di ridurre in modo significativo la frequenza di acquisizione di queste immagini. Sarà quindi necessario quantificare la frequenza di aggiornamento valutando il modello respiratorio per un intervallo di tempo prolungato.

Infine è possibile dare una valutazione delle possibili implicazioni di questo studio nell'ambito dell'adroterapia. Attualmente i metodi di tumor tracking sono applicati principalmente nei trattamenti di radioterapia convenzionale in quanto l'accuratezza delle attuali tecniche di localizzazione della lesione non soddisfa i requisiti dei trattamenti adronici. L'utilizzo delle particelle cariche per il trattamento dei tumori richiede infatti un'elevata accuratezza di stima della posizione del bersaglio tumorale a causa dei gradienti di dose più elevati e della maggiore quantità di energia rilasciata. Disallineamenti tra il fascio radiante e le cellule bersaglio risultano ancora più gravi nel caso dell'adroterapia con il rischio di provocare danni consistenti ai tessuti sani circostanti. La tecnica di tracking proposta presenta un'elevata accuratezza nella stima della posizione della lesione e potrebbe quindi rappresentare una possibile soluzione per la compensazione dell'organ motion intra-frazione da estendere anche al trattamento di tumori polmonari con adroterapia.

Bibliografia

AIOM – AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. 2016.

Barnett G.C. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer.*, 9(2): 134–142, 2009.

Berman A.T., St. James S., Rengan R. Proton Beam Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Current Clinical Evidence and Future Directions. *Cancers*, 7, 1178-1190, 2015.

Bert C., Durante M. Motion in radiotherapy: particle therapy. *Phys. Med. Biol.*, 56, R113–R144, 2011.

Berthelsen A.K., Dobbs J., Kjellén E., Landberg T., Möller T.R., Nilsson P., Specht L., Wambersie A. What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice?. *Cancer Imaging*, 7, 104-116, 2007.

Bouilhol G., Ayadi M., Rit S., Thengumpallil S., Schaerer J., Vandemeulebroucke J., Claude L., Sarrut D. Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy? A 4DCT and dosimetric lobe-dependent study. *Physica Medica*, 29, pp. 333-340, 2013.

Chan M.F., Yang J., Song Y., Burman C., Chan P., Li S. Evaluation of imaging performance of major image guidance systems. *Biomed. Imaging Interv. J.*, 7(2), e11, 2011.

Cheung K.Y. Intensity modulated radiotherapy: advantages, limitations and future developments. *Biomed. Imaging Interv. J.*, 2(1), e19, 2006.

D'Acunto M., Benassi A., Moroni D., Salvetti O. 3D image reconstruction using Radon transform. *SIViP*, Volume 10, Issue 1, pp. 1–8, 2016.

Driver D., Dobbs H.J. Improvements in radiotherapy practice: the impact of new imaging technologies. *Cancer Imaging*, 4, 142–150, 2004.

Fassi A., Schaerer J., Fernandes M., Riboldi M., Sarrut D., Baroni G. Tumor Tracking Method Based on a Deformable 4D CT Breathing Motion Model Driven by an External Surface Surrogate. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, Vol. 88, No. 1, pp. 182e188, 2014.

Fassi A., Schaerer J., Riboldi M., Sarrut D., Baroni G. An image-based method to synchronize cone-beam CT and optical surface tracking. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, Vol. 16, No. 2, pp. 117-128, 2015

Fassi A., Seregni M., Riboldi M., Cerveri P., Sarrut D., Ivaldi G.B., Tabarelli de Fatis P., Liotta M., Baroni G. Surrogate-driven deformable motion model for organ motion tracking in particle radiation therapy. *Phys. Med. Biol.*, 60, 1565–1582, 2015.

Feldkamp L.A., Davis L.C., Kress J.W. Practical cone-beam algorithm. *J. Opt. Soc. Am.*, 1, pp. 612–619, 1984.

Gabor D. Theory of communications. *Journal of Insitution of Electrical Engineers*, 93, pp. 429-457, 1946.

Giraud P., Yorke E., Ford E.C., Wagman R., Mageras G.S. Amols H., Ling C.C., Rosenzweig K.E. Reduction of organ motion in lung tumors with respiratory gating. *Lung Cancer*, 51, 41-51, 2006.

Goldsmith C., Gaya A. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for primary and secondary lung tumours. *Cancer Imaging*, 12(2), 351-360, 2012.

Hanley J., Debois M.M., Mah D., Mageras G.S., Raben A., Rosenzweig K., Mychalczak B., Schwartz L.H., Gloeggler P.J., Lutz W., Ling C.C., Leibel S.A., Fuks Z., Kutcher G.J. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumours: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 45, pp. 603-611, 1999.

International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report 62, 1999.

Jiang GL. Particle therapy for cancers: a new weapon in radiation therapy. *Front. Med.*, Volume 6, Issue 2, pp. 165–172, 2012.

Kang K.H., Okoye C.C., Patel R.B., Siva S., Biswas T., Ellis R.J., Yao M., Machtay M., Lo S.S. Complications from Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. *Cancers*, 7, 981-1004, 2015.

Kanoulas E., Aslam J.A., Sharp G.C., Berbeco R.I., Nishioka S., Shirato H., Jiang S.B. Derivation of the tumor position from external respiratory surrogates with periodical updating of the internal/external correlation. *Phys. Med. Biol.*, 52(17), 5443–5456, 2007.

Keall P.J., Kini V.R., Vedam S.S., Mohan R. Motion adaptive x-ray therapy: a feasibility study. *Phys. Med. Biol.*, 46, 1–10, 2001.

Keall P.J., Mageras G.S., Balter J.M., Emery R.S., Forster K.M., Jiang S.B., Kapatoes J.M., Low D.A., Murphy M.J., Murray B.R., Ramsey C.R., van Herk M.B., Vedam S.S., Wong J.W., Yorke E.

The management of respiratory motion in radiation oncology, report of AAPM Task Group 76[(a)]. *Med. Phys.*, Vol. 33, No. 10, 2006.

Kilby W., Dooley J.R., Kuduvalli G., Sayeh S. Maurer C.R. The CyberKnife® Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technology in Cancer Research and Treatment*, Volume 9, Number 5, 2010.

Lin T., Cervino L.I., Tang X., Vasconcelos N., Jiang S.B. Fluoroscopic tumor tracking for image-guided lung cancer radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 54, 981–92, 2009.

Liu H., Chang J.Y. Proton therapy in clinical practice. *Chin. J. Cancer*, Vol. 30, Issue 5, 2011.

Mageras G.S., Yorke E. Deep Inspiration Breath Hold and Respiratory Gating Strategies for Reducing Organ Motion in Radiation Treatment. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol 14, No 1, pp. 65-75, 2004.

Maintz J.B.A., Viergever M.A. A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis*, volume 2, number 1, pp 1–36, 1998.

Martin J., McClelland J., Yip C., Thomas C., Hartill C., Ahmad S., O'Brien R., Meir I., Landau D., Hawkes D. Building motion models of lung tumours from cone-beam CT for radiotherapy applications. *Phys. Med. Biol.*, 58, pp.1809–1822, 2013.

Martin J., McClellan J., Yip C., Thomas C., Hartill C., Ahmad S., Meir I., Landau D., Hawkes D. Fully-deformable patient motion models from cone-beam CT for radiotherapy applications. *Journal of Physics*, Conference Series 489, 012034, 2014.

McClelland J.R., Blackall J.M., Tarte S., Chandler A.C., Hughes S., Ahmad S., Landau D.B., Hawkes D.J. A continuous 4D motion model from multiple respiratory cycles for use in lung radiotherapy. *Medical Physics*, 33, 3348, 2006.

Mory C., Auvray V., Zhang B., Grass M., Schäfer D., Chen S.J., Carroll J.D., Rit S., Peyrin F., Douek P., Boussel L. Cardiac C-arm computed tomography using a 3D + time ROI reconstruction method with spatial and temporal regularization. *Med. Phys.*, 41, pp. 021903-1-021903-12, 2014.

Murphy M.J. Tracking Moving Organs in Real Time. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol 14, No 1 (January), pp, 91-100, 2004.

Nuyttens J.J., van de Pol M. The CyberKnife radiosurgery system for lung cancer. *Expert Review of Medical Devices*, 9:5, pp. 465-475, 2014.

Orecchia R., Zurlo A., Loasses A., Krengli M., Tosi G., Zurrida S., Zucali P., Veronesi U. Particle Beam Therapy (Hadrontherapy): Basis for Interest and Clinical Experience. *Eur. J. Cancer*, Vol. 34, No. 4, pp. 459-468, 1998.

Purdy J.A. Current ICRU Definitions of Volumes: Limitations and Future Directions. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol 14, No 1 (January), pp. 27-40, 2004.

Riboldi M., Orecchia R., Baroni G., Real-time tumour tracking in particle therapy: technological developments and future perspectives. *Lancet Oncol.*, 13, pp. e383–91, 2012.

Richmond N.D., Pilling K.E., Peedell C., Shakespeare D., Walker C.P. Positioning accuracy for lung stereotactic body radiotherapy patients determined by on-treatment cone-beam CT imaging. *The British Journal of Radiology*, 85, 819–823, 2012.

Rit S., Wolthaus J.W., van Herk M., Sonke JJ. On-the-fly motion-compensated cone-beam CT using an a priori model of the respiratory motion. *Med. Phys.*, 36, pp. 2283-2296, 2009.

Rong Y., Walston S., Welliver M.X. Chakravarti A., Quick A.M. Improving Intra-Fractional Target Position Accuracy Using a 3D Surface Surrogate for Left Breast Irradiation Using the Respiratory-Gated Deep-Inspiration Breath-Hold Technique. *PLoS ONE*, 9(5), e97933, 2014.

Saito T., Matsuyama T., Toya R., Fukugawa Y., Toyofuku T., Semba A., Oya N. Respiratory Gating during Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer Reduces Tumor Position Variability. *PLoS ONE*, Vol. 9, Issue 11, pp. e112824, 2014.

Schulz-Ertner D., Jäkel O., Schlegel W. Radiation Therapy With Charged Particles. *Semin. Radiat. Oncol.*, 16, pp. 249-259, 2006.

Schweikard A., Shiomi H., Adler J. Respiration tracking in radiosurgery. *Med. Phys.*, 31(10), 2004.

Seregni M., Cerveri P., Riboldi M., Pella A., Baroni G. Robustness of external/internal correlation models for real-time tumor tracking to breathing motion variations. *Phys. Med. Biol.*, 57, 7053–7074, 2012.

Seregni M., Pella A., Riboldi M., Orecchia R., Cerveri P., Baroni G. Real-time tumor tracking with an artificial neural networks-based method: A feasibility study. *Physica Medica*, 29, pp. 48-59, 2013.

Shirato H., Seppenwoolde Y., Kitamura K., Onimura R., Shimizu S. Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin. Radiat. Oncol.*, 14, pp. 10-18, 2008.

Sonke JJ., Lambert Z., Remeijer P., van Herk M. Respiratory correlated cone beam CT. *Med. Phys.*, 32 (4), pp. 1176-1186, 2005.

Stroom J.C., Heijmen B.J.M. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiotherapy and Oncology*, 64, 75–83, 2002.

Torshabi A.E., Pella A., Riboldi M., Baroni G. Targeting Accuracy in Real-Time Tumor Tracking via External Surrogates: A Comparative Study. *Technol. Cancer Res. Treat.*, 9, pp. 551-562, 2010.

Tsujii H., Kamada T., Baba M., Tsuji H., Kato H., Kato S., Yamada S., Yasuda S., Yanagi T., Kato H., Hara R., Yamamoto N., Mizoe J. Clinical advantages of carbon-ion radiotherapy. *New Journal of Physics*, 10, 075009 (16pp), 2008.

Underberg R.W.M., Lagerwaard F.J., Slotman B.J., Cuijpers J.P., Senan S. Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Volume 63, Issue 1, pp. 253-260, 2005.

van Herk M. Errors and Margins in Radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol 14, No 1 (January), pp. 52-64, 2004.

Wink N.M., Pankin C., Solberg T.D. Phase versus amplitude sorting of 4D CT data. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 7, pp. 77-85, 2006.

Zitová B., Flusser J. Image registration methods: a survey. *Image and Vision Computing*, 21, 977–1000, 2003.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare il Professor Marco Riboldi per avermi dato l'opportunità di svolgere questo lavoro di tesi e per la sua costante disponibilità. Un ringraziamento particolare è rivolto alla Dott.ssa Aurora Fassi per tutta la collaborazione, l'aiuto e i consigli che mi ha fornito, ogni giorno, nello svolgimento di questa attività.